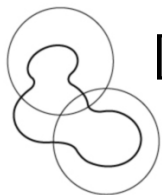


# PRÉSENTATION DE LA SOCIÉTÉ

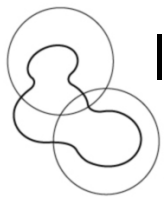
1<sup>ER</sup> TRIMESTRE 2015





# 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](http://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

- Leader en pharmacologie de l'immunité innée
- Portefeuille d'anticorps immunomodulateur « first-in-class »
- Spécialisation en immuno – oncologie
- Potentiel de développement dans l'inflammation chronique



# AVANCÉES 2014 / PERSPECTIVES 2015

## **Lirilumab**

- Essais en cours:
  - > Phase II EffiKIR
  - > Combinaison dans des tumeurs solides
- 2 nouveaux essais en combinaisons dans des cancers hématologiques



**Lirilumab: premiers résultats attendus en 2015**

## **IPH2201**

- Acquisition des droits de IPH2201
- Premier patient en Phase II



**IPH2201: déploiement des essais de Phase II**

## **IPH4102**

- Statut de médicament orphelin dans l'Union Européenne



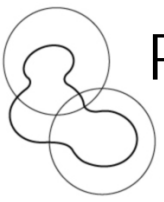
**IPH4102: entrée en Phase I**

## **Corporate**

- €70m levés auprès d'investisseurs spécialisés
- Équipe clinique élargie



**Croissance du portefeuille**



# PORTEFEUILLE DE CANDIDAT-MÉDICAMENTS

	PROGRAMME	CIBLE	DESIGN DES ESSAIS	AVANCEMENT
	<b>Lirilumab</b> (IPH2102/BMS-986015)  licencié à <b>Bristol-Myers Squibb</b>	<b>KIR2DL1,2,3</b>	Leucémie aiguë myéloïde Monothérapie	Phase II randomisée
			Tumeurs solides et hématologiques Combinaisons multiples	3 Phase I
	<b>IPH2201</b>	<b>NKG2A</b>	Cancer de la tête et du cou	Phase II
	<b>IPH4102</b>	<b>KIR3DL2</b>	Lymphomes T cutanés	Phase I Démarrage en 2015
	<b>IPH33</b>	<b>TLR3</b>	Inflammation / Auto-immunité	Préclinique
	<b>IPH43</b>	<b>MICA</b>	Cancer	Préclinique
	<b>Autres</b>	<b>Confidentiel</b>	Cancer / Inflammation	Préclinique



# ANTICORPS IMMUNOMODULATEURS EN CLINIQUE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER

Inhibiteurs  
de points de contrôle

CIBLE	PHASE I	PHASE II	PHASE III	COMMERCIALISATION
CTLA-4		AZN		BMS
PD-1	AZN			BMS/ONO, Merck
PD-L1	BMS	Pfizer/Merck KGaA	Roche, AZN	
KIR		IPH/BMS		
NKG2A		IPH		
LAG-3	BMS			

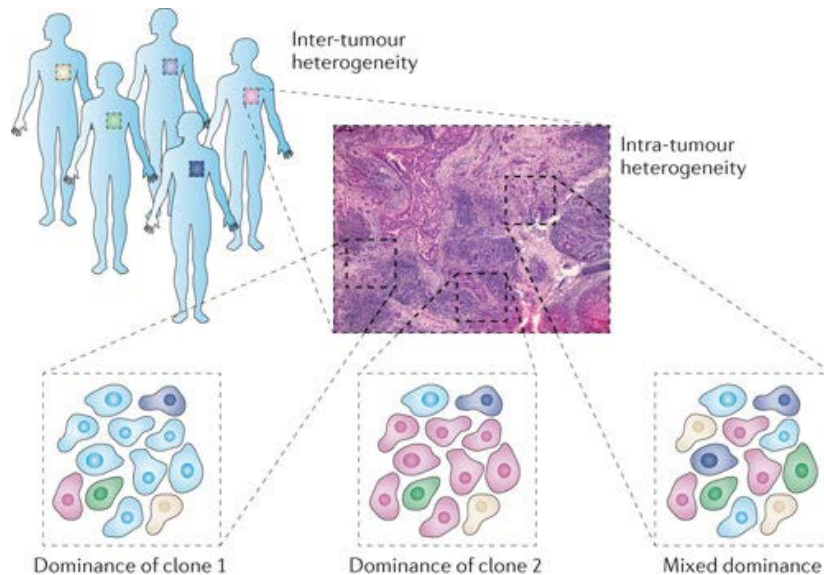
Activateurs  
de points de contrôle

CD137	Pfizer, BMS			
B7-H3	Servier/MGNX			
CD40	Roche			
OX40	AZN, Roche			
GITR	GITR Inc, Merck			
CD27	Celldex			



# PROPOSITION DE VALEUR DES AGENTS THÉRAPEUTIQUES « FIRST-IN-CLASS » EN IMMUNO-ONCOLOGIE

- L'hétérogénéité entre les cancers, entre les patients ou intra-tumorale, ouvre des opportunités de différenciation pour de nouveaux agents thérapeutiques.



Nature Reviews | Cancer



- Stratification des patients
- Combinaisons thérapeutiques

- De multiples agents sont nécessaires pour cibler une large population de patients et maximiser les résultats
  - > Les anticorps développés par IPH ciblent une partie inexploitée du système immunitaire
  - > L'activation des cellules NK devrait être associée à une très bonne tolérance

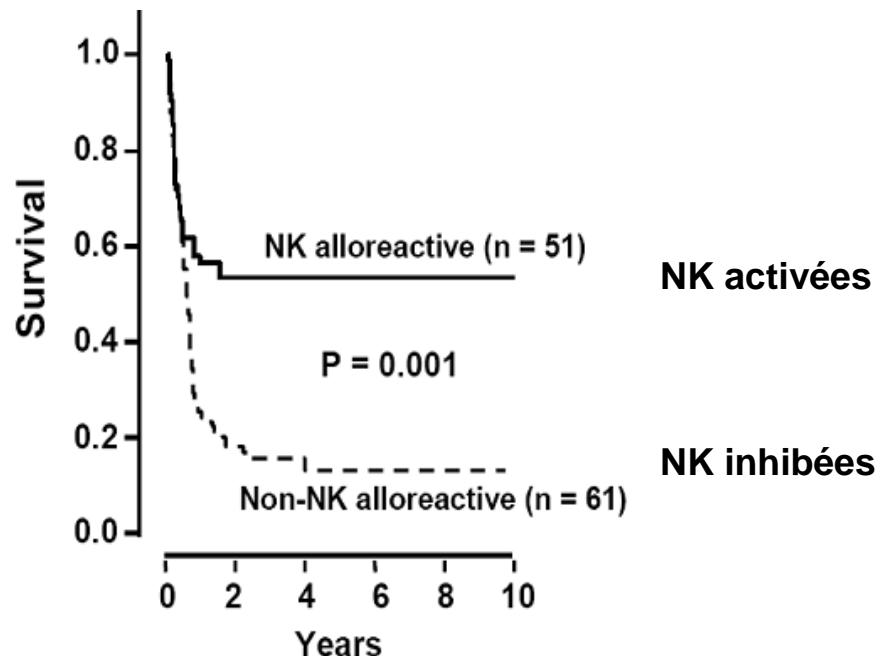


**LIRILUMAB**  
ANTICORPS  
ANTI-KIR  
FIRST-IN-CLASS



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

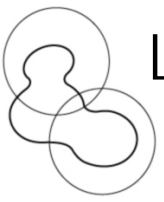
- L'activation des cellules NK dans certains types de transplantations de moelle osseuse chez des patients atteints de LAM se traduit par un fort bénéfice de survie



La réponse est:

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

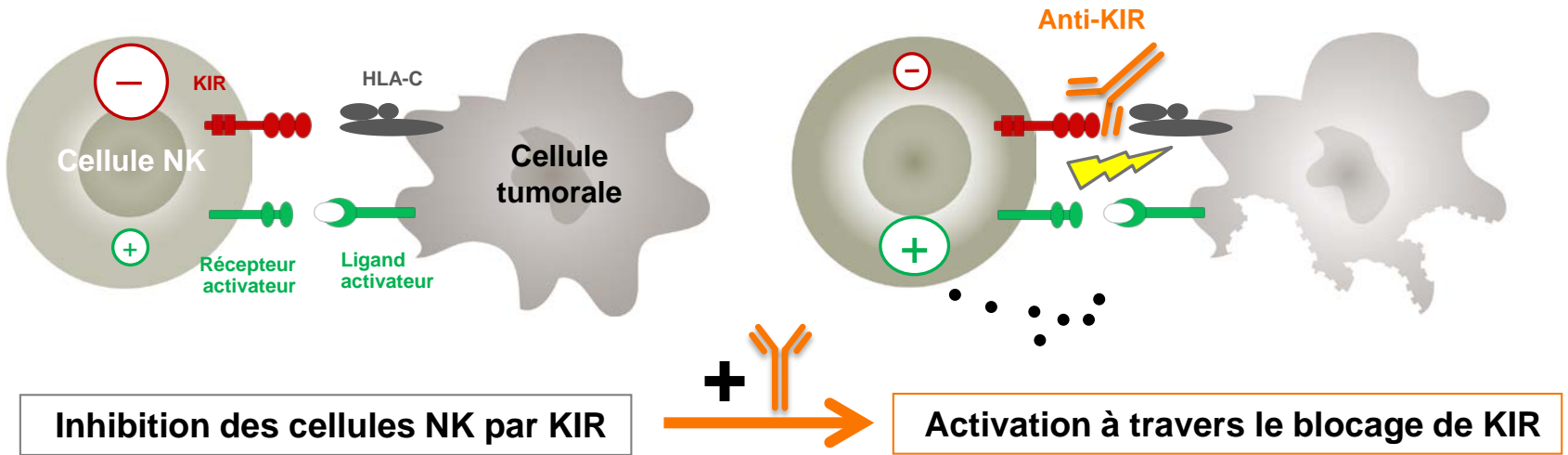
*Velardi et al., Science, 2002 (not shown)*  
*Ruggeri et al, Blood, 2007*



# LIRILUMAB

## PREMIER INHIBITEUR DE POINT DE CONTRÔLE DES NK

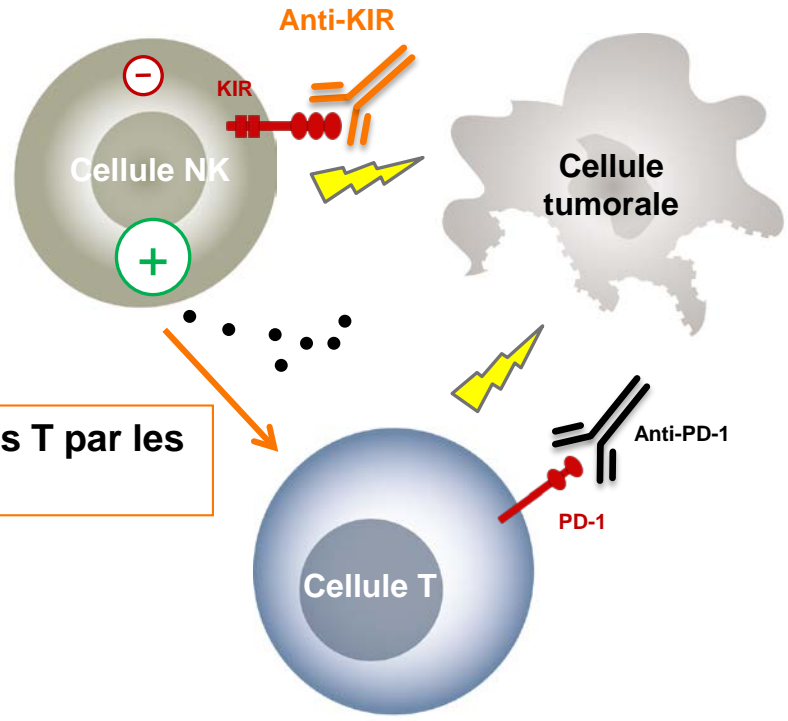
- Anticorps monoclonal humain bloquant les récepteurs inhibiteurs KIR2DL1/2/3 présents sur les cellules NK
- Empêche les interactions avec les molécules HLA de classe 1 pour potentialiser l'activité anti-tumorale des cellules NK
- Accord de développement et de commercialisation avec Bristol-Myers Squibb (juillet 2011)
  - > 35m\$ de paiement à la signature et jusqu'à 430m\$ en paiements d'étapes, redevances >10%





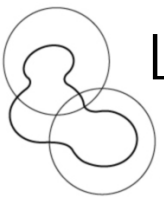
# RATIONNEL POUR COMBINER LIRILUMAB AVEC DES AGENTS MODULANT L'ACTIVITÉ DES CELLULES T

Activation à travers le blocage de KIR



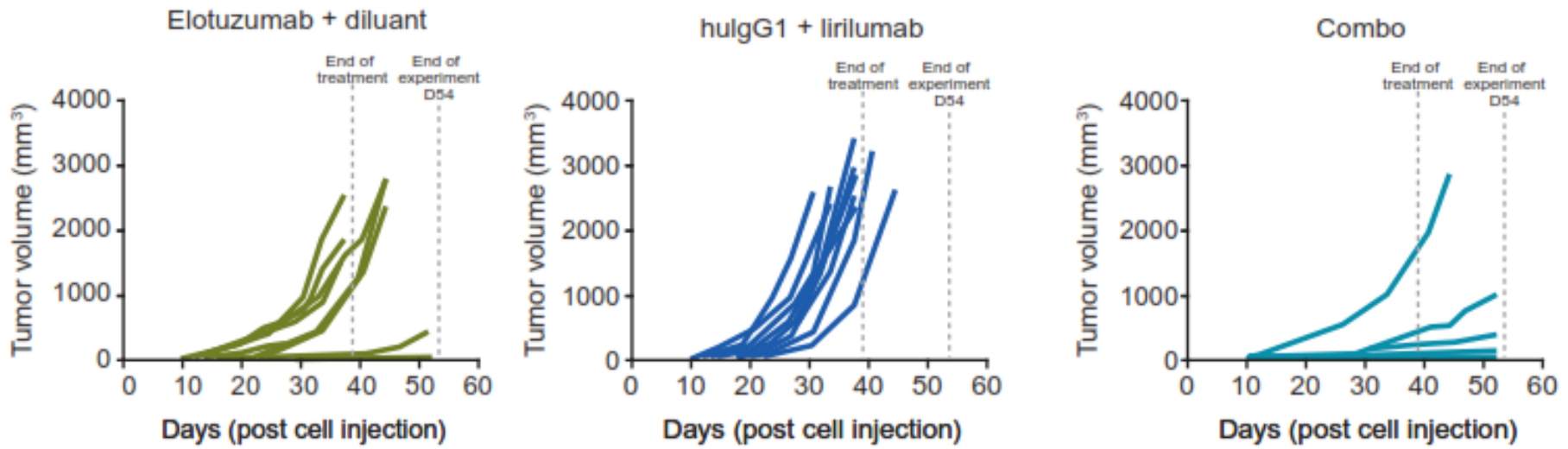
Stimulation des cellules T par les cellules NK

Activation à travers le blocage de PD-1



# LIRILUMAB RENFORCE L'ADCC<sup>1</sup> DES CELLULES NK

**In vivo effects of KIR blockade (lirilumab) on elotuzumab activity in xenograft tumor model<sup>2</sup>**



Mice with established OPM-2 xenograft tumors (n=10, per treatment group) were treated with elotuzumab (0.5 mg/kg, biweekly from Day 11) , hulgG1 plus lirlumab (IPH2102, 15 mg/kg, Days 11 and 24), or elotuzumab plus lirlumab. Data represent tumor volume for individual animals that had tumor growth.

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



# PROGRAMMES DES ESSAIS CLINIQUES EN COURS

	STADE	PATIENTS PRÉVUS	INDICATION	STATUT	
	Monothérapie	Phase II Randomisée	150	Leucémie aigüe myéloïde Traitement de maintenance	Résultats (LFS) fin 2015
Combinaison	Nivolumab	Phase I avec extension de cohorte	162	Tumeurs solides sélectionnées: MEL, NSCLC, GI, SCCHN, HCC	Enrôlement quasi finalisé
	Elotuzumab	Phase I avec extension de cohorte randomisée	136	Myélome multiple: MM en récurrence/réfractaire Post transplantation	Débuté en octobre 2014
	Nivolumab	Phase I	315	Tumeurs hématologiques en récurrence/réfractaire NHL, HL, MM or CML	Débuté en octobre 2014



# PROGRAMME DES ESSAIS CLINIQUES EN COURS

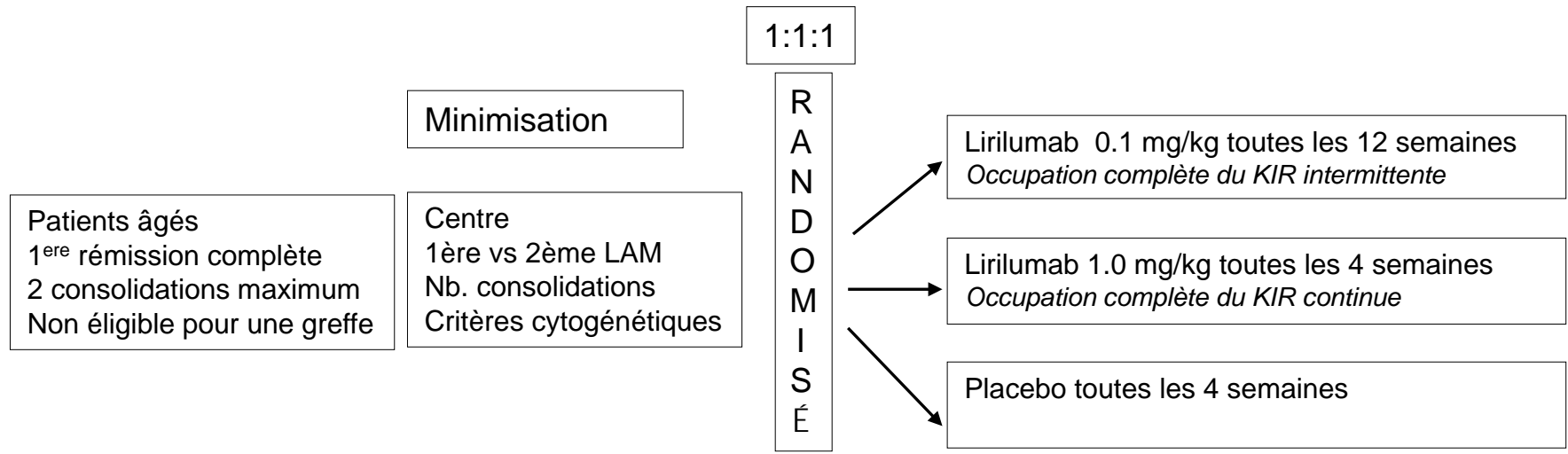
- 4 essais cliniques en cours
  - > +400 patients, tumeurs hématologiques & tumeurs solides, monothérapie et combinaisons
- Exploration de plusieurs rationnels d'efficacité
  - > Activité cytotoxique directe
  - > Synergie avec des anticorps stimulants les lymphocytes T (nivolumab)
  - > Synergie avec un anticorps cytotoxique (elotuzumab)
- Bonne tolérance démontrée en Phase I
  - > La dose la plus haute a été sélectionnée pour l'extension de cohorte nivolumab + lirilumab
- Premiers résultats attendus en 2015



# 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 pour fin 2015 (100 rechutes)



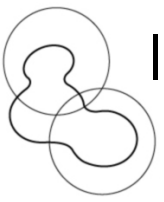
Durée de traitement: 2 ans

Critère primaire d'efficacité: Survie sans leucémie (Comité de revue des données indépendant)

N=50 par bras (100 rechutes)

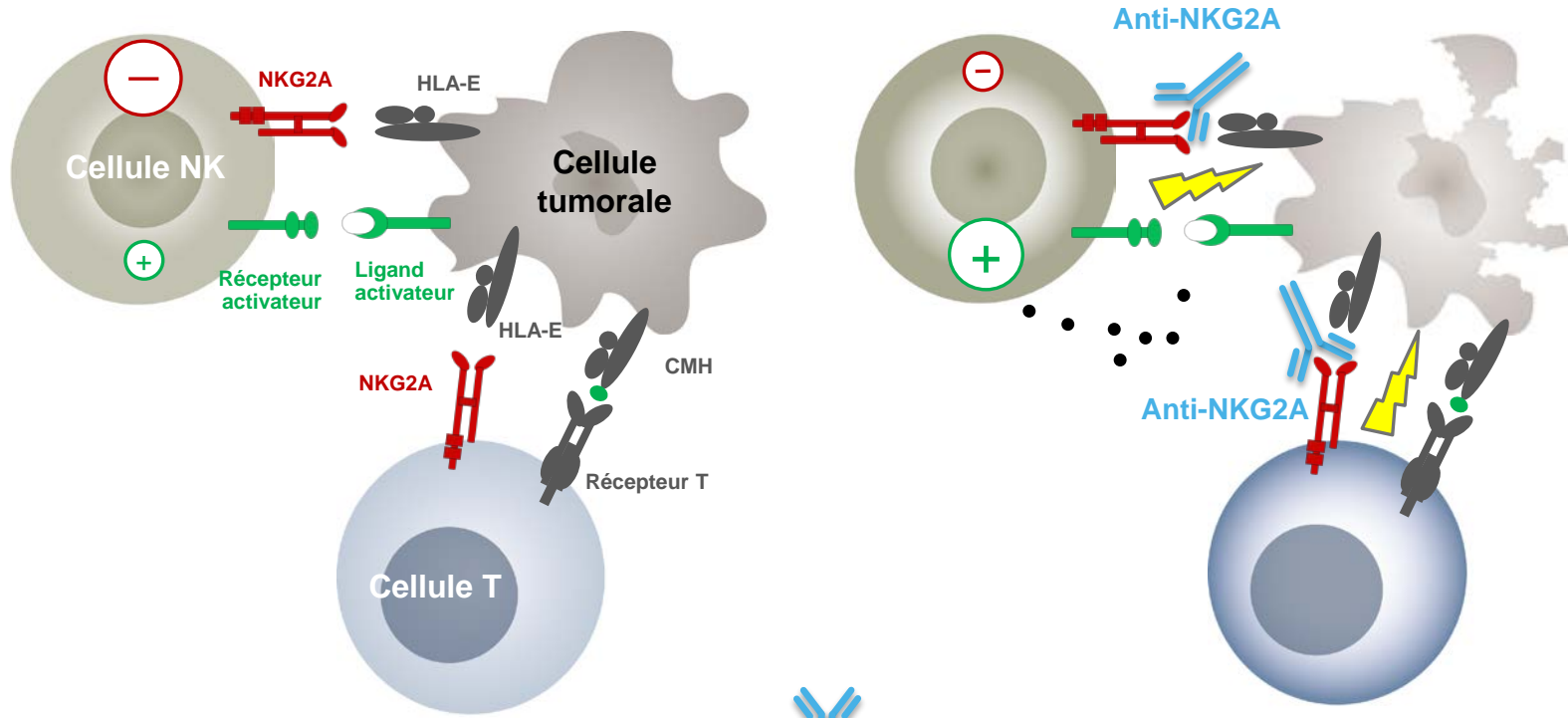


IPH2201  
ANTICORPS  
ANTI-NKG2A  
FIRST-IN-CLASS

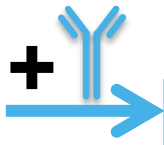


# IPH2201 CIBLE NKG2A, UN RÉCEPTEUR INHIBITEUR PRÉSENT SUR LES CELLULES NK ET T CD8

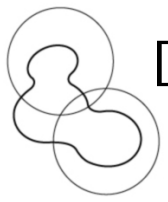
- NKG2A est exprimé par certains lymphocytes NK et T cytotoxiques infiltrés dans les tumeurs



Inhibition des cellules NK et T par NKG2A

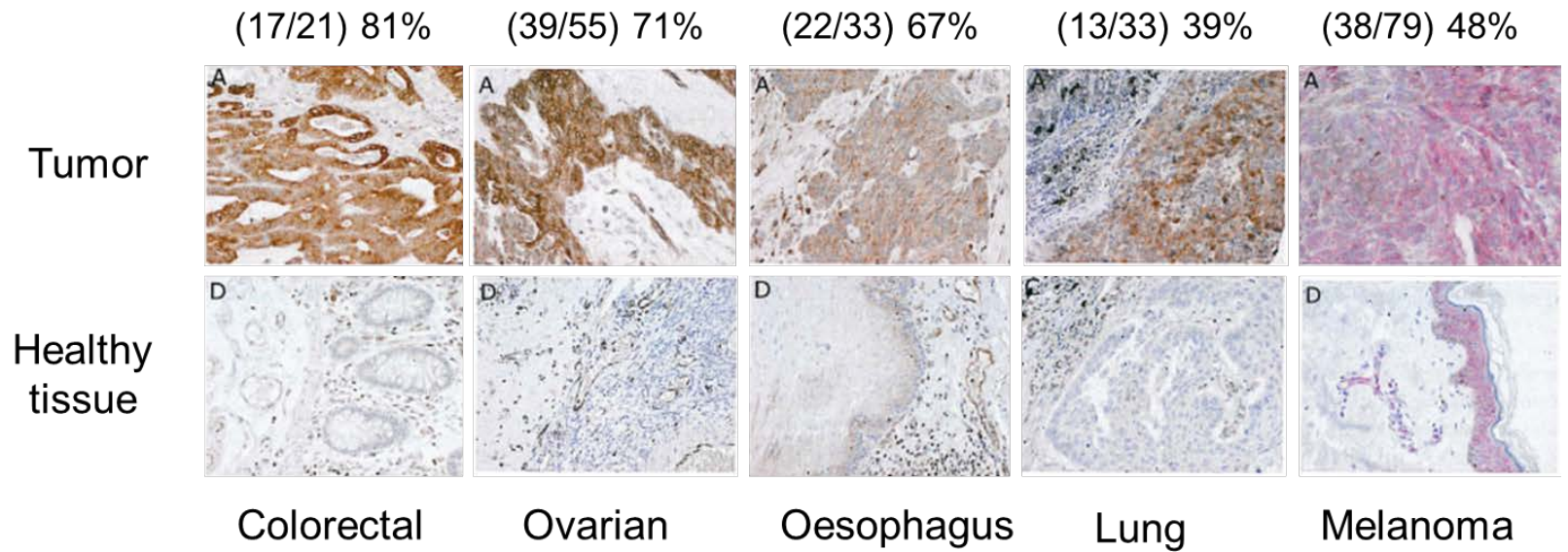


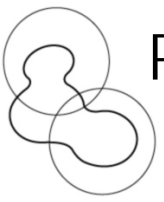
Activation à travers le blocage de NKG2A



# DE NOMBREUSES TUMEURS SUREXPONENT HLA-E SUGGÉRANT UN MÉCANISME MAJEUR DE L'ÉVASION IMMUNITAIRE

- HLA-E est le ligand de NKG2A





# PROGRAMME DE PHASE II

Indication	Essais planifiés	
Tête et cou	Monothérapie	Combinaison avec cetuximab
Cancer de l'ovaire	Monothérapie	Combinaison avec le standard de chimiothérapie
Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	Combinaison avec ibrutinib	

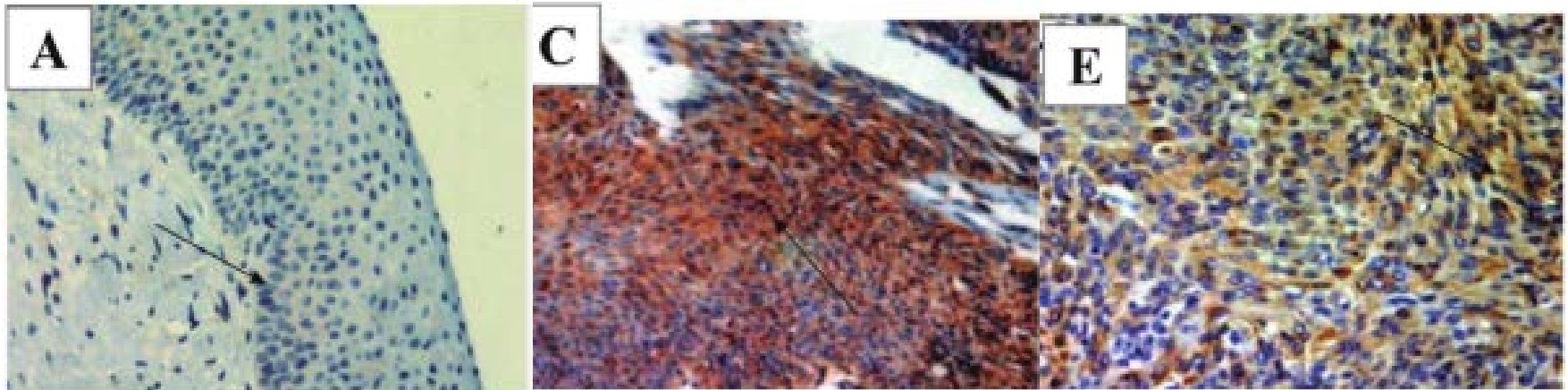
si signal d'activité

- Indications présentant un niveau d'expression de HLA-E élevé
- Potentiel pour une voie d'enregistrement rapide et bien définie
- Lecture rapide des critères d'efficacité primaires
  - > Résultats plus complets d'ici fin 2017

# RATIONNEL DE L'ESSAI IPH2201 DANS LE CANCER DE LA TÊTE ET DU COU

- HLA-E est exprimé chez environ 80% des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou
- L'expression de HLA-E est associée au grade histopathologique des tumeurs laryngés<sup>1</sup>

**Coloration de HLA-E par l'immunoperoxydase dans des échantillons de tissus laryngés (en brun)<sup>1</sup>**



Tissus laryngé normal

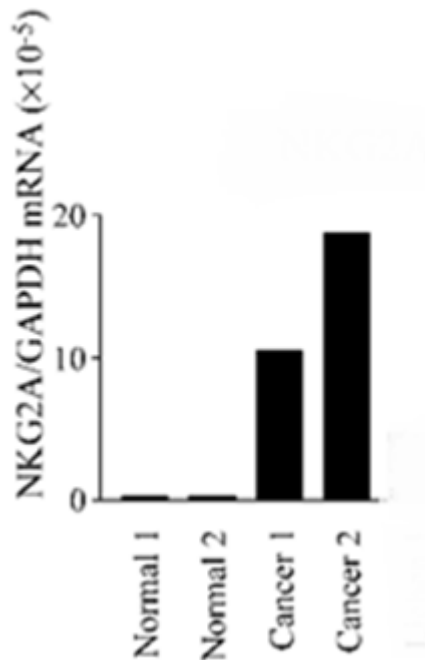
Lésion laryngé précancéreuse

Carcinome laryngé

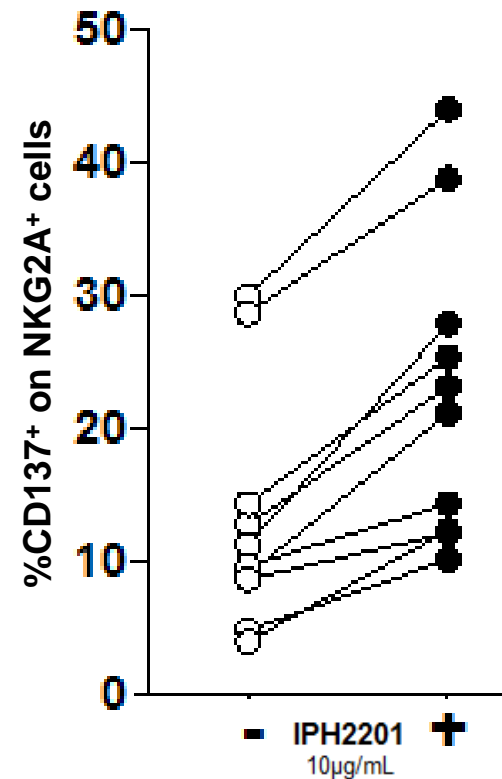


# EXPRESSION DE NKG2A DANS LE CANCER DE LA TÊTE ET DU COU ET ACTIVATION DES CELLULES NK PAR IPH2201

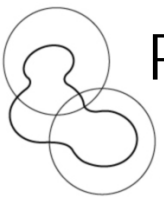
Expression de NKG2A par des lymphocytes infiltrés dans des tumeurs de la tête et du cou<sup>1</sup>



Augmentation de l'activation des cellules NK par IPH2201 contre des cellules tumorales de la tête et du cou<sup>2</sup>



1. Katou F, Cancer Res 2007; 2. internal data



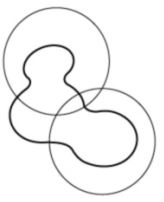
# PHASE II TESTANT IPH2201 EN TRAITEMENT PRÉOPÉRATOIRE DANS LE CANCER ÉPIDERMOÏDE DE LA CAVITÉ BUCCALE

<b>Population</b>	Traitement préopératoire chez des patients présentant un cancer épidermoïde de la cavité buccale de risque intermédiaire ou élevé résécable (grade III-IVa)	<b>Recrutement prévu: 43 patients</b>
<b>Dose de IPH2201</b>	6 premiers patients: <b>4 mg/kg</b> toutes les 2 semaines x 4 Patients suivants: <b>10 mg/kg</b> toutes les 2 semaines x 4	
<b>Critère principal</b>	<b>Taux de réponse global à 8 semaines</b>	
<b>Critères secondaires</b>	Tolérance Survie sans progression et survie globale à 12 et 36 mois PK, immunogénicité, PD (y compris en intra-tumoral)	
<b>Lieu</b>	Charité Comprehensive Cancer Center, Berlin, Allemagne	

- Un traitement loco-régional standard par chirurgie, suivi d'un traitement adjuvant sera initié après la dernière administration de IPH2201



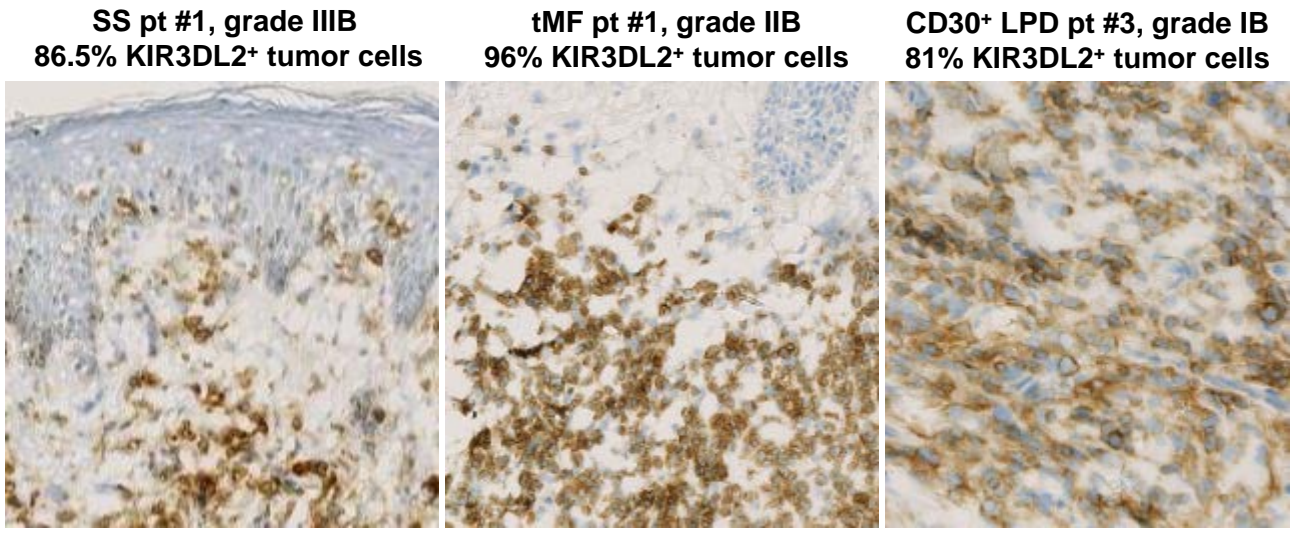
**IPH4102**  
ANTICORPS  
CYTOTOXIQUE  
ANTI-KIR3DL2  
FIRST-IN-CLASS



# KIR3DL2 EST UN ANTIGÈNE SPÉCIFIQUE DES LYMPHOMES T CUTANÉS

- Tout stade et sur la plupart des sous types
- Expression restreinte dans les tissus normaux

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

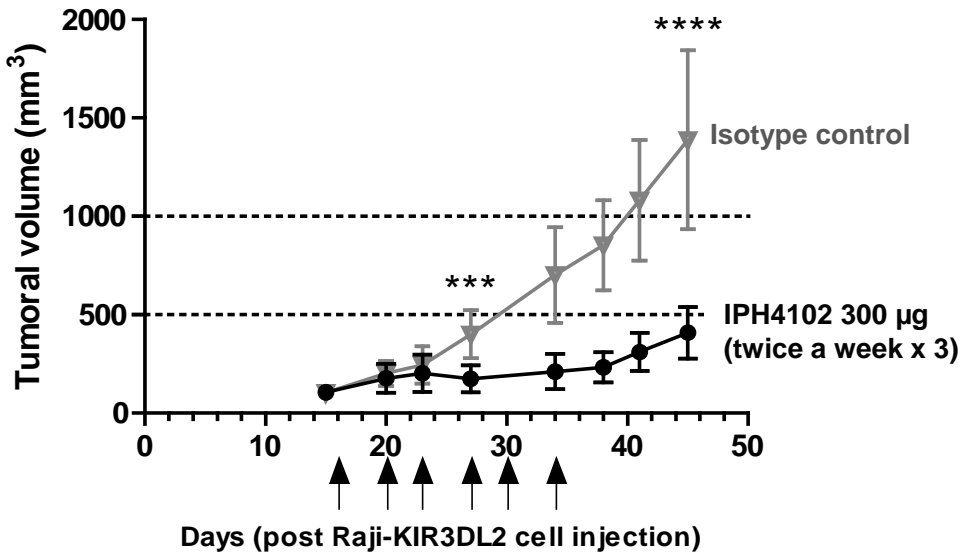




# ACTIVITÉ ANTITUMORALE DANS DES MODÈLES DE LYMPHOMES T CUTANÉS

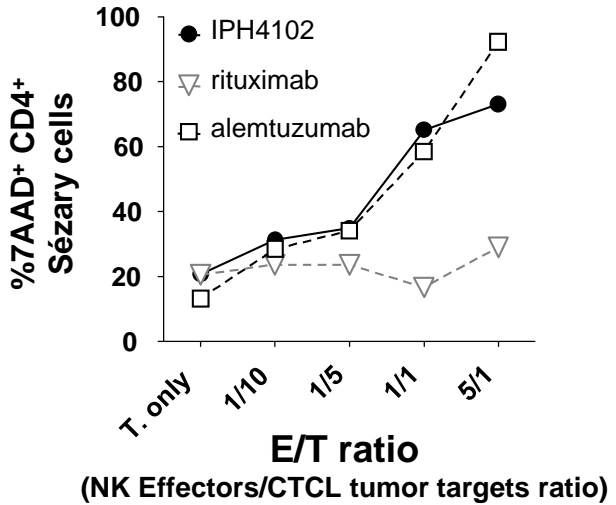
- Anticorps cytotoxique humanisé (IgG1) - Liaison sélective et de haute affinité au KIR3DL2
- Début de Phase I en 2015
- Statut de médicament orphelin dans l'Union Européenne pour le traitement des lymphomes T cutanés

## RAJI-KIR3DL2 SC xenograft model



## Autologous ADCC with CTCL patient cells

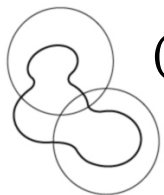
Patient #10 (representative of n = 15)



[http://www.innate-pharma.com/sites/default/files/sitc2013\\_iph41.pdf](http://www.innate-pharma.com/sites/default/files/sitc2013_iph41.pdf)



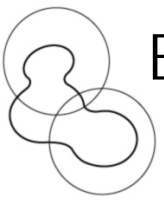
## ÉLÉMENTS FINANCIERS



# CHIFFRES CLÉS

En milliers d'euros (IFRS)	Exercice 2014	Exercice 2013
Produits opérationnels	7 623	16 652
Dépenses de Recherche & Développement	(22 671)	(15 131)
Frais généraux	(4 918)	(4 313)
Charges opérationnelles nettes	(27 589)	(19 444)
Résultat opérationnel / (perte)	(19 966)	(2 793)
Résultat financier net	319	(99)
Résultat net / (perte)	(19 647)	(2 892)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation (en milliers):	50 152	38 703
Résultat net par action	(0,39)	(0,07)
	30 déc. 2014	31 déc. 2013
Trésorerie, équivalents de trésorerie et instruments financiers	69 238	41 349
Total des dettes financières	4 206	4 819

- **Trésorerie et équivalents au 31/12/14: 69,2m€**
- **Les besoins de la Société sont couverts jusque fin 2017**

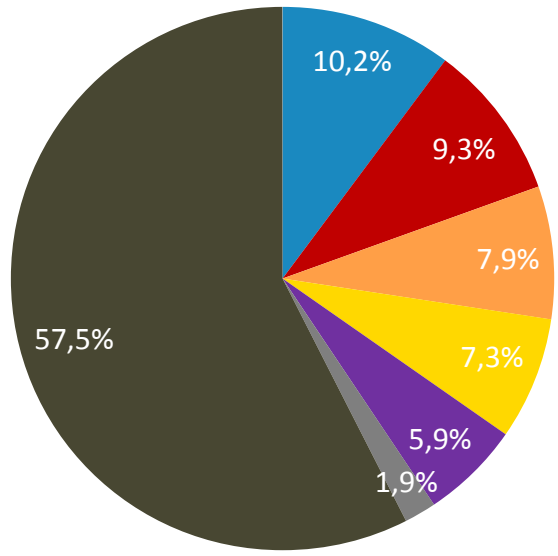


## L'ACTION

- Cotation sur Euronext
- IPO en novembre 2006
  - > Euronext Paris: FR0010331421 – IPH
  - > 178m€ levés depuis la création
- Liquidité (en 2014)
  - > 53m d'actions en circulation (54,4m dilué)
  - > Volume moyen quotidien >300,000
- Couverture analyse:
  - > Citi Research
  - > Gilbert Dupont
  - > Goldman Sachs
  - > Invest Securities
  - > Leerink Partners
  - > Oddo Securities



## ACTIONNARIAT à la connaissance de la Société



- Novo Nordisk A/S \*
- BPIfrance Participations \*
- Wellington Management
- Orbimed
- Fidelity Management
- Management
- Other/Autre

\* Shareholders represented at the Supervisory Board



ANNEXES



# 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  $\geq 1$ 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

\*IPH2101 est un anti-KIR similaire à lirilumab, produit dans un hybridome (lirilumab est produit dans des lignées mammifères)  
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
- Resultats
  - > 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 , article en préparation



## PHASE I AVEC LIRILUMAB

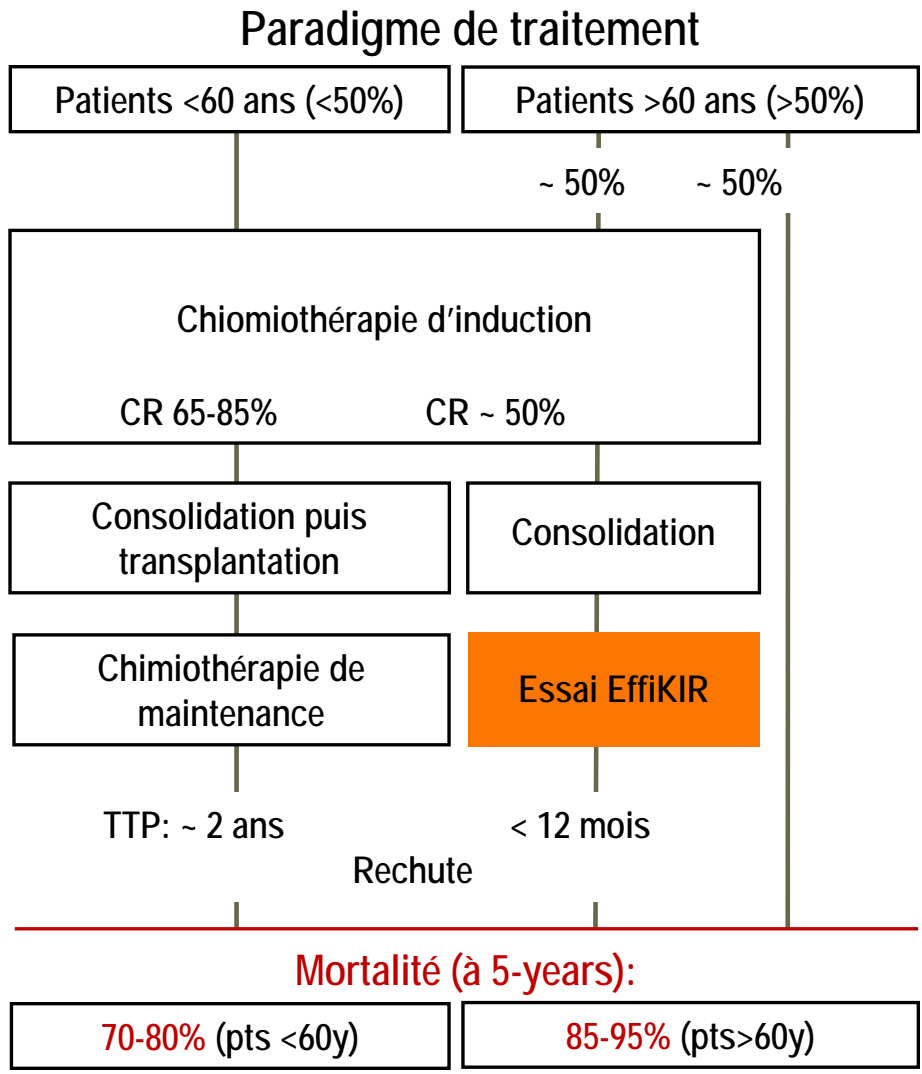
- Phase I en monothérapie dans diverses tumeurs hématologiques et solides
  - > Maladie stable, faiblement progressive ou en réponse complète
  - > Ne permet pas la mesure de la réponse tumorale
- Critère principal: tolérance
  - > Critères secondaires: PK/PD
- 6 niveaux de doses différents de 0,015 mg/kg à 10 mg/kg
- 37 patients traités
- Bonne tolérance, dose maximale tolérée non atteinte
- Profil de tolérance correspondant aux observations antérieures avec IPH2101
- Cette étude a ouvert la voie à l'essai randomisé de Phase II EffiKIR conduit avec lirilumab



# 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





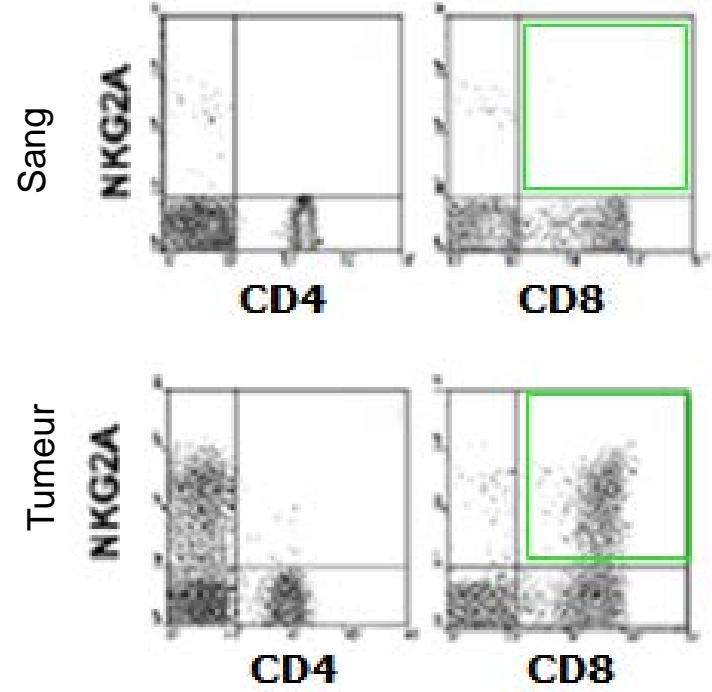
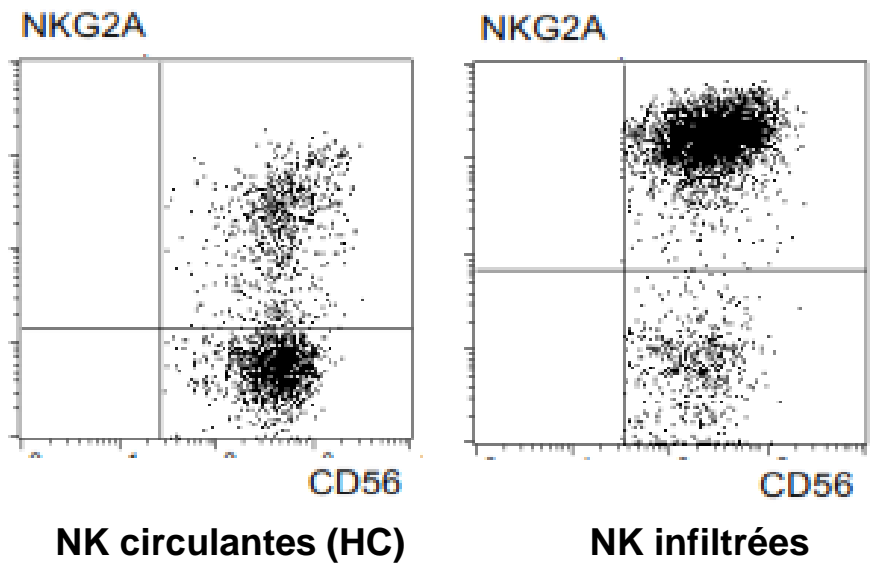
# EXPRESSION DE NKG2A SUR LES LYMPHOCYTES INFILTRÉS DANS LES TUMEURS

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

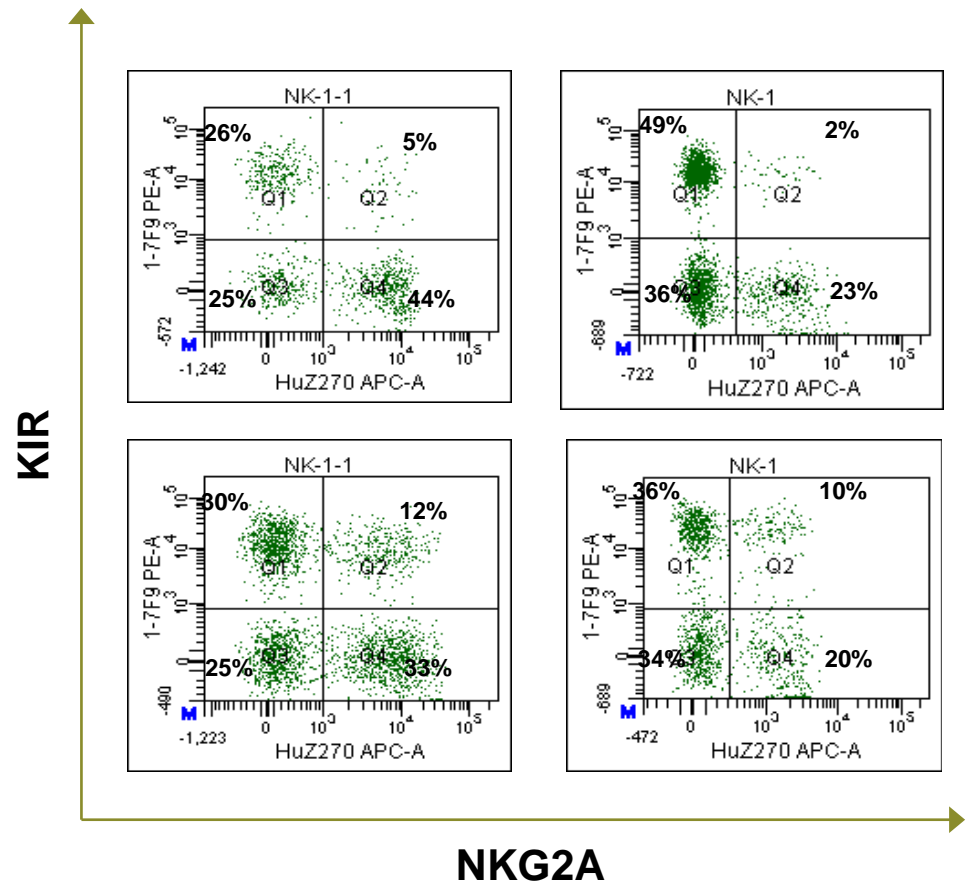


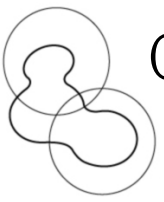
From L to R : Platonova et al. 2011, Sheu et al. 2005



# 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

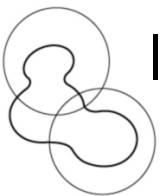




# CANCER DE LA TÊTE ET DU COU

## STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS LA MALADIE LOCALEMENT AVANCÉE

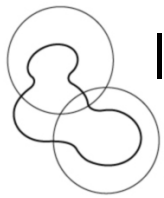
- Sixième cancer le plus fréquent dans le monde (estimation)
  - > 650 000 cas et 200 000 décès / an dans le monde, cancer le plus fréquent en Asie
    - US: 42 440 nouveaux cas et 8 390 décès en 2014
    - EU: 139 000 nouveaux cas et > 68 000 décès par an
- Au moment du diagnostic, 60% des patients ont une maladie localement avancée
- Standard de soin: chirurgie et chimio-radiothérapie à base de cisplatine
  - > La majorité des patients développent des récurrences locales et/ou régionales
  - > Des métastases apparaissent chez 20 à 30% des patients
- La survie à un an après la chirurgie est de  $\pm$  80%
- La survie sans maladie et la survie globale des patients opérés est  $\leq$  50-60%



IPH2201

## DONNÉES DE TOLÉRANCE ISSUE DE L'ESSAI DE PHASE I

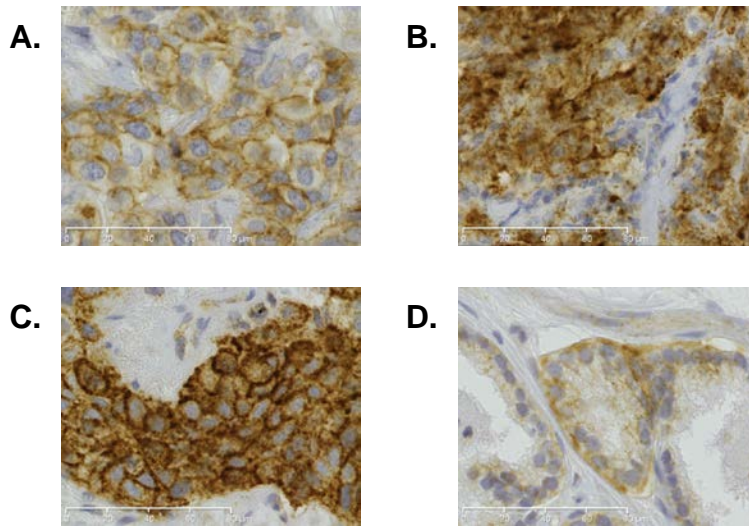
- Bon profil de tolérance en Phase I
  - > Escalade de dose chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR)
    - 92 pts, PR de gravité légère à modérée, traités à de faibles doses de méthotrexate
    - Administration intra-veineuse: dose unique (jusqu'à 10 mg/kg) et sous-cutanée: doses uniques 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 – publication en préparation



IPH43

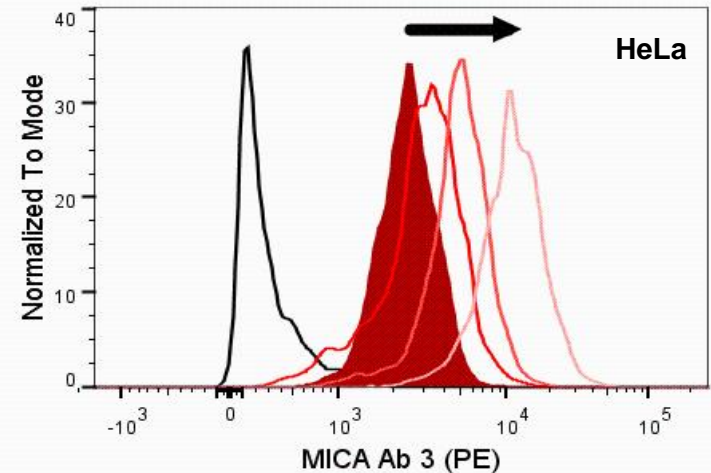
## ANTICORPS ANTI-MICA « FIRST-IN-CLASS »

- MICA est le ligand du récepteur activateur NKG2D sur les cellules NK et certains lymphocytes T cytotoxiques. Il est spécifiquement exprimé par les cellules tumorales

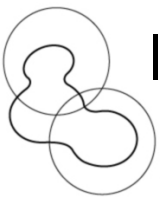


Cancers	Nombre de cas positifs/Total	% Positif
A. Sein	24/29	83%
B. Colo-rectal	17/28	61%
C. Poumon	18/28	64%
D. Prostate	3/5	-

### Induction de l'expression de MICA par chimiothérapie



Gemcitabine 1 ng/mL	11657
Valproic Acid 0.5 mg/mL	5363
5-FU 50 µg/mL	3361
Untreated	2634
Unstained RPMI 8226	209



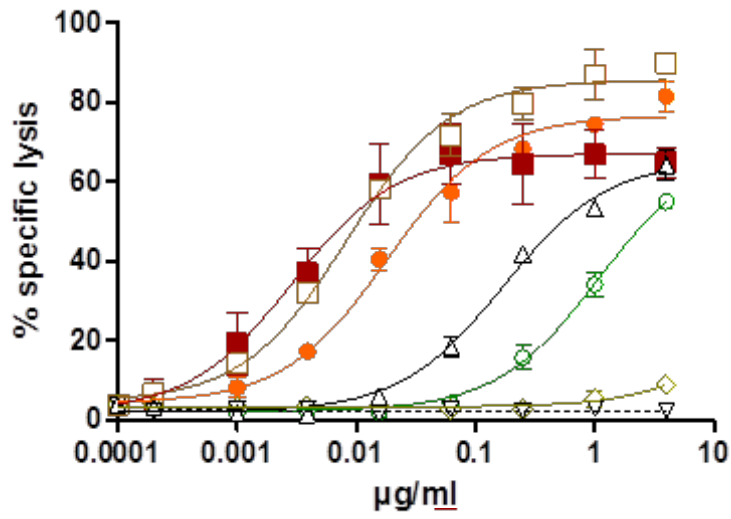
# IPH43

## ANTICORPS ANTI-MICA « FIRST-IN-CLASS »

- Génération d'une série d'anticorps reconnaissant les différentes formes de MICA avec une haute affinité et pouvant médier un effet cytotoxique direct (via ADCC et/ou CDC) et ayant démontré une efficacité *in vivo*

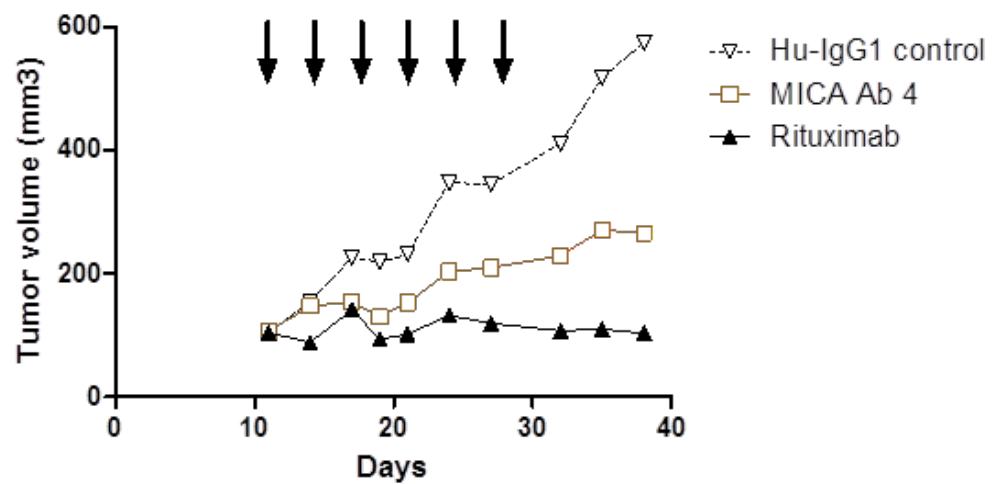
### ADCC

KHYG-1-hCD16 vs. C1R-MICA\*08

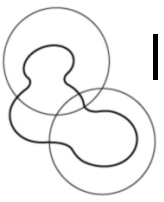


- MICA Ab 1
- MICA Ab 2
- MICA Ab 3
- MICA Ab 4
- ◇ MICA Ab 5
- ▽ Hu-IgG1 control
- △ Rituximab

### Modèle curatif



- ▽ Hu-IgG1 control
- MICA Ab 4
- ▲ Rituximab

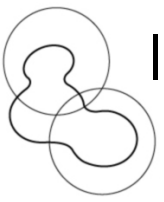


# IPH33, ACTIF PRÉCLINIQUE PROPRIÉTAIRE

## 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

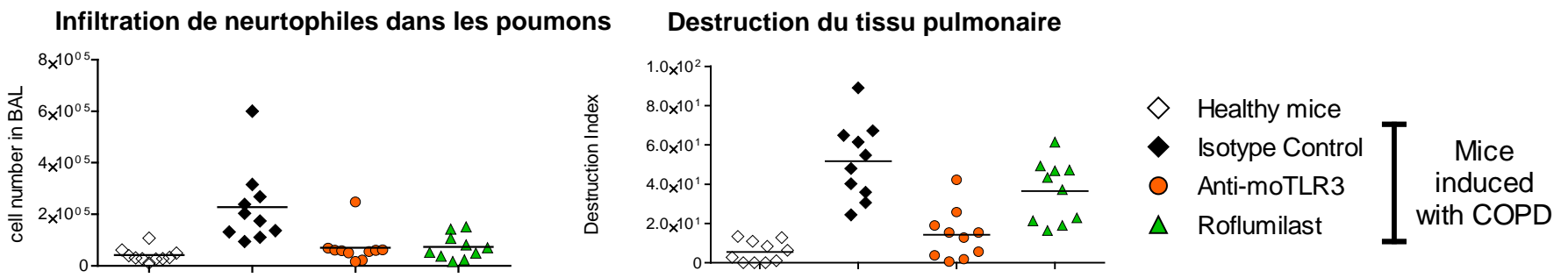
- Large spectre de maladies inflammatoires chroniques potentielles
- Actuellement en validation pré-clinique - **Prochaine étape : partenariat**



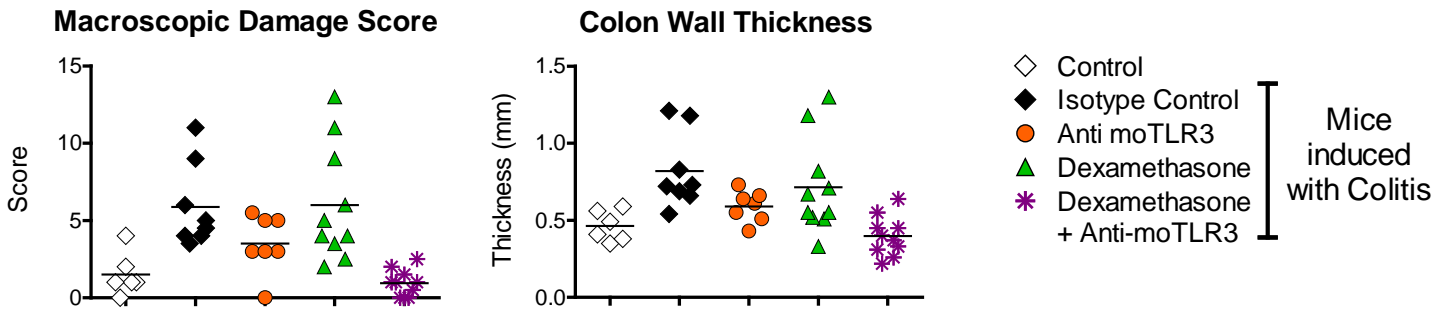
# IPH33, ACTIF PRÉCLINIQUE PROPRIÉTAIRE

## ANTICORPS MONOCLONAL BLOQUANT LES RÉCEPTEURS TLR3

- Modèle de COPD induite par LPS+Elastase

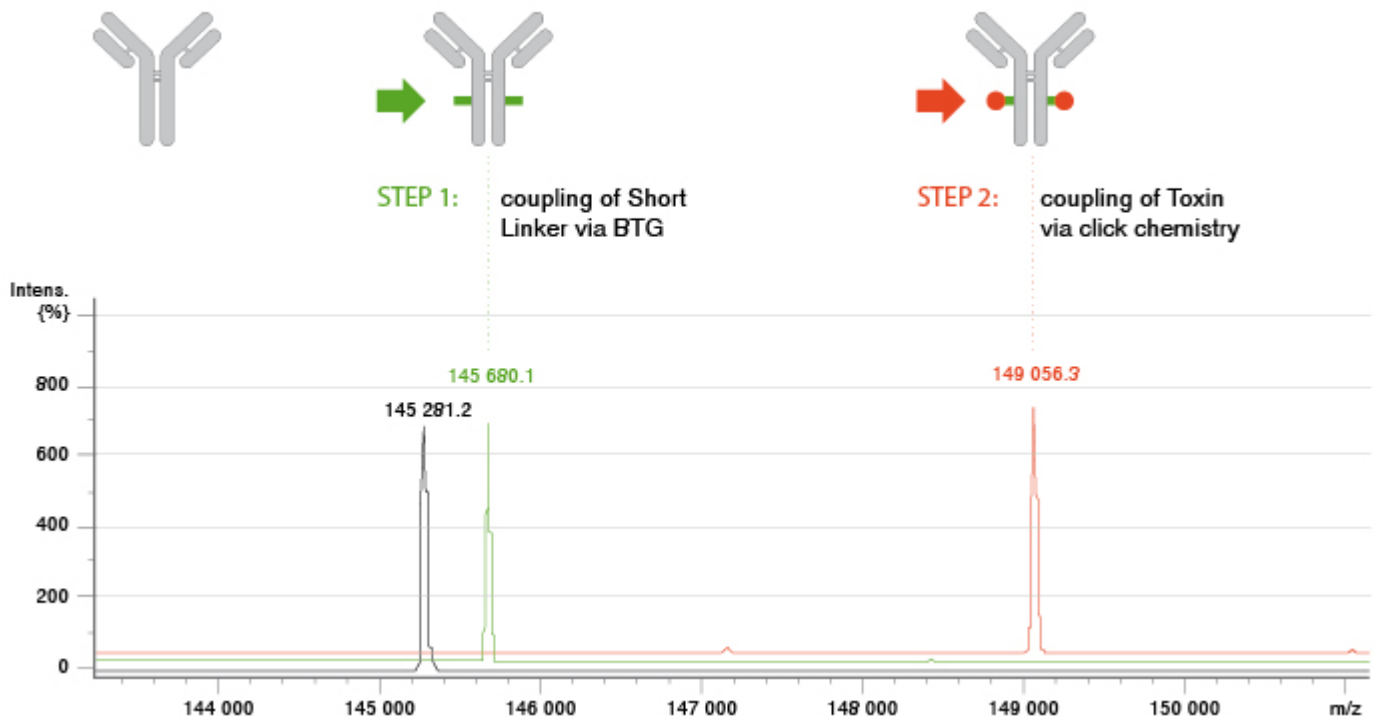


- Modèle de souris de colite induite par TNBS



# 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

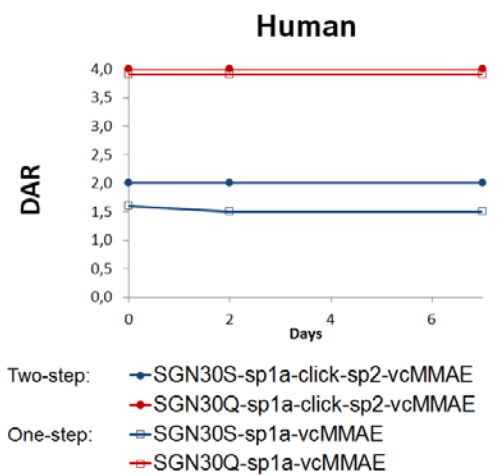




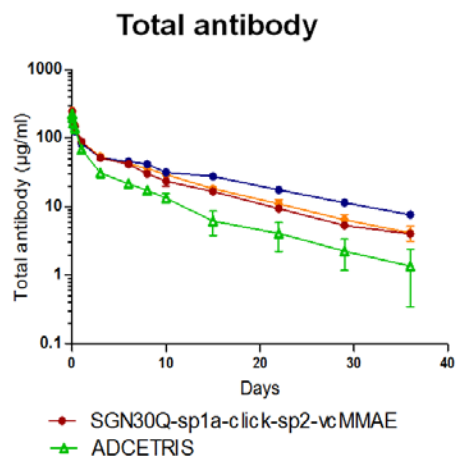
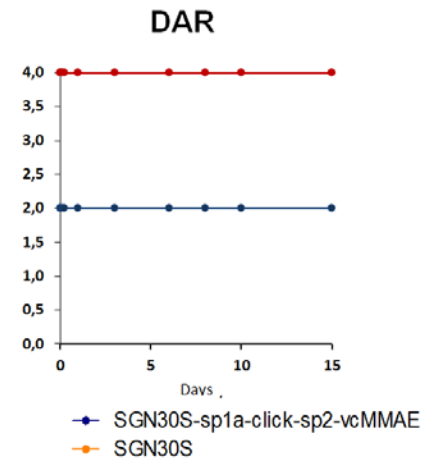
# TECHNOLOGIE PROPRIÉTAIRE DE COUPLAGE D'ANTICORPS CONJUGAISON SITE-SPÉCIFIQUE POUR DES ADC HOMOGÈNES

- 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

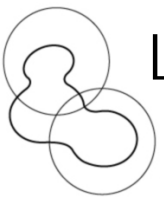
Stability in Plasma Over One Week



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



# L'ÉQUIPE DE MANAGEMENT



**Hervé Brailly**  
PhD,  
**CEO & Co-founder**  
  
Immunotech SA,  
Beckman-Coulter



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



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



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

**Marcel Rozencweig,**  
MD,  
**President, Innate Pharma Inc.**  
  
Bristol-Myers Squibb



**Catherine Moukheibir**  
MBA,  
**Sr Advisor Finance**  
  
Movetis, Zeltia,  
Morgan Stanley



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



# BIBLIOGRAPHIE

## LIRILUMAB, ANTI-KIR

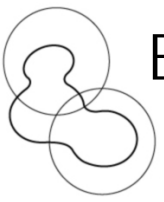
- > Kohrt et al., 2014. Anti-KIR antibody enhancement of anti-lymphoma activity of natural killer cells as monotherapy and in combination with anti-CD20 antibodies. *Blood*
- > Vey et al., 2012. A phase 1 trial of the anti-inhibitory KIR mAb IPH2101 for AML in CR. *Blood*
- > Romagne et al., 2009. Preclinical characterization of 1-7F9, a novel human anti-KIR receptor therapeutic antibody that augments natural killer-mediated killing of tumor cells. *Blood*
- > 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*
- > 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*



# BIBLIOGRAPHIE

## IPH2201, ANTI-NKG2A

- > Gooden et al., 2011. HLA-E expression by gynecological cancers restrains tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes. *PNAS*
- > Levy et al., 2008. HLA-E protein is overexpressed in primary human colorectal cancer. *International j.oncology*
- > 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*
- > Katou et al., 2007. Differing phenotypes between intraepithelial and stromal lymphocytes in early-stage tongue cancer. *American Association for Cancer Research journals*
- > 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*
- > 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*
- > Mamessier et al., 2011. Human breast cancer cells enhance self tolerance by promoting evasion from NK cell antitumor immunity. *The Journal of clinical investigation*
- > Wieten et al., 2014 Clinical and immunological significance of HLA-E in stem cell transplantation and cancer. *Tissue Antigen*
- > 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*
- > 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*
- > Levy et al., 2009. Cetuximab-mediated cellular cytotoxicity is inhibited by HLA-E membrane expression in colon cancer cells. *Innate immunity*
- > 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*
- > 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*



# BIBLIOGRAPHIE

## PROGRAMMES PRÉCLINQUES

### **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*

### **IPH43, anti-MICA**

- > Bauer et al., 1999. Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. *Science*
- > Holdenrieder et al., 2006. Soluble MICA in malignant diseases. *International journal of cancer.*
- > Champsaur, M., and L.L. Lanier. 2010. Effect of NKG2D ligand expression on host immune responses. *Immunological reviews*

### **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.*



# RELATIONS ACTIONNAIRES

Laure-Hélène Mercier  
Sr Director, Investor relations

[investors@innate-pharma.com](mailto:investors@innate-pharma.com)

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

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