

# LETTRE AUX ACTIONNAIRES

# # 4

août 2008

- Édito
- Innate prend pied aux États-Unis
- Bienvenue à Hemanshu Shah, CBO
- Réponses aux questions des actionnaires
- Actualité R&D et produits
- I<sup>2</sup> : les lymphocytes T gamma-delta
- Zoom sur la conférence Työ 2008
- L'action IPH

Au 30 juin 2008

Trésorerie :

**43 millions d'€**

CA 1<sup>er</sup> semestre 2008 :

**4,4 millions d'€**

(3,6 pour le 1<sup>er</sup> semestre 2007)

1<sup>er</sup> candidat dans le  
domaine inflammatoire

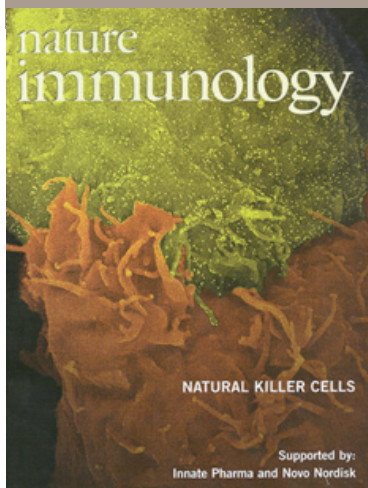
**IPH 2301**

AG du 27 juin

**74,9%**

de suffrages exprimés sur le  
nombre total d'actions en  
circulation

L'immunité innée fait  
l'actualité du printemps  
2008 (Cf. page 4)



## ÉDITO

Chers actionnaires,

Nous voici à la clôture d'un semestre riche en événements importants pour la Société et à l'orée d'une fin d'année qui promet de l'être tout autant! Depuis début 2008, nous avons diffusé des informations cliniques importantes, avec nos premiers résultats de Phase II. Nous avons aussi vécu des transformations stratégiques : d'une part, avec le recentrage de notre partenariat NK avec Novo Nordisk A/S vers l'inflammation, et, d'autre part, avec l'élargissement du comité exécutif de la Société et l'ouverture d'une filiale aux USA, signes de la maturation d'Innate Pharma.

Sur le front de la clinique, les résultats de notre première Phase II avec notre candidat-médicament le plus avancé sur la plateforme gamma-delta, IPH 1101, ont été publiés au second trimestre. Malgré une activité qui ne justifie pas de continuer le développement dans le cancer du rein métastatique, les données de tolérance et de pharmacodynamie recueillies nous motivent à poursuivre les autres essais du programme clinique, dans d'autres indications et sous d'autres régimes thérapeutiques. Les premières données de tolérance de la combinaison IPH 1101 et rituximab dans le lymphome folliculaire sont à cet égard encourageantes. Nous espérons d'autre part obtenir, en fonction de la vitesse d'enrôlement des patients, les premiers résultats d'efficacité pour l'essai dans l'hépatite virale de type C chronique - notre premier essai dans une indication infectieuse - avant la fin de l'année. Nous sommes dans les temps pour obtenir les premières données d'efficacité « cancer » de ce programme de Phase II dès la fin 2009; ceci nous permettra de préciser notre stratégie réglementaire et probablement d'approcher des partenaires pour les développements plus avancés du candidat-médicament IPH 1101 et de sa deuxième génération, IPH 1201.

En ce qui concerne le désinvestissement de la cancérologie par Novo Nordisk A/S, le processus est en cours et les discussions sur le futur des candidats-médicament développés en commun dans ce champ thérapeutique avancent. Les Phases I de IPH 2101 continuent, et le développement pré-clinique réglementaire (post M1) de IPH 2201 et de IPH 2301 se déroule normalement. Nous estimons que la situation actuelle, bien que porteuse d'incertitudes, est aussi génératrice d'opportunités pour Innate Pharma. Cependant, le contexte étant complexe et les enjeux importants, ce processus prend du temps ; nous espérons pouvoir revenir vers le marché d'ici la fin de l'année.

Pendant ce trimestre, notre équipe dirigeante s'est étoffée d'un nouveau membre, M. Hemanshu Shah, qui est désormais responsable du business développement, une fonction importante pour notre futur. M. Shah sera basé aux États-Unis en compagnie de M. Jérôme Tiollier, Président de notre filiale nouvellement créée, Innate Pharma Inc. Cette présence aux US va nous permettre de gagner en visibilité et, nous l'espérons, se traduira par de nouveaux partenariats. Vous trouverez un focus sur cette nouvelle facette d'Innate Pharma en page 2 de cette lettre.

Je conclurai en revenant brièvement sur notre assemblée générale mixte, qui a eu lieu à Marseille à la fin du mois de juin. Elle a suscité un fort taux de participation, avec un quorum de près de 75%. Nous y voyons une preuve de votre confiance renouvelée. Nous vous en remercions et ferons le meilleur usage des délégations votées afin d'amener la Société à sa prochaine étape de création de valeur.

**HERVÉ BRAILLY,**  
Président du Directoire et Directeur Général



## Innate Pharma prend pied aux États-Unis

Dès 2005, Innate Pharma a envisagé d'assurer son « business development » plus directement aux USA. L'idée s'est concrétisée cette année. Innate Pharma Inc., filiale à 100% d'Innate Pharma, a été créée en mars 2008 et deux membres du management de la Société y sont désormais basés pour assurer le « business et corporate développement » de la Société à partir de la côte est des États-Unis.

M. Jérôme Tiollier, membre de l'équipe dirigeante d'Innate Pharma depuis 2001, était jusqu'ici responsable du développement pré-clinique et pharmaceutique de la Société et est désormais président d'Innate Pharma Inc.. M. Tiollier connaît parfaitement la Société et son fonctionnement, sa science, ses développements et son potentiel. Il est rejoint par M. Hemanshu Shah (portrait ci-après), Chief Business Officer de la Société depuis avril 2008.

« Notre objectif stratégique est double : établir une véritable présence aux États-Unis et développer la notoriété d'Innate Pharma sur le plus grand marché de l'oncologie au monde », déclare M. Tiollier. Il ajoute « M. Hemanshu Shah est une nouvelle pièce maîtresse de la Société ; fort de 20 années d'expérience dans le développement et le marketing de médicaments dans l'industrie biotechnologique et pharmaceutique aux États-Unis, il dispose d'une expérience significative dans le domaine thérapeutique de l'oncologie et d'un réseau relationnel exceptionnel. En bref, il est le complément idéal des atouts actuels d'Innate Pharma ».

Innate Pharma Inc. soutiendra les activités de « business et corporate développement » d'Innate Pharma aux États-Unis. Elle y gèrera également les activités médicales et réglementaires d'Innate Pharma lorsque la Société y initiera le développement clinique de ses candidat-médicaments. Au cours des 18 prochains mois, l'équipe américaine va renforcer les collaborations scientifiques aux USA et entrer en contact avec les grands centres hospitaliers. Elle entend surtout développer de nouveaux partenariats industriels. Dans ce cadre, Innate Pharma se positionne en société de R&D européenne développant des approches d'immunothérapies dédiées en premier lieu au traitement des cancers. Une approche qui, au-delà des atouts intrinsèques de la Société, devrait séduire des partenaires potentiels à la recherche d'un ancrage européen. Comme le rappelle M. Shah : « Le potentiel de partenariats aux USA est immense. Les sociétés dans notre secteur d'activité y sont évidemment très nombreuses mais aussi de toutes tailles et avec des niveaux de maturité variés. De plus, si Innate Pharma veut réaliser des acquisitions aux USA, le moment est particulièrement propice compte tenu de la conjoncture économique ».

Pourquoi New York ? Parce que tous les acteurs de l'industrie pharmaceutique, de la finance et du « business development » passent par New York et ce, généralement, plusieurs fois par an. Ce constat est vrai y compris pour les sociétés du tissu biotech, qui sont pourtant plus nombreuses sur la côte ouest. « New York est un carrefour mondial où l'on peut à la fois rester très facilement en contact rapproché avec la France et le reste des équipes d'Innate Pharma, et aussi vivre en proximité avec la côte ouest. Comme porte d'entrée vers les USA, New York est une évidence », précise M. Tiollier.

« Prenez le New Jersey et le comté de New York, ou tracez un cercle dont Manhattan est le centre, vous trouverez les majors de l'industrie pharmaceutique mondiale telles que Pfizer, Novartis, Roche, BMS, GSK, Merck, Johnson & Johnson, etc. On trouve aussi à proximité les autres centres stratégiques de notre industrie tels que la FDA à Washington ou des clusters de sociétés de biotechnologie à Boston », conclut M. Shah.



L'équipe New Yorkaise : M. Shah , CBO et M. Tiollier, Président d'Innate Pharma Inc.

## Des nouvelles de l'équipe Innate

### Bienvenue à M. Hemanshu Shah, Vice-Président Exécutif et Chief Business Officer



Pharmacien de formation, Hemanshu Shah a complété son diplôme de l'Université de Bombay en Inde par un Ph.D. en Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Rutgers, New Jersey, USA. Il débute sa carrière dans le développement pharmaceutique chez Bristol-Myers Squibb (BMS, NY, USA). Son parcours de 14 ans chez BMS l'amène du poste de chercheur à celui de développement des affaires, en passant par un MBA de l'Université de SUNY-Bufferlo, NY.

C'est aussi au sein de BMS que M. Shah fait ses premières armes dans le domaine thérapeutique de l'oncologie ; dès lors, il ne l'a plus quitté. Chez BMS, il a dirigé le lancement et le marketing de plusieurs produits anticancéreux incluant Taxol et Paraplatin. Après BMS, M. Shah a successivement rejoint Johnson & Johnson en tant que coordinateur mondial en oncologie - où il fut notamment responsable des produits Eprex/Procrit - puis GPC Biotech, une société germano-américaine, en tant que responsable mondial des opérations commerciales. C'est fin mars 2008, qu'il arrive dans l'équipe dirigeante d'Innate Pharma.

« Un des attraits majeurs d'Innate Pharma est son positionnement dans l'oncologie, un domaine que je trouve fascinant et d'une grande diversité. La technologie qu'Innate Pharma développe est novatrice mais elle est aussi très différente des approches cytotoxiques classiques. Au-delà, j'ai souvent vu des « one-product companies » ne pas se relever d'un échec... la diversité du portefeuille d'Innate Pharma, à travers trois plateformes, est donc aussi un atout important de la Société. » déclare M. Shah.

Il ajoute « Depuis mon expérience avec GPC Biotech, j'apprécie le challenge de travailler avec des sociétés émergentes, ce qui permet de participer activement à leur développement. Innate Pharma est à un point d'inflexion important de son histoire, au moment où elle a décidé de s'implanter aux États-Unis, un marché en constante évolution ; c'est une initiative rare et judicieuse, et je suis ravi de faire partie de cette nouvelle croissance. »



L'équipe dirigeante d'Innate Pharma au cours d'une présentation

### Comment voyez-vous la situation évoluer avec Novo Nordisk A/S ?

Il faut bien distinguer les deux facettes de notre relation avec Novo Nordisk A/S. L'une concerne notre partenariat, toujours en cours, sur la plate-forme NK. Ce partenariat a été recentré sur l'inflammation et doit durer, à minima, jusqu'en mars 2009. Ensuite, il pourra être reconduit deux fois, à la discrétion de Novo Nordisk A/S, à chaque fois pour une période d'un an. Les discussions concernant la reconduction ou non de cet accord devraient avoir lieu en fin d'année 2008.

L'autre facette concerne le désengagement de Novo Nordisk A/S du domaine de l'oncologie. Nous avons deux anticorps candidats-médicaments en développement dans le cancer, IPH 2101 et IPH 2201. Aujourd'hui, les essais cliniques de Phase I de IPH 2101 continuent, sous la responsabilité de Novo Nordisk, et nous espérons des résultats, en fonction de la vitesse de recrutement des patients, en 2009.

Ainsi que Novo Nordisk A/S l'a plusieurs fois affirmé, son désengagement est une décision purement stratégique, et n'est pas lié aux produits développés dans le cancer sur la plate-forme NK. La cession des droits acquis par Novo Nordisk sur cette plate-forme pourrait se faire soit au profit d'un tiers, soit à celui d'Innate Pharma. Nous pensons qu'une reprise du produit en interne serait extrêmement créatrice de valeur ; pour autant, la cession à un tiers ne verrait pas nos droits diminués, puisque ceux-ci sont garantis par contrat.

Le processus de décision est long et la situation complexe. Nous espérons aboutir d'ici la fin de l'année. Ce qui est clair, c'est que nous sommes tous engagés à trouver une solution bénéfique pour les deux parties. Novo Nordisk A/S est aujourd'hui le plus important investisseur d'Innate Pharma avec 18% du capital et une place à notre conseil de surveillance... Une situation qui n'a pas vocation à changer dans l'immédiat.

### Êtes-vous toujours confiants dans l'approche gamma delta après la non atteinte du critère primaire de la phase II dans le rein ?

Absolument ! L'absence de démonstration d'efficacité de IPH 1101 dans le carcinome rénal métastatique (« mRCC ») est évidemment une déception mais ce premier essai de Phase IIa nous a permis d'apprendre et de progresser dans le développement du produit. Il nous a en particulier permis de déterminer la dose d'IL-2 à associer à notre produit pour les autres essais cliniques. Avec les résultats de Phase I très intéressants que nous avons eu dans le rein, il était tout à fait naturel d'effectuer notre premier essai de Phase II dans cette même indication. Nous avons un rationnel solide, mais le mRCC est une indication extrêmement difficile, avec des tumeurs solides, de masse importante qui évoluent très vite, alors même que IPH 1101 était utilisé en monothérapie dans cette indication.

Nous ne regrettons pas d'avoir investi dans cet essai et les résultats que nous avons obtenus ne nous découragent pas, au contraire ! L'excellent profil de tolérance nous permet d'envisager sereinement l'essai d'IPH 1101 dans des pathologies moins avancées, comme l'hépatite C chronique chez des patients naïfs, pour lesquelles le degré d'acceptation en termes d'effets secondaires par les patients est très inférieur. Comparé au mRCC, nos autres essais, en onco-hématologie ou en infectieux, s'adressent à des tailles de tumeurs plus réduites, voire extrêmement réduites (leucémie myéloïde chronique, quantité de cellules infectées pour l'hépatite C) et nous y testons des approches en combinaison (dans le lymphome non Hodgkinien et la leucémie myéloïde chronique). Ce sont donc des contextes très différents, et nous sommes très motivés par leurs rationnels respectifs.

Nous attendons des premiers résultats d'efficacité pour l'hépatite C en fin d'année et pour l'onco-hématologie en 2009. L'étude dans le mélanome, qui a reçu une autorisation de l'Afssaps début 2008, n'a pas initié son recrutement. Dans l'attente des résultats des essais en onco-hématologie, ce dernier a été suspendu. Nous estimons cependant que les études en cours permettront, fin 2009, de bien comprendre le profil d'IPH 1101 et de débiter des discussions posant la base d'un partenariat pour ses développements futurs.

### Quels sont vos prochains rendez-vous avec la communauté des investisseurs ?

Dans les 18 prochains mois, nous attendons plusieurs étapes importantes. Côté clinique, d'abord, sur la plate-forme  $\gamma\delta$ , avec les prochains résultats des essais menés avec IPH 1101, et sur la plate-forme NK, où nous attendons les résultats de Phase I de IPH 2101, en 2009.

Nous avons aussi des rendez-vous industriels majeurs : en premier lieu concernant le devenir des droits « cancer » de la plate-forme NK. Nous sommes d'autre part toujours en recherche active d'un partenaire pour la plate-forme TLR. L'orientation du programme TLR vers le mélanome au cours de l'année 2007 illustre bien la progression importante de IPH 31XX. En revanche, le développement chimique de ce composé s'avère plus complexe qu'anticipé, ce qui explique le retard dans le passage de MI et dans la signature d'un partenariat. Nous avons heureusement un bilan extrêmement sain, qui nous permet de prendre du temps et d'évaluer finement les opportunités.

Bien que, dans l'attente de la conclusion du désengagement de Novo Nordisk A/S, nous ne puissions pas donner d'horizon de trésorerie de façon précise, nous estimons que notre niveau actuel devrait couvrir nos besoins pour les deux prochaines années au moins et que nous n'aurons pas besoin de nous refinancer avant l'une des étapes précédemment citées.

N'hésitez pas à nous poser vos questions si vous ne trouvez pas les réponses à vos interrogations dans ce numéro :

Tél : +33 (0)4 88 66 05 87 / Fax : +33 (0)4 96 19 05 55 - [investors@innate-pharma.com](mailto:investors@innate-pharma.com)



Indication	Candidat	M0		M1		M2		M3	
		Validation	Pré-clinique	Phase I	Phase II	Rendez-vous clefs			
CANCER	IPH 1101 Phosphostim®	Carcinome rénal métastatique / mRCC						Résultats publiés au T2 2008	
		Lymphome folliculaire / FNHL						Premières données : 2009	
		Leucémie myéloïde chronique / CML						Premières données : 2009	
		Mélanome métastatique / mM						Essai suspendu	
INFECTION	IPH 1201	Hépatite C / HCV						Premières données efficacité : T4 2008...	
		HCV						... GO/NO GO pour IPH 1201	
CANCER	IPH 2101 (NN1975)	Leucémie myéloïde aigüe / AML						Premières données : 2009	
		Myélome multiple / Mmy						Premières données : 2009	
	IPH 2201 (NN8765)	Non divulgué						M1 atteint au T4 2007	
Inflammation auto-immunité	IPH 2301 (NN8555)	Non divulgué						M1 atteint au T2 2008	
CANCER	IPH 31XX	Mélanome							
	IPH 32XX	Cancer du sein						Non divulgué	



## Plate-forme Gamma Delta (voir focus dédié « I<sup>2</sup>, la sciences d'Innate » en pages suivantes) :

**Mai 2008** - Innate Pharma a présenté les résultats de son étude de Phase IIa avec IPH 1101 en monothérapie de deuxième ligne dans le traitement du carcinome rénal métastatique (« mRCC »). Le produit a été bien toléré et a provoqué un effet pharmacodynamique marqué, confirmant la dose choisie pour d'autres essais cliniques. L'objectif concernant le critère d'évaluation principal d'efficacité - taux de survie sans progression à 12 semaines - n'a pas été atteint. En raison d'une activité anti-tumorale observée insuffisante en comparaison des traitements nouvellement disponibles dans cette indication, la décision a été prise de ne pas continuer un développement dans le traitement en monothérapie du mRCC avancé. La tolérance et le profil pharmacodynamique du candidat-médicament justifient néanmoins de tester l'activité du candidat-médicament dans des indications et des schémas thérapeutiques plus favorables, tels que ceux des autres Phase I/II ou III en cours.

**Juillet 2008** - Innate Pharma a annoncé l'entrée d'IPH 1101 dans la deuxième partie de l'essai de Phase I/II dans le lymphome folliculaire non-Hodgkinien en combinaison avec l'anticorps cytotoxique rituximab (commercialisé sous les noms de Rituxan® et MabThera®). Sur les six premiers patients enrôlés, la tolérance de la combinaison est satisfaisante, de même que l'effet pharmacodynamique observé. L'AFSSAPS a autorisé le passage du programme dans sa deuxième partie : le recrutement des 40 prochains patients est donc ouvert. Ils recevront tous du rituximab et IPH 1101 associé à une faible dose d'IL-2. Les premières données d'efficacité sont attendues en 2009, en fonction de la vitesse de recrutement des patients.

## Plate-forme Natural Killer :

**Janvier 2008** - Novo Nordisk A/S, partenaire de la plateforme de développement des candidats NK, a annoncé sa sortie du domaine de l'oncologie. Le partenariat entre les deux sociétés a été recentré dans le domaine de l'inflammation. Les essais de Phase I menés en cancérologie avec IPH 2101 seront poursuivis jusqu'à la sortie effective de Novo Nordisk A/S du champ de l'oncologie. Les discussions sont en cours entre les deux partenaires pour déterminer le futur des produits issus de la plateforme commune dans les indications d'oncologie. Le partenariat entre Innate Pharma et Novo Nordisk A/S se poursuit dans le domaine de l'inflammation jusqu'en mars 2009. Il peut être reconduit par deux fois pour une année, à la discrétion de Novo Nordisk A/S.

**Mai 2008** - Innate Pharma a annoncé l'entrée en phase de développement pré-clinique réglementaire d'un nouvel anticorps de la plate-forme NK : IPH 2301 (connu jusqu'alors sous le nom de IPH 23XX). Il s'agit du premier candidat-médicament de la Société développé dans le traitement des pathologies inflammatoires. Le développement ainsi que l'éventuel enregistrement réglementaire de IPH 2301 seront désormais pris en charge par Novo Nordisk A/S, comme convenu dans le cadre du partenariat. Innate Pharma a reçu un paiement d'étape lié à cette avancée - dont le montant n'est pas rendu public - et reste éligible à des paiements d'étapes additionnels ainsi qu'à des redevances sur les futures ventes de médicaments si le produit reçoit une autorisation de commercialisation.

## L'immunité innée fait l'actualité du printemps 2008 :

- Un dossier spécial de « Pour la science » sur l'immunité innée (Cf. page suivante),
- une émission dédiée de « science publique » sur France Culture avec Eric Vivier – co-fondateur d'Innate Pharma – en invité,
- un dossier spécial « NK » de Nature Immunology sponsorisé par Novo Nordisk A/S et Innate Pharma et enfin
- un article sur les  $\gamma\delta$ , signé Innate Pharma, dans European Life Science Journal, portant sur le potentiel et le rationnel de la combinaison IPH 1101- rituximab dans le traitement du lymphome folliculaire non-Hodgkinien.



## I<sup>2</sup> : LA SCIENCE D'INNATE : les Lymphocytes T Gamma-Delta

La précédente rubrique I<sup>2</sup> était consacrée à l'immunité innée dans son ensemble (Lettre aux actionnaires n°3). Aujourd'hui, I<sup>2</sup> met l'accent sur les lymphocytes T gamma-delta ( $T\gamma\delta$ ), un des compartiments cellulaires cibles d'Innate Pharma - historiquement le premier étudié et celui dont les développements cliniques sont aujourd'hui les plus avancés.

*Ce focus a notamment été préparé sur la base du dossier spécial « Immunité innée » du n°368 de « Pour la Science » (édition française de « Scientific American ») paru en juin 2008 et, précisément, d'après l'article « lymphocytes  $T\gamma\delta$  : des chasseurs polyvalents » signé par Jean-Jacques Fournié et Marc Bonneville, tous deux cofondateurs d'Innate Pharma.*

### Qui sont les lymphocytes $T\gamma\delta$ ?

#### Une sous-population de globules blancs tueurs...

Les lymphocytes  $T\gamma\delta$  sont des lymphocytes dits « non conventionnels » car ils possèdent des propriétés différentes de celles des lymphocytes « classiques » (les  $T\alpha\beta$ ) de l'immunité adaptative (voir rubrique I<sup>2</sup> précédente). Les appellations  $\alpha\beta$  et  $\gamma\delta$  sont liées à la nature de leur récepteur pour l'antigène (association d'une chaîne alpha et d'une chaîne beta pour les premiers, gamma et delta pour les seconds). Ces récepteurs pour l'antigène – dont la fonction est de détecter et de signaler la présence de l'agent « pathogène » à éliminer – confèrent aux lymphocytes  $T\gamma\delta$  des propriétés spécifiques qui vous sont présentées ci-après.

Des populations distinctes de lymphocytes  $T\gamma\delta$  ont été identifiées. Elles sont produites par vagues successives dans le thymus au cours du développement embryonnaire et après la naissance ; elles migrent ensuite, *via* la circulation sanguine, jusqu'à un lieu de résidence permanent (foie, rate, muqueuses, etc.) propre à chaque population. Innate Pharma s'intéresse spécifiquement à la population des lymphocytes  $T\gamma\delta 2$  ; ils constituent la majorité du répertoire  $T\gamma\delta$  de la circulation sanguine chez l'adulte. Par convention, le raccourci «  $\gamma\delta$  » désigne - dans le présent focus - les lymphocytes  $T\gamma\delta 2$ .



#### ... à la biologie atypique

##### ■ Des tueurs efficaces et rapides mais aussi des contrôleurs de l'immunité

Les lymphocytes  $\gamma\delta$  contribuent largement à la protection anti-tumorale et anti-infectieuse. Ils interviennent de deux façons : i) directement, en éliminant leurs cibles en quelques minutes (contrairement aux lymphocytes du système adaptatif qui doivent transiter par un organe lymphoïde secondaire avant de s'activer) – on parle de cytotoxicité directe, et ii) indirectement, en sécrétant massivement des cytokines (les « hormones » du système immunitaire), en particulier l'IFN $\gamma$  et le TNF $\alpha$ , qui à leur tour stimulent les autres cellules de l'immunité, en particulier celles de l'immunité adaptative.

##### ■ La reconnaissance de signaux de danger inédits

Contrairement au récepteur des lymphocytes  $\alpha\beta$ , qui reconnaît des antigènes de nature peptidique (des fragments de protéines), le récepteur des  $\gamma\delta$  reconnaît des signaux de dangers inédits : les « phosphoantigènes », des précurseurs de nombreuses vitamines, lipides et stéroïdes qui signalent l'agression. Ces phospho-antigènes sont de deux types : ceux produits par des virus ou des bactéries qui sont reconnus avec une grande affinité par les  $\gamma\delta$  ou ceux surproduits au sein des cellules « stressées » (cancéreuses ou infectées) ; dans ce cas, c'est leur surnombre qui éveille l'activation des  $\gamma\delta$ .

##### ■ Une traque efficace, y compris des tumeurs avancées

À l'inverse des lymphocytes  $\alpha\beta$ , dont les récepteurs ne reconnaissent l'antigène qu'à condition que celui-ci soit « exposé » par des molécules du « soi » propres à chaque individu (les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité ou « CMH » ou encore, chez l'homme, du « HLA », de l'anglais *human leukocyte antigen*), la reconnaissance par les récepteurs des  $\gamma\delta$  est « CMH indépendante » : cette propriété est fondamentale puisqu'elle permet de contrecarrer la capacité d'échappement des tumeurs évoluées. Ces dernières perdent en effet souvent l'expression des "molécules du soi" au cours de l'histoire naturelle de la maladie, ce qui les rend indétectables par les lymphocytes tueurs de l'immunité adaptative.

##### ■ Un fort potentiel thérapeutique :

###### Un large éventail d'indications cible...

Nous avons vu que les phosphoantigènes reconnus par les  $\gamma\delta$  sont détectables dans différents contextes pathologiques impliquant plusieurs classes d'agents pathogènes (bactéries, virus, parasites) mais aussi les cellules du soi « stressées » (cancéreuses, infectées). Ceci laisse présager du potentiel thérapeutique des  $\gamma\delta$  dans différentes indications. Bien que le spectre de reconnaissance des signaux de danger par les  $\gamma\delta$  soit large, il reste néanmoins extrêmement spécifique puisque les cellules saines, qui contiennent peu ou pas de phosphoantigènes, sont protégées de l'action des  $\gamma\delta$ . Ceci suggère que l'activation des  $\gamma\delta$  par les candidat-médicaments mis au point par Innate Pharma sera bien tolérée par les patients. C'est, d'ailleurs, ce qui a été constaté dans les essais les plus avancés du programme exploratoire mené avec IPH 1101.

###### ...et une action synergique avec d'autres agents thérapeutiques, notamment avec les anticorps cytotoxiques

À la surface des  $\gamma\delta$ , on trouve également d'autres récepteurs, dont celui dénommé « CD16 » capable de s'accrocher à l'extrémité « libre » des anticorps déjà fixés à une cellule tumorale. Cette propriété lui permet « d'entrer en contact » avec cette dernière pour l'éliminer. C'est ce qu'on appelle l'ADCC pour « Antibody Dependent Cell Cytotoxicity » (ou encore lyse dépendante de l'anticorps).

Ainsi, tout anticorps thérapeutique dont l'efficacité anti-tumorale dépend du processus d'ADCC – comme Rituxan®, Herceptin® et bien d'autres ! – verra son action potentiellement augmentée par l'activation simultanée des cellules  $\gamma\delta$ . Nos équipes de recherche l'ont démontré de manière très convaincante sur des modèles animaux avec la combinaison IPH 1101-rituximab, aujourd'hui évaluée dans le lymphome folliculaire dans un essai clinique de Phase II. Des combinaisons prometteuses avec d'autres anticorps thérapeutiques sont également à l'étude.

*Diversité des indications, des situations thérapeutiques mais aussi des combinaisons, sont les maîtres mots du programme exploratoire mené par Innate Pharma avec son candidat-médicament IPH 1101.*



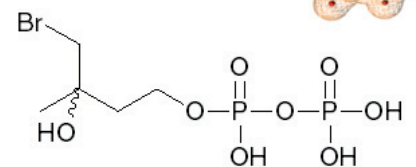
## L'approche Innate Pharma : mimer l'activation naturelle des lymphocytes $\gamma\delta$

Innate Pharma a mis au point des molécules permettant - pour la première fois - la manipulation très spécifique des lymphocytes  $\gamma\delta$  chez l'homme. Ces molécules procurent aux  $\gamma\delta$  un signal d'activation qui augmente leur capacité intrinsèque à reconnaître puis à éliminer les cellules anormales qu'elles soient infectées ou tumorales.

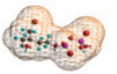
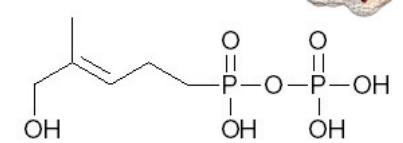
Des analogues des activateurs naturels des lymphocytes  $\gamma\delta$  ont été développés. Ce sont de petites molécules obtenues par synthèses chimiques, IPH 1101, le candidat de première génération, et IPH 1201, celui de seconde génération. Les propriétés de IPH 1201 sont grandement améliorées par rapport à celles de IPH 1101 puisque la molécule est, entre autres qualités, plus active, plus stable, et moins chère à produire. Ces qualités pourraient lui permettre en particulier d'être administrée par voie sous-cutanée, voire orale (au lieu d'intraveineuse pour IPH 1101) et en quantité bien moindre, ce qui laisse espérer une tolérance encore meilleure et donc un développement privilégié dans les maladies chroniques ou à évolution lente.

*In vivo*, l'efficacité des  $\gamma\delta$  dépend non seulement de leur activation mais aussi de leur multiplication. La multiplication des  $\gamma\delta$  repose, elle, en partie sur la synthèse d'une cytokine (l'interleukine 2 ou IL-2) par les lymphocytes T activés du système adaptatif. C'est pour cette raison que les immunomodulateurs  $\gamma\delta$  d'Innate Pharma sont co-administrés avec de faibles doses d'IL-2. Bien que l'IL-2 soit déjà utilisée dans le cancer du rein et le mélanome, les doses administrées en association avec IPH 1101 sont infra-thérapeutiques puisqu'elles sont de l'ordre de 20 fois inférieures aux doses recommandées dans un contexte de monothérapie.

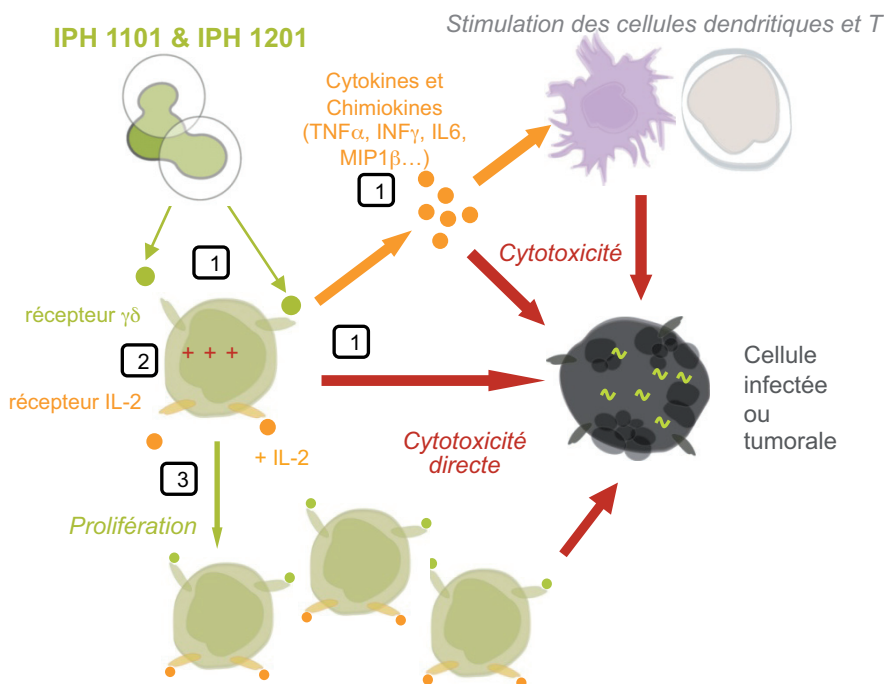
### IPH 1101



### IPH 1201



## Les agonistes $\gamma\delta$ d'Innate Pharma : 2 types d'effets - directs et indirects - pour stimuler l'efficacité anti-tumorale et anti-infectieuse



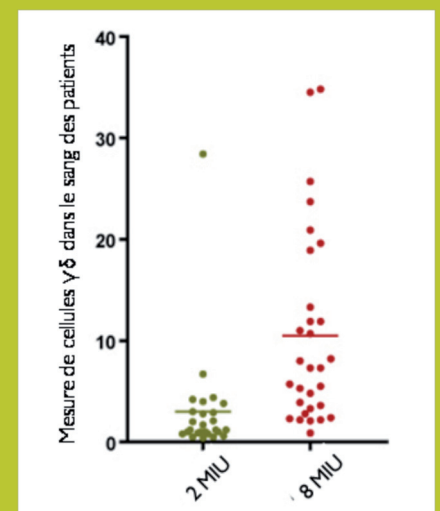
### Une cascade d'évènements :

- (1) Les agonistes  $\gamma\delta$  déclenchent l'activation des lymphocytes, stimulant leur instinct de tueurs (activité cytotoxique) et induisant la stimulation des autres cellules de l'immunité (via la production de cytokines et chimiokines)
- (2) Les cellules activées expriment à leur surface les récepteurs de l'IL-2.
- (3) La stimulation de ces récepteurs déclenche la prolifération des  $\gamma\delta$  activés.

La recherche de la dose optimale d'IL-2 voir plus haut) a en particulier été l'objet de la première phase II d'IPH 1101 dans le rein (voir Figure ci-dessous).

La pharmacologie des  $\gamma\delta$  chez des patients atteints de cancer du rein métastatique a été optimisée par augmentation de la dose d'IL-2 co-administrée (tout en restant à des doses très inférieure aux doses thérapeutiques de l'IL-2 classiquement administrées).

6 à 8 jours après l'injection d'IPH 1101, les cellules  $\gamma\delta$  mesurées dans le sang des patients sont significativement plus nombreuses pour une dose d'IL-2 de 8 M IU par rapport à 2 M UI (la médiane d'amplification en nombre absolu de cellules est supérieure à 7).





## Un programme clinique exploratoire multi-indications

La démonstration du potentiel des lymphocytes  $\gamma\delta$  dans le traitement des cancers, des maladies infectieuses et auto-immunes s'appuie sur de nombreux résultats expérimentaux aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* :

*In vitro*, les lymphocytes  $\gamma\delta$  sont capables de détruire un grand nombre de tumeurs d'origines diverses. Si toutes les tumeurs ne sont pas reconnues par les cellules  $\gamma\delta$ , ces dernières tuent, de façon rapide et efficace, une grande variété de lignées tumorales - lymphomes, leucémies B, T, ou myéloïdes, carcinomes (du rein, du sein, du rhino-pharynx ou du poumon) et glioblastomes - tout en épargnant les cellules saines.

*In vivo*, une démonstration indirecte et préliminaire de l'activité des  $\gamma\delta$  a été obtenue en clinique chez l'homme :

- Depuis plusieurs années, on sait que les lymphocytes  $\gamma\delta$  activés sont capables d'enrayer la réplication de nombreux virus et bactéries. Ainsi, c'est chez les malades contaminés par le virus du SIDA ou de l'hépatite C et dont les cellules  $\gamma\delta$  réagissent encore aux phosphoantigènes, que l'on trouve la plus forte concentration d'interférons et la plus faible quantité de virus.
- Le vaccin contre la tuberculose - le BCG - est le traitement de référence des malades atteints d'un cancer superficiel de la vessie, avec une réduction significative du risque de récurrence. Son mode d'action immunologique implique notamment les  $\gamma\delta$ .
- Enfin, dans des essais cliniques de phase I, les aminobiphosphonates (utilisés en particulier contre l'ostéoporose et qui sont des activateurs faibles des  $\gamma\delta$ ) ont montré des réponses cliniques dans différents cancers (hématologiques et prostate) corrélées avec l'augmentation des  $\gamma\delta$ .

Encore inédite, l'approche thérapeutique ciblant les lymphocytes  $\gamma\delta$  fait aujourd'hui l'objet d'un programme clinique exploratoire. Conduit par les équipes et les centres cliniques partenaires d'Innate Pharma, ce programme couvre plusieurs pathologies (maladies infectieuses et cancers), plusieurs types de tumeurs (solides et hématologiques), plusieurs stades de la maladie (métastatiques et résiduels) et plusieurs schémas thérapeutiques (monothérapie, combinaison avec un anticorps cytotoxique ou une thérapie ciblée).

### Programme clinique de phase II du candidat-médicament IPH 1101 (à fin août 2008)

Étude	Indication	Design de l'étude	Nb total de patients	RDV clefs
IPH 1101-201 Phase IIa	Carcinome rénal métastatique	Monothérapie en 2 <sup>ème</sup> ligne métastatique, 2 bras (doses différentes d'IL-2)	68	Résultats publiés au T2 2008
IPH 1101-202 Phase I/II	Lymphome folliculaire	Traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne en combinaison avec rituximab, 1 bras	50	Premières données d'efficacité : 2009
IPH 1101-204 Phase IIa	Leucémie myéloïde chronique	Traitement de maladie résiduelle en combinaison avec imatinib mesylate, 1 bras	45	Premières données d'efficacité : 2009
IPH 1101-205 Phase IIa	Mélanome	Patients en Phase IIC et IV 2 bras Combinaison avec dacarbazine	40	Essai suspendu
IPH 1101-203 Phase IIa	Hépatite Virale de Type C	Patients naïfs de tout traitement pour cette pathologie, 2 bras (monothérapie ou combinaison avec IL-2 faible dose)	30	Premières données d'efficacité : T4 2008

À la publication, entre 2010 et 2011, de l'ensemble des résultats de tolérance, de pharmacologie et d'efficacité de ces essais menés avec IPH 1101, nous disposerons pour la première fois d'une base de données complète à même de valider cette nouvelle immunothérapie ciblant les lymphocytes  $\gamma\delta$ . Dès fin 2009, nous disposerons de données d'efficacité préliminaires pour toutes les Phases I/II ou IIa en cours, qui permettront d'ores et déjà de mieux saisir le potentiel de cette nouvelle approche thérapeutique.

## ZOOM SUR LA CONFERENCE T $\gamma\delta$ 2008

Innate Pharma a organisé la 3<sup>ème</sup> édition du congrès international dédié aux lymphocytes T $\gamma\delta$  en mai 2008 à Marseille. Hélène Sicard, responsable de la plateforme  $\gamma\delta$  d'Innate Pharma, en a été l'initiatrice et la coordinatrice. Elle nous présente aujourd'hui les enjeux et résultats clefs de cette conférence.

### Hélène, pouvez-vous nous raconter la genèse de cette conférence mondiale sur les T $\gamma\delta$ ?

La recherche sur les lymphocytes T $\gamma\delta$  a réellement débuté dans les années 90. C'est une science jeune, qui concerne une cinquantaine de laboratoires dans le monde. Chacun se connaît, se croise et collabore régulièrement. Cette communauté a eu envie de créer un forum de rencontre qui permettrait de vivre et de partager les avancées de chaque équipe « en direct » et où chacun présenterait des données originales à un public de passionnés.

L'impulsion a été collective, mais le premier congrès T $\gamma\delta$  - qui a eu lieu en 2004 - doit beaucoup à son premier organisateur : Willi Born du National Jewish Medical and Research Center à Denver, Colorado. Wendy Havran, de The Scripps Research Institute, a pris le relais lors de la deuxième rencontre à La Jolla, Californie, deux ans plus tard.



La conférence 2008 a été un véritable succès scientifique et a réuni quelques 250 participants



## ZOOM SUR LA CONFERENCE $\gamma\delta$ 2008



Hélène Sicard, responsable de la plate-forme  $\gamma\delta$  d'Innate Pharma, a été l'initiatrice et la coordinatrice de la conférence

### **Cette année, IPH a été l'organisateur de la conférence mondiale sur les $\gamma\delta$ ...**

Oui, Innate Pharma est véritablement LA société de l'immunité innée. Et si elle s'intéresse à la manipulation du système immunitaire inné dans son ensemble, elle est la seule à s'intéresser aux  $\gamma\delta$  en particulier. L'organisation du congrès se faisant sur la base du volontariat et étant soumise à un processus de vote à la fin de chaque rencontre, nous nous sommes naturellement proposés pour cette édition 2008, la première à se tenir en Europe. Pour le programme, nous avons beaucoup travaillé avec Marc Bonneville et Jean-Jacques Fournié, deux des pionniers des  $\gamma\delta$  ; ils disposent d'une réelle vue d'ensemble du domaine et sont aussi au nombre des fondateurs d'Innate Pharma.

La conférence a été un grand succès scientifique. Dans nos rêves les plus fous, nous espérions 150-200 personnes alors que nous en avons compté 250 ! La plupart des laboratoires référents internationaux ainsi que de nouveaux laboratoires émergents ont été représentés. Au sein de la nouvelle vague, citons Julie Jameson qui vient de chez Wendy Havran, Matthias Eberl qui monte son propre laboratoire à Glasgow ou Emmanuel Scotet, fils spirituel de Marc Bonneville – beaucoup de sang neuf ! Nous avons eu la chance de faire participer la quasi-totalité des conférenciers sous forme de communications orales ou de posters. D'où un programme très dense, des sessions chargées et des discussions scientifiques sans fin mais toujours passionnantes ! Parmi celles-ci, notons qu'il y avait de nombreuses présentations sur des modèles fondamentaux utilisant les molécules d'Innate Pharma de première et deuxième générations.

Pour cette 3<sup>ème</sup> édition, nous avons intentionnellement donné la part belle aux aspects cliniques, ce qui correspond à l'orientation actuelle du travail dans le domaine des  $\gamma\delta$  mais aussi, évidemment, aux préoccupations d'Innate Pharma.

### **Outre l'organisation, quelle a été la participation scientifique d'Innate Pharma ?**

Nous sommes intervenus avec 3 présentations : la mienne, celle de Jean-Jacques Fournié et celle de Patrick Squiban – notre Directeur Médical. Les deux premières présentaient un état des lieux de la recherche interne soutenant le choix et le design de nos essais cliniques.

J'ai présenté le rationnel de notre essai clinique avec IPH 1101, notre premier activateur des  $\gamma\delta$ , dans l'hépatite C, ainsi que celui de sa combinaison avec imatinib (Glivec®) dans la leucémie myéloïde chronique.

Jean-Jacques Fournié a exposé le rationnel pré-clinique de la combinaison activateur  $\gamma\delta$  et anticorps cytotoxiques, notamment avec rituximab (Rituxan® / MabThera®) – un médicament qui a révolutionné la prise en charge du lymphome folliculaire. Aujourd'hui la collaboration entre nos deux laboratoires et la science qui en est née sont le socle sur lequel repose un essai clinique en cours, testant la combinaison IPH 1101-rituximab dans le lymphome folliculaire (Cf. Page 4).

Patrick Squiban a présenté l'ensemble du programme d'essais cliniques en cours chez Innate Pharma : design, hypothèses statistiques, situations géographiques, etc. ; une manière de montrer à la communauté scientifique comment Innate Pharma se positionne en aval de la recherche. Patrick a aussi rapporté les résultats du premier essai de Phase II de IPH 1101, dans le cancer du rein. Bien que les résultats d'efficacité aient été décevants, la quantité d'information que l'on a pu retirer de cet essai en biologie est colossale. Nous avons beaucoup appris sur la manipulation du produit, sa pharmacodynamique et les cinétiques d'activation chez nos patients, à court et long termes. Aujourd'hui, nous tirons parti de cette expérience pour améliorer le suivi dans nos autres essais de Phase II en cours.

### **Quelles sont les perspectives à l'issue du congrès ? Les résultats annoncés relancent ils la recherche et/ou la clinique dans des directions différentes ?**

Au sortir de chaque édition du congrès, la communauté est portée par une vague d'enthousiasme ; ce fut encore le cas cette année !

Cette édition 2008 a permis de démarrer des collaborations. Depuis la fin du congrès, j'ai dû envoyer une demi-douzaine de colis contenant des réactifs dans le monde entier. C'est le signe de l'efficacité de cette conférence, non seulement pour enrichir la science mais aussi favoriser les interactions. Une dynamique qui est au cœur de la politique scientifique d'Innate Pharma.

L'application des  $\gamma\delta$  dans le cancer est sans aucun doute un champ important de recherche. Il y a des équipes en Italie, aux USA, en Allemagne, au Japon, etc. qui y travaillent. Les essais cliniques d'Innate Pharma concentrent évidemment beaucoup d'espoirs.

Mais ce qui est nouveau cette année, c'est que nous entrons désormais dans la deuxième grande aire d'applications thérapeutiques des  $\gamma\delta$  : les maladies infectieuses. Le travail de Zheng W. Chen sur le modèle HIV chez le macaque a été un des moments phare du congrès : il a présenté les premiers concepts d'efficacité sur des maladies infectieuses aiguës, véritables soucis de santé publique. Cette thématique intéresse hautement Innate Pharma ; une partie de ce travail a d'ailleurs été faite en collaboration avec nous. Un autre travail de Zheng W. Chen – toujours en collaboration avec Innate Pharma – a été présenté : les résultats en tuberculose dans le modèle primate – un modèle abouti et complexe mais très pertinent par rapport à son application chez l'homme – qui ouvrent la voie à un champ d'essais cliniques. Les maladies infectieuses se présentent vraiment comme la deuxième grande vague d'applications thérapeutiques des  $\gamma\delta$  !



Jean-Jacques Fournié, pionnier des  $\gamma\delta$  et l'un des fondateurs d'Innate Pharma

### **Si on se projette maintenant dans 2 ans, qui va organiser la conférence $\gamma\delta$ 2010 ?**

Le vote traditionnel a été effectué en fin de congrès ; il y avait 2 candidats, l'un en Europe, Dieter Kabelitz, professeur de médecine à l'Institut of Immunology de Kiel, Allemagne, qui s'est beaucoup investi dans les  $\gamma\delta$ , en particulier dans les tumeurs solides, et Richard Lopez à Birmingham, Alabama, spécialisé en thérapie cellulaire  $\gamma\delta$ , qui propose des concepts novateurs offrant de réelles perspectives cliniques. *Ex-æquo*, les deux candidatures ont été départagées à pile ou face : c'est Dieter Kabelitz qui sera le prochain hôte de la conférence et nous seront très heureux de l'aider. Nul ne doute que la cuvée 2010 sera un millésime !



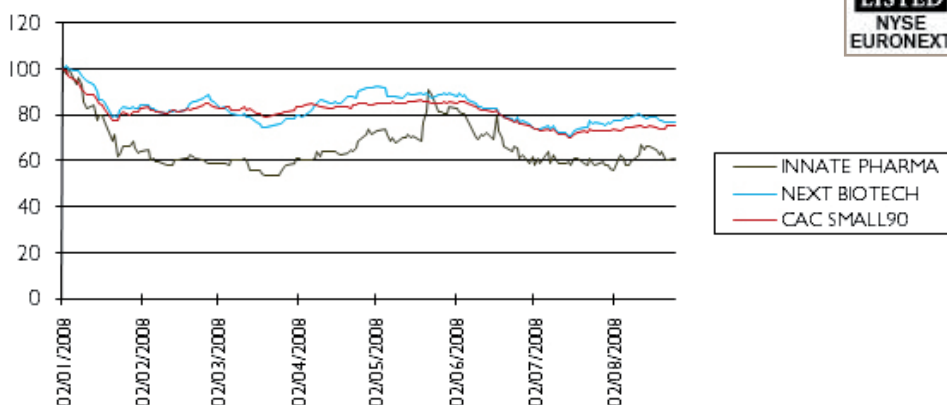
## Info bourse

Mnemo : IPH

Code ISIN : FR0010331421

Place boursière :  
NYSE Euronext Paris -  
Eurolist (compartiment C)

Nombre total d'actions en  
circulation : 25,9 millions



## Structure de l'actionnariat d'Innate Pharma (à fin juin 2008)



## ANALYSTES

Bryan, Garnier & Co : Luke Poloniewski +33 (0) 1 56 68 75 36

NexResearch : Stéphane Gursky +33(0)1 47 05 99 71

Raymond James : Thierry Verrecchia et Eric Le Berrigaud +33(0)1 45 64 05 48 et +33(0)1 45 64 05 40

Société Générale : Rodolphe Besserve +33 (0) 1 42 13 87 43

Les avis, évaluations ou prévisions concernant les performances ou l'activité d'Innate Pharma faits par ces analystes sont seulement les leurs et ne doivent pas être considérés comme des avis ou des prévisions d'Innate Pharma ou de son management.

## PROCHAINES PARTICIPATIONS À DES CONFÉRENCES ET CONGRÈS

- Sachs Forum / 23-24 septembre, Zurich / Suisse
- TOLL 2008 / 24-27 septembre, Lisbonne / Portugal
- 12e journées Pharmacologie Clinique Oncologie / 25-26 septembre, Marseille / France
- Innovation forum / 29-30 septembre, Londres / Grande-Bretagne
- CF&B Midcap Event of Paris / 29-30 septembre, Paris / France
- CPhI innovation awards / 30 septembre-2 octobre, Francfort / Allemagne
- CRO Biotech / 6 octobre, Paris / France
- BIO Partnering Europe / 12-14 octobre, Londres / Grande Bretagne
- Japan Biopharma Partnering conference / 14 octobre, Tokyo / Japon
- Congrès Annuel de la Société Française de Toxicologie / 20-21 octobre, Paris / France
- NK 2008, 11th Meeting of the Society for Natural Immunity / 26-30 octobre, Perth / Australie
- The Liver meeting / 31 octobre-4 novembre, San Francisco / USA
- BIO-Europe 2008 / 17-19 novembre, Mannheim / Allemagne
- Congrès Annuel de la SFI / 25-27 novembre, Paris / France
- London European Midcap Event / 4-5 décembre, Londres / Grande-Bretagne
- 50th ASH Annual Meeting / 6-9 décembre, San Francisco / USA

## Prochains RDV du CALENDRIER FINANCIER 2008

**29 août 2008 :**  
Publication des résultats  
semestriels au 30 juin 2008,  
avec narratif

**6 novembre 2008 :**  
Publication du chiffre d'affaires  
du troisième trimestre 2008,  
avec narratif

**6 février 2009 :**  
Publication du chiffre d'affaires  
du quatrième trimestre 2008 et  
du chiffre d'affaires annuel pour  
2008, avec narratif

## Relations investisseurs

Stéphane Boissel, Directeur Général Adjoint et Directeur Financier et Laure-Hélène Mercier, Directeur, Relations Investisseurs

121, ancien chemin de Cassis - 13 009 Marseille FRANCE - Tél : +33 (0)4 88 66 05 87 / Fax : +33 (0)4 96 19 05 55 - investors@innate-pharma.com