



RAPPORT
ANNUEL 2008

IPSEN

65

quai
Georges Gorse



IPSEN

RAPPORT ANNUEL 2008

- 01 PROFIL
- 02 MESSAGE DU PRÉSIDENT
- 04 CHIFFRES CLÉS 2008
- 06 CARNET DE L'ACTIONNAIRE
- 08 IPSEN DANS LE MONDE

- 10 STRATÉGIE
 - 12 Introduction
 - 14 Principaux programmes de Recherche et Développement
 - 16 Croissance des domaines thérapeutiques ciblés
 - 18 Expansion géographique
 - 20 Optimisation des produits de médecine générale

- 22 ACTIVITÉS
 - 24 Savoir-faire
 - 26 Cycle du médicament
 - 28 Oncologie
 - 32 Endocrinologie
 - 36 Neurologie
 - 39 Hématologie
 - 41 Médecine générale

- 44 RESPONSABILITÉ SOCIALE ET ENVIRONNEMENTALE
 - 46 Gouvernance
 - 48 Ressources humaines
 - 50 Actions solidaires
 - 52 Fondation Ipsen
 - 54 Environnement, santé, sécurité

- 56 ÉLÉMENTS FINANCIERS CONSOLIDÉS

UNE CROISSANCE DE
13,9%
DES PRODUITS DE
MÉDECINE DE SPÉCIALITÉ
EN 2008



LE GROUPE PHARMACEUTIQUE MONDIAL IPSEN A OPTÉ POUR UN MODÈLE DE DÉVELOPPEMENT ORIGINAL AU SERVICE DE L'INNOVATION :

- un engagement dans une politique d'investissements dynamique dans la Recherche et le Développement, notamment en biotechnologie (peptides, protéines, stéroïdes, formes à libération prolongée);
- une spécialisation dans quatre domaines thérapeutiques à forte valeur ajoutée (oncologie, endocrinologie, neurologie, hématologie) et une présence historique en médecine générale;
- une politique active de partenariats avec des centres de recherche publique de renom et de grands laboratoires mondiaux, lui permettant de bénéficier de ressources et compétences complémentaires, tout en élargissant son portefeuille de produits.

Ipsen ambitionne ainsi de devenir un acteur de référence au niveau mondial dans ses domaines thérapeutiques ciblés. Il inscrit son développement dans la durée, avec l'objectif de transformer sa connaissance des sciences de la vie en médicaments innovants, au service des médecins et des patients. ■

MESSAGE DU PRÉSIDENT



“LES ACQUISITIONS RÉALISÉES EN 2008, COMME LES AVANCÉES DU PIPELINE

TRÈS RICHE DE MOLÉCULES EN DÉVELOPPEMENT,
ONT RENFORCÉ LA CAPACITÉ D'IPSEN
À METTRE SUR LE MARCHÉ DES SOLUTIONS
THÉRAPEUTIQUES INNOVANTES”

JEAN-LUC BÉLINGARD

L'année 2008 a marqué pour Ipsen un tournant historique : en établissant une présence commerciale directe sur le marché américain, l'entreprise a acquis une nouvelle dimension et se caractérise désormais comme un acteur mondial de la santé et des sciences de la vie. Son engagement durable en Recherche et Développement (R&D), la démonstration de sa capacité à proposer de nouvelles molécules aux marchés internationaux et la qualité de ses performances commerciales et financières constituent les points saillants de cet exercice.

UNE PRÉSENCE COMMERCIALE DIRECTE EN AMÉRIQUE DU NORD

Une étape décisive dans la pénétration du marché américain a été franchie en 2008 avec la prise de contrôle de la totalité du capital de l'entreprise de biotechnologie californienne Tercica et l'acquisition de la filiale américaine de Vernalis Plc. Ipsen commercialise ainsi trois médicaments aux États-Unis : Apokyn® dans la prise en charge de la maladie de Parkinson, Increlex® dans le traitement des retards de croissance liés à un déficit en IGF-I et Somatuline® Depot dans le traitement de l'acromégalie. Avec l'autorisation de mise sur le marché de Dysport™ accordée par la FDA le 29 avril dernier, ce sont quatre produits à fort potentiel qui seront proposés par Ipsen aux médecins et aux patients américains courant 2009. Avec ces transactions, Ipsen bénéficie d'une infrastructure opérationnelle performante sur

le premier marché pharmaceutique mondial, sa plate-forme américaine ayant un potentiel de chiffre d'affaires de plus de 300 millions de dollars en 2012 et proche du milliard de dollars d'ici la fin de la prochaine décennie.

UN ENGAGEMENT DURABLE EN RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

En 2008, les dépenses de R&D du Groupe ont atteint 182,9 millions d'euros, soit environ 19% de son chiffre d'affaires. Le niveau de ces investissements illustre le dynamisme scientifique du Groupe, qui triplera en 2009 le nombre d'études cliniques réalisées sur les molécules de son pipeline dans plus de 1 600 sites dans le monde. L'originalité de la recherche d'Ipsen réside dans la convergence de ses plates-formes technologiques (ingénierie des stéroïdes, des peptides et des protéines, galénique de pointe), qu'il applique à ses domaines thérapeutiques spécialisés (endocrinologie, hématologie, oncologie, neurologie) pour découvrir, développer et mener sur le marché des médicaments hautement différenciés. En hématologie, l'acquisition auprès d'Octagen des actifs liés au facteur VIII porcin recombinant (OBI-1) a donné à Ipsen le contrôle total du développement clinique de cette molécule, dont les résultats des études cliniques de phase II dans le traitement de certains cas d'hémophilie sont très prometteurs. En oncologie, Ipsen dispose d'une expertise spécifique dans la biosynthèse des stéroïdes



et développe le BN 83495, un inhibiteur de l'enzyme sulfatase ayant un large spectre d'indications potentielles, actuellement en phase I dans le cancer du sein postménopause exprimant des récepteurs œstrogéniques et dans le cancer métastatique de la prostate. Cette molécule entrera en 2009 en phase II dans le traitement du cancer de l'endomètre.

En endocrinologie, les résultats positifs de phase II obtenus par Roche et Ipsen avec leur premier dérivé du GLP-1 humain pour administration hebdomadaire ont été présentés en juin 2008 au congrès de l'*American Diabetes Association*. Sur la base de ces résultats positifs, Roche a pris la décision de faire entrer le *taspoglutide* en phase III d'expérimentation clinique, exprimant ainsi sa confiance dans le potentiel de cet antidiabétique très prometteur. Issu de la recherche d'Ipsen, son profil scientifique et technologique montre d'importants bénéfices médicaux et des caractéristiques hautement différentiantes par rapport aux autres produits de sa classe. Par ailleurs, avec la prise de contrôle de *Tercica*, Ipsen a significativement enrichi son portefeuille de R&D en endocrinologie.

Enfin, Ipsen a synthétisé un composé chimérique innovant, le BIM 23A760, qui associe un analogue de la somatostatine et un agoniste de la dopamine pour atteindre un effet thérapeutique synergique dans le traitement des adénomes hypophysaires, tels que l'acromégalie, et des tumeurs neuroendocriniennes.

LE RENOUVELLEMENT DU PORTEFEUILLE DE MÉDICAMENTS COMMERCIALISÉS

Le dynamisme du pipeline ainsi que de nouvelles alliances permettront au Groupe, sous brève échéance, de porter de nouveaux médicaments sur le marché.

C'est ainsi qu'en mai 2008, la Commission européenne a accordé l'autorisation de mise sur le marché d'*Adenuric*® (*febuxostat*) dans le traitement de l'hyperuricémie chronique chez les patients souffrant de goutte,

une pathologie particulièrement invalidante.

De même, en oncologie, le processus d'enregistrement en Europe de la formulation à libération prolongée sur six mois de *Décapeptyl*® dans le traitement du cancer localement avancé ou métastatique hormono-dépendant de la prostate a débuté en septembre 2008.

En neurologie, la FDA a accordé le 29 avril dernier l'autorisation de mise sur le marché de *Dysport*™, notre toxine botulique de type A, dans le traitement de la dystonie cervicale et en médecine esthétique. Enfin, notre toxine botulique *Azzalure*® a obtenu en février 2009 le feu vert collectif des autorités de santé de 15 pays européens pour procéder à la délivrance des autorisations nationales de mise sur le marché dans l'indication esthétique du traitement des rides intersourcilières. Les autorités nationales en Europe ont d'ores et déjà accordé l'AMM à *Azzalure*® dans certains pays comme le Royaume-Uni, le Danemark, le Portugal ou la France.

UNE CONFIRMATION DE LA QUALITÉ DE NOS PERFORMANCES COMMERCIALES ET FINANCIÈRES

En 2008, les revenus d'Ipsen ont, pour la première fois, dépassé la barre symbolique du milliard d'euros, tandis que le chiffre d'affaires progressait de 8,2% sur un an sur une base comparable, soit un rythme presque deux fois plus rapide que celui de la croissance mondiale du marché pharmaceutique, et que la marge opérationnelle s'établissait à 21,6%. Ainsi, dans un contexte de dépression économique mondiale, Ipsen confirme sa capacité à accroître ses parts de marché et à diversifier ses moteurs de croissance, notamment grâce à son expansion géographique. Ces succès reflètent l'implication quotidienne des 4200 salariés du Groupe, auxquels je tiens à exprimer ici ma gratitude, ainsi qu'au soutien stratégique du Conseil d'Administration, dont la vision de long terme est un atout significatif pour construire la croissance du futur. ■

CHIFFRES CLÉS 2008



PRODUIT DES ACTIVITÉS ORDINAIRES* (EN M€)

2008 : **1 038,1**



2007 : **993,8**



2006 : **945,3**



En 2008, les revenus d'Ipsen ont pour la première fois dépassé la barre symbolique du milliard d'euros.

DÉPENSES DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT (EN M€)

2008 : **182,9**



2007 : **184,7**



2006 : **178,3**



Les dépenses de R&D ont atteint 182,9 millions d'euros sur l'exercice 2008, soit 18,8% du chiffre d'affaires, à comparer à 184,7 millions d'euros en 2007, soit 20,1% du chiffre d'affaires, où des dépenses importantes avaient été engagées pour préparer les inspections de la FDA dans le cadre des dossiers d'enregistrement de Dysport™ et de Somatuline® Depot aux États-Unis. Hors dépenses de développement industriel et effets de change, les dépenses de R&D pharmaceutiques du Groupe ont augmenté de 11,1% d'une année sur l'autre.

RÉSULTAT OPÉRATIONNEL (EN M€)

2008 : **180,1**



2007 : **208,9**



2006 : **187,2**



En 2008, le résultat opérationnel publié s'est élevé à 180,1 millions d'euros, représentant 18,5% du chiffre d'affaires. Hors impact de ses acquisitions nord-américaines, la marge opérationnelle s'est élevée à 21,6% du chiffre d'affaires du Groupe.

CHIFFRE D'AFFAIRES (EN M€)

2008 : **971,0**



2007 : **920,5**



2006 : **861,7**



En 2008, le chiffre d'affaires du Groupe sur une base comparable (hors ventes consolidées des acquisitions nord-américaines, hors ventes de Ginkor Fort® et à taux de change constant) a fortement progressé, de 8,2% d'une année sur l'autre.

RÉSULTAT CONSOLIDÉ (EN M€)

2008 : **147,2**



2007 : **150,6**



2006 : **144,0**

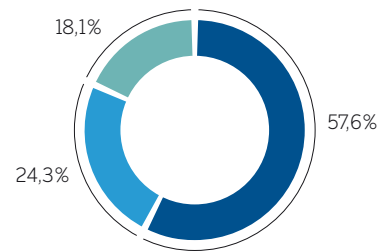


Le résultat consolidé (part attribuable aux actionnaires d'Ipsen SA) est resté stable en 2008 par rapport à 2007.

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

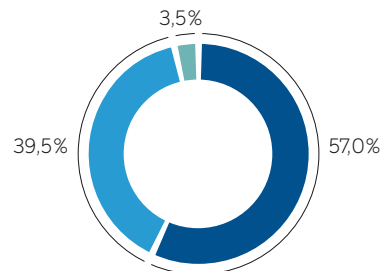


CHIFFRE D'AFFAIRES PAR ZONES GÉOGRAPHIQUES



- Principaux pays d'Europe de l'Ouest 57,6 %
 - France 34,4 %
 - Italie 7,2 %
 - Espagne 6 %
 - Allemagne 5,6 %
 - Royaume-Uni 4,4 %
- Autres pays d'Europe 24,3 %
- Reste du monde 18,1 %

CHIFFRE D'AFFAIRES PAR DOMAINES THÉRAPEUTIQUES



- Médecine de spécialité 57,0 %
 - Oncologie 25,6 %
 - Endocrinologie 16,5 %
 - Neurologie 14,9 %
- Médecine générale 39,5 %
 - Gastro-entérologie 18,8 %
 - Troubles cognitifs 11,2 %
 - Cardio-vasculaire 8,0 %
 - Autres 1,5 %
- Activité liée aux médicaments 3,5 %
(vente de principes actifs et de matières premières)

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

	2008	2007	variation 2008/2007
Décapeptyl®	247,7	235,1	5,4%
Dysport™	142,5	128,7	10,7%
Somatuline®	120,6	103,6	16,4%
Tanakan®	109,2	119,3	-8,5%
Smecta®	93,2	88,9	4,8%
Nisis® et Nisisco®	57,7	53,7	7,5%
Forlax®	53,8	51,8	3,8%
NutropinAq®	32,5	23,7	37,1%

CARNET DE L'ACTIONNAIRE

COTATION : Compartiment A du marché
Eurolist by Euronext™

CODE ISIN : FR 0010259150

SYMBOLE : IPN

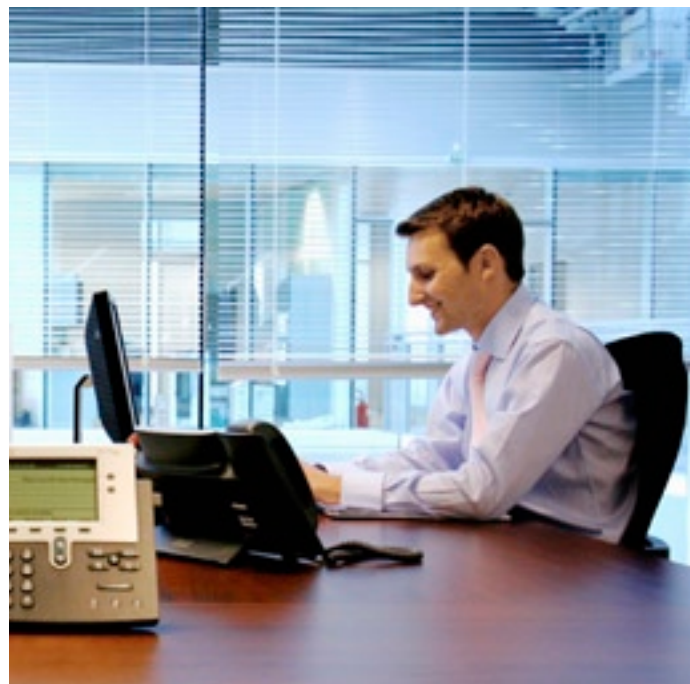
DÉNOMINATION FTSE : 486 – Pharmacie

SECTEUR D'ACTIVITÉ ICB : 4577 – Pharmacie

VALEUR NOMINALE : 1 euro

PREMIÈRE COTATION : 7 décembre 2005

RELATIONS INVESTISSEURS : David Schilansky, Pierre Kemula
investor.relations@ipsen.com



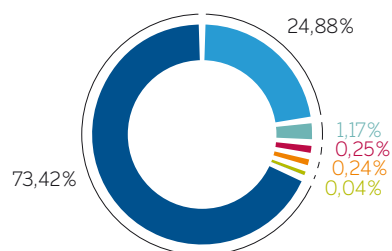
CALENDRIER FINANCIER 2009⁽¹⁾

29 janvier	Chiffre d'affaires 2008
2 mars	Résultats 2008
28 avril	Chiffre d'affaires du 1 ^{er} trimestre 2009
4 juin	Assemblée générale des actionnaires
12 juin	Paielement du dividende 2008 ⁽²⁾
28 août	Chiffre d'affaires et résultats du 1 ^{er} semestre 2009
29 octobre	Chiffre d'affaires des 9 premiers mois 2009

(1) Ce calendrier est indicatif et le Groupe se réserve le droit de modifier les dates mentionnées ci-dessus s'il le jugeait nécessaire.

(2) Sous condition d'approbation par l'Assemblée générale du 4 juin 2009.

RÉPARTITION DU CAPITAL au 31 décembre 2008



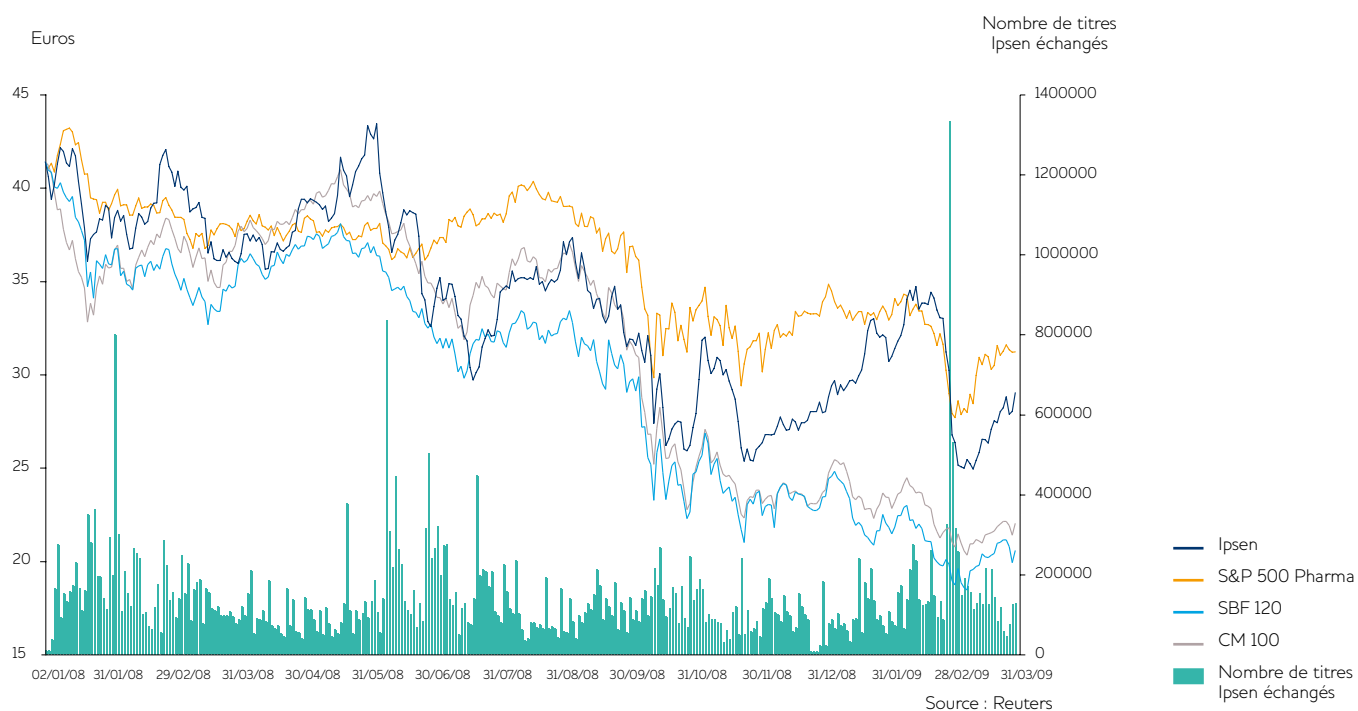
■ Mayroy **73,42%**
 ■ Public **24,88%**
 ■ Actions propres **1,17%**
 ■ Salariés **0,25%**
 ■ Autres nominatifs **0,24%**
 ■ Administrateurs **0,04%**



1,75€

RÉSULTAT DILUÉ PAR ACTION
(SUR LA BASE DU NOMBRE MOYEN
D'ACTIONS EN CIRCULATION)

COMPARAISON DE L'ÉVOLUTION DU COURS DE L'ACTION IPSEN AVEC CELLE DES PRINCIPAUX INDICES BOURSIERS du 2 janvier 2008 au 31 mars 2009 (rebasé sur le cours de l'action Ipsen au 2 janvier 2008)

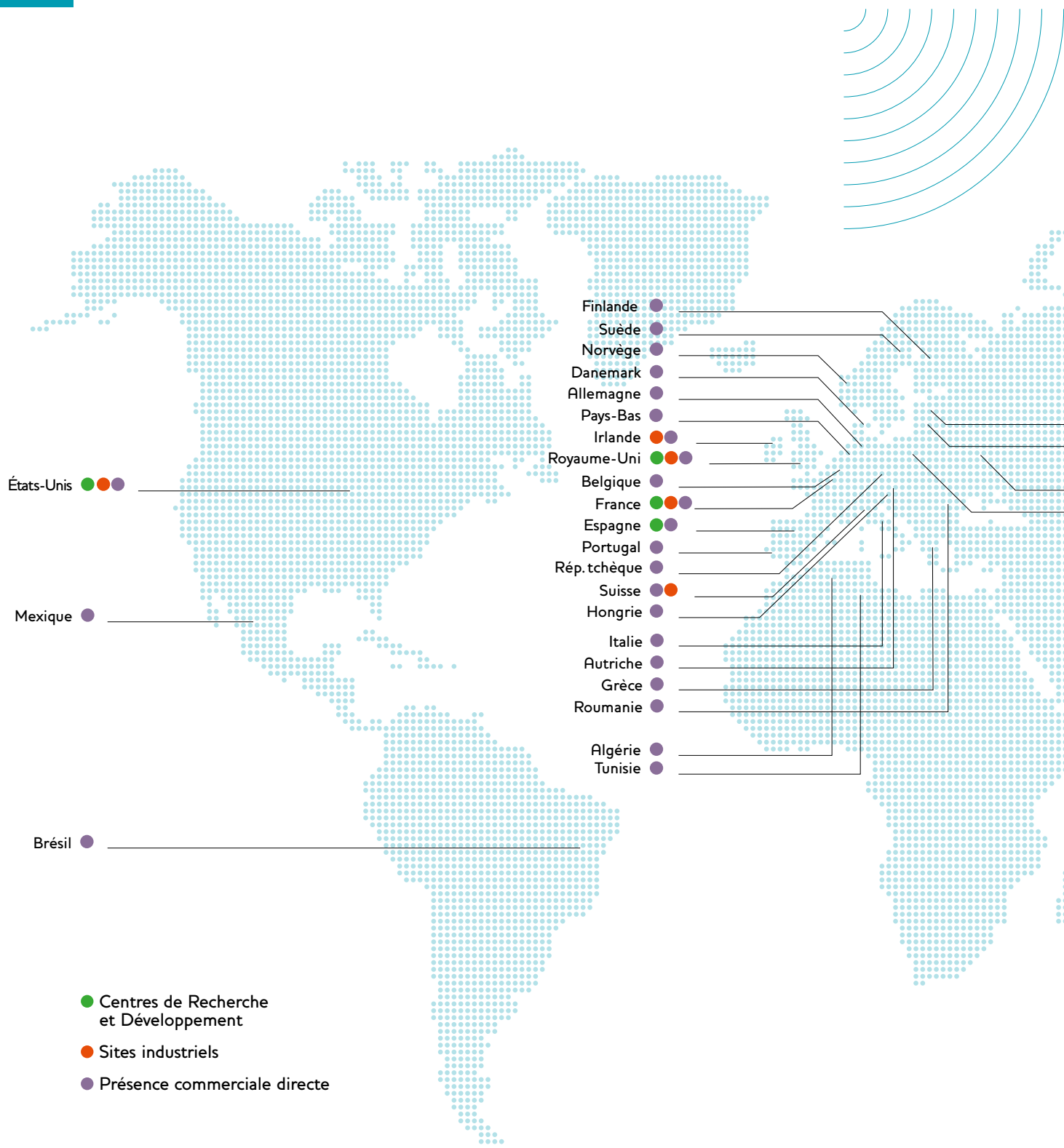


Les titres Ipsen sont admis au service de règlement différé (SRD) depuis le 28 mars 2007.
Depuis le 24 décembre 2007, l'action d'Ipsen fait partie de l'indice de référence SBF 120.

ÉVOLUTION DU COURS DE BOURSE DE L'ACTION IPSEN entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 mars 2009

Cours de l'action moyen	33,81 €
Plus haut	43,27 €
Plus bas	24,94 €
Variation en % (entre le cours le plus haut et le cours au 1 ^{er} janvier 2008)	6,9%
Nombre moyen d'actions négociées par jour	141 437

IPSEN DANS LE MONDE





PRODUCTION ET APPROVISIONNEMENT AU SERVICE DE L'EXCELLENCE

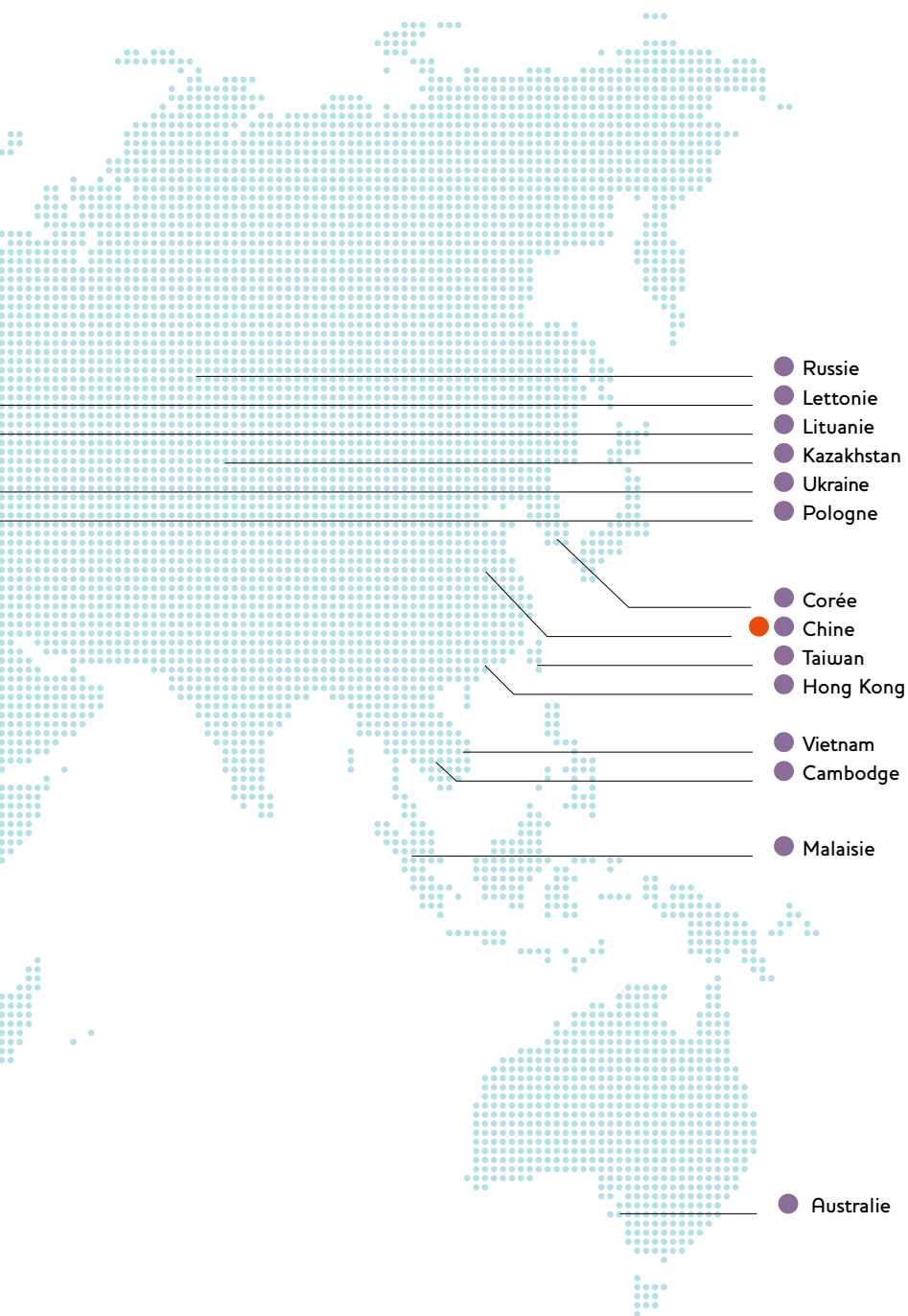
Ipsen dispose de sites de production en France, au Royaume-Uni, en Irlande, en Suisse, en Chine et aux États-Unis, ainsi que de plantations et stations de séchage de feuilles en France, en Chine et aux États-Unis.

Chacun des sites de fabrication du Groupe est consacré à une technologie particulière afin d'optimiser son efficacité opérationnelle. Par exemple, le site de Dublin (Irlande) est dédié à la purification et à la formulation des peptides, tandis que celui de Dreux (France) se consacre à la fabrication et au conditionnement de grands volumes de formulations orales.

Par ailleurs, Ipsen a adopté un processus d'amélioration continue de la productivité de ses procédés de fabrication.

Le travail en amont des équipes de production avec celles du développement ou de la recherche permet un enrichissement mutuel.

Cette intégration est nécessaire pour améliorer la qualité du produit, garantir la sécurité du patient et développer les méthodes de fabrication les plus performantes dans une logique d'optimisation des coûts.



UNE PRÉSENCE COMMERCIALE DIRECTE DANS PRÈS DE

40 pays

DES MÉDICAMENTS COMMERCIALISÉS DANS PLUS DE

100 pays

PRÈS DE
19%
DU CHIFFRE
D'AFFAIRES
CONSACRÉ
À LA R&D
EN 2008



STRATÉGIE

En développant sa présence à travers le monde, notamment aux États-Unis, en renforçant son portefeuille de molécules dans ses quatre domaines de médecine de spécialité et en menant une politique active de partenariats et d'alliances commerciales, Ipsen se donne les moyens d'une croissance forte et durable. Cette stratégie est soutenue par une politique de Recherche et Développement dynamique à laquelle Ipsen a consacré en 2008 près de 19% de son chiffre d'affaires.

STRATÉGIE INTRODUCTION



Ipsen déploie sa stratégie selon trois axes prioritaires : la croissance dans ses domaines de médecine de spécialité, l'expansion géographique et l'optimisation du portefeuille de produits de médecine générale.

TROIS OBJECTIFS AU SERVICE D'UNE MÊME AMBITION

Au service des patients, Ipsen bénéficie d'un portefeuille compétitif et cohérent de molécules dans quatre domaines thérapeutiques ciblés : l'oncologie, l'endocrinologie, la neurologie et l'hématologie. Son modèle de développement original repose également sur l'optimisation de produits de médecine générale, qui permettent notamment de financer les activités de Recherche et de Développement du Groupe. La recherche est en effet au cœur des activités et de l'organisation d'Ipsen, qui consacre chaque année environ 19% de son chiffre d'affaires à la R&D. La division "Découverte et Innovation" se consacre à la recherche de nouvelles entités chimiques dans le domaine des peptides et des protéines. Qu'il s'agisse de molécules issues de la recherche interne ou d'opérations d'accords et de partenariats, la division "Corporate Development" a pour but d'amener jusqu'au marché et de valoriser au niveau mondial un portefeuille de produits solide et diversifié. Gage d'efficacité, sous cette même entité sont réunis le développement préclinique,

clinique et pharmaceutique, ainsi que le *business development* (accords et licences), les affaires réglementaires et les affaires juridiques.

HOMÉOSTASIE : RESTAURER L'ÉQUILIBRE PHYSIOLOGIQUE

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

L'approche d'Ipsen vis-à-vis de ces pathologies consiste à restaurer l'équilibre physiologique à des niveaux précis et appropriés en accroissant ou en supprimant des fonctions biologiques. Par exemple, de nombreux troubles staturaux ou endocrino-métaboliques, de même que l'hémostasie ou les lésions tissulaires ou organiques, résultent d'un déficit fonctionnel en facteurs de croissance, comme l'hormone de croissance ou l'IGF-I, en peptides gastro-intestinaux, comme le GLP-1 ou la ghréline, en agents hémostatiques, comme le facteur VIII... La recherche d'Ipsen a pour objectif de compenser ces déficits par des substances analogues aux effecteurs biologiques naturels.

(suite p. 14)



Séminaire du 19 janvier 2009 sur les grands enjeux de la biomédecine.
De g. à d. : J.-L. Bélingard, S. Dehaene, F. Gage, I. Verma, J. Hoffmann, I. Robinson, N. Le Douarin, M. Bishop (prix Nobel), J.-P. Changeux, E. Kandel (prix Nobel) et R. Guillemin (prix Nobel)

IPSEN, UN ENGAGEMENT AUPRÈS DE LA COMMUNAUTÉ SCIENTIFIQUE

À l'occasion de son installation dans son nouveau siège social de Boulogne-Billancourt, Ipsen a organisé le 19 janvier 2009 un colloque scientifique – “*Creating the future: New challenges in biology and medicine*” – d'envergure internationale consacré aux principaux défis de la recherche biologique et médicale.

Les avancées scientifiques récentes ont révolutionné le champ des connaissances, mais ont également révélé l'incroyable complexité des mécanismes physio-pathologiques en œuvre notamment dans le cancer, les maladies du cerveau, les perturbations du système immunitaire ou des régulations endocrines. La compréhension de ces mécanismes représente non seulement un défi majeur pour l'avenir du progrès médical, mais aussi une obligation éthique. Acteur de recherche de premier plan, Ipsen est partie prenante de la révolution biologique en cours et accompagne la recherche fondamentale. Cet événement unique a réuni des autorités internationales ayant contribué aux avancées majeures de la recherche au cours des dernières décennies : Michael Bishop, doyen de l'université de Californie à San Francisco et lauréat du prix Nobel pour la découverte des oncogènes, qui a révolutionné la recherche sur le cancer; Jules Hoffmann, ancien président de l'Académie des sciences, à l'origine de la découverte de l'immunité innée; Inder Verma, du *Salk Institute*, qui compte parmi les pères de la thérapie génique; Fred Gage, du *Salk Institute*, qui a découvert les cellules souches dans le cerveau

humain; Iain Robinson du *National Institute for Medical Research*, pionnier de la recherche sur les hormones de l'hypothalamus; Eric Kandel, de l'université Columbia à New York et prix Nobel pour ses travaux sur la mémoire, ainsi que Stanislas Dehaene, professeur au Collège de France, dont les recherches ouvrent de nouvelles pistes pour la compréhension de la conscience humaine.

La réunion, présidée par deux personnalités de premier plan de la science française, Jean-Pierre Changeux, membre de l'Académie des sciences et à l'origine de travaux fondamentaux sur les récepteurs de l'acétylcholine, et Nicole Le Douarin, pionnière des recherches en embryologie et secrétaire perpétuelle de l'Académie des Sciences, a rassemblé, en outre, des chercheurs qui ont participé de façon magistrale à l'évolution des connaissances, notamment le Pr Roger Guillemin, prix Nobel de médecine et directeur du *Salk Institute* avec lequel Ipsen a signé d'importants accords de collaboration.

Jean-Luc Bélingard, Président du Groupe Ipsen, a déclaré lors de ce colloque : «*Nous sommes très fiers d'accueillir dans le nouveau siège social d'Ipsen des personnalités ayant tant marqué le paysage international des sciences de la vie. La très haute tenue de ce colloque illustre l'engagement durable de notre Groupe auprès de la communauté universitaire pour relever les nouveaux défis de la biomédecine. Face à l'immensité des attentes thérapeutiques insatisfaites, le combat pour la santé nécessite une collaboration forte où tous les acteurs, du monde universitaire à l'industrie pharmaceutique, doivent participer.*»

Ipsen,

UN ENGAGEMENT AUPRÈS DE LA COMMUNAUTÉ SCIENTIFIQUE POUR RELEVER LES DÉFIS DE LA BIOMÉDECINE



STRATÉGIE INTRODUCTION

(suite de la p. 12)

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

RECHERCHE TRANSLATIONNELLE : UNE INTERFACE ENTRE L'INNOVATION ET LE DÉVELOPPEMENT

La division "Découverte et Innovation" est composée notamment d'une équipe dédiée à la recherche translationnelle, qui constitue une interface entre innovation et développement. Les molécules les plus prometteuses, issues de la découverte, sont soumises à des tests rigoureux qui vont leur permettre d'être développées au niveau clinique. Au sein du Groupe, plus de 70 experts en biologie fondamentale, pharmacologie, toxicologie, méthodes analytiques et chimiques travaillent à la recherche translationnelle. Le premier objectif consiste à limiter les risques d'échec lors de l'expérimentation clinique, étape la plus coûteuse du développement d'un médicament.

Autre mission pour ces équipes de chercheurs : travailler sur les molécules en développement ou commercialisées afin de trouver de nouvelles indications thérapeutiques. Cette approche permet de déterminer dans quels domaines il faut investir en priorité et en cohérence avec la gamme de produits déjà développée, tout en répondant à des attentes thérapeutiques insatisfaites. Entre huit et quinze années sont nécessaires pour qu'une molécule passe toutes les étapes de tests et d'essais cliniques avec – au-delà de leur capacité à atténuer les symptômes ou guérir la maladie – des exigences très élevées en matière de réduction d'effets indésirables et de toxicité.

Diversifié et réparti de manière homogène entre les différentes phases cliniques, le portefeuille de R&D assure l'avenir des domaines thérapeutiques ciblés du Groupe. ■

PRINCIPAUX PROGRAMMES DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT*

Préclinique

Oncologie

BIM 46187

Agent anticancéreux, signalisation des protéines G

INHIBITEURS DE PHOSPHATASES
CDC25

Agent anticancéreux (inhibiteur de cycle cellulaire)

ANGIOMATES (STX 140)

Agents anticancéreux,
antitubuline/antiangiogénique

Endocrinologie

AGONISTES DE LA MSH SPÉCIFIQUE
POUR LE RÉCEPTEUR MC4

Maladies métaboliques (obésité)

AGONISTES DE LA GHRÉLINE (BIM 28131)

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

HORMONE DE CROISSANCE HUMAINE
RECOMBINANTE

Nouvelle formulation

INHIBITEURS DE L'ENZYME 11 β HSD

Traitement des syndromes métaboliques

GIP

Traitement des désordres métaboliques
et du diabète

* au 30 avril 2009

Phase I

Oncologie

BN 83495 (STX 64)

Cancer du sein postménopause
exprimant des récepteurs œstrogéniques

ÉLOMOTÉCAN (BN 80927)

Cancers métastatiques avancés

Phase II

Oncologie

DIFLOMOTÉCAN (BN 80915)

Cancers métastatiques avancés

Endocrinologie

ASSOCIATION IGF-I ET HORMONE
DE CROISSANCE HUMAINE
RECOMBINANTE

Petite taille

ASSOCIATION IGF-I ET HORMONE
DE CROISSANCE HUMAINE
RECOMBINANTE

Déficit en hormone de croissance
chez l'adulte

BIM 23A760

Traitement symptomatique des tumeurs
hypophysaires et neuroendocriniennes

Hématologie

OBI-1

Hémostase

(phase II terminée)

Phase III

Oncologie

DÉCAPEPTYL®

Thérapie hormonale combinée pour
le cancer du sein préménopause

DÉCAPEPTYL®

Formulation à libération prolongée
sur une durée de six mois
(enregistrement en cours)

CITRATE DE TORÉMIFÈNE

Traitement des effets secondaires liés
à l'hormonothérapie antiandrogénique
(phase III terminée)

Endocrinologie

SOMATULINE® AUTOGEL®

Coadministration avec le pegvisomant

SOMATULINE® AUTOGEL®

Traitement des tumeurs
neuroendocriniennes asymptomatiques

INCRELEX®

Déficit primaire en IGF-I dans des formes
moins sévères

TASPOGLUTIDE (R1583/BIM 51077)

Diabète de type 2

(en partenariat avec Roche)

Autre programme

TANAKAN®

Altérations cognitives liées au vieillissement

STRATÉGIE CROISSANCE DES DOMAINES THÉRAPEUTIQUES CIBLÉS



Moteur de la croissance, la Recherche et le Développement de nouveaux médicaments de spécialité sont au cœur des activités d'Ipsen. La signature de partenariats et d'accords offre au Groupe des ressources complémentaires pour conforter cette dynamique d'innovation.

L'EXPERTISE TECHNOLOGIQUE POUR PRÉPARER LE FUTUR

En 2008, le chiffre d'affaires des produits de médecine de spécialité a atteint 553,1 millions d'euros, en croissance de 13,9% hors effets de change. Il représente 57% du chiffre d'affaires consolidé du Groupe contre 53,6% en 2007. En 2012, il devrait représenter 70% du chiffre d'affaires total.

Cette stratégie de croissance est aujourd'hui caractérisée par :

- la mise sur le marché, au niveau mondial, d'un portefeuille compétitif et cohérent de nouvelles molécules ayant pour origine tant l'effort de recherche interne que les activités d'alliances et de partenariats;
- un investissement dans le développement des médicaments existants pour étendre le champ de leurs indications, par exemple pour Somatuline® Depot aux États-Unis dans le traitement symptomatique des tumeurs neuroendocriniennes.

L'année 2008 a été particulièrement riche pour Ipsen en termes de nouveaux développements. Outre la commercialisation en Europe d'Increlex® ainsi que l'acquisition des droits d'Apokyn® en Amérique du Nord et d'OBI-1, des avancées significatives ont été réalisées dans le développement du portefeuille de R&D. Ainsi, les résultats positifs de l'étude de phase III sur le citrate de torémifène dans le traitement du cancer de la prostate devraient permettre le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché en Europe. Le taspoglutide (analogue du GLP-1), molécule utilisée pour la régulation de la glycémie et développée par Roche, est désormais en phase III d'essais cliniques depuis le second semestre 2008. Autre avancée très prometteuse : le BIM 23A760 pourrait se révéler beaucoup plus puissant que les molécules existantes pour le traitement de l'acromégalie. Quant à la nouvelle formulation de Décapeptyl® 6 mois, la demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée en septembre dernier en Europe. ■



L'HÉMOPHILIE REJOINT LES DOMAINES THÉRAPEUTIQUES CIBLÉS PAR IPSEN

Ipsen dispose d'une compétence historique dans le domaine de l'hémostase (coagulation sanguine). Les recherches du Groupe lui ont permis de conclure des partenariats avec l'université Emory (États-Unis) et la société Octagen afin de développer une version recombinante du facteur VIII porcin en utilisant la plate-forme d'ingénierie des protéines du Groupe. OBI-1 est fabriqué par le Groupe dans son unité de biotechnologie de Boston. Ce produit est destiné au traitement des hémophilies congénitales et acquises, réfractaires au facteur VIII humain. En 2008, le Groupe a acheté à Octagen l'ensemble des droits de propriété industrielle relatifs à OBI-1. Ainsi, Ipsen détient les droits commerciaux dans le monde entier pour ce produit très innovant, dont les résultats des études cliniques de phase II sont très prometteurs.

LA MÉDECINE DE SPÉCIALITÉ
REPRÉSENTE

57%

DU CHIFFRE D'AFFAIRES
CONSOLIDÉ 2008

UNE CROISSANCE DE

13,9%

DU CHIFFRE D'AFFAIRES
EN MÉDECINE DE
SPÉCIALITÉ EN 2008

STRATÉGIE EXPANSION GÉOGRAPHIQUE

Siège des opérations commerciales
américaines (Brisbane, Californie)



Acquisitions de Tercica, de la filiale américaine de Vernalis et des actifs relatifs à OBI-1 : en 2008, Ipsen a réalisé trois opérations majeures dans sa stratégie d'expansion géographique en Amérique du Nord. Le Groupe développe ainsi sa présence commerciale aux États-Unis, le plus vaste marché pharmaceutique du monde.

À LA CONQUÊTE DU MARCHÉ NORD-AMÉRICAIN

La conquête du marché américain est une stratégie de longue date pour Ipsen, implanté aux États-Unis depuis 1976 avec son centre de R&D situé près de Boston. Le Groupe y a noué de multiples partenariats avec des sociétés et institutions de renommée internationale installées dans le pays. Sa stratégie de croissance a pris un nouvel élan en 2008 grâce au déploiement de projets visant à commercialiser directement ses produits thérapeutiques ciblés en Amérique du Nord, qui représente la moitié du marché pharmaceutique mondial.

POSITIONNEMENT MONDIAL

Cette volonté de positionner Ipsen comme une entreprise mondiale s'est traduite aux États-Unis par l'alliance avec Medicis en 2006 pour la toxine botulique en médecine esthétique, l'autorisation

de mise sur le marché de Somatuline® Depot en 2007, l'acquisition de la filiale américaine de Vernalis en juillet 2008 et l'acquisition finale de Tercica en octobre de la même année. Au-delà du marché nord-américain, Ipsen développe ses activités sur plusieurs marchés émergents : la Chine, la Russie, l'Amérique latine avec notamment l'ouverture de filiales dans certains pays comme le Brésil.

PLATE-FORME COMMERCIALE DE HAUT NIVEAU AUX ÉTATS-UNIS

Aux États-Unis, Ipsen commercialise Increlex®, utilisé dans le traitement des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent présentant un déficit de facteur de croissance insulino-mimétique, et Somatuline® Depot, destiné au traitement de l'acromégalie, une maladie rare due à une sécrétion excessive de l'hormone de croissance. Il y commercialise également Apokyn®, indiqué dans le traitement des épisodes "off" de la maladie de Parkinson à un stade avancé. Le Groupe bénéficie ainsi d'une solide base de lancement en neurologie pour Dysport™ aux États-Unis, dont l'autorisation de mise sur le marché a été accordée le 29 avril 2009 par la FDA.

Par ailleurs, afin d'optimiser l'organisation et d'offrir aux clients plus de cohérence et de lisibilité, l'ensemble des équipes commerciales d'Ipsen sont



UNE CROISSANCE SOUTENUE
À L'INTERNATIONAL:

+13,9%

HORS EFFETS DE CHANGE EN 2008

**Somatuline[®],
Increlex[®] et Dysport[™]**
TROIS PRODUITS MONDIAUX



désormais regroupées près de San Francisco, en Californie. Cette filiale nord-américaine est constituée de deux équipes de vente, d'une infrastructure marketing commune, d'une structure de développement clinique en endocrinologie et en neurologie, d'une équipe réglementaire ainsi que des départements finance, informatique, ressources humaines, juridique et remboursement. ■

STRATÉGIE OPTIMISATION DES PRODUITS DE MÉDECINE GÉNÉRALE



Grâce à des investissements sélectifs en recherche clinique et à des partenariats sur les territoires ciblés, Ipsen optimise le développement de sa médecine générale.

CAPITALISER UNE EXPÉRIENCE HISTORIQUE

En 2008, le chiffre d'affaires des produits de médecine générale a atteint 383,1 millions d'euros, en baisse de 2,6% d'une année sur l'autre. Il représente 39,5% du chiffre d'affaires consolidé du Groupe. Hors vente de Ginkor Fort[®], cédé le 1^{er} janvier 2008, les ventes de médecine générale ont progressé de 3,5% d'une année sur l'autre. Activité historique d'Ipsen, la médecine générale est l'un des piliers de la stratégie du Groupe. Ipsen commercialise notamment quatre produits généralistes : Tanakan[®], Smecta[®], Forlax[®] et Fortrans[®]. La stratégie d'optimisation de ces médicaments, à valeur thérapeutique éprouvée, répond à trois objectifs : maintenir leur compétitivité dans un environnement concurrentiel et réglementaire en évolution constante, créer et innover constamment pour les adapter aux besoins des patients, et apporter ainsi des solutions thérapeutiques actuelles aux grands enjeux de santé publique.

En France, le Groupe assure également la copromotion d'Artotec[®] et d'Exforge[®], ainsi que le comarketing de Nisis[®], Nisisco[®] et Adrovanse[®].

GÉRER LE CYCLE DE VIE DES PRODUITS

Cette stratégie s'appuie sur une approche de la gestion du cycle de vie de ces produits. L'objectif est de développer de nouveaux dosages et de nouvelles formulations, de mener des études cliniques afin de démontrer ses activités dans de nouveaux domaines d'application. Le troisième axe consiste à renforcer les spécifications techniques de ces médicaments en mettant en avant leur composition unique, gage d'efficacité thérapeutique et de sécurité.

2008, UNE ANNÉE RICHE POUR SMECTA[®]

2008 a été une année d'évolutions majeures pour Smecta[®], indiqué dans les diarrhées aiguës et chroniques chez l'adulte et l'enfant. Les spécifications techniques uniques de Smecta[®] ont été améliorées et de nouveaux résultats cliniques ont été diffusés lors de congrès internationaux. Ces évolutions, ainsi que le lancement de l'arôme vanille-orange et d'un nouveau conditionnement,



ÉTUDE GUIDAGE®

Cette étude 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 2800 patients est terminé depuis septembre 2004. Ils seront traités pendant cinq ans.

CROISSANCE DE

4,8%

DU CHIFFRE D'AFFAIRES
DE SMECTA® EN 2008

ont satisfait les attentes des patients et contribué à optimiser la croissance des ventes. Smecta® se développe à l'international, en particulier en Chine, grâce à un système de distribution performant couvrant l'ensemble du territoire et au développement d'une activité scientifique autour des pathologies auxquelles il apporte une solution; la Chine est devenue le premier marché mondial pour Smecta®. ■

PARTENARIAT RENFORCÉ AVEC NOVARTIS

Engagées durant l'année 2008, les discussions entre Ipsen et Novartis ont abouti en janvier 2009 à la signature d'un accord de copromotion en France de l'antihypertenseur Exforge®.

Ce nouveau partenariat renforce les liens entre les deux groupes, qui collaborent déjà depuis 2003 dans le cadre du comarketing en France de Nisis® et Nisisco®, indiqués dans l'hypertension artérielle, première cause de mortalité dans le monde.

Le succès remporté par cette collaboration sur ces deux produits a ainsi conduit à ce nouvel accord permettant de proposer aux prescripteurs et aux patients un médicament à forte valeur ajoutée dans le domaine cardio-vasculaire, qui constitue aujourd'hui une priorité de santé publique.

Ipsen a également conclu avec MSD un accord de comarketing en France concernant Adrovan® (destiné au traitement de l'ostéoporose postménopausique), et a signé avec Pfizer un accord de copromotion d'Artotec®, un anti-inflammatoire non stéroïdien.



PLUS DE

1 Md€

DE REVENUS EN 2008



ACTIVITÉS

Le Groupe s'est forgé une expertise largement reconnue par le corps médical dans chacun des domaines thérapeutiques ciblés (oncologie, endocrinologie, neurologie et hématologie) ainsi qu'en médecine générale.

Grâce à des efforts de R&D internes soutenus par des alliances et des partenariats stratégiques, Ipsen a continué, en 2008, à développer et à valoriser activement son portefeuille de molécules.

ACTIVITÉS SAVOIR-FAIRE



Figurant parmi les groupes pharmaceutiques les plus innovants, Ipsen a consacré en 2008 environ 19% de son chiffre d'affaires à ses programmes de R&D. Si ses équipes de chercheurs s'emploient à découvrir et à développer des molécules nouvelles, elles gèrent également le cycle de vie des produits déjà commercialisés.

DÉCOUVRIR, INNOVER, DÉVELOPPER...

DES PLATES-FORMES TECHNOLOGIQUES POUR DÉCOUVRIR

INGÉNIERIE DES PEPTIDES ET DES PROTÉINES

Opérant principalement dans trois domaines – chimie de synthèse, pharmacologie et biotechnologie –, les chercheurs d'Ipsen, principalement à Boston, modifient de façon sélective la structure de protéines et de peptides d'origine naturelle afin d'améliorer leurs propriétés. Le remplacement de certaines séquences par d'autres peut, en effet, réduire l'antigénicité (reconnaissance par des anticorps existants), la toxicité ou l'immunogénicité (formation de nouveaux anticorps) des peptides et des protéines; il peut aussi augmenter leur durée d'action, leur spécificité ou leur compatibilité avec des formulations à libération contrôlée.

RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Les équipes d'Ipsen à Paris spécialisées dans la recherche translationnelle ont notamment pour mission de faire progresser la connaissance des propriétés moléculaires, pharmacologiques, pharmaco-

dynamiques et pharmacocinétiques de nouvelles entités chimiques ou biologiques candidates au développement dans les domaines de l'oncologie, de l'endocrinologie et de la neurologie.

INGÉNIERIE DES STÉROÏDES

Conduites en étroite collaboration avec l'université de Bath au Royaume-Uni, les recherches d'Ipsen dans ce domaine ont pour objectif de découvrir des inhibiteurs d'enzymes impliquées dans la biosynthèse des hormones stéroïdiennes.

DES PLATES-FORMES TECHNOLOGIQUES INTÉGRÉES POUR INNOVER

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

- la chimie médicinale appliquée à l'ingénierie des stéroïdes, des peptides et des protéines. Chaque plate-forme dispose de sa propre gamme d'outils permettant la modélisation moléculaire en support d'une conception rationnelle, par opposition à un criblage aléatoire systématique;
- et une expertise dans le domaine de la galénique de pointe visant à développer :
 - des agents vectorisés associant un principe actif à un ligand spécifique pour le tissu ciblé et susceptible d'être internalisé, avec pour objectif d'accroître l'efficacité tout en évitant ou en minimisant les

TRIPLEMENT DES ÉTUDES CLINIQUES
PRÉVUES EN 2009 SUR PLUS DE

800 personnes
DÉDIÉES AUX ACTIVITÉS DE R&D

1 600 sites
DANS LE MONDE



effets toxiques sur les tissus non ciblés,
– des systèmes de libération contrôlée pour accroître
la facilité d'utilisation et la qualité de vie des patients.

UNE ORGANISATION CORPORATE DEVELOPMENT POUR ACCÉLÉRER LA MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

Pour enrichir son portefeuille de produits en prenant les meilleures options stratégiques, Ipsen porte un regard global et stratégique sur chaque molécule candidate. Certaines molécules issues de la recherche d'Ipsen sont ainsi développées par le Groupe lui-même, tandis que d'autres sont confiées par des accords de licence à des laboratoires partenaires. Ipsen peut également développer et commercialiser des molécules qui ne sont pas issues de sa recherche, mais qui s'inscrivent parfaitement dans sa stratégie. C'est en optimisant le temps et les ressources employées qu'Ipsen génère la plus forte valeur ajoutée possible, que ce soit sur le plan médical ou économique. Les équipes de développement clinique effectuent ou font effectuer des essais cliniques, le centre de développement pharmaceutique produit des lots destinés à la recherche préclinique et clinique, et le département de pharmacocinétique participe aux essais cliniques en synergie avec les équipes d'innovation galénique. ■

COMPOSÉS CHIMÉRIQUES: LES MOLÉCULES "TOUT EN UN"

Ipsen a développé une expertise poussée dans le développement de "composés chimériques". Également appelés "molécules hybrides", ces composés sont conçus pour être capables d'agir simultanément sur plusieurs cibles moléculaires liées en général à une même pathologie. Moins coûteux et plus rapides à développer que les "cocktails" de médicaments utilisés jusqu'ici pour traiter les pathologies complexes, ils sont surtout potentiellement beaucoup plus efficaces. Ipsen étudie en priorité des composés chimériques susceptibles de générer des synergies, c'est-à-dire d'obtenir un effet allant plus loin qu'une simple addition des différentes propriétés. Autre avantage de ces molécules "tout en un": toutes les fonctions d'une molécule hybride agissent au même endroit et au même moment, alors que les composants des "cocktails" de médicaments peuvent se distribuer de façon très hétérogène au sein du corps humain, avec des pharmacocinétiques sensiblement différentes.

Ipsen figure parmi les tout premiers laboratoires à avoir exploré cette voie. Le projet le plus avancé est la mise au point du BIM 23A760. Combinant des éléments structurels de la somatostatine et de la dopamine, cette molécule pourrait constituer un traitement extrêmement efficace contre la surproduction d'hormones de croissance, voire également d'autres pathologies tumorales. Après avoir réalisé une première synthèse en 2002, l'équipe de chimie médicinale du centre de recherche Ipsen de Boston travaille depuis début 2008 sur une deuxième génération de la molécule BIM 23A760, qui s'avère très prometteuse. Cette équipe étudie également des composés chimériques, dont l'une des fonctions est la vectorisation, qui permet l'acheminement de la molécule jusqu'à l'endroit précis où elle doit agir.

IPSEN EXCELLENCE

En janvier 2008, le Groupe Ipsen a lancé un programme d'excellence opérationnelle visant à optimiser ses performances en systématisant la démarche d'amélioration de ses processus d'achat et de fabrication. Basé sur la méthode Lean Six Sigma, ce programme a commencé par un important volet de formation: trois à quatre mois de formation pour les "spécialistes", une dizaine de jours pour le deuxième niveau d'intervenants.

UNE PORTFOLIO MANAGEMENT TEAM PAR DOMAINE THÉRAPEUTIQUE

Cette organisation transversale, en cinq équipes (oncologie, endocrinologie, neurologie, hématologie et médecine générale) pilotées chacune par un PMT leader, a été mise en place en 2007 et 2008 pour définir avec le Comité de Direction la stratégie de portefeuille d'Ipsen, en coordonner l'exécution et promouvoir au sein du Groupe une vision claire et partagée de cette stratégie.

ACTIVITÉS CYCLE DU MÉDICAMENT

8 à 10 ans

1 à 3 ans

PRÉPARATION DU LANCEMENT DU MÉDICAMENT

AUTORISATION

1 RECHERCHE

Les axes de recherche des entreprises du médicament sont décidés en fonction :

- des avancées de la recherche fondamentale menée dans les laboratoires d'universités, dans les hôpitaux, dans les entreprises
- de l'étude des besoins médicaux exprimés
- d'une stratégie d'entreprise

Chez Ipsen, la division Découverte et Innovation se consacre entièrement à la découverte de nouvelles entités chimiques en déployant une plate-forme d'expertise éprouvée dans l'ingénierie des peptides, des protéines et des stéroïdes, ainsi que dans les galéniques de pointe.

2 ESSAIS PRÉCLINIQUES

Ils associent plusieurs approches afin de sélectionner les molécules qui pourront être testées sur l'homme :

- création de molécules
- constitution d'une base de données
- faisabilité technique
- tests sur les animaux

ESSAIS CLINIQUES

Les essais cliniques sont strictement encadrés par la loi. Trois phases :

- évaluation de la tolérance au médicament sur un petit nombre de volontaires le plus souvent sains (non malades)
- évaluation de l'efficacité du médicament sur un petit nombre de malades (de 100 à 400)
- évaluation du rapport efficacité/tolérance sur plusieurs centaines ou milliers de malades

3

Chez Ipsen, la mission du Corporate Development est d'amener jusqu'au marché un portefeuille cohérent de molécules issu pour une partie des activités internes de découverte et d'innovation et pour l'autre d'opérations d'accords et de partenariats. Le Corporate Development regroupe ainsi le développement préclinique, clinique et pharmaceutique, ainsi que les partenariats, les affaires réglementaires et les affaires juridiques.

4

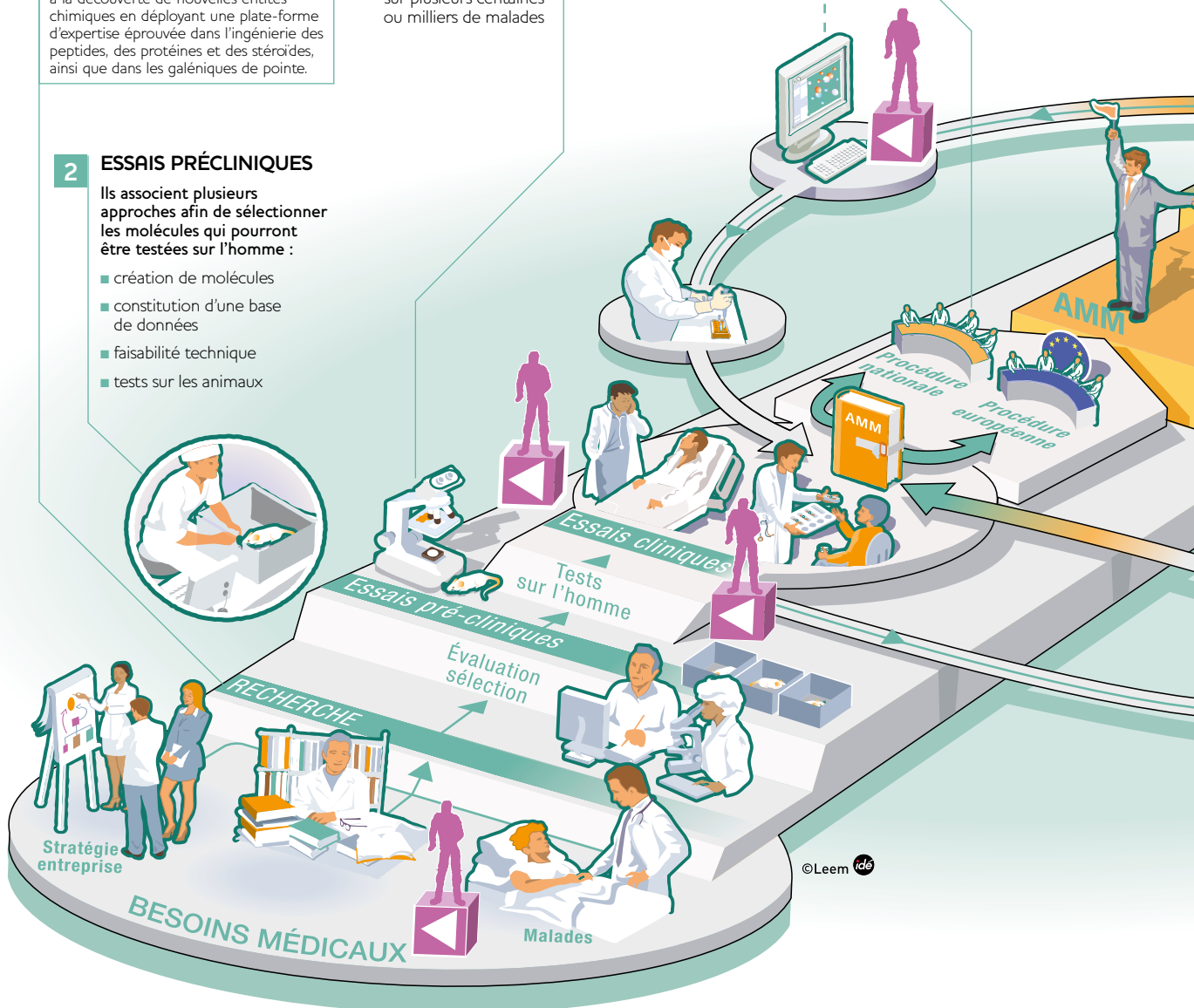
AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Voie nationale

Exemples : l'Afssaps en France (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), la FDA (Food and Drug Administration), aux États-Unis, etc.

Voie européenne

Par l'EMA (European Medicines Agency)



©Leem 

20 ans

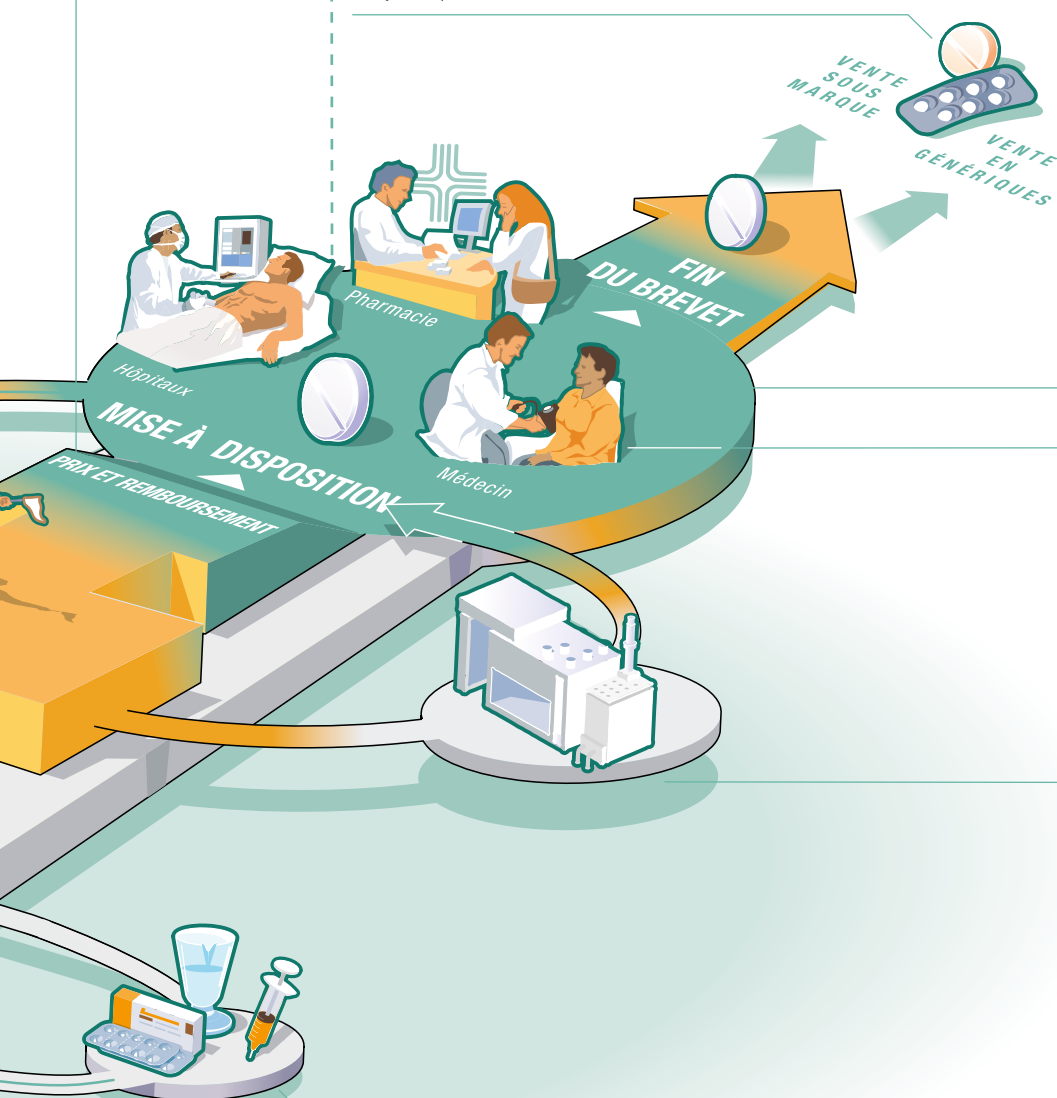
VIE DU MÉDICAMENT BREVETÉ

5 PRIX ET REMBOURSEMENT

GÉNÉRIQUE

Après expiration du brevet, la vie du médicament continue sous sa marque ou sous le nom de son générique ; de nouvelles indications peuvent être trouvées pour le médicament, qui devra faire l'objet d'une nouvelle AMM.

Le cycle reprend alors...



7 SUIVI

Le médicament est sous contrôle pendant toute sa durée de vie :

- de la prise en compte des effets sur les malades (rapports des médecins, des associations de patients)
- d'un réseau de pharmacovigilance
- d'études post-AMM

Information sur le médicament fournie aux médecins par le biais de la visite médicale

6 FABRICATION INDUSTRIELLE

Ipsen dispose de sites de production en France, au Royaume-Uni, en Irlande, en Suisse, en Chine et aux États-Unis, ainsi que de plantations et stations de séchage de feuilles en France, en Chine et aux États-Unis.

Développement industriel et pharmaceutique

Parallèlement à la réalisation des essais cliniques se déroule une phase de développement industriel. La production du principe actif et la galénique déterminent le mode d'administration et le conditionnement du médicament (sirop, gélule, comprimé, etc.). C'est le résultat des essais cliniques et du développement pharmaceutique et industriel qui constitue le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.



ASSOCIATIONS DE PATIENTS
Elles interviennent à différentes étapes

ACTIVITÉS ONCOLOGIE



Décapeptyl® est le premier produit du Groupe en termes de chiffre d'affaires. En 2008, ce produit a progressé de 5,4%, affichant une croissance particulièrement élevée en Asie, en Afrique du Nord et dans certains pays d'Europe.

Selon les prévisions, le marché mondial de l'oncologie devrait dépasser les 75 milliards de dollars. Plusieurs nouvelles molécules, ayant prouvé leur efficacité clinique et obtenu l'approbation des autorités de santé, ont été lancées sur le marché au cours des derniers mois, ce qui démontre le caractère innovant de ce domaine thérapeutique.

Les agents hormonaux constituent une solution thérapeutique essentielle dans le traitement des cancers, en particulier ceux du sein et de la prostate, et les biomarqueurs sont de plus en plus utilisés pour identifier les groupes de patients susceptibles de répondre à un traitement spécifique. Ipsen a développé une expertise très poussée dans ces deux domaines.

Fortement axé sur l'innovation, le Groupe se positionne sur le traitement hormonal

des tumeurs grâce à des agents ciblés. Une demande d'autorisation de mise sur le marché d'une nouvelle formulation de Décapeptyl® agissant sur une durée de six mois, au lieu de trois mois pour la formulation actuelle, a été déposée en Europe en septembre 2008. Sa mise sur le marché devrait intervenir dans les prochains mois.

Ipsen mène actuellement un programme de Recherche et Développement prometteur autour de la molécule BN 83495. En 2008, une première étude clinique a été conduite pour le cancer du sein. En 2009, ces développements se poursuivront avec les études cliniques de phase II sur le cancer de l'endomètre; des études sur les cancers du sein, des ovaires et de la prostate seront également lancées.

D'autres programmes porteurs sont actuellement développés par Ipsen dans le domaine de l'oncologie, notamment les inhibiteurs de phosphatases CDC25 et les inhibiteurs de signalisation des protéines G, BIM 46187.



Depuis plus de trois ans, j'ai vraiment apprécié de pouvoir collaborer avec Ipsen à l'échelle mondiale dans le domaine de l'uro-oncologie. Nous avons des échanges d'un haut niveau scientifique sur ce que seront dans l'avenir les possibilités de diagnostic et de traitement du cancer de la prostate ”

PER-ANDERS ABRAHAMSSON

Président et professeur au département d'urologie
du centre hospitalo-universitaire de Malmö (Suède)

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.

Décapeptyl® a été initialement lancé en 1986 en France. Fin 2008, Ipsen bénéficiait d'autorisations de mise sur le marché de Décapeptyl® dans plus de 60 pays, dont 25 en Europe. En 2008, 59% du chiffre d'affaires relatif à Décapeptyl® a été réalisé dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest.

PROGRAMMES DE RECHERCHE

Les plates-formes technologiques du Groupe en ingénierie des stéroïdes, des peptides et des protéines lui permettent d'explorer et de développer de nouvelles approches dans le traitement des cancers sous contrôle hormonal, tels que :

- des inhibiteurs d'enzymes clés dans la biosynthèse des stéroïdes;
- des facteurs de croissance, notamment prolactines, *Growth Hormone Releasing Hormone*;
- des enzymes régulatrices des cycles cellulaires;
- des facteurs impliqués dans la transduction du signal intracellulaire et de l'angiogénèse.

Ces programmes de recherche sont menés en interne avec l'aide de collaborations universitaires ou industrielles.

ANGIOMATES (STX 140)

Les angiomates, correspondant à une famille de molécules (stéroïdes) provenant de l'acquisition de Sterix, sont des molécules anticancéreuses à cibles multiples présentant des propriétés anti-prolifératives (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). Ces molécules cytotoxiques seront positionnées dans le traitement des tumeurs hormono-dépendantes et, selon toute probabilité, dans certaines formes d'hémopathies malignes.

ACTIVITÉS ONCOLOGIE



BIM 46187

Le BIM 46187 est une molécule antitumorale originale qui agit sur la signalisation cellulaire par les récepteurs couplés aux protéines G (la forme la plus commune des récepteurs pour les hormones neuropeptidiques et les neurotransmetteurs). Le BIM 46187, seul ou en combinaison avec d'autres médicaments anticancéreux, pourrait être utilisé tant dans le traitement des tumeurs solides, telles que celles du poumon et de la prostate, que dans le traitement de la douleur.

INHIBITEURS DE PHOSPHATASES CDC25

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

PROGRAMMES DE DÉVELOPPEMENT

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, l'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. Une deuxième étude de phase I est en cours et vise à déterminer la dose optimale du BN 83495 chez des patientes postménopausées qui présentent un cancer du sein avancé exprimant des récepteurs hormonaux. En 2007, bioMérieux et Ipsen ont signé un accord pour le développement par bioMérieux d'un test compagnon pour le BN 83495; bioMérieux va concevoir

un test de diagnostic compagnon permettant d'identifier les patientes susceptibles de bénéficier de ce nouveau traitement.

DÉCAPEPTYL®

Ipsen participe à deux études de phase III réalisées sous l'égide de l'*International Breast Cancer Study Group* 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'œstrogènes, tels que l'Aromasin® commercialisé par Pfizer. Ces études sont planifiées jusqu'en 2015. Leurs résultats pourraient aboutir à une révision des recommandations thérapeutiques du cancer du sein de la femme en préménopause exprimant des récepteurs hormonaux.

Le Groupe a obtenu de son partenaire Debiopharm la licence exclusive du savoir-faire et des nouvelles demandes de brevet relatifs aux droits mondiaux de commercialisation de Décapeptyl® (triptoréline pamoate), à l'exception de l'Amérique du Nord et de certains autres pays, tels que la Suède, Israël, l'Iran et le Japon. Ipsen bénéficie ainsi de l'accès aux futures formulations à libération prolongée de Décapeptyl® développées par Debiopharm, parmi lesquelles une formulation à libération prolongée sur six mois, dont les demandes d'enregistrement en Europe ont été déposées en 2008.

CITRATE DE TORÉMIFÈNE

Le Groupe a acquis de GTx Inc, société de biotechnologie spécialisée dans la santé masculine, une licence exclusive pour le développement et la commercialisation du citrate de torémifène de GTx dans toutes les indications, à l'exception du cancer du sein, en Europe (Union européenne, Suisse, Norvège, Islande, Liechtenstein et Communauté des États indépendants). Les études des phases III (deux indications) du citrate de torémifène, modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes ("SERM") développé dans le cadre d'une nouvelle stratégie



de modulation des récepteurs aux œstrogènes, sont terminées. La première indication concerne le traitement des effets secondaires multiples liés à l'hormonothérapie antiandrogénique 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 (dose de 20 mg). Ipsen détient les droits de commercialisation pour la première indication et une option pour la seconde.

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

- **le diflomotécan (BN 80915)** est un agent cytotoxique (destructeur de cellules) inhibiteur de l'enzyme topoisomérase 1. Les agents inhibant cette enzyme sont utilisés dans le traitement des cancers métastatiques colorectaux et ovariens. Néanmoins, ils peuvent engendrer de graves effets secondaires difficiles à contrôler. Comparé aux autres agents existants, le diflomotécan a été conçu pour améliorer ce rapport bénéfice/risque. Il a été testé en phase I d'essais cliniques et un schéma posologique oral a été établi en phase II. Selon ce schéma, le diflomotécan a présenté une biodisponibilité orale élevée et une faible toxicité gastro-intestinale. Des investigations dans d'autres indications devraient être menées;

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

BN 2629 (S.JG-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 par deux institutions reconnues : le *Cancer Research*, au Royaume-Uni, et le *National Cancer Institute*, aux États-Unis. ■

Décapeptyl® 6 mois

DEMANDE D'ENREGISTREMENT
DÉPOSÉE EN EUROPE EN 2008



ACTIVITÉS ENDOCRINOLOGIE



Dans le domaine de l'endocrinologie, Ipsen concentre ses efforts sur des maladies touchant des populations relativement réduites et dont le traitement nécessite l'intervention de spécialistes.

Tirant parti, entre autres atouts, de sa capacité à intégrer les "outils périphériques" – génétique, marqueurs moléculaires, méthodes de diagnostic, etc. –, le Groupe a développé une expertise particulièrement poussée dans les domaines de l'acromégalie, des pathologies de petite taille chez l'enfant et des maladies neuroendocriniennes. Mais le savoir-faire acquis par Ipsen en matière de recherche en endocrinologie, notamment sur tout ce qui concerne les peptides, amène le Groupe à s'intéresser également à d'autres pathologies. Selon les cas, Ipsen développe alors les produits jusqu'au stade de leur commercialisation ou peut décider de confier leur développement à des partenaires.

En ce qui concerne l'acromégalie, première indication de Somatuline[®], Ipsen a fait mieux que ses concurrents en 2008. Cette spécialité a maintenu ses positions dans les pays où elle est commercialisée depuis plusieurs années; c'est le cas notamment en France, au Royaume-Uni, en Italie et en Espagne. À partir du maintien de cette base, le Groupe a élargi le périmètre géographique de Somatuline[®] à des pays tels que les États-Unis, l'Allemagne ou la Pologne, ce qui a généré

une croissance d'autant plus remarquable que, dans le même temps, Ipsen étendait également les indications de ce médicament aux tumeurs neuroendocriniennes.

Dans le domaine des pathologies liées à la petite taille chez l'enfant, la performance réalisée par Ipsen en 2008 avec l'hormone de croissance NutropinAq[®] a été supérieure, elle aussi, à celle du marché : NutropinAq[®] a progressé de 20%, tandis que le marché de référence progressait de 5 à 8%. En 2008, Ipsen a introduit en Europe un nouveau médicament, Increlex[®], qui vient compléter sa gamme de traitements pour les pathologies de la petite taille. Lancé en janvier 2006 aux États-Unis par Tercica, société de biotechnologie californienne désormais intégrée au Groupe Ipsen, ce produit répond à un certain nombre de besoins pour lesquels l'hormone de croissance n'offre aucune efficacité.

Jouant un rôle synergique important, cette nouvelle introduction a aussi contribué à la performance de NutropinAq[®] en permettant à Ipsen d'être aujourd'hui le seul laboratoire à proposer plusieurs solutions aux problèmes de pathologies liées à la petite taille auxquels font face les pédiatres endocrinologues.

Le lancement de Somatuline[®] aux États-Unis et celui d'Increlex[®] en Europe donnent aujourd'hui à Ipsen une véritable position d'acteur global.

63,3 %

DU CHIFFRE D'AFFAIRES
DE SOMATULINE® ET
SOMATULINE® AUTOGEL®
A ÉTÉ RÉALISÉ EN
EUROPE DE L'OUEST
EN 2008



SOMATULINE®

Somatuline® et Somatuline® Autogel® (Somatuline® Depot aux États-Unis) sont des formulations injectables à libération prolongée de lanréotide, un analogue de la somatostatine (facteur inhibant la libération de l'hormone de croissance au niveau de l'hypophyse). Somatuline® a été initialement mise au point et continue à être utilisée pour le traitement de l'acromégalie (maladie provoquée par la surproduction d'hormone de croissance, par une tumeur bénigne de l'hypophyse antérieure). Ce produit a été par la suite développé comme complément dans le traitement des symptômes associés à des tumeurs neuroendocriniennes (en particulier de type carcinoïdes).

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 semi-solide sans excipient, le principe actif contrôlant lui-même la libération prolongée. Somatuline® Autogel® libère le principe actif sans autre excipient que de l'eau pendant une période d'au moins vingt-huit jours, ne nécessitant qu'une seule injection par mois au lieu des deux ou trois précédemment nécessaires. Ce produit se présente sous la forme d'une seringue prête à l'emploi, rendant son administration beaucoup plus facile.

Somatuline® a été initialement lancé en France en 1995. Fin 2008, Somatuline® et Somatuline® Autogel® étaient enregistrés dans près de 60 pays et commercialisés dans plus de 45 (dont 26 en Europe) pour le traitement de l'acromégalie et des tumeurs neuroendocriniennes, et dans plus de 45 pays pour le seul traitement de l'acromégalie. Par ailleurs, la FDA, agence réglementaire américaine, a approuvé la mise sur le marché de Somatuline® Depot Injection 60, 90 et 120 mg aux États-Unis le 30 août 2007 pour le traitement de l'acromégalie. En 2008, 63,3% du chiffre d'affaires relatif à Somatuline® et à Somatuline® Autogel® a été réalisé dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest.



Avec les chercheurs d'Ipsen, mon équipe et moi-même travaillons en particulier sur le traitement des tumeurs hypophysaires. Ipsen a développé un programme très prometteur afin de tirer bénéfice des avancées essentielles issues de ses travaux de recherche fondamentale. En synthétisant des molécules hybrides capables d'activer simultanément les récepteurs de la somatostatine et ceux de la dopamine, Ipsen a probablement fait faire un important pas en avant au traitement des tumeurs de l'hypophyse.

J'apprécie l'ouverture d'esprit de l'équipe de R&D d'Ipsen et son intérêt pour le développement de composés apportant quelque chose de réellement nouveau à notre discipline scientifique, et je suis convaincu que nombre de ces composés vont permettre de mettre au point des traitements efficaces.

Un autre aspect intéressant de la culture d'Ipsen, selon moi, est la façon dont ce laboratoire français a su devenir un groupe d'envergure mondiale tout en parvenant à préserver sa cohésion et son assise culturelle. ”

STEVEN LAMBERTS, doyen de l'Hôpital de Rotterdam, spécialiste mondial en endocrinologie adulte, chercheur et clinicien travaillant avec Ipsen dans les domaines de l'acromégalie et des tumeurs neuroendocriniennes

NUTROPINAQ®

NutropinAq® est une formulation liquide d'hormone de croissance humaine recombinante injectée avec le stylo NutropinAq® Pen. L'hormone de croissance est impliquée dans plusieurs processus physiologiques, tels que la croissance staturale et le développement osseux chez les enfants.

NutropinAq® est utilisé :

– pour le traitement à long terme des enfants présentant un retard de croissance consécutif à une insuffisance de sécrétion de l'hormone de croissance endogène;

ACTIVITÉS ENDOCRINOLOGIE



- pour le traitement à long terme du retard de croissance associé au syndrome de Turner;
- pour le traitement des enfants prépubères 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 débutant à l'âge adulte.

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, du Canada et du Japon.

À fin 2008, des autorisations de mise sur le marché ont été obtenues par le Groupe dans 33 pays. Le produit a été lancé dans 25 pays européens depuis 2004.

INCRELEX®

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

Le principe actif d'Increlex®, l'IGF-I (*insulin-like growth factor-I*), est un facteur de croissance insulino-mimétique recombinant d'origine humaine. L'IGF-I est le médiateur direct de l'effet de l'hormone de croissance sur le développement statural, et doit être présent pour assurer une croissance normale des os et des cartilages chez l'enfant. Dans l'insuffisance primaire sévère en IGF-I, les taux sériques d'IGF-I sont extrêmement faibles, malgré la présence de taux sériques d'hormone de croissance normaux, voire élevés. Sans IGF-I en quantité suffisante, un enfant ne peut atteindre une taille normale. Chez ces patients, les faibles

taux d'IGF-I sont le plus souvent dus à une résistance à l'hormone de croissance associée à des mutations touchant les récepteurs de l'hormone de croissance ou les voies de signalisation en aval des récepteurs de l'hormone de croissance, ou à des défauts dans l'expression du gène codant pour l'IGF-I. C'est la raison pour laquelle ces enfants ne répondent pas de façon adéquate à une administration d'hormone de croissance exogène. Cette pathologie peut aussi être associée à divers troubles métaboliques, tels que des anomalies du métabolisme lipidique, une densité minérale osseuse insuffisante, de l'obésité et une résistance à l'insuline génératrice de diabète.

Increlex® est commercialisé aux États-Unis depuis début 2006. Le médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché en Europe le 9 août 2007 et est aujourd'hui commercialisé dans la grande majorité des pays européens.

PROGRAMMES DE RECHERCHE

Dans le domaine des pathologies hypophysaires, le Groupe conduit plusieurs programmes de recherche, principalement dans les adénomes hypophysaires tels que l'acromégalie et dans les tumeurs neuroendocriniennes.

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

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

NUTROPINAQ® EST À CE JOUR
AUTORISÉ DANS PLUS DE

30 PAYS



de phase II avec Somatuline® Autogel® pour le traitement de l'acromégalie;
– le Groupe envisage l'obtention prochaine d'autorisations complémentaires de mise sur le marché de Somatuline® Autogel® en Russie et au Brésil pour le traitement de l'acromégalie et des tumeurs neuroendocriniennes.

BIM 23A760

Le Groupe est parvenu à synthétiser une nouvelle molécule, dite chimérique, associant un analogue de somatostatine et un agoniste de la dopamine afin d'obtenir des effets thérapeutiques synergiques dans des maladies telles que l'acromégalie et les tumeurs neuroendocriniennes. Le Groupe étudie actuellement cette molécule dont le spectre d'activité pourrait être plus large que celui des médicaments existants. Le Groupe espère qu'elle constituera non seulement une amélioration des traitements symptomatiques de l'acromégalie et des tumeurs neuroendocriniennes, mais qu'elle pourrait, en plus, offrir la possibilité de réduire la taille des tumeurs, éliminant de ce fait certaines limitations relatives aux traitements actuels.

Concernant le cycle de vie de NutropinAq®, le Groupe poursuit son travail préclinique d'identification de formulations à libération prolongée permettant d'améliorer l'injection, aujourd'hui quotidienne, de l'hormone de croissance chez l'enfant ou l'adulte. Le Groupe a, par ailleurs, signé un accord avec Celera en 2007 pour le développement de biomarqueurs et de tests pharmacogénomiques chez les patients présentant un retard de croissance.

PROGRAMMES DE DÉVELOPPEMENT

SOMATULINE® AUTOGEL®

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

- un essai clinique de phase III avec Somatuline® Autogel® est en cours en Europe pour le traitement des tumeurs neuroendocriniennes asymptomatiques, tandis qu'un essai de phase III est en cours avec Somatuline® Depot aux États-Unis pour le traitement des tumeurs neuroendocriniennes symptomatiques;
- un essai clinique de phase III avec Somatuline® Autogel® en association avec le pegvisomant dans l'acromégalie est en voie de finalisation en Europe;
- au Japon, Teijin, partenaire d'Ipsen, finalise l'essai

TASPOGLUTIDE (R1583/BIM 51077)

Le taspoglutide est un analogue de l'hormone peptidique GLP-1 (*Glucagon Like Peptide-1*) qui fait l'objet d'un accord de partenariat avec Roche. Cette molécule offrira un nouveau traitement contre le diabète avec d'importants bénéfices médicaux et des caractéristiques hautement différentiantes par rapport aux autres produits de sa classe. Au Japon, Teijin conduit une étude de phase I avec les formulations à libération prolongée de ce peptide. ■

ACTIVITÉS NEUROLOGIE

En neurologie, Ipsen a développé une expertise spécialisée dans le traitement des troubles neuromusculaires. Le Groupe commercialise actuellement deux produits correspondant à deux marchés distincts.

Commercialisée depuis 1991 dans plus de 70 pays, la toxine botulique de type A Dysport™ est essentiellement utilisée par les neurologues et les spécialistes de la rééducation fonctionnelle dans le traitement symptomatique de trois pathologies : la spasticité, la dystonie cervicale et le blépharospasme. Second acteur mondial dans cette spécialité, Ipsen lancera Dysport™ dans l'indication dystonie cervicale aux États-Unis courant 2009, l'autorisation de mise sur le marché ayant été accordée par la FDA le 29 avril 2009.

Dans le domaine de la médecine esthétique, le Groupe a confié la commercialisation de sa toxine botulique à deux partenaires : Medicis pour l'Amérique du Nord et le Japon, ainsi que Galderma pour l'Europe et le reste du monde.

Par ailleurs, aux États-Unis, Ipsen commercialise Apokyn®, une solution injectable permettant d'annuler les effets moteurs "off" qui paralysent subitement les patients dans les stades avancés de la maladie de Parkinson. Autoadministrable grâce à un stylo injecteur de type stylo à insuline, ce produit est présenté aux

neurologues américains depuis fin 2008. Apokyn® et Dysport™ sont prescrits par les mêmes spécialistes, ce qui facilite et enrichit les échanges avec la communauté médicale. En juillet 2008, Ipsen a acquis la filiale américaine de Vernalis, le laboratoire britannique qui commercialisait Apokyn®. La prescription initiale de ce médicament nécessite un haut niveau d'expertise de la part du praticien, ce qui fournit une solide base relationnelle pour le lancement de Dysport™. En outre, grâce à ce rachat, Ipsen acquiert une force de vente en neurologie aux États-Unis.

En 2008, Ipsen a commencé à constituer une gamme et à valoriser son expertise en matière de neurologie et de rééducation fonctionnelle, le Groupe ayant pour stratégie de se développer dans ce domaine selon deux axes stratégiques. Le premier, externe, consiste à acquérir un produit destiné aux mêmes médecins prescripteurs, mais traitant une pathologie différente, telle que la maladie de Parkinson. La deuxième voie de développement, interne, repose sur l'excellence technique du Groupe, s'illustrant en particulier à l'usine de Wrexham (Royaume-Uni), qui a été agréée par les autorités réglementaires américaines.

Dans le monde, seules quelques entreprises possèdent aujourd'hui le niveau d'excellence technologique d'Ipsen dans le domaine des toxines.

AUTORISATION DE MISE SUR
LE MARCHÉ ACCORDÉE POUR

DYSPORT™

AUX ÉTATS-UNIS PAR LA FDA
LE 29 AVRIL 2009



Site de production de la toxine botulique
à Wrexham (Pays de Galles)

DYSPORT™

Dysport™, qui bloque la libération d'acétylcholine, induisant une réduction des spasmes musculaires, a été initialement développé pour le traitement de troubles moteurs et de diverses formes de spasticité musculaire, parmi lesquelles : la dystonie cervicale (affection chronique dans laquelle le cou est contracté 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. Dysport™ a fait l'objet, par la suite, d'un développement pour le traitement d'autres pathologies neuromusculaires, telles que la spasticité des membres, ainsi que dans le domaine de la médecine esthétique.

Dysport™ a été initialement lancé au Royaume-Uni en 1991. Fin 2008, il était enregistré dans 75 pays. En 2008, 40,4% du chiffre d'affaires relatif à Dysport™ a été réalisé dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest.

APOKYN®

Apokyn® (injection d'hydrochloride d'apomorphine) est le seul médicament disponible aux États-Unis pour le traitement des phases "off" (ré-émergence des symptômes de la maladie de Parkinson)

associées à la maladie de Parkinson à un stade avancé. Il est utilisé en complément des autres thérapies pour la maladie de Parkinson et est administré, selon le cas, par le biais d'un stylo injecteur, visant à traiter les périodes de faible mobilité chez les personnes présentant la maladie à un stade avancé. En avril 2004, Apokyn® a obtenu de la FDA le statut de médicament orphelin aux États-Unis pour traiter les patients présentant une maladie de Parkinson à un stade avancé qui subissent des fluctuations sévères de la fonction motrice "on/off" et qui ne répondent pas aux autres thérapies orales de la maladie de Parkinson.

La maladie de Parkinson est une pathologie liée à la dégénération sélective d'une zone du cerveau appelée *substantia nigra*, située à la base du cerveau dans les noyaux gris centraux. Normalement, ces cellules nerveuses libèrent la dopamine, un produit chimique qui transmet les signaux entre les cellules nerveuses. Cette cascade de signalisations centrales est essentielle au contrôle des mouvements et des positions, et un déficit produit les symptômes de la maladie de Parkinson, tels que tremblements, rigidité, mouvements lents et instabilité posturale. La rigidité musculaire peut devenir si sévère que les patients deviennent immobiles, comme s'ils étaient "congelés"; il s'agit



ACTIVITÉS NEUROLOGIE



des phases "off". Les patients souffrent également de problèmes liés au manque de contrôle de la pression sanguine (hypotension posturale) et de la motilité intestinale, ce qui peut compromettre l'absorption d'aliments et de boissons. Cette maladie est progressive et les signes et symptômes s'aggravent généralement avec le temps.

Le Groupe a enregistré un chiffre d'affaires de 2,4 millions d'euros en 2008 aux États-Unis pour Apokyn®.

PROGRAMMES DE RECHERCHE

Les programmes de recherche du Groupe en matière de neurologie sont essentiellement orientés sur le développement de nouvelles formulations de la toxine botulique.

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

PROGRAMMES DE DÉVELOPPEMENT

TOXINE BOTULIQUE DE TYPE A

Le 29 avril 2009, la FDA a accordé une autorisation de mise sur le marché pour Dysport™ dans l'indication thérapeutique (dystonie cervicale) et en médecine esthétique (rides de la glabelle). Ipsen commercialisera Dysport™ dans l'indication médicale et son partenaire Médicis sera en charge de la distribution du produit en médecine esthétique.

En février 2007, le Groupe 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. Galderma commercialisera ce produit notamment sous sa propre marque Azzalure®. Le 2 février 2009, Azzalure® a obtenu le feu vert collectif des autorités de santé de 15 pays européens pour procéder à la délivrance des autorisations de mise sur le marché national. Cette évaluation a porté sur le résultat d'études cliniques menées auprès de plus de 2600 patients, accréditant le profil de tolérance et l'efficacité du produit. Les premières autorisations de mise sur le marché ont ainsi été délivrées au Royaume-Uni, au Portugal, au Danemark et en France. ■

OBI-1,

UNE MOLÉCULE TRÈS INNOVANTE
APPORTANT UNE HAUTE VALEUR
AJOUTÉE

Commercialement, Ipsen n'est pas encore présent sur le marché de l'hématologie. Valorisant son expertise en matière d'ingénierie des protéines, le Groupe a lancé un important programme de recherche dans le domaine de l'hémostase, c'est-à-dire de la coagulation sanguine.

OBI-1 est la première protéine thérapeutique recombinante, issue de la plate-forme de biotechnologie d'Ipsen, basée à Boston.

Le Groupe a noué des partenariats avec l'université américaine d'Emory et la société Octagen afin de développer une version recombinante du facteur VIII porcin capable de traiter l'hémophilie congénitale de type A – compliquée par la présence d'anticorps inhibant le FVIII –, et l'hémophilie acquise. Les résultats de la phase II s'étant avérés très encourageants, Ipsen a commencé à consulter les autorités de régulation sur la conception de l'étude clinique de phase III.

En 2008, le Groupe a acheté à Octagen l'ensemble des droits de propriété industrielle relatifs à OBI-1. Ainsi, Ipsen détient les droits commerciaux dans le monde entier pour ce produit très innovant, apportant une haute valeur ajoutée et conçu pour traiter des pathologies graves, en ligne avec la stratégie du Groupe.

ACTIVITÉS HÉMATOLOGIE



**“J’ATTENDS AVEC
IMPATIENCE L’OBI-1,
CAR EN TANT QUE FVIII
PORCIN RECOMBINANT,
IL DEVRAIT APPORTER UN
BÉNÉFICE POUR CONTRÔLER
LES HÉMORRAGIES”**

DR. ARTHUR THOMPSON,
Directeur du Centre de traitement
de l'hémophilie, Puget Sound Blood
Center, Seattle, État de Washington



“ L’hémophilie A est caractérisée par le déficit dans le sang d’une protéine de coagulation appelée facteur VIII. C’est une maladie qui survient presque exclusivement chez les garçons, avec une incidence d’une naissance sur 5000.

Si le traitement par le facteur VIII humain permet à ces patients de mener une vie relativement normale, près d’un tiers de ceux qui présentent une hémophilie sévère développe des anticorps, ou inhibiteurs, contre le facteur VIII, rendant ce traitement inefficace, ce qui entraîne un risque d’hémorragies potentiellement fatales.

Dans l’État de Washington par exemple, une douzaine de patients ayant développé ces inhibiteurs sont suivis dans notre centre à tout moment. Bien qu’il s’agisse de cas rares, le développement de traitements efficaces pour les porteurs de l’inhibiteur du FVIII représente aujourd’hui le besoin non couvert le plus important dans la prise en charge de l’hémophilie. Cela inclut à la fois la façon de traiter la survenue d’hémorragies et les moyens de prévenir le développement de l’inhibiteur avec des produits de FVIII moins immunogènes. Des recherches actives sont en cours sur ces produits, qui incluent des protéines facteur VIII hybrides recombinantes contenant des parties de séquences humaines et porcines.

L’hémophilie acquise, pathologie où des patients non hémophiles développent un auto-anticorps qui inhibe leur propre facteur VIII, est assez rare, puisque nous voyons peut-être quatre à cinq patients par an dans notre région. Cela étant, elle entraîne souvent des hémorragies graves, et la plupart des spécialistes qui traitent des sujets présentant des troubles de la coagulation expliquent que les hémorragies les plus graves qu’ils ont vues au cours de leur carrière surviennent chez des patients atteints d’hémophilie acquise. De fait, chez un certain nombre de ces patients, le diagnostic n’est posé que lorsque l’hémorragie n’a pu être maîtrisée après une intervention chirurgicale.

J’attends avec impatience l’OBI-1 car en tant que FVIII porcine recombinant, il devrait apporter un bénéfice pour contrôler les hémorragies. Pour un grand nombre de ces patients, le FVIII représente toujours à ce jour de loin le traitement le plus efficace pour maîtriser les hémorragies potentiellement fatales. Je pense que lorsqu’il sera disponible, l’OBI-1 deviendra le traitement de première intention pour ces patients qui se trouvent dans une situation désespérée. ”

ACTIVITÉS MÉDECINE GÉNÉRALE

Dans le domaine de la médecine générale, Ipsen commercialise principalement quatre produits: Tanakan[®], Smecta[®], Forlax[®] et Fortrans[®]. En France, il assure également la copromotion d'Exforge[®] et d'Artotec[®] ainsi que le comarketing de Nisis[®], Nisisco[®] et Adrovanse[®].

Sur le marché du traitement des troubles cognitifs pathologiques et neurosensoriels, le chiffre d'affaires de Tanakan[®] est en recul en 2008. Si l'année a été difficile en France, du fait notamment d'un marché global en déclin et de l'arrivée d'un nouveau compétiteur, le reste de l'Europe a affiché une bonne croissance et offre des perspectives prometteuses. La stratégie du Groupe s'appuie sur des programmes de développement qui privilégient la gestion du cycle de vie du produit.

Dans le domaine de la gastro-entérologie, les ventes de Smecta[®], Forlax[®] et Fortrans[®] ont globalement augmenté en 2008. Smecta[®] a affiché une croissance de 4,8%. Stable en France, le chiffre d'affaires de ce médicament a sensiblement progressé à l'international, y compris sur le marché leader qu'est la Chine. Les perspectives de croissance sont excellentes, notamment dans certains pays d'Europe, malgré un environnement de plus en plus

concurrentiel. En 2008, Ipsen a enrichi les dossiers d'enregistrement de Smecta[®] et mis en place une gestion du cycle de vie des produits. Un nouvel arôme a été lancé début 2008, et de nouvelles formulations sont à l'étude. Le Groupe a également lancé Smecta[®] en Amérique latine, tout en renforçant sa plate-forme commerciale européenne.



ACTIVITÉS MÉDECINE GÉNÉRALE



TANAKAN®

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

Fin 2008, Tanakan® était approuvé dans plus de 60 pays, essentiellement en Europe et en Asie. Depuis 2004, il est indiqué et remboursé en Belgique pour le traitement symptomatique des formes légères à modérées de démences de type Alzheimer accompagnées de troubles de la mémoire et de troubles cognitifs. En 2008, 57,8% du chiffre d'affaires relatif à Tanakan® a été réalisé en France.

Par ailleurs, le Groupe est le promoteur de trois études en Europe :

– l'étude GuidAge® évaluant l'efficacité de l'EGb 761® dans la prévention de la maladie d'Alzheimer chez les patients âgés de plus de 70 ans présentant une plainte mnésique spontanée. Le recrutement des 2800 patients est terminé depuis septembre 2004, et ces patients seront traités pendant cinq ans. Les résultats de cette étude devraient être disponibles fin 2010;

– une étude évaluant l'effet de l'EGb 761® sur le métabolisme cérébral du glucose, mesuré par FDG-PET scanner (en collaboration avec le CEA), chez des patients se plaignant d'une perte de mémoire et chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer;

– une étude évaluant l'effet de l'EGb 761® sur les fonctions métaboliques mitochondriales des enfants atteints d'une affection génétique rare, l'ataxie de Friedreich.

SMECTA®

Smecta® est une formulation orale d'argile pharmaceutique conçue et développée par Ipsen. Il est utilisé pour le traitement des diarrhées aiguës et chroniques de l'adulte et de l'enfant, ainsi que pour le traitement symptomatique des douleurs liées aux affections oeso-gastro-duodénales et coliques. Fin 2008, Ipsen bénéficiait d'autorisations de mise sur le marché de Smecta® dans plus de 70 pays. En 2008, environ deux tiers du chiffre d'affaires relatif au Smecta® ont été réalisés de manière égale en France et en Chine, principaux marchés de ce produit. Un nouvel arôme a été lancé en 2008 et de nouvelles formulations sont à l'étude.

FORLAX®

Forlax® est un macrogol, de haut poids moléculaire, laxatif oral conçu et développé par Ipsen. Il est utilisé pour le traitement de la constipation chez l'adulte et l'enfant. Fin 2008, Ipsen bénéficiait d'autorisations de mise sur le marché de Forlax® dans plus de 60 pays. En 2008, plus de 75% du chiffre d'affaires de Forlax® a été réalisé en France.

NISIS® ET NISISCO®

Le Groupe a ajouté en 2003 à son portefeuille deux produits antihypertenseurs, Nisis® et Nisisco®, en signant avec la société suisse Novartis un accord de commercialisation de ces produits en France, en Andorre et à Monaco. Nisis® et Nisisco® sont des formules orales, la première contenant du valsartan, la seconde du valsartan et de l'hydrochlorothiazide. Ces produits sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle. Le principe actif de Nisis® et Nisisco® est le valsartan, composé synthétique antagoniste de l'angiotensine II.

ADROVANCE®

Le 30 janvier 2007, MSD a concédé à Ipsen les droits d'exploitation en France d'Adroavance®, indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-



EN 2008, PRÈS DE **70%**
DU CHIFFRE D'AFFAIRES
DE SMECTA® A ÉTÉ RÉALISÉ
HORS DE FRANCE

ménopause chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D. L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette, qui se caractérise par une diminution de la masse osseuse et une détérioration du tissu osseux. La fragilité osseuse qui en découle augmente le risque de fractures.

ADENURIC® (FEBUXOSTAT)

Dans le cadre du partenariat signé en juillet 2003 avec le groupe japonais Teijin, Ipsen a conclu un accord spécifique de développement en Europe du febuxostat, un produit pour le traitement chronique de la goutte (hyperuricémie symptomatique). Febuxostat est une nouvelle entité chimique, un composé non purinique qui agit en inhibant de façon spécifique et puissante l'enzyme xanthine oxidase qui dégrade les bases puriques et pyrimidiques en acide urique. Suite au dépôt par le Groupe, en octobre 2006, d'une demande d'enregistrement auprès de l'Agence européenne du médicament (EMA) pour ce produit, le Comité des médicaments humains de l'EMA a délivré une opinion favorable le 21 février 2008 pour Adenuric® (febuxostat) comprimés 80 mg et 120 mg, destiné au traitement de l'hyperuricémie chronique chez les patients souffrant de goutte, et a recommandé sa mise sur le marché. ■



L'allongement de la durée de vie, qui est une donnée majeure du XXI^e siècle, sous-tend un enjeu de société de plus en plus crucial : celui de la dépendance. Ipsen s'intéresse à ce champ d'études depuis longtemps. Ce laboratoire mène des travaux extrêmement intéressants dans le domaine de la maladie d'Alzheimer, qui est responsable à elle seule de 70% des cas de dépendance. La Fondation Ipsen est bien connue de notre communauté de spécialistes, auprès de laquelle ses colloques et ses publications font autorité. En outre, Ipsen apporte un soutien précieux et actif aux travaux de la Fondation de coopération scientifique sur la maladie d'Alzheimer. Dans notre domaine, je ne connais pas un chercheur qui n'ait pu compter sur le support d'Ipsen lorsqu'il en a eu besoin. ”

FRANÇOISE FORETTE

Professeur de médecine interne et de gériatrie à l'université Paris-V,
Présidente du Conseil de surveillance de l'hôpital Broca, Directrice de la
Fondation nationale de gérontologie et membre du conseil d'administration
de la Fondation de coopération scientifique sur la maladie d'Alzheimer

PLUS DE
4200
COLLABORATEURS
DANS LE MONDE

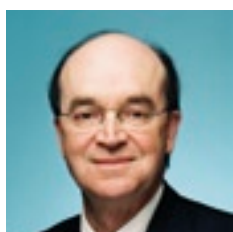




RESPONSABILITÉ SOCIALE ET ENVIRONNEMENTALE

L'engagement d'Ipsen dans le cadre de sa responsabilité sociale d'entreprise se traduit au quotidien par de multiples initiatives destinées à promouvoir un code d'éthique assurant l'égalité des chances professionnelles et la mise en place des meilleures pratiques au sein de ses équipes. Ces actions concernent également la protection de l'environnement, son implication dans des programmes de mécénat et des projets solidaires, qui illustrent l'approche humaniste portée par les collaborateurs du Groupe.

RESPONSABILITÉ SOCIALE ET ENVIRONNEMENTALE GOUVERNANCE



COMPOSITION DU COMITÉ DE DIRECTION

- Jean-Luc BÉLINGARD, Président
- Frédéric BABIN, Vice-président exécutif, Ressources Humaines
- Éric DRAPÉ, Vice-président exécutif, Production et Approvisionnement
- Claire GIRAUT, Vice-président exécutif, Administration et Finances
- Christophe JEAN, Vice-président exécutif, Opérations
- Jacques-Pierre MOREAU, Vice-président exécutif, *Chief Scientific Officer*
- Stéphane THIROLOIX, Vice-président exécutif, *Corporate Development*

LE COMITÉ DE DIRECTION

Il assure une parfaite coordination des différentes actions scientifiques, juridiques, financières, commerciales et stratégiques entreprises par le Groupe, dont il garantit la cohérence dans la gestion des affaires. Il veille, en outre, aux côtés du Président du Conseil d'Administration, à la mise en œuvre des décisions de ce Conseil.

LE CONSEIL D'ADMINISTRATION

Il exerce ses fonctions dans le cadre de la loi et des statuts de la société ainsi que dans le respect des règles de gouvernement d'entreprise applicables aux sociétés dont les titres sont négociés sur un marché réglementé. Il s'est doté, en outre, de quatre comités permanents chargés d'émettre des propositions, recommandations ou avis soumis à l'appréciation du Conseil. À cette fin, les comités peuvent procéder ou faire procéder à toutes études externes susceptibles d'éclairer les délibérations du Conseil. Ces comités rendent compte de leurs travaux à chacune des réunions du Conseil d'Administration et l'assistent dans ses missions d'examen des orientations stratégiques et des projets d'investissement, de validation de la qualité et de la fiabilité des comptes, d'appréciation de la politique de rémunération et de nomination. Le Conseil d'Administration veille à la bonne information des actionnaires et du public. Il s'assure que la société dispose de procédures fiables d'identification, d'évaluation et de suivi de ses engagements et risques, ainsi que d'un contrôle interne approprié sur les plans opérationnel et financier. Au cours de l'année 2008, le Conseil d'Administration s'est réuni à dix reprises.

COMPOSITION DU 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

LES COMITÉS DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

COMITÉ STRATÉGIQUE

Sa mission consiste notamment à étudier toutes les questions stratégiques intéressant le Groupe en matière de R&D, en matière industrielle, commerciale et financière, et en matière d'alliances et de partenariats. Il s'est réuni quatre fois en 2008. Ces réunions ont porté en particulier sur la stratégie de croissance externe du Groupe et sur l'évolution du portefeuille de R&D.

Président

Jean-Luc BÉLINGARD

Membres

Anne BEAUFOUR

Henri BEAUFOUR

Hervé COUFFIN

Antoine FLOCHEL

COMITÉ D'AUDIT

Sa mission consiste, d'une part, à examiner, avant leur présentation au Conseil, les comptes sociaux et consolidés, ainsi que les budgets et prévisions et, d'autre part, à contrôler la qualité et le respect des procédures de contrôle interne et de gestion des risques, à apprécier les informations reçues de la Direction, des comités internes à l'entreprise et des audits internes et externes. Il s'est réuni huit fois en 2008. Ces réunions ont porté notamment sur l'examen des comptes de clôture de l'exercice et des comptes intermédiaires du budget.

Président

Yves RAMBAUD

Membres

Alain BÉGUIN

Pierre MARTINET

COMITÉ DES NOMINATIONS ET DE LA GOUVERNANCE

Sa mission est notamment de faire au Conseil toutes propositions concernant le renouvellement ou le remplacement, ou encore la nomination de nouveaux administrateurs, de préparer l'évaluation annuelle du Conseil et de donner un avis sur la liste des administrateurs indépendants. Il s'est réuni deux fois en 2008. Ces réunions ont porté principalement sur l'analyse et les recommandations de l'évaluation du Conseil, les renouvellements de mandats du Président et du Vice-président.

Présidente

Anne BEAUFOUR

Membres

Alain BÉGUIN

Hervé COUFFIN

COMITÉ DES RÉMUNÉRATIONS

Sa mission est notamment de faire au Conseil toutes propositions concernant les rémunérations, dans toutes leurs composantes, des mandataires sociaux, des membres de la Direction générale et des cadres dirigeants du Groupe. Le Comité des Rémunérations s'est réuni quatre fois en 2008. Ces réunions ont porté principalement sur les plans d'options de souscription et/ou d'acquisition d'actions et d'attributions gratuites d'actions, sur l'examen de la rémunération du Président-directeur général et des membres du Comité de Direction, ainsi que sur l'examen des recommandations Afep/Medef.

Président

Antoine FLOCHEL

Membres

Gérard HAUSER

Yves RAMBAUD

RESPONSABILITÉ SOCIALE ET ENVIRONNEMENTALE RESSOURCES HUMAINES



Le développement des compétences individuelles et collectives est au cœur de la politique des Ressources Humaines d'Ipsen.

ACCOMPAGNER LA STRATÉGIE DU GROUPE

Répartition de l'effectif
au siège social
par division en 2008

Services Groupe : 16%

Production et
approvisionnement : 2%

Recherche &
Développement : 6%

Opérations : 76%

Chaque collaborateur
est évalué sur
4 compétences
comportementales

- Responsabilité
- Travail en équipe
- Amélioration continue
- Agir de façon responsable

Les Ressources Humaines se doivent de soutenir et d'accompagner la dynamique et la stratégie du Groupe. Ainsi, en 2008, après la prise de contrôle par Ipsen de Tercica et de la filiale américaine de Vernalis aux États-Unis, les équipes ont piloté un plan d'action afin de faciliter l'intégration de ces nouveaux employés. Cette même année, la croissance rapide du Groupe et son développement mondial ont amené Ipsen à regrouper ses 500 collaborateurs parisiens sur un site unique situé à Boulogne-Billancourt, au sud-ouest de Paris. Ce nouveau siège social permet à la fois de rationaliser les déplacements du personnel, de favoriser la communication et les échanges transversaux, tout en renforçant la cohésion autour d'une stratégie commune. L'architecture transparente et fluide du bâtiment reflète d'ailleurs les valeurs, l'image et le fonctionnement de l'entreprise.

Par leurs actions, les Ressources Humaines se doivent également de participer à l'amélioration de la performance individuelle et collective. C'est ainsi que l'IPAP (*Individual Performance Approval Process*) a été revu.

Cet entretien individuel et annuel de performance est un processus clé; il permet de rappeler et de clarifier la stratégie globale du Groupe et aide à traduire ses objectifs en objectifs individuels. En 2008, la méthode d'évaluation a été affinée en introduisant notamment deux niveaux d'objectifs, court et long terme. De plus, des critères de compétences comportementales ont été introduits : responsabilité, travail en équipe, amélioration continue, ainsi qu'agir de façon responsable. La prochaine étape consistera à proposer à chaque collaborateur d'élaborer avec son manager un Plan de Développement Personnel et Professionnel (PDPP), c'est-à-dire un plan d'accompagnement qui réponde à ses besoins de développement de carrière à long terme.

Ces dernières années, le Groupe s'est lancé dans une dynamique d'acquisitions, de développement de partenariats et de produits innovants. Pour cela, il s'est appuyé sur des équipes de collaborateurs hautement qualifiés, chacun dans leur domaine professionnel. Afin de soutenir et de développer ses succès commerciaux, Ipsen a maintenant pour ambition de développer une culture de l'excellence managériale. Les Ressources Humaines vont donc élaborer un parcours de développement des managers avec pour objectif de les professionnaliser dans leur rôle d'encadrement d'équipe, de gestionnaire de projet et de leader du changement.

IPSEN EST PRÉSENT DIRECTEMENT
DANS PRÈS DE

40 PAYS



UN PLAN D' ACTIONS GRATUITES POUR L'ENSEMBLE DES SALARIÉS

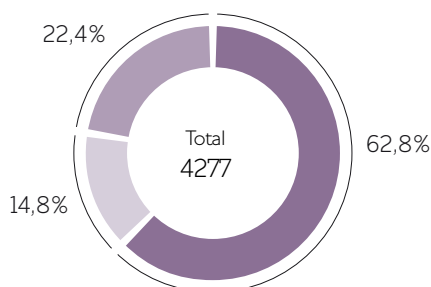
Le Conseil d'Administration du 22 janvier 2009 a décidé de procéder à l'attribution de 30 actions gratuites à l'ensemble des salariés du Groupe. Cette opération exprime la confiance en l'avenir d'Ipsen dans un environnement financier difficile. L'attribution de ces actions est ouverte à tous les salariés du Groupe, à condition d'avoir au moins trois mois d'ancienneté au jour de l'attribution. Les titres deviendront cessibles à l'issue d'une période de quatre ans. Les collaborateurs n'ont eu aucune démarche à effectuer pour bénéficier de cette initiative qui salue leur fidélité. Ce programme, baptisé *Ipsen Global Equity*, concerne au total plus de 4 000 collaborateurs dans plus de 30 pays.

LA DIVERSITÉ : SIGNATURE D'UN ACCORD

«Notre diversité et le respect mutuel renforcent nos performances». Ainsi se traduit l'une des valeurs d'Ipsen. Plus concrètement, en France, la Direction et les partenaires sociaux ont décidé de mettre en place une politique globale de la diversité. Le premier volet de cette politique a été la signature, en juin 2008, d'un accord sous l'intitulé projet PHARE (plan en faveur des personnes handicapées pour aider à leur recrutement et à leur maintien dans l'emploi). Ce plan comprend notamment une

démarche proactive de recrutement de personnes avec un handicap et la mise en place de formations spécifiques pour les managers d'Ipsen ou ses acheteurs de service de sous-traitance. Des actions de communication sont également prévues pour sensibiliser l'ensemble des collaborateurs au handicap dans le milieu professionnel : une exposition de photographies, une pièce de théâtre, etc. Enjeu stratégique du développement des personnes comme de l'entreprise, l'égalité professionnelle entre les hommes et les femmes devrait constituer le deuxième volet de cet accord global sur la diversité. ■

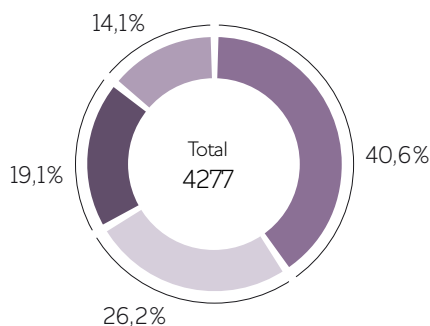
Répartition de l'effectif par zones géographiques en 2008



- Principaux pays d'Europe de l'Ouest⁽¹⁾
- Autres pays d'Europe
- Reste du monde⁽²⁾

(1) Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni.
(2) Comprenant notamment l'Amérique du Nord et l'Asie.

Répartition de l'effectif par familles professionnelles en 2008



- Opérations
- Production et approvisionnement
- Recherche et Développement
- Administration et autres

RESPONSABILITÉ SOCIALE ET ENVIRONNEMENTALE **ACTIONS SOLIDAIRES**



Solidement ancré dans l'histoire du Groupe, l'engagement d'Ipsen dans de multiples actions solidaires s'illustre dans de nombreux domaines. Ses initiatives s'inscrivent dans l'approche humaniste du Groupe, impliquant au quotidien l'ensemble de ses collaborateurs pour innover et mieux soigner.

ACTION SOLIDAIRE ET MÉCÉNAT : UN ENGAGEMENT AU QUOTIDIEN

DES ŒUVRES SOCIALES ET HUMANITAIRES À COURT ET MOYEN TERME

Première action humanitaire récurrente d'Ipsen, en cohérence avec son secteur d'activité : le don de médicaments pour les populations sinistrées partout dans le monde. Mais au-delà, l'ambition du Groupe est d'œuvrer globalement en faveur d'une meilleure prise en charge des patients, incluant pour cela également le don d'équipements pour des actions ciblées. Investissement récent :

le financement des travaux nécessaires à l'aménagement de locaux permettant d'accueillir les parents d'enfants atteints de cancer en Algérie. Par ailleurs, Ipsen soutient à Dreux, en France, la Fondation de la 2^e chance dirigée par Michel Giraud, ancien ministre. L'objectif : offrir un soutien humain et financier à des personnes en situation de grande précarité.

LA RECHERCHE ET L'INNOVATION EN LIGNE DE MIRE

Le support en direction de la recherche est aussi une vocation naturelle et légitime pour Ipsen, compte tenu de son cœur de métier tourné vers l'innovation. La Fondation Ipsen fut, à cet égard, pionnière. Elle fut la première à initier des rencontres internationales, consacrées à des sujets qui sont apparus, avec le recul, comme des thèmes clés de la biologie et de la médecine : thérapie génique dans le système nerveux central, cellules souches du cerveau, rôle de l'apolipoprotéine E dans la maladie d'Alzheimer, etc. L'éducation et la formation sont des dimensions importantes de la santé publique, où la collaboration peut parfois

VERS UNE COOPÉRATION SCIENTIFIQUE MULTIDISCIPLINAIRE

Créée en juin 2008, la fondation de coopération scientifique sur la maladie d'Alzheimer (Fondation Alzheimer) est chargée en France de la mise en œuvre des mesures du volet recherche du Plan Alzheimer (2008-2012) décidé par le président de la République. Elle doit en particulier jeter les bases d'une coopération scientifique multidisciplinaire en fédérant les équipes de recherche sur la maladie, tant publiques que privées. Quatre laboratoires pharmaceutiques internationaux, dont Ipsen, en sont membres.



De g. à d. : Jean-Luc Bélingard, Christine Albanel, ministre de la Culture et de la Communication, Henry Loyrette, Président-directeur du musée du Louvre

UN PAPYRUS D'AVENIR

En juin 2007, un papyrus médical égyptien a été acquis par l'État grâce au mécénat d'Ipsen et remis au musée du Louvre. Long de 7 mètres, ce papyrus datant du 2^e millénaire avant J.-C. est un traité médical détaillant de nombreux cas pratiques, diagnostics et indications. Après avoir fait l'objet d'une exposition temporaire de trois mois, le papyrus est actuellement étudié en détail et restauré par le département des Antiquités égyptiennes du musée du Louvre. Cette action de mécénat culturel a marqué l'entrée d'Ipsen dans le cercle Louvre Entreprises, qui regroupe des sociétés participant à la conservation et à l'enrichissement du fonds du célèbre musée.

être engagée sur plusieurs années. Remise de bourses ou de prix destinés à soutenir des chercheurs et à financer les programmes d'études d'étudiants dans plusieurs pays, participation à des plans de formation (par exemple, une trentaine au Royaume-Uni), soutien à des projets ou centres de recherche académiques, etc. Ipsen est, par ailleurs, engagé dans de grands programmes de santé publique, tel Paquid, en France, qui a pour objectifs principaux d'étudier le vieillissement cérébral normal et pathologique, notamment la démence sénile de type Alzheimer, et d'apprécier le niveau de dépendance des personnes âgées.

ASSOCIATIONS, FONDATIONS ET UNIVERSITÉS : DES PARTENARIATS VARIÉS

Ipsen est également un interlocuteur privilégié de sociétés savantes, d'institutions sanitaires et médicales ou d'associations de patients. Le Groupe est ainsi plus que jamais fidèle à sa vocation visant à améliorer la qualité de vie ou l'information des malades ou de leurs proches. Il collabore, par exemple, avec des associations de soutien aux patients atteints de cancer en Italie ou avec des associations de soutien et d'accompagnement aux patients souffrant d'acromégalie en Corée. Au Royaume-Uni, l'*Ipsen Fund* œuvre en faveur de l'accompagnement des enfants malades. Par ailleurs, le Groupe soutient l'*Australian Pituitary*

Foundation, qui publie des revues visant à informer et à éduquer les patients depuis 2006. Le Groupe tient également à collaborer avec les sociétés savantes et les institutions sanitaires, afin de soutenir des programmes de recherche et la formation des personnels de santé. De nombreuses initiatives sont ainsi menées à travers le monde avec des groupes universitaires ou académiques, des centres médicaux ou le milieu associatif. De plus, dans le cadre d'un partenariat avec la Chaire Santé de Sciences Po Paris, le Groupe s'intéresse de près à la diversification des cursus de formation, au développement de la formation continue et à la stimulation de la recherche dans les sciences de la vie. ■

CONTRE LA PARALYSIE CÉRÉBRALE AVEC L'ASSOCIATION CANDY

Ipsen soutient la fondation mexicaine Candy, destinée à lutter contre la paralysie cérébrale ou l'infirmité motrice, première cause de handicap chez les enfants de ce pays en raison notamment des conditions de suivi de grossesse et d'accouchement. Candy doit faciliter l'accès au traitement recommandé pour ces jeunes malades. Grâce à l'implication financière d'Ipsen, Candy va pouvoir encadrer un réseau de médecins et de rééducateurs développant un protocole de soins adapté et réduire les coûts de traitement de cette maladie, dont l'incidence est trois fois supérieure au Mexique comparé à l'Europe, avec plus de 500 000 enfants atteints.



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, son action vise à favoriser les interactions entre chercheurs et cliniciens, échanges indispensables en raison de l'extrême spécialisation de ces professions.

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 pour faire le point sur l'état des connaissances actuelles.

RENCONTRES INTERNATIONALES

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 23 colloques. Le dernier a eu lieu à Paris, le 28 avril 2008, sur le thème du trafic intracellulaire et des désordres neurodégénératifs;
- **les neurosciences.** Débutée en 1990, cette série de colloques permet de cerner les grands thèmes émergents de ce domaine, qu'il s'agisse

de biologie moléculaire ou de sciences cognitives. Le 16^e colloque de cette série s'est tenu à Paris le 18 février 2008. Il avait pour titre : "Neurobiologie de l'"Umwelt" : comment les êtres vivants perçoivent le monde";

- **l'endocrinologie.** Cette série amorcée en 2002 a pour objet l'étude des interactions endocriniennes et leurs implications dans le fonctionnement de l'organisme. Le 8^e colloque de cette série a eu lieu le 1^{er} décembre 2008, sur le thème "Les IGF : réparation locale et facteurs de survie";

- **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 physiologie, à sa dégénérescence, à sa mort et à ses possibilités de régénération. Le dernier colloque de cette série, consacré aux relations entre le métabolisme de l'oxygène et les vaisseaux, s'est tenu le 27 octobre 2008;

- **le cancer.** En 2008, le 4^e colloque de la série était dédié aux relations entre métabolisme et cancer. Il a rassemblé au Costa Rica les meilleurs spécialistes mondiaux, dont plusieurs prix Nobel, du 8 au 12 mars 2008.

La Fondation Ipsen a noué des partenariats avec des institutions ou des organisations internationales, permettant de rassembler des experts de



IPSEN, UN ENGAGEMENT AUPRÈS DE LA COMMUNAUTÉ SCIENTIFIQUE

YVES CHRISTEN, Président de la Fondation Ipsen



Ipsen est engagé de longue date auprès de la communauté scientifique afin de relever les défis de la biomédecine et de mener le combat pour l'innovation thérapeutique avec l'ensemble des acteurs concernés. Cet engagement pour la science s'illustre notamment par les initiatives de la Fondation Ipsen, créée en 1983 sous l'égide de la Fondation de France. La Fondation a noué des partenariats avec des organisations internationales, dont l'OMS, la Fondation nationale de gérontologie et l'université d'Harvard. La collaboration avec *Salk Institute* et la revue *Nature* a, par exemple, donné lieu en 2008 à l'organisation d'une réunion consacrée à la relation entre les gènes, les réseaux de neurones et les comportements. Avec *Cell Press* et le *Massachusetts General Hospital*, Ipsen a également initié en 2008 des échanges scientifiques sur la biologie et la cognition. De plus, en partenariat avec la revue *Nature*, quatre rencontres dédiées au thème "Émergence et convergence" ont eu lieu en 2008 aux États-Unis et en France. La Fondation publie des ouvrages de synthèse à la suite de ces colloques et séminaires, et encourage la recherche grâce à des prix récompensant les pionniers de la recherche. ”

diverses disciplines, dont l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la Fondation nationale de gérontologie (FNG) et l'université Harvard.

Trois nouvelles collaborations ont été initiées 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. En janvier 2008, une manifestation portait sur les relations entre les gènes, les réseaux de neurones et les comportements;
- **Cell Press** et le **Massachusetts General Hospital**. Cette série est intitulée "Exciting Biologies". La seconde réunion de cette série a eu lieu à Chantilly (France), du 16 au 18 septembre 2008, et portait sur la biologie de la cognition;
- la revue **Nature**. Quatre réunions sous le label "Émergence et Convergence" ont eu lieu en 2008 aux États-Unis, à Houston (31 mars), à Chicago (29 septembre), à Durham (8 décembre) ainsi qu'en France, à Paris (6 juin).

PUBLICATIONS INTERNATIONALES

À la suite des colloques, la Fondation Ipsen publie des ouvrages de synthèse diffusés par des éditeurs internationaux dans le cadre de différentes collections :

- *Research and Perspectives in Alzheimer's disease*;
- *Research and Perspectives in Neurosciences*;
- *Research and Perspectives in Longevity*;
- *Research and Perspectives in Endocrinology*;
- *OMS/Fondation Ipsen*;
- *Esprit et Cerveau*.

Trois ouvrages ont été publiés en 2008.

En outre, la Fondation Ipsen édite, depuis 1986 (202 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 19^e prix Plasticité neuronale a été attribué, en 2008, par un jury international présidé par le Pr Wolf Singer (*Max Planck Institute*, Francfort), aux Pr Jean-Pierre Changeux (*Institut Pasteur*, Paris), Pr Peter Kalivas (*University of South Carolina*, Charleston) et Pr Eric Nestler (*University of Texas*, Dallas) pour leurs travaux sur les bases moléculaires de l'addiction;
- **la longévité**. En 2008, le prix a été décerné au Pr Gerald McLearn (*Pennsylvania State University, University Park*) pour ses travaux sur le rôle des facteurs génétiques dans le vieillissement cognitif;
- **la neuropsychologie**. Le prix Jean-Louis Signoret a été attribué en 2008 à Elizabeth Warrington (*National Hospital for Neurology & Neurosurgery*, Londres) pour ses travaux sur la mémoire sémantique;
- **l'endocrinologie**. Le jury international présidé par Iain Robinson (*Institut national pour la recherche médicale*, Londres) a sélectionné, en 2008, le Pr Ronald Evans (*Salk Institute*, La Jolla) pour ses travaux pionniers sur les mécanismes d'expression des gènes impliqués dans les régulations endocriniennes. ■

RESPONSABILITÉ SOCIALE ET ENVIRONNEMENTALE **ENVIRONNEMENT, SANTÉ, SÉCURITÉ**



Préserver la santé des hommes est la vocation même d'Ipsen. Ses activités l'ont tout naturellement amené à offrir à ses employés le niveau optimal de sécurité dans la réalisation de leur mission et à établir une stratégie de développement respectueuse de l'environnement. Cet engagement est aujourd'hui formalisé dans une démarche Environnement, Santé, Sécurité (EHS) globale.

UN ENGAGEMENT GLOBAL ET DURABLE

Protéger l'environnement et la santé de tous les collaborateurs est une préoccupation constante pour Ipsen, qui anime une politique de prévention dynamique, destinée à toujours améliorer les performances, grâce à un référentiel d'exigences propre à Ipsen et à de bonnes pratiques pouvant dépasser le cadre réglementaire défini par les pays dans lesquels Ipsen est implanté. Il s'agit également pour le Groupe de renforcer son image auprès de ses partenaires internes et externes : riverains, élus locaux, associations, etc.

Alors que la croissance des volumes produits par Ipsen a atteint plus de 8% en 2008, la consommation énergétique du Groupe s'est accrue de seulement 5,8% (électricité, gaz, fuel). Autre traduction des efforts entrepris en matière environnementale : la proportion de déchets recyclés atteint 83,5% en 2008.

PLAN STRATÉGIQUE 2008-2012

La première étape de ce plan EHS de cinq ans a débuté en 2008 sur l'ensemble des sites, avec la mise en place d'un système de management ainsi que l'identification et la catégorisation des risques chimiques potentiels pour l'ensemble des produits issus de la Recherche et Développement d'Ipsen. Le processus PDCA (*Plan Do Check Act*) décline cette stratégie de progrès en quatre phases : planifier la politique EHS, notamment grâce à l'alignement de sa gouvernance au niveau des différents sites; contrôler les résultats et initier des mesures correctives si nécessaire; enfin, agir dans le cadre de revues de direction. Ces quatre phases doivent concourir à faire progresser les résultats de la politique EHS et à préparer à la deuxième étape qui sera lancée en 2010. À cette date, l'ensemble des sites industriels d'Ipsen seront en mesure de recevoir les certifications selon les normes internationales, et la politique EHS sera intégrée dans l'ensemble des fonctions du business, incluant les opérations et les sièges sociaux des différents pays. À la suite de l'audit de suivi mené en 2008, le site de L'Isle-sur-la-Sorgue a obtenu la reconduction de cette certification acquise dès 2004. Au Royaume-Uni, les autorités environnementales locales ont de nouveau décerné à l'unité de fabrication de Wrexham le label "Green Dragon" de niveau 3, illustration des démarches



entreprises pour la protection des écosystèmes. La troisième étape interviendra en 2012 avec trois axes prioritaires :

- la réduction de la dépendance aux équipements de protection individuelle pour privilégier la protection collective;
- la réduction significative de son empreinte environnementale;
- la mise en place des actions EHS visibles, générant de la valeur ajoutée.

La conception du nouveau siège social d'Ipsen de Boulogne-Billancourt, élaborée dans le respect des normes de Haute Qualité Environnementale, s'inscrit pleinement dans cette logique.

Par ailleurs, en France, Les Entreprises du Médicament (Leem), organisation professionnelle dont Ipsen est membre, ont signé le 25 mars 2009 avec le ministère de l'Énergie, de l'Écologie, du Développement durable et de l'Aménagement du territoire (Meeddat) et le ministère de la Santé et des Sports une "Convention de progrès du secteur du médicament dans le cadre du Grenelle de l'environnement pour la période 2009-2011". Par cette convention, Les Entreprises du Médicament s'engagent sur cinq axes issus du Grenelle de l'environnement :

- réduire les émissions de gaz à effet de serre et améliorer l'efficacité énergétique du secteur du médicament (flottes de véhicules éligibles au bonus

écologique, plans de déplacements collectifs, Bilans Carbone®, etc.);

- associer les salariés aux efforts environnementaux en les formant, les informant et les sensibilisant;
- continuer à développer une relation durable avec les parties prenantes (associations de patients, de défense de l'environnement, experts, etc.) autour des questions de développement durable et de santé;
- s'engager en faveur d'une communication responsable qui limite les impacts environnementaux;
- renforcer le partenariat entre le public et le privé sur les enjeux de développement durable et de santé (médicaments non utilisés, déchets de soins à risques infectieux, protection de la biodiversité, etc.). ■

83,5%

DE DÉCHETS RECYCLÉS
EN 2008



FORMATION ET SENSIBILISATION

Le Groupe a poursuivi en 2008 son programme de formation basé sur les risques et les impacts EHS sur l'ensemble de ses sites. La formation a de plus été renforcée pour les nouveaux arrivants au sein d'Ipsen. Des sessions plus spécifiques à l'activité de certains sites ont également été déployées : enseignements sur les risques liés aux produits cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques à Dreux, sensibilisation à la légionelle et aux souches manipulées à Wrexham, informations dédiées au système de management à Barcelone, stages d'évaluation des risques à Dublin... Autant d'initiatives qui vont dans le sens d'une meilleure connaissance des risques et du développement durable.

ÉLÉMENTS FINANCIERS CONSOLIDÉS

Avec des produits des activités ordinaires dépassant pour la première fois un milliard d'euros, une progression du chiffre d'affaires sur une base comparable de 8,2% sur un an et une marge opérationnelle ajustée de 21,6%, les performances du Groupe en 2008 sont très satisfaisantes et conformes aux objectifs financiers fixés un an auparavant, malgré la dégradation de l'environnement économique. Aujourd'hui, le Groupe est plus fort et son positionnement est significativement amélioré, grâce à son entrée sur le marché américain, diversifiant ainsi ses moteurs de croissance.

UNE CROISSANCE
DE

8,2%

DU CHIFFRE D'AFFAIRES
EN 2008

COMPTES DE RÉSULTAT CONSOLIDÉS

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Chiffre d'affaires	971 022	920 475	861 676
Autres produits de l'activité	67 090	73 282	83 581
Produits des activités ordinaires	1 038 112	993 757	945 257
Coût de revient des ventes	(219 928)	(199 025)	(181 377)
Frais de recherche et de développement	(182 921)	(184 739)	(178 348)
Frais commerciaux	(358 400)	(321 052)	(307 795)
Frais généraux et administratifs	(85 899)	(80 429)	(75 220)
Autres produits et charges opérationnels	(8 257)	368	(8 223)
Coûts liés à des restructurations	(2 620)	8	190
Pertes de valeur	-	-	(7 265)
Résultat opérationnel	180 087	208 888	187 219
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie	21 425	11 541	7 974
Coût de l'endettement financier brut	(4 348)	(1 950)	(2 142)
Coût de l'endettement financier net	17 077	9 591	5 832
Autres produits et charges financiers	(5 156)	(2 855)	(5 707)
Impôts sur le résultat	(33 320)	(54 478)	(40 891)
Quote-part dans le résultat des entreprises associées	(10 847)	(8 764)	(1 666)
Résultat des activités poursuivies	147 841	152 382	144 787
Résultat des activités non poursuivies	(172)	(1 313)	(290)
Résultat consolidé	147 669	151 069	144 497
- dont part attribuable aux actionnaires d'Ipsen	147 164	150 611	144 006
- dont part revenant aux intérêts minoritaires	505	458	491
Résultat de base par action des activités poursuivies (en euros)	1,76	1,81	1,72
Résultat dilué par action des activités poursuivies (en euros)	1,75	1,81	1,72
Résultat de base par action des activités non poursuivies (en euros)	(0,00)	(0,02)	(0,00)
Résultat dilué par action des activités non poursuivies (en euros)	(0,00)	(0,02)	(0,00)
Résultat de base par action (en euros)	1,75	1,80	1,71
Résultat dilué par action (en euros)	1,75	1,79	1,71

BILANS CONSOLIDÉS AVANT AFFECTATION DU RÉSULTAT

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
ACTIF			
Goodwill	351 736	189 013	188 836
Autres immobilisations incorporelles	163 911	89 169	68 203
Immobilisations corporelles	237 860	221 891	198 186
Titres de participation	2 650	1 457	1 825
Participations dans des entreprises associées	-	40 948	50 832
Actifs financiers non courants	3 810	25 883	12 583
Autres actifs non courants	8 039	55 632	18 018
Actifs d'impôts différés	111 439	61 393	64 025
Total des actifs non courants	879 445	685 386	602 508
Stocks	115 944	87 111	78 947
Clients et comptes rattachés	217 845	216 214	191 702
Actifs d'impôts exigibles	49 509	26 569	2 665
Autres actifs courants	63 652	53 753	43 700
Actifs financiers courants	2 528	96	901
Titres de placement de trésorerie	-	6 000	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	239 584	247 068	285 459
Total des actifs courants	689 062	636 811	603 374
Actifs de l'activité destinée à être abandonnée et/ou cédée	1 333	725	8 391
TOTAL DE L'ACTIF	1 569 840	1 322 922	1 214 273
PASSIF			
Capital social	84 060	84 044	84 025
Primes et réserves consolidées	680 216	582 557	506 244
Résultat de l'exercice	147 164	150 611	144 006
Écarts de conversion	(44 535)	(17 350)	(7 789)
Capitaux propres – attribuables aux actionnaires d'Ipsen	866 905	799 862	726 486
Part revenant aux intérêts minoritaires	1 580	1 247	1 419
Total des capitaux propres	868 485	801 109	727 905
Provisions pour engagements envers les salariés	11 530	10 038	9 299
Provisions	27 181	14 981	11 421
Emprunts bancaires	148 941	4 379	6 286
Autres passifs financiers	13 803	16 449	15 313
Passifs d'impôts différés	36 404	3 932	2 371
Autres passifs non courants	142 560	192 043	172 270
Total des passifs non courants	380 419	241 822	216 960
Provisions	8 952	6 598	5 323
Emprunts bancaires	4 000	5 375	6 973
Passifs financiers	4 346	3 831	2 251
Fournisseurs et comptes rattachés	103 835	104 181	100 269
Passifs d'impôts exigibles	36 315	12 327	27 215
Autres passifs courants	156 345	136 234	114 824
Concours bancaires	2 259	6 161	1 716
Total des passifs courants	316 052	274 707	258 571
Passifs de l'activité destinée à être abandonnée et/ou cédée	4 884	5 284	10 837
TOTAL DU PASSIF	1 569 840	1 322 922	1 214 273

TABLEAUX DES FLUX DE TRÉSORERIE CONSOLIDÉS

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Résultat consolidé	147 669	151 069	144 497
Résultat des activités non poursuivies	172	1 313	290
Quote-part du résultat des entreprises associées	10 847	8 764	1 666
Résultat des activités poursuivies avant quote-part des entreprises associées	158 688	161 146	146 453
Charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité :			
- Amortissements, provisions et pertes de valeur	50 649	41 226	49 940
- Variation de la juste valeur des instruments financiers dérivés	2 474	(1 929)	1 562
- Résultat des cessions d'actifs immobilisés	(24 744)	(252)	(877)
- Quote-part des subventions virées au résultat	(94)	(97)	(112)
- Écarts de conversion	(1 432)	3 905	694
- Variation des impôts différés	948	394	(34 227)
- Charges liées aux paiements sur base d'actions	6 585	7 562	3 282
- Boni/mali sur cessions d'actions propres	(724)	545	221
- Autres éléments sans incidence sur la trésorerie	4 165	1 754	690
Marge brute d'autofinancement avant variation du besoin en fonds de roulement	196 515	214 254	167 626
- (Augmentation)/diminution des stocks	(12 576)	(9 026)	(4 644)
- (Augmentation)/diminution des créances clients et comptes rattachés	(4 294)	(25 395)	(27 419)
- (Diminution)/augmentation des dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 176	5 087	(7 121)
- Variation nette de la dette d'impôts sur les résultats	(1 261)	(38 456)	33 051
- Variation nette des autres actifs et passifs liés à l'activité	23 849	29 506	166 142
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	6 894	(38 284)	160 009
FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ À L'ACTIVITÉ	203 409	175 970	327 635
Acquisitions d'immobilisations corporelles	(61 447)	(58 672)	(40 630)
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	(33 762)	(26 483)	(41 217)
Produits des cessions d'actifs corporels et incorporels	27 272	1 160	3 044
Acquisitions de titres de participation non consolidés	(3 224)	(698)	(15)
Acquisitions de participations dans des entreprises associées	-	(2 129)	(63 082)
Souscriptions d'obligations convertibles	-	(44 386)	(20 966)
Produits de cession de titres	1 410	-	-
Versements aux actifs de régimes	(1 904)	(5 026)	(4 226)
Incidence des variations du périmètre	(214 669)	8	-
Variation des titres de placement de trésorerie	6 000	(6 000)	-
Flux d'investissement – Divers	1 265	(944)	(1 028)
Dépôts versés	(1 012)	(4 601)	-
Variation du besoin en fonds de roulement lié aux opérations d'investissement	(5 145)	7 493	5 796
FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS D'INVESTISSEMENT	(285 216)	(140 278)	(162 324)
Émission d'emprunts à long terme	148 941	1 900	-
Remboursement d'emprunts à long terme	(6 521)	(2 170)	(31 824)
Variation nette des crédits à court terme	(1 375)	(1 584)	(89)
Titres d'autocontrôle	(9 284)	(24 758)	(1 294)
Dividendes versés par Ipsen	(55 027)	(50 389)	(50 407)
Dividendes versés par les filiales aux actionnaires minoritaires	(215)	(631)	(358)
Dépôts reçus	174	-	-
Variation du besoin en fonds de roulement lié aux opérations de financement	2 264	814	464
FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS DE FINANCEMENT	78 957	(76 818)	(83 508)
Impact des activités destinées à être cédées/abandonnées	732	1 285	647
VARIATION DE LA TRÉSORERIE	(2 118)	(39 841)	82 450
Trésorerie à l'ouverture	240 907	283 743	200 564
Incidence des variations du cours des devises	(1 464)	(2 995)	729
Trésorerie à la clôture	237 325	240 907	283 743

Merci à tous les salariés d'Ipsen qui ont prêté leur concours aux reportages photo.

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

Direction Administrative et Financière : Claire Giraut.

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

Conception-rédaction et réalisation : **LIGARIS L'GENCE**

Crédits photographiques : Magnum/Paolo Pellegrin, Philippe Pérez Castaño, Luc Boegly, musée du Louvre/Claire Trochu.

