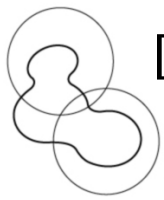


PRÉSENTATION DE LA SOCIÉTÉ

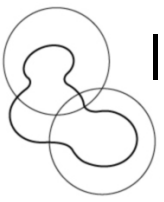
1^{ER} TRIMESTRE 2016





DISCLAIMER

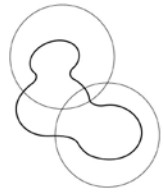
- Ce document a été préparé par Innate Pharma S.A. (la “Société”) afin de présenter la Société aux investisseurs. Ce document ne doit pas être reproduit, ni distribué.
- Ce document contient des déclarations prospectives. Bien que la Société considère que ses projections sont basées sur des hypothèses 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. Veuillez consulter régulièrement les facteurs de risques décrits dans les documents réglementaires ou publications de la Société.
- Ce document contient des données concernant les marchés potentiels de la Société, de l’industrie et de l’environnement dans lequel elle opère. Certaines de ces données proviennent soit de sources externes reconnues dans le domaine de la Société, soit d’estimations de la Société basées sur ce type de sources.
- Les informations contenues dans ce document n’ont pas été vérifiées de manière indépendante. Aucune déclaration, ni garantie ou engagement express ou implicite n’est donné à leur égard et aucune certitude ne doit être accordée sur l’exactitude, la sincérité, la précision ou l’exhaustivité des informations ou opinions contenues dans ce document. La Société n’a pas d’obligation de mettre à jour les informations de ce document et les opinions qui y sont exprimées peuvent faire l’objet de changement sans avertissement. La Société ne peut supporter une quelconque responsabilité pour toute perte découlant de l’usage de ce document ou son contenu ou associée à ce que contient les présentes.
- 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 Risques » du Document de Référence déposé auprès de l’AMF et disponible sur les sites Internet de l’AMF (<http://www.amf-france.org>) et de Innate Pharma (www.innate-pharma.com). Ces documents ne sont pas nécessairement mis à jour.
- Le présent document et les informations qu’il contient, ne constitue 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.



INNATE PHARMA EN BREF

Portefeuille d'anticorps immunomodulateurs « first-in-class »

Une science différenciée en immuno-oncologie (IO)



innate pharma

Partenariats avec BMS, AZN et Sanofi

Technologies anticorps innovantes : bispécifiques et conjugués



2015 : LES FONDATIONS DE LA CROISSANCE

- **Renforcement des fondamentaux**

- > Accord majeur avec AstraZeneca pour le co-développement et la commercialisation de monalizumab en immuno-oncologie
- > Mise en œuvre du programme clinique initial de 5 essais

- **Construction des moteurs de la croissance**

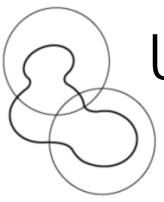
- > Entrée en développement clinique d'IPH4102
- > Nouveau programme « first-in-class » ciblant CD39, entrée d'Innate dans l'inhibition des points de contrôle du microenvironnement tumoral
- > Nouvelle technologie d'anticorps bispécifiques engageant les cellules NK et accord de collaboration et de licence avec Sanofi

- **Recruter pour la croissance**

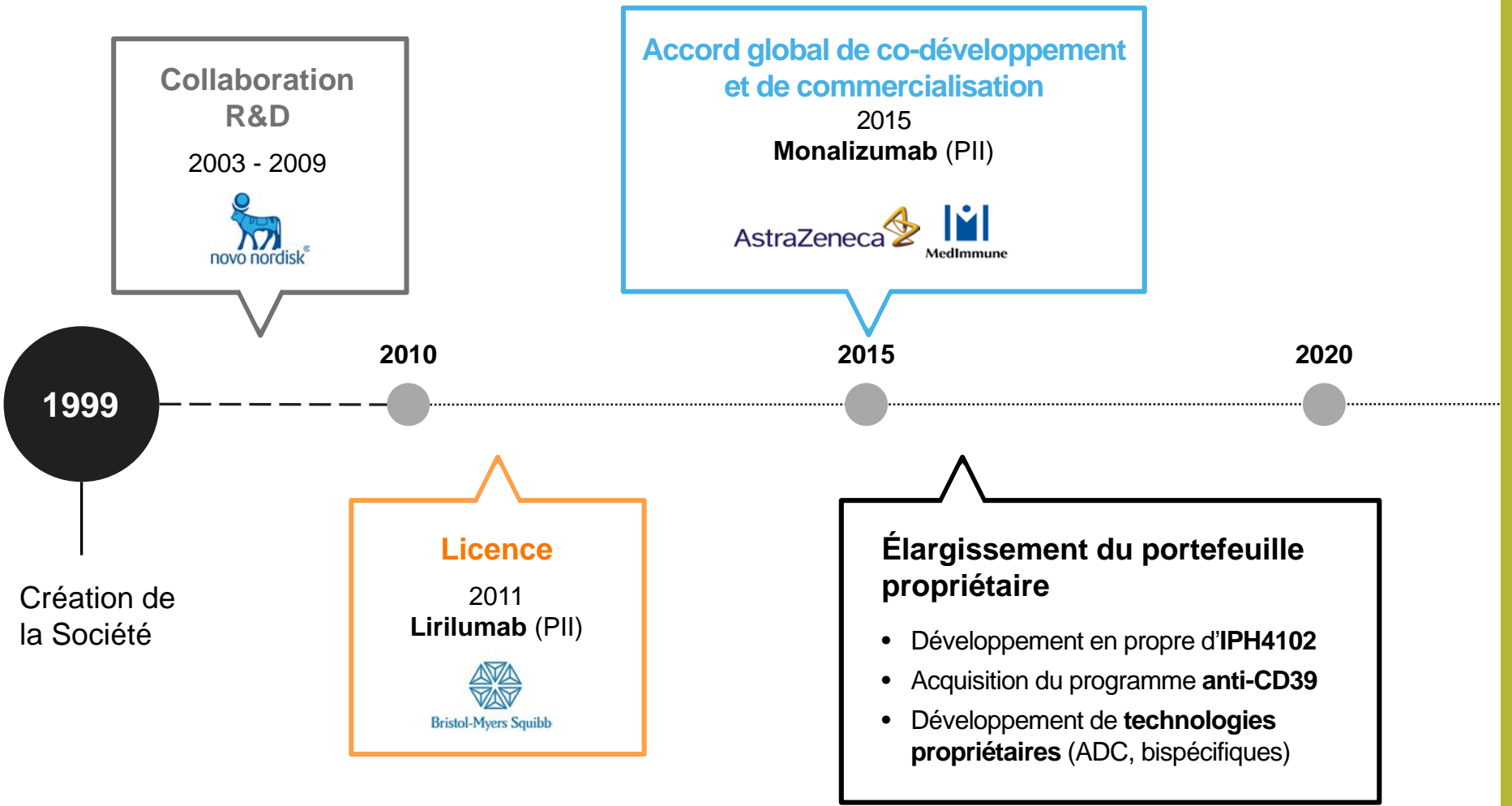
- > 19 nouveaux salariés, majoritairement dans les équipes de recherche en laboratoire et des opérations cliniques
- > 118 salariés à fin 2015

- **Un bilan financier solide**

- > Trésorerie, équivalents de trésorerie et actifs financiers s'élevant à 274 millions d'euros



UNE STRATÉGIE LONG TERME VERS UNE SOCIÉTÉ BIOPHARMACEUTIQUE INTÉGRÉE



1999

Création de la Société

2010

Collaboration R&D

2003 - 2009



2015

Accord global de co-développement et de commercialisation

2015

Monalizumab (PII)



2020

Élargissement du portefeuille propriétaire

- Développement en propre d'IPH4102
- Acquisition du programme anti-CD39
- Développement de technologies propriétaires (ADC, bispécifiques)

Licence

2011

Lirilumab (PII)





TROIS PILIERS DE DÉVELOPPEMENTS

PORTEFEUILLE CLINIQUE

- 2 IPCI* à large potentiel en partenariat avec des leaders de l'IO, actuellement en Phase II
- 1 anticorps cytotoxique propriétaire en Phase I

PORTEFEUILLE PRÉCLINIQUE

- Spécialisation sur les récepteurs de l'immunité innée
- Ciblage des cellules T et NK et au-delà

TECHNOLOGIES INNOVANTES

- Nouveaux formats
- Partenariats non-exclusifs

• Soutenus par une position de trésorerie forte

* IPCI: inhibiteur de point de contrôle immunitaire



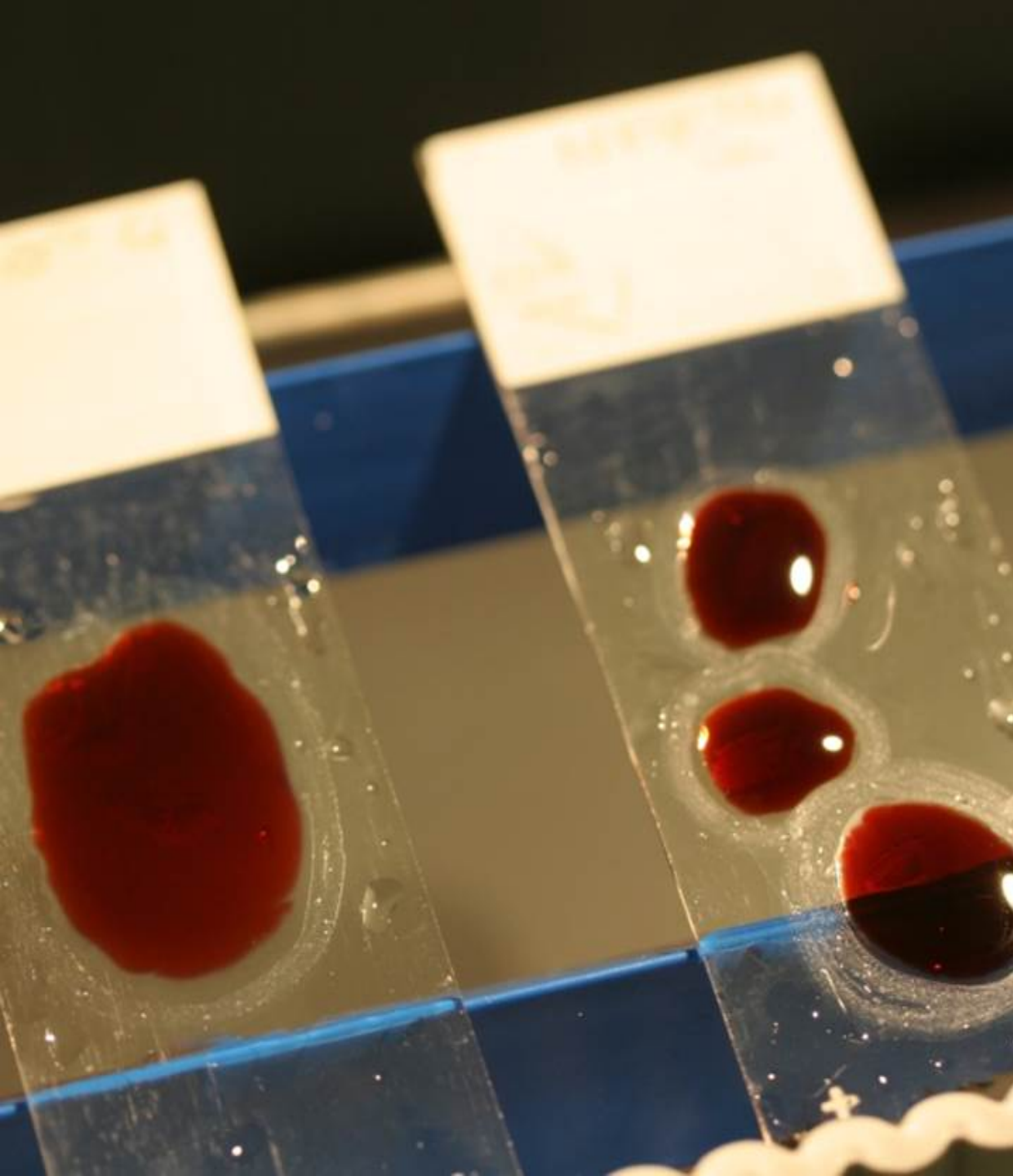
PORTEFEUILLE DE CANDIDAT-MÉDICAMENTS

PROGRAMME	CIBLE	DESIGN DES ESSAIS	AVANCEMENT
Lirilumab Licencié à Bristol-Myers Squibb	KIR2DL1,2,3	Leucémie aiguë myéloïde - Monothérapie Tumeurs solides et hématologiques - Combinaisons multiples	Phase IIb 6 essais de Phase I et II
Monalizumab Co-développement avec AstraZeneca	NKG2A	Tumeurs solides et hématologiques - Combinaisons multiples	5 essais de Phase I/II
IPH4102	KIR3DL2	Lymphomes T cutanés	Phase I
IPH43	MICA	Cancer	Recherche
Découverte	CD39	Cancer	Recherche
IPH33	TLR3	Inflammation	Recherche
TECHNOLOGIE		COLLABORATIONS	
Anticorps bispécifiques engageant les NK		Sanofi	
Couplage d'anticorps (ADC)			



FLUX DE NOUVELLES ATTENDUES EN 2016-2017

PROGRAMME	NOUVEAUTÉS 2015 ▶	PROCHAINES ÉTAPES ▶▶
Lirilumab Licencié à Bristol-Myers Squibb	EffiKIR et combinaisons dans les tumeurs solides en cours 5 nouveaux essais en combinaison dans les tumeurs hématologiques	Premiers résultats cliniques en 2016
Monalizumab Co-développement avec AstraZeneca	5 essais de Phase I/II en cours	Premières données en 2017, élargissement du programme clinique
IPH4102	Phase I EU/US démarré en 2015	Données cliniques attendues en 2017/2018
IPH43		Développement préclinique réglementaire
Découverte anti-CD39	Acquisition	Sélection d'un candidat-anticorps
IPH33		Recherche de partenariat
TECHNOLOGIE	NOUVEAUTÉS 2015	
Anticorps bispécifiques engageant les NK	Accord de collaboration et de licence pour des anticorps bispécifiques engageant les cellules NK	
Couplage d'anticorps (ADC)		



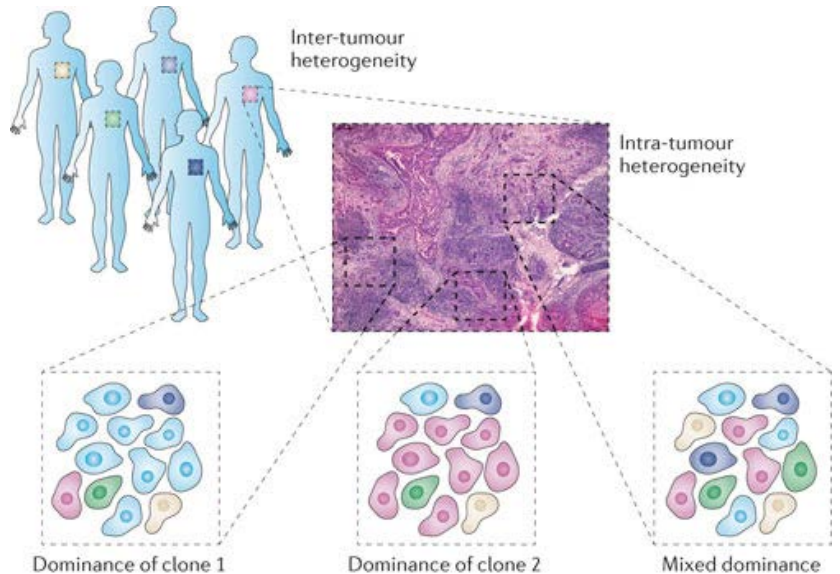
LE CIBLAGE DES
CELLULES NK
COMME
APPROCHE
THÉRAPEUTIQUE



PROPOSITION DE VALEUR INNATE PHARMA

L'INHIBITION DES POINTS DE CONTRÔLE AU-DELÀ DE LA VOIE DE BLOCAGE DE PD-1

- L'Hétérogénéité entre les cancers, les patients ou intra-tumorale ouvre la possibilité de différenciation pour de nouveaux inhibiteurs de points de contrôle



Stratification des patients et combinaison d'agents

- De multiples agents sont nécessaires pour viser une large population de patients et maximiser les résultats
 - > Les candidats d'Innate Pharma ciblent une part inexploitée du système immunitaire
 - > Le ciblage des cellules NK devrait être bien toléré, un élément clé pour permettre de multiples combinaisons

Nature Reviews | Cancer



LE CIBLAGE DES CELLULES NK

Nature Reviews Drug Discovery | AOP, published online 22 May 2015; doi:10.1038/nrd4506

REVIEWS

CANCER IMMUNOTHERAPY

Therapeutic approaches to enhance natural killer cell cytotoxicity against cancer: the force awakens

Richard W. Childs and Mattias Carlsten

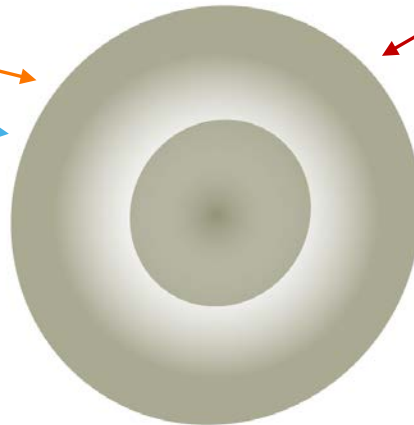
Although natural killer (NK) cells have long been known to have advantages over T cells in terms of their capacity to induce antigen-independent host immune responses against malignancies, their therapeutic potential in the clinic has been largely unexplored.

Inhibiteurs de points de contrôle

Lirilumab | IPH/BMS

Monalizumab | IPH/AZN

Innate Pharma



Anti-CD137 | BMS, **mAB agoniste**

Bispécifiques ciblant CD16 | Affimed

Bispécifiques ciblant NKp46 | Innate

Bispécifiques

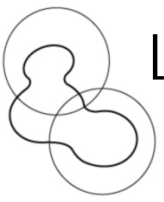
IL-12 - Celsion, **Cytokine**

CEA-IL-2 | Roche,

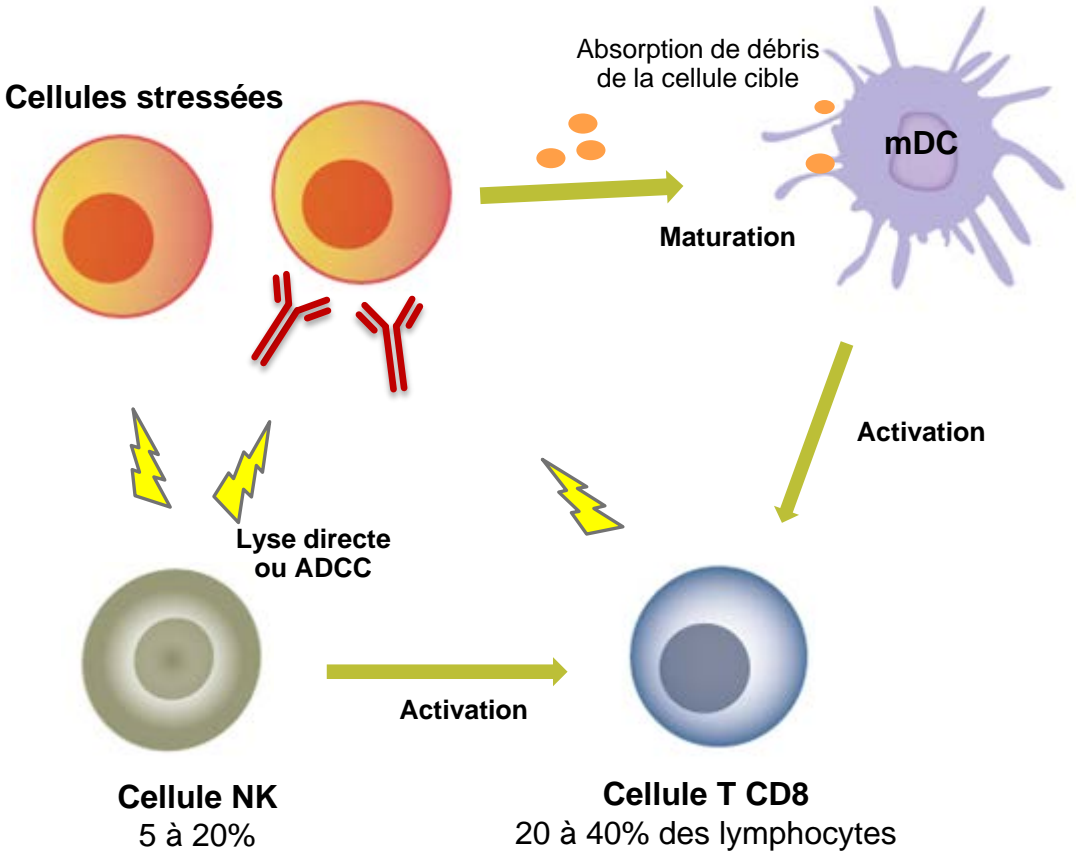
Protéine de fusion anticorps-IL2

CARNK cells | NaNKwest, Celyad,

Cytomx **Thérapie cellulaire**



LES CELLULES NK EXERCENT DES FONCTIONS ANTI-CANCER PUISSANTES



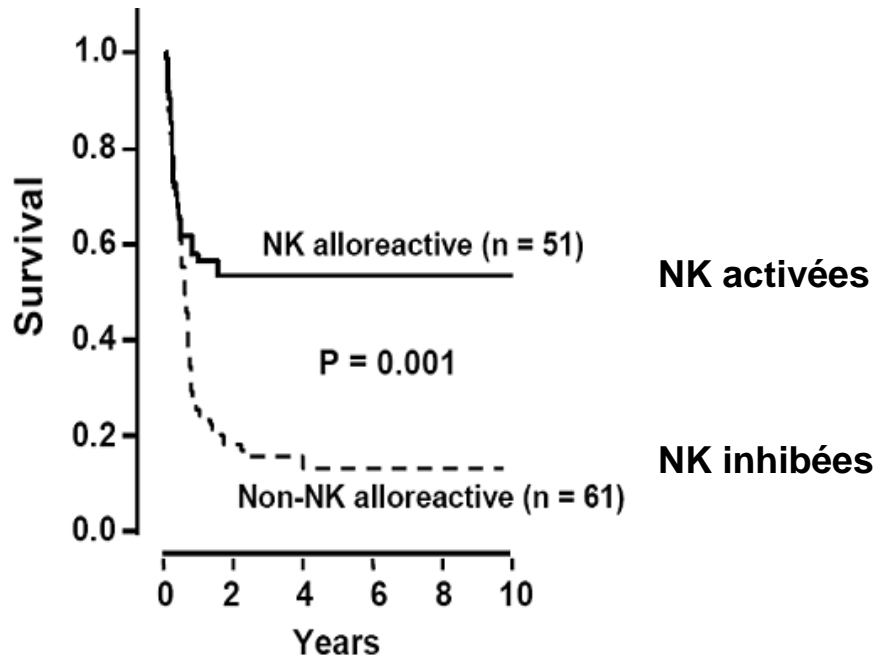
- **Cytotoxicité directe :**
 - > Tue les tumeurs et les cellules infectées
 - > Déclenchée par les antigènes de stress hautement conservés
- **Production de cytokines :**
 - > Exemple : IFN- γ et IL-2 stimulant les cellules T
- **Fonctions de régulation :**
 - > Maturation des cellules présentatrices d'antigènes

Adapté de Vivier et al., Nature Immunology 2008, Vivier et al., Science 2011



POTENTIEL THÉRAPEUTIQUE DES CELLULES NK DANS LA LEUCÉMIE AIGÛE MYÉLOÏDE (LAM)

- L'activation des cellules NK dans certains types de transplantations de moelle osseuse chez des patients atteints de LAM se traduit par un fort bénéfice de survie



La réponse est :

- durable
- bien tolérée
- médiée par les cellules NK
- contrôlée par KIR

Velardi et al., Science, 2002 (not shown)
Ruggeri et al, Blood, 2007

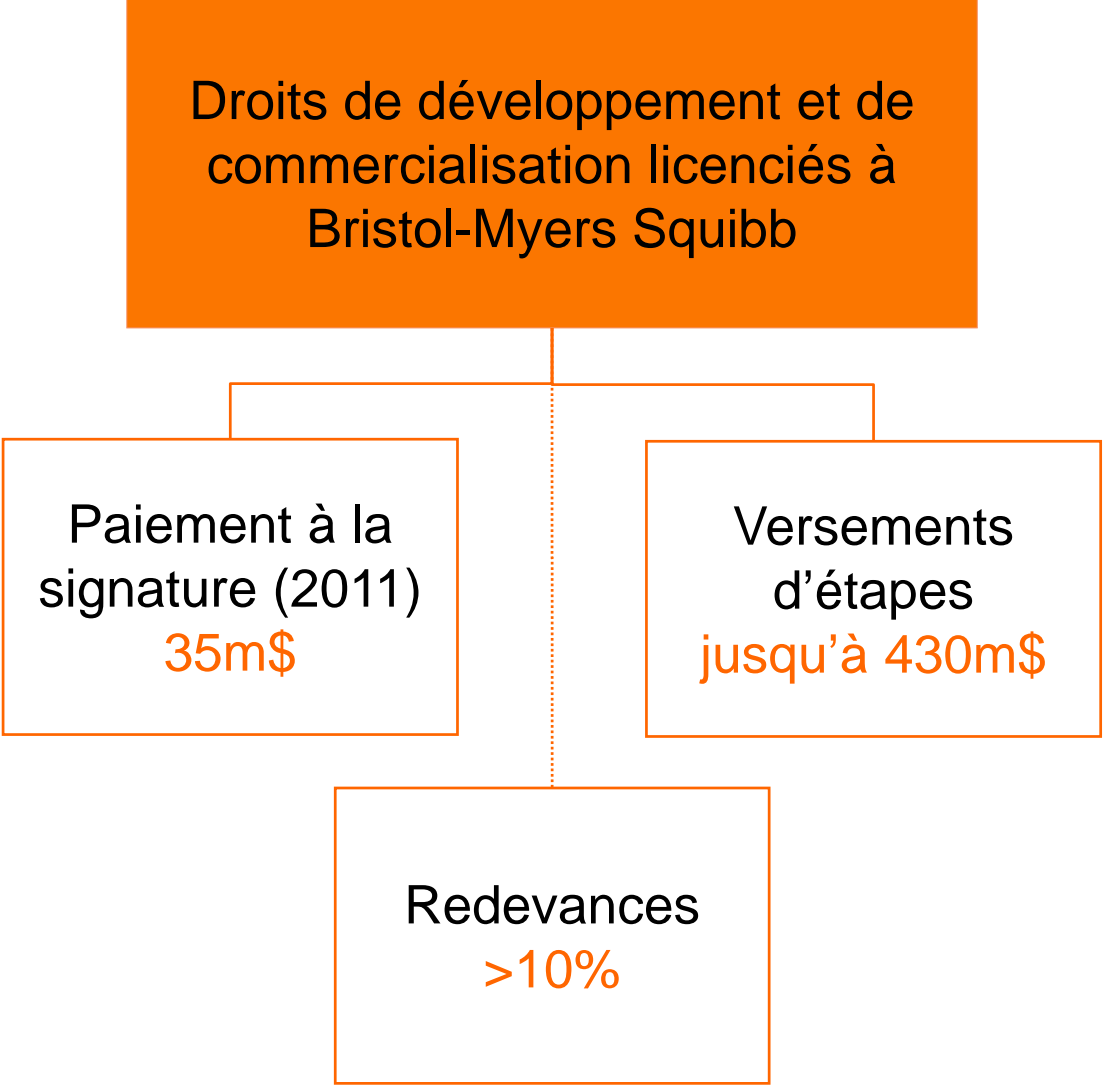


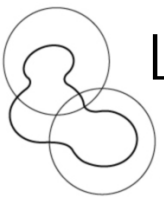
LIRILUMAB
ANTICORPS
ANTI-KIR
FIRST-IN-CLASS

LICENCIÉ À
BRISTOL-MYERS SQUIBB



ACCORD DE LICENCE AVEC BRISTOL-MYERS SQUIBB

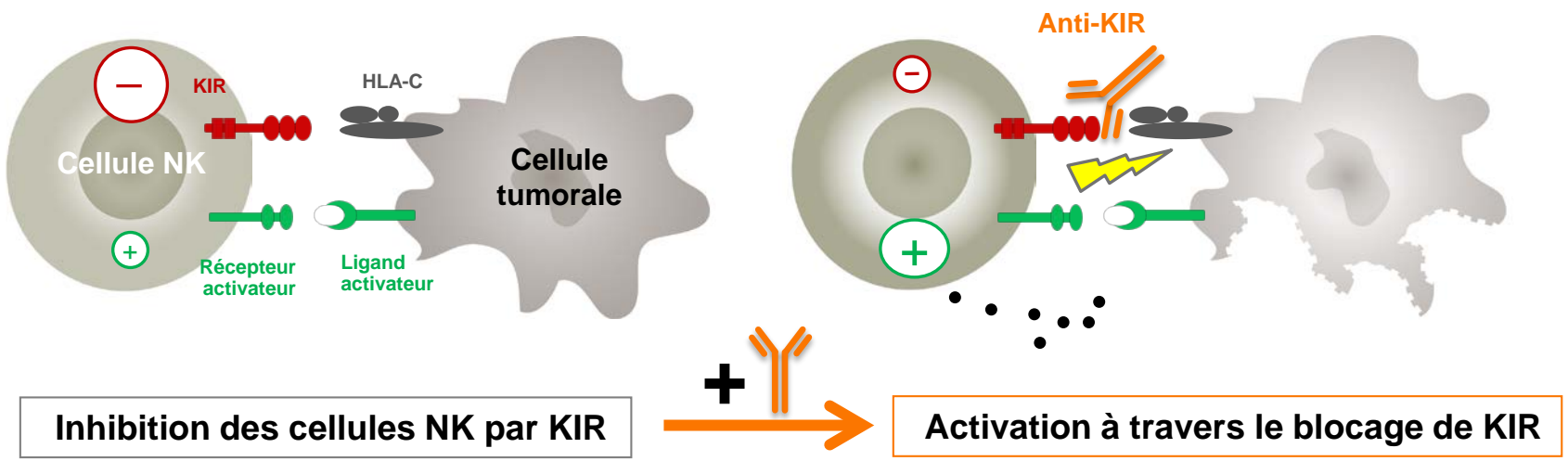




LIRILUMAB

PREMIER INHIBITEUR DE POINT DE CONTRÔLE DES NK

- Anticorps monoclonal humain bloquant les récepteurs inhibiteurs KIR2DL1/2/3 présents sur les cellules NK
- Empêche les interactions avec les molécules HLA de classe 1 pour potentialiser l'activité anti-tumorale des cellules NK

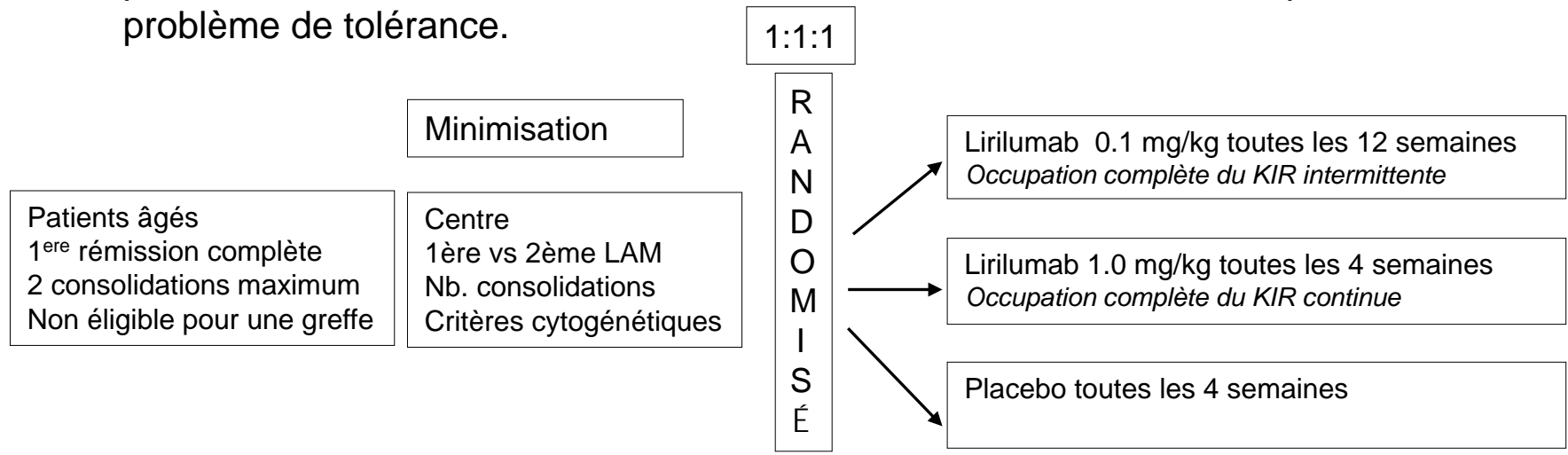




ESSAI DE PHASE II EFFIKIR

ESSAI RANDOMISÉ CONTRE PLACEBO DANS LA LAM

- Recrutement finalisé en juillet 2014 (150 patients)
- Données de survie sans leucémie attendues au second semestre 2016
- Un bras actif arrêté en mars 2015 sur recommandation du DSMB
 - > Le DSMB considère que le traitement du bras arrêté ne peut pas être supérieur au placebo administré dans le bras témoin. Cette recommandation n'est pas liée à un problème de tolérance.



Durée de traitement : 2 ans
Critère primaire d'efficacité : Survie sans leucémie (Comité de revue des données indépendant)
N=50 par bras
Période de suivi maximum : 24 mois après le recrutement du dernier patient



PROGRAMME DES ESSAIS CLINIQUES

	STADE	PATIENTS	INDICATION	STATUT
	Phase II randomisée	150	Leucémie aigüe myéloïde Traitement de maintenance	Résultats (LFS) attendus au S2 2016
Combinaison	Phase I avec extension de cohorte	162	Tumeurs solides sélectionnées : MEL, NSCLC, GI, SCCHN, HCC	Enrôlement quasi finalisé
	Phase I	315 ⁽¹⁾	Tumeurs hématologiques en récidive/réfractaire NHL, HL, MM ou CML	Débuté en octobre 2014
	Phase I avec extension de cohorte randomisée	136 ⁽²⁾	Myélome multiple : MM en récidive/réfractaire Post transplantation	Débuté en octobre 2014
	Phase II	48	Leucémie lymphoïde chronique en récidive/réfractaire ou patients à haut-risque non-traités	Débuté en juin 2015
	Phase II avec escalade de dose	64	Leucémie aigüe myéloïde en récidive/réfractaire	Débuté en avril 2015
	Phase II	80	Syndrome myélodysplasique	Débuté en novembre 2015

(1) Trois bras (nivo, nivo + ipi, nivo + liri) / (2) Deux bras (elo + liri, elo + ure)

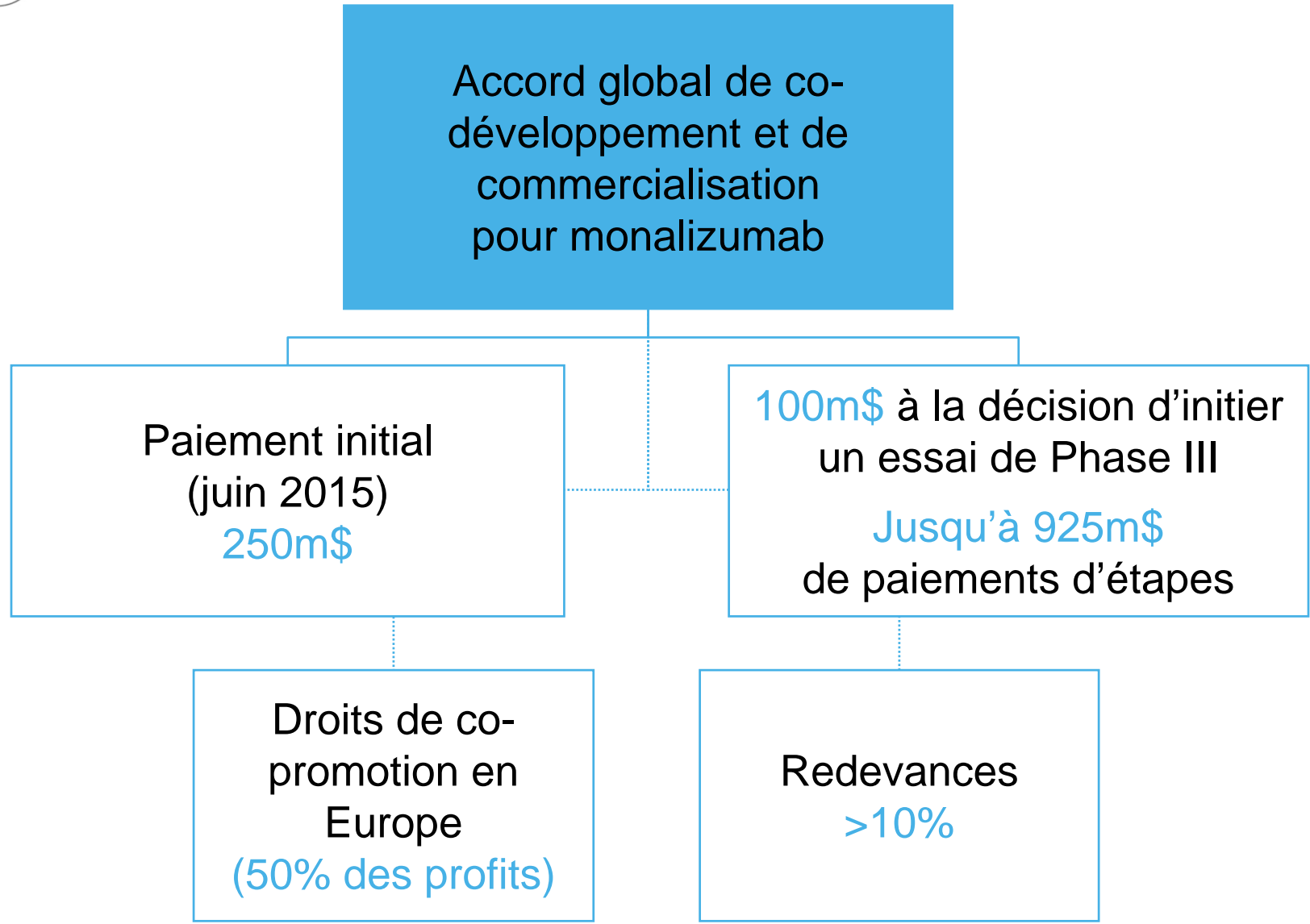


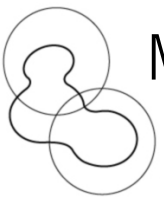
MONALIZUMAB
ANTICORPS
ANTI-NKG2A
FIRST-IN-CLASS

ACCORD DE
CO-DÉVELOPPEMENT ET
COMMERCIALISATION
AVEC ASTRAZENECA



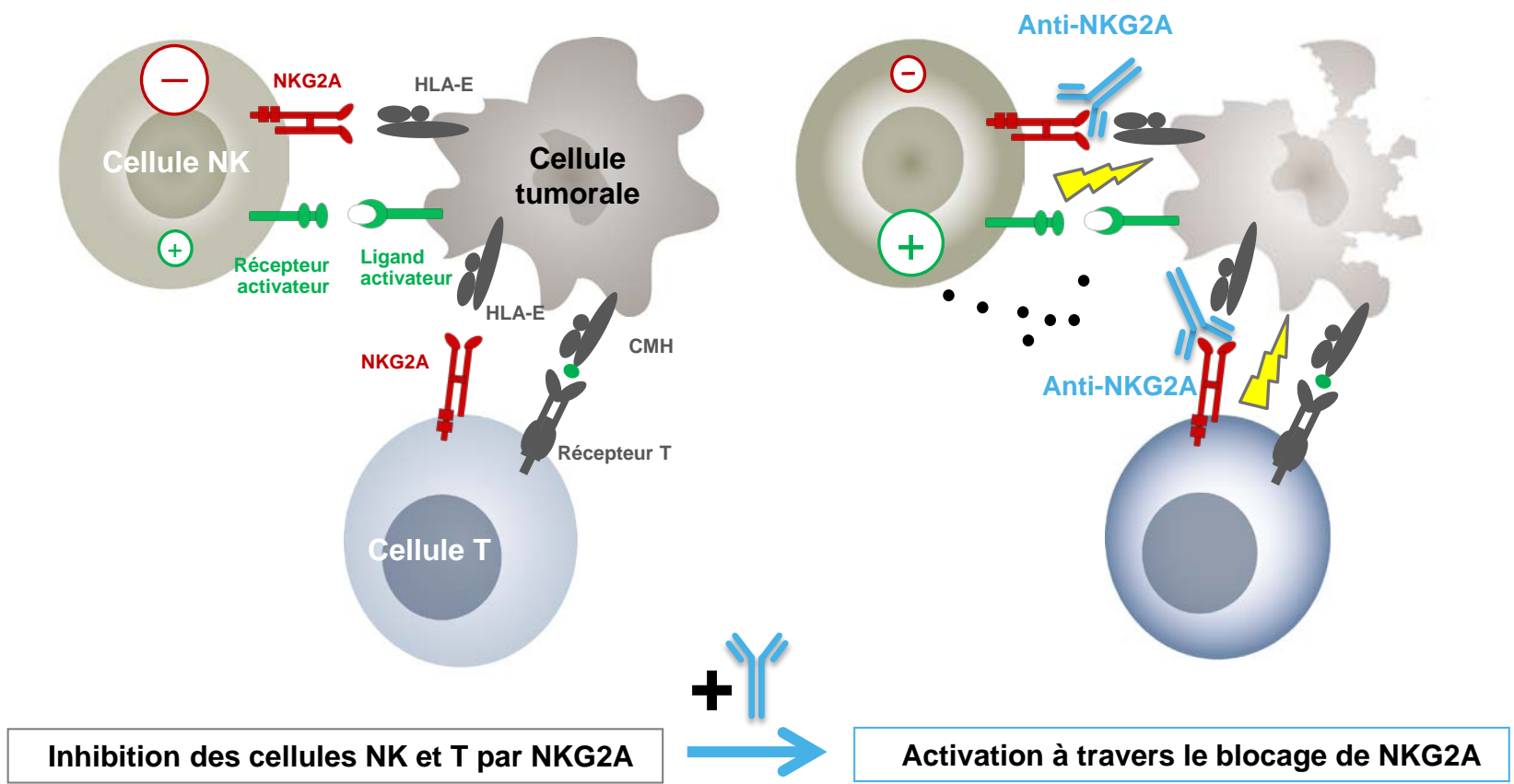
ACCORD DE CO-DÉVELOPPEMENT ET DE COMMERCIALISATION AVEC ASTRAZENECA





MONALIZUMAB (IPH2201) CIBLE NKG2A, UN RÉCEPTEUR INHIBITEUR PRÉSENT SUR LES CELLULES NK ET T CD8

- NKG2A est exprimé par certains lymphocytes NK et T cytotoxiques infiltrés dans les tumeurs





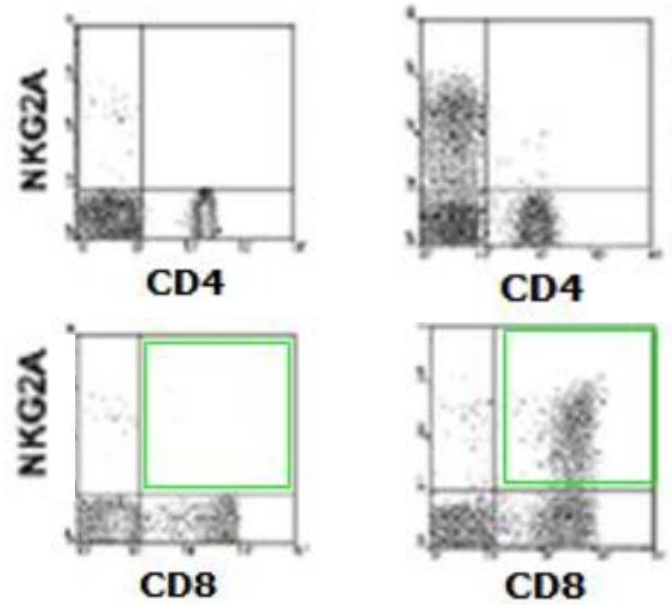
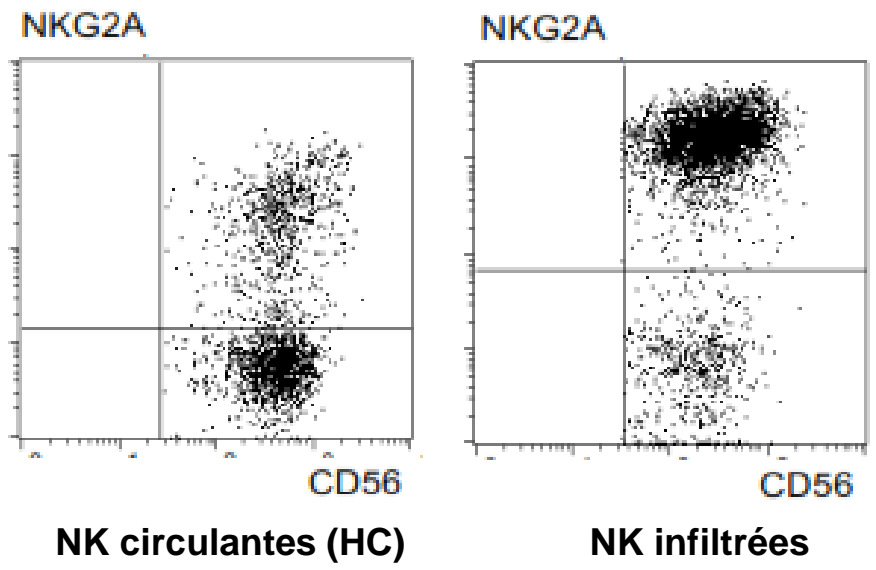
EXPRESSION DE NKG2A SUR LES LYMPHOCYTES INFILTRÉS DANS LES TUMEURS

NKG2A est surexprimé sur les cellules NK infiltrées dans les tumeurs

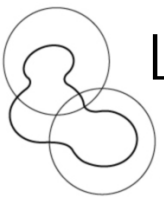
NKG2A sur les LT CD8+ infiltrant les tumeurs

Carcinome du poumon

Cancer du col de l'utérus

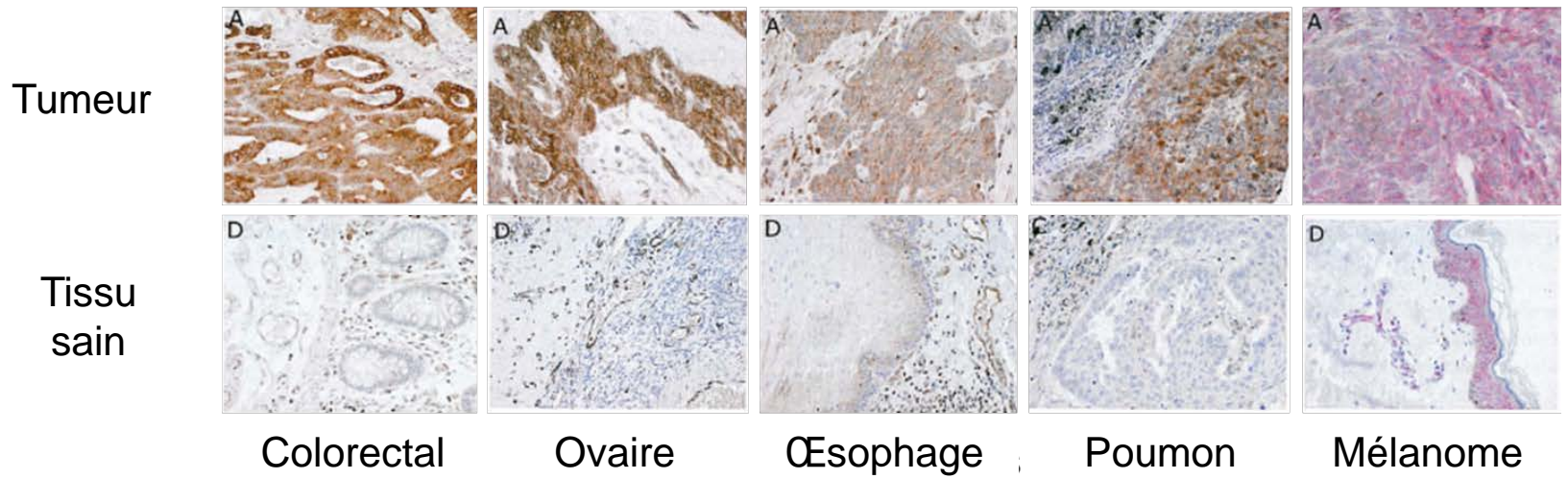


From L to R : Platonova et al. 2011, Sheu et al. 2005



LE PLAN DE DÉVELOPPEMENT CLINIQUE EST GUIDÉ PAR L'EXPRESSION DE HLA-E

- De nombreuses tumeurs surexpriment HLA-E, le ligand de NKG2A, suggérant un mécanisme majeur de l'évasion immunitaire
 - > Ovaire (>70%)¹, Tête et cou (~80%)², Colorectal (>80%), Poumon (40%), Leucémie lymphoïde chronique (>90%)³, Œsophage etc.
- Expression restreinte sur les tissus normaux



Source: 1. Gooden, *Oncolimmunol*, 2012; 2. Levy, Sycz et al. 2009; Nasman, Andersson et al. 2013, 3. Veuillen, Aurrant-Schleinitz et al. 2012



PROGRAMME DE DÉVELOPPEMENT MONALIZUMAB

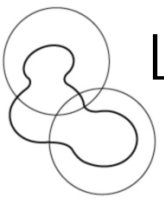
DONNÉES CLINIQUES ATTENDUS EN 2017

	STADE	PATIENTS	INDICATION	STATUT	LOCALISATION	
	Monothérapie	Phase I/II	43	Tête et cou Paramètre néo- adjuvant	Débuté en décembre 2014	Europe
	Monothérapie	Phase I/II	38	Cancer de l'ovaire de haut grade sensible ou résistant	Débuté en septembre 2015	Canada
Combinaison	Ibrutinib	Phase I/II	Jusqu'à 45	Leucémie lymphoïde chronique en récidive/réfractaire	Débuté en octobre 2015	Etats-Unis
	Cetuximab	Phase I/II	Jusqu'à 70	Tête et cou en récidive/réfractaire	Débuté en décembre 2015	Etats-Unis et Europe
	Durvalumab (anti-PD-L1)	Phase I avec extension de cohorte	Jusqu'à 208	Tumeurs solides	Débuté en février 2016	Etats-Unis et Europe



IPH4102
ANTICORPS
CYTOTOXIQUE
ANTI-KIR3DL2
FIRST-IN-CLASS

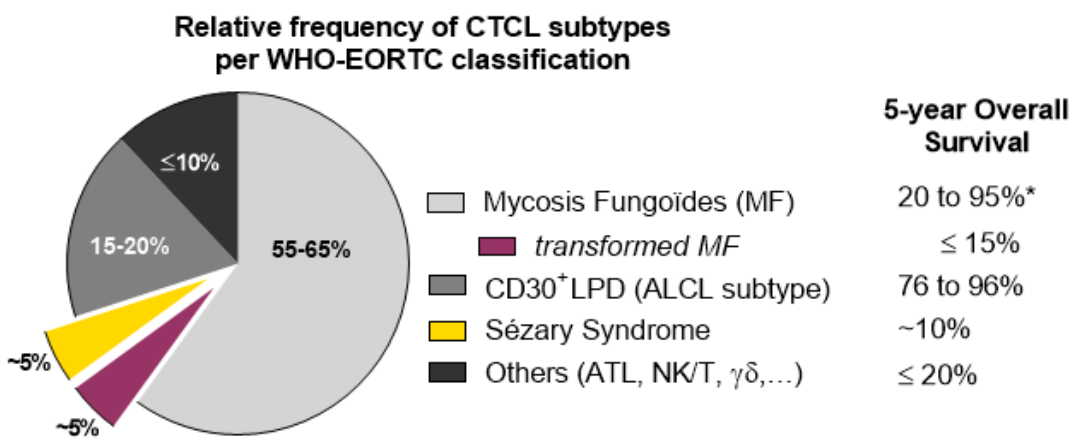
DÉVELOPPEMENT
INNATE PHARMA



LYMPHOME T CUTANÉ

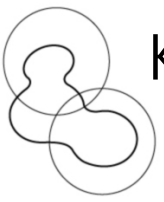
MALADIE ORPHELINE À FORT BESOIN MÉDICAL

- Les LTC sont un ensemble de lymphomes rares de lymphocytes T affectant initialement la peau
 - > ~6,000 patients en EU et US
 - > Le mycosis fongoïde (MF) et le syndrome de Sézary (SS), sa variante leucémique, sont les sous-types les plus communs des LTC
 - > La survie globale dépend en partie du sous-type de la maladie



* Depending on TNMB stage

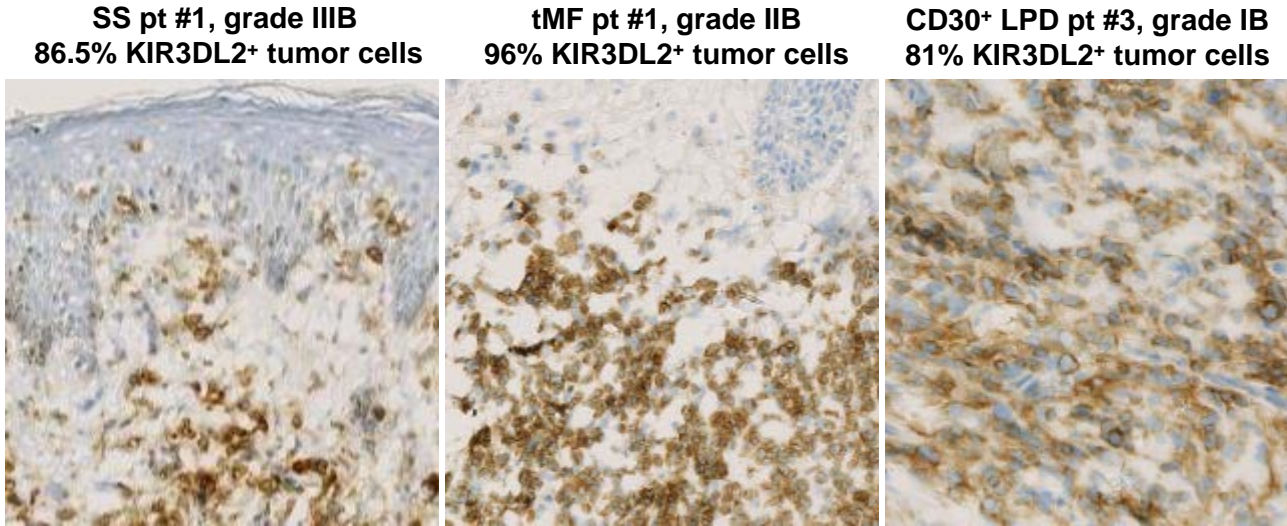
- Il n'y a pas de standard de soins dans les LTC et un besoin d'options thérapeutiques supplémentaires afin d'induire des réponses durables, en particulier dans les SS et MF transformés (MFt)



KIR3DL2 EST UN ANTIGÈNE SPÉCIFIQUE DES LYMPHOMES T CUTANÉS

- À tout stade de la maladie et sur la plupart des sous types
 - > ~65% des LTC
 - > L'expression est plus importante dans le SS, le MFt et les désordres lymphoprolifératifs CD30+ : de 80% à 100% des patients
- Expression restreinte dans les tissus normaux

Biopsies de patients colorées avec l'anticorps monoclonal anti-KIR3DL2 d'Innate Pharma

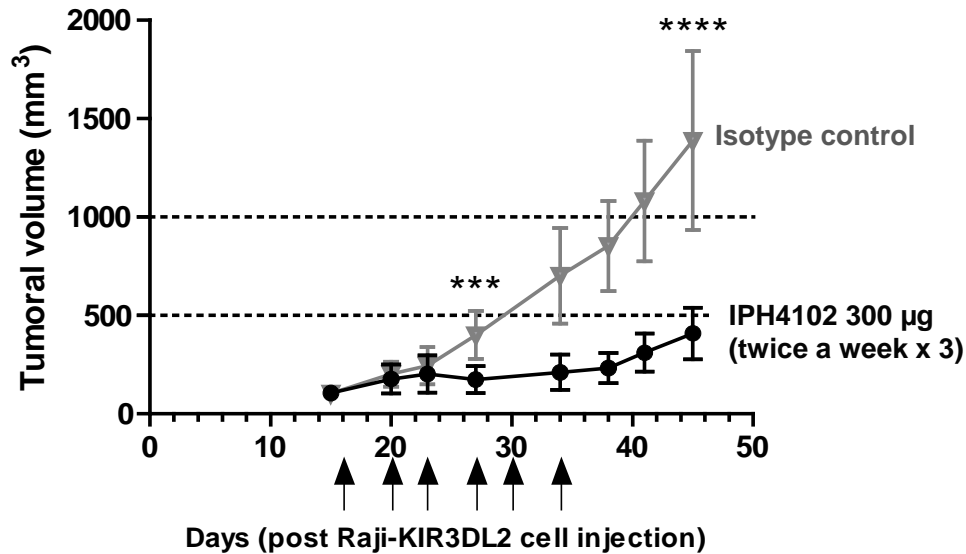




ACTIVITÉ DANS DES MODÈLES DE LYMPHOMES T CUTANÉS

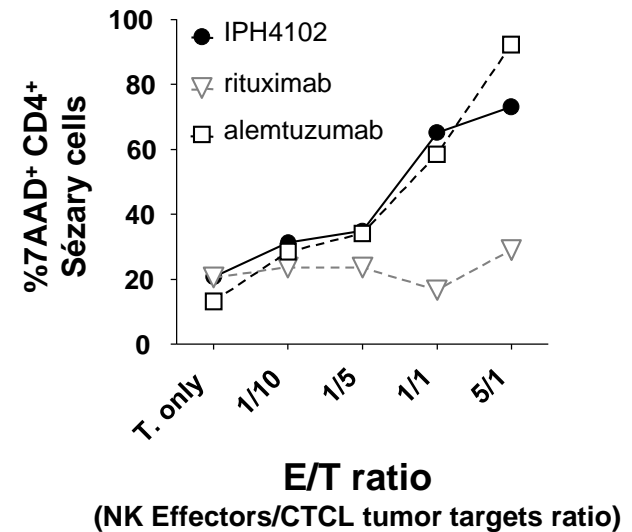
- Anticorps cytotoxique humanisé (IgG1)

RAJI-KIR3DL2 SC xenograft model



Autologous ADCC with CTCL patient cells

Patient #10 (representative of n = 15)





PHASE I DE IPH4102 DÉMARRÉ EN 2015

OBJECTIFS ET PROTOCOLE

- Escalade de dose + extension de cohorte :
 - > Escalade de dose: 10 niveaux de doses, administrations répétées de IPH4102
 - > Extension de cohorte : 2 cohortes de 10 patients chacune dans le SS et le MFt
 - Sous-types présentant l'expression de KIR3DL2 la plus robuste et le besoin médical non satisfait le plus haut
- Implication de centres experts de référence en Europe et aux Etats-Unis :
 - > St Louis Hospital, Paris (Pr M. Bagot)
 - > UMC Leiden, the Netherlands (Dr M. Vermeer)
 - > Guy's and St Thomas' Hospital, London UK (Pr S. Whittaker)
 - > Stanford U., CA, US (Pr Y. Kim)
 - > MD Anderson, Houston, TX, US (Pr M. Duvic)
 - > OSU, Columbus, OH, US (Pr P. Porcu)

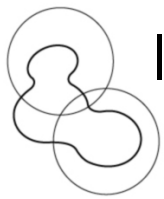
- Les premières données pour l'escalade de dose et l'extension de cohorte sont respectivement attendues à la fin de 2017 et de 2018
- IPH4102 a reçu le statut de médicament orphelin dans l'Union Européenne pour le traitement des LTC
- Pour en savoir plus, rendez-vous dans la rubrique IPH4102 de notre site :
 - > Présentations du [Pr Kim – New York, Octobre 2015](#) et du [Pr Bagot – Paris, Décembre 2015](#)



RECHERCHE

IPH43 (ANTI-
MICA/B)

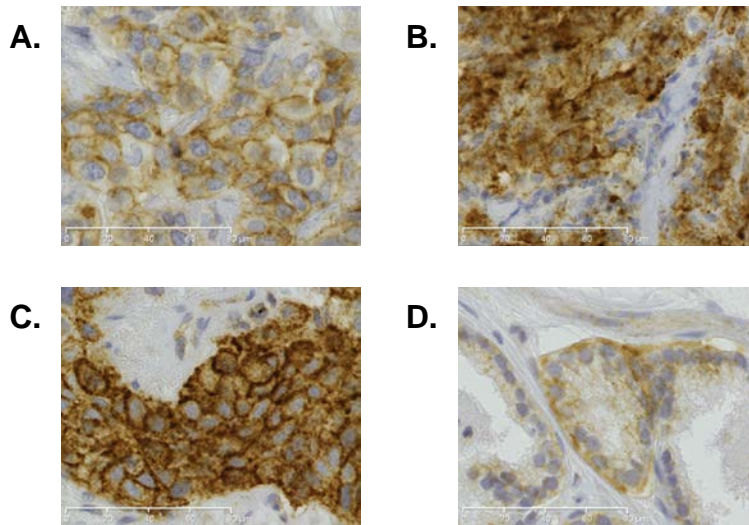
ANTI-CD39



IPH43

ANTICORPS ANTI-MICA/B « FIRST-IN-CLASS »

- MICA/B est le ligand du récepteur activateur NKG2D exprimé sur les cellules NK et certains lymphocytes T cytotoxiques. Son expression est induite lors de la transformation tumorale



Cancers	Nombre de cas positifs/Total	% Positif
A. Sein	24/29	83%
B. Colo-rectal	17/28	61%
C. Poumon	18/28	64%
D. Prostate	3/5	-

- Cependant, l'exposition chronique à MICA/B diminue l'expression de NKG2D
- MICA/B est également exprimé sur les macrophages immunosuppresseurs associés à la tumeur

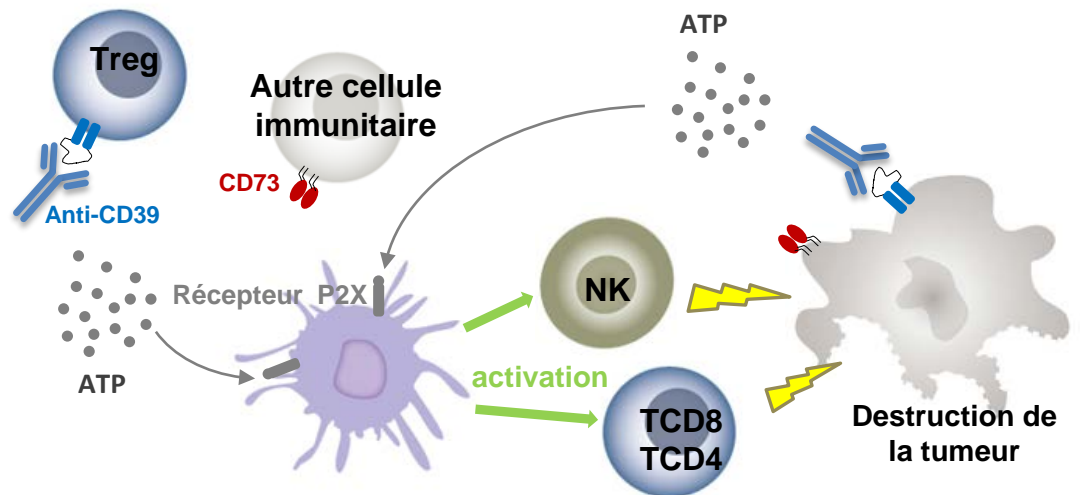
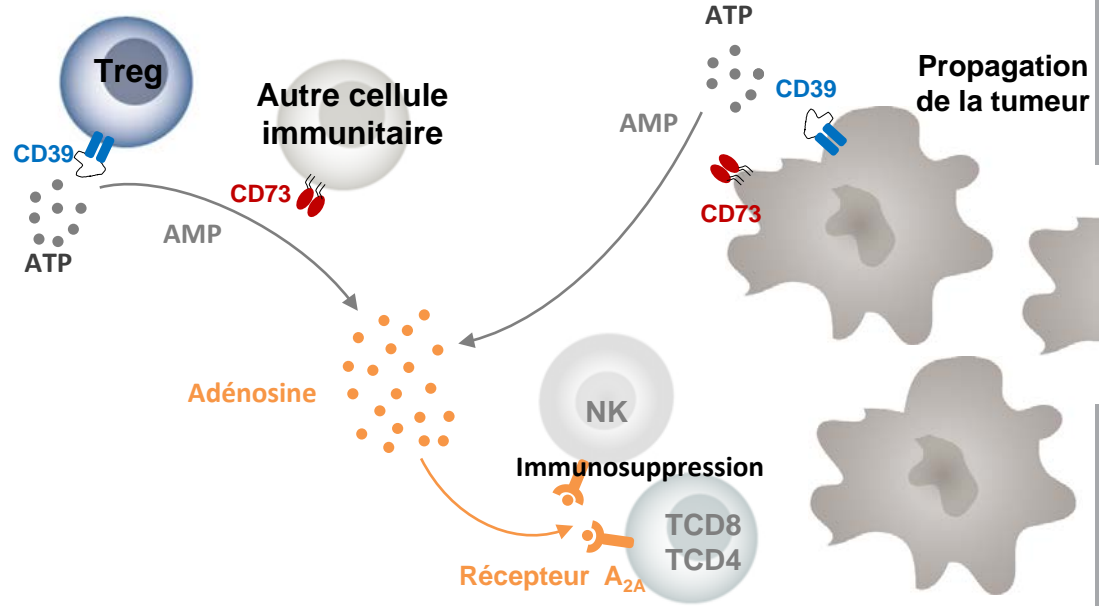
Mécanisme d'action dual : ciblage de l'antigène tumoral et immuno-modulation



PROGRAMME D'ANTICORPS INHIBITEURS DU POINT DE CONTROLE IMMUNITAIRE CD39

- CD39 est exprimé sur les lymphocytes T régulateurs et sur les cellules tumorales
 - > Participe à la dégradation de l'ATP en adénosine
 - > L'ATP promeut un environnement pro-inflammatoire.
 - > L'adénosine est immuno-suppressive

- Le blocage de CD39 pourrait stimuler l'immunité anti-tumorale dans un grand nombre de tumeurs



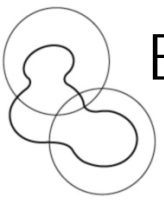


ÉLÉMENTS
FINANCIERS
ET
INFORMATION
CORPORATE



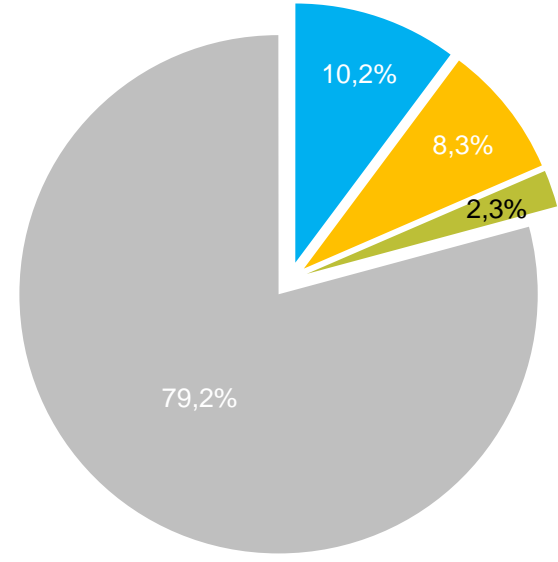
CHIFFRES CLÉS

En milliers d'euros (IFRS)	Exercice clos au 31 décembre	
	2015	2014
Produits opérationnels	25 141	7 623
Dépenses de Recherche & Développement	(29 906)	(22 671)
Frais généraux	(6 008)	(4 918)
Charges opérationnelles nettes	(35 914)	(27 589)
Résultat opérationnel / (perte)	(10 772)	(19 966)
Résultat financier net	4 066	508
Résultat net / (perte)	(6 706)	(19 647)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation (en milliers) :	53 400	50 152
Résultat net par action	(0,13)	(0,39)
	2015	2014
Trésorerie, équivalents de trésorerie et actifs financiers	273 704	69 238
Total des dettes financières	3 754	4 206



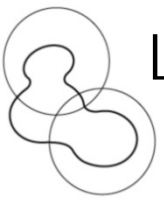
BOURSE & ACTIONNARIAT

- Cotation sur Euronext
- IPO en novembre 2006
 - > Euronext Paris: FR0010331421 – IPH
 - > ADR non-sponsorisé : INNTY
- Liquidité (en 2015)
 - > Volume moyen quotidien > 300,000
 - > 53,8 m d'actions en circulation (55,7m dilué)
- Couverture analyse:
 - > Bryan Garnier
 - > Citi
 - > Gilbert Dupont
 - > Goldman Sachs
 - > Invest Securities
 - > Leerink Partners
 - > Oddo Securities
 - > Portzamparc



- Novo Nordisk A/S*
- Bpifrance Participations*
- Management
- Other/Autre

* Actionnaires représentés au Conseil d'Administration



L'ÉQUIPE DE MANAGEMENT

**Hervé
BRAILLY**
PhD,
CEO & Co-founder

Immunotech SA,
Beckman-Coulter



**Jérôme
TIOLLIER**
PhD,
Chief Development
Officer
Pasteur Merieux
Sangstat



**Pierre
DODION**
MD, MBA,
Chief Medical
Officer
ARIAD, Pfizer,
Novartis, Aventis



**Marcel
ROZENCWEIG**
MD,
President, Innate
Pharma Inc.

BMS



**Catherine
MOUKHEIBIR**
MBA,
Sr Advisor Finance

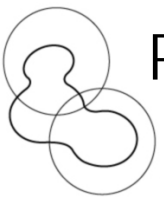
Movetis, Zeltia,
Morgan Stanley



**Nicolai
WAGTMANN**
PhD,
Chief Scientific
Officer
Novo Nordisk A/S



**Yannis
MOREL**
PhD,
Chief Business
Officer
Innate Pharma



PROCHAINS ÉVÈNEMENTS RELATION INVESTISSEURS

Résultats annuels – téléconférence
Paris, France – 18 février 2016

BAML / Group Investor Bus Trip
Paris, France – 8 mars 2016

Portzamparc Event PEA PME
Paris, France – 5 avril 2016

SmallCap Event
Paris, France – 11 et 12 avril 2016

Crédit Suisse
Conférence Global Healthcare
Londres, Royaume-Uni – 1^{er} au 2 mars 2016

Forum Oddo Biotech/Medtech
Paris, France – 31 mars 2016

Kempen & Co Healthcare
Conférence Life Sciences
Amsterdam, Pays-Bas – 7 avril 2016

AACR Annual Meeting 2016
New Orléans, États-Unis – 16 au 20 avril 2016



RELATIONS ACTIONNAIRES

Laure-Hélène Mercier
Sr Director, Investor relations

investors@innate-pharma.com

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

Fax: +33 (0)4 30 30 30 30



ANNEXES

Données sur lirilumab P 40

Données sur monalizumab P 48

Données sur d'autres produits
et technologie P 55



LIRILUMAB
ANNEXE



PHASE I AVEC LIRILUMAB

- Phase I en monothérapie dans diverses tumeurs solides et hématologiques
 - > Maladie stable, faiblement progressive ou en réponse complète
 - > Ne permet pas la mesure de la réponse tumorale
- Critère principal : tolérance ; Critères secondaires : PK/PD
- 37 patients traités, à 6 niveaux de doses différents de 0,015 mg/kg à 10 mg/kg
- Bonne tolérance, pas de toxicité limitante, dose maximale tolérée non atteinte
 - > Effets indésirables apparus après administration du traitement et liés à ce dernier les plus souvent rapportés : fatigue/asthénie, prurit, réaction liée à la perfusion, céphalées
 - > Faible incidence d'effets indésirables liés au traitement de grade 3-4
 - > Rapportés à tous les niveaux de dose, sans relation dose-effet évidente

Patients avec effets indésirables émergents pendant le traitement

Type of AEs	0.015 mg/kg (n=12)	0.3 mg/kg (n=3)	1 mg/kg (n=4)	3 mg/kg (n=12)	6 mg/kg (n=3)	10 mg/kg (n=3)	Total (n=37)
Any grade 3/4*	7 (58%)	2 (67%)	3 (75%)	9 (75%)	2 (67%)	2 (67%)	25 (68%)
Related grade 3/4	4 (33%)	0	0	2 (17%)	1 (33%)	0	7 (19%)
Any AE leading to study drug discontinuation	3 (25%)	0	1(25%)	1(8%)	0	2(67)	7 (19%)
Related AE leading to study drug discontinuation	3 (25%)	0	0	0	0	0	3 (8%)

* 7 (18.9%) = Disease progression

Source: Vey et al., ASCO 2015 poster



EXPÉRIENCE CLINIQUE AVEC IPH2101

PHASE I DANS LA LEUCÉMIE AIGUË MYÉLOÏDE (LAM)

- Patients âgés atteints de LAM en rémission complète après un traitement d'induction et de consolidation – traitement d'entretien / maintenance
 - > Escalade de dose incluant 23 patients en première rémission complète et extension de cohorte incluant 12 patients
 - > Niveaux de doses de 0,0003 à 3 mg/kg – Saturation complète des KIR aux doses ≥ 1 mg/kg
- Bonne tolérance avec des effets indésirables transitoires et d'intensité modérée. Dose maximale tolérée non atteinte. Bonne corrélation dose / concentrations sériques / occupation du récepteur KIR
 - > Résultats cliniques (2 patients de l'extension de cohorte exclus, le premier en seconde rémission complète et le second pour rechute précoce dans les 5 jours)

Dose	N*	Survie sans progression (mois)	Survie globale (mois)
<1 mg/kg	16	2,3	12,6
1-3 mg/kg	16	9,5	20,0
HR (95%CI)		0,515 (0,245; 1,081)	0,490 (0,219; 1,096)
P-value		0,075	0,076

Sources: Vey et al., Blood Sept. 21 and ASH 2013 poster



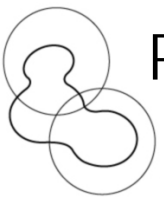
EXPÉRIENCE CLINIQUE AVEC IPH2101

PHASE I EN COMBINAISON DANS LE MYÉLOME MULTIPLE

- Escalade de dose de IPH2101 en combinaison avec lenalidomide (LEN) incluant 15 patients ayant un myélome multiple en rechute/réfractaire
 - > Thérapies antérieures: une ligne antérieure: 10 pts; 2 lignes antérieures: 5 pts; LEN en première ligne de traitement: 10 pts
- Traitement
 - > 4 cycles de IPH2101 et LEN; 5 pts ont reçus 4 cycles supplémentaires
 - > Aucune utilisation de corticostéroïdes
- Résultats
 - > Combinaison bien tolérée
 - > PK et PD de IPH2101 non affectées par la coadministration de LEN
 - > Réponse objective observée chez un tiers des patients, ayant reçus ou non LEN comme première ligne de traitement. Survie sans progression médiane de 24 mois

Meilleure réponse	Total	Dose lirilumab - LEN		
		0,2mg/kg - 10mg	0,2 mg/kg - 25mg	1 mg/kg - 25mg
VGPR	2 (13,3%)	1	0	1
PR	3 (20%)	1	1	1
MR/SD	7 (46,7%)	3	0	2

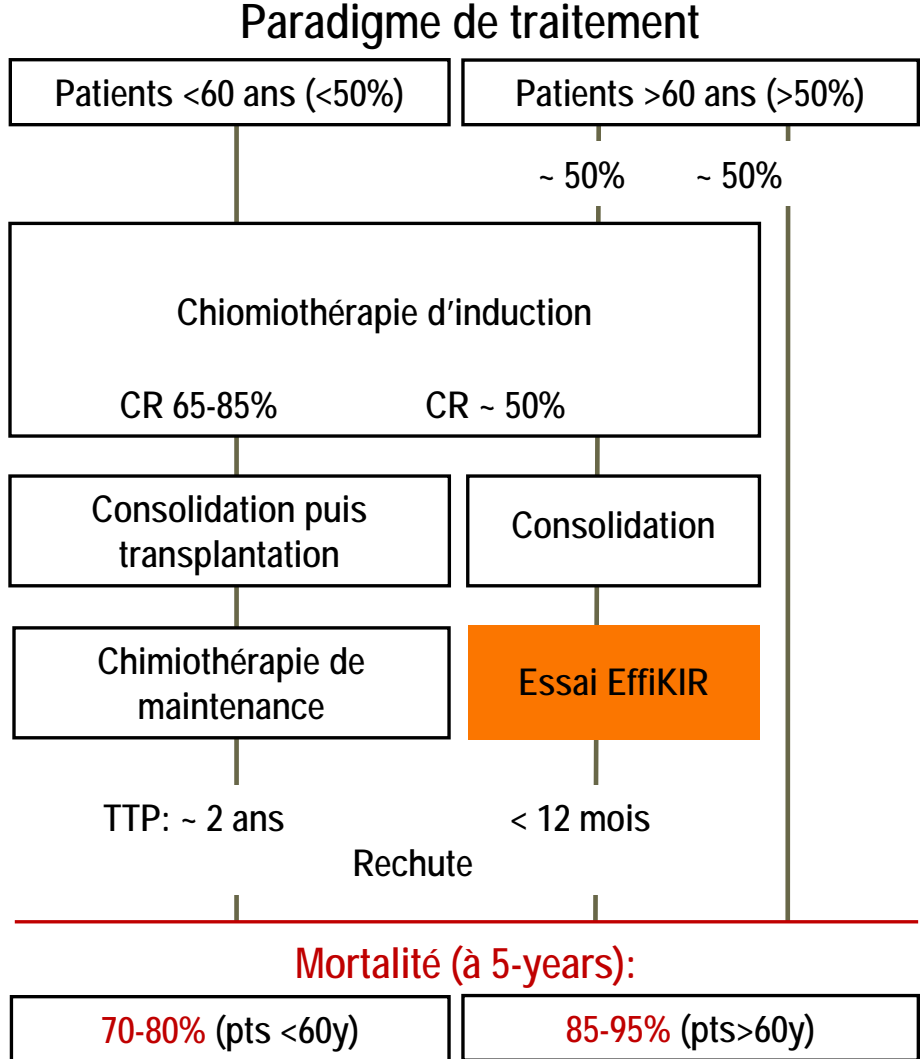
Source: Benson et al., poster ASH 2013 , Clinical Cancer Research, 2015

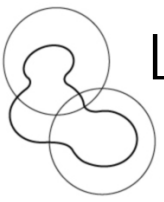


POSITIONNEMENT DE LIRILUMAB DANS LA LAM

UN BESOIN MÉDICAL FORT

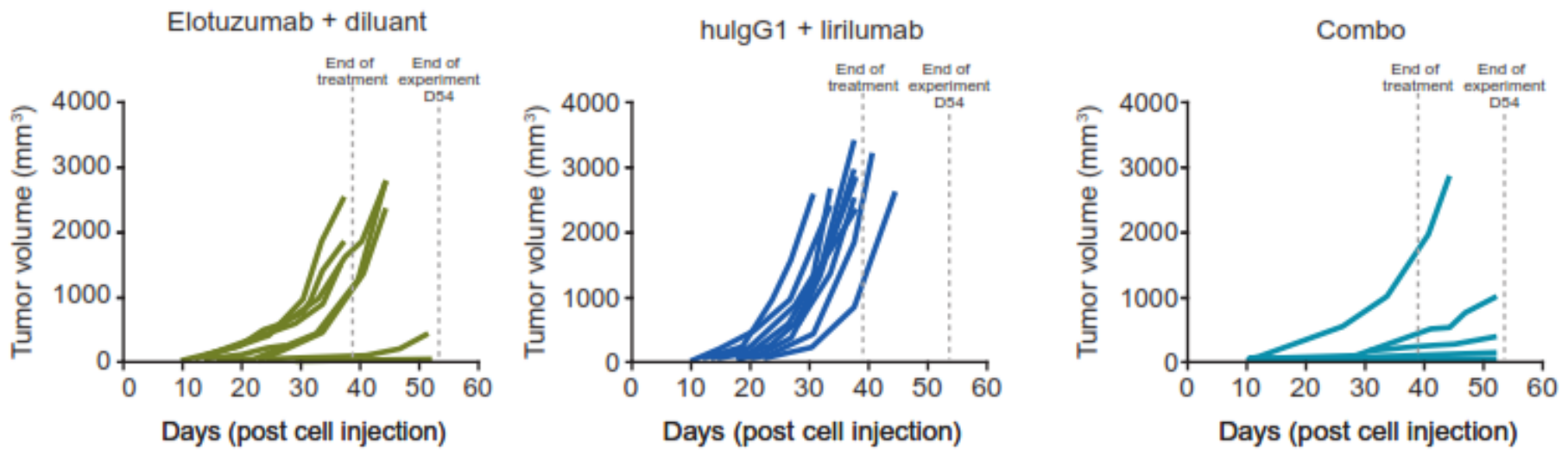
- Taux de survie à 5 ans chez les patients âgés atteints de LAM est de 5 à 15%
- Aucun standard de soin pour les patients âgés après la chimiothérapie d'induction
- Effort de développement intensif dans la LAM axée sur les patients en rechute / réfractaire
- Lirilumab testé en traitement de maintenance chez les patients âgés





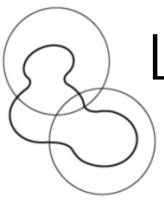
LIRILUMAB RENFORCE L'ADCC¹ DES CELLULES NK

In vivo effects of KIR blockade (lirilumab) on elotuzumab activity in xenograft tumor model²



Mice with established OPM-2 xenograft tumors (n=10, per treatment group) were treated with elotuzumab (0.5 mg/kg, biweekly from Day 11), IgG1 plus lirimab (IPH2102, 15 mg/kg, Days 11 and 24), or elotuzumab plus lirimab. Data represent tumor volume for individual animals that had tumor growth.

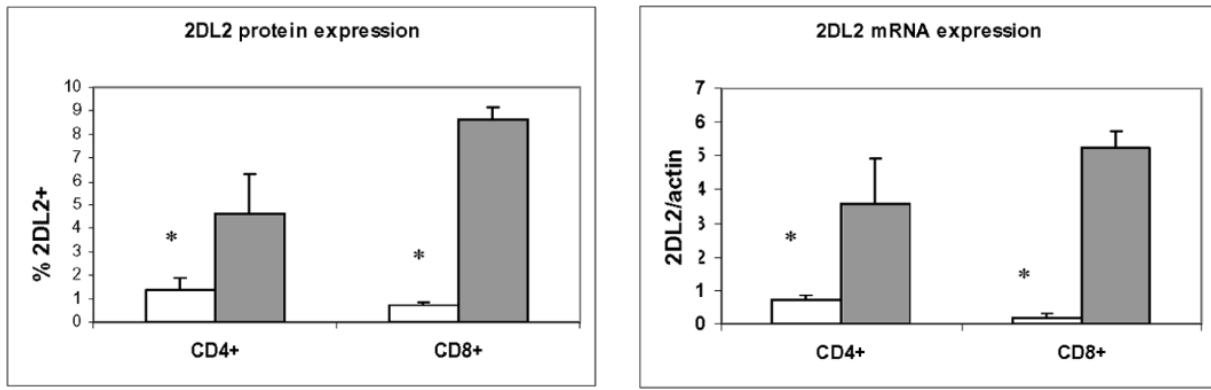
1.ADCC : Antibody Dependant Cell Cytotoxicity; 2.Robbins et al., Poster ASH 2014



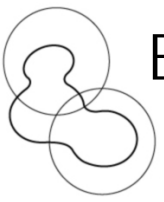
LIRILUMAB EN COMBINAISON AVEC DES AGENTS HYPOMÉTHYLANTS

- Les agents hypométhylants sont des modificateurs épigénétiques
- 2 de ces médicaments ont été approuvés :
 - > 5 azacytidine dans le syndrome myélodysplasique à haut risque (MDS) (US et EU)
 - > decitabine en traitement palliatif de la leucémie aigüe myéloïde (US uniquement)
- Ces agents régulent positivement la transcription de ligands NKG2D, MICA/B et ULBP, qui déclenchent l'activation des cellules NK¹
- Ils augmentent également l'expression de KIR2D, ce qui limite l'augmentation des fonctions anti-tumorales des cellules NK et T²

Effect of 5-azaC on T cell KIR2DL2 expression



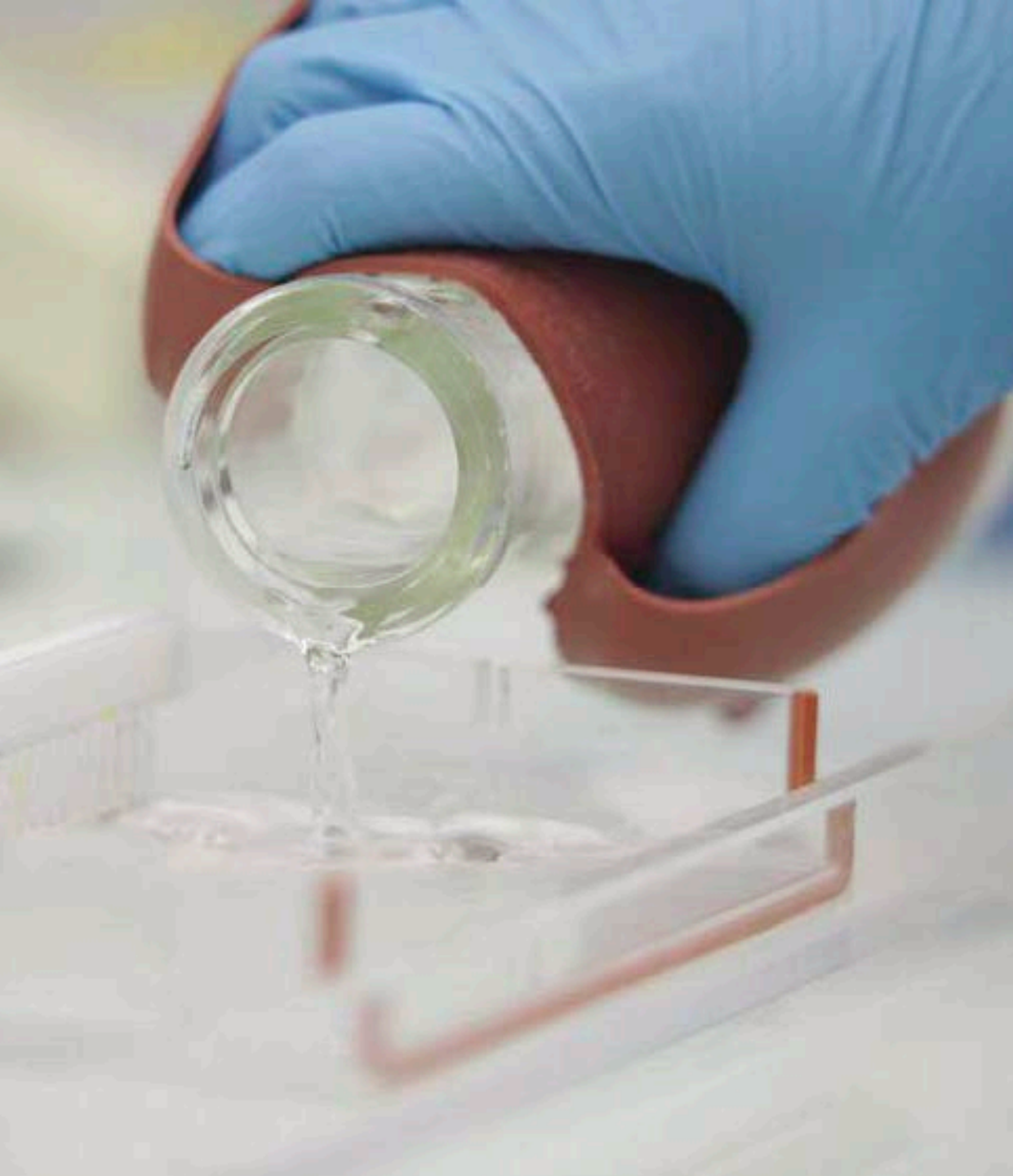
*Sohlberg et al, 2015 ; Costello et al, 2015; Gang et al, 2014; Liu et al, 2009; Rohner et al, 2007
1 Chretien, 2014; Krieg, 2013 2 Liu, 2009*



BIBLIOGRAPHIE

LIRILUMAB, ANTI-KIR

- > Curti et al., 2016. Larger size of donor alloreactive NK cell repertoire correlates with better response to NK cell immunotherapy in elderly acute myeloid leukemia patients. *Clinical Cancer Research*
- > Benson et al., 2015, A phase I trial of the anti-KIR antibody IPH2101 and lenalidomide in patients with relapsed/refractory multiple myeloma, *Clinical Cancer Research*
- > Kohrt et al., 2014. Anti-KIR antibody enhancement of anti-lymphoma activity of natural killer cells as monotherapy and in combination with anti-CD20 antibodies. *Blood*
- > Vey et al., 2012. A phase 1 trial of the anti-inhibitory KIR mAb IPH2101 for AML in CR. *Blood*
- > Vahlne et al., 2010. In vivo tumor cell rejection induced by NK cell inhibitory receptor blockade: maintained tolerance to normal cells even in the presence of IL-2. *European journal of immunology*
- > Romagne et al., 2009. Preclinical characterization of 1-7F9, a novel human anti-KIR receptor therapeutic antibody that augments natural killer-mediated killing of tumor cells. *Blood*
- > Moretta et al., 2008. Human NK cells: from HLA class I-specific killer Ig-like receptors to the therapy of acute leukemias. *Immunological reviews*
- > Ruggeri et al., 2002. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science*

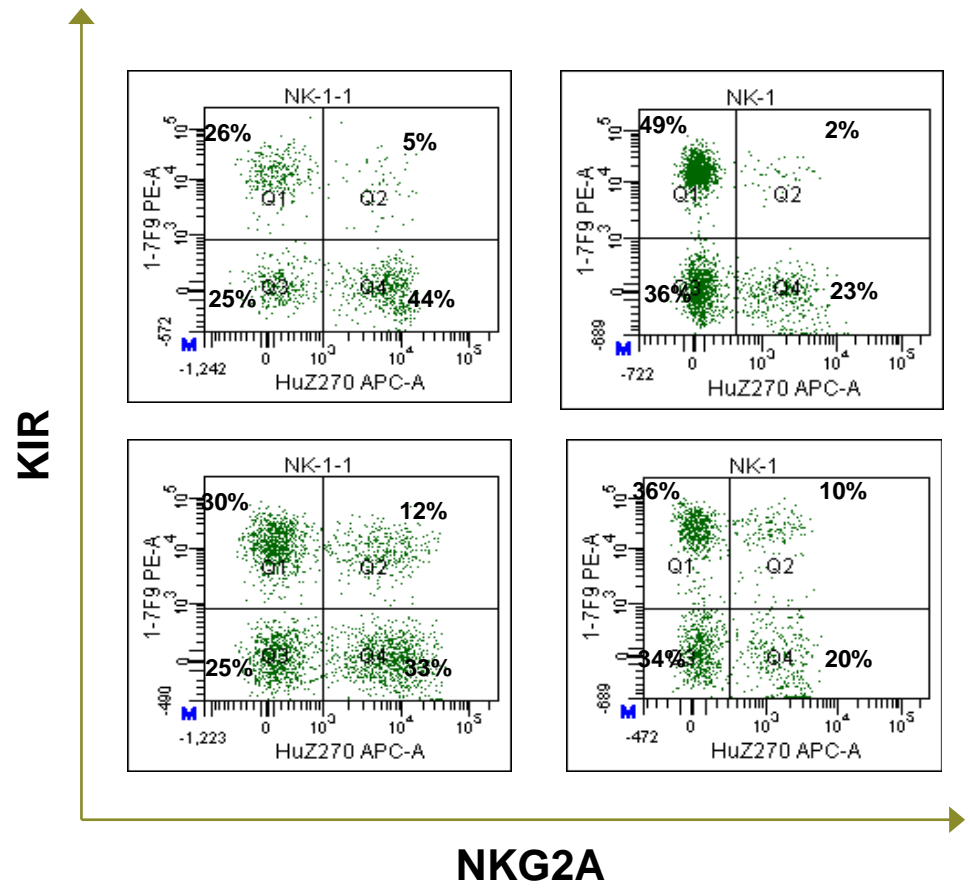


MONALIZUMAB
ANNEXE



EXPRESSION DE KIR ET NKG2A SUR DIFFÉRENTS SOUS-TYPES DE CELLULES NK

Cellules NK circulantes provenant de quatre donneurs sains (un dans chaque panel) colorées pour KIR et NKG2A

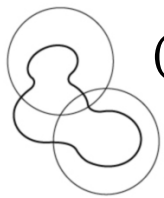




MONALIZUMAB

DONNÉES DE TOLÉRANCE ISSUE DE L'ESSAI DE PHASE I

- Bon profil de tolérance en Phase I
 - > Escalade de dose chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR)
 - 92 pts, PR de gravité légère à modérée, traités à de faibles doses de méthotrexate
 - Administration intra-veineuse: dose unique (jusqu'à 10 mg/kg) et sous-cutanée: doses uniques et multiples (jusqu'à 4 mg/kg)
 - Pas problème de tolérance identifiés, dose maximale tolérée non atteinte, pas de toxicité limitante (DLT)
-
- Finalisée en 2014



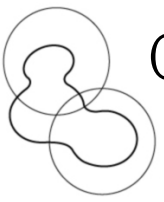
CANCER DE LA TÊTE ET DU COU

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS LA MALADIE LOCALEMENT AVANCÉE

- Sixième cancer le plus fréquent dans le monde¹, (estimation)
 - > 650 000 cas et 200 000 décès /an dans le monde, cancer le plus fréquent en Asie
 - > Au moment du diagnostic, 60% des patients ont une maladie localement avancée; lorsque métastatique et/ou en rechute après un traitement initial, généralement incurable
- Standard de soin dans les maladies localement avancées :
 - > Chirurgie et chimio-radiothérapie à base de cisplatine²
 - > La majorité des patients développent des récurrences locales et/ou régionales
 - > Métastases chez 20 à 30% des patients³
 - > Survie à un an après chirurgie ± 80% / Survie sans maladie et survie globale des patients opérés ≤ 50-60%^{4, 5}
- Standard de soin pour un cancer de la tête et du cou en rechute ou métastatique :
 - > Cetuximab est la seule thérapie ciblée approuvée aux Etats-Unis et en Europe
 - > En monothérapie dans cette population, il produit une activité anti-tumorale modeste (9 à 13% de taux de réponse, médiane de progression de 70 à 105 jours)^{8, 9}

- HLA-E est exprimé chez environ 80% des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou⁷
- Les lymphocytes infiltrant la tumeur expriment NKG2A⁶
- L'activation des cellules NK dans le cancer de la tête et du cou est améliorée par monalizumab⁷
- Monalizumab pourrait améliorer l'ADCC de cetuximab

1. *Globocan Project Geneva: WHO, 2010*; 2. *ESMO Guidelines; Gregoire V, Ann Oncol 2010*; 3. *Marur S, Mayo Clin Proc 2008*; 4. *Licitra, Grandi et al. 2003*; 5. *Zhong, Zhang et al. 2013*, 6. *Katou F, Cancer Res 2007*; 7. *Levy, Sycz et al. 2009*; *Nasman, Andersson et al. 2013*; 8. *Vermorken, Trigo et al. 2007* 9. *Seiwert, Fayette et al. 2014*



CANCER DE L'OVAIRE

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS LA MALADIE LOCALEMENT AVANCÉE

- 5^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme le monde et 1^{ère} cause de décès de cancers gynécologiques
 - > 21 290 nouveaux cas estimés aux États-Unis en 2015 (incidence globale: 12/100 000)
- Le cancer ovarien de haut grade est le sous-type le plus fréquent (60%)
- Standard de soin :
 - > Nouveaux cas : chirurgie lourde et chimiothérapie multi-agents
 - > En cas de rechute précoce (résistant aux sels de platine) : chimiothérapie de rattrapage
 - > En cas de rechute tardive (sensible aux sels de platine) : deuxième essai de chimiothérapie à base de platine
- Les traitements restent inefficaces pour la majorité des patientes ayant une maladie à un stade avancée (stades III et IV).
 - > Le taux de survie globale à cinq ans est de ~ 30%
- HLA- E est fréquemment surexprimé chez 70 à 80 % des patientes atteintes du cancer de l'ovaire ; cette surexpression est un facteur de mauvais pronostic dans les tumeurs gynécologiques.
- La présence de lymphocytes infiltrant la tumeur est corrélée avec un pronostic favorable



LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC)

TRAITEMENT DES LLC EN RÉCIDIVE OU RÉFRACTAIRES

- Forme la plus fréquente de leucémie (~25%)
 - > Incidence globale : 15 720 nouveaux cas en 2014 aux Etats-Unis, entraînant 4 600 décès (Siegel, Ma et al., 2014)
 - > Âge médian au diagnostic : 70 ans pour les hommes et 74 ans pour les femmes
 - Le principal traitement de première ligne est multi-agents
 - > Par exemple : fludarabine – cyclophosphamide – rituximab [“FCR”] ou bendamustine - rituximab [“BR”]
 - Ibrutinib (approuvé en 2014)
 - > Traitement des patients présentant une LLC et ayant reçu au moins une ligne de thérapie et des patients présentant une CLL avec une délétion 17p, sans restriction sur la ligne de thérapie
 - > La plupart des réponses à ibrutinib sont partielles
- HLA- E est exprimé chez quasiment tous les patients présentant une LLC, à des niveaux supérieurs à ceux observés sur les lymphocytes B normaux
 - Ibrutinib crée un environnement pro-inflammatoire favorable ; il pourrait en résulter une synergie avec l'action immunomodulatrice de monalizumab

(Veuillen, Aurran-Schleinitz et al. 2012)



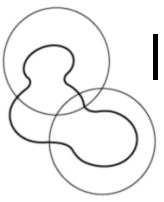
BIBLIOGRAPHIE

MONALIZUMAB, ANTI-NKG2A

- > Wieten et al., 2014 Clinical and immunological significance of HLA-E in stem cell transplantation and cancer. *Tissue Antigen*
- > Zeestraten et al., 2014. Combined analysis of HLA class I, HLA-E and HLA-G predicts prognosis in colon cancer patients. *British Journal of Cancer*
- > Gooden et al., 2011. HLA-E expression by gynecological cancers restrains tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes. *PNAS*
- > Mamessier et al., 2011. Human breast cancer cells enhance self tolerance by promoting evasion from NK cell antitumor immunity. *The Journal of clinical investigation*
- > Silva et al., 2011. Expression of the nonclassical HLA-G and HLA-E molecules in laryngeal lesions as biomarkers of tumors invasiveness. *Histology and Histopathology*
- > Godal et al., 2010. NK cell killing of AML and ALL blasts by killer cell Ig-like receptor-negative NK cells after NKG2A and LIR-1 blockade. *Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*
- > Levy et al., 2009. Cetuximab-mediated cellular cytotoxicity is inhibited by HLA-E membrane expression in colon cancer cells. *Innate immunity*
- > Levy et al., 2008. HLA-E protein is overexpressed in primary human colorectal cancer. *International j.oncology*
- > Derre et al., 2006. Expression and release of HLA-E by melanoma cells and melanocytes: potential impact on the response of cytotoxic effector cells. *J Immunol*
- > Gunturi et al., 2005. The role of TCR stimulation and TGF-beta in controlling the expression of CD94/NKG2A receptors on CD8 T cells. *European journal of immunology*
- > Nguyen et al., 2005. NK-cell reconstitution after haploidentical hematopoietic stem-cell transplantations: immaturity of NK cells and inhibitory effect of NKG2A override GvL effect. *Blood*
- > Malmberg et al., 2002. IFN-gamma protects short-term ovarian carcinoma cell lines from CTL lysis via a CD94/NKG2A-dependant mechanism. *J. Clin Invest*



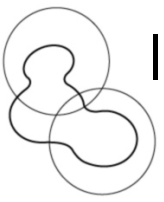
AUTRES
PRODUITS ET
TECHNOLOGIE



IPH33, ACTIF PRÉCLINIQUE PROPRIÉTAIRE

ANTICORPS MONOCLONAL BLOQUANT LES RÉCEPTEURS TLR3

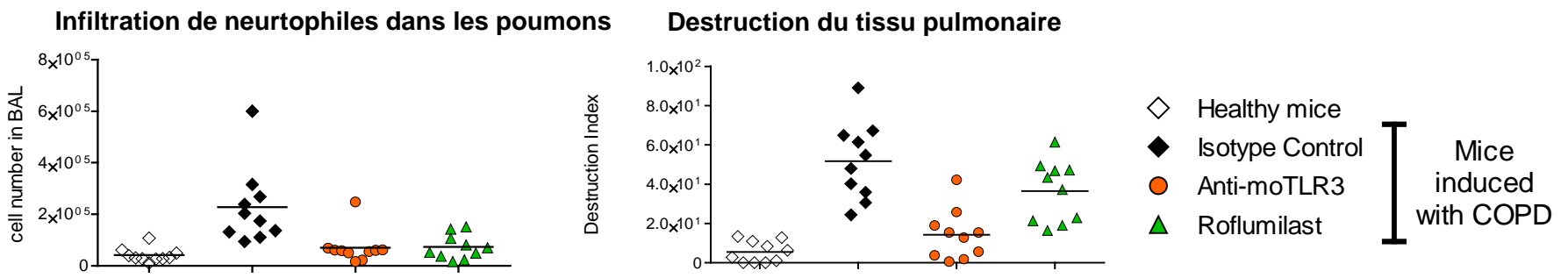
- Le blocage de TLR3 vise à prévenir la production de cytokines inflammatoires, en amont des traitements actuels
 - > Inducteur majeur d'IFN de type I et de cytokines inflammatoires (IL-6, TNF)
 - > Surexpression sur des cellules épithéliales inflammatoires
 - Les anticorps anti-TLR3 humanisés d'Innate Pharma :
 - > Sont internalisés spécifiquement par les cellules exprimant le récepteur et bloquent efficacement le signal induit par le TLR3
 - > Cette stratégie anti-TLR3 a montré une activité dans des modèles souris de broncho-pneumopathie chronique obstructive et de colite
 - > Cette activité se compare favorablement avec celle d'agents anti-inflammatoires approuvés
 - Un programme d'anticorps anti-TLR3 en Phase II d'essai clinique chez Centocor / J&J
 - > Propriété intellectuelle différenciée
- Large spectre de maladies inflammatoires chroniques potentielles
 - Actuellement en validation pré-clinique - **Prochaine étape : partenariat**



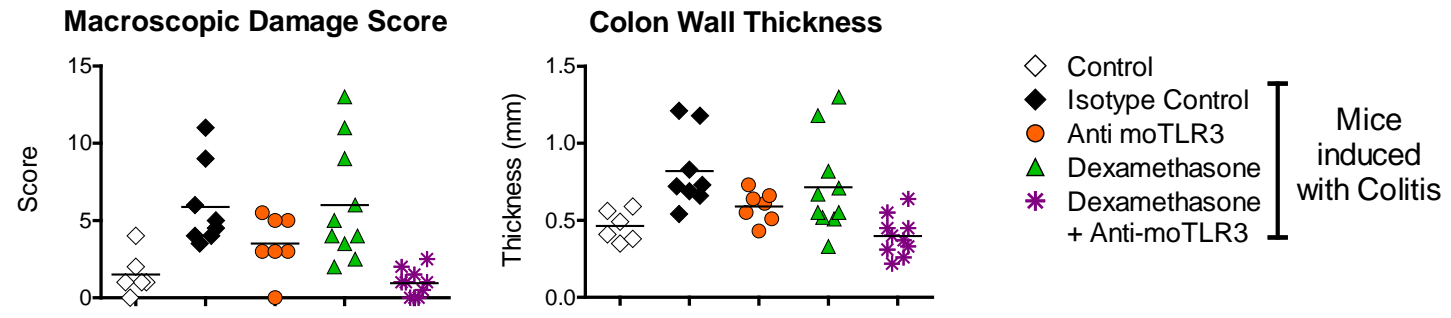
IPH33, ACTIF PRÉCLINIQUE PROPRIÉTAIRE

ANTICORPS MONOCLONAL BLOQUANT LES RÉCEPTEURS TLR3

- Modèle de COPD induite par LPS+Elastase



- Modèle de souris de colite induite par TNBS





BIBLIOGRAPHIE

IPH4102, IPH43 & IPH33

IPH4102, anti-KIR3DL2

- > Sicard et al., 2014. IPH4102, a Humanized KIR3DL2 Antibody with Potent Activity against Cutaneous T-cell Lymphoma. *Cancer Research*
- > Bouaziz et al., 2010. Absolute CD3+ CD158k+ lymphocyte count is reliable and more sensitive than cytomorphology to evaluate blood tumour burden in Sezary syndrome. *The British journal of dermatology*
- > Bagot et al., 2001. CD4(+) cutaneous T-cell lymphoma cells express the p140-killer cell immunoglobulin-like receptor. *Blood*
- > Bagot, http://innate-pharma.com/sites/default/files/150926_eortc_bagot_neil_smith_0.pdf

IPH43, anti-MICA

- > Deng et al, 2015. A shed NKG2D ligand that promotes natural killer cell activation and tumor rejection. *Science*
- > Xiao et al, 2015. Soluble NKG2D ligand promotes MDSC expansion and skews macrophage to the alternatively activated phenotype. *J. Hematology & Oncology*.
- > Crane et al, 2014. Immune evasion mediated by tumor-derived lactate dehydrogenase induction of NKG2D ligands on myeloid cells in glioblastoma patients. *PNAS*.
- > Champsaur, M., and L.L. Lanier. 2010. Effect of NKG2D ligand expression on host immune responses. *Immunological reviews*
- > Holdenrieder et al., 2006. Soluble MICA in malignant diseases. *International journal of cancer*.
- > Bauer et al., 1999. Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. *Science*

IPH33, anti-TLR3

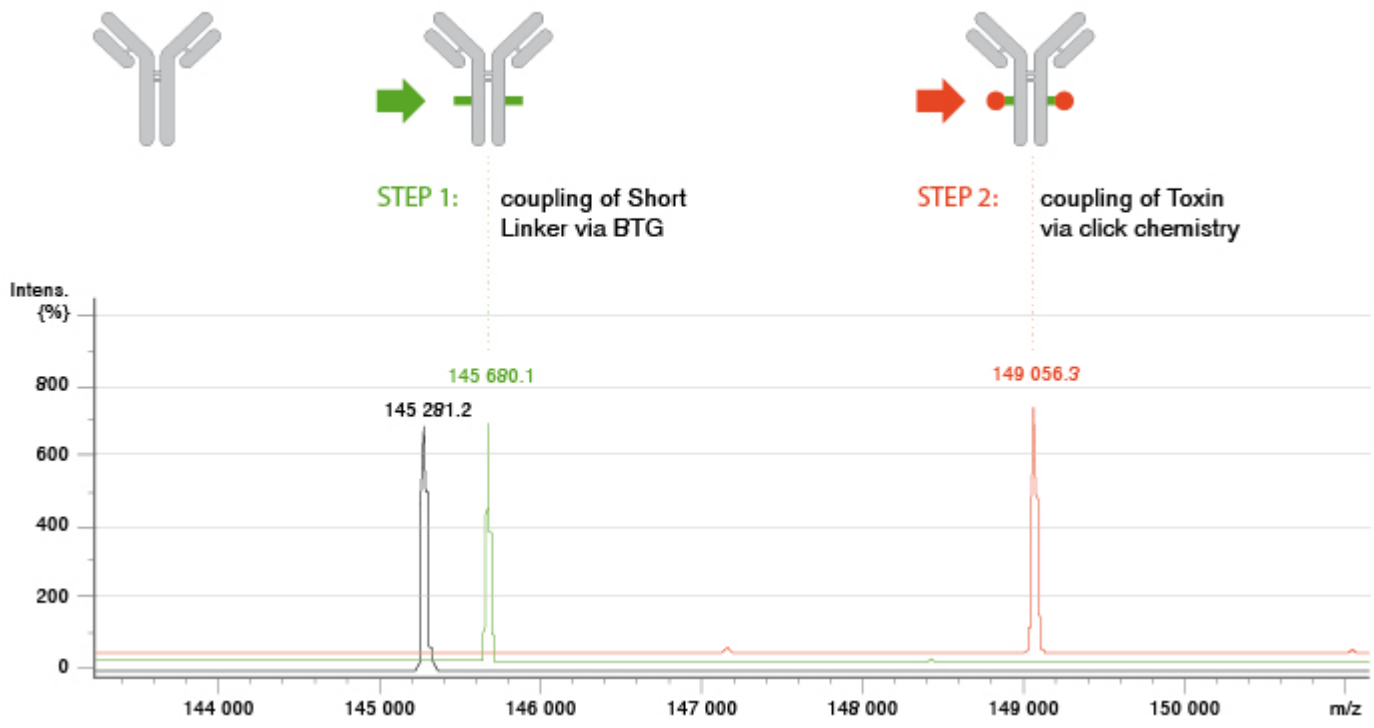
- > Cavassani et al., 2008. TLR3 is an endogenous sensor of tissue necrosis during acute inflammatory events. *The Journal of experimental medicine*
- > Le Goffic et al., 2007. Cutting Edge: Influenza A virus activates TLR3-dependent inflammatory and RIG-I-dependent antiviral responses in human lung epithelial cells. *J Immunol*.

Découverte, anti-CD39

- > Bastid et al., 2015 . Inhibition of CD39 enzymatic function at the surface of tumor cells alleviates their immunosuppressive activity *Cancer Immuno Res*.

TECHNOLOGIE PROPRIÉTAIRE DE COUPLAGE D'ANTICORPS CONJUGAISON SITE-SPÉCIFIQUE POUR DES ADC HOMOGÈNES

- Nouvelle technologie de couplage permettant de générer des anticorps couplés à des toxines (ADC) homogènes
- Obtention d'un ratio anticorps / toxine exact de 2:1 ou 4:1

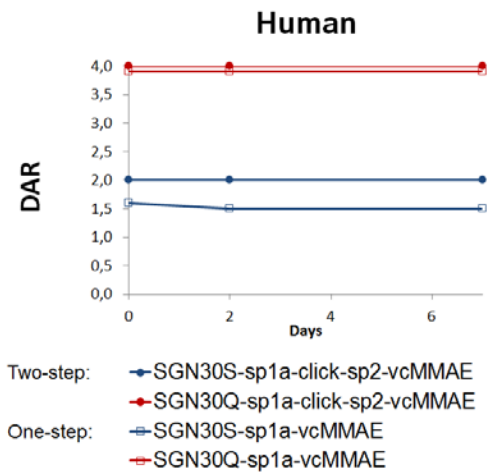




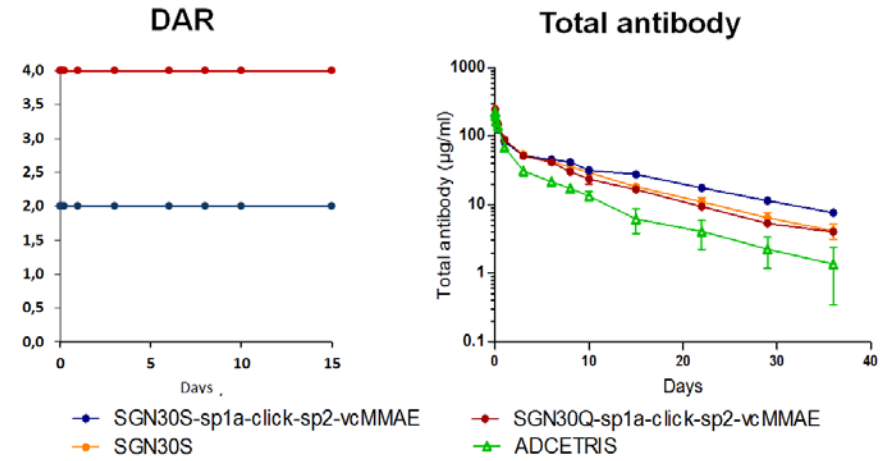
TECHNOLOGIE PROPRIÉTAIRE DE COUPLAGE D'ANTICORPS CONJUGAISON SITE-SPÉCIFIQUE POUR DES ADC HOMOGÈNES

- Stabilité *in vivo*, sans variation du ratio anticorps/toxine sur deux semaines
- Bonne absorption tumorale et absorption non spécifique limitée
- Efficacité validée dans des modèles précliniques

Stability in Plasma Over One Week



Pharmacokinetics in Rat

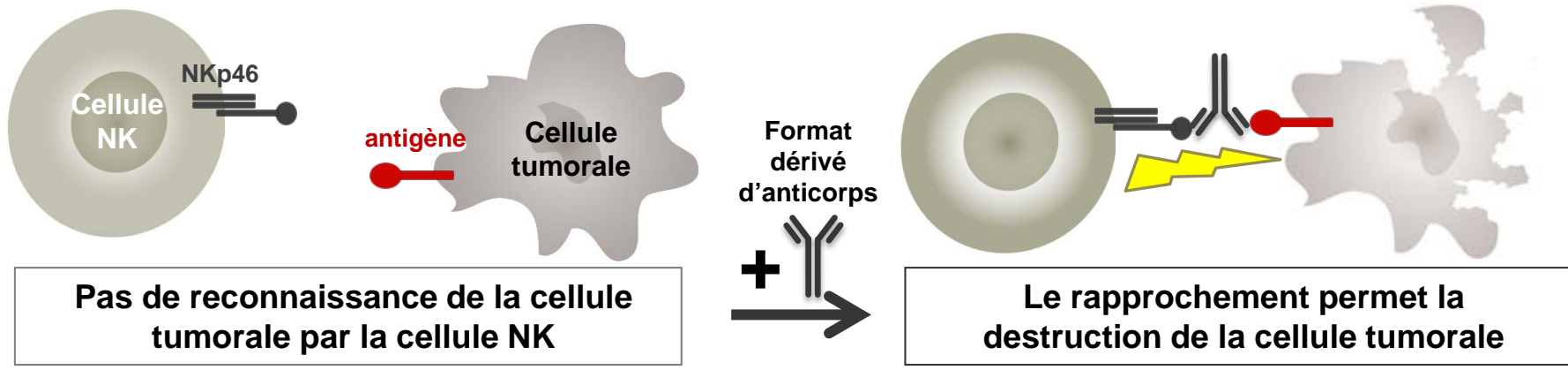


- Peut être utilisé pour un large spectre d'antigènes cibles et peut accueillir diverses toxines
- Opportunité d'extension du portefeuille et de partenariats tels que la collaboration avec Sanofi



TECHNOLOGIE ANTICORPS BISPECIFIQUES ENGAGEANT LES CELLULES NK

- Technologie innovante d'anticorps bispécifiques engageant les cellules NK pour détruire les cellules tumorales par le récepteur NKp46
- NKp46 est un récepteur activateur exprimé par toutes les cellules NK
- Recruter et rapprocher les cellules NK déclenchent leur dégranulation et la destruction des cellules tumorales



Opportunités d'extension du portefeuille propriétaire et de partenariats

Accord de collaboration et de licence avec Sanofi

- Jusqu'à deux candidats bispécifiques utilisant la technologie d'IPH et les formats d'anticorps bispécifiques propriétaires et les cibles tumorales de Sanofi
- IPH est éligible à des paiements d'étapes pouvant atteindre 400m€ ainsi qu'à des redevances assises sur les ventes nettes