

L'EXCELLENCE DANS L'INNOVATION / TRAITEMENT DU CANCER ET DES MALADIES INFLAMMATOIRES / DES LIENS FORTS AVEC LA RECHERCHE ET L'ENSEIGNEMENT / LA GOUVERNANCE AU SERVICE DU DÉVELOPPEMENT / DES ENJEUX THÉRAPEUTIQUES IMMENSES / MARSEILLE IMMUNOPÔLE, CENTRE MONDIAL D'EXCELLENCE EN IMMUNOTHÉRAPIE / DES AVANCÉES SIGNIFICATIVES DANS LES PROGRAMMES PROPRIÉTAIRES / NOS PARTENARIATS SE CONCRÉTISENT / CRÉER UNE INTELLIGENCE COLLECTIVE / LIRILUMAB ENGAGÉ DANS 3 ESSAIS CLINIQUES / CRÉER DES MÉDICAMENTS D'IMMUNOTHÉRAPIE INNOVANTS / ANTICORPS MONOCLONAUX, UN OUTIL AU SERVICE DES THÉRAPIES CIBLÉES / UNE PLATEFORME ANTICORPS À HAUT DÉBIT / AU BÉNÉFICE DE TOUTES NOS PARTIES PRENANTES

RAPPORT D'ACTIVITÉ & DE RESPONSABILITÉ 2012

CARTE D'IDENTITÉ INNATE PHARMA

INNATE PHARMA EST UNE SOCIÉTÉ BIOPHARMACEUTIQUE DÉVELOPPANT DES MÉDICAMENTS D'IMMUNOTHÉRAPIE INNOVANTS POUR LE TRAITEMENT DU CANCER ET DES MALADIES INFLAMMATOIRES.

La Société est spécialisée dans le développement d'anticorps monoclonaux ciblant des récepteurs et des voies de régulation de cellules de l'immunité innée. Son approche innovante a été validée par l'industrie pharmaceutique au travers de deux accords de licence majeurs avec des leaders du secteur : Novo Nordisk A/S et Bristol-Myers Squibb. Basée à Marseille depuis sa création en 1999 et introduite en bourse sur NYSE-Euronext Paris en 2006, Innate Pharma emploie aujourd'hui 83 collaborateurs.

PORTEFEUILLE PRODUITS

PROGRAMME	INDICATION	AVANCEMENT	PARTENAIRE
Lirilumab (IPH2102/BMS-986015)	Leucémie aigüe myéloïde Tumeurs solides en combinaison avec ipilimumab Tumeurs solides en combinaison avec nivolumab	Phase II Phase I Phase I	Bristol-Myers Squibb
IPH2201/NN8765	Polyarthrite rhumatoïde	Phase I	Novo Nordisk A/S
IPH41	Lymphome cutané des cellules T	Recherche préclinique	Propriétaire
IPH33	Inflammation, Auto-immunité	Recherche préclinique	Propriétaire
Recherche 1	Cancer / Inflammation	Validation de la cible	Propriétaire
Recherche 2	Cancer	Validation de la cible	Propriétaire
Recherche 3	Cancer	Validation de la cible	Propriétaire
Recherche 4	Cancer / Inflammation	Validation de la cible	Propriétaire

ÉVÉNEMENTS 2012

JANVIER : Publication dans la prestigieuse revue *Science* d'une découverte du Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, partenaire académique historique d'Innate Pharma, sur la régulation du système immunitaire via le récepteur NKp46. Innate Pharma et l'INSERM co-détiennent les droits de propriété intellectuelle relatifs à cette découverte.

MARS : Le club « Innate en Actions » est créé et accueille ses premiers actionnaires individuels.

AVRIL : Table ronde sur l'immunité innée, co-organisée par Bristol-Myers Squibb France et Innate Pharma, avec la participation de deux Prix Nobel de Médecine 2011.

SEPTEMBRE : Autorisation de l'essai clinique EffiKIR dans la leucémie aigüe myéloïde, premier essai de Phase II pour lirilumab.

SEPTEMBRE : Visite du siège et des laboratoires d'Innate Pharma avec les membres du club.

OCTOBRE/DÉCEMBRE : Annonce de deux essais cliniques de Phase I combinant lirilumab et ipilimumab d'une part et lirilumab et nivolumab, d'autre part, dans les tumeurs solides.

DÉCEMBRE : Recrutement du premier patient pour l'essai clinique EffiKIR.

QU'EST-CE QUE L'IMMUNITÉ ?

IMMUNITÉ ADAPTATIVE



Macrophages Lymphocytes B Lymphocytes T

IMMUNITÉ INNÉE



Le système immunitaire est un ensemble de mécanismes de défense de l'organisme face au « non-soi » : agents infectieux, mais aussi transformations des cellules du soi, lors du processus de cancérisation notamment.

C'est un système complexe que l'on peut schématiser en deux volets :

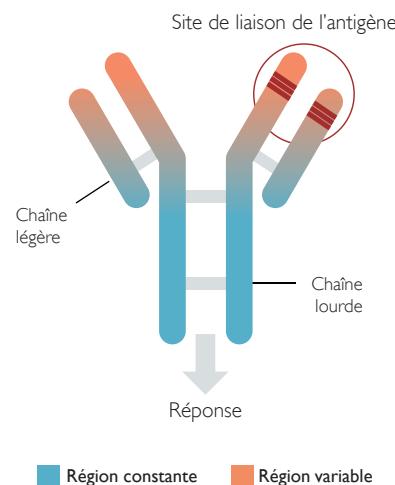
- L'immunité innée, présente chez tous les êtres vivants, est capable de s'attaquer à tout agent extérieur ou « anormal ». Elle constitue la première barrière du système immunitaire car elle réagit de façon quasi instantanée contre la situation pathologique et transmet des informations qui mobilisent l'autre compartiment du système. C'est dans ce domaine qu'Innate Pharma a un positionnement unique depuis sa création.
- L'immunité adaptative a besoin de quelques jours pour se mettre en place et n'est présente que chez les vertébrés. Elle est plus spécifiquement dirigée contre le pathogène et elle est dotée d'une « mémoire ». C'est l'immunité adaptative que l'on met en jeu dans la vaccination par exemple.

QU'EST-CE QUE L'IMMUNOTHÉRAPIE ?

L'immunothérapie désigne des traitements agissant sur le système immunitaire pour le stimuler (dans la prévention ou le traitement des cancers ou des infections) ou au contraire l'inhiber (dans le traitement des maladies inflammatoires). Les produits d'immunothérapie relèvent de plusieurs familles de médicaments : des thérapies cellulaires, des molécules chimiques et des molécules biologiques.

Parmi ces dernières, une catégorie a connu un fort succès dans le traitement de certains cancers et de certaines pathologies inflammatoires chroniques : les anticorps.

QU'EST-CE QU'UN ANTICORPS ?



Les anticorps sont l'une des composantes de notre système immunitaire. Ce sont de grandes molécules biologiques qui ont une forme très particulière de « fourche » et qui ont la capacité de reconnaître et accrocher de façon spécifique certaines cibles (région variable) par une de leur extrémité tandis que l'autre extrémité (région constante) peut servir de support à une fonction, par exemple, la destruction des cellules ainsi reconnues. Il existe plusieurs catégories d'anticorps thérapeutiques dont les modalités d'action sont différentes. Ces dernières années, une nouvelle catégorie d'anticorps actifs contre les cancers a émergé : les anticorps immunomodulateurs. C'est à cette classe que les deux anticorps d'Innate Pharma les plus avancés appartiennent.

Un dossier complet sur les anticorps a été publié dans la Lettre aux actionnaires n°10 de novembre 2012, téléchargeable sur www.innate-pharma.com

« LE LANCEMENT DE TROIS ÉTUDES CLINIQUES AVEC LIRILUMAB EST À LA FOIS UNE AVANCÉE ÉCONOMIQUE ET UNE RECONNAISSANCE. »

MADAME, MONSIEUR, CHER ACTIONNAIRE,

Ce nouveau rapport annuel est aussi notre premier rapport de responsabilité sociale et environnementale. Nous n'avons bien sûr pas attendu cette année pour assumer pleinement notre responsabilité d'entreprise avec trois priorités :

- La première est en lien direct avec notre objet social : apporter des réponses innovantes à des besoins thérapeutiques non satisfaits, grâce à l'exploration d'un nouveau champ scientifique, l'immunité innée. [\[Pages 6 et 7 \]](#)

- En poursuivant cet objectif, nous avons la capacité de créer énormément de valeur pour nos actionnaires en apportant des bénéfices thérapeutiques pour les patients. Mais nous nous situons dans un horizon de temps long qui est celui du développement pharmaceutique. Pour aboutir, nous devons créer une intelligence collective qui se construit aussi dans la durée et qui constitue l'un de nos plus précieux actifs. Nous travaillons donc en permanence au développement des compétences individuelles et collectives présentes dans la Société, en particulier par la formation et l'ouverture au monde universitaire. [\[Pages 12 et 13 \]](#)

- Innate Pharma est aussi une entreprise ancrée dans son territoire. Nous sommes directement issus de l'environnement universitaire marseillais, en pointe dans la recherche en immunologie, avec lequel nous entretenons des liens multiples de collaboration et d'échanges à tous niveaux. Par notre action, nous contribuons à positionner Marseille comme centre mondial d'excellence en immunothérapie.

En regardant l'année 2012 avec ce prisme, nous pouvons être fiers du travail accompli. La mise en œuvre de notre partenariat avec Bristol-Myers Squibb, avec le lancement de trois études cliniques pour notre molécule la plus avancée, lirilumab, est à la fois une avancée économique et une reconnaissance :

- Avancée économique, puisque nous franchissons ainsi de nouvelles étapes de création de valeur, notamment avec l'étude EffiKIR, et ouvrons de nouveaux potentiels thérapeutiques grâce aux études cliniques qui testent lirilumab en combinaison avec d'autres molécules de Bristol-Myers Squibb dans des indications de tumeurs solides, que nous n'avions pas explorées en clinique jusqu'à présent. [\[Pages 8 et 9 \]](#)

- Reconnaissance, parce que notre partenaire est l'un des principaux groupes biopharmaceutiques mondiaux, précurseur dans le développement des anticorps immunomodulateurs. L'existence et les modalités de notre partenariat sont une reconnaissance du potentiel thérapeutique de notre approche, ainsi que de la qualité et du professionnalisme de notre recherche et de notre organisation toute entière.

- Reconnaissance aussi du monde médical : l'étude EffiKIR fédère les deux principaux groupes collaboratifs qui travaillent sur la leucémie aigüe myéloïde en France, réunissant ainsi tous les centres français impliqués dans le traitement de cette maladie.

« Nous sommes déterminés à poursuivre sur la voie de l'excellence dans l'innovation, au bénéfice de toutes nos parties prenantes. »

Notre mobilisation sur les avancées de lirilumab ne nous a pas fait perdre de vue le développement de l'entreprise à long terme :

- Nos programmes propriétaires ont connu des avancées significatives, avec la sélection d'un candidat-médicament pour IPH33 et suffisamment de progrès dans le programme IPH41 pour viser un résultat similaire en 2013. Ces programmes en devenir sont importants pour notre avenir. [\[Pages 10 et 11 \]](#)
- Avec le lancement opérationnel de notre plateforme anticorps à haut débit, un investissement financier et humain que nous conduisons depuis plusieurs mois, nous nous sommes également dotés des moyens d'accélérer notre processus de génération et de validation de nouveaux candidat-médicaments. Nous gagnons en productivité et en efficacité.
- Enfin, sur le plan sociétal et territorial, nous avons mis sur les rails le projet de Marseille Immunopôle. Bien sûr, un long chemin reste à parcourir, mais à moyen terme, ce projet confortera l'avance de Marseille en immunologie et en immunothérapie. Il permet également de créer de nombreux emplois, d'attirer les meilleurs chercheurs, et d'offrir de nouvelles opportunités aux personnes et aux entreprises de la région. [\[Pages 14 et 15 \]](#)

Les prochains résultats cliniques pour lirilumab sont attendus dès 2015. D'ici-là, nous ne serons pas inactifs :

- Nous travaillons activement pour trouver un partenaire pour IPH33 et pourrions aboutir dès 2013.
- Pour IPH41, nous visons la sélection d'un candidat-médicament d'ici la fin de l'année, avec l'ambition de mener ensuite le développement clinique de manière autonome.
- De nombreux autres projets occupent déjà nos équipes et je sais que nos collaborateurs restent focalisés sur notre développement à long terme.
- Enfin, nous poursuivrons la mise en place de Marseille Immunopôle, avec l'objectif de trouver des partenaires industriels d'envergure internationale et de préparer la création de CIMTECH, Centre d'ImmunoTechnologie, qui sera l'une des pierres angulaires de ce projet, avec une ouverture prévue en 2014.

Vous le voyez, la passion qui nous anime est intacte et nous sommes déterminés à poursuivre sur la voie qui est la nôtre depuis toujours : l'excellence dans l'innovation, au bénéfice de toutes nos parties prenantes.

« Les prochains résultats cliniques pour lirilumab sont attendus dès 2015. D'ici-là, nous ne serons pas inactifs. »



PAR HERVÉ BRAILLY

DIRECTEUR GÉNÉRAL
ET CO-FONDATEUR
D'INNATE PHARMA

L'IMMUNOTHÉRAPIE

UNE NOUVELLE APPROCHE

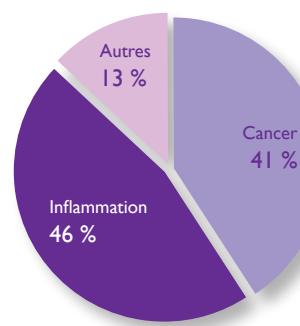
CANCER

Des enjeux thérapeutiques immenses pour une maladie aux multiples facettes

Le cancer est la première cause de mortalité dans le monde, avec, selon l'OMS, 7,6 millions de décès en 2008 (environ 13% de la mortalité mondiale). Ce chiffre devrait continuer à progresser pour dépasser 11 millions de personnes en 2030. Plus de 10 millions de nouveaux cas sont recensés dans le monde chaque année et les besoins médicaux liés au cancer continuent d'augmenter, notamment avec l'extension de l'espérance de vie de la population.

Face à cette augmentation constante du nombre de malades, les traitements disponibles ne permettent que rarement la guérison complète. De plus, ces traitements génèrent d'importants effets secondaires qui limitent leurs bénéfices. L'enjeu est donc non seulement de mieux guérir les patients mais aussi de leur apporter une amélioration sensible de la qualité de vie pendant et après les traitements. Il s'agit également de développer des stratégies de plus en plus « ciblées », spécifiques de certaines tumeurs ou mécanismes de transformation cancéreuse, mais aussi spécifiques aux patients et à leur profil génétique, pour développer une médecine plus personnalisée.

Marché mondial des anticorps monoclonaux par indication thérapeutique (Nature Biotechnology, Nov 2011)



62,2 Md USD : chiffre d'affaires mondial 2011 des médicaments anti-cancer (+5,5%)¹

1/3 des médicaments approuvés aux États-Unis en 2012 sont des anti-cancéreux²

INFLAMMATION CHRONIQUE

Des besoins médicaux considérables et des traitements principalement symptomatiques

Les maladies inflammatoires chroniques regroupent un large spectre de pathologies telles que le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaque, les thyroïdites, ... et sont globalement très fréquentes, affectant 0,5 à 1% de la population.

Ces maladies résultent de dérèglements et d'un emballement du système immunitaire dont les causes peuvent être exogènes ou internes, mais sont globalement mal connues.

L'essentiel des traitements existants vise à diminuer l'activité immunitaire avec des immunosuppresseurs. À ce jour, les résultats restent toutefois insuffisants. Une large proportion de patients ne réagit pas de manière satisfaisante aux traitements qui génèrent par ailleurs d'importants effets secondaires et une diminution de la qualité de vie. De plus, ces traitements ciblent pour la plupart des symptômes de l'inflammation et non leurs causes, et n'apportent donc pas de guérison à long terme.

SUCCÈS DES ANTICORPS MONOCLONAUX

Le marché des anticorps monoclonaux est en constante progression. Évalué à 18 milliards de dollars US en 2006, il avait atteint 40 milliards en 2010. Sur la période 2010-2016, le taux de croissance annuel moyen devrait dépasser les 8%, ce qui en fait le segment le plus dynamique du marché des médicaments. Ce succès s'explique en particulier par la possibilité de concevoir ces médicaments de façon rationnelle, avec une grande spécificité pour leur cible, ce qui limite les effets secondaires.

> 30 Md USD : chiffre d'affaires mondial des médicaments d'origine biologique (+10% par an)³ dans des indications d'inflammations chroniques

> 40 Md pour le marché mondial des anticorps monoclonaux (+8%)⁴



RETOUR SUR LA TABLE RONDE IMMUNITÉ INNÉE

En mai 2012, Innate Pharma et Bristol-Myers Squibb ont rassemblé plusieurs experts reconnus des domaines de l'immunité et de l'immunothérapie après l'attribution du Prix Nobel de Médecine 2011, simultanément à trois chercheurs pour leurs découvertes relatives au fonctionnement du système immunitaire inné.

L'objectif de cette table ronde était de faire un état des lieux des connaissances scientifiques et des avancées thérapeutiques dans ces domaines.

Les Prix Nobel Jules Hoffmann, et Bruce Beutler participaient à cet événement animé par Philippe Kourilsky, aux côtés de Nils Lonberg, Jean-Yves Blay et Eric Vivier.

Retrouvez l'intégralité des débats et des interviews sur : www.immunité-innée.com

Pr. Philippe KOURILSKY

« L'immunologie est désormais l'une des principales sources de nouveaux médicaments contre les cancers et, à l'avenir, son importance ne fera qu'augmenter. »

Dr. Jules HOFFMANN

« Durant ces 20 dernières années les progrès de l'immunologie ont été considérables. Je suis très optimiste. L'association étroite entre la recherche fondamentale et la recherche clinique est porteuse de beaucoup d'espoirs pour le futur. »

Pr. Jean-Yves BLAY

« Au cours des 5 dernières années, la vision de l'immunothérapie a radicalement changé. Aujourd'hui, nous avons besoin de biomarqueurs pour stratifier les traitements de nos patients. Nous avons également besoin de traiter non seulement la tumeur mais aussi son environnement. C'est ce qui nous offrira des outils thérapeutiques indépendants du type tumoral. »

Dr. Nils LONBERG

« Dans 10 ans, le cancer sera vu d'une façon complètement différente et les cliniciens utiliseront une approche intégrée associant la chimiothérapie, la radiothérapie, les immunothérapies et les thérapies ciblant la tumeur. »

L'IMMUNOTHÉRAPIE EN 5 DATES

1995 : première immunothérapie enregistrée dans le traitement du cancer
1998 : premier anticorps cytotoxique (cancer) et premier anticorps anti-TNF (inflammation chronique)
2010 : premier vaccin thérapeutique anti-cancer
2011 : premier anticorps immunomodulateur
2012 : plus de 20 anticorps immunomodulateurs en développement dans le monde

NOS PARTENARIATS SE CONCRÉTISENT

LIRILUMAB, LICENCIÉ À BRISTOL-MYERS SQUIBB EN 2011, ENGAGÉ DANS 3 ESSAIS CLINIQUES

En 2011, Innate Pharma signait l'un des plus gros accords de licence de la biotech européenne pour un produit en Phase I, avec un des majors de l'industrie pharmaceutique mondiale, Bristol-Myers Squibb, pour l'anticorps lirilumab (IPH2102/BMS986015).

Ce partenariat s'est concrétisé en 2012 avec le lancement de 3 essais cliniques :

- Un essai de Phase II randomisé et contrôlé par placebo testant lirilumab en traitement de maintenance chez des patients âgés atteints de leucémie aigüe myéloïde (« LAM ») en première rémission complète (essai « EffiKIR ») ;
- Deux essais de Phase I testant lirilumab en combinaison avec deux anticorps immunomodulateurs de Bristol-Myers Squibb : ipilimumab (anti-CTLA-4, approuvé) d'une part, et d'autre part avec nivolumab, un anticorps anti-PD-1 en cours d'investigation en Phase III (BMS-936558).

Au total, ces essais devraient concerter environ 450 patients.

ÉLARGISSEMENT DES INDICATIONS AUX TUMEURS SOLIDES

Parmi les trois essais cliniques engagés, les deux menés en combinaison avec des anticorps de Bristol-Myers Squibb ciblent des tumeurs solides telles que certains cancers du poumon, de la prostate ou encore le mélanome, tous en stade avancé. Il s'agit d'un élargissement important des indications potentielles par rapport aux travaux initiaux d'Innate Pharma qui portaient uniquement sur les cancers du sang.

LE PARTENARIAT BRISTOL-MYERS SQUIBB APPORTE À INNATE PHARMA DE NOMBREUX ATOUTS

À la signature du partenariat avec Bristol-Myers Squibb en 2011, Innate Pharma a perçu 35,3 MUSD. Le contrat prévoit également des paiements d'étape en fonction de l'atteinte ou non de certains objectifs de développement. Le total des paiements peut atteindre 430 MUSD et Innate Pharma sera éligible à des redevances sur les ventes.

Au-delà de l'aspect financier, ce partenariat signe l'engagement du leader mondial en immuno-oncologie dans un développement de lirilumab à l'échelle internationale. Cela permet notamment de tester le candidat-anticorps en combinaison avec des produits de Bristol-Myers Squibb et d'élargir les indications potentielles.

Enfin, Bristol-Myers Squibb prend en charge le financement des études cliniques et de l'ensemble du développement de lirilumab.

4 études cliniques en cours :

1 avec IPH2201 et 3 avec lirilumab dont

2 essais en combinaison avec des molécules de Bristol-Myers Squibb

450 patients prévus dans les essais de lirilumab

84 patients prévus dans l'essai de IPH2201

15 collaborateurs dédiés au développement

LE PROGRAMME IPH2201/NN8765 AVEC NOVO NORDISK A/S

Issu d'un contrat de collaboration et de recherche entre Innate Pharma et Novo Nordisk A/S, IPH2201/NN8765 est un anticorps monoclonal au mécanisme d'action innovant. Il est actuellement testé dans un essai clinique de Phase I dans la polyarthrite rhumatoïde. L'ensemble du développement est pris en charge par Novo Nordisk A/S. Innate Pharma est éligible à des paiements d'étape pouvant aller jusqu'à 25 M€ et à des redevances sur les ventes.



PREMIER ESSAI CLINIQUE DE PHASE II POUR LIRILUMAB, EFFIKIR EST MENÉ EN PARTENARIAT AVEC LES DEUX GROUPES COOPÉRATIFS HOSPITALIERS FRANÇAIS SPÉCIALISTES DE LA LAM

EffiKIR est le premier essai de Phase II testant le lirilumab. Il cible la leucémie aigüe myéloïde (LAM), un cancer de la lignée myéloïde des cellules sanguines, caractérisé par une accumulation rapide de cellules anormales dans la moelle osseuse et le sang. Aux États-Unis comme en Europe, la LAM est la forme de leucémie aigüe la plus fréquente chez l'adulte. Actuellement, la première ligne de traitement est la chimiothérapie dont le but est de diminuer le nombre de cellules cancéreuses. L'une des thérapies post-rémission les plus efficaces est la greffe de moelle osseuse. Elle est cependant rarement réalisable chez les patients âgés, du fait de sa toxicité et du risque de rechute leucémique qui reste très élevé. Il existe donc dans la LAM, et particulièrement chez les sujets âgés, un réel besoin thérapeutique pour une prévention efficace des rechutes avec un meilleur profil de tolérance que les traitements existants.

EffiKIR est promue par Innate Pharma et conduite en France, avec la participation des deux groupes coopératifs cliniques, ALFA et GOELAMS*.



Dr. Renaud BUFFET,
Directeur Senior,
Développement Clinique

« EffiKIR est une des premières études cliniques fédérant les efforts des deux groupes coopératifs français de recherche sur la leucémie aigüe myéloïde. La France dispose d'excellents réseaux d'investigateurs-hématologues qui ont mené des études cliniques majeures dans le développement de médicaments contre les myélomes, les lymphomes et les leucémies. Ici, nous prenons appui sur les organisations françaises de recherche sur la LAM pour recruter 150 patients dans le temps le plus court possible, en assurant l'homogénéité des traitements antérieurs, ce qui contribue à garantir la qualité des résultats. »



Dr. Jérôme TIOLLIER,
Vice-Président Exécutif,
Directeur du
Développement

« Innate Pharma est le promoteur d'EffiKIR : c'est une reconnaissance de nos capacités à mettre en place et gérer cet essai, le premier de Phase II testant lirilumab en monothérapie et contrôlé par placebo.

Cette première pour Innate Pharma est aussi le résultat de contacts noués depuis plusieurs années avec les investigateurs français du domaine à travers les groupes coopératifs. Conformément à nos objectifs stratégiques, notre organisation accroît ses capacités internes de développement étape par étape, et s'appuie pour ce faire sur ses partenariats. »

PROGRAMMES DE RECHERCHE

PRÉPARER L'AVENIR

Les équipes de recherche d'Innate Pharma poursuivent également le développement de nouvelles molécules au sein de programmes propriétaires.

INFLAMMATION

Le programme IPH33 en recherche active de partenariat

Le programme IPH33 porte sur le développement d'anticorps anti-TLR3 dans des indications d'inflammation chronique. Le mécanisme d'action de IPH33 vise à bloquer le processus inflammatoire en amont des traitements actuellement disponibles. Ce produit pourrait cibler un spectre large d'indications, comme la broncho-pneumopathie obstructive chronique, les maladies inflammatoires de l'intestin, la polyarthrite rhumatoïde...

En 2012, un anticorps candidat a été identifié et humanisé. L'objectif est maintenant de valider ce candidat pour une entrée en développement pré-clinique réglementaire.

Comme les indications thérapeutiques potentielles sont très larges et nécessiteront des moyens importants, l'objectif d'Innate Pharma est de trouver un partenaire susceptible d'assurer le développement clinique d'IPH33.

CANCER

Un candidat-médicament d'ici fin 2013 pour IPH41

IPH41 est un programme d'anticorps cytotoxique (pouvant directement détruire la cellule ciblée) ciblant le récepteur KIR3DL2. Il pourrait présenter un intérêt pour certains types graves de lymphomes cutanés : le Mycosis Fongoïde transformé et le Syndrome de Sézary, des maladies rares et incurables.

En raison de la spécificité de l'expression de sa cible, IPH41 pourrait présenter une activité thérapeutique avec des effets secondaires réduits. Le mécanisme d'action envisagé pour IPH41 et l'indication orpheline permettent d'envisager une voie de développement simple, potentiellement à l'échelle des capacités d'Innate Pharma. IPH41 est actuellement en validation pré-clinique chez Innate Pharma.

L'objectif en 2013 est de sélectionner et valider un candidat pour entrer en développement pré-clinique réglementaire.

RECHERCHE PRÉ-CLINIQUE

La collaboration avec les partenaires académiques se poursuit

Innate Pharma continue de travailler sur d'autres cibles correspondant à des mécanismes d'action originaux, en interne et dans le cadre de programmes collaboratifs avec ses partenaires académiques.

En janvier 2012, l'équipe d'Eric Vivier, directeur du Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (« CIML », un centre de référence en immunologie) et co-fondateur d'Innate Pharma, a publié dans la revue *Science* les résultats de recherches sur les mécanismes d'action du récepteur NKp46 sur les cellules NK.

Ces recherches pourraient ouvrir la voie à de nouvelles solutions d'immunothérapie. Innate Pharma co-détient avec l'INSERM des droits de propriété intellectuelle sur cette découverte.



LA PLATEFORME ANTICORPS D'INNATE PHARMA

Innate Pharma s'est concentrée sur l'optimisation d'une des technologies principales d'obtention des anticorps monoclonaux. Sa plateforme génère des anticorps monoclonaux et gère leur humanisation. Depuis 2012, celle-ci est automatisée pour une génération à haut débit.

Côté innovation technologique, une approche originale permet d'effectuer la sélection des anticorps les plus intéressants très tôt dans le processus, sur des critères d'affinité (la partie variable de l'anticorps), mais aussi d'activité fonctionnelle (la partie constante) et donc de gagner un temps précieux dans le développement. Fruit d'un travail de plus d'un an, cet outil a représenté un investissement d'un demi-million d'euros en nouveaux équipements.



**Dr Benjamin ROSSI, Manager,
Recherche et Développement,
responsable opérationnel de la
plateforme anticorps**

« La mise en place de la plateforme robotisée a représenté un challenge passionnant. Nous avons développé les méthodologies d'obtention des anticorps humanisés puis nous nous sommes formés sur les robots afin d'automatiser ces procédés. Nous sommes donc passés en quelque sorte d'une fabrication sur-mesure à une petite usine, avec aujourd'hui deux robots qui nous permettent de produire des batteries complètes d'anticorps associant diverses caractéristiques pour les tester en parallèle et choisir, in fine, les plus prometteurs.

Nous avons donc beaucoup accéléré le délai de réponse aux hypothèses de recherche des équipes, ce qui permet de valider plus rapidement le potentiel d'un programme ou au contraire de prendre la décision de l'abandonner très tôt si les résultats ne sont pas concluants.

Au final, cela nous permet de multiplier nos pistes de recherche, donc nos chances de succès. C'est économiquement plus efficace et scientifiquement plus motivant. »

ENGAGEMENTS

POLITIQUE SOCIALE

L'activité d'Innate Pharma est concentrée sur la recherche-développement de médicaments. La société produit avant tout de la propriété intellectuelle et sa principale ressource réside donc dans ses collaborateurs et son intelligence collective.

DES COLLABORATEURS HAUTEMENT QUALIFIÉS DÉDIÉS À LA RECHERCHE

Au 31 décembre 2012, 76% du personnel est dédié aux activités de recherche et développement. Les ressources R&D ont été renforcées au cours des trois dernières années pour accompagner le développement de la plateforme anticorps et l'identification de nouvelles cibles. Cela s'est traduit en 2012 par deux créations de postes scientifiques. Les cadres représentent 67% du total des collaborateurs, et les salariés titulaires d'un doctorat en science, médecine ou pharmacie 28%.

UN EFFECTIF JEUNE ET STABLE

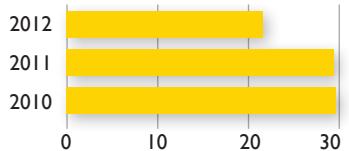
L'un des enjeux de la pérennité d'Innate Pharma repose sur sa capacité à attirer, retenir et motiver ses collaborateurs. En 2012, l'âge moyen des collaborateurs est de 37 ans, stable par rapport à l'année précédente.

Depuis la création de la Société, la rotation du personnel a toujours été faible avec, en 2012, deux créations de poste tandis qu'il n'y a eu aucun départ de personnel en CDI.

Effectifs moyens



Volume d'heures moyen de formation/salarié/an



83 collaborateurs
37 ans en moyenne

21% des collaborateurs âgés de 45 ans ou plus
28% des collaborateurs titulaires d'un doctorat

En septembre 2012, tout le personnel d'Innate Pharma s'est retrouvé pour un séminaire interne de deux jours, avec sessions posters et travaux de groupes, notamment pour initier chacun aux différents métiers exercés et aux principaux projets menés par la Société.



DES LIENS FORTS AVEC LA RECHERCHE ET L'ENSEIGNEMENT AU PLAN TERRITORIAL

Innate Pharma s'implique depuis plusieurs années dans la formation des jeunes avec une politique d'accueil de stagiaires, du collège au doctorat. De nombreuses collaborations se sont développées avec les équipes des centres de recherche partenaires, notamment le Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy. L'objectif d'Innate Pharma est d'élargir cette démarche à d'autres établissements d'enseignement de la ville. La Société a ainsi, par exemple, développé une relation privilégiée avec le Lycée Marie Curie de Marseille et sa spécialité Technicien de Laboratoire (niveau BTS). Elle entretient également des liens étroits avec l'école d'Ingénieurs de Luminy Esil-Polytech, l'École Doctorale, la Faculté de Pharmacie de la Timone et certains établissements d'enseignement secondaire du territoire. Elle accueille régulièrement des étudiants pour des visites d'entreprise et participe à des forums-métiers organisés par les écoles.

Les actions de la Société dans ce domaine sont guidées par une ambition commune : contribuer à la formation et à l'insertion professionnelle des jeunes sur le territoire, contribuer à fixer l'emploi et à accroître le potentiel économique et scientifique de Marseille et de sa région.



Nathalie IVARS,
Directeur Ressources
Humaines

« Nous recrutons essentiellement dans le bassin d'emploi local et notamment à travers nos partenariats avec les écoles. Les relations que nous entretenons avec ces dernières leur permettent d'avoir une vision juste des compétences attendues et des méthodes de travail utilisées dans le monde professionnel. Ainsi, les étudiants et jeunes diplômés bénéficient d'une bonne transition entre études et vie active. Ils peuvent prendre leurs fonctions et assurer leurs responsabilités dans un délai court. »

« En fonction des expertises recherchées, nous élargissons nos recrutements aux laboratoires académiques spécialisés dans notre champ de compétence ou encore, comme pour nos derniers recrutements, à des profils dotés d'une expérience industrielle et internationale. »



Stéphanie ZERBIB,
Ingénieur Recherche
et Développement

« J'ai découvert Innate Pharma durant mes études d'ingénieur, car l'un des responsables de la Société était intervenant dans mon cursus à l'ESIL, située sur le campus de Luminy. En 2010, au moment de trouver un stage, j'ai naturellement contacté l'entreprise. Je fais désormais partie d'une équipe spécialisée en biologie moléculaire. Je suis aussi responsable d'un projet de recherche qui m'a permis de travailler sur de nombreuses autres technologies. »

« Enfin, je peux intervenir ponctuellement sur d'autres projets en fonction des besoins et de mes compétences. C'est un fonctionnement stimulant, qui permet une approche métier et une approche projet plus transversale. »

ENGAGEMENTS

ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

UN IMPACT ENVIRONNEMENTAL FAIBLE

Les activités d'Innate Pharma sont principalement des activités de recherche en laboratoire. La Société ne réalise pas d'activité de production ou de distribution. Elle ne consomme ni matières premières ni énergie fossile et ne produit pas de rejets significatifs de déchets ou de gaz à effet de serre. Elle ne génère aucune nuisance sonore particulière pour le personnel ou les personnes riveraines. Malgré un impact environnemental jugé faible, la Société et son personnel sont impliqués dans le développement durable au quotidien.

Le siège d'Innate Pharma est situé au sud de Marseille, sur le campus de Luminy et à proximité immédiate du Parc National des Calanques. La Société s'attache à entretenir le site dans le respect des bonnes pratiques environnementales, en minimisant les interventions pour préserver l'écosystème.

INNATE PHARMA ATTACHE BEAUCOUP D'IMPORTANCE À L'ENVIRONNEMENT DE TRAVAIL DE SES ÉQUIPES

Le bâtiment dans lequel la Société s'est installée en 2009 est une construction des années 1960. A l'occasion de la rénovation des bâtiments, deux axes ont été privilégiés :

- l'amélioration des performances énergétiques et environnementales ;
- l'implication des collaborateurs dans la définition de leurs propres espaces de travail.

Les locaux, particulièrement les laboratoires, sont ainsi aménagés pour favoriser les échanges entre les chercheurs de différents domaines et stimuler la créativité. Ils sont équipés de matériel de pointe.

Cet environnement de travail préservé présente toutefois certains inconvénients comme l'éloignement du centre-ville et la faiblesse des infrastructures de transports en commun. Innate Pharma participe donc activement à la stratégie de développement du campus de Luminy avec des actions en matière d'aménagement d'infrastructures (services, sport, transport), de bourses d'emploi, de formations ou encore de mutualisation de services aux entreprises, avec l'Association Grand Luminy Technopole et l'équipe d'Opération Campus, programme pilote de renforcement de l'attractivité de l'Université Aix-Marseille.

LES FOURNISSEURS D'INNATE PHARMA SONT SITUÉS DANS DES PAYS À FAIBLE RISQUE DE CORRUPTION

Une partie non négligeable des activités d'Innate Pharma est confiée à des prestataires, notamment pour des activités requérant des agréments réglementaires particuliers (Bonnes Pratiques de Fabrication et Bonnes Pratiques de Laboratoire par exemple).

En 2012, pour la première fois, Innate Pharma a engagé un inventaire de la localisation géographique de ses principaux fournisseurs. Sur la base de l'échantillon audité (18 fournisseurs représentant 50% des paiements), 100% des prestataires sont situés dans des pays qui présentent un faible risque de corruption (note supérieure à 60 dans le Corruption Perception Index).

3 000 m² de bureaux et laboratoires au cœur des Calanques

60 tonnes équivalent CO₂ rejetées

1 000 m³ d'eau consommée

MARSEILLE IMMUNOPÔLE, POSITIONNER MARSEILLE COMME CENTRE D'EXCELLENCE MONDIAL EN IMMUNOLOGIE

L'implantation d'Innate Pharma dans le territoire marseillais a pour origine ses fondements scientifiques. La Société est en effet issue notamment de la recherche académique locale, en particulier du CIML, l'un des plus importants centres d'immunologie à l'échelle européenne et l'un des contributeurs remarquables de la science sur laquelle la Société s'est développée. A Marseille, Innate Pharma bénéficie également de la proximité d'un bassin de formation en sciences de la vie et un centre de lutte contre le cancer, permettant le développement d'une recherche translationnelle de haut niveau.

Afin de continuer à bénéficier de cet environnement, l'un des axes majeurs de développement d'Innate Pharma est la construction, la consolidation et la valorisation du tissu économique

et scientifique local. Cette ambition se concrétise désormais au travers de Marseille Immunopôle. Porté par le pôle de compétitivité Eurobiomed, Marseille Immunopôle fédère tous les acteurs de la discipline en constituant l'un des plus importants pôles de recherche et développement en immunologie en Europe.

C'est un atout indéniable pour développer des projets structurants comme le Centre d'ImmunoTechnologie de Marseille (CIMTECH) financé par le programme investissement d'avenir (PIA) à hauteur de 19 millions d'euros. Porté par l'Université d'Aix-Marseille (AMU), le projet a démarré en 2012, avec une équipe de chercheurs « hors-les-murs », en attendant la construction d'un bâtiment dédié qui devrait être opérationnel en 2014.



Au cœur de Marseille Immunopôle, le site de Luminy accueille Innate Pharma, le CML et demain CIMTECH



Émilie Royère, Directrice Générale du pôle de compétitivité Eurobiomed

« Avec Marseille Immunopôle, notre objectif est de créer une marque, un label reconnu en Europe et dans le monde. Nous voulons fédérer et promouvoir les savoirs et les savoir-faire déjà présents au sein du territoire, pour contribuer à son développement économique à long terme. Nous voulons que les chercheurs, les laboratoires, les industriels qui travaillent dans l'immunologie sachent que c'est à Marseille qu'ils trouveront l'environnement le plus propice à leur développement.

Eurobiomed fédère un réseau de plus de 400 entreprises, majoritairement des PME innovantes, 8 universités et de nombreuses écoles formant 39 000 étudiants, 400 laboratoires de recherche, 4 CHU et une Direction interrégionale des recherches cliniques en régions PACA et Languedoc-Roussillon. C'est l'un des principaux clusters français et européens en Santé, labellisé « pôle de compétitivité » par le gouvernement.

Marseille Immunopôle est l'un de nos deux projets phares, bénéficiant d'importants financements publics et privés. Innate Pharma est l'un des piliers de notre association, et le plus important, c'est que nous sommes sur la même ligne stratégique : élargir et renforcer notre écosystème pour un bénéfice partagé. »

ACTIONNARIAT ET GOUVERNANCE

LA GOUVERNANCE, UN OUTIL AU SERVICE DU DÉVELOPPEMENT DE LA SOCIÉTÉ

Depuis sa création, Innate Pharma s'est attachée à établir une gouvernance qui garantisse le respect des droits de toutes les catégories d'actionnaires et qui respecte les meilleures pratiques. Innate Pharma se réfère principalement au Code de gouvernance AFEP/MEDEF.

Les pouvoirs de direction et de contrôle sont répartis entre le Directoire et le Conseil de surveillance. Ce dernier est doté de 5 membres*, dont 3 sont indépendants, et s'est adjoint l'assistance de 2 censeurs. Par sa composition, il représente à la fois les principaux actionnaires de la Société et la communauté des investisseurs. Tous les membres du Conseil de surveillance sont des dirigeants expérimentés et plusieurs sont des professionnels de l'industrie pharmaceutique. Innate Pharma bénéficie pleinement de la diversité et de la richesse de leurs expériences, et considère qu'il s'agit là d'un avantage stratégique.

TROIS COMITÉS À L'APPUI DU CONSEIL

Trois comités assistent le Conseil de surveillance dans ses travaux, en se saisissant de problématiques spécifiques. Tous les membres de ces comités sont également membres du Conseil de surveillance qui est responsable en dernier ressort.

Le comité d'audit chargé notamment de vérifier la qualité des processus d'élaboration des comptes et des procédures de prévention des risques.

Le comité des rémunérations et des nominations habilité à évaluer les critères et les montants des rémunérations fixes et variables des dirigeants, ainsi qu'à proposer l'attribution d'instruments financiers visant à associer les salariés et dirigeants à la performance de l'entreprise.

Le comité des transactions chargé d'évaluer les opportunités de développement telles que des acquisitions ou cessions de droits sur des produits ou de partenariats.

Pour leur participation aux travaux du Conseil de surveillance et aux comités, les membres indépendants perçoivent des jetons de présence.

UNE DÉMARCHE STRUCTURÉE DE PROGRÈS

Le fonctionnement du Conseil de surveillance est régi par un règlement intérieur et ses travaux font l'objet d'une auto-évaluation périodique. En 2012, les membres se sont déclarés globalement satisfaits de l'organisation des travaux et des avancées réalisées depuis la précédente évaluation.

Pour 2013, la Société s'est fixée comme objectif de recruter un nouvel administrateur, en remplacement de la société Alta Biopharma Partners II LP*.

* Le fonds ALTA BIOPHARMA PARTNERS II LP représenté par Ekaterina SMIRNYAGINA, a démissionné de son mandat au troisième trimestre 2012.

5 membres du Conseil de surveillance*
dont **3 indépendants**
3 comités spécialisés

6 réunions par an
> 4 000 actionnaires individuels
185 membres du club *Innate en actions*

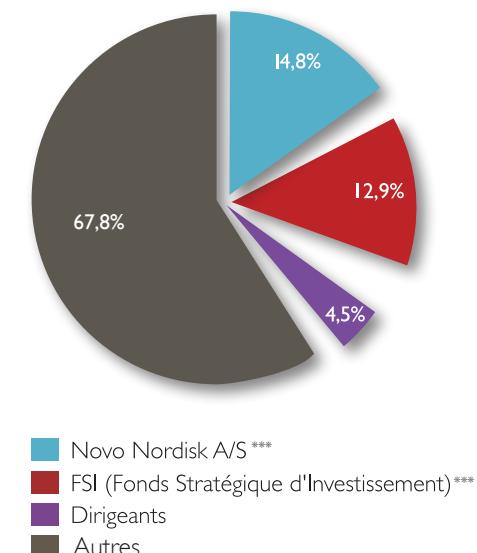
DÉVELOPPEMENT DES RELATIONS AVEC LES DIFFÉRENTES CATÉGORIES D'ACTIONNAIRES

Depuis son introduction en Bourse en 2006, Innate Pharma a toujours fait des efforts importants pour entretenir et développer les relations avec les investisseurs.

Intensification des relations investisseurs aux États-Unis : en 2012, l'accent a notamment été mis sur le développement de l'actionnariat institutionnel aux États-Unis, premier marché mondial de la pharmacie mais aussi de l'investissement.

Création du club *Innate en actions*, réservé aux actionnaires individuels : *Innate en actions* est né en mars 2012. Un an plus tard, il compte déjà 185 membres, représentant près de 3% du capital**, soit plus de 10% de la part détenue par des investisseurs individuels. Cette preuve d'intérêt et de confiance de la part des investisseurs particuliers conforte l'action d'Innate Pharma vis-à-vis de ce public avec, en 2013, de nouvelles opportunités de rencontres avec le management.

Actionnaires au 31 décembre 2012



Paroles d'actionnaires

« J'ai un profil d'investisseur long terme sur des projets ambitieux permettant à la recherche appliquée d'aboutir à des réalisations concrètes pour l'industrie pharmaceutique et surtout le grand public. »

« Votre société met plus l'accent sur les perspectives scientifiques que financières ce qui traduit à mon sens un certain pragmatisme, un « non-éparpillement » de la direction et une ligne de conduite cohérente. »

« Lors du salon Actionaria, j'ai pu constater les efforts de votre société envers les actionnaires individuels ce que j'apprécie particulièrement. »

« J'ai été très sensible au fait d'avoir rencontré des gens intéressants et passionnés, avec un discours clair. Je suis convaincu de la pertinence de vos partenariats. »

UNE VOLONTÉ DE PROXIMITÉ AVEC LES ACTIONNAIRES INDIVIDUELS

2012 a été marquée par plusieurs rencontres avec les actionnaires individuels et plus particulièrement les membres du Club.

- En avril, ils étaient invités à participer à la table ronde sur l'immunité innée en présence de deux Prix Nobel de médecine.
- En septembre, ils ont été accueillis à Marseille, au siège, pour une visite des locaux et de nombreux échanges avec les équipes de recherche.
- En novembre, Innate Pharma était présente, pour sa 2^e édition consécutive, au salon Actionaria à Paris, afin de rencontrer, pendant deux jours, des actionnaires individuels actuels et potentiels.

INNATE EN ACTIONS : DES ACTIONNAIRES ENGAGÉS**

Durée de détention moyenne > 3 ans

Age moyen : 52 ans

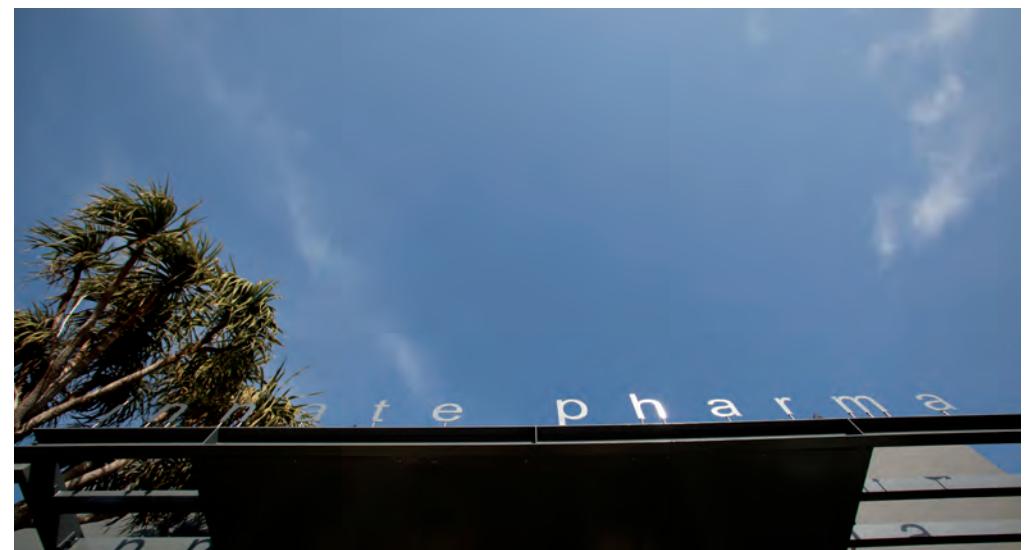
Détention moyenne : 7 150 actions

Principales motivations :

- Intérêt pour la science, la recherche et les biotechnologies / soutien à la recherche contre le cancer,
- Investissement à moyen-long terme / diversification de portefeuille,
- Confiance dans le management et la stratégie, qualité des partenariats.

** Sur la base des déclarations des membres lors de l'inscription.

PERFORMANCE FINANCIÈRE ET BOURSIÈRE



L'ANNÉE FINANCIÈRE

En 2012, les produits opérationnels se sont élevés à 14,3 M€ contre 11,7 M€ en 2011. Ils proviennent principalement de l'accord de collaboration avec Bristol-Myers Squibb et du remboursement du crédit impôt recherche.

Dans le même temps, les charges opérationnelles ont régressé de 8% à 17,7 M€ (19,3 M€ en 2011), dont près de 80% consacrés à la R&D. Cette diminution provient notamment de la prise en charge de coûts cliniques par Bristol-Myers Squibb dans le cadre du partenariat avec ce dernier.

ÉLÉMENTS DE BILAN (EN MILLIONS D'EUROS)

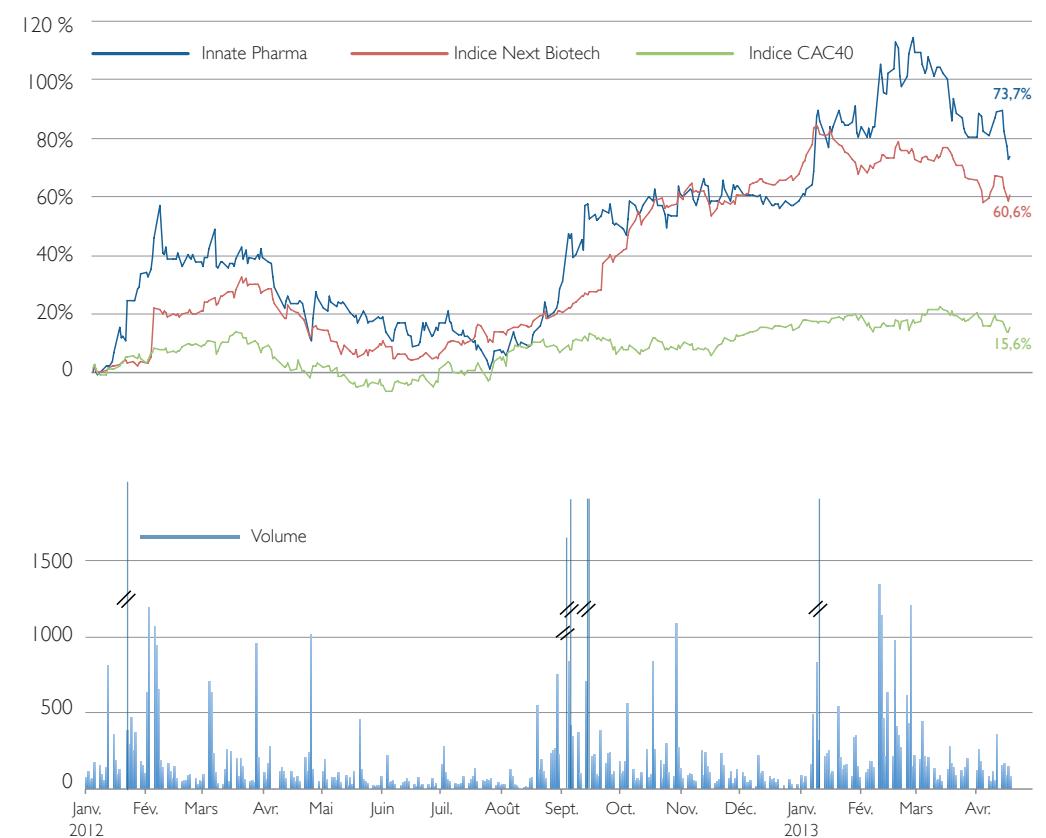
Exercice clos au 31 décembre	2012	2011
Trésorerie et instruments financiers courants	32 616	46 606
Total de l'actif	48 295	60 109
Total des capitaux propres	23 364	26 625
Total des dettes financières	4 505	6 770

ÉLÉMENTS DE COMPTE DE RÉSULTAT (EN MILLIERS D'EUROS, SAUF DONNÉES PAR ACTIONS)

Exercice clos au 31 décembre	2012	2011
Revenus des accords de collaboration et de licence	10 377	7 454
Financements publics de dépenses de recherche	3 905	4 286
Produits opérationnels	14 282	11 740
Dépenses de recherche et développement	(13 417)	(14 843)
Frais généraux	(4 251)	(4 467)
Charges opérationnelles nettes	(17 668)	(19 310)
Résultat opérationnel (perte)	(3 386)	(7 570)
Produits financiers nets	1 852	590
Résultat net (perte)	(3 199)	(6 980)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation (en milliers)	37 802	37 687
Résultat net par action	(0,08)	(0,19)

L'ANNÉE BOURSIÈRE

Sur l'ensemble de l'année, le titre Innate Pharma affiche une progression significative de 58,4%, alors que la Bourse de Paris dans son ensemble a connu une année très positive (+15,2%). Le plus bas annuel s'est établi à 1,33€ (en janvier) et le plus haut à 2,37€ (en septembre), soit un écart de 78%. La liquidité du titre a été importante, la rotation du capital atteignant 135% sur un an. Le secteur Biotech dans son ensemble a été très actif, la plupart des introductions en Bourse de 2012 ayant concerné des sociétés du domaine de la santé. Par ailleurs, sa performance a été excellente, notamment au 4^e trimestre, soutenue par un ensemble de nouvelles globalement positives pour le secteur en Europe. Sur les quatre premiers mois de 2013, le titre progresse d'environ 15%, une hausse supérieure à celle des indices de référence.



Au 31.12.2012 :

32,6 M€ en trésorerie / 4,5 M€ de dettes financières

Visibilité de la Société, sur la base des programmes actuels, jusqu'à mi-2015

Volume moyen quotidien :

2012 : 197 000 titres

2013 (à fin avril) : 269 000 titres

Rotation du capital :

2012 : 135%

2013 (à fin avril) : 58%

VOS 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

Pour plus informations, rendez-vous
sur : **www.innate-pharma.com**



117 avenue de Luminy - 13276 MARSEILLE CEDEX 9 - FRANCE
Tél. +33 (0)4 30 30 30 30 - Fax +33 (0)4 30 30 30 00 - Mail: info@innate-pharma.com