



innate pharma

LETTRE AUX ACTIONNAIRES

8 Novembre 2010

- Édito
- Changements au sein du conseil de surveillance et dans l'équipe de direction
- L'action IPH
- Actualités produits
- Programme clinique de IPH 2101
- Table ronde : « L'immunothérapie : nouvelle frontière de la cancérologie? »



PROCHAINS CONGRÈS ET CONFÉRENCES

- Annual meeting of the French Society for Immunology (SFI) du 24 au 26 novembre 2010, à Marseille
- Annual meeting of the American Society of Hematology (ASH) du 4 au 7 décembre 2010, à Orlando, FL, USA
- Healthcare & Biotechnology Conference, organisée par la Société Générale le 9 février 2011, à Paris
- Smallcap Event of Paris les 25 et 26 avril 2011, à Paris

ÉDITO

Chers actionnaires,

Comme nous l'avons dit lors de la levée de fonds de décembre 2009 et lors de nos résultats annuels en mars dernier, notre plan de route est simple pour les deux prochaines années : avancer le programme clinique de l'approche anti-KIR, chercher de nouveaux partenaires industriels et renforcer notre portefeuille préclinique de candidat-médicaments anticorps. Ces trois axes sont tracés et suivis avec l'engagement de chacun d'entre nous, et nous espérons en voir les résultats prochainement. L'annonce récente du démarrage d'une nouvelle étude de IPH 2101 est l'occasion de faire un point sur le premier axe qui mobilise une grande partie des ressources de la Société.

Nous profitons aussi de cette lettre pour revenir sur les changements annoncés en juin dernier au sein du conseil de surveillance et de l'équipe de direction et sur ceux, moins visibles, effectués au niveau des équipes opérationnelles. En effet, ces dernières ont évolué en 2010 pour servir au mieux la mission de la Société : le développement d'anticorps innovants visant des cibles nouvelles pour traiter les cancers et les maladies inflammatoires en agissant sur le système immunitaire inné.

Enfin, des résultats majeurs concernant des immunothérapies du cancer ont été publiés en 2010. Ces résultats font évoluer positivement la perception de cette approche par les cliniciens et par l'industrie. Nous y revenons dans la rubrique I². Pour mieux comprendre les enjeux de l'immunothérapie des cancers, nous vous invitons à assister, a posteriori, à une table ronde réunissant scientifiques, cliniciens et industriels, qui a été organisée il y a quelques mois sur ce thème.

Ainsi que vous le verrez, après plus de 30 ans de travail de recherche puis de développement continu, marqués par autant d'avancées que de déconvenues, nous sommes convaincus d'assister enfin au véritable essor de nouvelles approche d'immunothérapie en oncologie. Par ses choix scientifiques, Innate Pharma se positionne comme un acteur majeur de cette révolution.

Nous espérons que cette lettre, comme les précédentes, vous permettra de partager notre ambition et notre confiance et vous assurons de notre engagement total dans ces projets.

Je vous souhaite une bonne lecture,

HERVÉ BRAILLY,
Président du Directoire et
Directeur Général



Changements au sein du conseil de surveillance et dans l'équipe de direction

Au cours de la dernière Assemblée Générale des actionnaires, le conseil de surveillance a accueilli Patrick Langlois, ancien Directeur Financier et Vice Président Exécutif du groupe Aventis.

Stéphane Boissel, CFO et Directeur Général Adjoint depuis 2002, et Hemanshu Shah, CBO depuis 2008, ont quitté leurs fonctions. Le recrutement d'un nouveau CFO est en cours tandis que Yannis Morel a été nommé Senior Directeur, Business Development, et assure la succession d'Hemanshu Shah. Enfin, Marcel Rozencweig, Vice-Président Exécutif, Affaires Médicales et Réglementaires, a été nommé CMO de la Société.

Au niveau opérationnel, les équipes « Développement » ont été renforcées, notamment pour mener à bien le programme clinique de IPH 2101 : aujourd'hui plus de 20 personnes travaillent à la conduite des essais, la stratégie médicale, les affaires réglementaires, la pharmacovigilance, le contrôle qualité, les opérations pharmaceutiques.

En Recherche, le nouveau positionnement de la Société se traduit par le renforcement de la plateforme « Anticorps ». Cette plateforme est dédiée à la recherche de nouvelles cibles, la génération d'anticorps dirigés contre les cibles sélectionnées et la démonstration de la preuve de concept dans différents modèles d'efficacité.

Deux équipes de pharmacologie interviennent également sur les projets. Un groupe transversal a été mis en place pour repérer et pré-évaluer de nouvelles cibles. Au total, plus de 30 personnes sont directement affectées aux activités de Recherche.



Questions à Patrick Langlois

Pouvez-vous revenir sur votre nomination au Conseil de Surveillance d'Innate Pharma ?

Celle-ci s'est faite sur recommandation du FSI. J'ai accepté cette mission avec beaucoup d'enthousiasme ; depuis que j'ai quitté le monde de la grande entreprise, Aventis, je me suis passionné pour les aventures entrepreneuriales qui doivent devenir les « success stories » de demain ; je partage tout à fait la conviction qui a motivé l'investissement

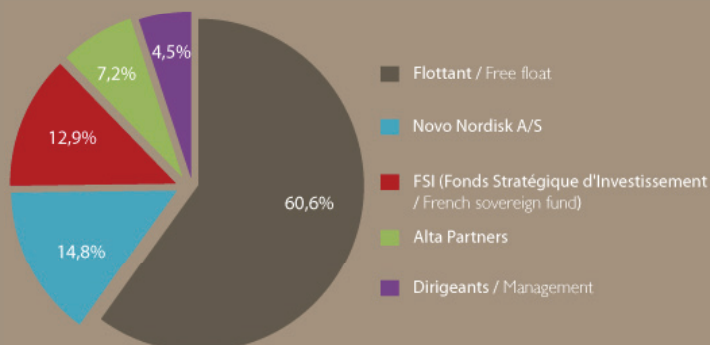
du FSI quant au positionnement unique et prometteur d'Innate au sein des entreprises de biotechnologie européennes. La Société est dans une phase importante de mutation pour devenir un acteur majeur du développement d'anticorps contre le cancer et l'inflammation ; je suis persuadé de la pertinence des projets, tout en étant conscient des risques attachés aux travaux de recherche et développement.

Que pensez-vous pouvoir apporter à Innate ?

Mon histoire personnelle au sein du groupe Aventis m'oriente plus particulièrement sur les aspects de finance d'entreprise, de communication de marché et de structuration d'accords. J'espère donc pouvoir conseiller Innate au mieux dans ces domaines, ainsi que sur les aspects de sa stratégie globale. Je travaille maintenant depuis six mois avec la Société et, ayant rencontré les équipes à plusieurs reprises, j'ai été impressionné par le niveau de compétence des hommes et des femmes d'Innate et leur capacité à mener à bien ces projets.

L'ACTION IPH

RÉPARTITION DU CAPITAL AU T4 2010



INFO BOURSE

Mnemo : IPH / Code ISIN : FR0010331421

Place boursière : Euronext Paris Eurolist compartiment C

Nombre total d'actions en circulation : 37 686 794

ANALYSTES

Bryan, Garnier & Co : Sébastien Malafosse +33 | 56 68 77 73

Invest Securities : Daniel Anizon +33 | 44 88 77 88

Société Générale : Rodolphe Besserve +33 | 42 13 87 43

Raymond James : Thierry Verrecchia +33 | 45 64 05 48



PROCHAIN RDV DU CALENDRIER FINANCIER : le 4 février 2011

Publication du chiffre d'affaires du quatrième trimestre 2010 et du chiffre d'affaires annuel pour 2010, avec narratif

RELATIONS INVESTISSEURS

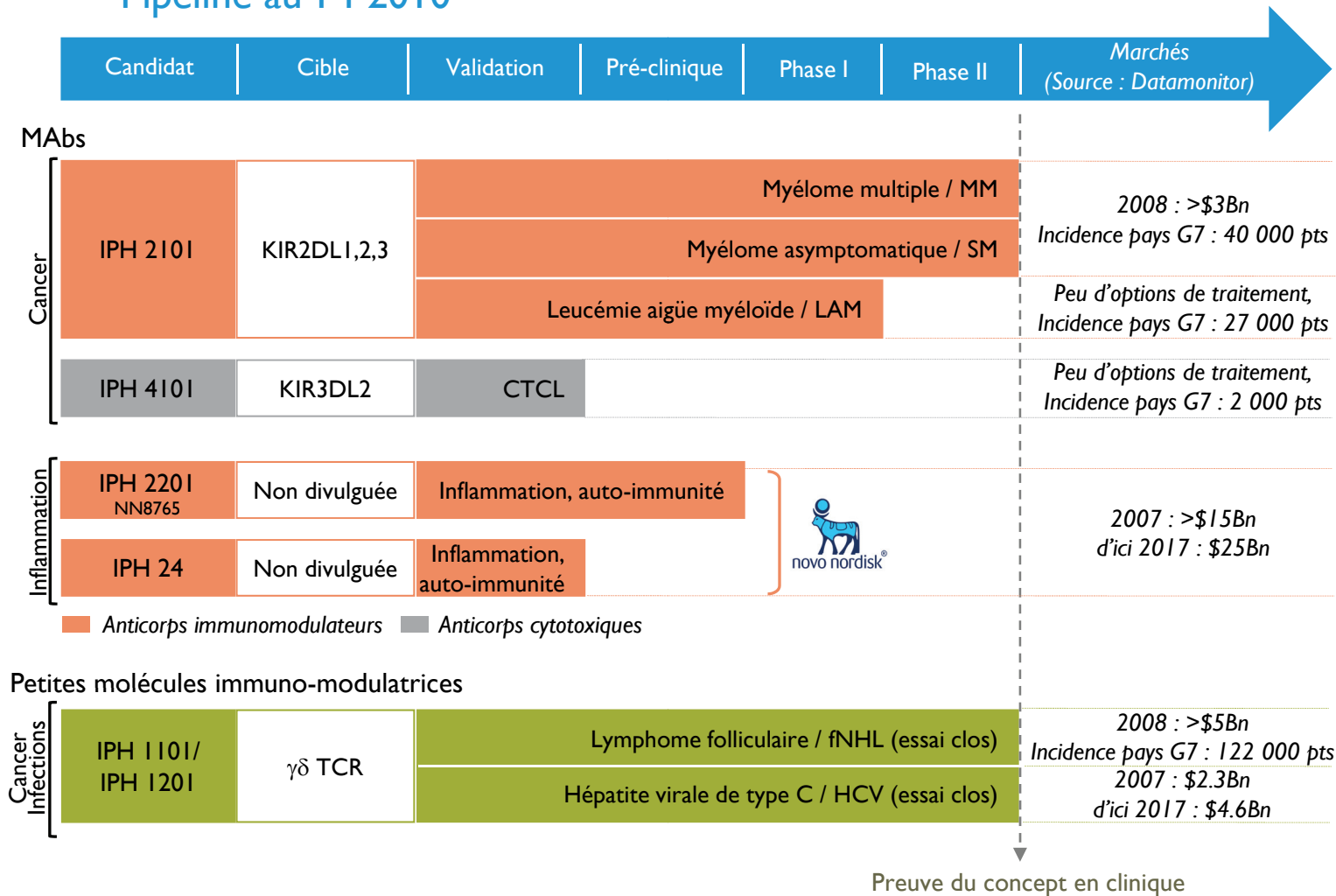
Laure-Hélène Mercier, Directeur, Relations Investisseurs

117, Avenue de Luminy - BP 30191 - 13276 Marseille Cedex 09 France

Tél : +33 4 30 30 30 87 / mail : investors@innate-pharma.com



Pipeline au T4 2010



IPH 1101 : Aboutissement du programme de Phase II

Au cours du mois de juin, nous avons annoncé les résultats finaux sur le taux de réponse de l'étude IPH 1101-202, qui clôturent le programme de Phase II de notre premier candidat-médicament historique, IPH 1101. IPH 1101 est une molécule chimique qui active les cellules gamma delta, des globules blancs (lymphocytes) capables de tuer les cellules cancéreuses et de sécréter des messagers chimiques pour induire une réaction inflammatoire globale. Le programme de Phase II de IPH 1101 comprenait quatre essais, trois dans le cancer et un dans l'infectieux, ciblant l'hépatite C. Il a débuté en 2006 et a délivré des résultats entre 2008 et 2010. Deux essais ont montré une activité de IPH 1101 : l'essai dans l'hépatite C, dont nous avons rapporté les résultats en juin 2009 et celui dans le lymphome folliculaire en combinaison avec le rituximab, dont nous avons annoncé les résultats en juin dernier.

Aujourd'hui, Innate Pharma cherche un partenaire pour continuer les études cliniques de IPH 1101. En effet, les prochaines étapes consisteraient en des essais randomisés (avec des bras contrôle), impliquant une logistique et des capacités financières que seul un acteur de plus grande taille possède.

C'est aussi une page de l'histoire de la Société qui se tourne, puisque celle-ci a décidé de se concentrer désormais uniquement sur le développement d'anticorps monoclonaux comme candidat-médicaments.

IPH 2101: Poursuite de la mise en place du programme de Phase II

Nous avons annoncé le démarrage d'un nouvel essai de Phase II avec IPH 2101. A cette occasion, nous revenons sur le programme clinique de IPH 21. Celui-ci comprend plusieurs essais de Phase II dans le myélome, qui testent différents positionnements :

- la maintenance / consolidation de la réponse en monothérapie
- la rechute, en combinaison avec le lenalidomide
- le myélome asymptomatique, en monothérapie

Plus d'informations en page suivante



Programme de Phase II de IPH 2101 : les différents positionnements à l'étude dans le myélome

- **la maintenance / consolidation de la réponse en monothérapie**

IPH 2101 est testé chez des patients atteints de myélome multiple qui ont répondu de façon partielle à une première ligne de traitement. L'essai, qui a débuté en 2009, cherche à montrer un approfondissement de la réponse. C'est le positionnement le plus proche de celui post greffe de moelle pour lequel la société dispose d'éléments de preuve de concept clinique, indirects mais très convaincants ([voir la section IPH 2101 sur le site internet de la Société](#)).

- **la rechute, en combinaison avec le lenalidomide (Revlimid®, Celgene Corporation)**

La combinaison est testée chez des patients qui ont répondu une première fois à un traitement et ont rechuté. L'un des mécanismes d'action du lenalidomide passe par l'activation des cellules NK. IPH 2101 étant un potentialisateur de l'activité des cellules NK, nous espérons montrer une synergie entre les deux produits. Le recrutement des patients pour cette étude, à laquelle collabore Celgene, devrait commencer dans les prochaines semaines.

- **le myélome asymptomatique, en monothérapie**

Le pré-myélome est une situation asymptomatique dans laquelle il y a très peu de cellules tumorales mais qui peut se transformer en myélome actif (risque de transformation pour le patient d'environ 10% par an dans les cinq premières années). Aujourd'hui, cette pathologie n'est pas traitée, notamment en l'attente de thérapies bien tolérées. Il y a donc un rationnel fort à tester l'approche anti-KIR dans cette indication car le ratio cellules tumorales / cellules NK est favorable et jusqu'à présent, elle a montré une très bonne tolérance dans les essais cliniques.

Le programme clinique de IPH 2101 s'effectue dans le myélome multiple (« MM ») et la leucémie myéloïde aigue (« LAM »), des indications sensibles à l'activité NK. C'est dans le myélome que les études de Phase II testent l'approche anti-KIR car il existe un marqueur de la maladie qui permet de voir rapidement si le produit a une activité sur les cellules tumorales (la protéine M, sécrétée par les cellules de myélome).

La leucémie myéloïde aigue ne bénéficiant pas d'un tel marqueur pour l'instant, c'est la survie sans progression de la maladie qui est observée. Celle-ci, sans traitement, est d'environ 10 à 12 mois dans la population que nous visons. Des études randomisées, qui seraient relativement longues, seraient nécessaires pour démontrer une amélioration de cette durée de survie. Innate a donc pour l'instant choisi d'étendre sa phase I à 12 patients supplémentaires qui recevront plusieurs cycles de thérapie. Ceci permettra de vérifier la tolérance du produit et documenter la durée de survie sans rechute de ces patients.

Autre essai de Phase II sponsorisé par le National Cancer Institute

Le NCI va démarrer un essai de Phase II avec IPH 2101, également dans le myélome asymptomatique. Celui-ci teste un autre régime d'administration de notre candidat et apportera donc des renseignements complémentaires, notamment sur la dynamique de saturation des récepteurs KIR à la surface des cellules NK ainsi que sur des marqueurs moléculaires associés à la réponse clinique potentielle.

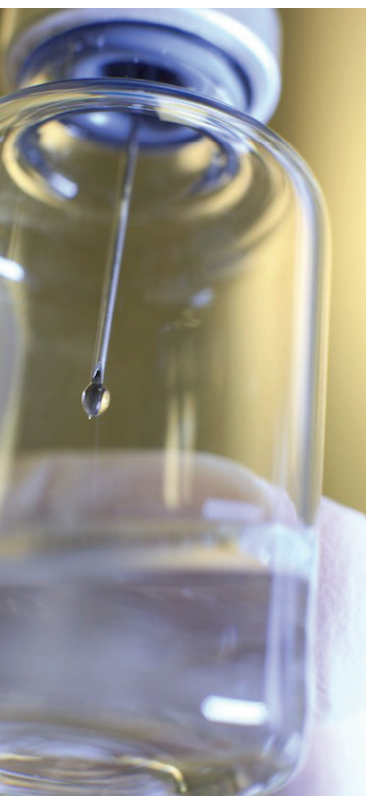
Au sein des National Institutes of Health (« NIH », eux-mêmes faisant partie du département de la santé américain), le NCI coordonne le National Cancer Program qui conduit et soutient la recherche, la formation et l'information concernant le cancer.

Le fait que l'approche anti-KIR ait été sélectionnée par cette institution extrêmement prestigieuse pour être incluse dans son programme de test des nouveaux produits prometteurs constitue une motivation supplémentaire pour Innate Pharma.

Après IPH 2101, IPH 2102

Un autre essai clinique doit être bientôt initié. Il s'agit du premier essai chez l'homme (Phase I) avec IPH 2102, un second anticorps monoclonal anti-KIR ciblant le même récepteur que IPH 2101 mais produit dans une autre lignée cellulaire (CHO au lieu d'hybridome).

Ce changement de lignée permet d'optimiser tant la productivité que la qualité en vue de produire à l'échelle commerciale. Ce nouveau mode de production correspond à une optimisation – classique - du procédé industriel de fabrication des anticorps monoclonaux. IPH 2102 sera le candidat utilisé pour les essais d'enregistrement.





Récapitulatif du programme clinique de IPH 21 et prochaines étapes

Phase I dans la LAM en France (un seul cycle de traitement)	Les résultats de la Phase I ont été présentés lors du congrès de l'ASH 2009. Cette étude a été étendue avec une cohorte de 12 nouveaux patients pouvant recevoir plusieurs cycles de traitement. Les résultats sont attendus en 2012.
Phase I dans le MM aux États-Unis (plusieurs cycles de traitement)	Le recrutement est terminé ; 7 patients ont été ajoutés à la dernière dose, ce qui amène le nombre total de patients à 32. Un poster sera présenté au congrès de l'ASH en décembre. Les résultats finaux de cette étude, portant sur la tolérance du produit, devraient être publiés lors d'un congrès mi-2011.
Phase I de IPH 2102	Le démarrage de l'étude est prévu début 2011. Les résultats sont attendus fin 2012.
REMIKIR Phase II MM maintenance monothérapie	42 patients. 2 bras testant des doses différentes. Les résultats (taux de réponse, mesurée par la baisse de la protéine M, tolérance, pharmacodynamie) sont attendus fin 2011 / début 2012.
KIRIMID Phase II MM rechute combinaison avec lenalidomide	33 patients. Les résultats (taux de réponse, mesurée par la baisse de la protéine M, tolérance, pharmacodynamie) sont attendus fin 2012 / début 2013.
KIRMONO Phase II pré-myélome monothérapie	30 patients. 2 bras testant des doses différentes. Les résultats (taux de réponse, mesurée par la baisse de la protéine M, tolérance, pharmacodynamie) sont attendus fin 2012 / début 2013.

Questions à Marcel Rozenzweig, Vice-président Exécutif, Directeur des Affaires Médicales



Pouvez-vous revenir sur le démarrage des études cliniques pour IPH 2101 aux États-Unis ?

Ce sont des études importantes qui devraient fournir la preuve de concept de l'approche dans ces indications ainsi que la validation des cellules NK comme cible d'agents thérapeutiques. Elles sont donc des pièces maîtresses de notre programme clinique pour l'approche anti-KIR. Elles nous permettent aussi d'être en contact avec des leaders d'opinion dans les cancers hématologiques. En Europe comme aux États-Unis, nous rencontrons des cliniciens très motivés par notre approche et par les résultats montrant la sensibilité du myélome et de la leucémie aigue myéloïde aux cellules NK. Ceci s'illustre d'ailleurs par le choix du NCI de tester IPH 2101. Il n'y a pas beaucoup d'autres produits innovants testés par cette agence dans cette pathologie actuellement !

Qu'attendez-vous du programme de Phase II de IPH 2101 ?

A la fin de ce programme, nous aurons des résultats concernant l'approche anti-KIR seule, ce qui est important d'un point de vue réglementaire, mais aussi d'une combinaison, potentiellement la première combinaison de deux approches immunologiques dans le myélome. En fonction des résultats d'efficacité et de tolérance, ces deux stratégies pourront être testées dans les différents contextes décrits, dans des études à visée d'enregistrement. Dans la leucémie aigue myéloïde, nous réfléchissons au design d'une phase II/III, qui pourrait nous permettre d'obtenir un signal précoce d'activité anti tumorale dans le cadre d'un essai randomisé. C'est une question sur laquelle nous continuons de travailler.



Questions à Marcel Rozenzweig (suite)

Arrivé chez Innate depuis 18 mois, quel premier bilan tirez-vous de cette expérience ?

Lorsque je suis arrivé chez Innate, j'étais persuadé de l'originalité et de l'intérêt de l'approche de la Société. Mais il faut avouer que le contexte de l'immunothérapie dans le cancer restait assez morose. Dans la dernière lettre aux actionnaires d'Innate, des tendances encourageantes observées lors du dernier congrès annuel de l'American Society of Hematology (« ASH ») étaient rapportées. Et bien je suis tout à fait ravi de dire que depuis, cette tendance, longtemps espérée, s'est confirmée et même renforcée, notamment lors du dernier congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), la grande messe de l'oncologie mondiale. En effet, lors de cet événement, des résultats très attendus ont été publiés, ceux de l'ipilimumab dans le mélanome.

L'ipilimumab est un médicament au mécanisme d'action tout à fait innovant : c'est un anticorps immunomodulateur utilisé dans le cancer. Il s'agit précisément d'un anticorps bloquant un récepteur inhibiteur à la surface de certains lymphocytes T, et par là, facilitant leur activation. Cela vous rappelle quelque chose ?

IPH 2101 est un anticorps bloquant un récepteur inhibiteur à la surface des cellules NK, un autre type de lymphocyte ! Les résultats positifs de l'ipilimumab dans le mélanome sont donc un grand encouragement pour nous, même si évidemment, ils ne sont pas directement extrapolables à IPH 2101.

Les résultats favorables pour l'immunothérapie des cancers ne s'arrêtent pas là : l'année 2010 a vu également l'approbation de Provenge dans le cancer de la prostate aux Etats-Unis (Provenge est une thérapie cellulaire qui s'apparente à un vaccin thérapeutique) et des résultats encourageants pour l'IL-21 de Zymogenetics dans le mélanome avancé.

Le chemin à parcourir pour Innate est encore long, mais nous percevons un intérêt renouvelé pour notre approche et sommes par là même encouragés dans la voie que nous avons choisie. Rappelons que celle-ci reste résolument novatrice et qu'Innate Pharma a une situation pionnière et dominante dans le ciblage des effecteurs de l'immunité innée.

I² : LA SCIENCE D'INNATE : Table ronde organisée à Marseille



Retrouver on line l'essentiel des débats de la table ronde qui s'est tenue sur le thème « Immunothérapie : nouvelle frontière de la cancérologie ? »

A l'occasion du dixième anniversaire d'Innate Pharma et Ipsogen, des personnalités du monde de l'économie, de la recherche et de la cancérologie, des chefs d'entreprises de biotechnologies et des dirigeants de l'industrie pharmaceutique se sont retrouvés pour partager et confronter leurs points de vue sur les nouveaux horizons thérapeutiques et les développements industriels à l'œuvre dans la filière biotech française.

Trois tables rondes ont été organisées dans l'amphithéâtre du Centre d'Immunologie Marseille Luminy sur les thèmes suivants :

- Diagnostic moléculaire des cancers : la médecine personnalisée pour tous?
- L'immunothérapie, nouvelle frontière de la cancérologie?
- Retour sur le futur de la biotech française : à quand les succès attendus?

Chacune de ces tables rondes fera l'objet d'une version web. Retrouvez dès à présent la table ronde sur l'immunothérapie à l'adresse :

www.atcg-partners.com/table rondes/immunotherapie.html

La table ronde « Immunothérapie : nouvelle frontière de la cancérologie ? » est animée par Jean-Yves NAU, Chroniqueur médical et scientifique sur Slate.fr.

Les intervenants :

- **Jean-François ROSSI**, Chef du Département d'onco-hématologie du CHU de Montpellier. Co-directeur de l'Unité « biothérapie des cellules souches normales et cancéreuses » UMI/INSERM
- **Norbert VEY**, Onco-hématologue. Coordonnateur du programme Leucémie/Myélosplasies de l'Institut Paoli-Calmettes
- **Jean-Pierre BIZZARI**, Vice-Président, Clinical Oncology/Hematology, Celgene Corporation
- **Eric VIVIER**, Directeur du Centre d'Immunologie de Marseille Luminy («CIML») et Co-fondateur d'Innate Pharma
- **Jean-Marc LIMACHER**, Directeur des Affaires Médicales et Réglementaires de Transgene
- **Hervé BRAILLY**, CEO & Co-fondateur d'Innate-Pharma

