



innate pharma

LETTRE AUX ACTIONNAIRES

#6 septembre 2009

- Édito
- Platine
- Actualité R&D et produits
- I² : Immunothérapeutiques à l'essai
- L'action IPH



Assemblée Générale

Quorum de 65,4%.
98 actionnaires ont exprimé leur vote.
Toutes les résolutions ont été votées selon les recommandations du Directoire.

Nouveau soutien d'Oséo de 2,9m €

pour la 1^{ère} Phase II du candidat IPH 2101

Au 30 juin 2009
Trésorerie :
36,1m €

(soit une visibilité jusqu'en 2011 sur la base du business plan actuel)

ÉDITO

Chers actionnaires,

Nous avons annoncé que l'année 2009 serait importante pour Innate Pharma, notamment en termes de résultats cliniques. A l'heure de la rentrée, la moitié du chemin a été parcourue. Nous avons publié des résultats de Phase II positifs pour IPH 1101 dans l'hépatite virale de type C. Ceux-ci sont encore précoces, mais ils signent la première démonstration d'un effet antiviral lié à l'activation des cellules T $\gamma\delta$ chez l'homme, et constituent à ce titre un grand pas en avant pour cette nouvelle classe de candidat-médicaments en général et pour la Société en particulier!

Nous avons également présenté, au congrès international de l'ASCO, des résultats de Phase I pour IPH 2101, notre anticorps activateur des cellules NK, dans la leucémie myéloïde aiguë et dans le myélome multiple. Sur la base de ces résultats et de l'ensemble des données pré-cliniques, nous avons pris la décision de démarrer le programme d'essais cliniques de Phase II. Le premier essai vient de débuter.

Nous attendons dans les prochains mois d'autres résultats cliniques importants avec IPH 1101, dans des indications d'oncologie. Les résultats préliminaires pour IPH 1101 dans le lymphome folliculaire feront d'ailleurs l'objet d'une présentation au très prochain congrès de l'ESMO (European Society of Medical Oncology). De nouvelles données issues des essais de Phase I avec IPH 2101 devraient être publiées en fin d'année dans le cadre d'un congrès international.

Comme vous pouvez le constater, cette année est donc marquée par une croissance significative

de nos activités cliniques, lié en grande partie au développement de notre deuxième candidat-médicament IPH 2101. La montée en puissance est très rapide, puisque IPH2101 entre en Phase II moins d'un an après que nous en ayons acquis les droits commerciaux.

Nous avons renforcé en conséquence notre équipe de développement clinique avec notamment l'arrivée au sein de notre équipe dirigeante d'un nouveau Senior Vice-President, responsable de notre stratégie clinique et réglementaire.

Innate Pharma se positionne avec force comme une société de recherche translationnelle, intégrant des compétences scientifiques uniques en immuno-pharmacologie et des capacités de développement clinique.

Après toutes ces évolutions, nous souhaitons aujourd'hui faire un point particulier, au travers de la rubrique I² de cette lettre, sur l'activité clinique et la façon dont cette dernière interagit avec les compétences scientifiques historiques d'Innate Pharma. Dans cette interface s'inscrit en particulier le nouveau projet Platine (plate-forme d'immuno-monitoring), que nous vous présentons plus loin.

Avec votre soutien, et forts de la confiance que vous nous avez à nouveau témoignée lors de notre assemblée générale en juin dernier, nous poursuivons la construction d'Innate Pharma.

HERVÉ BRAILLY,
Président du Directoire et
Directeur Général

Au 30 juin 2009
Produits opérationnels :
5,2m €

(vs 7,0 pour la même période en 2008)

Au 30 juin 2009
Dépenses :
13,1m €

(vs 11,9 pour la même période en 2008)



Avec ses partenaires, Innate Pharma développe une offre originale en immuno-monitoring : Platine.

Cette plate-forme, dont le démarrage opérationnel a été annoncé en juin dernier, a été mise en place par un consortium de cinq acteurs. Nous vous présentons ce projet en quatre grandes questions : quoi ? qui ? comment ? et pour qui ?

1/ Qu'est ce que l'immuno-monitoring ?

L'immuno-monitoring correspond au suivi et à la caractérisation de la réponse immunitaire suite à un traitement par un immuno-modulateur ou à l'administration d'un antigène vaccinant. Il peut s'agir d'un suivi cellulaire, moléculaire ou encore biochimique. L'immuno-monitoring fournit des données essentielles pour l'étude des caractéristiques immunologiques d'un candidat-médicament (s'agissant notamment de mesurer son efficacité et d'évaluer sa toxicité lors d'essais pré-cliniques et cliniques) ou encore pour le développement d'une médecine personnalisée. Il s'agit dans ce deuxième contexte de valider la meilleure adéquation entre dose utile et efficacité d'un traitement donné en fonction des caractéristiques propres à un patient en particulier ou à une catégorie de patients donnée. Enfin au cours de développement d'un vaccin, l'immuno-monitoring permet d'évaluer la qualité et l'intensité de la réponse immunitaire, elle-même liée à l'effet clinique que l'on cherche à obtenir, qu'il s'agisse d'un effet prophylactique ou thérapeutique.

2/ Quelle est l'origine du projet et qui en sont les partenaires ?

Chez Innate Pharma, Platine trouve son origine dans le cœur de compétences historique de la Société, à savoir la manipulation et le suivi de populations cellulaires activées par ses candidat-médicaments (voir rubrique i²). Le projet s'appuie sur deux autres acteurs industriels : Transgene et ImmunID.

- Innate pharma et Transgene apportent un savoir-faire fondé sur le développement de leurs propres candidats :
 - Innate Pharma transfère notamment des technologies de cytométrie en flux¹, de dosages de cytokines, ou encore de tests fonctionnels², avec des applications propres aux produits de la société et d'autres plus généralistes dans leurs applications (panel de cytokines inflammatoires, caractérisation et activation de populations cellulaires, etc...).
 - Transgene transfère des méthodes complémentaires, focalisées sur le versant de l'immunité spécifique. On retrouve des techniques de biologie moléculaire (dont les puces moléculaires), de dosages cytokiniques ou encore des techniques permettant la caractérisation de réponses T spécifiques.
- ImmunID, dont le cœur de métier est centré sur le développement de produits d'immuno-monitoring pour le suivi pré-clinique et clinique et de biomarqueurs en réponse aux besoins de la médecine personnalisée, apporte sa technologie et son expertise dans l'étude du répertoire immunitaire par des approches de biologie moléculaire et d'immunogénétique originales.
- Deux partenaires académiques apportent leur expertise des mécanismes immunologiques et une forte productivité dans la découverte d'éléments accélérant et valorisant le développement des produits :
 - L'unité mixte INSERM U590 / Centre Léon Bérard est spécialisée dans le cancer du sein et de l'ovaire et travaille au développement de tests innovants multiparamétriques et de nouveaux biomarqueurs nécessaires au suivi de la réponse immune anti-tumorale ;
 - L'unité INSERM U851 identifie et décrit des biomarqueurs caractérisant la qualité de la réponse CD8 dans les modèles physiopathologiques et valide leur utilité en clinique humaine.

De plus, Platine s'appuiera sur les réseaux d'experts et de consultants de ses partenaires fondateurs afin d'être en mesure d'accompagner des projets d'un haut niveau scientifique.

Ainsi, la somme de ces compétences permet aujourd'hui de construire une offre s'appuyant à la fois sur des techniques conventionnelles et robustes et sur des méthodes innovantes issues de la collaboration des partenaires dans les domaines tels que l'oncologie, l'onco-hématologie et les maladies infectieuses.



innate pharma



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Centre Régional
LÉON-BÉRARD
Soigner, chercher, vaincre. Ensemble

¹ Technique qui permet d'analyser et de trier des cellules ou différentes particules en considérant simultanément plusieurs paramètres (nature, dimension, etc.) et qui consiste à marquer les éléments à étudier avec des colorants, à les faire circuler dans un courant liquide devant un rayon laser, à enregistrer l'intensité de la fluorescence qu'ils émettent un à un et à traiter les données recueillies par ordinateur

² Test de la fonctionnalité des cellules, par exemple les cellules NK activées par IPH 2101 au cours de ses essais de Phase I



3/ Un développement en deux phases

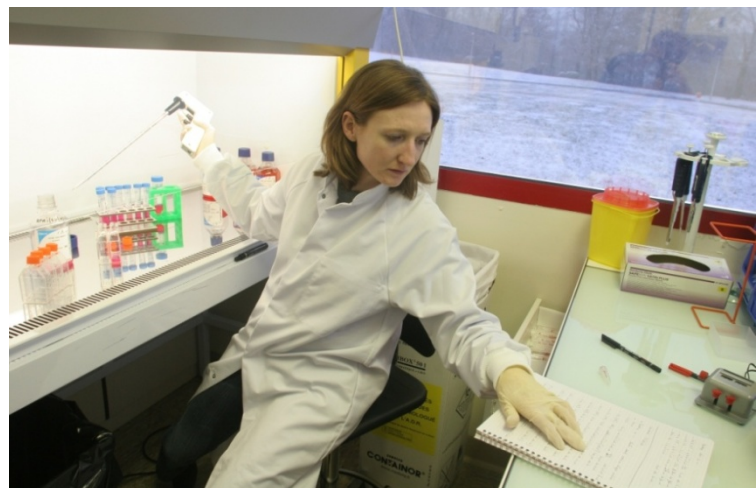
L'ambition des cinq partenaires est de créer, à terme, un acteur européen de l'immuno-monitoring d'études cliniques et pré-cliniques pour les produits de santé humaine.

A l'heure actuelle, la plate-forme est en phase de validation. Chaque partenaire met à sa disposition des collaborateurs, de l'équipement, des méthodes et son savoir-faire dans le Centre d'Infectiologie de Lyon. Aujourd'hui, l'équipe est constituée 12 membres, dont 5 collaborateurs d'Innate Pharma (détachés par IPH Services, une filiale à 100%, localisée à Lyon). Pendant cette phase de validation, l'équipe travaillera sur les projets des partenaires fondateurs, notamment, pour Innate Pharma, sur la phase II de IPH 2101 dans le myélome multiple. Cette première étape va permettre d'éprouver les capacités de la plate-forme avant une ouverture commerciale plus large.

4/ Qui sont les clients de tels services ?

On peut distinguer trois grandes catégories de molécules concernées pour un service d'immuno-monitoring tel que conçu par Platine :

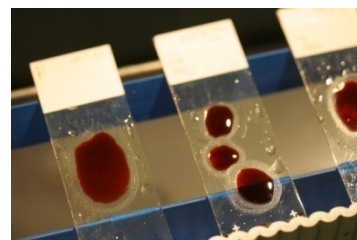
1. l'immunothérapie active, soit les vaccins thérapeutiques - tels que développés par Transgène - et prophylactiques mais également par les nouvelles classes de médicaments, dont les produits d'Innate pharma font partie ;
2. l'immunothérapie passive : les anticorps monoclonaux mais également de médiateurs de la réponse immunitaire, comme par exemple l'IL-2 ;
3. la thérapie cellulaire à base de cellules immunitaires comme les lymphocytes T cytotoxiques (le procédé de thérapie cellulaire Innacell a bénéficié d'une étude d'immuno-monitoring très complète) ou encore à base de cellules dendritiques.



D'autres classes de médicaments ayant une activité immuno-modulatrice peuvent être concernées. On peut citer, par exemple, les produits de chimiothérapie. Ces molécules à spectre large peuvent exercer une activité délétère sur le système immunitaire, favorisant ainsi le développement d'infection post-traitement liée à une immunosuppression transitoire. La caractérisation du bouclier immunitaire pourrait apporter une meilleure adéquation du traitement. A contrario, des études récentes ont mis en évidence que le système immunitaire était susceptible d'être activé suite à un traitement chimiothérapeutique. Cet événement a été mis en évidence par immunomonitoring, au travers d'un suivi des populations circulantes spécifiques d'antigène tumoraux spécifiques et de corps apoptotiques associés. Dès lors, la cible de clients potentiels est très large.



Néanmoins, les deux premiers « clients » de Platine sont aujourd'hui deux de ses industriels fondateurs : Innate Pharma et Transgène. Les deux sociétés développent des produits ayant une activité immunothérapeutique, des activateurs de certaines populations cellulaires dans le cas d'Innate (pour plus de détail sur l'immuno-monitoring des candidat-médicaments d'Innate, voir la rubrique I2 de la présente lettre), des vaccins thérapeutiques dans le cas de Transgène. L'offre de Platine sera donc d'abord « testée » sur leurs projets internes.




Côté finances

L'idée de Platine est née de la volonté de mutualiser les coûts dédiés au suivi des essais puis de valoriser les compétences développées en interne... tout en les additionnant avec de nouvelles compétences, tout aussi pointues.

Chez Innate Pharma, Platine est logé dans une filiale dédiée, IPH Services. A terme, Platine a une vocation commerciale qui pourra l'amener à voler de ses propres ailes, indépendamment d'Innate Pharma. Aujourd'hui, Platine est un centre de coût relativement faible pour Innate Pharma, d'une part puisqu'il s'agit d'une externalisation de coûts que la Société portait en grande partie en interne, et d'autre part, parce que le projet bénéficie de subventions à hauteur de 4,8 M€ pour l'ensemble des partenaires (dont 1,6 M€ pour Innate Pharma).

Chaque partenaire met à sa disposition des collaborateurs, de l'équipement, des méthodes et son savoir-faire dans le Centre d'Infectiologie de Lyon.



Candidat	Cible	M0 Validation	M1 Pré-clinique	M2 Phase I	M3 Phase II	Rendez-vous en 2009
IPH 1101/ IPH 1201	γδ TCR	Lymphome folliculaire / fNHL				<ul style="list-style-type: none"> Données de Phase II Données de Phase II ✓
		Leucémie myéloïde chronique / CML				
		Hépatite virale de type C / HCV				
IPH 2101	KIR2DL1,2,3	Myélome multiple / Mmy				<ul style="list-style-type: none"> Données de Phase ✓ Début de Phase II ✓
		Leucémie aigüe myéloïde / AML				
IPH 2201 (NN8765)	Non divulguée	Inflammation, auto-immunité				<ul style="list-style-type: none"> Licenciés 
IPH 24	Non divulguée	Inflammation, auto-immunité				
IPH 4101	KIR3DL2	CTCL				<ul style="list-style-type: none"> Opportunités pour des collaborations précoces R&D qui alimente le pipeline
IPH 4201	FAPP/BSDL	Cancer du Pancréas				
IPH 3102	TLR3	Cancer				
IPH 3201	TLR7/8	Adjuvant vaccinal				

IPH 2101

Septembre 2009 - Innate Pharma a annoncé avoir reçu l'autorisation de l'AFSSaPS (Autorité Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) pour conduire un essai clinique de Phase IIa avec IPH 2101 en monothérapie, chez des patients atteints de myélome multiple.

Pour cet essai, la Société a reçu un soutien financier de 2,9 millions d'euros de la part d'Oséo, l'agence française de l'innovation, sous forme d'une avance remboursable non porteuse d'intérêt. Cette avance est remboursable à partir de 2017 ; une part significative de cette avance (1,9 millions d'euros) sera remboursable seulement en cas de passage du candidat-médicament au stade clinique ultérieur (Phase IIb ou Phase III). D'autres essais avec IPH 2101, notamment en combinaison avec des traitements de référence, devraient démarrer ultérieurement.

Mai 2009 – Innate Pharma a présenté des résultats préliminaires pour deux essais de Phase I avec IPH 2101 dans la leucémie myéloïde aigüe (« LAM ») et dans le myélome multiple (« MMy ») au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (« ASCO ») à Orlando, USA.

Ces résultats, qui portaient sur 44 patients (23 pour l'étude dans la LAM et 21 pour l'étude dans le MMy) ayant reçu jusqu'à 6 cycles de traitement, ont montré une très bonne tolérance du produit.

Sur le plan pharmacologique, l'objectif de saturation des récepteurs KIR par IPH 2101 a été atteint, avec une occupation supérieure à 90% pendant quatre semaines aux doses supérieures de IPH 2101 dans l'étude LAM.

Ces éléments ont permis de déterminer les schémas de dose pour le programme de Phase II qui commence.

IPH 1101

Juin 2009 – Innate Pharma a annoncé des résultats positifs pour son essai clinique de Phase IIa avec IPH 1101 chez des patients atteints d'hépatite virale de type C (« HCV »).

Dans cet essai, IPH 1101 a été administré soit en monothérapie (Bras A), soit en combinaison avec une faible dose d'interleukine-2 (« IL-2 », Bras B).

Dans le Bras A, 5 patients sur 13 évaluables (soit 38%) ont montré une baisse de leur charge virale d'au moins 0,50 log₁₀, avec une baisse médiane de -0,69 log₁₀ (+/- 0,15). Dans le Bras B, 7 patients sur 12 évaluables (soit 58%) ont montré une baisse de leur charge virale d'au moins 0,50 log₁₀, ce qui atteint l'objectif concernant le critère primaire d'efficacité. La baisse médiane des patients répondeurs dans le Bras B a été de -0,65 log₁₀ (+/- 0,13).

La plupart des patients inclus présentaient un virus de génotype 1, le plus difficile à traiter. La baisse de la charge virale est corrélée avec des biomarqueurs d'activation immunitaire, tels que la production de cytokines, ce qui confirme le mode d'action antiviral des lymphocytes T γδ.

La tolérance a été très bonne dans cette étude et aucun événement indésirable grave n'a été rapporté.

Les données et résultats de cet essai feront l'objet de présentations lors des prochains congrès médicaux internationaux suivants :

- Journées de l' AFEF (Association Française pour l'Étude du Foie) à Paris – France (30 sept. – 3 oct.)
- The Liver Meeting® 2009 (American Association for the Study of Liver Diseases Annual Meeting) à Boston, MA, USA (30 oct. – 3 nov.)



I² : LA SCIENCE D'INNATE : Immunothérapeutiques à l'essai

Au sein du portefeuille de produits en développement d'Innate Pharma, deux candidat-médicaments sont aujourd'hui en essais cliniques de phase II, IPH 1101 et IPH 2101. Les deux sont des composés d'immunothérapie ciblée : ils agissent sur la cible à éliminer par l'intermédiaire de lymphocytes tueurs, les lymphocytes T $\gamma\delta$ pour IPH 1101 et NK pour IPH 2101. Ils représentent aussi deux nouvelles classes de médicaments puisqu'ils agissent selon des modes d'action qui n'ont jamais été testés auparavant. Quelles sont les spécificités propres au développement clinique de tels produits ? I² lève le voile sur la science et le savoir-faire cachés derrière ces essais avec Patrick Squiban, Pascale André et Hélène Sicard, respectivement Directeur des Affaires Médicales et responsables des Programmes de Recherche et Développement des immuno-modulateurs NK et T $\gamma\delta$.

I² : Quelles sont les caractéristiques propres à des essais cliniques d'immunothérapies ciblées comme celles d'Innate Pharma ?

Patrick Squiban : L'objectif de nos essais cliniques est d'établir le profil de tolérance et de pharmacodynamie du produit ainsi que la preuve de son efficacité... comme pour n'importe quel médicament ! Comme notre concept thérapeutique repose sur l'activation (dans le cancer ou les maladies infectieuses) ou l'inhibition (dans les maladies auto-immunes) d'effecteurs du système immunitaire, il est aussi majeur d'établir une corrélation entre ce mécanisme biologique et la réponse clinique visée (régression tumorale, baisse de la charge virale...)

Nous réalisons donc non seulement des analyses biologiques et biochimiques comme dans tout essai clinique mais mesurons aussi, sur la durée, le niveau d'activation des effecteurs immuns que nous ciblons, par exemple les cellules NK ou les lymphocytes T $\gamma\delta$.



I² : Quels sont ces outils?

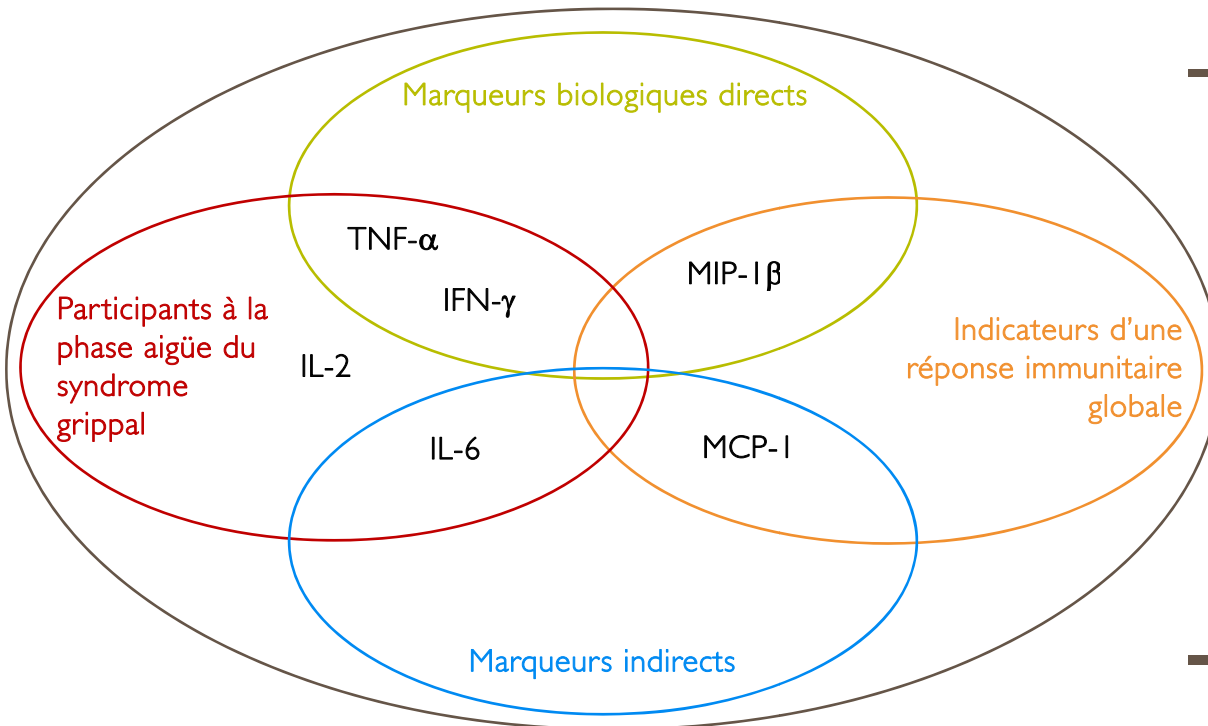
Pascale André : La première étape est de confirmer que notre traitement a bien activé - et parfois amplifié - le compartiment cellulaire ciblé. Pour cela, nous pouvons mesurer leur activité en dosant les cytokines (« les hormones du système immunitaire ») produites par ces cellules activées ou par d'autres cellules en réponse à l'activation de nos cellules cibles (voir illustration en page suivante « Les cytokines suivies dans les essais d'Innate Pharma et leurs propriétés »). Nous pouvons aussi compter ces cellules, à l'aide de marqueurs de surface. Enfin, nous pouvons évaluer leur fonctionnalité : prolifèrent-elle mieux ou moins bien? Sont-elles toujours capables d'éliminer les cellules tumorales ? Cette question était d'ailleurs l'un des enjeux clés des phases I pour nos deux produits.

I² : Lors des essais cliniques, les paramètres biologiques que vous analysez sont-ils identiques pour les deux familles d'immuno-modulateurs ?

Hélène Sicard : On n'observe pas les mêmes cellules, mais le suivi des populations et de leur activation est identique et on observe les mêmes marqueurs et les mêmes cytokines (voir toujours (voir toujours illustration en page suivante « Les cytokines suivies dans les essais d'Innate Pharma et leurs propriétés »). Ce qui est en revanche différent pour chaque produit, c'est la pharmacocinétique, c'est-à-dire le dosage du composé et de ses produits de dégradation dans l'organisme du patient.



Les cytokines suivies dans les essais d'Innate Pharma et leurs propriétés



Toutes ces cytokines signent l'interaction entre les cellules spécifiquement activées par nos produits et d'autres cellules du système immunitaire. En outre, **IFN-γ** a une action antivirale directe et, comme son nom l'indique, le **TNF-α** (Tumor Necrosis Factor-alpha) possède des propriétés anti-tumorales directes.

IL-2, TNF-α, IFN-γ et IL-6 participent à la phase aiguë du syndrome grippal (fièvre, frissons) lié à la libération de cytokines. Leur suivi est donc pertinent pour évaluer la sécurité du produit.

Libérées directement par les $\gamma\delta$ et NK activées - entre autres - **TNF-α, IFN-γ et MIP-1β** sont donc d'excellents marqueurs de l'activité biologique des agonistes de ces cellules, donc de IPH 1101 et IPH 2101.

MIP-1β et MCP-1 sont des facteurs chemo-attractants des monocytes et des macrophages, donc de probables indicateurs de la mise en place d'une réponse immunitaire globale.

MCP-1 et IL-6 sont libérées par d'autres cellules en réponse à la stimulation des $\gamma\delta$ ou des NK.

I² : Dans tous les cas, il s'agit aussi de confirmer la relation dose/effet préalablement établie en préclinique...

P.A : Oui, nous recherchons la posologie et le bon schéma d'administration. Ceux qui procureront au patient la meilleure activité tout en garantissant un profil de tolérance acceptable. Dans le cas des cellules NK, le produit est un anticorps monoclonal qui se lie à des récepteurs inhibiteurs situés à la surface de la cellule et qui déclenche en retour son activation face à une cellule tumorale. En fonction de la dose d'IPH 2101, nous évaluons aussi la saturation de ce récepteur, la durée de cette saturation et le seuil d'activation de la cellule.

Dans ce domaine, le choix du schéma d'administration est dominé par l'idée que plus et plus longtemps c'est mieux. Nous observons que cette règle implicite ne s'applique pas forcément à l'immunologie. Pour une activation idéale de la cellule NK, y a-t-il un profil et une durée optimums d'occupation du récepteur? Faut-il l'occuper en continu ou de manière intermittente? Faut-il saturer ou seulement bloquer partiellement le récepteur? Faut-il le bloquer durablement sur une longue période ou par cycle? Nous devons tester ces hypothèses pour affiner notre posologie. C'est ce que nous avons commencé à faire dans nos Phase I et que nous poursuivons aujourd'hui dans la Phase IIa qui vient de commencer dans le myélome multiple.

I² : Ceci implique une vraie proximité entre l'équipe de R&D et l'équipe clinique. Est-ce la règle dans l'industrie biopharmaceutique?

H.S : Du fait de notre approche thérapeutique, la R&D est impliquée à toutes les phases du développement, ce qui n'est pas nécessairement le standard dans notre industrie. Les équipes de recherche sont donc aussi impliquées dans les développements cliniques : dans le rationnel comme dans sa vérification par les analyses que nous avons mentionnées. Ce fonctionnement permet de bénéficier à plein de l'histoire du projet et ainsi d'optimiser le développement de nos candidat-médicaments.



I² : Jusqu'à présent vous réalisiez vous même l'immuno-monitoring de vos essais. Désormais ces examens seront réalisés via une plate-forme technologique, baptisée PLATINE, que vous avez conjointement mise en place avec des partenaires industriels et académiques. Pourquoi avez vous changé de modèle ?

P.A : Dès le stade des études pré-cliniques , nous avons réalisé que nos besoins en matière d'immuno-monitoring étaient très spécifiques et peu ou pas servis par les CROs (les sociétés de service qui planifient et réalisent le suivi des essais cliniques pour le compte de l'industrie biopharmaceutique). En outre, pour les raisons que nous avons évoquées précédemment, nous sommes les plus à même de fournir l'interprétation analytique des résultats.
Innate Pharma a donc intégré une partie de la compétence dans ses équipes de R&D et équipé ses laboratoires.
En parallèle, Transgène - qui développe aussi des médicaments d'immunothérapie dans le cancer - avait suivi une démarche similaire. D'où l'idée de s'allier et de mettre en commun nos expertises, nos savoir-faires... et de partager les coûts.
Avec d'autres partenaires, nous avons décidé de créer la plate-forme commune PLATINE et ainsi, mutualiser et synergiser nos compétences.

I² : Les questions auxquelles répondent ces études cliniques sont très diverses : biologie, mécanismes d'action, pharmacodynamie, tolérance, efficacité... Pourtant, au final, on ne retient souvent que les résultats d'efficacité. Est-ce que ce réflexe a réellement du sens pour le clinicien ?

P.S : Les résultats doivent s'analyser globalement, car c'est au bout du compte le ratio bénéfice/risque qui va être pris en compte pour une approbation. Ainsi, une très grande efficacité mais un profil de tolérance qui pose des problèmes peuvent conduire à l'échec du produit.

Cependant, nous n'en sommes pas encore là : les échantillons de patients en Phase IIa sont beaucoup trop faibles pour déterminer par exemple le profil réel de tolérance des produits testés. Certains effets secondaires rares ne sont, par exemple, observables que sur de larges populations. C'est la même chose pour l'efficacité : la Phase IIa permet d'avoir des premiers indices, mais pas de certitudes.
Dans des phases cliniques précoces, le critère primaire d'efficacité de l'essai est fixé au vu des résultats obtenus par le meilleur traitement connu. Sa valeur de référence est donc légitime mais ne peut se comparer à celle d'un bras contrôle (le groupe de patients qui reçoit le traitement de référence) comme dans les essais comparatifs à visée d'enregistrement.

L'idée est donc, lors des essais précoces, de tester une hypothèse (en général l'amélioration de la réponse par rapport à la réponse de référence) sur un petit nombre de patients afin d'évaluer l'intérêt de poursuivre le développement du produit.
À ce stade, l'outil statistique n'est utilisé que pour dimensionner l'essai: c'est en déterminant que nous voulons voir une réponse, statistiquement exploitable, supérieure de X% à la réponse de référence que nous choisissons d'inclure Y patients dans notre essai.
Au final comme le nombre de patients reste très faible, l'atteinte ou non de l'objectif peut parfois dépendre d'un seul patient !

Nous évaluons donc le résultat de façon quantitative, en fonction de l'atteinte ou non de l'objectif d'efficacité, mais aussi de façon qualitative : la réponse clinique est-elle corrélée à la réponse biologique ? Est-elle durable ? Les patients qui répondent au traitement répondaient-ils bien, peu ou pas au traitement de référence ?

I² : Ces aspects qualitatifs concernent-ils aussi les examens biologiques ?

H.S : Confirmer notre rationnel est majeur dans le type d'essais que nous menons aujourd'hui. C'est d'ailleurs bien ce qui suscite l'intérêt des investigateurs pour nos immunomodulateurs, que l'objectif soit d'agir sur les T γ δ ou les NK.

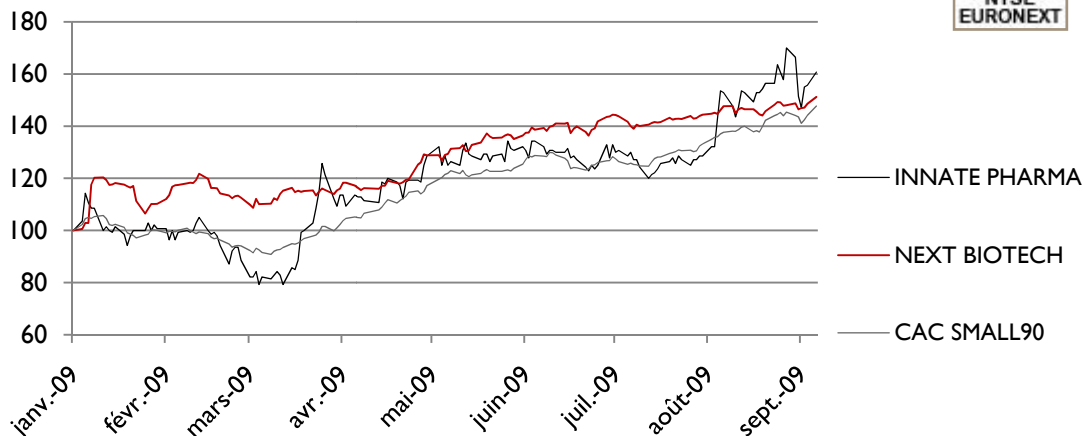
Nous l'avons vu avec les résultats de l'essai clinique d'IPH 1101 dans l'hépatite C : les médecins ont été vraiment intéressés par la corrélation entre le mécanisme d'action et l'effet biologique. Cet effet est d'autant plus important pour nous que nos modèles pré-cliniques montrent qu'il existe une synergie entre le mode d'action de notre produit et celui du traitement de référence.

P.A : Concernant IPH 2101, la démonstration d'un lien entre l'activation des cellules NK et un effet clinique a déjà été obtenue initialement dans la leucémie myéloïde par l'équipe d'Andrea Velardi puis dans le myélome. Même si la preuve de l'efficacité de IPH 2101 doit encore être faite, l'existence de ce rationnel biologique est extrêmement motivante, tant pour nous que pour les cliniciens qui participent aux essais avec IPH 2101.



Info bourse

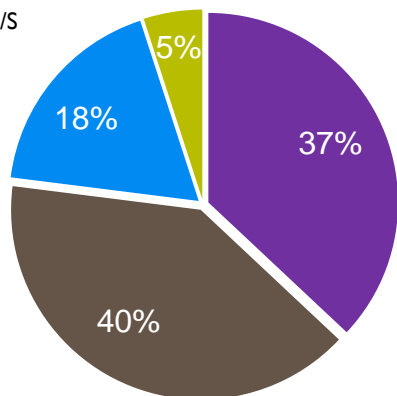
Mnemo : IPH
 Code ISIN :
 FR0010331421
 Place boursière :
 NYSE Euronext Paris
 Eurolist
 (compartiment C)
 Nombre total
 d'actions en
 circulation :
 25,9 millions



STRUCTURE DE L'ACTIONNARIAT D'IPH

A la connaissance de la société, la répartition du capital au 30 juin 2009 est la suivante :

- Flottant
- Investisseurs historiques
- Novo Nordisk A/S
- Management



ANALYSTES

- Bryan, Garnier & Co :
 Annie Cheng +44 207 332 2515
- Invest Securities :
 Daniel Anizon +33 (0)1 44 88 77 88
- NexResearch :
 Stéphane Gursky +33 (0)1 47 05 99 71
- Raymond James :
 Thierry Verrecchia +33 (0)1 45 64 05 48
- 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, 9th Annual**
Zurich, Suisse ; 14-15 sept.
- **Charles River's Annual Biotech Symposium**
La Jolla, CA, USA ; 15-16 sept.
- **ECCO - ESMO**
Berlin, Allemagne ; 20-24 sept.
- **Midcap event**
Paris, France ; 21-22 sept.
- **Journées de l' AFEF (Association Française pour l'Étude du Foie)**
Paris, France ; 30 sept. – 3 oct.
- **The Liver Meeting® 2009 (American Association for the Study of Liver Diseases Annual Meeting)**
Boston, MA, USA ; 30 oct. – 3 nov.
- **Bio-Europe 2009**
Vienne, Autriche ; 2-4 nov.
- **American Society of Hematology annual meeting**
New Orleans, LA, USA ; 5-8 déc.

PROCHAINES RDV DU CALENDRIER FINANCIER 2009

- 6 novembre 2009 :**
 Publication du chiffre d'affaires du troisième trimestre 2009, avec narratif
- 5 février 2010 :**
 Publication du chiffre d'affaires du quatrième trimestre 2009 et du chiffre d'affaires annuel pour 2009, avec narratif

RELATIONS INVESTISSEURS

Stéphane Boissel, Membre du Directoire, Directeur Général Adjoint et Directeur Financier et Laure-Hélène Mercier, Directeur, Relations Investisseurs
 117, Avenue de Luminy - BP 30191 - 13276 Marseille Cedex 09 FRANCE – Tél : 04 30 30 30 87 - investors@innate-pharma.com