

OUVERTURE DU 4^{ÈME} ESSAI CLINIQUE TESTANT MONALIZUMAB (IPH2201)

- **Essai clinique de Phase Ib/II testant monalizumab en combinaison avec cetuximab dans les cancers de la tête et du cou en rechute ou métastatiques**
- **Essai conduit en Europe et aux États-Unis**

Marseille, le 17 décembre 2015

Innate Pharma SA (Euronext Paris : FR0010331421 – IPH) annonce aujourd'hui l'ouverture de l'essai clinique de Phase Ib/II testant monalizumab, un anticorps immunomodulateur anti-NKG2A « first-in-class » (jusqu'ici dénommé IPH2201), en combinaison avec cetuximab chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou en rechute ou métastatique. Cet essai multicentrique se déroulera en Europe et aux États-Unis et pourra enrôler jusqu'à 70 patients. C'est le second essai testant monalizumab dans le cancer de la tête et du cou, après l'essai en monothérapie avant toute intervention chirurgicale ouvert en 2014.

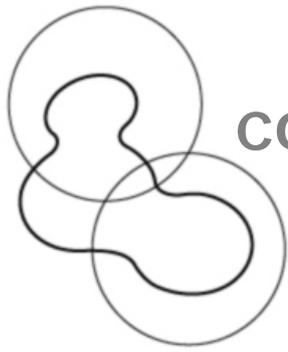
Le Dr Pierre Dodion, Directeur Médical d'Innate Pharma, déclare : « *HLA-E est fréquemment exprimé par les cellules tumorales des cancers de la tête et du cou. Monalizumab est un nouvel anticorps immunomodulateur qui cible à la fois les lymphocytes T et les cellules NK du système immunitaire, en empêchant leur inhibition par HLA-E exprimé par les cellules tumorales. De plus, monalizumab stimule la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC*), un des mécanismes d'action de cetuximab, donnant un fort rationnel à leur combinaison* ». Il ajoute : « *Tous les essais cliniques du plan de développement initial d'Innate Pharma sont maintenant ouverts au recrutement et impliquent des centres de référence. Nous allons travailler à l'élargissement de ce plan de développement et poursuivre l'exploration du potentiel de monalizumab* ».

Le Dr Roger Cohen, Directeur Associé de la Recherche Clinique au Centre de Cancérologie Abramson et Professeur de Médecine à l'Hôpital de l'Université de Pennsylvanie, investigateur principal de l'étude, a déclaré : « *Le cetuximab est la seule thérapie ciblée approuvée dans le traitement de patients atteints d'un cancer de la tête et du cou en rechute ou métastatique. Cependant, il induit un taux de réponses d'environ 13% et une durée de réponse inférieure à 6 mois, laissant un fort besoin médical pour cette population de patients. L'immuno-oncologie pourrait jouer un rôle majeur dans les cancers de la tête et du cou, comme le démontre un ensemble de données précoces très prometteuses. La combinaison de monalizumab et de cetuximab pourrait accroître l'efficacité de cetuximab en activant le système immunitaire. C'est un rationnel très intéressant* ».

Il s'agit du quatrième essai ouvert dans le cadre de l'accord global de co-développement et de commercialisation signé avec AstraZeneca en avril 2015. En plus de celui-ci, trois essais de Phase I/II sont déjà en cours, testant monalizumab, en monothérapie dans le cancer épidermoïde de la cavité buccale (un type de cancer de la tête et du cou) et dans le cancer de l'ovaire[†] ainsi que dans un essai en combinaison avec ibrutinib dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.

* ADCC pour « antibody dependant cell cytotoxicity » soit cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps.

† L'essai mené dans le cancer de l'ovaire est sponsorisé par le NCIC Clinical Trials Group et conduit au Canada.



COMMUNIQUÉ DE PRESSE

innate pharma

Le plan de co-développement prévoit également un programme clinique de Phase II en combinaison avec durvalumab (MEDI4736), un anticorps anti-PD-L1, dans des tumeurs solides, qui sera conduit par AstraZeneca.

À propos de l'étude IPH2201-203 :

Cet essai de Phase Ib/II est une étude ouverte, multicentrique, testant la combinaison de monalizumab et de cetuximab chez des patients atteints de cancer épidermoïde de la tête et du cou en rechute ou métastatique. Des patients positifs et négatifs pour le VPH (virus humain du papillome[†]) seront inclus.

Les objectifs de l'étude sont d'évaluer la sécurité et l'activité anti-tumorale de la combinaison de monalizumab et de cetuximab. Le critère primaire d'efficacité est le taux de réponse global. L'essai sera conduit en Europe et aux États-Unis.

Le protocole prévoit d'enrôler jusqu'à 70 patients. L'essai sera conduit en deux parties :

- Dans la première partie de l'étude, jusqu'à 30 patients recevront la combinaison de cetuximab et de monalizumab ; cinq niveaux de doses de monalizumab, allant jusqu'à 10mg/kg, seront explorés. Sur la base d'expériences antérieures avec monalizumab, il est attendu que ces doses induisent la saturation totale des récepteurs NKG2A.
- Dans la deuxième partie de l'étude, monalizumab sera évalué (à la dose choisie dans la partie d'escalade) en combinaison avec cetuximab chez 40 patients ayant reçu jusqu'à deux traitements systémiques antérieurs. Le traitement sera poursuivi jusqu'à progression ou une toxicité inacceptable.

Le rationnel de l'essai est basé sur l'expression fréquente (approximativement chez 78 à 86% des patients) de HLA-E dans les cancers de la tête et du cou^{§**}. Parmi 150 patients atteints de cancer épidermoïde de l'amygdale, 99/119 (83%) des patients HPV-négatifs et 30/31 (97%) des patients HPV-positifs[†] montraient une surexpression de HLA-E. HLA-E est le ligand du récepteur inhibiteur CD94/NKG2A exprimé par les cellules NK et les cellules T CD8⁺ infiltrés dans la tumeur dans divers types de cancers, dont les cancers de la tête et du cou^{††}. En se liant à NKG2A, monalizumab restaure la capacité de ces cellules à détruire les cellules tumorales.

Cetuximab est un anticorps monoclonal anti-EGFR agissant en bloquant la signalisation oncogène et en stimulant la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), un mécanisme médié par les cellules NK. De plus, l'ADCC médiée par cetuximab est inhibée par l'expression de HLA-E et cette inhibition peut être contournée avec un traitement anti-NKG2A^{††}.

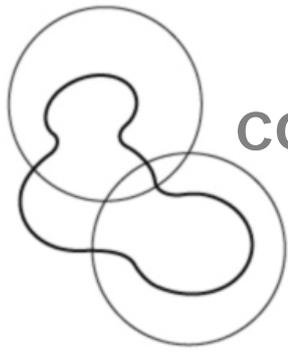
[†] Le VPH est identifié comme un potentiel facteur causal et pronostic de certains cancers de la tête et du cou.

[§] Silva, Crispim et al. 2011

^{**} Nasman, Andersson et al. 2013

^{††} Braud, Allan et al. 1998; Lee, Llano et al. 1998; Gooden, Lampen et al. 2011; Katou, Ohtani et al. 2007

^{††} Levy, Sycz et al. 2009



À propos des cancers de la tête et du cou :

Les cancers de la tête et du cou représentent le sixième cancer le plus fréquent dans le monde avec 650 000 cas et 200 000 décès par an, et le cancer le plus fréquent en Asie. Ils ont généralement pour origine les cellules squameuses qui tapissent les muqueuses à l'intérieur de la tête et du cou (par exemple, à l'intérieur de la bouche, du nez et de la gorge).

Lorsqu'ils sont métastatiques au diagnostic ou en rechute et/ou métastatiques après un traitement initial, les cancers de la tête et du cou sont généralement une maladie incurable. Ces patients ont une espérance de vie courte et les options de traitement sont limitées. Le cetuximab est approuvé par la FDA et l'EMA pour le traitement des patients présentant une récurrence incurable et/ou métastatique d'un cancer de la tête et du cou.

Le cetuximab prolonge la survie lorsqu'il est couplé à la radiothérapie dans le traitement d'un cancer de la tête et du cou local ou régional avancé (Bonner, Harari et al. 2006) et lorsqu'il est couplé à une chimiothérapie à base de cisplatine en tant que traitement de première ligne pour le traitement d'un cancer de la tête et du cou récidivant ou métastatique (Vermorken, Mesia et al. 2008). Cependant, en monothérapie dans les maladies résistantes aux thérapies à base de cisplatine, le cetuximab produit une activité anti-tumorale modeste avec un taux de réponse de 13%, une médiane de progression de 70 jours et une médiane de survie de 178 jours (Vermorken, Trigo et al. 2007). Un essai randomisé ultérieur testant cetuximab en monothérapie contre afatinib après échec à un traitement à base de cisplatine a montré un taux de réponse global de 9,7% et une survie sans progression de 15 semaines pour les patients traités avec cetuximab (Seiwert, Fayette et al. 2014).

Une étude préliminaire de durvalumab, un inhibiteur PDL-1, menée chez 62 patients ayant reçu 3 traitements antérieurs (médiane) a montré un taux de réponse global de 11% (7/62) et un taux de réponse de 18% (4/22) dans le groupe de patients positifs pour PDL-1. Des études cliniques avec d'autres inhibiteurs de point de contrôle immunitaire sont en cours ou ont générés des taux de réponse intéressants dans les cancers de la tête et du cou.

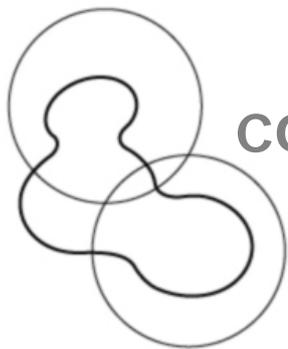
De nouvelles options thérapeutiques sont donc nécessaires pour répondre au fort besoin médical des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou récidivant ou métastatique.

À propos de monalizumab (IPH2201) :

Monalizumab est un anticorps inhibiteur de point de contrôle immunitaire « first-in-class », ciblant les récepteurs NKG2A exprimés sur les lymphocytes cytotoxiques NK et T CD8 infiltrés dans la tumeur.

NKG2A est un récepteur inhibiteur reconnaissant HLA-E ; cette reconnaissance empêche l'activation des cellules immunitaires exprimant NKG2A. Différentes tumeurs solides ou hématologiques expriment HLA-E, ce qui les protège de la destruction par les cellules immunitaires NKG2A+. Monalizumab est un anticorps IgG4 humanisé qui bloque la fonction inhibitrice de NKG2A. Ainsi, monalizumab pourrait rétablir une réponse anti-tumorale médiée à la fois par les cellules NK et les lymphocytes T. Monalizumab pourrait également accroître le potentiel cytotoxique d'autres anticorps thérapeutiques.

Monalizumab fait l'objet d'un accord de co-développement et de commercialisation avec AstraZeneca et MedImmune, son bras de recherche et développement de molécules biologiques. Le plan de développement initial de monalizumab intègre un programme clinique de Phase II en combinaison avec durvalumab (MEDI4736) dans des tumeurs solides, les différents essais de Phase II prévus par Innate Pharma, testant monalizumab dans une série de cancers, en monothérapie et en combinaison avec des traitements commercialisés, ainsi que le



COMMUNIQUÉ DE PRESSE

innate pharma

développement de biomarqueurs associés. Comme annoncé le 24 avril 2015, les termes financiers de l'accord incluent des paiements à Innate Pharma pouvant atteindre 1,275 milliard USD et des redevances à deux chiffres sur les ventes. En plus du versement initial à Innate Pharma de 250 millions USD, AstraZeneca paiera à Innate 100 millions USD supplémentaires avant l'initiation du développement de Phase III ainsi que des paiements d'étapes réglementaires et commerciaux additionnels pouvant atteindre 925 millions USD. AstraZeneca enregistrera les ventes et paiera à Innate Pharma des redevances à deux chiffres, basées sur les ventes nettes. L'accord comprend des droits de co-promotion en Europe pour 50% des profits dans ce territoire pour Innate Pharma.

À propos d'Innate Pharma :

Innate Pharma S.A. est une société biopharmaceutique qui conçoit et développe des anticorps thérapeutiques innovants contre le cancer et les maladies inflammatoires.

La Société a trois programmes testés en clinique, dont deux « checkpoint inhibitors » dans le domaine de l'immuno-oncologie, une approche d'immunothérapie novatrice qui pourrait changer le paradigme de traitement des cancers en rétablissant la capacité des cellules immunitaires à reconnaître et éliminer les cellules tumorales.

Son approche originale a donné lieu à des alliances structurantes avec des sociétés leaders de la biopharmacie comme Novo Nordisk A/S, Bristol-Myers Squibb et AstraZeneca.

Basée à Marseille et cotée en bourse sur NYSE-Euronext Paris, Innate Pharma comptait 112 collaborateurs au 30 septembre 2015.

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

Informations pratiques :

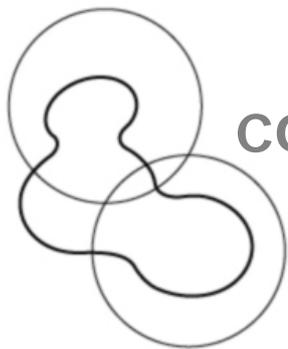
Code ISIN FR0010331421

Code mnémonique IPH

Disclaimer:

Ce communiqué de presse contient des déclarations prospectives. Bien que la Société considère que ses projections sont basées sur des hypothèses raisonnables, ces déclarations prospectives peuvent être remises en cause par un certain nombre d'aléas et d'incertitudes, de sorte que les résultats effectifs pourraient différer significativement de ceux anticipés dans lesdites déclarations prospectives. Pour une description des risques et incertitudes de nature à affecter les résultats, la situation financière, les performances ou les réalisations de Innate Pharma et ainsi à entraîner une variation par rapport aux déclarations prospectives, veuillez vous référer à la section « Facteurs de Risque » du Document de Référence déposé auprès de l'AMF et disponible sur les sites Internet de l'AMF (www.amf-france.org) et de Innate Pharma (www.innate-pharma.com).

Le présent communiqué, et les informations qu'il contient, ne constituent ni une offre de vente ou de souscription, ni la sollicitation d'un ordre d'achat ou de souscription, des actions Innate Pharma dans un quelconque pays.



COMMUNIQUÉ DE PRESSE

innate pharma

Pour tout renseignement complémentaire, merci de contacter :

Innate Pharma

Laure-Hélène Mercier

Director, Investor Relations

Tel.: +33 (0)4 30 30 30 87

investors@innate-pharma.com

ATCG Press

Marie Puvieux (France)

Mob: +33 (0)6 10 54 36 72

presse@atcg-partners.com