

COMMUNIQUE DE PRESSE

innate pharma

**INNATE PHARMA PRESENTE DES DONNEES CLINIQUES
ENCOURAGEANTES POUR SON CANDIDAT-MEDICAMENT IPH 1101
AVEC LES RESULTATS DEFINITIFS DE L'ESSAI DE PHASE I
DANS LES TUMEURS SOLIDES (ESSAI D004-101)**

Marseille, le 6 septembre 2006

Innate Pharma S.A. (www.innate-pharma.com), société biopharmaceutique qui développe de nouvelles classes de médicaments ciblant l'immunité innée, avec un développement initial en oncologie, annonce aujourd'hui des données cliniques encourageantes pour IPH 1101 (bromohydrin pyrophosphate - BrHPP, une molécule phosphorylée), le candidat-médicament le plus avancé de sa plate-forme T gamma-delta (T $\gamma\delta$).

La plate-forme T $\gamma\delta$ rassemble une famille d'agonistes des lymphocytes non-conventionnels T $\gamma\delta 2$, obtenus par synthèse chimique. Ces molécules sont des analogues structuraux d'antigènes non-conventionnels du groupe des phospho-antigènes bactériens, caractérisés dans des extraits mycobactériens, qui sont des activateurs naturels des lymphocytes T $\gamma\delta 2$.

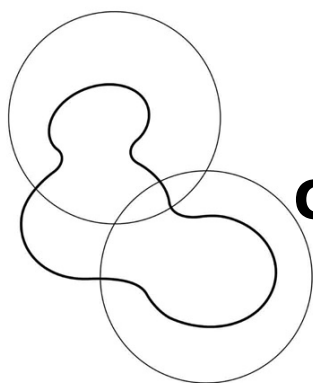
IPH 1101, l'un des produits de cette plate-forme, a été développé pour une administration intraveineuse, dans un schéma de traitement associant de faibles doses d'Interleukine 2 (IL-2) administrées par voie sous-cutanée. IPH 1101 potentialise d'une manière spécifique l'action anti-tumorale des cellules T $\gamma\delta 2$ contre un grand nombre de lignées tumorales (y compris le carcinome rénal), et déclenche la production de cytokines pro-inflammatoires qui induisent le recrutement d'autres effecteurs cellulaires, facilitant la mise en oeuvre d'une réponse immunitaire adaptative.

L'essai clinique de Phase I du candidat-médicament IPH 1101 dans les tumeurs solides et le carcinome rénal métastatique (mRCC) est désormais clos (essai D004-101). Les résultats de cette étude sont disponibles et ont été soumis pour présentation à la 11^{ème} conférence ICDT, conférence sur les innovations thérapeutiques en oncologie, qui se tiendra à Versailles du 4 au 8 novembre prochain.

En 2004, IPH 1101 a obtenu, auprès de l'EMA (the European Medicines Evaluation Agency), le statut de médicament orphelin dans le traitement du carcinome rénal métastatique.

**A propos de l'essai de Phase I avec IPH 1101 dans les tumeurs solides
(essai D004-101) :**

Cet essai de Phase I, conduit selon un schéma d'escalade de doses, a été mené dans deux centres en France, auprès de patients inclus en cohortes et présentant des tumeurs solides avancées et/ou métastatiques. L'objectif principal était de définir le profil de tolérance de IPH 1101 administré en association avec de l'Aldeleukin (IL-2), afin de déterminer la dose maximale tolérée (MTD), la dose de toxicité limitante (DLT) ainsi que la dose recommandée de IPH 1101 pour les développements ultérieurs du produit (en association avec des faibles doses d'IL-2). Les objectifs secondaires de cet essai étaient d'évaluer les paramètres de pharmacocinétique et de pharmacodynamie de IPH 1101 et de documenter son activité anti-tumorale.



COMMUNIQUE DE PRESSE

innate pharma

Les patients éligibles ont été traités par administrations successives de IPH 1101 (seul ou en association avec l'IL-2) à trois semaines d'intervalle. IPH 1101 a été administré seul par intraveineuse pour le premier cycle et, pour les cycles suivants, en association avec l'Adesleukin. Après chaque palier de dose, les patients suivants étaient assignés en cohorte à la dose supérieure suivante de IPH 1101. **Un total de 28 patients, atteints de différentes tumeurs solides, dont 18 patients atteints de carcinome rénal métastatique (mRCC), a été traité dans cet essai.**

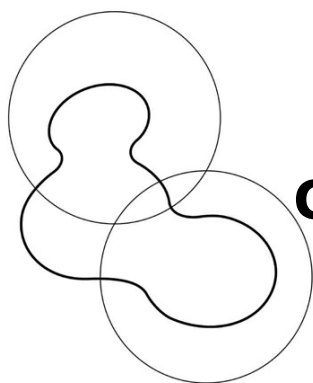
En terme de tolérance, le produit a été globalement bien toléré et les principaux effets indésirables ont été des signes transitoires liés à la production de cytokines (fièvre, hypotension, nausée). La plupart de ces effets secondaires ont été observés lors de la première administration de IPH 1101, seul ; ils étaient de moindre intensité lors des administrations subséquentes, lorsque IPH 1101 était administré en association avec l'Adesleukin. Deux patients ont présenté une DLT à la dose de 1800 mg/m² : le premier souffrait de fièvre et d'hypertension (CCT* de grade 3), l'autre d'hypotension (CCT de grade 3). La dose précédente, de 1500 mg/m², testée chez 10 patients, a été considérée comme la MTD et comme la dose recommandée pour les développements futurs du produit.

En terme d'activité biologique, cet essai donne une preuve supplémentaire du caractère spécifique et reproductible de l'activité pharmacologique de IPH 1101 sur les cellules cytotoxiques humaines T $\gamma\delta$. Ainsi, sur les 25 patients évaluable d'un point de vue pharmacodynamique, 21 ont montré une **augmentation significative de leurs cellules T $\gamma\delta$ circulantes** (après analyse par cytométrie de flux). En parallèle, aucune autre population cellulaire du système immunitaire (cellules T, cellules NK, etc.) n'a été amplifiée, ce qui démontre le **caractère spécifique de l'effet de IPH 1101 sur les cellules T $\gamma\delta$** . Par ailleurs, l'amplification de cette population cellulaire est corrélée à l'augmentation de la dose de produit. Dans la cohorte de patients ayant reçu la dose la plus élevée, 4 patients (dont 3 patients atteints de mRCC) ont montré une amplification de cellules T $\gamma\delta$ de 50 à 240 fois le niveau basal. **Chez la plupart des patients, IPH 1101 a également induit une production rapide de facteurs solubles immuno-modulant et anti-tumoraux** tels que l'INF γ , MIP1 α , IL-8, IL-6, MCP-1 et TNF α .

En terme d'activité clinique, l'évaluation des tumeurs chez les patients évaluable atteints de mRCC (soit 15 patients évaluable sur 18 patients traités) a montré, **pour 8 patients sur 15, une stabilisation de la maladie à plus de 35 semaines**. Ces données, obtenues *in vivo*, confirment les données obtenues par l'utilisation *ex vivo* de IPH 1101 dans un protocole de thérapie cellulaire (données présentées à l'ASCO en juin dernier). Ce sont des signes encourageants, obtenus auprès d'une population atteinte de cancer du rein à un stade avancé. Ces résultats supportent l'évaluation approfondie de IPH 1101, chez ce même type de population, dans le cadre de l'essai randomisé de Phase II actuellement en cours dans des centres hospitaliers Européens.

"Ces données de Phase I, notamment en termes d'activité clinique - objectif secondaire de cet essai - sont très encourageantes pour la poursuite du développement de notre plate-forme T $\gamma\delta$ " indique Hervé Brailly, Président du Directoire d'Innate Pharma.

* Critère Commun de Toxicité



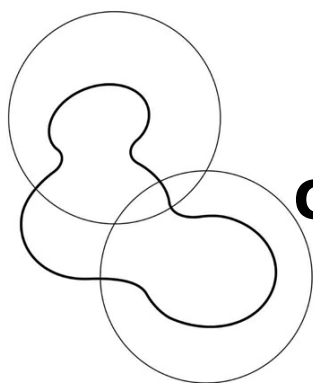
COMMUNIQUE DE PRESSE

innate pharma

Il poursuit : *"Elles confortent le potentiel de développement de IPH 1101 en oncologie. Dans le traitement du carcinome rénal métastatique, nous sommes convaincus que l'immunothérapie jouera un rôle important en complément des inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI), récemment approuvés. Nous allons explorer davantage le potentiel de IPH 1101 en oncologie, au travers de la phase II randomisée en cours, mais également au travers d'un plan de développement agressif qui devrait nous conduire à initier plusieurs autres études de Phase II dans un avenir proche"*.

A propos des autres essais cliniques en cours ou planifiés avec IPH 1101 :

Un autre essai de Phase I, multicentrique, est en cours dans le lymphome non-hodgkinien (essai D004-102). Un essai de Phase II, multicentrique et randomisé, se poursuit également dans le carcinome rénal métastatique (essai D004-201) en France, en Russie et en Ukraine. Le recrutement des patients est en cours dans les 15 centres ouverts. 68 patients devraient être traités et les données cliniques sont attendues pour la fin de 2007. Innate Pharma prévoit d'avoir initié quatre études de Phase II avec IPH 1101 en 2007. Le produit a également été testé dans le cadre d'un essai clinique de thérapie cellulaire dans lequel des volumes importants de cellules T $\gamma\delta$ autologues amplifiées par IPH 1101 et IL-2 étaient perfusés à des patients atteints de carcinome rénal métastatique (essai D001-101). Les données positives de cet essai ont été publiées à l'ASCO en mai 2006 et sont disponibles sur le site internet d'Innate Pharma.



COMMUNIQUE DE PRESSE

innate pharma

A propos d'Innate Pharma

Fondée en 1999, Innate Pharma S.A. est une société biopharmaceutique en phase clinique, qui développe des médicaments « First in class [†] » ciblant le système immunitaire inné.

Le travail pionnier des scientifiques fondateurs et des équipes d'Innate Pharma a donné naissance à trois plateformes de produits, bénéficiant chacune d'éléments de validation clinique indirects en cancérologie. Au vu de leur mécanisme d'action, les candidat-médicaments d'Innate Pharma présentent également un fort potentiel de développement hors de l'oncologie, en particulier dans le traitement des maladies infectieuses et des pathologies inflammatoires chroniques.

Fort de son positionnement scientifique dans la pharmacologie de l'immunité innée, de sa propriété intellectuelle et de son savoir-faire en matière de R&D, Innate Pharma entend devenir un acteur majeur sur le marché en forte croissance de l'immunothérapie. La société a reçu environ 50 millions d'euros en trois levées de fonds (en 2000, 2002 et 2004) et une augmentation de capital réservée à son partenaire Novo Nordisk A/S le 29 mars 2006.

Parmi les investisseurs d'Innate Pharma on retrouve, outre Novo Nordisk A/S, des sociétés d'investissements de référence du secteur : Sofinnova Partners (France), Alta Partners (USA), GIMV (Belgique), Axa Private Equity (France), Auriga Partners (France), Inserm-Transfert (France), Gilde Healthcare (Pays-Bas), Pechel Industries (France), Innoveris (France), NIF (Japon) et Quilvest (France).

Basée à Marseille, France, Innate Pharma est certifiée ISO 9001:2000 pour son activité, à savoir la R&D dans le domaine de l'immunothérapie. Au 30 août 2006, la société comptait 66 collaborateurs dont 16 docteurs en sciences, médecine ou pharmacie. Plus de 70% de son effectif est directement affecté aux activités de R&D.

Retrouvez Innate-Pharma sur www.innate-pharma.com

Pour tout renseignement complémentaire, merci de contacter :

Innate Pharma

Stéphane Boissel, CFO
Tél. : +33 (0)4 96 19 05 58
stephane.boissel@innate-pharma.fr

Alize Public Relations

Caroline Carmagnol
Tél. : +33 (0)6 64 18 99 59
caroline.carmagnol@wanadoo.fr

Information sur les essais cliniques :

Patrick Squiban, MD, CMO
Tel: (+33) 4 96 19 05 42
patrick.squiban@innate-pharma.fr

[†] **faisant appel à de nouveaux mécanismes d'action*