



**RAPPORT ANNUEL  
ANNUAL REPORT  
2010**



**innate** pharma

## SOMMAIRE

- 2 PROFIL DE LA SOCIÉTÉ
- 4 ÉDITO
- 6 REGARDS CROISÉS  
Les avancées de l'immunothérapie  
et les perspectives d'Innate Pharma
- 14 GROS PLAN SUR IPH 21
- 16 REGARDS CROISÉS (SUITE)
- 18 ORGANISATION
- 20 COMITÉ EXÉCUTIF
- 22 CONSEIL DE SURVEILLANCE
- 24 COMITÉ SCIENTIFIQUE
- 26 CHIFFRES CLEFS

## SUMMARY

- 2 COMPANY PROFILE
- 4 EDITORIAL
- 7 A CLOSER LOOK  
Progresses in immunotherapy  
and the outlook for Innate Pharma
- 15 CLOSE UP: IPH 21
- 17 A CLOSER LOOK (CTD)
- 18 ORGANIZATION
- 21 EXECUTIVE COMMITTEE
- 23 SUPERVISORY BOARD
- 25 SCIENTIFIC COMMITTEE
- 26 KEY FIGURES

## PROFIL DE LA SOCIÉTÉ

### DES ANTICORPS MONOCLONAUX CIBLANT DES MÉCANISMES DE RÉGULATION DE L'IMMUNITÉ INNÉE CONTRE LE CANCER ET L'INFLAMMATION

Innate Pharma est une société biopharmaceutique développant des médicaments d'immunothérapie innovants pour le traitement du cancer et des maladies inflammatoires.

Appartenant à la classe des anticorps monoclonaux, les candidats d'Innate Pharma agissent sur les récepteurs et les voies d'activation des cellules d'un compartiment original du système immunitaire : l'immunité innée. Les mécanismes intimes contrôlant ces cellules ont été élucidés à la fin des années 90, notamment par les équipes des scientifiques fondateurs d'Innate Pharma, conduisant à la création de la Société en 1999.

## COMPANY PROFILE

### MONOCLONAL ANTIBODIES TARGETING INNATE IMMUNE REGULATORY PATHWAYS AGAINST CANCER AND INFLAMMATION

Innate Pharma is a biopharmaceutical company developing first-in-class immunotherapy drugs for cancer and inflammatory diseases.

The Company specializes in the development of new monoclonal antibodies targeting immune regulatory checkpoints of a particular compartment of our immunity: the innate immunity. The mechanisms controlling these innate immunity cells were described at the end of the 90's, notably by the teams of the scientists who founded Innate Pharma in 1999.

Cette approche permet le développement de candidats immuno-stimulateurs dans le cancer ou immuno-bloquants dans l'inflammation. De plus, beaucoup de ligands des récepteurs de l'immunité innée sont exprimés sur les cellules cancéreuses, ouvrant la voie au développement d'anticorps directement cytotoxiques. Le plus avancé des candidats d'Innate Pharma est IPH 2101, un anticorps monoclonal anti-KIR potentialisant l'activation des cellules NK (Natural Killer). Il est actuellement en Phase II d'essais cliniques dans des cancers hématologiques.

Innate Pharma a par ailleurs deux autres programmes développés dans des indications d'inflammation licenciés au groupe pharmaceutique Novo Nordisk A/S.

Innate Pharma est basée à Marseille et comptait 86 collaborateurs au 31 décembre 2010. Elle a été introduite en bourse sur NYSE Euronext en 2006. Novo Nordisk A/S, le Fond Stratégique d'Investissement (FSI) et Alta Partners comptent parmi ses actionnaires de référence. ■

## PORTEFEUILLE DES PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT

	Candidat Candidate	Cible Target	Validation	Pré-clinique Preclinical	Phase I	Phase II
Oncologie / Oncology	IPH 2101	KIR2DL1,2,3	Myélome en maintenance - REMYKIR Multiple myeloma maintenance - REMYKIR			
			Myélome en rechute, combinaison avec lenalimomide - KIRIMID Multiple myeloma relapse, combination with lenalimomide - KIRIMID			
			Myélome asymptomatique - KIRMONO Smoldering myeloma - KIRMONO			
			Leucémie aiguë myéloïde (extension Phase II) Acute myeloid leukemia (Phase II extension)			
	IPH 2102		Cancer			
	IPH 41	KIR3DL2	Lymphome cutané Cutaneous lymphoma			
Inflammation	IPH 2201 (NN8765)	non-divulguée undisclosed	Inflammation, auto-immunité Inflammation, autoimmunity			
	IPH 24	non-divulguée undisclosed	Inflammation, auto-immunité Inflammation, autoimmunity			



## DRUG-CANDIDATES PORTFOLIO

On the basis of this science, Innate Pharma develops drug candidates with immuno-stimulating properties in cancer and with immuno-blocking properties in inflammatory conditions. Furthermore, many of the ligands to the innate immunity receptors are expressed on tumor cells, opening the way to the development of directly cytotoxic antibodies.

Innate Pharma's most advanced drug-candidate is IPH 2101, an anti-KIR monoclonal antibody potentiating NK cells activation currently in Phase II clinical trials in hematologic

cancers. Two other antibody programs in chronic inflammation are out-licensed to Novo Nordisk A/S.

Incorporated in 1999 and listed on NYSE-Euronext in Paris in 2006, Innate Pharma is based in Marseille, France, and had 86 employees as at December 31, 2010. Novo Nordisk A/S, the French Sovereign Fund and Alta Partners are among its reference shareholders. ■

## ÉDITO

### HERVÉ BRAILLY, PRÉSIDENT DU DIRECTOIRE D'INNATE PHARMA

#### Chers actionnaires,

Si l'histoire des immunothérapies anticancéreuses est déjà longue, l'année 2010 constitue sans aucun doute un tournant décisif, avec les succès cliniques et l'approbation réglementaire de deux médicaments aux mécanismes d'action fondamentalement nouveaux : le vaccin Provenge dans le cancer de la prostate et l'anticorps ipilimumab (Yervoy) dans le mélanome métastatique. Depuis les essais de validation préclinique jusqu'à la première approbation, le temps nécessaire pour développer un candidat médicament en oncologie est certes long, mais il s'inscrit dans un temps plus long encore : celui de l'émergence de nouvelles classes thérapeutiques. C'est bien dans ce cycle que l'année 2010 marque une étape majeure. Après des années de tâtonnements, l'immunothérapie anticancéreuse trouve aujourd'hui résolument sa place en oncologie clinique, notamment avec une nouvelle génération de produits ciblant les voies de

#### KEYS FIGURES 2010

- €34.6m in cash and cash equivalents as at the end of 2010
- Two drug candidates in clinical trials, one of which licensed to Novo Nordisk A/S
- Six clinical trials in the US and Europe for IPH 21 program

## EDITORIAL

### HERVÉ BRAILLY, CHIEF EXECUTIVE OFFICER OF INNATE PHARMA

#### Dear Shareholders,

Though the history of cancer immunotherapy goes back a long way, 2010 was without a doubt a watershed moment, with the clinical successes and regulatory approval of two first-in-class drugs: Provenge therapeutic vaccine for prostate cancer and the ipilimumab (Yervoy) antibody for metastatic melanoma. From the pre-clinical validation trials to the market launch, the time needed to develop a drug in oncology is long, but part of an even longer stretch leading to the emergence of new therapeutic classes. It is clearly in this cycle that the year 2010 marks a major step. After years of experimentations, anti-cancer immunotherapy is resolutely finding its place in clinical oncology, notably with a new generation of products targeting the immune regulation pathways that help control the tumor/host relationship.

régulation de l'immunité qui interviennent dans le contrôle de la relation entre l'hôte et la tumeur. En activant les lymphocytes T de l'immunité adaptative (« mémoire »), l'un de ces médicaments, l'ipilimumab, devient le premier produit à apporter un bénéfice thérapeutique dans le mélanome métastatique, un cancer inaccessible aux traitements conventionnels. Il est également le premier médicament enregistré ciblant ces mécanismes de régulation. D'autres anticorps ciblant les voies d'activation des cellules immunitaires sont actuellement en développement et nous assistons à la consolidation d'un nouveau domaine thérapeutique qui nous en sommes convaincus - changera la prise en charge des patients et le traitement du cancer dans la prochaine décennie.

Innate est un acteur de cette révolution et l'une des rares sociétés à avoir fait le pari de cette approche d'immunomodulation ciblée, avec une spécialisation unique dans l'immunité innée. Cette stratégie vient de démontrer son potentiel en oncologie mais a également des applications contre les maladies inflammatoires, comme le démontre le passage en clinique d'un candidat-médicament d'Innate,

développé en collaboration avec notre partenaire Novo Nordisk A/S. Dans ce contexte extrêmement favorable, nous poursuivons les essais cliniques de Phase II de notre programme phare, IPH 21. Il est à notre connaissance l'un des produits les plus avancés dans la catégorie des modulateurs des voies de régulation de l'immunité contre le cancer et le seul ciblant les cellules NK.

Au-delà, nous poursuivons la structuration de la R&D de la Société pour en faire l'un des plus beaux ensembles de compétences collectives et de technologies propriétaires dans la validation de nouvelles cibles thérapeutiques en immunologie et le développement d'anticorps candidat-médicaments. Cette structuration prend du temps mais, là aussi, nous pensons avoir franchi un seuil en 2010.

Nous avons ensemble fait preuve de patience et de persévérance en nous appuyant sur une stratégie et une équipe construites autour des véritables forces scientifiques de la Société. Nous espérons que les prochains mois récompenseront cette vision commune. ■

#### CHIFFRES-CLEF 2010

- Trésorerie, équivalents de trésorerie et instruments financiers courants s'élevant à 34,6 millions d'euros au 31 décembre 2010
- Deux candidat-médicaments en essais cliniques, dont l'un licencié à Novo Nordisk A/S
- Six essais cliniques aux États-Unis et en Europe pour le programme IPH 21

By activating the T lymphocytes of adaptive ("memory") immunity, one of these drugs, ipilimumab has become the first product to provide a therapeutic benefit in metastatic melanoma. It is also the first approved drug targeting these regulation mechanisms. Other antibodies targeting the activation pathways of the immune cells are currently in development and we are witnessing the consolidation of a new therapeutic field which, we are convinced, will change the patient's care and cancer treatment in the coming decade.

Innate is a player in this revolution and one of the few to focus on this targeted immuno-modulation approach, with an added unique specialization in innate immunity. This strategy has demonstrated its potential in oncology, but also has applications against inflammatory diseases, as demonstrated by the move to start clinical trials in 2011 for an Innate drug candidate developed in partnership with Novo Nordisk A/S.

In this extremely promising context, we are continuing the Phase II clinical trials of our most advanced program, IPH 21. To our knowledge, this makes it one of our flagship products in the category of modulators of immune regulation pathways against cancer, and the only one targeting NK cells.

We are also continuing to structure the company's R&D, to make it one of the finest hubs of collective skills and proprietary technologies in the validation of new therapeutic targets in immunology and the development of drug candidate antibodies against cancer and inflammatory diseases. This structuring is taking time, but here also, we feel that we crossed a threshold in 2010.

Together, we have been patient and steadfast in relying on a strategy and a team built around the genuine scientific strengths of the Company. We hope that the coming months will reward this common vision. ■

## REGARDS CROISÉS

LES AVANCÉES DE L'IMMUNOTHÉRAPIE ET LES PERSPECTIVES D'INNATE PHARMA

QUESTION À MARCEL ROZENCWEIG, VICE-PRÉSIDENT EXÉCUTIF, DIRECTEUR MÉDICAL D'INNATE PHARMA

**Vous avez été, au cours de votre carrière, un témoin privilégié du développement des thérapies contre le cancer. Pouvez-vous nous faire partager votre expérience, en particulier concernant l'immunothérapie anticancéreuse ?**

J'ai effectivement obtenu mon diplôme de médecine et commencé ma spécialisation en oncologie dans les années 70... On peut donc dire que j'ai connu les balbutiements des thérapies anticancéreuses !

Pour moi, l'un des éléments les plus frappants, lorsque l'on regarde l'histoire du traitement des cancers, c'est que l'on est passé, finalement assez tardivement, d'une médecine empirique à une médecine fondée sur des données mécanistiques. C'est notamment vrai pour les molécules chimiques - au départ des chimiothérapies au large spectre d'action jusqu'à l'avènement de thérapies ciblées comme les inhibiteurs de tyrosine kinase et l'essor que l'on connaît dans les années 2000. Dans le cas des immunothérapies, c'est un peu différent car des cytokines non spécifiques telles que l'interleukine-2 ou l'interféron- $\alpha$  ont été pensées avec une approche mécanistique forte. Mais ici aussi la tendance a consisté à rechercher des médicaments aux mécanismes d'action de plus en plus ciblés, pour renforcer l'efficacité et diminuer les effets secondaires. Cette tendance s'est concrétisée notamment dans les années 90, avec l'arrivée des premiers anticorps thérapeutiques.

Ce qui est intéressant, c'est que les premières cibles moléculaires visées (CD20 pour le Rituxan® ou la protéine anormale issue de la translocation BCR-ABL pour le

Glivec®) étaient déjà connues. Ce qui a changé la donne, ce sont les révolutions technologiques qui ont permis d'atteindre ces cibles : le criblage à haut débit de molécules chimiques selon leur capacité à bloquer spécifiquement telle ou telle voie de transduction et la mise au point d'anticorps (capables de reconnaître sélectivement une molécule exprimée à la surface de la cellule visée) administrables chez l'homme.

Maintenant que ces technologies sont au point, on retourne aux fondamentaux : la cible. Si la génomique a permis à la fin des années 90 de séquencer des milliers de nouvelles cibles potentielles, c'est la compréhension de leurs rôles qui permet de révéler leur intérêt thérapeutique potentiel.

*“ Maintenant que ces technologies sont au point, on retourne aux fondamentaux : la cible ”*

Pour en revenir plus spécifiquement à l'immunothérapie, les deux médicaments enregistrés au cours des derniers mois - le vaccin thérapeutique Provenge (sipuleucel-T) dans le cancer de la prostate et l'anticorps Yervoy (ipilimumab) dans le mélanome métastatique - valident cette nouvelle approche mécanistique du développement de médicaments. Ils démontrent aussi le potentiel majeur d'une thérapie fondée sur l'activation du système immunitaire pour lutter contre le cancer.

Des premiers succès donc, mais un potentiel encore énorme dans la mesure où les mécanismes de régulation, extrêmement nombreux et complexes, qui régissent le système immunitaire et la relation hôte/cancer sont encore en pleine exploration. ■



## A CLOSER LOOK

PROGRESSES IN IMMUNOTHERAPY AND THE OUTLOOK FOR INNATE PHARMA

INTERVIEW WITH MARCEL ROZENCWEIG, CHIEF MEDICAL OFFICER OF INNATE PHARMA

**In the course of your career, you have been a privileged witness of the development of therapies to fight cancer. Could you tell us briefly about your experience, especially in anti-cancer immunotherapy?**

I got my medical degree and started specializing in oncology in the 1970s. So you could say that I have known the infancy of anti-cancer therapies!

In my opinion, one of the most striking features in the history of cancer treatment is that we went rather belatedly from an empirical medicine to a medicine based on mechanistic data. This is especially true of chemical molecules - starting with wide-spectrum chemotherapies, to the advent of targeted therapies like tyrosine kinase inhibitors and their fantastic uptake in the 2000s. The case of immunotherapies is slightly different as non-specific cytokines like interleukin-2 and interferon- $\alpha$  were conceived with a strong mechanistic approach. Yet here also, the trend is towards drugs with more targeted mechanisms of action, to increase efficacy and minimize side effects. This trend notably materialized in the 1990s, with the arrival of the first therapeutic antibodies.

The interesting factor here is that the first molecular targets (CD20 for Rituxan®, and the abnormal protein derived from the BCR-ABL translocation for Glivec®) were already known. The situation changed with the technological revolutions that helped reach these targets: the high throughput screening of chemical molecules for their capacity to specifically block a particular transduction pathway, and the development of antibodies (capable of

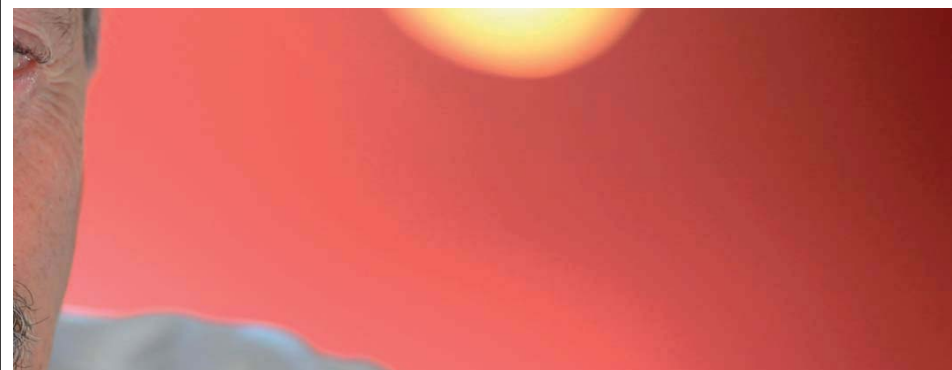
selectively recognizing a molecule expressed on the surface of the target cell) administrable in humans.

Now that these technologies are mature, it's back to fundamentals: the target. Genomics helped sequence thousands of new potential targets in the late 1990s. However, it is understanding their function that unveils their potential therapeutic value.

*“ Now that these technologies are mature, it's back to fundamentals: the target ”*

Coming back more specifically to immunotherapy, the two drugs registered in recent months - Provenge (sipuleucel-T) therapeutic vaccine for prostate cancer and the Yervoy (ipilimumab) antibody for metastatic melanoma - are validating this mechanistic approach to drug development. They also demonstrate the potential of therapies based on the activation of the immune system to fight cancer.

These early successes reveal enormous potential, insofar as the numerous and complex regulation mechanisms governing the immune system and the host/cancer relationship are still in the stage of passionate exploration. ■



## REGARDS CROISÉS

QUESTION À FRANÇOIS ROMAGNÉ,  
DIRECTEUR GÉNÉRAL ADJOINT,  
DIRECTEUR SCIENTIFIQUE, ET  
CO-FONDATEUR D'INNATE PHARMA

Pouvez-vous nous expliquer dans quelle dynamique scientifique s'inscrit le développement d'immunothérapies, notamment par Innate Pharma ?

Les progrès récents effectués dans la compréhension des mécanismes moléculaires qui régissent, d'une part, le fonctionnement des cellules cancéreuses et, d'autre part, l'action anti-tumorale des cellules immunitaires, sont très importants. Lors de leur transformation tumorale, les cellules cancéreuses deviennent différentes des cellules normales et donc potentiellement reconnaissables par les systèmes de défense de l'organisme. Mais elles développent en parallèle des mécanismes de protection qui peuvent les rendre invisibles pour le système immunitaire.

La biologie a fait beaucoup de progrès dans l'appréhension des mécanismes d'échappement des cellules cancéreuses. Innate Pharma travaille particulièrement sur ces mécanismes : on sait par exemple que l'action des cellules immunitaires est réglée par des signaux qui augmentent ou au contraire freinent leur activité et on commence à comprendre comment ces dernières captent et intègrent ces informations activatrices ou inhibitrices présentes sur les cellules cancéreuses.

Ces signaux ou les récepteurs qui les captent constituent autant de cibles thérapeutiques potentielles tant du côté des cellules cancéreuses que des cellules du système immunitaire. De ce point de vue, ipilimumab - un anticorps dirigé contre la protéine CTLA-4 identifiée en 1987

au Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy - marque un grand pas en avant dans cette nouvelle approche d'immunothérapie ciblée : c'est le premier anticorps développé dans le cancer modulant spécifiquement l'activité de certains lymphocytes, en levant l'inhibition induite par les cellules cancéreuses.

Son administration à des patients atteints de mélanome avancé se traduit par un avantage en termes de survie : c'est la première fois qu'un médicament fait une telle démonstration dans ce cancer réputé très difficile à traiter.

*“ Ces signaux ou les récepteurs qui les captent constituent autant de cibles thérapeutiques potentielles tant du côté des cellules cancéreuses que des cellules du système immunitaire ”*

Après ipilimumab, beaucoup de cibles restent encore à développer. En tant que pionnier de cette approche, Innate Pharma espère contribuer à cette première vague de produits comme au développement de nouvelles cibles. Elle bénéficie pour cela d'une situation de leadership dans un champ de développement spécifique, celui de l'immunité innée. En effet, il est maintenant démontré que le mécanisme d'échappement tumoral s'appuie sur le blocage de récepteurs inhibiteurs aussi bien sur les cellules T (cible d'ipilimumab) du système immunitaire « mémoire » que sur les cellules NK de l'immunité innée. ■

## A CLOSER LOOK

INTERVIEW WITH FRANÇOIS  
ROMAGNÉ, CHIEF SCIENTIFIC  
OFFICER AND CO-FOUNDER OF  
INNATE PHARMA

Can you tell us about the scientific dynamic surrounding the development of immunotherapies, particularly for Innate Pharma?

Major advances have been achieved recently in understanding the molecular mechanisms governing the functioning of cancer cells and the anti-tumor action of immune cells. During their tumoral transformation, cancer cells become different from normal cells and are hence potentially recognizable by the defense systems of the organism. But they simultaneously develop protective mechanisms, which can make them invisible to the immune system.

Biology has made considerable progress in grasping the escape mechanisms of cancer cells. Innate Pharma is working specifically on these mechanisms: we know, for example, that the action of the immune cells is regulated by signals which intensify or, on the contrary, slow down their activity, and we are gradually understanding how the immune cells pick up and integrate the activating or inhibiting information present on the cancer cells.

These signals or the receptors that pick them up are all potential therapeutic targets, both on cancer cells and on the cells of the immune system. From this standpoint, ipilimumab - an antibody directed against the CTLA-4 protein identified in 1987 at the Marseille-Luminy Immunology Centre, marks a major step forward in this new targeted immunotherapy approach: it is the first antibody developed in cancer specifically modulating the activity of certain lym-

phocytes, by lifting the inhibition induced by the cancer cells. Its administration to patients suffering from advanced melanoma offers an advantage in terms of survival: it is the first time that a drug has made such a demonstration in this cancer, which is considered very difficult to treat.

*“ These signals or the receptors that pick them up are all potential therapeutic targets, both on cancer cells and on the cells of the immune system ”*

After ipilimumab, many targets still remain to be developed. As a pioneer of this approach, Innate Pharma hopes to contribute to this first series of products, and to the development of new targets. To achieve this, it has the advantage of being a leader in the specific field of innate immunity. In fact, it is now demonstrated that the tumoral escape mechanism relies on the blockage of inhibiting receptors, both on the T cells (target of ipilimumab) of the “memory” immune system, and on the NK cells of innate immunity. ■



## REGARDS CROISÉS

### QUESTIONS À YANNIS MOREL, SENIOR DIRECTEUR, BUSINESS DEVELOPMENT ET RESPONSABLE DU GROUPE "NOUVELLES CIBLES" D'INNATE PHARMA

Quelles investigations menez-vous au sein du groupe « Nouvelles cibles » que vous animez ?

Ce groupe de travail a pour but de repérer et sélectionner les cibles de nos futurs candidat-médicaments. C'est donc l'une des étapes majeures du développement chez Innate Pharma. Il réunit des scientifiques de la recherche exploratoire ainsi que des représentants du développement médical et de la propriété intellectuelle, soit une dizaine de personnes.

Nous évaluons des projets proposés par des laboratoires académiques, d'autres sociétés de biotechnologies ainsi que des projets que nous identifions nous-même lors de congrès ou au travers de notre veille bibliographique.

Pour chaque nouveau projet, notre mission vise à comprendre et évaluer l'intérêt de la biologie et son adéquation avec notre expertise. Nous faisons aussi une première évaluation des besoins médicaux potentiellement ciblés et vérifions immédiatement l'état de la propriété intellectuelle sur le sujet.

En 2010, nous avons évalué près de 40 cibles et démarré plusieurs pré-projets qui pourraient constituer demain de futurs candidat-médicaments.

Comment vous positionnez-vous face à la concurrence mondiale pour les cibles ?

Nous nous concentrons clairement sur le développement d'anticorps monoclonaux ciblant des voies qui régulent l'activité des lymphocytes de l'immunité innée. Ceci veut dire des récepteurs – activateurs ou inhibiteurs – à la surface de ces lymphocytes, mais aussi les molécules reconnues par

ces récepteurs à la surface des cellules tumorales. Ainsi le champ d'investigation reste large, malgré la spécificité de notre approche scientifique.

Mais, alors que la compétition est mondiale, c'est aussi cette spécificité qui nous positionne comme des interlocuteurs crédibles à la fois vis-à-vis des licenciers potentiels de nouvelles cibles (académiques) et des développeurs industriels. À cet égard, l'émergence de l'approche de la modulation par anticorps des effecteurs immuns contre le cancer a encore renforcé notre visibilité, notamment auprès des investigateurs et des industriels.

Par ailleurs, notre position au sein d'un réseau d'excellence à Luminy, nos étroites collaborations avec le Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy et l'Institut Paoli-Calmettes - le centre régional anti-cancer - nous dotent d'une masse critique de chercheurs et de cliniciens qui renforce notre attractivité en temps que développeurs de nouvelles cibles.

*“ En 2010, nous avons évalué près de 40 cibles et démarré plusieurs pré-projets qui pourraient constituer demain de futurs candidat-médicaments ”*

Quel est votre rôle au sein de ce groupe ?

Comme les autres membres, j'apporte une vision spécifique liée à ma fonction principale. Celle-ci consiste à nouer des partenariats, que ce soit pour nos propres projets ou pour la licence de nouvelles cibles, candidats ou technologies auprès de tiers. J'apporte donc en particulier ma connaissance de l'environnement concurrentiel et des attentes de nos futurs partenaires potentiels. ■

## A CLOSER LOOK

### INTERVIEW WITH YANNIS MOREL, SENIOR DIRECTOR, BUSINESS DEVELOPMENT, HEAD OF THE “NEW TARGETS” GROUP OF INNATE PHARMA

What sort of investigations are you conducting in the “New Targets” group that you lead?

The goal of this group is to identify and select targets for our future drug candidates. This is therefore one of the key steps of development at Innate Pharma.

The “New Targets” group gathers representatives from upstream development, medical, intellectual property... around ten people.

We evaluate projects proposed by academic laboratories and other biotechnology companies, as well as projects that we identified ourselves at conferences or through our literature monitoring.

For each new project, our job is to understand and assess the value of biology and its match with our expertise.

We also provide a preliminary assessment of the potentially targeted medical needs as well as immediately check the intellectual property status on the subject and the potential path towards creating it.

In 2010, we evaluated about 40 targets and started several preliminary projects which could represent future drug candidates tomorrow.

What is your positioning with respect to the global competition for targets?

Our focus is clearly on the development of monoclonal antibodies targeting pathways regulating the activity of the lymphocytes of innate immunity. This means receptors – activators or inhibitors – on the surface of these lymphocytes, as well as the molecules which are recognized by these receptors on the surface of the tumoral cells. Thus, the

field of investigation remains wide, despite the specificity of our scientific approach.

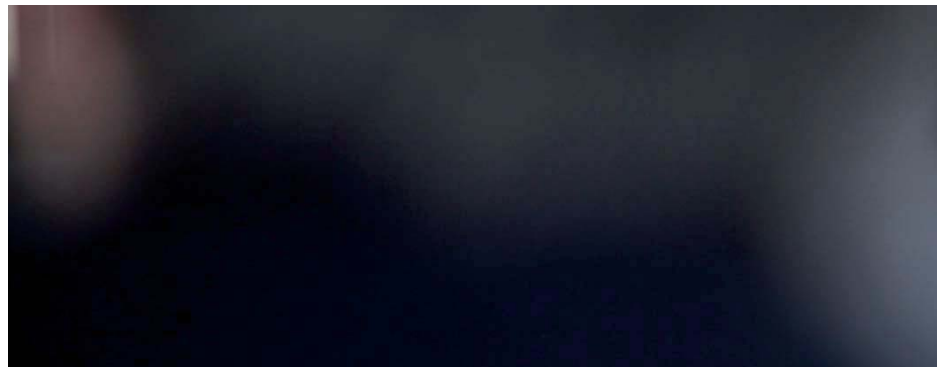
Within the scope of global competition, this specificity also makes us credible partners for university laboratories behind the discovery of new targets as well as for industrial players, who are potential licensors of these targets. The emergence of an immune effector modulation approach with antibodies to fight cancer has consolidated our visibility, particularly with regard to investigators and industrial partners.

Furthermore, our involvement in a network of excellence at Luminy, our close collaboration with the Marseilles-Luminy Immunology Centre and the Paoli-Calmettes Institute, the regional anti-cancer center, give us a critical mass of researchers and clinicians which consolidates our appeal as developers of new targets.

*“ In 2010, we evaluated about 40 targets and started several preliminary projects which could represent future drug candidates tomorrow ”*

What role do you play within this group?

Like the others, I bring my specific expertise to good contribution. My job in business development involves building new partnerships, whether for our own products or for licensing “New Targets”, candidates and technologies to third parties. I therefore bring to the “New Targets” group my knowledge of the competitive environment and the expectations of the future potential partners. ■



## REGARDS CROISÉS

ÉRIC VIVIER, DIRECTEUR DU CENTRE D'IMMUNOLOGIE MARSEILLE-LUMINY (CIML), DIRECTEUR DE RECHERCHE SUR « LES NATURAL KILLER ET L'IMMUNITÉ INNÉE », CO-FONDATEUR SCIENTIFIQUE D'INNATE

« La recherche sur l'immunité innée continue d'explorer les mécanismes qui conditionnent l'engagement des cellules. Nous avons par exemple découvert au CIML une petite protéine associée aux récepteurs activateurs des cellules NK sans laquelle l'activation de la cellule n'a plus lieu. L'identification des molécules reconnues par les récepteurs activateurs des cellules NK constitue aujourd'hui l'une des priorités de nos recherches. En effet, si les ligands des récepteurs inhibiteurs KIR sont connus, les ligands de nombreux récepteurs activateurs restent encore à identifier. Cette connaissance pourrait permettre de contrôler l'activation des cellules NK contre des cellules tumorales ou des cellules suractivées dans l'inflammation voire, toujours dans l'inflammation, d'inhiber des cellules NK devenues trop actives. »

NORBERT VEY, SERVICE D'HÉMATOLOGIE DE L'INSTITUT PAOLI-CALMETTES (IPC-MARSEILLE), INVESTIGATEUR PRINCIPAL DE L'ÉTUDE DE PHASE I DANS LA LEUCÉMIE AIGUË MYÉLOÏDE ET DE SON EXTENSION

« Je me suis impliqué avec enthousiasme dans les essais cliniques du programme anti-KIR car le rationnel biologique et clinique de cette approche est très convaincant dans cette indication. C'est aussi l'un des seuls composés en développement qui puisse être administré chez des patients non éligibles à la transplantation (généralement en raison de leur âge) mais qui sont en rémission après une chimiothérapie standard. Enfin, IPH 2101 a été bien toléré jusqu'ici, ce qui est un avantage, particulièrement chez ces patients âgés. L'une des forces de ce programme, c'est aussi le travail effectué en commun avec les équipes d'Innate Pharma, du CIML et de l'IPC. Nous avons des interactions scientifiques fréquentes et régulières qui intègrent tous les aspects de la recherche translationnelle, de la pharmacologie à la clinique. C'est un contexte de développement très réactif et productif. »

DON BENSON, DIVISION HÉMATOLOGIE, OHIO STATE UNIVERSITY COMPREHENSIVE CANCER CENTER, COLUMBUS, ÉTATS-UNIS, INVESTIGATEUR PRINCIPAL DE KIRIMID ET DE LA PHASE I MYÉLOME

« Lors de nos études précliniques, nous avons clairement démontré que l'anticorps anti-KIR augmente sélectivement la fonction des cellules NK des patients contre leurs propres cellules tumorales. Nous venons de terminer un essai de Phase I chez des patients dont la maladie est avancée, qui a confirmé la bonne tolérance de IPH 2101. Sur la base de ces résultats et des conclusions de nos travaux précliniques suggérant une synergie de IPH 2101 et lenalidomide dans l'augmentation de la fonction des cellules NK contre les cellules de myélome, nous venons d'initier une étude de Phase I/II testant cette combinaison, sans dexaméthasone. Cette combinaison pourrait être la première immunothérapie duale ciblant le compartiment innée contre le myélome. »



Éric VIVIER

## A CLOSER LOOK

ÉRIC VIVIER, DIRECTOR OF THE MARSEILLES-LUMINY CENTER OF IMMUNOLOGY (CIML), DIRECTOR OF RESEARCH ON "NATURAL KILLERS AND INNATE IMMUNITY" AND CO-FOUNDER OF INNATE PHARMA

" Research on innate immunity continues to explore the mechanisms conditioning the engagement of the cells. For example, at the CIML, we discovered a small protein associated with the activating receptors of the NK cells without which the cell cannot be activated. The identification of the molecules recognized by the activating receptors of the NK cells is one of the priorities of our researchers today. This is because while the ligands of the KIR inhibitory receptors are known, the ligands of many activating receptors still remain to be identified. This knowledge could help control the activation of the NK cells against the tumoral cells, or overactivated cells in inflammation, or even, still in inflammation, to inhibit NK cells that have become too active. "

NORBERT VEY, HEMATOLOGY DEPARTMENT OF THE PAOLI-CALMETTES INSTITUTE (IPC-MARSEILLES), LEAD INVESTIGATOR OF THE PHASE I TRIAL IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA AND ITS EXTENSION

" I'm an enthusiastic participant in the clinical trials of the anti-KIR program, because the biological and clinical reasoning of this approach is highly convincing in this indication. It is also one of the only compounds in development which can be administered to patients ineligible for transplantation (generally due to age), but who are in remission after a standard chemotherapy. Finally, IPH 2101 should be well tolerated, which is an advantage, particularly in elderly patients. One of the strengths of this program is also the work done together by the teams of Innate Pharma, the CIML and IPC. We have frequent and regular scientific interactions which integrate all the aspects of translational research, from pharmacology to the clinic. It's a highly responsive and productive development context. "

DON BENSON, DIVISION OF HEMATOLOGY, THE OHIO STATE UNIVERSITY COMPREHENSIVE CANCER CENTER, COLUMBUS, OHIO, USA, LEAD INVESTIGATOR OF KIRIMID AND THE MM PHASE I TRIAL

" In our laboratory and preclinical work with anti-KIR monoclonal antibody, we have demonstrated that the agent clearly augments the patient-derived natural killer cell function selectively against autologous multiple myeloma cells. In our recently completed Phase I trial in patients with advanced multiple myeloma, IPH 2101 was demonstrated to be safe and tolerable. Based on our on-going preclinical work suggesting that IPH 2101 and lenalidomide may work synergistically to enhance the NK cell function against multiple myeloma, we have just initiated a Phase I/II trial of IPH 2101 and lenalidomide without dexamethasone. This combination holds great promise as the first dual, innate immunotherapy for multiple myeloma. "



Norbert VEY

## GROS PLAN SUR IPH 21

IPH 21 est un programme d'anticorps monoclonal anti-KIR, potentialisant l'activation des cellules NK contre les cellules tumorales. Cette approche est actuellement testée dans des essais de Phase II dans le myélome multiple (myélome) et dans une extension de Phase I dans la leucémie aigue myéloïde (LAM), deux cancers du sang. La logique clinique du développement de IPH 21 vient de l'observation de réponses complètes prolongées chez des patients souffrant de LAM et ayant reçu une transplantation allogénique (issue d'un donneur) de moelle osseuse. Dans ce contexte, certains patients ont des récepteurs inhibiteurs des cellules NK (récepteurs KIR) non reconnus par les cellules tumorales, qui ne peuvent alors pas inhiber l'activité des NK au travers de ceux-ci. Chez ces patients, on observe des taux de survie très supérieurs à ceux chez qui les cellules NK ne sont pas activées. Le même type de données a été observé chez des patients greffés pour un myélome. Nous avons donc logiquement sélectionné ces deux indications pour démarrer le développement de notre anticorps bloquant le KIR des cellules NK.

Deux essais de Phase I dans la LAM et le myélome ont été menés. IPH 2101 a été administré à 55 patients, avec une bonne tolérance et un effet pharmacodynamique marqué. L'essai de Phase I dans la LAM, testant IPH 2101 en monothérapie chez des patients âgés en rémission complète après une première ligne de traitement, a été étendu afin de confirmer, sur une population plus grande, la tolérance et les propriétés pharmacodynamiques de doses répétées de IPH 2101, ainsi que pour observer la survie sans maladie dans cette population. Dans le myélome, la Société conduit plusieurs essais de Phase II :

REMYKIR France	Monothérapie - Maintenance chez des patients présentant un myélome résiduel stable
KIRIMID USA	Combinaison de lénalidomide (Revlimid®, un traitement de référence dans cette indication) et de IPH 2101 chez des patients atteints de myélome en rechute. Essai en collaboration avec Celgene Corporation
KIRMONO USA	Monothérapie dans le myélome asymptomatique, un stade précoce de la maladie

Le National Cancer Institute, prestigieux établissement de recherche public aux États-Unis, a commencé en parallèle un essai avec IPH 2101, dans le myélome asymptomatique.

### OLA LANDGREN, CHEF DU DÉPARTEMENT MYÉLOME, CENTER OF CANCER RESEARCH, NCI, NIH, BETHESDA, MARYLAND, ÉTATS-UNIS :

*« Il est désormais prouvé que le myélome multiple est toujours précédé d'un stade précurseur, asymptomatique, au niveau moléculaire ; il est donc urgent de mieux comprendre les mécanismes régulant la transformation de ce myélome asymptomatique en myélome déclaré. Au National Cancer Institute (NCI, National Institutes of Health - NIH), nous conduisons une recherche translationnelle extensive visant à définir la biologie de la maladie propre à chaque patient, ce qui, en retour, pourra permettre des traitements de plus en plus personnalisés et ciblés. Dans notre programme de développement de nouvelles molécules contre les stades précurseurs du myélome, l'anticorps anti-KIR illustre par excellence les nouvelles stratégies de traitement conçues pour retarder ou prévenir la progression du myélome asymptomatique en myélome déclaré. »*

### MARCEL ROZENCWEIG :

*« Pour le développement de IPH 21, nous avons choisi des contextes et approches favorables au développement d'une immunothérapie anticancéreuse : des patients dont le volume tumoral est diminué ou modéré (REMYKIR et l'extension de Phase I dans la LAM), et/ou dont le système immunitaire est préservé (KIRMONO), et, enfin, une combinaison de l'anti-KIR avec un traitement de référence, le lenalidomide (KIRIMID) chez des patients en rechute, dont la masse tumorale est non seulement importante mais en croissance et dont le système immunitaire est affaibli. »*

## CLOSE UP: IPH 21

IPH 21 is an anti-KIR monoclonal antibody program potentiating the activation of NK cells against tumoral cells. This approach is currently being tested in Phase II trials in multiple myeloma (MM) and in a Phase I extension in acute myeloid leukemia (AML), two blood cancers. The clinical logic of the development of IPH 21 stems from the observation of prolonged complete responses in patients suffering from AML and having undergone an allogenic transplantation (graft from a donor) of bone marrow. In this context, some patients have inhibiting receptors of the NK cells (KIR receptors) not recognized by the tumoral cells; hence these cannot inhibit the activity of the NK via their KIR receptors. The survival rates observed in these patients are much higher than in those whose NK cells are not activated. The same type of data was observed in patients grafted for a MM. We therefore logically selected these two indications to initiate the development of our antibody blocking the KIR of the NK cells.

During the Phase I trials, IPH 2101 was administered to 55 patients, with good tolerance and a pronounced pharmacodynamic effect: the antibody saturates the KIR receptors of the patient's NK cells with a dose-dependent saturation level and duration. In AML, the Phase I trial tested IPH 2101 as a single agent in elderly patients in complete remission after a first treatment line. It was extended in order to confirm the tolerance and pharmacodynamic properties of repeated doses of IPH 2101 on a larger population and observe the disease-free survival of this population. In multiple myeloma, several Phase II trials are on-going:

REMYKIR France	IPH 2101 as a single agent; maintenance of remission in patients with a residual stable MM
KIRIMID USA	Combination of IPH 2101 and lenalidomide (Revlimid®, a reference treatment) in patients with relapsing MM. In collaboration with Celgene Corporation
KIRMONO USA	IPH 2101 as a single agent in smoldering myeloma

The National Cancer Institute, a prestigious public research institution in the United States, has also started a trial with IPH 2101 in smoldering myeloma, in parallel with trials conducted by Innate Pharma.

### OLA LANDGREN, HEAD, MULTIPLE MYELOMA SECTION, CENTER OF CANCER RESEARCH, NCI, NIH, BETHESDA, MARYLAND, USA:

*“ Although we now have strong evidence that multiple myeloma is consistently preceded by a precursor state at the molecular level, there is urgent need to better understand mechanisms that regulate transformation from precursor to full-blown multiple myeloma. At the National Cancer Institute (NCI) belonging to the National Institutes of Health (NIH), we are conducting extensive translational research with the aim to define the disease biology of individual patients, which, in turn, can be used for targeted and more individualized treatment strategies. As part of our drug development program for multiple myeloma precursor disease, the IPH 2101 anti-KIR antibody serves as a prime example for our novel treatment strategies designed to delay or prevent progression from smoldering multiple myeloma to full-blown multiple myeloma. ”*

### MARCEL ROZENCWEIG:

*“ For the development of IPH 21, we picked favorable contexts and approaches to the development of an anti-cancer immunotherapy: patients whose tumoral volume is diminished or moderate (REMYKIR and the AML Phase I extension trial), or whose immune system is preserved (KIRMONO). Finally, in relapsed patients, the tumoral mass is not only high, but also growing, in patients whose immune system is weakened. In this context, we combine the anti-KIR approach with a treatment that has proved its worth – lenalidomide – and with which we have demonstrated a synergy in pre-clinical trials (KIRIMID). ”*

## REGARDS CROISÉS

### QUESTION À HÉLÈNE SICARD, CHEF DU PROGRAMME IPH 21

Pouvez-vous nous expliquer quelles sont les priorités actuelles du programme de développement de IPH 21 ? Notre priorité est évidemment d'obtenir des résultats cliniques avec le programme en cours. Il s'agira ensuite de progresser avec un partenaire dans le développement. Concrètement, en 2010, nous avons beaucoup avancé sur la partie opérationnelle du programme, avec le début des inclusions dans trois essais cliniques pour IPH 2101 aux États-Unis.

Un très gros travail a aussi été fait par les équipes de développement pharmaceutique et réglementaire pour mettre en place l'étude de Phase I de IPH 2102, qui va nous permettre de continuer le développement avec ce candidat-médicament, bien adapté à une future commercialisation. D'autre part – et c'est l'un des grands axes de travail en 2011 – une grosse partie de nos équipes de recherche qui revendique une compétence scientifique unique dans le domaine des cellules NK est mobilisée pour prospecter de nouvelles indications et de nouvelles combinaisons thérapeutiques avec IPH 2102. Certains de ces axes de recherche sont menés en collaboration étroite avec des partenaires académiques internationaux.

*“ L'enjeu sera ensuite de progresser avec un partenaire dans le développement ”*

Ces mêmes équipes sont directement impliquées dans les essais cliniques en cours, puisqu'elles étudient le mode d'action pharmacologique d'IPH 2101, sur des échantillons prélevés chez les patients traités. Aujourd'hui, nous suivons l'« accrochage » du médicament à sa cible, une mesure très spécifique du monitoring des anticorps thérapeutiques. La prochaine étape sera d'identifier des marqueurs biologiques prédictifs pertinents de l'activité clinique du produit. ■

### QUESTION À MARCEL ROZENCWEIG

Qu'a appris Innate Pharma du développement des nouvelles immunothérapies anti-cancéreuses notamment au travers de l'exemple d'ipilimumab ?

J'ai envie de dire : un enthousiasme renouvelé face aux défis que représente le développement d'approches radicalement nouvelles ! J'ai beaucoup travaillé dans le mélanome et c'est effectivement une tumeur difficile. L'ipilimumab a été administré en seconde ligne à des patients dont le système immunitaire est déjà très affaibli, une situation normalement peu propice à une immunothérapie, notamment plus active sur des tumeurs de petite taille, lorsque le système immunitaire du patient est encore ou est redevenu fonctionnel. Dans une situation a priori défavorable, les résultats obtenus avec l'ipilimumab en matière de survie n'en sont que plus spectaculaires !

*“ Nous adoptons nous aussi une vision long terme dans le développement de notre anticorps anti-KIR ”*

Ce qu'il est aussi intéressant d'observer, pour des gens qui comme nous développent de nouvelles molécules, c'est qu'en dépit de la prolongation de la survie, les taux de réponse (dont témoigne la régression du volume tumoral) sont restés faibles, en dessous des critères habituels qui conditionnent la poursuite du développement. Selon ces critères, le résultat de ces premières études aurait été négatif et le développement du produit aurait pu s'arrêter là. Il a donc fallu un développement long et une vraie vision pour soutenir le développement de ce produit, avec les résultats finaux que l'on sait !

Nous adoptons nous aussi une vision long terme dans le développement de notre anticorps anti-KIR, avec un développement en première intention dans les cancers hématologiques, fondé sur un très fort rationnel. Nous espérons attaquer plus tard d'autres types de tumeurs, notamment solides, et explorer des combinaisons, notamment avec d'autres approches d'immunothérapies. ■

## A CLOSER LOOK

### INTERVIEW WITH HÉLÈNE SICARD, IPH 21 PROGRAM MANAGER

Can you explain the current priorities of the IPH 21 drug development program?

Our priority is clearly to obtain clinical results with the program underway and then continue drug development together with a partner. In concrete terms, we made firm progress in 2010 on the operational side of the program, starting with the inclusion of patients in three clinical trials for IPH 2101 in the US.

The pharmaceutical development and regulatory teams have also been working hard at setting up Phase I of IPH 2102, so we can pursue the development with this antibody, well suited for commercial use.

As one of our key areas of interest, the year 2011 will also see a big part of our research teams – who boast unique scientific skills in the field of NK cells – focus on new indications and therapeutic combinations with IPH 2102.

*“ Our priority is clearly to obtain clinical results with the program underway and then continue drug development together with a partner ”*

Some of these areas of research involve close collaboration with international academic partners. These same teams are directly involved in the clinical trials already underway since they are studying the pharmacological mode of action for IPH 2101 on the basis of samples taken from patients receiving treatment. Today, we monitor the drug binding to its target, which is a specific possibility of antibody development. Next step will be identifying predictive biological markers of the product's clinical activity. ■

### INTERVIEW WITH MARCEL ROZENCWEIG

What has Innate Pharma learned from the development of new anti-cancer immunotherapies, notably ipilimumab?

A renewed enthusiasm faced with the challenges mounted by the development of radically novel approaches! I've worked a lot in melanoma and it really is a difficult tumor. Ipilimumab has been administered in second-line therapy to patients whose immune system is already very weak, normally an inappropriate situation for an immunotherapy that is believed to be more active on small tumors, when the patient's immune system is still or has again become functional. In a basically unfavorable situation, the results obtained with ipilimumab in terms of survival are therefore even more spectacular!

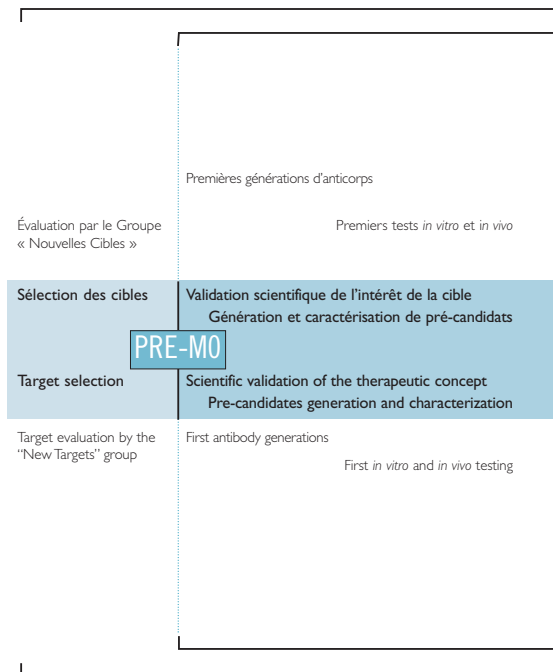
*“ We are also adopting a long-term view in the development of our anti-KIR antibody ”*

Another interesting observation, for people who, like us, develop new molecules, is that despite longer survival, response rates (indicated by the regression of the tumoral volume) have remained low, below the usual criteria which support continued development. According to these criteria, the results of these early studies would be negative and product development could have stopped right there. A lot of work and a true vision were therefore needed to sustain the development of this product, with the results that are there for all to see!

We are also adopting a long-term view in the development of our anti-KIR antibody, with a first-intention development in hematological cancers, based on a very powerful rationale. We hope later on to attack other types of tumor, especially solid tumors, and to explore combinations, particularly with other immunotherapy approaches. ■

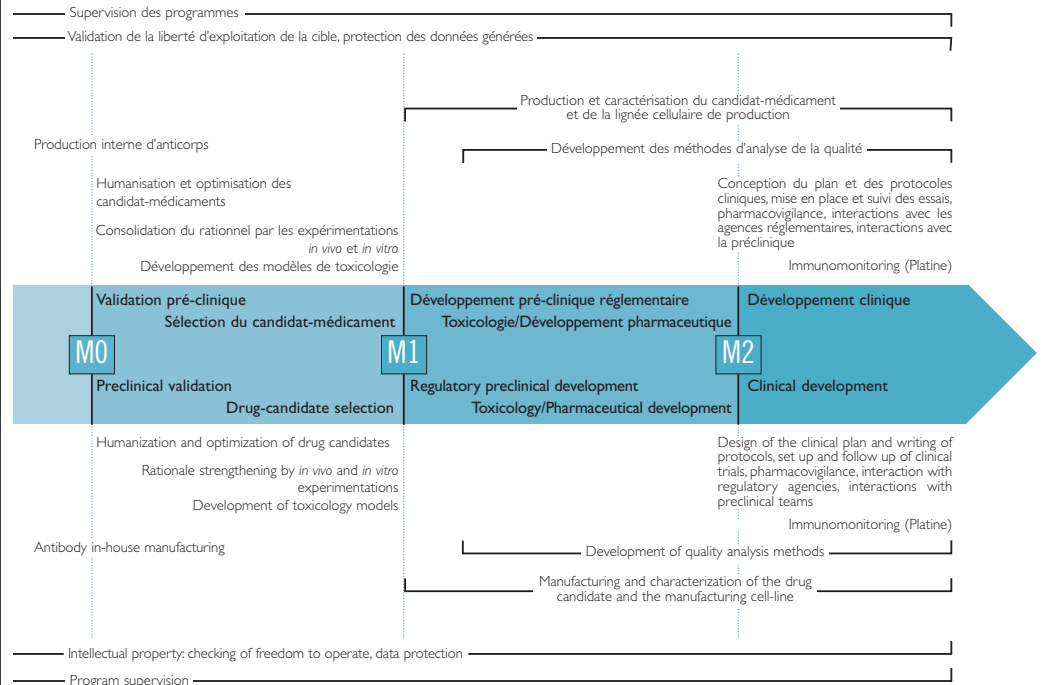


## UNE ORGANISATION AU SERVICE DU DÉVELOPPEMENT DE CANDIDAT-MÉDICAMENTS



## AN ORGANIZATION DEDICATED TO DRUG CANDIDATES DEVELOPMENT

2/3 DE L'EFFECTIF DE LA SOCIÉTÉ DÉDIÉS AUX ACTIVITÉS DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT.  
UN HAUT NIVEAU DE QUALIFICATION : PRÈS DE 30% DE TITULAIRES D'UN DOCTORAT EN SCIENCE, MÉDECINE OU PHARMACIE.



2/3 OF EMPLOYEES DEDICATED TO RESEARCH AND DEVELOPMENT ACTIVITIES.  
A HIGH LEVEL OF QUALIFICATION: A THIRD ARE PHDS, MDS OR PHARMDS.



## COMITÉ EXÉCUTIF

### HERVÉ BRAILLY, PRÉSIDENT DU DIRECTOIRE ET CO-FONDATEUR

Hervé Brailly, 49 ans, PhD, dirige Innate Pharma depuis sa création en 1999. Auparavant chez Immunotech SA (Beckman-Coulter). Membre du bureau et trésorier d'Eurobiomed regroupant les entreprises des sciences et technologies du vivant de la région PACA, membre du Conseil d'Administration d'INSERM transfert et de France Biotech.

### FRANÇOIS ROMAGNÉ, DIRECTEUR SCIENTIFIQUE, MEMBRE DU DIRECTOIRE ET CO-FONDATEUR

François Romagné, 47 ans, PhD, est membre du Directoire et Directeur Scientifique d'Innate Pharma depuis 1999. Auparavant chez Immunotech SA (Beckman-Coulter), où il a établi des collaborations au long cours avec les autres scientifiques fondateurs d'Innate Pharma.

### CATHERINE MOUKHEIBIR, SENIOR ADVISOR FINANCE ET MEMBRE DU DIRECTOIRE

Catherine Moukheibir, 51 ans, MA, MBA, a rejoint la Société en 2011 pour s'occuper de la stratégie financière. Auparavant chez Movetis, Zeltia, Salomon Smith Barney et Morgan Stanley.

### MARCEL ROZENCWEIG, VICE-PRÉSIDENT EXÉCUTIF, DIRECTEUR MÉDICAL

Marcel Rozencweig, 65 ans, MD, a rejoint la Société en 2009 pour prendre en charge les affaires médicales et réglementaires. Professeur Adjoint à la faculté de Médecine à l'Université de New York, auparavant chez Bristol-Myers Squibb.

### JÉRÔME TIOLLIER, VICE-PRÉSIDENT EXÉCUTIF, DIRECTEUR DU DÉVELOPPEMENT

Jérôme Tiollier, 51 ans, PhD, a rejoint la Société en septembre 2001. Auparavant chez IMEDEX SA, une division de l'Institut Mérieux et IMTIX Transplant de Pasteur Mérieux (acquise par SANGSTAT).

Catherine Moukheibir a rejoint cette année le Directoire d'Innate Pharma en tant que Senior Advisor Finance.

Elle apporte une grande expérience du financement du secteur, côté industrie comme côté banque.

Catherine MOUKHEIBIR

## EXECUTIVE COMMITTEE

### HERVÉ BRAILLY, CHIEF EXECUTIVE OFFICER, CO-FOUNDER

Age 49, PhD, CEO of Innate Pharma since the Company's inception in 1999. Previously at Immunotech SA (Beckman-Coulter). Member and treasurer of BioCluster Eurobiomed which groups companies in life sciences and technologies together in the PACA region, a member of the Board of Directors on INSERM transfer and of France Biotech.

### FRANÇOIS ROMAGNÉ, CHIEF SCIENTIFIC OFFICER, MEMBER OF THE EXECUTIVE BOARD, CO-FOUNDER

François Romagné, age 47, PhD, had been CSO of Innate Pharma since 1999. Previously in Immunotech, where his scientific work gave him the opportunity to establish the long-term working relationships with the other scientific founders of Innate Pharma, which finally led to the creation of the Company.

### CATHERINE MOUKHEIBIR, SENIOR ADVISOR FINANCE AND MEMBER OF THE EXECUTIVE BOARD

Catherine Moukheibir, age 51, MA, MBA, joined the Company in 2011 to take charge of the financial strategy. Previously at Movetis, Zeltia, Salomon Smith Barney and Morgan Stanley.

### MARCEL ROZENCWEIG, EXECUTIVE VICE PRESIDENT AND CHIEF MEDICAL OFFICER

Marcel Rozencweig, age 65, MD, joined the Company in 2009 and is in charge of medical and regulatory affairs. Adjunct Associate Professor of Medicine at New York University, NY; previously at Bristol-Myers Squibb.

### JÉRÔME TIOLLIER, EXECUTIVE VICE-PRESIDENT, CHIEF DEVELOPMENT OFFICER

Jérôme Tiollier, age 51, PhD, joined the Company in September 2001. Previously at IMEDEX SA, a division of the Institut Mérieux and IMTIX Transplant, a business unit of Pasteur Mérieux (acquired by SANGSTAT).

Catherine Moukheibir joined Innate Pharma's Executive Board in 2011 as Senior Advisor Finance.

She has extensive experience in the biotechnology sector, from both the industry and banking perspectives.

## CONSEIL DE SURVEILLANCE

### GILLES BRISSON, Président du Conseil de surveillance depuis 2007

59 ans, HEC, Gilles Brisson a exercé des fonctions de direction chez Rhône Poulenc puis Aventis, en tant que Président du Directoire, Président du Conseil de surveillance d'Aventis Pharma SA et responsable Europe d'Aventis Pharma.

### JEAN DELEAGE, Vice-Président du Conseil, Membre depuis 2002

Jean Deleage a participé en 1976 à la création de la filiale américaine de Sofinnova. Il a créé Burr, Egan, Deleage & Co. avec Craig Burr et William Egan, devenue Alta Partners en 1996. Il est décédé en mars 2011.

### PATRICK LANGLOIS, Membre du Conseil depuis 2010

65 ans, Patrick Langlois a rejoint le Conseil sur proposition du Fonds Stratégique d'Investissement, actionnaire. Il a notamment été Directeur Financier du groupe Rhône-Poulenc, ainsi que Directeur Financier et Vice Président Exécutif du groupe Aventis de 2002 à 2004. M. Patrick Langlois est depuis 2005 Associé-Gérant de P/L CONSEILS.

### PHILIPPE POULETTY, Membre du Conseil depuis 2001

52 ans, Philippe Pouletty est fondateur et directeur général de Truffle Capital, ancien président et président d'honneur de France Biotech et ancien vice-président d'Europabio. Il a fondé trois sociétés de biotechnologies en Europe et aux États-Unis. À l'origine de plusieurs initiatives gouvernementales en France, il est aussi l'inventeur de 29 brevets.

### IRINA STAATZ-GRANZER, Membre du Conseil depuis 2009

50 ans, Docteur en Pharmacie, Irina Staaatz-Granzer a exercé des fonctions dans le développement des affaires de plusieurs entreprises pharmaceutiques et de biotechnologie, notamment Herma, Boots, Knoll, Scil Biomedical. Elle a fondé et dirige aujourd'hui le cabinet de conseil Staaatz Business Development & Strategy, au sein duquel elle a notamment organisé l'acquisition de U3 Pharma par Daiichi Sankyo en 2008.

### NOVO NORDISK A/S, REPRÉSENTÉ PAR LARS FRUERGAARD JØRGENSEN,

Membre du Conseil depuis 2011

44 ans, Senior Vice President - IT & Corporate Development de Novo Nordisk A/S, Lars Fruergaard Jørgensen est responsable de la stratégie d'entreprise, développement des affaires, propriété intellectuelle et la gestion des alliances. Novo Nordisk A/S est représenté au Conseil de la Société depuis 2007.

Censeurs du Conseil de surveillance : Bernard MALISSEN, Président du Comité Scientifique, et le Fonds Stratégique d'Investissement (« FSI »), représenté par Olivier MARTINEZ.

Jean Deleage, Alta Partners, nous a quittés cette année. M. Deleage était membre du Conseil de surveillance d'Innate Pharma depuis 2002 et a apporté une contribution essentielle au développement de la Société.

« Jean était une légende du capital-risque en France et aux États-Unis, ayant soutenu des sociétés qui sont devenues les fleurons du secteur des biotechnologies. Il était aussi un homme patient et passionné, jouissant d'une vision industrielle et d'une intuition scientifique hors du commun. Il nous a apporté un soutien constant, dans les meilleurs moments comme dans les moins bons et nous regretterons non seulement ses conseils mais aussi sa personnalité riche et complexe. »

Hervé Brailly



Hervé BRAILLY & Jean DELEAGE

## SUPERVISORY BOARD

### GILLES BRISSON, Chairman of the Supervisory Board since 2007

Aged 59, HEC graduate, Gilles Brisson has fulfilled management positions at Rhône Poulenc then Aventis, as Chairman of the Executive Board, Chairman of the Supervisory Board of Aventis PharmaSA, and the Europe Manager for Aventis Pharma.

### JEAN DELEAGE, Vice-Chairman of the Supervisory Board, Member since 2002

Jean Deleage took part in the creation of the very successful American subsidiary of Sofinnova in San Francisco. He set up Burr, Egan, Deleage & Co with Craig Burr and William Egan, which became Alta Partners in 1996. He passed away in March 2011.

### PATRICK LANGLOIS, Member of the Supervisory Board since 2010

Aged 65, Patrick Langlois joined the board as proposed by the Fonds Stratégique d'Investissement (French sovereign fund, "FSI"), a shareholder. He has notably been CFO of Rhone-Poulenc as well as Group Executive Vice President and CFO of Aventis. He currently is General Partner of P/L Conseils.

### PHILIPPE POULETTY, Member of the Supervisory Board since 2001

Aged 52, Philippe Pouletty is the founder and Chief Operating Officer of Truffle Capital. He is the former Chairman and now honorary Chairman of France Biotech, the French Biotechnology association, as well as former Vice-President of Europabio, the European biotechnology association. He is also the founder of three biotechnology companies in Europe and United States. Philippe Pouletty was also behind several government initiatives in France as well as the inventor of 29 patented products.

### IRINA STAATZ-GRANZER, Member of the Supervisory Board since 2009

Aged 50, PharmD, Irina Staaatz-Granzer held several positions in the pharmaceutical industry, mostly in Business Development at Herma, Boots Healthcare International, Knoll, Scil Biomedical and as CEO of Staaatz Business Development & Strategy, and within this frame organised the trade sale of U3 Pharma to Daiichi Sankyo in 2008.

### NOVO NORDISK A/S, REPRESENTED BY LARS FRUERGAARD JØRGENSEN,

Member of the Supervisory Board since 2011

Aged 44, Senior Vice President - IT & Corporate Development at Novo Nordisk A/S, Mr. Jørgensen is responsible for corporate strategy, business development, intellectual property and alliance management in Novo Nordisk A/S. Novo Nordisk A/S is represented at the Board since 2007.

Observers to the Supervisory Board: Bernard MALISSEN, Chairman of the Scientific Advisory Board, and the Fonds Stratégique d'Investissement (French sovereign fund, "FSI"), represented by Olivier MARTINEZ.

Jean Deleage, Alta Partners, passed away in March 2011. Mr. Deleage has been a member of the Supervisory Board of Innate Pharma since 2002 and a major contributor to the development of the Company.

« Jean is not only a legend of venture capital in France and the United States, having backed some of the most successful biotech companies. He was also a man with great industrial vision, scientific intuition as well as passion and patience. He has consistently supported, in good times as well as in bad times. We will miss his input, and above all, his rich and complex personality. »

Hervé Brailly



# COMITÉ SCIENTIFIQUE

## BERNARD MALISSEN

Président du Comité scientifique et censeur au conseil de surveillance d'Innate Pharma, Bernard Malissen est l'un des pionniers de l'immunologie moléculaire en Europe. Il a consacré l'essentiel de ses travaux à l'élucidation des mécanismes permettant aux lymphocytes T de détecter la présence d'antigènes étrangers. Bernard Malissen est médaille d'argent du CNRS, membre de l'académie des sciences, membre honoraire de l'American Association of Immunologists et a reçu le Grand Prix de la recherche médicale de l'Inserm.

## JAMES ALLISON, NOUVEAU MEMBRE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

James Allison a dédié sa carrière à l'étude de l'immunosurveillance contre le cancer. Après l'obtention de son doctorat en biologie à l'Université du Texas, à Austin, il a rejoint l'Université de Berkeley où, en tant que professeur d'immunologie, il a notamment découvert les mécanismes d'action d'un récepteur inhibiteur des lymphocytes T, le CTLA-4, ainsi que le potentiel des anticorps anti-CTLA-4 dans le traitement du cancer. Cette découverte a mené, récemment, à l'enregistrement de l'anticorps anti-CTLA-4 ipilimumab pour le traitement du mélanome. Jim Allison est notamment Président de l'« Immunology Program », au Sloan-Kettering Institute ainsi que Directeur au Ludwig Center of Cancer Immunotherapy.

## PHILIP GREENBERG

Philip Greenberg est professeur de cancérologie et d'immunologie à l'Université de Washington et dirige le département d'immunologie au Fred Hutchinson Cancer Research Center à Seattle. L'activité de son laboratoire est centrée sur l'étude de la réponse immunitaire T anti-tumorale, et le développement de nouvelles approches cellulaires et moléculaires d'immuno-intervention en oncologie. Il est l'un des pionniers de l'immunothérapie cellulaire adoptive.

## DAVID RAULET

David Raulet a contribué de façon importante à l'avancée des connaissances sur la biologie des lymphocytes  $\gamma\delta$  et NK. Ses travaux portent sur la caractérisation des récepteurs stimulateurs et inhibiteurs des lymphocytes NK et T et leurs ligands à la surface des cellules tumorales. David Raulet a dirigé le département d'immunologie de l'université de Californie à Berkeley et enseigne l'immunologie dans le département de biologie cellulaire et moléculaire de cette université.

*« Nous accueillons avec enthousiasme à notre comité scientifique James Allison, un expert de l'immuno-activation par les anticorps. Stefan Kaufmann s'est par ailleurs retiré de notre comité scientifique après nous avoir accompagnés depuis les débuts de la Société. Nous le remercions pour son soutien et son avis scientifique précieux. »*

François Romagné

## PRINCIPALES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES DEPUIS DÉBUT 2010 / MAIN SCIENTIFIC PUBLICATIONS SINCE BEGINNING OF 2010

- Desirable cell death during anticancer chemotherapy. Locher C, et al. *Ann NY Acad Sci.* 2010 Oct;1209:99-108.
- In vivo tumor cell rejection induced by NK cell inhibitory receptor blockade: maintained tolerance to normal cells even in the presence of IL-2. Vahline G, et al. *Eur J Immunol.* 2010 Mar;40(3):813-23.
- Expression of the HLA-C2-specific activating killer-cell Ig-like receptor KIR2DS1 on NK and T cells. Cognet C, et al. *Clin Immunol.* 2010 Apr;135(1):26-32.
- NK cell activation by KIR-binding antibody I-7F9 and response to HIV-infected autologous cells in viremic and controller HIV-infected patients. Johansson SE, et al. *Clin Immunol.* 2010 Feb;134(2):158-68.

# SCIENTIFIC COMMITTEE

## BERNARD MALISSEN

Chairman of our Scientific committee and member of the Supervisory Board as a shareholders' observer; Bernard Malissen is one of the pioneers in the field of molecular immunology in Europe. He has devoted most of his work to antigen recognition and activation of T cells. Bernard Malissen has received the CNRS silver medal, he is honorary member of the American Association of Immunologists and received the Grand Prix of Inserm's medical research.

## JAMES ALLISON, NEW MEMBER OF THE COMMITTEE

James Allison has dedicated his career to the study of how immune cells can eradicate cancer. After obtaining his Ph.D., Biological Sciences, at The University of Texas, Austin, he joined University of Berkeley, where, as professor of immunology, he discovered among many other achievements, the mechanism of action of an inhibitory T cell molecules named CTLA-4, and the therapeutic potential of anti CTLA-4 antibodies for cancer treatment. This discovery eventually led very recently to the registration of ipilimumab anti CTLA-4 mAb, for the treatment of melanoma. Jim Allison is currently Chairman, Immunology Program at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; Director, Ludwig Center of Cancer Immunotherapy; David H. Koch Chair in Immunologic Studies; Attending Immunologist, Department of Medicine; Investigator; Howard Hughes Medical Institute, where he continues to study the complex interaction between T cells and cancer cells.

## PHILIP GREENBERG

Philip Greenberg is a professor of medicine and immunology at the University of Washington and heads the immunology department at the Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle. His laboratory focuses on studying anti-tumor T cell response and developing new cell and molecular approaches for immune intervention in oncology. He is one of the pioneers in adoptive cell immunotherapy.

## DAVID RAULET

David Raulet has made significant contributions to the advancement of knowledge on  $\gamma\delta$  T lymphocytes and NK cells. His recent work is related to stimulator and inhibitor receptors activated by NK cells to detect tumor cells, and the molecules corresponding to these receptors. Mr. Raulet was the head of the immunology department at the University of California at Berkeley and teaches immunology in the Department of Cell and Molecular Biology.

*"We welcome to our scientific committee James Allison, an expert in the field of antibody-mediated immune activation. Stefan Kaufmann retired from the Committee in 2011. Dr. Kaufmann has accompanied Innate from the very beginning and we thank him for his support and valuable scientific advice"*

François Romagné

- TLR3 and Rig-like receptor on myeloid dendritic cells and Rig-like receptor on human NK cells are both mandatory for production of IFN-gamma in response to double-stranded RNA. Perrot I, et al. *J Immunol.* 2010 Aug 15;185(4):2080-8.
- Opposing effects of toll-like receptor (TLR3) signaling in tumors can be therapeutically uncoupled to optimize the anticancer efficacy of TLR3 ligands. Conforti R, et al. *Cancer Res.* 2010 Jan 15;70(2):490-500.
- Plasmacytoid dendritic cell-derived type I interferon is crucial for the adjuvant activity of Toll-like receptor 7 agonists. Rajagopal D, et al. *Blood.* 2010 Mar 11;115(10):1949-57.
- gammadelta T lymphocytes count is normal and expandable in peripheral blood of patients with follicular lymphoma, whereas it is decreased in tumor lymph nodes compared with inflammatory lymph nodes. Braza MS, et al. *J Immunol.* 2010 Jan 1;184(1):134-40.

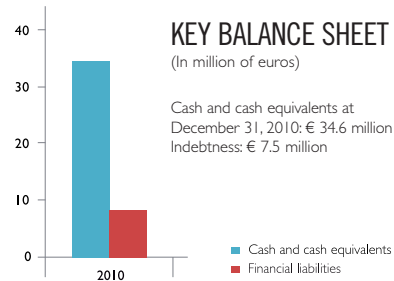
## CHIFFRES CLEF / KEY FIGURES

### ÉLÉMENTS DE BILAN

(En millions d'euros)

Trésorerie, équivalents de trésorerie au 31 décembre 2010 : 34,6 millions d'euros  
Dettes financières : 7,5 millions d'euros

Trésorerie et équivalents de trésorerie  
Dettes financières



### KEY BALANCE SHEET FIGURES

(In million of euros)

Cash and cash equivalents at December 31, 2010: € 34.6 million  
Indebtness: € 7.5 million

Cash and cash equivalents  
Financial liabilities

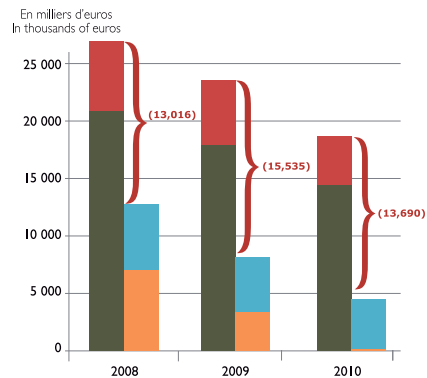
### ÉLÉMENTS DE COMPTE DE RÉSULTAT

En milliers d'euros  
In thousands of euros

**DÉPENSES OPÉRATIONNELLES**  
Dépenses de recherche & développement  
Frais généraux

**PRODUITS OPÉRATIONNELS**  
Revenus des accords de collaboration et de licence  
Financements publics de dépenses de recherche et autres

Résultat opérationnel (perte)



### SELECTED FIGURES FROM THE INCOME STATEMENT

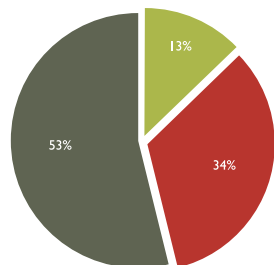
**OPERATING EXPENSES**  
Research & development expenses  
General & administrative expenses

**OPERATING REVENUE**  
Revenue from collaboration & licensing agreements  
Government financing for research expenditures & others

Operating income (loss)

### RÉPARTITION DES EFFECTIFS AU 31 DÉCEMBRE 2010

Recherche et développement  
Clinique et réglementaire  
Autres



### STAFF DISTRIBUTION AS AT DECEMBER 31, 2010

Research and development  
Clinical & regulatory  
General and administrative

### ÉLÉMENTS DE COMPTE DE RÉSULTAT

(En milliers d'euros, sauf données par action)

### SELECTED FIGURES FROM THE INCOME STATEMENT

(In thousands of euros, except for data per share)

(Exercice clos le 31 décembre / Years ended December 31)		2009	2010
Revenus des accords de collaboration et de licence	Revenue from collaboration and licensing agreements	3,243	2,111
Financements publics de dépenses de recherche et autres	Others and government funding for research expenditures	4,472	4,109
<b>Total produits opérationnels</b>	<b>Operating revenue</b>	<b>7,716</b>	<b>4,320</b>
Dépenses en recherche et développement	Research and development expenses	(18,032)	(14,041)
Frais généraux	General and administrative	(5,219)	(3,969)
<b>Total dépenses opérationnelles</b>	<b>Net operating expenses</b>	<b>(23,251)</b>	<b>(18,010)</b>
<b>Résultat opérationnel (perte)</b>	<b>Operating income (loss)</b>	<b>(15,535)</b>	<b>(13,690)</b>
Produits financiers nets	Financial income / (expense), net	910	32
<b>Résultat net (perte)</b>	<b>Net income (loss)</b>	<b>(14,626)</b>	<b>(13,658)</b>
<b>Nombre moyen d'actions en circulation (en milliers)</b>	<b>Shares outstanding (in thousands) - average</b>	<b>26,299</b>	<b>37,435</b>
Perte nette par action	Net loss per share	(0.56)	(0.36)
<b>Trésorerie, équivalents de trésorerie et instruments financiers courants</b>	<b>Cash, cash equivalents and current financial instruments</b>	<b>49,194</b>	<b>34,581</b>
Total actif	Total assets	64,219	48,010
Capitaux propres	Net book value	47,122	33,516
Passifs financiers	Financial liabilities	8,277	7,487

### L'ACTION IPH

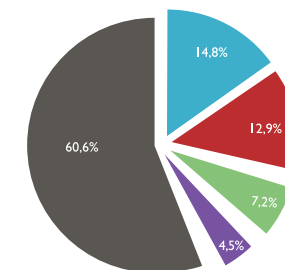
- Premier jour de cotation : 1<sup>er</sup> novembre 2006
- Nombre total d'actions au 31 mars 2011 : 37 686 794
- Mnemo : IPH
- Code ISIN : FR0010331421
- Place boursière : NYSE Euronext Paris Eurolist (compartiment C)

### ABOUT IPH SHARE

- First day of trading: November 1, 2006
- Number total of shares as at March 31, 2011 : 37,686,794
- Mnemo: IPH
- ISIN Code: FR0010331421
- Stock Market: NYSE Euronext Paris Eurolist (compartiment C)

### ACTIONNAIRES AU 31 MARS 2011

Novo Nordisk A/S  
FSI (Fonds Stratégique d'Investissement)  
Alta Partners  
Dirigeants  
Flottant



### SHAREHOLDERS AS AT MARCH 31, 2011

Novo Nordisk A/S  
FSI (French sovereign fund)  
Alta Partners  
Management  
Free float

## VOS CONTACTS YOUR CONTACTS:

business@innate-pharma.com  
corporate@innate-pharma.com  
investors@innate-pharma.com  
medical@innate-pharma.com  
press@innate-pharma.com  
science@innate-pharma.com

For further information, visit / pour plus d'informations : [www.innate-pharma.com](http://www.innate-pharma.com)



innate pharma

117 avenue de Luminy - Marseille, 13276 – FRANCE  
Tél. +33 (0)4 30 30 30 30 - Fax +33 (0)4 30 30 30 00 - Mail: [info@innate-pharma.com](mailto:info@innate-pharma.com)