Société anonyme à Directoire et Conseil de surveillance au capital social de 3 207 498,80 euros
Siège social : 117, avenue de Luminy, 13009 Marseille
RCS Marseille 424 365 336

DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL

Ce document d'enregistrement universel a été déposé le 20 septembre 2019 auprès de l'AMF, en sa qualité d'autorité compétente au titre du Règlement (UE) n°2017/1129, sans approbation préalable conformément à l'article 9 dudit Règlement.

Le document d'enregistrement universel peut être utilisé aux fins d'une offre au public de valeurs mobilières ou de l'admission de valeurs mobilières à la négociation sur un marché réglementé s'il est complété par une note relative aux valeurs mobilières et, le cas échéant, un résumé et tous les amendements apportés au document d'enregistrement universel. L'ensemble est approuvé par l'AMF conformément au Règlement (UE) n°2017/1129.

En application de l'article 19 du Règlement (UE) n°2017/1129 du 14 juin 2017, les informations contenues dans le document de référence de 2018 (le « **Document de Référence 2018** »), déposé à l'AMF le 30 avril 2019 sous le numéro D.19-0444 et disponible sur le site internet de la société (https://www.innate-pharma.com/sites/default/files/190522_ddr_vf_final.pdf), sont incorporées par référence dans le présent document d'enregistrement universel.

Le document est disponible sans frais au siège social de la société, ainsi qu'en version électronique sur le site de l'AMF (www.amf-france.org) et sur celui de la société (www.innate-pharma.com).

SOMMAIRE

SECTION 1. PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITE COMPETENTE 4

SECTION 2. CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES..... 4

SECTION 3. FACTEURS DE RISQUE..... 5

SECTION 4. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR..... 42

SECTION 5. APERÇU DES ACTIVITES..... 42

SECTION 6. STRUCTURE ORGANISATIONNELLE 101

SECTION 7. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT 101

SECTION 8. TRESORERIE ET CAPITAUX 114

SECTION 9. ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE..... 117

SECTION 10. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES..... 130

SECTION 11. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE 130

SECTION 12. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE 130

SECTION 13. REMUNERATION ET AVANTAGES..... 133

SECTION 14. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION..... 134

SECTION 15. SALARIES..... 135

SECTION 16. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES..... 135

SECTION 17. TRANSACTIONS AVEC DES PARTIES LIEES 136

SECTION 18. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR 138

SECTION 19. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES..... 138

SECTION 20. CONTRATS IMPORTANTS..... 151

SECTION 21. DOCUMENTS DISPONIBLES 151

SECTION 22. TABLE DE CONCORDANCE..... 151

ANNEXE 1 – RAPPORT FINANCIER SEMESTRIEL 2019 156

REMARQUES GENERALES

Définitions

- Dans le présent document d'enregistrement universel, les expressions « Nous », la « Société », « Innate » ou « Innate Pharma » désignent la société Innate Pharma S.A. dont le siège social est situé 117, avenue de Luminy, 13009 Marseille, immatriculé au Registre du Commerce et des Sociétés de Marseille sous le numéro 424 365 336, avec ou sans ses filiales.
- Un lexique définissant certains termes techniques auxquels il est fait référence ainsi que des tableaux de concordance figurent à la fin du présent document.

Avertissements

Le présent document d'enregistrement universel contient des informations relatives à l'activité de la Société ainsi qu'au marché et à l'industrie dans lesquels elle opère. Certaines de ces informations proviennent de sources externes reconnues dans le secteur mais qui n'ont pas été vérifiées de manière indépendante par la Société.

Les objectifs, déclarations et informations prospectives résumés dans le présent document d'enregistrement universel sont notamment fondés sur des données, hypothèses et estimations considérées comme raisonnables par la Société. Le lecteur est mis en garde sur le fait que ces déclarations prospectives dépendent de circonstances ou de faits qui devraient se produire dans le futur. Ces déclarations ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétées comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront ou que les objectifs seront atteints. Par nature, ces données, hypothèses et estimations, ainsi que l'ensemble des éléments pris en compte pour la détermination desdits objectifs, déclarations et informations prospectives, pourraient s'avérer erronés ou ne pas se réaliser, et sont susceptibles d'évoluer ou d'être modifiés en raison des incertitudes liées notamment à l'environnement économique, financier, concurrentiel et réglementaire. En outre, certaines de ces données, hypothèses et estimations émanent ou reposent, en tout ou partie, sur des appréciations ou des décisions des organes dirigeants, des administrateurs ou des actionnaires de la Société, qui pourraient évoluer ou être modifiées dans le futur. De plus, la réalisation de certains risques décrits à la section 3 « Facteurs de Risque » du présent document pourrait avoir un impact sur les activités de la Société et sur la réalisation des objectifs, déclarations et informations prospectives énoncés ci-dessus. La Société et les actionnaires de la Société ne prennent donc aucun engagement, ni ne donnent aucune garantie, sur la réalisation des objectifs, déclarations et informations prospectives figurant dans ce document d'enregistrement universel.

SECTION 1. PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITE COMPETENTE

1.1 Identification de la personne responsable

Monsieur Mondher Mahjoubi

Président du Directoire de la Société

1.2 Attestation de la personne responsable

« *J'atteste, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le présent document d'enregistrement universel sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.*

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes condensés pour le semestre écoulé sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et le rapport semestriel d'activité figurant en Annexe présente un tableau fidèle des événements importants survenus pendant les six premiers mois de l'exercice, de leur incidence sur les comptes, des principales transactions entre parties liées ainsi qu'une description des principaux risques et des principales incertitudes pour les six mois restants de l'exercice. »

Paris, le 20 septembre 2019
Le Président du Directoire
Mondher Mahjoubi

SECTION 2. CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES

Le paragraphe 5.2 « Responsable du contrôle des comptes » du Document de Référence 2018 est remplacé intégralement par le paragraphe suivant :

5.2.1 Commissaires aux comptes titulaires

Audit Conseil Expertise, SA – Membre de PKF International

Membre de la compagnie régionale des Commissaires aux comptes d'Aix en Provence
Guy Castinel, Associé signataire
17, boulevard Augustin Cieussa
13016 Marseille

Nommé lors de l'Assemblée générale ordinaire du 29 juin 2000. L'Assemblée générale ordinaire du 29 mai 2018 a renouvelé le mandat d'Audit Conseil Expertise SAS pour une durée de six exercices, jusqu'à l'Assemblée générale ordinaire en 2024 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023.

Deloitte et Associés SA

Membre de la compagnie régionale des Commissaires aux comptes de Versailles
Hugues Desgranges, Associé signataire
6 place de la Pyramide
92908 Paris La Défense Cedex

Nommé lors de l'Assemblée générale ordinaire du 27 mars 2014, en remplacement de PricewaterhouseCoopers Audit dont le mandat a expiré, pour une durée de six exercices expirant en 2020 à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

5.2.2 Commissaire aux comptes suppléant

B.E.A.S. SARL

Membre de la compagnie régionale des Commissaires aux comptes de Versailles
6 place de la Pyramide
92800 Puteaux

Nommé lors de l'Assemblée générale ordinaire du 27 mars 2014, en remplacement de Monsieur Etienne Boris dont le mandat a expiré, pour une durée de six exercices expirant en 2020 à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

SECTION 3. FACTEURS DE RISQUE

Le paragraphe 1.9 « Facteurs de risque » du Document de Référence 2018 est remplacé dans son intégralité par le paragraphe suivant :

La Société exerce ses activités dans un environnement en constante évolution, qui comporte de nombreux risques, dont certains échappent à son contrôle. Avant d'acheter les actions de la Société, les investisseurs sont invités à examiner toutes les informations figurant dans le présent document d'enregistrement universel, y compris les risques décrits ci-après. La Société a examiné les risques et présente dans cette section ceux qui, selon elle, à la date du présent document d'enregistrement universel, sont susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et sa croissance, et qui, dans ce contexte, sont importants pour prendre toute décision d'investissement. Nous attirons toutefois l'attention des investisseurs sur le fait que, en application de l'article 16 du Règlement Prospectus, la liste des risques présentée dans cette section n'est pas exhaustive et que d'autres risques, actuellement inconnus ou jugés peu susceptibles, à la date du présent document d'enregistrement universel, d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement, peuvent exister ou pourraient survenir. Nous attirons également l'attention des investisseurs sur le Form F-1 Registration Statement *que la Société a préparé dans le cadre de son projet de cotation sur le NASDAQ et qui contient une section « Risk Factors » établie en conformité avec les règles établies par la US Securities and Exchange Commission.*

Afin d'identifier et d'évaluer les risques susceptibles d'avoir un impact défavorable sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats (ou sa capacité à atteindre ses objectifs) et son développement, la Société a cartographié, depuis 2007, les risques associés à son activité. Cela lui a tout d'abord permis d'identifier les risques potentiels et d'évaluer leur probabilité d'incidence et, lorsque cela est possible, d'évaluer leur impact potentiel d'un point de vue financier, juridique et de réputation, ainsi que sur la réalisation des objectifs de la Société. Cela a ensuite permis d'identifier et d'évaluer des moyens de contrôler ces risques. La cartographie des risques est un outil de gestion. Elle est examinée périodiquement par le Comité

exécutif et le Comité d'audit de la Société. Au moment de l'examen périodique des risques, l'ensemble des risques et des mesures d'atténuation est examiné et réévalué. Cet outil est également complété par une analyse détaillée des causes et impacts en cas de survenance de tout risque significatif et tient compte des actions et mesures de maîtrise mises en place par la Société. Cette méthodologie doit donner un aperçu de l'environnement de risque qui affecte la Société et doit lui permettre de définir, si nécessaire, le plan d'action pour la gestion des risques et les domaines de contrôle et d'audits internes pour l'année à venir.

L'exercice de cartographie des risques a permis à la Société de résumer les principaux risques et de les regrouper en catégories, indiquées ci-après. La Société a regroupé ces risques en sept catégories, sans aucune hiérarchie entre elles.

Le tableau ci-après résume les principaux facteurs de risque identifiés par la Société et indique, pour chacun d'eux, la probabilité de leur survenance ainsi que leur impact négatif sur la Société à la date de dépôt du présent document d'enregistrement universel, en tenant compte des actions et mesures de maîtrise mises en place par la Société à la date de dépôt du présent document d'enregistrement universel. La probabilité de survenance est évaluée sur trois niveaux (« faible », « modérée » et « élevée ») et l'ampleur de leur impact négatif est évaluée sur quatre niveaux (« faible », « modéré », « élevé » et « critique »). Dans chacune des sept catégories susmentionnées, les risques ont été classés en fonction de cette classification, les risques avec la probabilité de survenance la plus élevée et l'impact négatif le plus élevé étant placés en premier[*].

Réf.	Facteur de Risque	Probabilité	Impact Négatif
1.9.1	**Risques liés au développement et à la commercialisation de Lumoxiti et de nos candidats-médicaments**		
1.9.1.1	Nous deviendrons pleinement responsables de la commercialisation de Lumoxiti d'ici mi-2020 mais nous n'avons actuellement aucune organisation de vente, de commercialisation ou de distribution de produits commerciaux et n'avons aucune expérience en termes de commercialisation de produits.	Élevée	Critique
1.9.1.2	Lumoxiti pourrait ne pas parvenir à être accepté sur le marché par les médecins, patients, tiers payeurs ou la communauté médicale à un degré nécessaire pour son succès commercial.	Élevée	Critique
1.9.1.3	Nos efforts pour identifier, découvrir ou développer de nouveaux candidats-médicaments afin d'élargir notre portefeuille pourraient ne pas aboutir.	Élevée	Critique
1.9.1.4	Les preuves scientifiques pour étayer la faisabilité du développement de candidats-médicaments sont à la fois préliminaires et limitées.	Modérée	Critique
1.9.1.5	Nous développons actuellement et avons l'intention de développer à l'avenir certains de nos candidats-médicaments en association avec d'autres traitements, ce qui nous expose à des risques supplémentaires.	Modérée	Critique
1.9.1.6	Il est possible que nos efforts pour développer des produits actuellement dans notre portefeuille ne puissent pas aboutir à une approbation réglementaire et à une commercialisation.	Modérée	Critique
1.9.1.7	Même si nous obtenons l'approbation de commercialisation, la couverture et le	Modérée	Critique

[*] À l'exception du facteur de risque 1.9 « Nous sommes confrontés à une concurrence importante de la part de sociétés qui disposent de ressources et d'une expérience considérablement plus importantes. », qui a été répertorié à la fin de la catégorie pour faciliter la compréhension.

Réf.	Facteur de Risque	Probabilité	Impact Négatif
	remboursement peuvent être limités ou indisponibles sur certains segments du marché pour notre produit approuvé, Lumoxiti et nos candidats-médicaments, s'ils sont approuvés, ce qui pourrait compliquer la vente, de manière rentable, de notre produit ou de nos candidats-médicaments.		
1.9.1.8	Même si Lumoxiti a une autorisation de commercialisation, la réglementation en vigueur et les potentielles restrictions postérieures à la commercialisation ou le retrait du marché peuvent limiter la manière dont le médicament peut être commercialisé et nous exposer à des pénalités pour non-respect des exigences réglementaires, ce qui pourrait nuire à notre capacité à générer des revenus.	Modérée	Critique
1.9.1.9	Nous sommes confrontés à une concurrence importante de la part de sociétés qui disposent de ressources et d'une expérience considérablement plus importantes.	Élevée	Critique
1.9.2	**Risques liés à notre situation financière et aux exigences de capital**		
1.9.2.1	Nous avons subi et pourrions subir à l'avenir des pertes opérationnelles significatives liées à nos activités de recherche et développement.	Modérée	Critique
1.9.2.2	Nous pourrions devoir lever des fonds supplémentaires pour achever le développement et toute commercialisation de nos candidats-médicaments, fonds qui pourraient ne pas être disponibles à des conditions acceptables, ou ne pas être disponibles du tout, et le fait de ne pas obtenir ce financement nécessaire en cas de besoin pourrait nous obliger à retarder, limiter ou mettre fin à nos efforts de développement de candidats-médicaments ou à d'autres opérations.	Modérée	Critique
1.9.2.3	Nous pourrions ne pas être en mesure de reporter les pertes fiscales existantes.	Modérée	Élevé
1.9.2.4	Notre activité va être davantage exposée aux risques de change.	Modérée	Élevé
1.9.3	**Risques liés à l'approbation réglementaire et à la commercialisation de nos candidats-médicaments, et à des questions de conformité juridique**		
1.9.3.1	Même si nous achevons les études précliniques et les études cliniques nécessaires, le processus d'approbation de commercialisation est coûteux, il prend du temps et est incertain. Il peut nous empêcher d'obtenir des approbations de commercialisation pour certains ou l'ensemble de nos candidats-médicaments.	Élevée	Critique
1.9.3.2	Même si l'un de nos candidats-médicaments porte la désignation de médicament orphelin, il se peut que nous ne puissions pas obtenir ou conserver un quelconque avantage de cette désignation.	Élevée	Critique
1.9.3.3	Une procédure accélérée, un traitement révolutionnaire ou une autre désignation de la part de la FDA pourrait ne pas conduire à un développement plus rapide.	Élevée	Critique
1.9.3.4	Nous sommes soumis à des lois et réglementations en matière de transparence, d'éthique et de santé qui peuvent nécessiter des efforts significatifs en matière de conformité et nous exposer, entre autres, à des sanctions pénales et civiles, des dommages et intérêts contractuels, une atteinte à notre réputation et une diminution des bénéfices et des revenus futurs.	Modérée	Critique
1.9.3.5	La collecte de données en Europe est régie par des réglementations restrictives régissant la collecte, l'utilisation, le traitement et le transfert transfrontalier d'informations à caractère personnel.	Modérée	Critique
1.9.4	**Risques liés à notre dépendance à des tierces parties**		
1.9.4.1	Nous ne disposons d'aucune capacité de fabrication et dépendons de fabricants tiers pour Lumoxiti et nos candidats-médicaments.	Élevée	Critique

Réf.	Facteur de Risque	Probabilité	Impact Négatif
1.9.4.2	Nous comptons sur des tierces parties pour participer aux essais cliniques, fournir les principaux matériaux utilisés dans le cadre de nos activités de recherche et développement et nous aider de toute autre manière.	Élevée	Critique
1.9.4.3	Nous dépendons de nos partenaires de collaboration existants, AstraZeneca, Sanofi et d'autres tierces parties, et nous pourrions également compter sur de futurs partenaires de collaboration pour s'engager en matière de recherche, développement, fabrication et commercialisation de nos médicaments.	Élevée	Élevé
1.9.4.4	Nous n'avons pas et n'aurons pas accès à toutes les informations concernant nos candidats-médicaments qui font l'objet d'accords de collaboration et de licence. Par conséquent, notre capacité à informer nos actionnaires du statut des candidats-médicaments faisant l'objet de ces accords et à prendre des décisions commerciales et opérationnelles peut être limitée.	Modérée	Critique
1.9.5	**Risques liés à notre organisation et à nos opérations**		
1.9.5.1	Nous pourrions rencontrer des difficultés pour gérer notre croissance, ce qui pourrait perturber nos opérations.	Élevée	Critique
1.9.5.2	Nos locaux de Luminy sont exposés à des incendies de forêt.	Élevée	Critique
1.9.5.3	Notre dispositif de contrôle interne relatif à l'information financière présente des déficiences majeures et des faiblesses significatives. Si nous ne sommes pas en mesure de mettre en place et maintenir des procédures de contrôle interne efficaces en matière d'information financière, l'exactitude et la précision de notre information financière pourraient en être affectées de manière défavorable, ce qui pourrait nuire à notre activité, diminuer la confiance des investisseurs et baisser le cours de nos titres.	Élevée	Critique
1.9.5.4	Des poursuites liées à la responsabilité du fait des produits et d'autres poursuites pourraient détourner nos ressources, engendrer des pertes substantielles, réduire le potentiel commercial de Lumoxiti ou de nos candidats-médicaments et nuire à notre réputation.	Faible	Critique
1.9.5.5	Nous pouvons utiliser des produits chimiques et des matières biologiques dangereuses dans le cadre de notre activité et toute réclamation relative à une manipulation, un stockage ou une élimination incorrect(e) de ces matières pourrait prendre beaucoup de temps et être très coûteuse.	Faible	Élevé
1.9.6	**Risques liés aux droits de propriété intellectuelle**		
1.9.6.1	Notre capacité à faire face à la concurrence peut être compromise si nous n'obtenons pas, ne conservons pas, ne protégeons pas et ne faisons pas appliquer correctement nos droits exclusifs ou de propriété intellectuelle, ou si l'étendue de la protection de la propriété intellectuelle que nous obtenons n'est pas suffisamment large.	Modérée	Critique
1.9.6.2	Des tierces parties peuvent prétendre que nos partenaires ou nous-mêmes enfreignent/enfreignons, détournent/détournons ou autrement violent/violons les droits de propriété intellectuelle de ces tierces parties, ce qui pourrait entraver ou retarder nos efforts de développement, nous empêcher de commercialiser Lumoxiti ou nos candidats-médicaments, ou augmenter les coûts de commercialisation de Lumoxiti ou de nos candidats-médicaments.	Modérée	Critique
1.9.6.3	Les évolutions du droit des brevets pourraient avoir un impact négatif sur notre activité.	Modérée	Élevé

Réf.	Facteur de Risque	Probabilité	Impact Négatif
1.9.6.4	Si nous ne respectons pas nos obligations en vertu des accords de licence ou de technologie avec des tierces parties, nous risquons de perdre les droits de licence qui sont essentiels à notre activité, et nous risquons de ne pas réussir à obtenir les droits de propriété intellectuelle nécessaires.	Modérée	Élevé
1.9.6.5	Si nous ne parvenons pas à protéger la confidentialité de nos secrets commerciaux, notre activité et notre position concurrentielle pourraient en être sérieusement affectées.	Modérée	Élevé
1.9.7	**Risques liés à la sortie potentielle du Royaume-Uni de l'Union européenne**	Élevée	Élevé

1.9.1 Risques liés au développement et à la commercialisation de Lumoxiti et de nos candidats-médicaments

1.9.1.1 Nous deviendrons pleinement responsables de la commercialisation de Lumoxiti d'ici mi-2020 mais nous n'avons actuellement aucune organisation de vente, de commercialisation ou de distribution de produits commerciaux et n'avons aucune expérience en termes de commercialisation de produits.

AstraZeneca est actuellement responsable de tous les aspects de la fabrication et de la commercialisation de Lumoxiti aux États-Unis. Nous allons commencer la transition de ces activités aux États-Unis au deuxième semestre de 2019 et assumer par la suite l'entière responsabilité de sa commercialisation et fabrication d'ici mi-2020. Nous ne disposons actuellement d'aucune capacité de vente, de commercialisation ou de distribution de produits commerciaux et n'avons aucune expérience en gestion de la commercialisation ou de la fabrication de produits. Nous développons des capacités et une infrastructure internes de commercialisation et de vente. Toutefois, nous ne serons peut-être pas en mesure de recruter ou de retenir une force de vente de taille suffisante ou disposant d'une expertise suffisante sur les marchés médicaux que nous prévoyons de cibler. Cela pourrait retarder la poursuite de la commercialisation de Lumoxiti et également tout autre lancement de produit potentiel. Concernant Lumoxiti, l'intention de la Société est d'atteindre une exploitation commerciale à l'équilibre deux ans après que la Société l'ait prise en charge, mais il n'y a aucune assurance que ceci sera réalisé. De plus, si nous arrivons à développer des capacités et une infrastructure internes de commercialisation et de vente, nous pourrons faire concurrence à d'autres sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques pour recruter, embaucher, former et retenir du personnel dans les domaines de la commercialisation, de la vente et de la distribution.

Si nous ne sommes pas en mesure ou décidons de ne pas établir ou étendre nos capacités internes de vente, de commercialisation et de distribution commerciale pour Lumoxiti ou l'un quelconque des produits que nous pourrions développer, nous serons probablement amenés à conclure des accords contractuels pour la vente, la commercialisation et la distribution de ces produits. Nous ne serons peut-être pas en mesure de conclure ou de conserver ces accords, et si nous y arrivons, tous revenus que nous recevrons dépendront des efforts de ces tierces parties, et leurs efforts risquent de ne pas aboutir et nos revenus provenant de la vente de produits pourraient être inférieurs. Rien ne garantit que nous serons en mesure de développer des capacités internes de vente et de distribution commerciale ou d'établir ou de conserver des relations avec des partenaires tiers pour commercialiser avec succès Lumoxiti, ou au demeurant tout autre produit, aux États-Unis, en

Europe ou ailleurs. Par conséquent, nous pourrions ne pas être en mesure de générer des revenus à partir de nos produits.

1.9.1.2 Lumoxiti pourrait ne pas parvenir à être accepté sur le marché par les médecins, patients, tiers payeurs ou la communauté médicale à un degré nécessaire pour son succès commercial.

Même si la communauté médicale accepte un produit comme étant sûr et efficace pour l'utilisation indiquée, les médecins peuvent choisir de restreindre l'utilisation du produit si nous ne sommes pas en mesure de démontrer que, sur la base de l'expérience, des données cliniques, des profils d'effets indésirables et d'autres facteurs, notre médicament est préférable à tout médicament ou traitement existant. Nous ne pouvons pas prédire le degré d'acceptation par le marché de Lumoxiti, acceptation qui dépendra de nombreux facteurs, y compris mais sans s'y limiter :

- la démonstration de l'efficacité clinique et l'innocuité du médicament ;
- l'étiquetage approuvé du médicament et tous les avertissements requis :
- la prévalence et la gravité des effets secondaires indésirables ;
- les avantages et inconvénients du médicament par rapport aux traitements alternatifs ;
- la facilité d'utilisation du médicament ;
- notre capacité à éduquer la communauté médicale concernant l'innocuité et l'efficacité du médicament ;
- l'étendue de toute approbation fournie par la FDA ou toutes autorités règlementaires étrangères ;
- la publicité faite autour de notre produit ou des produits concurrentiels ;
- les politiques de couverture et de remboursement du gouvernement et des tiers payeurs commerciaux concernant le médicament ; et
- le prix de marché de nos médicaments par rapport aux traitements concurrents.

1.9.1.3 Nos efforts pour identifier, découvrir ou développer de nouveaux candidats-médicaments afin d'élargir notre portefeuille pourraient ne pas aboutir.

Nous cherchons à développer un portefeuille de candidats-médicaments large et innovant, en plus de monalizumab, d'IPH4102 et d'IPH5401. Nous pourrions ne pas réussir à identifier de nouveaux candidats-médicaments pour un développement clinique, et ce pour plusieurs raisons.

Les programmes de recherche visant à poursuivre le développement de nos candidats-médicaments pour des indications supplémentaires et à identifier de nouveaux candidats-médicaments et des maladies cibles nécessitent d'importants moyens techniques, financiers et humains. Nos programmes de recherche peuvent au départ se révéler prometteurs pour identifier des indications potentielles ou des candidats-médicaments, sans toutefois aboutir à des résultats de développement clinique pour un certain nombre de raisons, y compris ce qui suit :

- la méthodologie de recherche utilisée peut ne pas réussir à identifier des indications potentielles ou des candidats-médicaments ;

- des candidats-médicaments potentiels peuvent, après une étude approfondie, avoir des effets indésirables néfastes ou d'autres caractéristiques qui indiquent qu'il est peu probable que ces médicaments soient efficaces ; ou
- cela peut nécessiter plus de moyens humains et financiers pour identifier des opportunités thérapeutiques supplémentaires pour nos candidats-médicaments ou pour développer des candidats-médicaments potentiels appropriés par le biais des programmes de recherche internes dont nous disposerons, ce qui limitera ainsi notre capacité à diversifier et élargir notre portefeuille de produits.

Par conséquent, rien ne garantit que nous serons un jour en mesure d'identifier des indications supplémentaires pour nos candidats-médicaments ou d'identifier et de développer de nouveaux candidats-médicaments par le biais de nos programmes de recherche internes. Nous pourrions également concentrer nos efforts et ressources sur des candidats-médicaments potentiels ou d'autres programmes potentiels qui s'avéreront finalement infructueux.

1.9.1.4 Les preuves scientifiques pour étayer la faisabilité du développement de candidats-médicaments sont à la fois préliminaires et limitées.

Notre approche innovante en immuno-oncologie vise à activer à la fois les systèmes immunitaires innés et adaptatifs contre les cellules anormales ou cancéreuses et à restaurer la capacité de l'organisme à perturber leur prolifération, ce qui pourrait conduire à des réponses durables chez les patients. Cette approche est centrée sur le développement d'inhibiteurs de points de contrôle, d'anticorps ciblant les tumeurs et d'anticorps qui affectent le microenvironnement tumoral. Nos candidats-médicaments reposent sur ces nouveaux mécanismes d'action pour lesquels nous disposons de preuves scientifiques et de données précliniques et cliniques limitées.

Par conséquent, nous sommes plus exposés aux risques associés au développement clinique de nos candidats-médicaments que des sociétés opérant dans des domaines scientifiques mieux explorés, tout en étant, comme elles, toujours exposés au risque de ne pas pouvoir démontrer que nos candidats-médicaments apportent des avantages thérapeutiques suffisants.

1.9.1.5 Nous développons actuellement et avons l'intention de développer à l'avenir certains de nos candidats-médicaments en association avec d'autres traitements, ce qui nous expose à des risques supplémentaires.

Nous développons actuellement monalizumab et IPH5401, et pourrions développer d'autres candidats-médicaments, en association avec un ou plusieurs traitement(s) anticancéreux actuellement approuvé(s). En particulier, avec AstraZeneca, nous évaluons actuellement monalizumab dans le cadre d'un essai ouvert de Phase Ib/II en association avec le cetuximab, un inhibiteur du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). AstraZeneca est également en train d'évaluer monalizumab dans le cadre d'essais de Phase I et II en association avec durvalumab, un inhibiteur du point de contrôle immunitaire anti-PD-L1. De plus, nous menons actuellement un essai clinique de Phase I d'IPH5401 en association avec durvalumab, initialement chez des patients présentant une tumeur solide avancée.

Il se peut que les patients ne soient pas en mesure de tolérer nos candidats-médicaments en association avec d'autres traitements. Même si tout candidat-médicament que nous développons venait à recevoir une approbation de commercialisation ou à être commercialisé pour être utilisé

en association avec d'autres traitements existants, nous serions toujours exposés aux risques que la FDA, l'EMA ou d'autres autorités règlementaires étrangères similaires puissent retirer l'approbation du traitement utilisé en association avec notre candidat-médicament ou que des problèmes liés à l'innocuité, l'efficacité, la fabrication ou l'approvisionnement surviennent avec ces traitements existants. Les traitements combinés sont couramment utilisés pour le traitement du cancer et nous serions exposés à des risques similaires si nous développons l'un quelconque de nos candidats-médicaments pour une utilisation en association avec d'autres traitements ou pour des indications autres que le cancer. Cela pourrait avoir pour conséquence que nos propres produits, s'ils étaient approuvés, soient retirés du marché ou aient moins de succès sur le plan commercial.

Nous pouvons également évaluer monalizumab, IPH5401 ou tous autres candidats-médicaments futurs en association avec un ou plusieurs autre(s) traitement(s) anticancéreux dont la commercialisation n'a pas encore été approuvée par la FDA, l'EMA ou d'autres autorités règlementaires similaires. Nous ne serons pas en mesure de commercialiser et de vendre monalizumab, IPH5401 ou tout autre candidat-médicament que nous développons en association avec ces traitements anticancéreux non approuvés qui, finalement, n'obtiendront pas l'approbation de commercialisation.

1.9.1.6 Il est possible que nos efforts pour développer des produits actuellement dans notre portefeuille ne puissent pas aboutir à une approbation réglementaire et à une commercialisation.

Outre notre produit commercial, Lumoxiti, notre portefeuille comporte plusieurs candidats-médicaments à différentes phases de développement préclinique et clinique. Nous avons l'intention de continuer à développer nos candidats-médicaments qui sont actuellement en cours d'essais cliniques, y compris monalizumab, IPH4102 et IPH5401. Monalizumab fait actuellement l'objet de plusieurs essais cliniques de Phase I et de Phase II dans le cadre d'un accord de co-développement avec AstraZeneca. IPH4102 fait actuellement l'objet d'un essai clinique ouvert de Phase II portant sur plusieurs cohortes. IPH5401 fait actuellement l'objet d'essais cliniques de Phase I et de Phase II.

Le développement d'un candidat-médicament est un processus long, coûteux et incertain, visant à démontrer le bénéfice thérapeutique d'un candidat-médicament qui est en concurrence avec les produits existants ou avec ceux en cours de développement.

Les événements susceptibles d'empêcher la réussite ou l'achèvement en temps voulu du développement clinique incluent :

- l'incapacité à générer des données précliniques, toxicologiques, in vivo ou in vitro, pour étayer le lancement d'essais cliniques ;
- les retards ou échecs pour parvenir à un consensus avec les autorités règlementaires sur le protocole des essais cliniques ;
- les retards dans la conclusion d'un accord selon des conditions acceptables avec un CRO potentiel et des sites de recherche potentiels, dont les conditions peuvent faire l'objet de négociations approfondies et peuvent varier de manière significative selon les différents CRO et sites de recherche ;

- l'imposition d'une suspension clinique temporaire ou permanente par les autorités règlementaires, y compris à la suite d'une nouvelle constatation en matière de sécurité présentant un risque déraisonnable pour les participants aux essais cliniques, une constatation négative découlant d'une inspection de nos opérations d'essais cliniques ou de nos sites investigateurs, les développements des essais menés par des concurrents pour des technologies connexes qui suscitent des inquiétudes chez les autorités règlementaires au sujet des risques pour les patients de cette technologie au sens large ou si une autorité règlementaire estime que le protocole ou le plan de recherche est clairement défaillant par rapport aux objectifs fixés ;
- des retards dans le recrutement de patients appropriés pour participer à nos essais cliniques, en particulier dans le cas de maladies orphelines, telles que le lymphome cutané à cellules T (CTCL), pour lequel nous développons actuellement IPH4102, ce qui signifie que la population de patients potentiels est limitée ;
- des difficultés à collaborer avec les groupes de patients et les chercheurs ;
- des retards pour obtenir la participation complète des patients à un essai clinique ou leur retour pour un suivi postérieur au traitement ;
- des patients se retirant d'un essai clinique ;
- la survenue d'événements indésirables associés à un candidat-médicament, qui sont estimés être supérieurs à ses avantages potentiels ;
- des effets secondaires indésirables qui pourraient amener les autorités règlementaires ou nous-mêmes à interrompre, retarder ou arrêter les essais cliniques, ralentir le recrutement des patients ou provoquer le retrait du patient de la liste, entraîner un retard ou un refus dans le cadre de l'approbation de nos candidats-médicaments ou pourraient engendrer une étiquette portant plus de restrictions pour tout médicament approuvé ou entraîner des réclamations éventuelles au titre de la responsabilité du fait des produits ;
- des changements de la règlementation et des directives réglementaires nécessitant la modification ou la soumission de nouveaux protocoles d'essais cliniques ;
- un retour des autorités règlementaires nous obligeant à modifier les protocoles des essais cliniques en cours pour tenir compte des considérations de sécurité, comme il nous a déjà été demandé de faire ;
- des désaccords avec le régulateur compétent sur la manière dont nous interprétons les données des essais cliniques ou parce que le régulateur compétent n'accepte pas ces effets thérapeutiques comme des paramètres valides dans les essais cliniques pivots qui sont suffisants pour accorder une autorisation de commercialisation ;
- des modifications de la norme de soins sur laquelle est basé un plan de développement clinique, pouvant nécessiter des essais cliniques nouveaux ou supplémentaires ;
- le fait que le coût des essais cliniques de nos candidats-médicaments soit supérieur à ce que nous prévoyons ;
- le fait que les essais cliniques de nos candidats-médicaments produisent des résultats négatifs ou peu concluants, ce qui peut amener les régulateurs à nous demander, ou nous-mêmes à

décider, de mener d'autres essais cliniques ou d'abandonner les programmes de développement du produit.

Des résultats prometteurs au cours des phases initiales, et même après des essais cliniques avancés, ne garantissent pas qu'un candidat-médicament sera commercialisé et mis sur le marché avec succès. Par exemple, après de premiers résultats prometteurs évaluant l'innocuité et l'efficacité de notre candidat-médicament lirilumab, pour le traitement de diverses indications du cancer, notre partenaire a décidé de ne pas poursuivre son développement après avoir reçu les données des essais cliniques de Phase II.

Les retards des études cliniques pourraient également raccourcir les périodes pendant lesquelles nos produits sont protégés par un brevet et permettre à nos concurrents de commercialiser leurs produits avant nous, ce qui pourrait nuire à notre capacité de commercialiser avec succès nos candidats-médicaments.

Les risques liés à l'échec du développement d'un candidat-médicament sont étroitement liés au stade de maturité du candidat-médicament. Compte tenu du stade relativement précoce des candidats-médicaments de notre portefeuille, il existe un risque important que tout ou partie de nos candidats-médicaments n'obtiennent pas l'approbation réglementaire ou ne soient pas commercialisés.

1.9.1.7 Même si l'approbation de commercialisation est obtenue, la couverture et le remboursement peuvent être limités ou indisponibles sur certains segments du marché pour Lumoxiti, notre produit approuvé, et nos candidats-médicaments, s'ils sont approuvés, ce qui pourrait compliquer la vente, de manière rentable, de notre produit ou de nos candidats-médicaments.

Le succès des ventes de Lumoxiti et de nos candidats-médicaments, s'ils sont approuvés, dépendra en partie de la disponibilité d'une couverture et d'un remboursement adéquats par les autorités gouvernementales et les tiers payeurs, tels que les assureurs privés et les organismes de soins de santé. Les patients qui reçoivent un traitement médical pour leurs affections comptent généralement sur des tiers payeurs pour rembourser tout ou partie des coûts associés à leur traitement. Une couverture et un remboursement adéquats des programmes de santé publics, tels que Medicare et Medicaid aux États-Unis ou la Sécurité Sociale en France, et des payeurs commerciaux sont essentiels à l'acceptation du nouveau produit.

Les autorités gouvernementales et les tiers payeurs, tels que les assureurs privés et les organismes de soins de santé, décident des médicaments et des traitements qui seront couverts ainsi que du montant du remboursement.

Il n'existe pas de politique uniforme en matière de couverture et de remboursement des produits parmi les tiers payeurs. Les tiers payeurs contestent de plus en plus le prix, examinent le besoin médical et le rapport coût-efficacité des médicaments et des services médicaux approuvés, en plus de remettre en question leur innocuité et leur efficacité. En outre, les autorités gouvernementales et les tiers payeurs mettent au point des méthodes de contrôle des coûts de la santé de plus en plus sophistiquées, notamment en limitant la couverture et le montant du remboursement de certains médicaments. Les tiers payeurs exigent de plus en plus que les sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques leur fournissent des remises prédéterminées par rapport aux prix catalogue comme condition de couverture, utilisent des formulaires restrictifs et des listes de médicaments

préférentiels pour obtenir des remises plus importantes dans des catégories concurrentielles et remettent en cause les prix facturés des produits médicaux.

Par conséquent, obtenir l'approbation de couverture et de remboursement d'un produit auprès d'un gouvernement ou d'un tiers payeur est un processus fastidieux et coûteux qui pourrait nécessiter que nous ou nos partenaires, fournissions/fournissent à chaque payeur des données scientifiques, cliniques et relatives au ratio coût-efficacité pour l'utilisation de nos produits, payeur par payeur, sans aucune assurance qu'une couverture et un remboursement adéquats seront obtenus. Les décisions en matière de couverture peuvent dépendre de normes cliniques et économiques défavorisant les nouveaux médicaments lorsque des alternatives thérapeutiques mieux établies ou moins coûteuses sont déjà disponibles ou le deviennent par la suite. Même si nous obtenons une couverture pour un produit donné, les taux de remboursement qui en résultent pourraient ne pas être suffisants pour nous permettre d'atteindre ou de maintenir notre rentabilité ou pourraient nécessiter des co-paiements que les patients jugeraient élevés à un niveau inacceptable. De plus, les tiers payeurs peuvent ne pas couvrir ou fournir un remboursement adéquat pour les évaluations de suivi à long terme requises à la suite de l'utilisation de nos candidats-médicaments ou de produits approuvés.

Étant donné que nos candidats-médicaments et notre produit approuvé, Lumoxiti, représentent de nouvelles approches pour le traitement du cancer et que, par conséquent, ils peuvent avoir un coût plus élevé que les traitements classiques et peuvent nécessiter des évaluations de suivi à long terme, le risque que les taux de couverture et de remboursement soient insuffisants pour nous permettre d'atteindre une certaine rentabilité peut être élevé. Il existe actuellement un nombre limité de produits d'immunothérapie conçus pour traiter le cancer sur le marché et, par conséquent, il existe moins d'expérience ou de précédents en matière de remboursement de tels traitements par des entités gouvernementales ou des tiers payeurs.

De plus, nous pensons que la pression sur les niveaux de prix et de remboursement imposée par les gouvernements et les régulateurs, en particulier aux États-Unis et en Europe, se poursuivra et pourrait augmenter, ce qui pourrait compliquer la vente de Lumoxiti ou de l'un quelconque de nos candidats-médicaments qui pourrait être approuvé à l'avenir, à un prix acceptable pour nous ou pour l'un quelconque de nos partenaires actuels ou futurs. Pour plus d'informations sur la réglementation liée au remboursement, se référer aux paragraphes 1.4.6.3 « Couverture, tarification et remboursement des médicaments » et 1.4.7.7 « Couverture pharmaceutique, prix et remboursement » de la section 9 « Environnement réglementaire » du présent document d'enregistrement universel.

1.9.1.8 Même si Luxomiti a reçu une autorisation de commercialisation, la réglementation en vigueur et les potentielles restrictions postérieures à la commercialisation ou le retrait du marché peuvent limiter la manière dont le médicament peut être commercialisé et nous exposer à des pénalités pour non-respect des exigences réglementaires, ce qui pourrait nuire à notre capacité à générer des revenus.

Lumoxiti, notre produit commercial, ainsi que les processus de fabrication, les études et les mesures postérieures à l'approbation, l'étiquetage, les activités de publicité et de promotion de ces produits, entre autres, seront soumis à des exigences et à des examens continus de la FDA et des autres autorités règlementaires auprès desquelles une autorisation de commercialisation aura été obtenue. Ces exigences incluent la soumission d'informations et de rapports sur la sécurité et

autres, postérieurs à la commercialisation, les exigences en matière d'enregistrement et d'inscription, les exigences en matière de fabrication, de contrôle qualité, d'assurance qualité et la tenue correspondante des registres et documents, les exigences en matière de distribution des échantillons aux médecins et de conservation des registres.

La FDA et d'autres autorités locales peuvent également imposer des études ou des essais cliniques ainsi qu'une surveillance coûteux et postérieurs à la commercialisation, afin de surveiller l'innocuité ou l'efficacité d'un produit, tels que des études d'observation à long terme sur l'exposition naturelle. La FDA et d'autres autorités règlementaires, y compris le Département de la Justice des États-Unis, réglementent et surveillent de près la commercialisation et la promotion des produits postérieures à leur approbation, afin de veiller à ce qu'ils soient fabriqués, commercialisés et distribués uniquement pour les indications approuvées et conformément aux dispositions de l'étiquetage approuvé. La découverte ultérieure de problèmes précédemment inconnus liés à nos candidats-médicaments ou à nos processus de fabrication, y compris des événements indésirables d'une gravité ou d'une fréquence imprévues, ou le non-respect des exigences réglementaires, pourraient entraîner une révision de l'étiquetage approuvé afin d'ajouter de nouvelles informations relatives à la sécurité, l'imposition d'études postérieures à la commercialisation ou d'études cliniques pour évaluer les nouveaux risques pour la sécurité, ou l'imposition de restrictions en matière de distribution ou d'autres restrictions, y compris la suspension de la production et/ou de la distribution et le retrait des approbations réglementaires. Le non-respect de ces exigences peut entraîner des sanctions financières, des dépenses de mise en conformité, une suspension totale ou partielle de la production et/ou de la distribution, la saisie ou la rétention de produits, le refus d'autoriser l'importation ou l'exportation de produits, la suspension de l'examen par le régulateur compétent des demandes soumises par une société, des mesures d'exécution, rappels de produits, injonctions et même des poursuites pénales. Pour plus d'informations sur la réglementation postérieure à la commercialisation, se référer aux paragraphes 1.4.6 « Réglementations postérieures à l'approbation » et 1.4.7.3 « Réglementation ultérieure à l'approbation aux États-Unis » de la section 9 « Environnement réglementaire » du présent document d'enregistrement universel.

1.9.1.9 Nous sommes confrontés à une concurrence importante de la part de sociétés qui disposent de ressources et d'une expérience considérablement plus importantes.

Le marché des biotechnologies et des produits pharmaceutiques, et notamment celui de l'immuno-oncologie, se caractérise par l'évolution rapide des technologies, de produits protégés par des droits de propriété intellectuelle et par une concurrence intense, et est soumis à des changements importants et rapides à mesure que les chercheurs en apprennent davantage sur les maladies et développent de nouvelles technologies et de nouveaux traitements. Nous sommes confrontés à une concurrence potentielle émanant de nombreuses sources différentes, notamment de grandes sociétés pharmaceutiques, des sociétés pharmaceutiques et spécialisées dans la biotechnologie, des institutions universitaires et des agences gouvernementales ainsi que des instituts de recherche publics et privés. Tous les candidats-médicaments que nous ou nos partenaires développons/développent avec succès rivaliseront avec les traitements existants et les nouveaux traitements susceptibles d'être disponibles à l'avenir. Si des produits concurrents sont commercialisés avant les nôtres, ou à des prix inférieurs, ou couvrent un spectre thérapeutique plus large, ou s'ils se révèlent plus efficaces ou mieux tolérés, les ventes de nos produits en subiraient les conséquences négatives. Certains des candidats-médicaments de notre portefeuille ne sont pas

« first-in-class ». Par exemple, de nombreuses entreprises utilisent le microenvironnement tumoral, ciblant les mêmes voies que la Société, telles que la voie C5a ou la voie de l'adénosine. Par exemple, Bristol-Myers Squibb et AstraZeneca ont chacun des candidats-médicaments anti-CD73 en cours de développement clinique.

Plusieurs de nos concurrents qui développent des traitements d'immuno-oncologie et anticancéreux ont des ressources et une expérience considérablement plus importantes que nous en matière de recherche, d'accès aux patients pour les essais cliniques, de développement de médicaments, de financement, de fabrication, de commercialisation, de technologie et de personnel. En particulier, les grandes entreprises pharmaceutiques ont beaucoup plus d'expérience que nous dans la conduite d'essais cliniques et dans l'obtention d'autorisations réglementaires. Les fusions et acquisitions dans les industries pharmaceutiques, biotechnologiques et de diagnostic peuvent entraîner une concentration encore plus importante des ressources sur un nombre réduit de concurrents. Les petites entreprises ou les entreprises en démarrage peuvent également s'avérer être des concurrents importants, notamment grâce à des accords de collaboration avec de grandes entreprises bien établies. Ces concurrents sont également susceptibles de nous faire concurrence pour recruter et conserver du personnel scientifique et de direction, acquérir des droits sur des candidats-médicaments prometteurs et d'autres technologies complémentaires, établir des sites d'essais cliniques et l'enregistrement de patients pour des essais cliniques et acquérir des technologies complémentaires ou nécessaires à nos programmes, ainsi que de nouer des collaborations avec des partenaires ayant accès à des technologies innovantes. Si nous ne pouvons pas concurrencer avec succès des produits nouveaux ou existants, notre commercialisation et nos ventes en souffriront et nous risquons de ne jamais être rentables.

1.9.2 Risques liés à notre situation financière et aux exigences de capital

1.9.2.1 Nous avons subi et pourrions subir à l'avenir des pertes opérationnelles significatives liées à nos activités de recherche et développement.

Nous avons subi des pertes nettes chaque année depuis notre création, à l'exception des exercices clos les 31 décembre 2016 et 2018. Notre résultat (perte) net(te) s'est établi à 3,0 millions d'euros et à (48,4) millions d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017, respectivement. La quasi-totalité de nos pertes nettes résultait de coûts engagés dans le cadre de nos programmes de développement et de frais généraux et administratifs liés à nos activités courantes. Nous prévoyons d'engager des dépenses et subir des pertes d'exploitation importantes dans un avenir prévisible.

À l'heure actuelle, nous n'avons qu'un seul produit, Lumoxiti, à avoir reçu l'autorisation de mise sur le marché par les autorités réglementaires ou à avoir généré des revenus tirés des ventes commerciales, et aucun de nos autres candidats-médicaments n'a reçu l'approbation réglementaire. À moins que cela ne se produise, la probabilité et le montant de nos pertes opérationnelles futures dépendront, en partie, de la commercialisation de notre produit approuvé, Lumoxiti, du rythme et du montant de nos dépenses futures et de notre capacité à obtenir des paiements d'étapes ou de redevances au titre de nos accords de licence et de collaboration, un financement par actions ou par emprunt, des collaborations stratégiques, des subventions gouvernementales et des crédits d'impôt. Nous prévoyons que notre principale source de revenus à court et à moyen terme viendra des éléments suivants :

- Les revenus provenant de la commercialisation de Lumoxiti : notre capacité à générer des revenus provenant des ventes liées à notre seul produit commercial, Lumoxiti, dépendra de la taille du marché sur lequel Lumoxiti a été approuvé (actuellement uniquement aux États-Unis), ainsi que de son acceptation par le marché, de son remboursement par les tiers payeurs et de sa part de marché ;

- Les paiements reçus dans le cadre de nos accords de licence et de collaboration avec des tiers : nous avons conclu des accords de collaboration et de licence avec des sociétés pharmaceutiques, telles que Bristol-Myers Squibb et AstraZeneca. Les paiements au comptant reçus de nos partenaires se sont élevés à 40,3 millions d'euros et à 14,0 millions d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017, respectivement. Nous renforçons également nos efforts de recherche en établissant des collaborations avec des instituts de recherche universitaires ou à but non lucratif et d'autres sociétés biopharmaceutiques. La participation à ces collaborations génère des revenus et des financements sous la forme de paiements initiaux, de paiements d'étapes, de paiements perçus au titre de levée d'options, de redevances sur les ventes, de subventions de fonctionnement ou de remboursement des frais de recherche et développement. Les paiements initiaux et les subventions de fonctionnement dépendent de notre capacité à conclure de tels accords. Les paiements d'étapes, le remboursement des dépenses de recherche et développement et les paiements perçus au titre de levée d'options dépendent généralement de la réalisation de divers objectifs scientifiques, cliniques, réglementaires, de vente et de développement de produits, et la réalisation réussie ou rapide de plusieurs de ces événements est indépendante de notre volonté, en partie parce que certaines de ces activités sont menées par nos partenaires. Si nos partenaires ou nous-mêmes n'atteignent/n'atteignons pas les étapes pertinentes, il est possible que nous ne recevions pas de tels paiements d'étapes. Les redevances sur les ventes dépendent de l'autorisation de commercialisation et du succès commercial du médicament, qui dépend souvent aussi des activités de nos partenaires. Nous pourrions ne pas être en mesure de renouveler ou de maintenir nos accords de licence ou nos accords de recherche collaborative ou pourrions ne pas être en mesure de signer de nouveaux accords avec de nouveaux partenaires selon des conditions raisonnables, voire pas du tout ; et

- Les subventions gouvernementales et les crédits d'impôt recherche : en tant que société biopharmaceutique française, nous bénéficions de certains avantages fiscaux, dont le crédit d'impôt recherche, qui est un crédit d'impôt français visant à stimuler la recherche et le développement. Le crédit d'impôt recherche est calculé sur la base du montant de nos dépenses de recherche et développement éligibles en France et représente 13,5 millions d'euros et 11,0 millions d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017, respectivement. Le crédit d'impôt recherche peut, en principe être déduit de l'impôt sur les sociétés français dû par la Société au titre des trois années suivantes. La partie restante du crédit d'impôt qui n'est pas compensée à l'expiration de cette période peut ensuite être remboursée à la société. Cependant, étant donné que nous sommes actuellement qualifiés de petite ou moyenne entreprise, le Trésor français a immédiatement remboursé chacune de nos demandes de crédit d'impôt recherche pour 2016, 2017 et 2018. Nous prévoyons qu'à l'avenir, nous ne serons plus qualifiés de petite ou moyenne entreprise et que nous n'aurons donc plus droit au remboursement immédiat du crédit d'impôt recherche mais à un remboursement à l'expiration du délai de trois ans mentionné ci-dessus.

En outre, les autorités fiscales françaises, avec l'aide du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, peuvent contester notre éligibilité ou notre calcul concernant certaines réductions ou déductions fiscales au titre de nos activités de recherche et développement (et donc concernant le montant du crédit d'impôt recherche demandé), ou concernant le remboursement accéléré accordé aux petites et moyennes entreprises et nos crédits peuvent être réduits. Le crédit d'impôt recherche pourrait également être réduit ou supprimé par les autorités fiscales françaises ou en cas de modifications de la législation ou de la réglementation fiscale française.

1.9.2.2 Nous pourrions devoir lever des fonds supplémentaires pour achever le développement et toute commercialisation de nos candidats-médicaments, fonds qui pourraient ne pas être disponibles à des conditions acceptables, ou ne pas être disponibles du tout, et le fait de ne pas obtenir ce financement nécessaire en cas de besoin pourrait nous obliger à retarder, limiter ou mettre fin à nos efforts de développement de candidats-médicaments ou à d'autres opérations.

Nous faisons actuellement progresser nos candidats-médicaments grâce à des développements précliniques et cliniques et prévoyons de moins faire appel à des partenaires à mesure que nous évoluerons vers une société biopharmaceutique en phase commerciale dotée de capacités commerciales, de recherche et développement. Nous conservons actuellement l'intégralité des droits de développement et de commercialisation d'IPH4102 et d'IPH5401, et pourrions également conserver, à l'avenir, des droits pour des candidats-médicaments exclusifs supplémentaires au stade clinique. Le développement de candidats-médicaments d'immunothérapie est coûteux et nous prévoyons que nos dépenses en matière de recherche et développement augmenteront à mesure que nous avancerons sur les essais cliniques et les approbations réglementaires de nos candidats-médicaments. Si les essais cliniques aboutissent et permettent d'obtenir l'approbation réglementaire des candidats-médicaments que nous développons, nous nous attendons à engager des frais de commercialisation avant que ces candidats-médicaments ne soient commercialisés et vendus.

Au 30 juin 2019, la trésorerie, les équivalents de trésorerie, les placements à court terme et les actifs financiers non courants s'élevaient à 200,3 millions d'euros.

Toutefois, afin de terminer le processus de développement, d'obtenir l'approbation réglementaire et, s'ils sont approuvés, de commercialiser nos candidats-médicaments que nous développons en interne, y compris IPH4102 et IPH5401, de développer notre technologie exclusive et de développer un portefeuille de candidats-médicaments supplémentaires, nous allons avoir besoin de financement supplémentaire. Nos ressources existantes et le produit net de l'augmentation de capital envisagée dans le cadre de notre projet de cotation au NASDAQ pourraient ne pas suffire à couvrir tout besoin de financement supplémentaire, auquel cas un nouveau financement serait nécessaire. Les conditions et les modalités de ce nouveau financement dépendraient, entre autres facteurs, de conditions économiques et de marché indépendantes de notre volonté.

Tout effort de levée de fonds supplémentaire pourrait détourner notre direction de ses activités quotidiennes, ce qui pourrait avoir une incidence défavorable sur notre capacité à développer et à commercialiser nos candidats-médicaments. De plus, nous ne pouvons garantir que les financements futurs seront disponibles en quantités suffisantes ou selon des conditions acceptables pour nous, le cas échéant. En outre, les conditions de tout financement peuvent avoir une incidence

défavorable sur les avoirs ou les droits de nos actionnaires et l'émission de titres supplémentaires, qu'il s'agisse de titres de capital ou de créance, ou la possibilité d'une telle émission, pourraient entraîner une baisse du cours de nos actions ordinaires. La vente d'actions nouvelles ou de titres convertibles diluerait nos actionnaires. Nous pouvons rechercher des fonds par le biais d'arrangements avec des partenaires de collaboration ou autrement à un stade plus précoce du développement de produits que ce qui serait souhaitable de faire, et nous pourrions être tenus de renoncer aux droits sur certain(e)s de nos technologies ou candidats-médicaments ou d'accepter des conditions défavorables pour nous.

Si nous avons besoin et sommes incapables d'obtenir un financement dans les délais, nous pourrions être amenés à réduire considérablement, à retarder ou à interrompre l'un ou plusieurs de nos programmes de recherche ou de développement ou la commercialisation de tout produit ou candidat-médicament, ou nous pourrions être incapables de développer nos opérations ou de capitaliser sur nos opportunités commerciales comme souhaité.

1.9.2.3 Nous pourrions ne pas être en mesure de reporter les pertes fiscales existantes.

Nous avons accumulé des pertes fiscales reportables de 220,1 millions d'euros au 31 décembre 2018. La loi française applicable prévoit que, pour les exercices clos après le 31 décembre 2012, l'utilisation de ces pertes fiscales est limitée à 1,0 million d'euros, plus 50 % de la portion du résultat net supérieure à ce montant. Le solde inutilisé des pertes fiscales en application de cette règle peut être reporté sur des exercices fiscaux ultérieurs, selon les mêmes conditions et sans limitation de temps. Rien ne garantit que des modifications futures de la législation et des réglementations fiscales applicables ne supprimeront ni ne modifieront ces dispositions ou d'autres dispositions d'une manière qui nous sera défavorable.

1.9.2.4 Notre activité va être davantage exposée aux risques de change.

Nous engageons une partie de nos dépenses et réalisons une partie de nos revenus dans des devises autres que l'euro. En particulier, dans la mesure où nous prévoyons d'augmenter nos ventes de Lumoxiti, d'étendre nos activités et de mener d'autres essais cliniques aux États-Unis, nous aurons des revenus en hausse et engagerons des dépenses supplémentaires en dollars américains. Par conséquent, nous sommes exposés au risque de change puisque nos résultats d'exploitation et nos flux de trésorerie sont soumis aux fluctuations des taux de change.

Nos revenus libellés en dollars américains ont représenté environ 100 % des revenus pour les exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017 et pour le semestre clos le 30 juin 2019, respectivement. Nos paiements en dollars américains ont représenté environ 31,9 %, 15,1 % et 67,7 % de nos paiements pour les exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017 et pour le semestre clos le 30 juin 2019, respectivement. Afin de limiter ce risque de change, nous avons conservé en dollars américains une partie des paiements reçus d'AstraZeneca en juin 2015 et en janvier 2019.

Nous ne faisons actuellement aucune transaction de couverture pour nous protéger des incertitudes quant aux taux de change futurs entre certaines devises et l'euro. En vertu de nos accords de licence et de collaboration avec AstraZeneca, les paiements que nous recevons sont en dollars américains. À l'avenir, nous pourrions générer une partie de nos ventes aux États-Unis et une partie en Europe et, par conséquent, faire face à un taux de change euro/dollar défavorable. Par conséquent, par exemple, une augmentation de la valeur de l'euro par rapport au dollar américain pourrait avoir un impact négatif sur nos revenus et la croissance de nos bénéfices, car les revenus

et les bénéfices en dollars américains, le cas échéant, seraient convertis en euros à une valeur réduite. Nous pourrions également signer des accords libellés dans d'autres devises, ce qui augmenterait notre exposition au risque de change. En fonction de nos décisions commerciales, notre exposition à ce type de risque pourrait varier selon :

- les devises dans lesquelles nous recevons nos revenus ;
- les devises choisies lors de la signature des accords, tels que les accords de licence, les accords de co-marketing ou de co-développement ;
- la localisation des essais cliniques sur les candidats-médicaments ; et
- la politique de la Société en matière d'assurance.

1.9.3 Risques liés à l'approbation réglementaire et à la commercialisation de nos candidats-médicaments, et à des questions de conformité juridique

1.9.3.1 Même si nous achevons les études précliniques et les études cliniques, le processus d'approbation de commercialisation est coûteux, il prend du temps et est incertain. Il peut nous empêcher d'obtenir des approbations de commercialisation pour certains ou l'ensemble de nos candidats-médicaments.

Les essais cliniques de nos candidats-médicaments sont soumis, et la fabrication et la commercialisation de notre produit approuvé, Lumoxiti, et nos autres candidats-médicaments seront soumis, à la réglementation de nombreuses autorités gouvernementales aux États-Unis, au sein de l'Union européenne et d'autres pays où nous avons l'intention de tester et, s'ils sont approuvés, de commercialiser tout candidat-médicament. Les exigences réglementaires applicables varient d'une juridiction à l'autre et sont sujettes à d'importantes modifications. Les modifications apportées à la réglementation au cours du développement clinique et de l'examen réglementaire peuvent entraîner des retards ou le refus de l'autorisation. Avant d'obtenir les approbations réglementaires pour la commercialisation de tout candidat-médicament, nous devons apporter une justification basée sur des preuves substantielles recueillies lors d'essais cliniques, ceux-ci devant être bien maîtrisés. Dans de nombreux pays, des procédures distinctes doivent également être suivies pour obtenir un remboursement et un produit peut ne pas être approuvé pour la commercialisation dans le pays tant qu'il n'est pas également approuvé pour le remboursement. Pour plus d'informations sur la réglementation relative au processus d'approbation, se référer aux paragraphes 1.4.4 « Réglementation des autorisations de mise sur le marché » du Document de Référence 2018 et 1.4.7.2 « Processus d'examen et d'autorisation des produits biologiques par les États-Unis » de la section 9 « Environnement réglementaire » du présent document d'enregistrement universel.

Au moment de notre acquisition de Lumoxiti, AstraZeneca avait déjà obtenu l'approbation aux États-Unis et nous allons déposer une demande d'approbation en Europe en collaboration avec AstraZeneca. Par conséquent, à la date du présent Document d'Enregistrement Universel, la Société n'a jamais soumis de demande d'approbation d'un produit en vue de sa commercialisation ou de son remboursement aux États-Unis, au sein de l'Union européenne ou dans tout autre pays.

L'approbation par la FDA ou les autorités règlementaires de l'Union européenne et l'approbation des prix aux États-Unis ou au sein de l'UE ne garantissent pas l'approbation par les autorités règlementaires d'autres pays ou juridictions, et l'approbation en matière de commercialisation et

de prix par une autorité de réglementation en dehors des États-Unis et de l'Europe ne garantit pas l'approbation des autorités règlementaires d'autres pays ou juridictions, de la FDA ou des autorités règlementaires de l'Union européenne.

Ce processus peut prendre plusieurs années et peut inclure des études et une surveillance postérieures à la commercialisation, ce qui nécessitera la dépense de ressources substantielles allant au-delà de notre encaisse disponible et du produit net que nous nous attendons à obtenir lors de l'augmentation de capital envisagée dans le cadre de notre projet de cotation au NASDAQ. Parmi le grand nombre de médicaments en développement dans le monde, seul un faible pourcentage achève avec succès le processus d'approbation réglementaire et tous les médicaments approuvés ne sont pas commercialisés avec succès.

1.9.3.2 Même si l'un de nos candidats-médicaments porte la désignation de médicament orphelin, il se peut que nous ne puissions pas obtenir ou conserver un quelconque avantage de cette désignation.

Les autorités règlementaires de certaines juridictions, y compris les États-Unis et l'Europe, peuvent désigner des médicaments destinés à des populations de patients relativement petites comme des médicaments orphelins. En règle générale, si un candidat-médicament portant une désignation de médicament orphelin reçoit la première autorisation de commercialisation pour l'indication pour laquelle il porte cette désignation, le produit bénéficie d'une période d'exclusivité de commercialisation qui, sous réserve de certaines exceptions, interdit à la FDA ou à l'EMA et aux autres régulateurs nationaux de l'Union européenne compétents en la matière d'approuver la demande de commercialisation d'un autre médicament pour la même indication pour cette période. La désignation de médicament orphelin pour le CTCL a été attribuée à IPH4102 en Europe et aux États-Unis et nous pourrions demander la désignation de médicament orphelin pour un autre candidat-médicament que nous pourrions développer à l'avenir aux États-Unis et/ou en Europe. Cependant, rien ne garantit que nous pourrons recevoir la désignation de médicament orphelin pour d'autres candidats-médicaments que nous pourrions développer aux États-Unis et/ou en Europe ou pour tout autre candidat-médicament dans quelque juridiction que ce soit. Même si nous réussissons à obtenir la désignation de médicament orphelin, le statut de médicament orphelin ne garantit pas nécessairement l'exclusivité de marché sur un marché donné. Même si nous obtenons l'exclusivité de médicament orphelin pour l'un quelconque de nos candidats-médicaments, cette exclusivité pourrait ne pas protéger efficacement le produit de la concurrence, car l'exclusivité peut être suspendue dans certaines circonstances. Aux États-Unis, même après l'approbation d'un médicament orphelin, la FDA peut ensuite approuver un autre médicament pour la même maladie si elle conclut que le dernier médicament est cliniquement supérieur, en ce qu'il est prouvé qu'il est plus sûr, plus efficace ou qu'il apporte une contribution majeure aux soins des patients. Dans l'Union européenne, l'exclusivité liée à l'obtention du statut de médicament orphelin n'empêchera pas l'octroi d'une autorisation de commercialisation pour un médicament similaire ayant la même indication si le nouveau produit est plus sûr, plus efficace ou autrement cliniquement supérieur au premier produit ou si le titulaire de l'autorisation de commercialisation du premier produit n'est pas en mesure de fournir des quantités suffisantes du produit. En outre, si un autre produit bénéficie de l'approbation de commercialisation et de l'exclusivité de médicament orphelin dans la même indication pour laquelle nous développons un candidat-médicament portant la désignation de médicament orphelin, il se peut que nous ne puissions pas faire approuver notre candidat-médicament par une autorité règlementaire compétente pendant une période significative.

1.9.3.3 La désignation « Fast Track » ou « Breakthrough Therapy » ou une autre désignation de la part de la FDA pourrait ne pas conduire à un développement plus rapide.

Il est possible que nous cherchions à obtenir une désignation « Fast Track », « Breakthrough Therapy » ou une désignation similaire pour nos candidats-médicaments. Si un produit est destiné au traitement d'une affection grave ou menaçant le pronostic vital et que le produit démontre le potentiel de réponse à un besoin médical non satisfait pour cette affection, le sponsor peut demander la désignation « Fast Track » par la FDA. Nous avons reçu la désignation « Fast Track » pour IPH4102 pour le traitement des patients adultes atteints du syndrome de Sézary en rechute ou réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs. La FDA peut également désigner le candidat-médicament pour la « revue prioritaire », mais nous n'avons pas encore demandé cette désignation pour aucun de nos candidats-médicaments.

De plus, il est possible que nous cherchions à l'avenir à obtenir une désignation « Breakthrough Therapy » pour certains de nos candidats-médicaments qui atteignent le processus d'examen réglementaire. Une « Breakthrough Therapy » est un médicament candidat destiné, seul ou en association avec un ou plusieurs autre(s) médicament(s), à traiter une maladie ou un trouble grave ou potentiellement mortel et qui, comme indiqué par des preuves cliniques préliminaires, peut démontrer une amélioration substantielle par rapport aux traitements existants sur un ou plusieurs critère(s) d'effet cliniquement significatif(s), tels que des effets thérapeutiques importants observés au début du développement clinique. Les médicaments désignés comme « Breakthrough Therapy » par la FDA sont éligibles pour une approbation accélérée et pour une interaction et une communication accrues avec la FDA, conçues pour accélérer le processus de développement et d'examen.

Cependant, ces désignations ne garantissent pas que le processus de développement, l'examen ou l'approbation sera plus rapide que les procédures classiques de la FDA. En outre, la FDA peut retirer une désignation si elle estime que celle-ci n'est plus étayée par les données de notre programme de développement clinique. Une simple désignation ne garantit pas la qualification de procédures d'examen prioritaire de la FDA.

1.9.3.4 Nous sommes soumis à des lois et réglementations en matière de transparence, d'éthique et de santé qui peuvent nécessiter des efforts significatifs en matière de conformité et nous exposer, entre autres, à des sanctions pénales et civiles, des dommages et intérêts contractuels, une atteinte à notre réputation et une diminution des bénéfices et des revenus futurs.

Les fournisseurs de soins de santé, les médecins et autres intervenants jouent un rôle primordial dans le développement clinique, l'approbation et, une fois obtenue, la recommandation et la prescription de nos candidats-médicaments. Nos accords avec ces personnes et les tiers payeurs, ainsi que nos activités pourraient nous exposer à des lois et réglementations ayant un champ d'application très large en matière de fraude et d'abus, ainsi qu'à d'autres lois et réglementations en matière de soins de santé, qui seraient susceptibles de limiter les accords commerciaux ou financiers ainsi que les relations grâce auxquelles nous recherchons, développons et, si nous obtenons des autorisations de commercialisation, commercialisons, vendons et distribuons nos produits.

Par exemple, l'*U.S. Physician Payments Sunshine Act*, les lois et réglementations étatiques ou étrangères analogues, telles que les lois étatiques anti-kickback et les lois relatives aux fausses réclamations, la « loi Bertrand » en France (loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011), exigent des fabricants concernés de médicaments couverts, de suivre et déclarer périodiquement les contrats, paiements et autres transferts de valeur en faveur des médecins et de certains droits de propriété et investissements détenus par les médecins ou les membres de leur famille immédiate ou les professionnels de santé. Pour plus d'informations sur la réglementation en matière de transparence, d'éthique et de santé, se référer aux paragraphes 1.4.5 « Transparence des liens d'intérêt ou Sunshine Act à la française » du Document de Référence 2018 et 1.4.7.5 « Législation et réglementation des soins de santé aux États-Unis » de la section 9 « Environnement réglementaire » du présent document d'enregistrement universel.

Les lois anti-corruption françaises, la loi française n° 2016-1691 du 9 décembre 2016, l'*US Foreign Corrupt Practices Act* (FCPA) et le *UK's Bribery Act 2010* peuvent également être invoqués dans des circonstances similaires. La FCPA présente des défis particuliers pour l'industrie pharmaceutique, car dans de nombreux pays, les hôpitaux sont gérés par le gouvernement, et les médecins et autres employés de l'hôpital sont considérés comme des fonctionnaires étrangers. Certains paiements aux hôpitaux liés à des essais cliniques et à d'autres travaux ont été considérés comme des paiements incorrects à des fonctionnaires et ont conduit à des mesures d'application de la FCPA.

Parmi les autres textes législatifs américains figurent l'*US Anti-Kickback Statute* qui peut être invoqué dans le cadre de paiements versés au titre de programmes de soins de santé fédéraux tels que Medicare et Medicaid, et l'*US Health Insurance Portability and Accountability Act* de 1996 (HIPAA), en ce qui concerne les fraudes aux programmes de prestations de soins de santé.

Veiller à ce que nos accords commerciaux avec des tierces parties soient conformes aux lois et réglementations applicables en matière de soins de santé sera probablement coûteux. Il est possible que les autorités gouvernementales concluent que nos pratiques commerciales ne sont pas conformes aux lois, réglementations ou jurisprudences actuelles ou futures en matière de fraude et d'abus ou à d'autres lois et réglementations en matière de soins de santé. Si nos activités enfreignaient l'une quelconque de ces lois ou autres réglementations gouvernementales qui pourraient s'appliquer à nous, nous pourrions faire l'objet de lourdes sanctions civiles, pénales et administratives, de dommages et intérêts, d'amendes, de dépréciations, d'emprisonnement, d'exclusions éventuelles des programmes de soins de santé financés par le gouvernement, tels que Medicare et Medicaid, d'exigences supplémentaires en matière de rapports et de surveillance si nous sommes soumis à un accord d'intégrité d'entreprise ou à un accord similaire afin de résoudre les allégations de non-respect de ces lois, de dommages et intérêts contractuels, d'atteinte à la réputation, de diminution des bénéfices et de revenus futurs, et de réduction de nos activités, chacun de ces éléments pouvant perturber considérablement nos activités. Si les médecins ou les autres prestataires ou entités avec lesquel(le)s nous prévoyons de travailler ne sont pas en conformité avec les lois applicables, ils peuvent être passibles de sanctions pénales, civiles ou administratives, y compris d'exclusions des programmes de soins de santé financés par le gouvernement.

1.9.3.5 La collecte de données en Europe est régie par des réglementations restrictives régissant la collecte, l'utilisation, le traitement et le transfert transfrontalier d'informations à caractère personnel.

Nous pouvons être amenés à collecter, traiter, utiliser ou transférer des données à caractère personnel de personnes situées au sein de l'Union européenne dans le cadre de nos activités, y compris dans le cadre d'essais cliniques menés au sein de l'Union européenne. De plus, nous avons l'intention de commercialiser Lumoxiti et l'un quelconque de nos candidats-médicaments ayant reçu une autorisation de commercialisation au sein de l'Union européenne. Par ailleurs, une partie importante des données à caractère personnel que nous pouvons être amenés à utiliser sont gérées par des tierces parties (principalement les CROs dans le cadre des essais cliniques). La collecte et l'utilisation de données à caractère personnel relatives à la santé au sein de l'Union européenne sont régies par les dispositions du Règlement Général sur la Protection des Données (UE) 2016/679 (RGPD).

Cette législation impose des exigences relatives au fait de disposer de bases juridiques pour le traitement d'informations à caractère personnel de personnes identifiables et au transfert de telles informations en dehors de l'Espace Economique Européen (EEE), y compris aux États-Unis, en fournissant des informations à ces personnes concernant le traitement de leurs données à caractère personnel, en sécurisant les données à caractère personnel, en concluant des accords de traitement de données avec des tierces parties qui traitent des données à caractère personnel, en répondant aux demandes des individus d'exercer leurs droits en ce qui concerne leurs données à caractère personnel, en signalant les violations de la sécurité impliquant des données à caractère personnel à l'autorité nationale de protection des données compétente et aux personnes concernées affectées, en nommant des délégués à la protection des données, en réalisant une analyse d'impact sur la protection des données et la tenue de registres. Le RGPD impose des responsabilités supplémentaires concernant les données à caractère personnel que nous traitons et nous pourrions être amenés à mettre en place des mécanismes supplémentaires garantissant le respect des nouvelles règles de protection des données. Le non-respect des exigences du RGPD et des lois nationales des États membres de l'Union européenne relatives à la protection des données, y compris les données gérées par des tierces parties, pour lesquelles la Société n'est pas en mesure de s'assurer de leur respect du RGPD, peut entraîner des amendes substantielles, d'autres sanctions administratives et des actions civiles à notre encontre, ce qui pourrait avoir une incidence défavorable importante sur nos activités, nos perspectives, notre situation financière et nos résultats d'exploitation.

1.9.4 Risques liés à notre dépendance à des tierces parties

1.9.4.1 Nous ne disposons d'aucune capacité de fabrication et dépendons de fabricants tiers pour Lumoxiti et nos candidats-médicaments.

Nous n'exerçons actuellement aucune activité de fabrication indépendante pour Lumoxiti ou nos candidats-médicaments en cours de développement, et nous dépendons de plusieurs organisations de fabrication en sous-traitance (CMO, *Contract Manufacturing Organization*) tierces pour la fabrication et la fourniture de composants et de substances pour tous les candidats-médicaments que nous développons. En outre, certains composants sont actuellement disponibles auprès d'un fournisseur unique ou d'un petit nombre de fournisseurs.

Notre dépendance envers des fabricants tiers crée des risques qui pourraient ne pas exister si nous avions nos propres capacités de fabrication. Ces risques incluent ce qui suit :

- l'incapacité des fabricants tiers à se conformer aux normes réglementaires et de contrôle qualité ;
- la production de quantités insuffisantes ;
- l'augmentation des coûts de production ;
- les dommages causés pendant le transport et/ou le stockage de nos candidats-médicaments ;
- la violation d'accords par des fabricants tiers ; et
- la résiliation ou le non-renouvellement des accords pour des raisons indépendantes de notre volonté.

Les procédés de fabrication des produits biologiques sont complexes, sensibles et coûteux. Ainsi, une seule et unique CMO se voit généralement confier ces opérations pour un candidat-médicament donné. Par conséquent, le recours à cette tierce partie est très important et tout problème rencontré au cours d'une campagne de fabrication pourrait avoir des conséquences significatives, car ses installations sont généralement entièrement réservées à l'avance et, comme lors du développement précoce, les processus de fabrication ne sont pas totalement caractérisés.

Par exemple, des problèmes de fabrication pouvant conduire à une non-conformité par rapport aux spécifications du produit peuvent survenir lors d'une campagne de fabrication au sein d'une CMO chargée de la production de nos candidats-médicaments. La reproduction d'un lot est longue et coûteuse et peut parfois conduire à une pénurie de médicaments, ce qui peut à son tour retarder le développement du candidat-médicament, voire arrêter un essai clinique de manière précoce. Cela s'est produit au tout début du développement clinique d'IPH4102 et a conduit à la décision de limiter le nombre de patients dans l'essai clinique en cours afin de garantir l'approvisionnement en médicament des patients traités.

Si nos fabricants tiers ne respectent pas leurs obligations ou si nous ne renouvelons pas nos accords avec eux, nous ne pouvons garantir que nous serons en mesure de trouver de nouveaux fournisseurs dans un délai et selon des conditions qui ne seraient pas préjudiciables. Nous pourrions également être confrontés à des retards ou à des interruptions dans nos approvisionnements, ce qui pourrait retarder les essais cliniques et, en fin de compte, retarder la commercialisation des candidats-médicaments que nous développons ou entraîner une perte des ventes de produits. Nous pourrions également subir des pertes, car nous aurions à supporter des coûts supplémentaires pour fabriquer à nouveau les mêmes produits ou pourrions faire l'objet d'amendes ou d'autres conséquences financières.

1.9.4.2 Nous comptons sur des tierces parties pour participer aux essais cliniques, fournir les matières-clés utilisées dans le cadre de nos activités de recherche et développement et nous aider de toute autre manière.

Nos partenaires et nous-mêmes dépendons également de chercheurs cliniques indépendants et d'Organisations de Recherche sous Contrat (CRO, *Contract Research Organization*) pour mener des essais cliniques. Il existe un nombre limité de CRO possédant l'expertise nécessaire pour mener les essais cliniques de nos candidats-médicaments. Ces chercheurs et ces CRO ne sont pas

nos employés et nous ne sommes pas en mesure de contrôler, autrement que par contrat, la quantité de ressources, y compris le temps, qu'ils consacrent à nos candidats-médicaments et à nos essais cliniques.

Si nos partenaires, chercheurs ou CRO ne s'acquittent pas correctement de leurs obligations contractuelles ou ne respectent pas les délais prévus, s'ils doivent être remplacés ou si la qualité ou l'exactitude des données obtenues est compromise en raison du non-respect de notre protocole ou des exigences réglementaires, ou pour d'autres raisons, nos essais cliniques ou ceux de nos partenaires peuvent être prolongés, retardés ou arrêtés, et nos partenaires ou nous-mêmes pouvons ne pas être en mesure d'obtenir l'approbation réglementaire pour nos candidats-médicaments ou de les commercialiser avec succès.

Nous faisons également largement appel à des fournisseurs tiers pour les matières-clés utilisées dans le cadre de notre activité. Le non-respect par les fournisseurs tiers des normes réglementaires pourrait entraîner l'imposition de sanctions à notre encontre. De plus, la présence de non-conformités, telles que détectées dans les études de toxicologie réglementaires, pourrait retarder le développement d'un ou de plusieurs de nos candidats-médicaments et nécessiterait le financement d'autres tests. Bien que nous participions à l'établissement des protocoles pour la production de ces substances, nous ne contrôlons pas toutes les étapes de la production et ne pouvons garantir que les tiers respecteront leurs obligations contractuelles et réglementaires. En particulier, le non-respect des protocoles ou des contraintes réglementaires par un partenaire, ou les retards répétés d'un partenaire, pourraient compromettre le développement de nos produits ou en limiter la responsabilité. De tels événements pourraient également gonfler les coûts de développement de produits que nous avons engagés.

Nous faisons également appel à des tiers pour fournir certains services tels que des services de conseil scientifique, médical ou stratégique. Ces prestataires de services sont généralement sélectionnés pour leur expertise spécifique, à l'instar des partenaires académiques avec lesquels nous collaborons. Pour construire et maintenir un tel réseau selon des conditions acceptables, nous devons faire face à une concurrence intense. Ces partenaires externes peuvent mettre fin à tout moment à leur implication. Nous ne pouvons exercer qu'un contrôle limité sur leurs activités. Nous pourrions ne pas être en mesure d'obtenir les droits de propriété intellectuelle sur les candidats-médicaments ou les technologies développé(e)s dans le cadre d'accords de collaboration, de recherche et de licence selon des conditions acceptables ou ne pas les obtenir du tout. De plus, nos partenaires scientifiques peuvent faire valoir des droits de propriété intellectuelle ou d'autres droits au-delà des conditions de leur engagement.

1.9.4.3 Nous dépendons de nos partenaires de collaboration existants, AstraZeneca, Sanofi et d'autres tierces parties, et nous pourrions également compter sur de futurs partenaires de collaboration pour s'engager en matière de recherche, développement, fabrication et commercialisation de nos médicaments.

Nous avons des collaborations significatives avec AstraZeneca pour la commercialisation de Lumoxiti et le développement de monalizumab, d'IPH5201 et d'autres candidats-médicaments. Nous collaborons également avec Sanofi pour le développement d'IPH61. Nous pourrions également établir d'autres collaborations pour d'autres candidats-médicaments ou technologies en cours de développement. En outre, nos partenaires et nous-mêmes soutenons plusieurs essais cliniques sponsorisés par des établissements universitaires ou de recherche, appelés essais

sponsorisés par des chercheurs, pour lesquels ils disposent d'un financement exclusif et ont à leur charge exclusive la conception du protocole.

Nous ne pouvons pas contrôler le temps ou la quantité de ressources que nos partenaires actuels ou futurs consacreront à la recherche, au développement préclinique et clinique, à la fabrication ou à la commercialisation de nos produits. Nos partenaires peuvent ne pas exécuter leurs obligations conformément à nos attentes ou à nos standards de qualité. Il en va de même pour les essais cliniques sponsorisés par des chercheurs. Nos partenaires s peuvent résilier nos accords existants pour un certain nombre de raisons, notamment le fait qu'ils peuvent avoir d'autres produits plus prioritaires en cours de développement ou parce que nos programmes de partenariat peuvent ne plus être une priorité pour eux. Si l'un quelconque de nos accords de collaboration devait être résilié, nous pourrions rencontrer des retards importants dans le développement de nos candidats-médicaments, perdre la possibilité de générer les revenus que nous espérions générer dans le cadre de tels accords, encourir des coûts imprévus et la réputation de notre produit, de nos candidats-médicaments et de la Société en général pourrait en souffrir.

Afin d'optimiser le lancement et la pénétration sur le marché de certains de nos futurs candidats-médicaments, nous pouvons conclure des accords de distribution et de commercialisation avec les leaders de l'industrie pharmaceutique. Pour ces candidats-médicaments, nous ne commercialiserions pas nos produits nous-mêmes une fois obtenue l'autorisation de mise sur le marché. Les risques inhérents à la conclusion de ces accords sont les suivants :

- la négociation et la signature de ces accords constituent un processus long qui peut ne pas aboutir à la signature d'un accord ou retarder le développement ou la commercialisation du candidat-médicament concerné ;
- ces accords sont sujets à annulation ou non-renouvellement par nos partenaires, ou peuvent ne pas être pleinement respectés par nos partenaires ;
- dans le cas d'une licence que nous avons accordée, nous perdons le contrôle du développement du candidat-médicament sous licence ; dans ce cas, nous n'aurions qu'un contrôle limité sur les moyens et ressources alloués par notre partenaire pour la commercialisation de notre produit ; et
- les partenaires peuvent ne pas obtenir, conserver, appliquer ou défendre correctement nos droits exclusifs ou de propriété intellectuelle, ou ils peuvent utiliser nos informations exclusives d'une manière pouvant susciter des poursuites qui pourraient compromettre ou invalider nos informations exclusives ou nous exposer à des litiges potentiels.

Pour plus d'informations sur les collaborations stratégiques et accord de licence existants, se référer au paragraphe 1.5 « Collaborations stratégiques et accord de licence » de la section 5 « Aperçu des activités » du présent document d'enregistrement universel.

1.9.4.4 Nous n'avons pas et n'aurons pas accès à toutes les informations concernant nos candidats-médicaments qui font l'objet d'accords de collaboration et de licence. Par conséquent, notre capacité à informer nos actionnaires du statut des candidats-médicaments faisant l'objet de ces accords et à prendre des décisions commerciales et opérationnelles peut être limitée.

Nous n'avons pas et n'aurons pas accès à toutes les informations concernant nos candidats-médicaments qui font l'objet de nos accords de licence et de collaboration avec AstraZeneca, Sanofi et d'autres tierces parties, y compris des informations potentiellement importantes sur le protocole, l'exécution et le calendrier des essais cliniques, leur innocuité et efficacité, les résultats des essais cliniques, les affaires réglementaires, la fabrication, la commercialisation et d'autres domaines connus de nos partenaires. De plus, nous avons des obligations de confidentialité en vertu de nos accords de collaboration et de licence. Par conséquent, notre capacité à informer nos actionnaires du statut des candidats-médicaments faisant l'objet de tels accords sera limitée par la mesure dans laquelle nos partenaires nous tiennent informés et nous permettent de divulguer des informations au public ou les fournissent eux-mêmes au public. Si nos partenaires ne nous donnent pas d'informations sur nos candidats-médicaments soumis à des accords avec eux, nous pouvons prendre des décisions opérationnelles et d'investissement que nous n'aurions pas prises si nous avions été pleinement informés.

1.9.5 Risques liés à notre organisation et à nos opérations

1.9.5.1 Nous pourrions rencontrer des difficultés pour gérer notre croissance, ce qui pourrait perturber nos activités.

Au fur et à mesure que notre développement progresse et que nous prenons le relais d'AstraZeneca pour la fabrication et la commercialisation de Lumoxiti, nous prévoyons une croissance significative du nombre de nos employés et de l'étendue de nos activités, en particulier dans les domaines de la commercialisation et de la distribution pour notre produit approuvé, Lumoxiti, mais aussi dans les domaines de la recherche, du développement de médicaments, des affaires réglementaires et des ventes. Pour gérer notre croissance future prévue, nous devons continuer à mettre en œuvre et améliorer nos systèmes de gestion, opérationnels et financiers, agrandir nos installations et continuer à recruter et à former du personnel qualifié supplémentaire. En raison de nos ressources financières limitées et de l'expérience limitée de notre équipe de direction dans la gestion d'une société avec une telle croissance attendue, nous pourrions ne pas être en mesure de gérer efficacement l'expansion de nos activités, ce qui pourrait entraîner des faiblesses dans notre infrastructure, donner lieu à des erreurs opérationnelles, des pertes d'opportunités commerciales, des pertes d'employés et une baisse de productivité des employés restants. Nous pourrions également rencontrer des difficultés pour recruter, former et retenir du personnel qualifié supplémentaire, notamment à des postes clés. À cela s'ajoute le fait que nous sommes situés à Marseille et que nous sommes en concurrence avec d'autres localisations que les recrues potentielles pourraient trouver plus intéressantes.

1.9.5.2 Nos locaux de Luminy sont exposés à des incendies de forêt.

Notre centre de R&D et notre siège, à Luminy, sont exposés aux incendies de forêt. Luminy est un quartier situé en périphérie de Marseille, composé en partie de collines non urbanisées couvertes d'arbustes et de pins. Il se situe également à côté d'un parc naturel entièrement recouvert du même

type de végétation méditerranéenne. Les étés sont chauds et secs et ce type de végétation est sujet aux incendies de forêt. En effet, en septembre 2016, un tel incendie de forêt s'est relativement rapproché de zones habitées, y compris des installations de la Société, dans lesquelles les employés ont dû rester confinés pendant plusieurs heures.

Afin de prévenir les risques d'incendie, des mesures de prévention des incendies ont été mises en place, telles que l'élagage des arbustes des espaces verts environnants et la mise en œuvre d'un plan d'entretien du matériel de lutte contre les incendies. De plus, des mesures de sauvegarde et d'archivage des données informatiques sont mises en œuvre permettant de stocker les données régulièrement sauvegardées dans les locaux d'un prestataire de services spécialisé. En outre, le matériel biologique rare utilisé par la Société a été identifié, dupliqué et conservé sur d'autres sites, dans les locaux de prestataires de services spécialisés.

Cependant, ces mesures ne garantissent pas qu'un autre feu de forêt ne nuirait pas aux locaux de la Société à Luminy qui entraînerait des pertes financières, des retards de développement de différentes durées, voire la suspension des activités de la Société.

1.9.5.3 Notre dispositif de contrôle interne relatif à l'information financière présente des déficiences majeures et des faiblesses significatives. Si nous ne sommes pas en mesure de mettre en place et maintenir des procédures de contrôle interne efficaces en matière d'information financière, l'exactitude et la précision de notre information financière pourraient en être affectées de manière défavorable, ce qui pourrait nuire à notre activité, diminuer la confiance des investisseurs et baisser le cours de nos titres.

Nous devons maintenir un dispositif de contrôle interne efficace relatif à l'information financière afin de rendre compte de manière précise et en temps utile de nos résultats d'exploitation et de notre situation financière. En outre, à la suite de notre projet de cotation au NASDAQ et en tant que société cotée aux États-Unis, la loi Sarbanes-Oxley exigera, entre autres, que nous évaluions l'efficacité de notre contrôle interne relative à l'information financière à la fin de chaque exercice fiscal, et ce à compter de la fin du premier exercice complet suivant la réalisation de l'offre globale. Toutefois, notre auditeur agréé indépendant ne sera pas tenu d'attester de l'efficacité de notre contrôle interne relatif à l'information financière tant que nous aurons le statut EGC « société en croissance émergente », ce qui peut être le cas pendant une période allant jusqu'à cinq exercices fiscaux à compter de la date de notre première cotation au NASDAQ. Une évaluation indépendante de l'efficacité de notre contrôle interne pourrait permettre de détecter des problèmes que l'évaluation de notre direction serait susceptible de ne pas détecter.

Notre direction n'a pas réalisé l'évaluation de l'efficacité de notre contrôle interne relatif à l'information financière et notre auditeur agréé indépendant n'a pas effectué d'audit de notre contrôle interne relatif à l'information financière. Lors de l'audit des états financiers consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2018, nous avons identifié une déficience majeure du contrôle interne liée à la comptabilisation des revenus de notre accord de collaboration et de licence avec AstraZeneca concernant monalizumab. La déficience majeure portait sur une revue insuffisante du calcul du prix de transaction et du pourcentage d'avancement des coûts, ce qui a entraîné un montant incorrect de revenu constaté pour l'exercice clos le 31 décembre 2018, qui a été corrigé avant l'émission de nos états financiers audités de 2018. Lors de l'audit des états financiers consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2017, trois déficiences majeures de notre contrôle interne ont été identifiées. Les déficiences majeures concernaient (i) la comptabilisation des coûts

cliniques de sous-traitance pour lesquels il n'existait pas de contrôle suffisant des données de base des études cliniques (date de fin de l'étude et/ou nombre de visites prévues), (ii) la rémunération sous forme d'actions qui avait fait l'objet d'un contrôle insuffisant quant à l'évaluation des AGAP effectuée par les évaluateurs externes, et (iii) un risque de contournement par la direction du contrôle des écritures comptables manuelles, en raison de l'insuffisance de la documentation justificative relative à certaines écritures. Les erreurs non détectées concernant les éléments (i) et (ii) ont entraîné la comptabilisation de montants incorrects de frais de recherche et développement et de frais de personnel pour l'exercice clos le 31 décembre 2017, qui ont été corrigés avant la publication de nos états financiers audités de 2017. Un certain nombre de faiblesses significatives de notre contrôle interne ont également été identifiées pour les exercices clos les 31 décembre 2018 et 31 décembre 2017. Nous avons pris et prenons des mesures pour remédier aux déficiences et faiblesses susmentionnées. Toutefois, si nous ne parvenons pas à résoudre ces problèmes ou si nous ne parvenons pas à concevoir et à mettre en œuvre des contrôles internes efficaces à l'avenir, cela pourrait entraîner des anomalies significatives dans nos états financiers et la perte de confiance des investisseurs dans la fiabilité de nos états financiers. Cela pourrait également nous soumettre à un contrôle réglementaire et à des sanctions, ce qui pourrait nuire au cours de nos actions ordinaires.

1.9.5.4 Des poursuites liées à la responsabilité du fait des produits et d'autres poursuites pourraient détourner nos ressources, engendrer des pertes substantielles, réduire le potentiel commercial de Lumoxiti ou de nos candidats-médicaments et nuire à notre réputation.

Étant donné que nous développons des produits thérapeutiques destinés à être testés sur des humains et utilisés à des fins de traitement pour des humains, le risque de nous voir poursuivis en justice au titre de la responsabilité du fait des produits est inhérent à notre activité. Les effets secondaires ou les défauts de fabrication des produits que nous développons pourraient entraîner une détérioration de l'état du patient, des lésions voire son décès. Par exemple, notre responsabilité pourrait être recherchée par les patients participant aux essais cliniques dans le cadre du développement des produits thérapeutiques testés et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ces produits. Une fois qu'un produit est approuvé pour la vente et commercialisé, la probabilité de poursuites au titre de la responsabilité du fait des produits augmente. Des poursuites pénales ou civiles peuvent être intentées à notre encontre par des patients, des autorités règlementaires, des sociétés biopharmaceutiques et toute autre tierce partie utilisant ou commercialisant nos produits. Ces actions pourraient inclure des réclamations résultant d'actes de nos partenaires, bénéficiaires de licence et sous-traitants, sur lesquels nous n'exerçons que peu ou pas de contrôle. Ces poursuites peuvent détourner notre direction de la poursuite de notre stratégie commerciale et peuvent être coûteuses à défendre. En outre, si notre responsabilité est engagée dans l'une quelconque de ces poursuites, nous pourrions subir des pertes substantielles, nous pourrions être contraints de limiter ou de ne plus commercialiser les produits concernés et cela pourrait porter atteinte à notre réputation.

Bien que le processus d'essais cliniques soit conçu pour identifier et évaluer les effets secondaires potentiels, il est toujours possible qu'un médicament, même après approbation réglementaire, présente des effets secondaires imprévus. Si l'un quelconque de nos candidats-médicaments devait provoquer des effets secondaires indésirables au cours des essais cliniques ou après approbation du candidat-médicament, nous pourrions être exposés à des pertes substantielles. Les médecins et les

patients peuvent ne pas respecter les avertissements qui identifient des effets indésirables potentiels connus, ainsi que les patients qui ne devraient pas utiliser Lumoxiti ou nos candidats-médicaments.

Nous avons souscrit une assurance responsabilité civile pour chacun de nos essais cliniques, conformément à la législation et aux règles en vigueur au niveau local. Aux États-Unis, notre couverture d'assurance globale pour nos essais cliniques en cours est de 10 millions d'euros au total. Notre couverture d'assurance peut ne pas être suffisante pour couvrir toutes dépenses ou pertes que nous pourrions subir. De plus, la couverture d'assurance coûte de plus en plus cher et, à l'avenir, nous pourrions ne pas être en mesure de conserver la couverture d'assurance à un coût raisonnable ou pour des montants suffisants pour nous protéger contre les pertes liées à la responsabilité. D'importants jugements ont été rendus occasionnellement dans le cadre de recours collectifs fondés sur des médicaments ayant des effets secondaires imprévus. Le coût de tout litige au titre de la responsabilité du fait des produits ou d'autres procédures, même s'il était réglé en notre faveur, pourrait être considérable. Une réclamation fructueuse au titre de la responsabilité du fait des produits ou une série de réclamations fructueuses pourrait faire baisser le cours de nos actions et, si les jugements donnent lieu à des dommages-intérêts supérieurs à notre couverture d'assurance, pourrait diminuer nos liquidités et avoir une incidence défavorable sur nos activités.

À ce jour, nous avons souscrit une assurance responsabilité produit pour un montant de couverture de 10 millions d'euros par an. Notre assurance responsabilité produit devra être ajustée en fonction des ventes commerciales de Lumoxiti et de nos candidats-médicaments et pourrait ne pas être disponible en quantités significatives ou à un coût raisonnable. Si nous faisons l'objet d'une réclamation fructueuse au titre de la responsabilité du fait des produits qui dépasse les limites des montants couverts par l'assurance obtenue, nous engagerions des frais importants qui auraient une incidence défavorable sur nos résultats et nécessiteraient l'engagement de ressources en capital qui pourraient autrement être utilisées pour le développement et le lancement commercial de nos programmes de produits.

1.9.5.5 Nous pouvons utiliser des produits chimiques et des matières biologiques dangereuses dans le cadre de notre activité et toute réclamation relative à une manipulation, un stockage ou une élimination incorrect(e) de ces matières pourrait prendre beaucoup de temps et être très coûteuse.

Nos processus de recherche et développement impliquent l'utilisation contrôlée de matières dangereuses, notamment de produits chimiques, biologiques et radioactifs. Nous ne pouvons pas éliminer le risque de contamination ou de rejet accidentel(le) et toute blessure résultant d'une exposition accidentelle à ces matières. Nous traitons également du matériel génétiquement recombiné, des espèces génétiquement modifiées et des échantillons biologiques pathologiques. Par conséquent, en France et dans les pays où nous exerçons nos activités, nous sommes soumis aux lois et réglementations en matière d'environnement et de sécurité régissant l'utilisation, le stockage, la manipulation, le rejet et l'élimination des matières dangereuses, notamment des produits chimiques et biologiques et des matières radioactives. Nous imposons des mesures de prévention et de protection pour la protection de notre personnel et la gestion du contrôle des déchets, conformément aux lois applicables, y compris la quatrième partie du Code du travail français, relative à la santé et à la sécurité au travail.

Si nous ne respectons pas les réglementations applicables, nous pourrions être passibles d'amendes et devoir suspendre tout ou partie de nos activités. Le respect des réglementations en matière d'environnement, de santé et de sécurité entraîne des coûts supplémentaires, et nous pourrions devoir engager des coûts importants pour nous conformer aux futures lois et réglementations dans les juridictions concernées. Le respect des lois et réglementations environnementales pourrait nous obliger à acheter des équipements, à modifier des installations et à engager des dépenses considérables. Nous pourrions être tenus pour responsables de tout(e) contamination, blessure ou dommage causé(e) par inadvertance, ce qui serait susceptible de nuire à notre activité, bien que nous ayons souscrit une police d'assurance couvrant certains risques inhérents à notre activité.

1.9.6 Risques liés aux droits de propriété intellectuelle

1.9.6.1 Notre capacité à faire face à la concurrence peut être compromise si nous n'obtenons pas, ne conservons pas, ne protégeons pas et ne faisons pas respecter correctement nos droits exclusifs ou de propriété intellectuelle, ou si l'étendue de la protection de la propriété intellectuelle que nous obtenons n'est pas suffisamment large.

Notre succès dépend en grande partie de notre capacité à obtenir et à conserver une protection par brevet ou une autre protection de la propriété intellectuelle concernant Lumoxiti et nos candidats-médicaments. Par exemple, nous ne pouvons garantir :

- que nous déposerons toutes les demandes de brevet nécessaires ou souhaitables ou que nous obtiendrons les brevets que nous avons demandés et qui sont en cours d'examen ;
- que nous pourrons développer de nouveaux candidats-médicaments ou technologies brevetables ou obtenir des brevets pour protéger ces nouveaux candidats-médicaments ou technologies ;
- que nos partenaires de licence ou de collaboration ou nous-mêmes ont/avons été les premiers à proposer les candidats-médicaments ou les technologies couvert(e)s par les brevets délivrés ou les demandes de brevet en cours que nous concédons sous licence ou que nous détenons ;
- que nous pourrons obtenir des droits suffisants sur tous les brevets nécessaires ou recherchés ou sur d'autres droits de propriété intellectuelle, à des conditions raisonnables ou ne pas les obtenir du tout ;
- que la portée et la durée de tous brevets délivrés que nous possédons ou que nous concédons sous licence seront suffisamment larges pour protéger Lumoxiti ou nos candidats-médicaments ou empêcher efficacement les autres de commercialiser des technologies et des candidats-médicaments concurrentiels ;
- que nous nous conformerons aux diverses procédures, soumissions de documents, paiements de taxes et autres conditions requises pour conserver notre protection par brevet ;
- que nous obtiendrons une prolongation limitée de la durée de brevet en vertu du *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act* de 1984, ou des amendements *Hatch-Waxman*, et d'une législation similaire au sein de l'Union européenne ;
- qu'il n'existe aucun risque que nos brevets détenus ou concédés sous licence soient contestés, invalidés ou contournés par une tierce partie ;

- qu'il n'existe aucun risque que d'autres sociétés du secteur pharmaceutique utilisent ou tentent d'utiliser des marques commerciales similaires ou des composants de nos marques commerciales, et créent ainsi de la confusion dans l'esprit des tierces parties ; et
- qu'il n'existe aucun risque que nos marques déposées puissent être contestées, contrefaites, contournées ou déclarées génériques ou considérées comme portant atteinte à d'autres marques.

Nous n'avons pas l'intention de déposer, conserver, poursuivre et défendre systématiquement les brevets de Lumoxiti et de nos candidats-médicaments dans tous les pays et toutes les juridictions du monde, car cela coûterait trop cher. Même dans les pays ou les zones où nous le ferons, à l'exception des États-Unis et de l'Union européenne, notre protection pourrait ne pas être aussi efficace que celle des États-Unis ou de l'Union européenne. Dans les pays dans lesquels nous ne chercherons pas à protéger notre propriété intellectuelle, nous sommes exposés à l'utilisation de cette propriété par des tierces parties dans des produits de type copycat, qu'ils peuvent ensuite chercher à commercialiser dans des pays dans lesquels nous sommes protégés.

Il est également possible que nous ne parvenions pas à identifier les aspects brevetables de nos résultats de recherche et développement à temps pour obtenir la protection par brevet. Bien que nous concluions des accords de confidentialité avec des parties ayant accès à des aspects confidentiels ou brevetables de nos résultats de recherche et développement, telles que nos employés, nos consultants, nos CRO, nos partenaires scientifiques externes, nos chercheurs parrainés et d'autres conseillers, ces parties peuvent enfreindre les accords et divulguer ces résultats avant le dépôt d'une demande de brevet, mettant ainsi en péril notre capacité à demander la protection par brevet. En outre, dans certaines circonstances, nous pouvons ne pas avoir le droit de contrôler la préparation, le dépôt, la poursuite, la conservation, le respect et la défense des brevets et des demandes de brevet couvrant des technologies que nous concédons sous licence à des tierces parties ou concédés sous licence par des tiers ou nous pouvons avoir recours à des tierces parties pour le faire. Par exemple, conformément à notre accord de licence avec AstraZeneca relatif à monalizumab, AstraZeneca conserve le contrôle de ces activités pour certains brevets que nous lui concédons sous licence en vertu de l'accord et des brevets issus de la collaboration.

En outre, certains de nos brevets et demandes de brevets sont, et pourraient à l'avenir être, détenus en copropriété avec des tierces parties. Si nous ne sommes pas en mesure d'obtenir une licence exclusive sur la part que ces copropriétaires tiers détiennent dans ces brevets ou demandes de brevet, ces copropriétaires peuvent être en mesure de céder leurs droits de licence à d'autres tiers, y compris nos concurrents, et nos concurrents pourraient commercialiser des produits et des technologies concurrents. Nous pouvons également avoir besoin de la coopération de tels copropriétaires de nos brevets afin de faire respecter ces brevets par les tiers, et cette coopération peut ne pas nous être fournie. La couverture revendiquée dans une demande de brevet peut être considérablement réduite avant la délivrance du brevet et sa portée peut être réinterprétée après la délivrance. Les contestations de concurrents ou d'autres tiers pourraient réduire la portée de nos brevets ou les rendre invalides ou inapplicables, ce qui pourrait limiter notre capacité à empêcher des tiers d'utiliser ou de commercialiser des technologies et candidats-médicaments similaires ou identiques, ou limiter la durée de la protection conférée par le brevet pour Lumoxiti et nos candidats-médicaments. Les procédures judiciaires que nous devrons éventuellement engager afin

de faire respecter et de défendre notre propriété intellectuelle pourraient être très coûteuses. En outre, en raison du nombre important de preuves requises dans le cadre de litiges en matière de propriété intellectuelle, il est possible que certaines de nos informations confidentielles soient compromises par une divulgation au cours de ce type de litige. La probabilité de différends sur notre propriété intellectuelle augmentera progressivement à mesure que les brevets sont accordés et que la valeur et l'attrait des inventions protégées par ces brevets sont confirmés.

La position des sociétés biotechnologiques et pharmaceutiques en matière de brevets est généralement très incertaine, elle soulève des questions juridiques et factuelles complexes et a fait l'objet de nombreux litiges au cours des dernières années. En conséquence, l'émission, la portée, la validité, la force exécutoire et la valeur commerciale de nos droits de brevet sont très incertaines. Par exemple, deux de nos brevets européens portant des revendications couvrant une classe d'anticorps anti-NKG2A définis par des caractéristiques communes à monalizumab ont été contestés dans des oppositions auprès de l'Office Européen des Brevets (OEB). Bien que la Division d'Opposition de l'OEB ait statué que certaines revendications portant sur cette classe d'anticorps anti-NKG2A étaient valables, les décisions de la Division d'Opposition concernant les deux brevets sont actuellement en appel. Nous avons également reçu des notifications selon lesquelles des tiers avaient formulé des oppositions contestant les brevets européens dont nous avons acquis les droits couvrant certaines de nos technologies CD39. Ces oppositions sont en cours. Nos demandes de brevet en cours et à venir pourraient ne pas aboutir à la délivrance de brevets protégeant notre technologie ou nos candidats-médicaments ou empêchant effectivement des tiers de commercialiser des technologies et des candidats-médicaments concurrentiels. De plus, nos brevets, dont nous sommes propriétaires ou obtenus sous licence, peuvent être soumis à une réserve de droits par un ou plusieurs tiers. Par exemple, le gouvernement des États-Unis a financé en partie la recherche qui a donné lieu à certains de nos droits de propriété intellectuelle et technologies brevetés, qu'ils soient détenus ou obtenus sous licence. Par conséquent, le gouvernement peut avoir certains droits, ou droits de retrait, sur ces droits de brevet et cette technologie. Lorsque de nouvelles technologies sont développées avec un financement gouvernemental, le gouvernement obtient généralement certains droits sur les brevets obtenus, notamment une licence non exclusive autorisant le gouvernement à utiliser l'invention à des fins non commerciales. Ces droits peuvent permettre au gouvernement de divulguer nos informations confidentielles à des tiers et d'exercer des droits de retrait pour utiliser ou autoriser des tiers à utiliser notre technologie concédée sous licence. Le gouvernement peut exercer ses droits de retrait s'il estime que des mesures s'imposent, car nous ne parvenons pas à appliquer de manière pratique la technologie financée par le gouvernement, car des mesures sont nécessaires pour atténuer les besoins en matière de santé ou de sécurité, pour satisfaire aux exigences de la réglementation fédérale ou pour donner la préférence à l'industrie américaine. En outre, nos droits sur de telles inventions peuvent être soumis à certaines exigences relatives à la fabrication de produits intégrant de telles inventions aux États-Unis.

Ces risques sont encore plus élevés pour nous, en raison de nos ressources financières et humaines limitées.

1.9.6.2 Des tierces parties peuvent prétendre que nos partenaires ou nous-mêmes enfreignent/enfreignons, détournent/détournons ou autrement violent/violons les droits de propriété intellectuelle de ces tierces parties, ce qui pourrait entraver ou retarder nos efforts de développement, nous empêcher de commercialiser Lumoxiti ou nos candidats-

médicaments, ou augmenter les coûts de commercialisation de Lumoxiti ou de nos candidats-médicaments.

Notre succès commercial dépend de notre capacité et de celle de nos partenaires à développer, fabriquer, commercialiser et vendre Lumoxiti et nos candidats-médicaments, et à utiliser nos technologies exclusives, sans enfreindre, détourner ou violer de toute autre manière les droits de propriété intellectuelle ou les droits exclusifs de tiers. Le domaine des produits biopharmaceutiques implique des litiges importants en matière de brevets et autres droits de propriété intellectuelle, qui peuvent être très incertains et impliquer des questions juridiques et factuelles complexes. L'interprétation et l'étendue des revendications admises dans certains brevets couvrant des compositions biopharmaceutiques peuvent également être incertaines et difficiles à déterminer.

Il se peut que nous ne soyons pas au courant de tous les droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers et potentiellement liés à nos candidats-médicaments. En règle générale, aux États-Unis, les demandes de brevet ne sont publiées que 18 mois après le dépôt ou, dans certains cas, pas du tout. Par conséquent, nous ne pouvons pas être sûrs d'avoir été les premiers à être les auteurs des inventions revendiquées dans des brevets dont la Société est propriétaire ou concédés sous licence ou dans des demandes de brevet en cours, ni que nous avons été les premiers à demander la protection par brevet pour ces inventions. Si nous n'étions pas les premiers à inventer de telles inventions ou les premiers à déposer un brevet ou une demande de brevet pour de telles inventions, nous pourrions ne pas être en mesure d'utiliser ces inventions dans le cadre de nos produits. Il se peut que nous devions obtenir des licences auprès de tiers (qui pourraient ne pas être disponibles selon des conditions commercialement raisonnables, voire ne pas être disponibles du tout), retarder le lancement de candidats-médicaments, cesser la production et la vente de certains candidats-médicaments ou développer des technologies alternatives faisant l'objet de tel(le)s brevets ou demandes de brevet. Chacun des éléments ci-avant pourrait avoir une incidence défavorable importante sur nos activités, nos perspectives, notre situation financière et nos résultats d'exploitation. Par exemple, des tiers peuvent également affirmer qu'IPH4102 et d'autres candidats-médicaments peuvent utiliser une technologie protégée par leurs brevets. Bien que nous estimions que nos activités actuelles et le développement prévu d'IPH4102 n'enfreignent pas et ne portent pas atteinte à de tels brevets, qui expirent à court terme, des tiers peuvent ne pas être d'accord.

Des tiers peuvent alléguer que nous ou nos partenaires enfreignons/enfreignent, détournons/détournent ou autrement violons/violent les brevets ou autres droits de propriété intellectuelle de ces tiers, et faire valoir des réclamations pour violation à notre encontre, quel que soit leur mérite. Un tribunal compétent pourrait juger que ces brevets de tiers sont valides, opposables et violés, ce qui pourrait avoir une incidence défavorable importante sur notre capacité à commercialiser Lumoxiti et tout candidat-médicament que nous pourrions développer, ainsi que tout(e) autre candidat-médicament ou technologie couvert(e) par les brevets revendiqués par ledit tiers. Afin de contester avec succès la validité d'un tel brevet américain devant un tribunal fédéral, il nous faudrait surmonter une présomption de validité. Comme il s'agit d'une lourde charge qui nous oblige à présenter des preuves claires et convaincantes de l'invalidité d'une telle revendication de brevet américain, rien ne garantit qu'un tribunal compétent annulerait les revendications de ce brevet américain. S'il s'avère que nous enfreignons les droits de propriété

intellectuelle d'un tiers et si nous ne parvenons pas à démontrer que ces droits sont invalides ou inapplicables, nous pourrions être tenus de :

- supporter les coûts potentiellement importants des poursuites intentées à notre encontre ;
- verser des dommages et intérêts, qui peuvent inclure des dommages et intérêts triples et les honoraires d'avocat s'il est prouvé que nous avons délibérément porté atteinte aux droits de brevet d'une tierce partie ;
- cesser de développer, de fabriquer et de commercialiser la technologie ou les candidats-médicaments contrefaits ; et
- acquérir auprès de ce tiers une licence pour ces droits de propriété intellectuelle, qui peut ne pas pouvoir être conclue selon des conditions commercialement raisonnables, voire ne pas être disponible du tout, et peut être non exclusive, donnant ainsi à nos concurrents et à des tiers un accès aux mêmes technologies qui nous ont été concédées sous licence.

Par exemple, en janvier 2004, la Société a conclu un accord de licence exclusive avec la société allemande Bioagency AG pour toutes les réclamations concernant deux familles de brevets concernant le candidat-médicament IPH1201. En 2009, Bioagency AG a prétendu avoir résilié unilatéralement cet accord puis engagé une action en justice en France contre la Société pour contrefaçon de brevet et a réclamé à la Société entre 2,0 et 10,7 millions d'euros de dommages et intérêts. La Société a estimé que Bioagency AG n'avait pas le droit de résilier le contrat et qu'il n'y avait pas eu de contrefaçon. La Société a résilié l'accord de licence exclusive en 2010. En 2011, le Tribunal de Grande Instance de Paris a rendu un jugement déclarant la résiliation de l'accord de licence par la Société en 2010 et rejetant toutes les demandes présentées par Bioagency AG à l'encontre de la Société.

Même en cas de résolution en notre faveur, un litige ou une autre procédure lié(e) à la propriété intellectuelle peut nous amener à engager des dépenses importantes et peut détourner notre direction et les autres membres du personnel de leurs responsabilités normales. En outre, il pourrait y avoir des annonces publiques des résultats d'audiences, de requêtes ou d'autres procédures provisoires ou de faits nouveaux. Si les analystes des valeurs mobilières ou les investisseurs perçoivent ces résultats comme étant négatifs, cela pourrait avoir une incidence défavorable importante sur le cours de nos actions ordinaires. Il se peut que nous ne disposions pas de ressources financières ou autres suffisantes pour mener à bien de tel(le)s litiges ou procédures. Certains de nos concurrents pourraient être en mesure de supporter les coûts de tel(le)s litiges ou procédures de manière plus efficace que nous, en raison de leurs ressources financières plus importantes et de leurs portefeuilles de propriété intellectuelle plus avancés et plus développés.

1.9.6.3 Les évolutions du droit des brevets pourraient avoir un impact négatif sur notre activité.

Des modifications apportées aux lois sur les brevets ou à leur interprétation pourraient accroître les incertitudes et les coûts liés à la poursuite des demandes de brevet et à l'exécution ou à la défense des brevets délivrés. Par exemple, à tout moment, le Congrès américain, l'USPTO ou des autorités étrangères similaires peuvent modifier les normes de brevetabilité et tout changement de ce type pourrait avoir une incidence défavorable sur nos activités. En outre, le *Leahy-Smith America Invents Act* (AIA), qui a été promulgué en septembre 2011, comprend un certain nombre de modifications importantes du droit des brevets américain. Ces modifications incluent la transition

d'un système « premier inventeur » à un système « premier déposant », des modifications dans la manière dont les brevets délivrés sont contestés et des modifications dans la manière dont les demandes de brevet sont contestées au cours du processus d'examen, telles que le fait d'autoriser une présentation de l'état de la technique à l'USPTO par un tiers au cours de la procédure de brevet. Ces modifications pourraient favoriser des entreprises plus grandes et mieux établies disposant de plus grandes ressources à consacrer au dépôt des demandes de brevet et aux poursuites. Dans un système « premier déposant », à supposer que d'autres conditions de brevetabilité soient remplies, le premier inventeur à déposer une demande de brevet aura généralement droit au brevet sur une invention, qu'un autre inventeur ait ou non procédé à l'invention plus tôt. L'USPTO a élaboré de nouvelles réglementations et procédures pour régir l'application intégrale de l'*America Invents Act*, et de nombreuses modifications de fond du droit des brevets associées à l'*America Invents Act*, et en particulier aux dispositions relatives au « premier déposant », sont entrées en vigueur en mars 2013. Des modifications de fond du droit des brevets associées à l'*America Invents Act*, ou à toute législation américaine ultérieure relative aux brevets, peuvent affecter notre capacité à obtenir des brevets et, s'ils sont obtenus, à les faire respecter ou à les défendre. Par conséquent, l'impact de l'*America Invents Act* sur le coût des poursuites liées à nos demandes de brevet américain, notre capacité à obtenir des brevets américains sur la base de nos découvertes et notre capacité à faire respecter ou à défendre tout brevet susceptible de découler de nos demandes de brevets, le cas échéant, n'est pas clair.

En outre, des modifications ou des interprétations différentes des lois sur les brevets aux États-Unis et dans d'autres pays peuvent permettre à d'autres personnes d'utiliser nos découvertes ou celles de nos partenaires, de développer et de commercialiser notre technologie et nos candidats-médicaments sans nous verser d'indemnisation, ou limiter le nombre de brevets ou de revendications que nous pouvons obtenir. Les positions des sociétés en matière de brevets sur le marché des biotechnologies et des produits pharmaceutiques sont particulièrement incertaines. Les décisions récentes de la Cour Suprême des États-Unis ont restreint la portée de la protection offerte par les brevets des États-Unis dans certaines circonstances et affaibli les droits des titulaires de brevets dans certaines situations. Cette combinaison d'événements a créé une incertitude quant à la validité et à la force exécutoire des brevets, une fois ceux-ci obtenus. En fonction des actions futures du Congrès américain, des tribunaux fédéraux et de l'USPTO, ainsi que d'organes similaires dans d'autres pays, les lois et réglementations régissant les brevets pourraient changer de manière imprévisible, ce qui pourrait avoir un effet défavorable important sur notre portefeuille de brevets existant et sur notre capacité à protéger et à faire respecter notre propriété intellectuelle à l'avenir.

1.9.6.4 Si nous ne respectons pas nos obligations en vertu des accords de licence ou de technologie avec des tierces parties, nous risquons de perdre les droits de licence qui sont essentiels à notre activité, et de ne pas réussir à obtenir les droits de propriété intellectuelle nécessaires.

Nous obtenons sous licence des droits de propriété intellectuelle de tiers, essentiels à notre activité, au moyen d'accords de licence, y compris mais sans s'y limiter de licences liées à la fabrication, à la composition, à l'utilisation et à la vente de nos candidats-médicaments. À l'avenir, nous pourrions conclure des accords supplémentaires nous fournissant des licences concernant de la propriété intellectuelle ou de la technologie précieuse. Par exemple, nous dépendons de notre accord de licence avec AstraZeneca pour la commercialisation de Lumoxiti et de notre accord de

licence avec Novo Nordisk A/S pour le développement et la commercialisation de monalizumab. Nos accords de licence nous imposent diverses obligations, qui peuvent inclure des paiements de développement, de redevances et d'étapes. Si nous ne respectons pas l'une quelconque de ces obligations, nos concédants de licence peuvent avoir le droit de résilier les accords. En cas de résiliation de nos accords de licence avec AstraZeneca ou Novo Nordisk A/S ou de tout autre concédant de licence actuel ou futur, nous perdrions des droits précieux et nous pourrions être tenus de cesser notre développement, notre fabrication ou notre commercialisation de Lumoxiti ou de nos candidats-médicaments, y compris monalizumab. En outre, nos activités en pâtiraient si nos concédants de licence ne respectaient pas les termes des accords, s'ils ne faisaient pas obstacle à la contrefaçon par des tiers, ou si les brevets sous licence ou d'autres droits étaient déclarés nuls ou non exécutoires.

En outre, des litiges peuvent survenir concernant la propriété intellectuelle faisant l'objet d'un accord de licence, notamment :

- l'étendue des droits accordés en vertu de l'accord de licence et d'autres questions liées à l'interprétation ;
- la mesure dans laquelle notre technologie et nos processus portent atteinte à la propriété intellectuelle de la contrepartie qui ne fait pas l'objet de l'accord de licence ;
- nos obligations de diligence en vertu de l'accord de licence et quelles activités satisfont à ces obligations de diligence ;
- la qualité d'inventeur ou la propriété des inventions et du savoir-faire résultant de la création ou de l'utilisation en commun de la propriété intellectuelle par nos contreparties et par nous-mêmes ; et
- la priorité de l'invention de la technologie brevetée.

Les accords en vertu desquels nous obtenons des licences de propriété intellectuelle de tiers sont complexes et certaines dispositions de ces contrats sont susceptibles de faire l'objet d'interprétations multiples. Par exemple, Orega Biotech SAS (« Orega Biotech »), a revendiqué la propriété commune de certains brevets relatifs à IPH5201, et nous avons convenu avec Orega Biotech de résoudre ces revendications dans le cadre d'une procédure d'arbitrage. La résolution de tout différend contractuel qui pourrait survenir pourrait restreindre ce que nous estimons être la portée de nos droits sur la propriété intellectuelle concernée, ou modifier de manière défavorable pour nous ce que nous considérons être nos obligations, ou celles de notre contrepartie, financières ou autres en vertu de l'accord pertinent. Si des différends relatifs à la propriété intellectuelle que nous avons concédée sous licence empêchent ou entravent notre capacité à maintenir notre accord de licence actuel selon des conditions acceptables, il se peut que nous ne puissions pas développer et commercialiser avec succès les candidats-médicaments concernés.

De plus, la croissance de nos activités peut dépendre, en partie, de notre capacité à acquérir, acquérir sous licence ou utiliser des droits exclusifs détenus par des tiers. Il se peut que nous ne puissions pas acquérir ou obtenir sous licence les droits de propriété intellectuelle de tiers que nous considérons comme nécessaires pour nos candidats-médicaments selon des conditions raisonnables voire pas du tout. L'octroi de licences ou l'acquisition de droits de propriété intellectuelle de tiers est un domaine concurrentiel, et plusieurs sociétés plus établies peuvent poursuivre des stratégies

de licence ou d'acquisition de droits de propriété intellectuelle de tierces parties que nous pourrions considérer comme attractifs. Ces sociétés établies peuvent avoir un avantage concurrentiel sur nous en raison de leur taille, de leurs ressources en capital et de leurs capacités de développement clinique et de commercialisation plus étendues. En outre, les sociétés qui nous perçoivent comme un concurrent peuvent ne pas vouloir nous céder ou concéder sous licence certains droits. Il se peut également que nous ne puissions pas obtenir sous licence ou acquérir des droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers selon des conditions nous permettant de rentabiliser correctement notre investissement.

Dans le cadre de nos activités, nous collaborons avec des institutions académiques et à but non lucratif afin d'accélérer nos activités de recherche ou de développement précliniques dans le cadre d'accords conclus avec ces institutions. En règle générale, ces institutions nous offrent la possibilité de négocier une licence sur tous droits de l'institution ou de ses employés en matière de technologie résultant de la collaboration. Quelle que soit cette option, il se peut que nous ne puissions pas négocier une licence dans les délais spécifiés ou selon des conditions acceptables pour nous. Si nous ne pouvons pas le faire, l'institution peut proposer les droits de propriété intellectuelle à d'autres parties, ce qui risque de nous empêcher de poursuivre notre programme de développement ou de commercialisation applicable. Si nous ne parvenons pas à obtenir les droits sur les droits de propriété intellectuelle requis par des tiers ou à conserver les droits de propriété intellectuelle dont la Société dispose, nous pourrions être amenés à abandonner le développement et la commercialisation du programme concerné.

Pour plus d'informations sur les accords de licence de la Société, se référer au paragraphe 1.6 « Propriété intellectuelle » de la section 5 « Aperçu des activités » du présent document d'enregistrement universel.

1.9.6.5 Si nous ne parvenons pas à protéger la confidentialité de nos secrets commerciaux, notre activité et notre position concurrentielle pourraient en être sérieusement affectées.

Outre la protection par brevet, du fait que nous intervenons dans le domaine hautement technique du développement de médicaments biopharmaceutiques, nous comptons en partie sur la protection du secret commercial pour protéger notre technologie et nos processus exclusifs. Cependant, les secrets commerciaux sont difficiles à protéger. Nous cherchons en partie à protéger nos secrets commerciaux en concluant des accords de confidentialité avec nos employés, nos consultants, nos CRO, nos partenaires scientifiques extérieurs, nos chercheurs parrainés et d'autres conseillers. Ces accords exigent généralement que l'autre partie préserve la confidentialité et ne divulgue pas à des tiers toutes les informations confidentielles développées par cette partie ou communiquées à cette partie par nous au cours de la relation que cette partie entretient avec nous. Cependant, nous ne pouvons pas garantir que nous avons conclu de tels accords avec chaque partie susceptible d'avoir ou d'avoir eu accès à nos secrets commerciaux et informations confidentielles. Ces accords peuvent être enfreints et nous pourrions ne pas disposer de recours adéquats en cas d'infraction.

Outre les mesures contractuelles, nous essayons de protéger la nature confidentielle de nos informations propriétaires à l'aide de mesures de sécurité physiques et technologiques. De telles mesures peuvent ne pas, par exemple, dans le cas de l'appropriation illicite d'un secret commercial par un employé ou un tiers avec un accès autorisé, fournir une protection adéquate à nos informations confidentielles. Nos mesures de sécurité n'empêcheront peut-être pas un employé ou un consultant de s'approprier nos secrets commerciaux et de les communiquer à un concurrent. De

plus, les recours que nous intentons contre ce manquement pourraient ne pas constituer un recours adéquat pour protéger pleinement nos intérêts. Faire valoir une allégation selon laquelle une partie a divulgué ou utilisé de manière illicite un secret commercial peut être difficile, coûteux et prendre beaucoup de temps, et le résultat est imprévisible. En outre, les tribunaux extérieurs aux États-Unis sont peut-être moins disposés à protéger les secrets commerciaux. De plus, les secrets commerciaux peuvent être développés de manière indépendante par des tiers de manière à empêcher tout recours légal de notre part. Si des informations confidentielles ou exclusives, telles que nos secrets commerciaux, devaient être divulguées ou détournées par une tierce partie, ou si de telles informations étaient développées de manière indépendante par une tierce partie, notre position concurrentielle pourrait en être sérieusement affectée.

Nos secrets commerciaux et techniques incluent ce qui suit :

- certaines compétences techniques non brevetées qui, selon nous, nous fournissent un avantage dans la réalisation de travaux de recherche et développement dans notre domaine ;
- certaines connaissances scientifiques générées par les travaux que nous effectuons ;
- certaines informations relatives aux candidats-médicaments que nous développons actuellement ; et
- certaines informations relatives aux accords signés entre nous et des tiers.

La divulgation non autorisée ou le détournement de certains de ces secrets pourrait permettre à des tiers de proposer des produits ou services concurrents aux nôtres ou avoir généralement un effet défavorable significatif sur nos activités.

Les structures mises en place pour protéger nos secrets commerciaux et techniques ne constituent pas une garantie qu'un ou plusieurs de nos secrets commerciaux et techniques ne seront pas divulgués ou détournés. Les accords ou autres arrangements visant à protéger nos secrets commerciaux peuvent ne pas fournir la protection recherchée ou être enfreints, ou encore nos secrets commerciaux peuvent être divulgués à nos concurrents ou développés indépendamment par ceux-ci.

1.9.7 Nous sommes exposés à un certain nombre de risques réglementaires et commerciaux liés à la sortie potentielle du Royaume-Uni de l'Union européenne.

Nos essais cliniques au Royaume-Uni sont soumis aux exigences de l'Agence britannique de Réglementation des Médicaments et des Produits de Santé (MHRA) et aux réglementations de l'EMA. Si le Royaume-Uni quitte l'UE sans aucun accord formel de retrait, il pourrait y avoir une grande incertitude quant au maintien de l'application de telles réglementations au Royaume-Uni. Nous menons actuellement des essais cliniques sur IPH4102 au Royaume-Uni et nous ne pouvons pas être certains que ces essais ne seront pas affectés si le Royaume-Uni quitte l'UE sans aucun accord formel de retrait. IPH4102 a reçu une désignation de médicament orphelin au sein de l'UE, qui prévoit une période de commercialisation exclusive de 10 ans au cours de laquelle aucun produit similaire ne peut faire l'objet d'une demande d'autorisation de commercialisation au sein de l'UE pour la même indication, ainsi qu'une exemption des redevances réglementaires et d'autres avantages. Nous pouvons perdre cette désignation et ces avantages pour IPH4102 au Royaume-Uni si le Royaume-Uni quitte l'UE sans aucun accord formel de retrait. De plus, si nous obtenons une approbation de commercialisation au sein de l'UE, cette autorisation pourrait ne pas

nous permettre de vendre commercialement nos candidats-médicaments au Royaume-Uni et nous pourrions ne pas être en mesure d'obtenir l'autorisation requise de la part du régulateur britannique. Si nous devons obtenir des autorisations supplémentaires au Royaume-Uni, nous aurons à supporter des coûts supplémentaires qui peuvent être considérables.

SECTION 4. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

A la suite du paragraphe 4.4.4 « Siège social » du Document de Référence 2018 sont ajoutées les deux paragraphes suivants :

4.4.5 Numéro d'identification LEI

Le code LEI (Legal Entity Identifier) de la Société est 9695002Y8420ZB8HJE29.

4.4.6 Site internet

Le site internet de la Société est : www.innate-pharma.com

Nous attirons l'attention du lecteur sur le fait que, sauf s'il en est disposé autrement au sein du présent document d'enregistrement universel, les informations figurant sur ce site internet ne font pas partie du présent document.

SECTION 5. APERÇU DES ACTIVITES

5.1 Actualisation des paragraphes 1.1 « Fondements de la Société », 1.2 « Principales activités », 1.3 « Marché et stratégie », 1.5 « Recherche et développement et propriété intellectuelle » et 1.6 « Contrats importants » du Document de Référence 2018

Les paragraphes 1.1 « Fondements de la Société », 1.2 « Principales activités », 1.3 « Marché et stratégie », 1.5 « Recherche et développement et propriété intellectuelle » et 1.6 « Contrats importants » du Document de Référence 2018 sont remplacés par les paragraphes suivants :

1.1 Fondements de la Société

1.1.1 Introduction

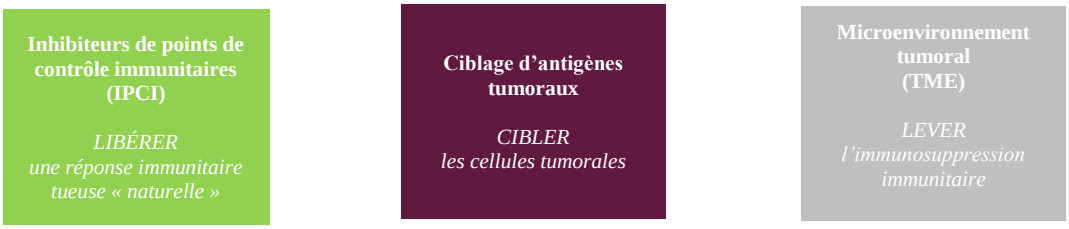
Innate Pharma est une société de biotechnologie spécialisée dans la découverte, le développement et la commercialisation d'anticorps thérapeutiques « first-in-class », conçus pour exploiter le système immunitaire pour le traitement de différentes formes de cancer en fort besoin médical non satisfait. Innate Pharma possède une expérience solide dans la recherche et le développement en immuno-oncologie, ayant été précurseur dans la compréhension de la biologie des cellules NK (« natural killer »), et ayant ensuite su étendre son expertise au microenvironnement tumoral, aux antigènes tumoraux et à l'ingénierie des anticorps. Innate Pharma a construit, en interne et à travers sa stratégie de business développement, un portefeuille large et diversifié comprenant un médicament autorisé, trois candidats-médicaments au stade clinique et un solide pipeline de candidats précliniques. La Société a su nouer des accords de collaboration avec des leaders de l'industrie pharmaceutique tels qu'AstraZeneca et Sanofi, lui permettant de bénéficier de leur capacité de développement et de leur expertise. La Société a de plus reçu un montant cumulé d'environ 550 millions de dollars sur les dix dernières années au titre de ces partenariats, correspondant à des paiements initiaux, des paiements d'étapes et des investissements en capital. La Société estime que ses candidats-médicaments et son

approche du développement clinique se différencient des thérapies existantes en immuno-oncologie et qu'ils ont le potentiel d'améliorer de façon significative les résultats cliniques des patients atteints de cancer.

Le système immunitaire, défense naturelle du corps contre les organismes étrangers et les pathogènes, est composé du système immunitaire inné et du système immunitaire adaptatif. Les approches récentes d'immunothérapie ont essentiellement été concentrées sur l'activation des cellules T contre un antigène tumoral spécifique et ont conduit à un changement sans précédent du paradigme de traitement de nombreuses tumeurs solides. Malgré ces succès, la profondeur et la durabilité des effets cliniques restent limitées à une sous-catégorie de patients et de types de tumeurs. L'approche innovante de la Société en immuno-oncologie vise à élargir et à amplifier les réponses immunitaires anti-tumorales en actionnant à la fois le système immunitaire inné et adaptatif.

Le système immunitaire comprend une variété de cellules, y compris les cellules NK. Ces cellules appartiennent au système immunitaire inné et sont impliquées dans l'immunosurveillance anti-tumorale au travers de différentes modalités. L'activation du système immunitaire inné permet de déclencher une réponse immunitaire adaptative, ciblée contre des antigènes spécifiques et peut induire une mémoire immunitaire durable. L'expertise scientifique de la Société, ses collaborations stratégiques et son moteur de découverte sont destinés à exploiter le système immunitaire inné au travers de trois piliers (figure 1).

Figure 1 Les trois piliers de développement de la Société



La Société développe un pipeline d'immunothérapies innovantes qui, selon elle, ont le potentiel d'apporter un bénéfice clinique significatif aux patients souffrant de cancer. Le tableau ci-dessous (tableau 1) présente le portefeuille commercial, clinique et préclinique de la Société :

Tableau 1 Portefeuille de la Société

	Programme	Cible	Indication	Niveau de développement	Partner	Prochaines étapes
ICPI	Monalizumab	NKG2A	CETC	Phase Ib/II	AstraZeneca	• S2 2019: Données de suivi de l'extension de Cohort 1 • S1 2020: Données préliminaires de l'extention de Cohort 2 • S2 2020: Données préliminaires de l'extention de Cohort 3
			Tumeurs solides avancées dont CRC	Phase I/II		• Données de tolérance issus des cohortes CRC
	Anti-Siglec-9	Siglec-9	Cancer	PC	AstraZeneca	
	IPH25	Non publié	Cancer	PC	AstraZeneca	
Antigènes tumoraux	Lumoxiti	CD22	Leucémie à tricholeucocytes	Autorisé par la FDA	–	• S2 2019: dépôt AMM en Europe
	IPH4102	KIR3DL2	Syndrome de Sézary	Ph. II (Fast Track)	SANOFI	• Possibilité que la Phase II soit une étude Pivot • Données d'efficacité dès 2021
			MF / LTP	Phase II	AstraZeneca	• S2 2020: Mise à jour issue des cohortes LTP et MF • Données d'efficacité dès 2021
	IPH61 (NKp46 NKCE)	Non publié	Cancer	PC	AstraZeneca	
	IPH43	MICA/B	Cancer	PC		
	NKp46 NKCE	n.d.	Cancer	PC	AstraZeneca	
TME	IPH5401	C5aR	Tumeurs solides CPNPC, LT	Phase I/II	–	• S2 2019: données préliminaires de sécurité de la Phase I
	IPH5201	CD39	Cancer	PC		• S2 2019: dépôt IND
	IPH5301	CD73	Cancer	PC	–	• S1 2020: dépôt IND

CETC : carcinome épidermoïde de la tête et du cou ; CRC : cancer colorectal ; MF : mycosis fongoïde ; LTP : lymphome T périphérique ; CPCNPC : cancer du poumon non à petites cellules ; CHC : carcinome hépatocellulaire.

En complément de ces candidats-médicaments, la Société dispose d'un portefeuille de développement actif avec des programmes en stade de découverte et en stade préclinique.

Les efforts de développement des produits de la Société sont organisés autour de trois piliers :

- **IPCI à large spectre** : dans le but d'augmenter le nombre de cellules effectrices anti-tumorales et potentiellement de générer une réponse anti-tumorale plus large, la Société cible des points de contrôle exprimés sur les cellules NK et les cellules myéloïdes, plutôt que de cibler uniquement les cellules T. Le candidat-médicament le plus avancé de la Société dans ce domaine, monalizumab, est un IPCI dont le double mécanisme d'action vise à activer à la fois les cellules NK et les cellules T CD8+ infiltrant la tumeur. Ce mode d'action pourrait permettre d'augmenter les fonctions effectrices du système immunitaire et ainsi améliorer sa capacité d'élimination des cellules tumorales par le système immunitaire. En activant les cellules NK, de puissantes cellules productrices de cytokines, monalizumab pourrait aussi favoriser la maturation des cellules dendritiques, ce qui pourrait à son tour augmenter la génération d'une réponse des cellules T contre la tumeur. La Société estime que monalizumab a le potentiel de devenir un traitement « first-in-class » pour différentes indications oncologiques. Pour cette qualification de « first-in-class », la Société se base sur la capacité à viser un récepteur qui n'a pas été précédemment visé pour le traitement du cancer, étant donné qu'aucun produit approuvé ou, à la connaissance de la Société, aucun candidat-médicament en cours de développement clinique par des tiers ne vise le récepteur NKG2A.

Le développement clinique de monalizumab est mené par Innate Pharma et son partenaire AstraZeneca. Le candidat est en cours d'évaluation dans un essai de Phase Ib/II ouvert, en combinaison avec cetuximab, un anticorps ciblant la cellule cancéreuse (plus précisément un récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)) chez des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC) en rechute ou métastatique. Cette combinaison vise d'une part à activer les cellules NK et les cellules T CD8+ infiltrées dans la tumeur et d'autre part à rendre les cellules NK plus actives par la reconnaissance des cellules tumorales à travers la liaison à cetuximab. En 2018, la Société a présenté des données issues de la première extension de cohorte de l'essai, dont des données d'efficacité. Depuis, la Société a étendu l'étude à deux nouvelles cohortes pour évaluer la combinaison de monalizumab et cetuximab chez des patients précédemment traités par chimiothérapie uniquement ou chez des patients précédemment traités avec de la chimiothérapie puis avec des IPCI. La Société anticipe la présentation de données de suivi de la première cohorte au second semestre 2019. Les données préliminaires d'efficacité de la deuxième extension de cohorte sont quant à elles attendues au premier semestre 2020.

AstraZeneca évalue également monalizumab en combinaison avec durvalumab, un IPCI anti-PD-L1, dans un essai de Phase I/II chez des patients présentant des tumeurs solides avancées, notamment le cancer colorectal (CRC).

La Société explore également la possibilité de développer un programme d'anticorps anti-SIGLEC-9, un récepteur exprimé dans les cellules NK et myéloïdes, pour le traitement du cancer.

- **Ciblage d'antigènes tumoraux** : la Société développe des anticorps qui ciblent des antigènes tumoraux, sous la forme (i) d'anticorps conjugués à des toxines (*antibody drug conjugate* ou ADC), (ii) d'anticorps « nus » activant la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (*antibody-dependent cellular cytotoxicity* ou ADCC), (iii) d'anticorps multispécifiques engageant les cellules NK (NKCE).
    - *ADC* : une approche consiste à éliminer directement les cellules tumorales en utilisant soit un ADC tel que le programme IPH43 de la Société, soit en utilisant une immunotoxine, telle que Lumoxiti, une immunotoxine ciblant CD-22. Lumoxiti est un produit commercialisé, « first-in-class », approuvé par la Food and Drug Administration (FDA, l'agence règlementaire des médicaments américaine) en septembre 2018 dans le cadre d'une revue prioritaire pour le traitement de patients adultes présentant une leucémie à tricholeucocytes (LT) en rechute ou réfractaire (R/R), et ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitements systémiques, dont des analogues de nucléosides puriques (ANP). Lumoxiti est le premier traitement autorisé par la FDA pour la LT depuis plus de 20 ans. IPH43 est un ADC ciblant MICA/B que la Société développe pour le traitement de différentes indications en oncologie.
    - *ADCC* : une autre approche consiste à développer des anticorps qui activent les cellules du système immunitaire inné, telles que les cellules NK, pour induire l'ADCC. IPH4102 est le candidat-médicament le plus avancé de la Société utilisant cette approche. IPH4102 est un anticorps ciblant KIR3DL2, un récepteur

qui n'est pas exprimé sur les tissus sains sauf sur un sous-groupe de cellules NK et de cellules T. La Société estime qu'IPH4102 a le potentiel de devenir un traitement « first-in-class » pour différentes indications oncologiques, étant donné qu'aucun produit approuvé ou, à la connaissance de la Société, aucun candidat-médicament en cours de développement clinique par des tiers ne vise le récepteur KIR3DL2. La Société développe IPH4102 pour le traitement de différentes formes de lymphomes T, notamment pour le traitement du lymphome T cutané (LTC) ainsi que le lymphome T périphérique (LTP). Le Mycosis fongoïde (MF) est la forme la plus commune de LTC alors que le syndrome de Sézary en est une forme agressive. En janvier 2019, la FDA a accordé le statut de « Fast Track » à IPH4102 pour le traitement de patients présentant un syndrome de Sézary en rechute ou réfractaire (R/R) et ayant reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs. Pour le traitement du LTC, IPH4102 bénéficie également du statut de médicament orphelin en Europe et aux États-Unis. En mai 2019, la Société a lancé un essai clinique de Phase II ayant pour objectif d'évaluer IPH4102 dans différents sous-types de lymphomes T. La Société prévoit d'annoncer les résultats des premières cohortes MF et LTP au second semestre 2020 et de présenter les premières données d'efficacité des différentes cohortes à partir de 2021.

  - *Anticorps multispécifiques engageant les cellules NK* : la Société développe également un portefeuille d'anticorps multispécifiques engageant les cellules NK (NKCE) par le biais du récepteur NKp46 afin de diriger les cellules NK vers la tumeur. La Société pense que cette approche innovante d'immunothérapie a le potentiel de présenter un profil de tolérance plus favorable que les anticorps engageant les lymphocytes T.

- **Facteurs immunosuppresseurs du microenvironnement tumoral** : la Société développe des candidat-médicaments qui ciblent les voies immunosuppressives du microenvironnement tumoral dans le but de lever l'immunosuppression des réponses du système immunitaire inné et adaptatif. La Société développe IPH5401, un anticorps anti-C5aR qui interrompt la voie du complément. En janvier 2018, la Société et AstraZeneca ont conclu une collaboration clinique non-exclusive pour le développement d'IPH5401. Dans le cadre de cette collaboration, la Société conduit un essai clinique de Phase I/II pour évaluer le profil de tolérance et d'efficacité d'IPH5401 en combinaison avec durvalumab pour le traitement de patients présentant des tumeurs solides, dont le cancer du poumon et le cancer du foie. La Société prévoit de publier les données préliminaires de tolérance issues de cet essai d'escalade de dose au second semestre 2019. De plus, la Société développe des candidats-médicaments ciblant les voies de l'adénosine, dont IPH5201, un anticorps anti-CD39 et IPH5301, un anticorps anti-CD73. En octobre 2018, la Société a conclu un accord de collaboration et d'option avec AstraZeneca portant sur IPH5201. La Société prévoit de déposer des demandes d'autorisation de pratiquer des essais cliniques au second semestre 2019 pour IPH5201 et au premier semestre 2020 pour IPH5301.

Les collaborations de la Société lui permettent d'exploiter l'expertise et les ressources de grandes sociétés pharmaceutiques et d'instituts de recherche afin d'accélérer le développement de plusieurs de ses candidats-médicaments tout en lui permettant de bénéficier de financements pour élargir son portefeuille de candidats-médicaments propriétaires. Sur les 10 dernières années, la Société a reçu un montant cumulé d'environ 550 millions de dollars issus de paiements initiaux, de paiements d'étape et d'investissements en capital issus de ses collaborations. Dans le cadre des accords de collaboration existants et autres accords de licence pouvant devenir effectifs à l'issue de l'exercice des options de licence sur des candidats-médicaments futurs, la Société pourrait être éligible à recevoir environ 5,5 milliards de dollars de paiements cumulés futurs, y compris des paiements initiaux résultant de commissions sur exercice d'options ainsi que des paiements d'étape liés au franchissement de certains niveaux de développement et de ventes. En avril 2015, la Société a signé un accord de collaboration avec AstraZeneca pour monalizumab, puis en octobre 2018, AstraZeneca a étendu cette collaboration pour obtenir l'ensemble des droits en oncologie de monalizumab et des options pour acquérir les droits de développement d'IPH5201 ainsi que de quatre autres programmes précliniques. En retour, la Société a fait l'acquisition des droits commerciaux aux États-Unis et dans l'UE pour Lumoxiti et, simultanément, AstraZeneca a pris une participation de 9,8% au capital de la Société. La Société a également conclu un accord de collaboration avec Sanofi Aventis Recherche & Développement (Sanofi) comprenant deux programmes basés sur la technologie d'anticorps multispécifiques NKCE de la Société. Pour plus d'informations sur les collaborations stratégiques et accord de licence existants, se référer au paragraphe 1.5 « Collaborations stratégiques et accord de licence » de la présente section 5 « Aperçu des activités » du présent document d'enregistrement universel.

1.1.2 Dates clés

1999

Création par Hervé Brailly, Président du Directoire jusqu'au 30 décembre 2016, François Romagné, anciennement membre du Directoire et du Comité exécutif, chargé de la direction scientifique, Éric Vivier (Centre d'Immunologie Marseille Luminy – CIML, Marseille, France, aujourd'hui Directeur Scientifique d'Innate Pharma), Jean-Jacques Fournié (CNRS, Toulouse, France), Marc Bonneville (CNRS, Inserm, Nantes, France) et Alessandro Moretta (Université de Gênes, Italie).

2003

Premier accord de collaboration et de licence avec la société pharmaceutique danoise Novo Nordisk A/S portant sur le développement d'un programme d'anticorps anti-KIR potentialisant l'activation des cellules NK (programme IPH21, aujourd'hui lirilumab).

2004

Entrée de Novo Nordisk A/S au capital d'Innate Pharma lors de son troisième tour de table en mars 2004.

2006

Introduction en bourse sur Euronext Paris.

2007

Sélection par Novo Nordisk A/S d'un nouvel anticorps, ciblant NKG2A, IPH2201 (aujourd'hui monalizumab).

2008

Recentrage du partenariat avec Novo Nordisk A/S sur l'inflammation et arrêt des développements en oncologie. Sélection par Novo Nordisk A/S d'un nouveau candidat-médicament anticorps, IPH2301 (NN8555). Transfert d'actifs entre Novo Nordisk A/S et Innate Pharma, Innate Pharma reprenant des droits de développement et de commercialisation d'IPH2101 et Novo Nordisk A/S reprenant les droits restants d'Innate Pharma sur NN8555.

2011

Initiation des essais cliniques de Phase I avec IPH2102 (lirilumab) et licence du programme à Bristol-Myers Squibb.

Initiation des essais cliniques de Phase I avec monalizumab par Novo Nordisk A/S en inflammation.

2014

Acquisition des droits de développement et de commercialisation de monalizumab auprès de Novo Nordisk A/S et initiation du premier essai clinique de Phase II.

2015

Accord global de co-développement et de commercialisation avec AstraZeneca pour monalizumab. Démarrage de trois essais cliniques avec monalizumab dans des indications de cancer.

Initiation d'un essai clinique de Phase I avec IPH4102.

2016

Premières publications de données cliniques pour les trois anticorps au stade clinique : lirilumab, monalizumab et IPH4102.

Elargissement du portefeuille préclinique avec deux nouveaux candidats ciblant le microenvironnement tumoral (IPH52 et IPH53).

Démarrage d'une nouvelle plateforme de formats d'anticorps bispécifiques et signature d'un accord de collaboration non exclusif avec Sanofi pour appliquer cette technologie.

Nomination de Mondher Mahjoubi au poste de Président du Directoire, succédant à Hervé Brailly nommé Président du Conseil de surveillance.

2017

Acquisition d'un anticorps anti-C5aR (nommé IPH5401) auprès de Novo Nordisk A/S ciblant les cellules myéloïdes suppressives (MDSC) dans le microenvironnement tumoral et ayant été testé en Phase I dans l'inflammation.

Présentation des résultats finaux de l'escalade de dose de l'essai de Phase I évaluant IPH4102 confirmant une bonne tolérance et des signaux d'activité clinique prometteurs.

Résultats de deux essais testant lirilumab ne démontrant pas de bénéfice évident pour les patients ni de perspective de développement claire.

2018

Partenariat majeur avec AstraZeneca accélérant la transition vers une société de biotechnologies intégrée :

- Acquisition des droits de commercialisation de Lumoxiti aux États-Unis et en Europe
- Licence à AstraZeneca de l'intégralité des droits de monalizumab en oncologie
- Acquisition par AstraZeneca d'une option sur IPH5201, ainsi que sur quatre autres produits au stade préclinique
- Entrée d'AstraZeneca au capital d'Innate Pharma à hauteur de 9,8%

Présentation de données prometteuses pour les combinaisons de monalizumab, avec cetuximab dans les cancers de la tête et du cou, et avec durvalumab dans le cancer colorectal.

Présentation de données sur l'extension de cohorte dans le syndrome de Sézary pour IPH4102 et annonce du démarrage d'une étude de Phase II en 2019, TELLOMAK.

Initiation d'une collaboration clinique avec AstraZeneca pour évaluer IPH5401 en combinaison avec durvalumab (anti-PD-L1) chez des patients présentant différentes tumeurs solides et démarrage de l'essai de Phase I.

2019

Obtention du statut de Fast Track, accordé par la FDA, l'agence réglementaire des médicaments américaine, pour IPH4102, pour le traitement de patients adultes présentant un syndrome de Sézary (SS) en rechute ou réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs.

1.2 Avantages concurrentiels et stratégie

1.2.1 Avantages concurrentiels

La Société estime que ses principaux atouts concurrentiels sont :

- ***Monalizumab, le principal candidat-médicament de la Société, développé en collaboration avec AstraZeneca pour le traitement du CETC, du CRC et autres tumeurs solides, est un IPCI novateur au mécanisme d'action double et ayant produit des données prometteuses***. Monalizumab est un anticorps humanisé capable d'activer simultanément les cellules NK infiltrant la tumeur et les cellules T CD8+ afin d'activer concomitamment le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif. La Société estime que ces propriétés pourraient permettre à monalizumab, en combinaison avec d'autres traitements, de repousser certaines limites des thérapies existantes ciblant uniquement les cellules T et pourraient offrir une alternative

thérapeutique sans chimiothérapie, dans les premières lignes de traitement. Dans l'étude de Phase II évaluant la combinaison de monalizumab avec cetuximab, les données préliminaires issues de l'extension de cohorte portant sur 40 patients présentant un CETC en rechute et/ou métastatique (R/M) précédemment traités en chimiothérapie uniquement ou en chimiothérapie suivie d'un traitement d'immunothérapie PD-1/L1, ont montré un taux de réponse globale de 27,5%, dont une réponse complète confirmée (2,5%) et dix réponses partielles (25%). Le taux de contrôle de la maladie à 24 semaines était de 35%. Les médianes de survie sans progression et de survie globale ont respectivement atteint 5,0 mois et 10,3 mois. De plus, parmi les 17 patients ayant précédemment reçu un traitement anti-PD-1/L1, 3 (18%) ont montré une réponse. Suite à ces données préliminaires, en 2018, AstraZeneca a étendu l'accord conclu avec la Société en exerçant l'option lui permettant d'acquérir les droits exclusifs de codéveloppement et de commercialisation de monalizumab en oncologie. Selon les termes de cet accord, la Société est éligible à recevoir un paiement d'étape de 100 millions de dollars conditionné au traitement du premier patient dans le premier essai de Phase III (étude clinique à visée d'enregistrement) évaluant monalizumab.

- ***IPH4102, candidat-médicament propriétaire de la Société, a montré une activité en monothérapie pour le traitement des patients présentant un syndrome de Sézary en rechute ou réfractaire (R/R)***. Dans l'essai de Phase I évaluant IPH4102 pour le traitement du LTC, les données du sous-groupe de 35 patients atteints d'un syndrome de Sézary révélaient un taux de réponse objective globale de 42,9%, une durée médiane de réponse de 13,8 mois et une médiane de survie sans progression de 11,7 mois et qu'environ 90% des patients montraient une amélioration de leur qualité de vie. IPH4102 a reçu le statut de médicament orphelin dans l'Union Européenne et aux États-Unis pour le traitement des LTC. En janvier 2019, la FDA, l'agence règlementaire des médicaments américaine, a accordé le statut « Fast Track » à IPH4102 pour le traitement de patients présentant un syndrome de Sézary R/R ayant reçu au préalable au moins deux thérapies systémiques. Les données issues de la cohorte de patients présentant un syndrome de Sézary pourraient appuyer une demande d'autorisation de mise sur le marché (Biologics License Application ou BLA) à la FDA.

- ***La Société estime qu'en ciblant les récepteurs au C5a, IPH5401 a le potentiel de devenir une nouvelle cible thérapeutique dans le traitement du cancer en plus de cibler une voie scientifiquement validée pour réduire l'inflammation***. IPH5401 se lie spécifiquement avec et bloque les récepteurs au C5a sur les cellules myéloïdes suppressives (*myeloid-derived suppressor cells* ou MDSC) et les neutrophiles. Ces cellules du système immunitaire inné favorisent la prolifération tumorale en secrétant des facteurs pro-inflammatoires et pro-angiogéniques. Elles inhibent fortement les cellules NK et T et freinent l'activité des inhibiteurs de points de contrôle PD-1 et de la chimiothérapie. La Société évalue actuellement IPH5401 dans un essai clinique de Phase I en combinaison avec durvalumab, initialement chez les patients présentant certaines tumeurs solides avancées et prévoit de lancer une sous cohorte pour évaluer IPH5401 en combinaison avec durvalumab chez les patients présentant un cancer du

poumon ou du foie. La Société prévoit également d'explorer le potentiel d'IPH5401 dans l'inflammation.

- ***Lumoxiti, le produit commercial de la Société, est le premier traitement approuvé par la FDA depuis plus de 20 ans pour le traitement de la LT***. Lumoxiti a été approuvé par la FDA suite à une revue prioritaire en septembre 2018 sur la base de données positives issues d'un essai de Phase III. Dans cet essai, parmi les 75% des patients qui ont répondu à Lumoxiti, 30% des patients répondaient durablement, 34% des patients ont obtenu une réponse complète durable avec une maladie résiduelle (MRD) négative. Il a été démontré qu'une réponse complète avec une MRD négative représente un substitut à un contrôle de la maladie sur le long terme mais également une survie possible pour certaines tumeurs hématologiques. Suite à l'accord de licence de Lumoxiti aux États-Unis et dans l'Union Européenne conclu avec AstraZeneca, la Société s'appuie sur les capacités d'AstraZeneca pour assurer la commercialisation durant une période de transition permettant à la Société de mettre en place son organisation commerciale.

- ***La Société estime que son large portefeuille d'immunothérapies innovantes en phase de démarrage qui ciblent les voies de l'immunité innée lui procure de multiples opportunités futures de création de valeur***. L'expertise et le leadership de la Société dans le domaine de l'immunité innée lui a permis de créer en immuno-oncologie un portefeuille diversifié et différencié. La Société a développé un large éventail de tests moléculaires et cellulaires ainsi que des modèles in vivo pour évaluer la pharmacodynamie, la toxicologie et l'activité thérapeutique des candidats-médicaments ciblés à travers le système immunitaire inné. Dans la plupart des cas, les candidats-médicaments de la Société figurent parmi un nombre limité d'anticorps thérapeutiques en développement pour une cible biologique donnée. À ce titre, l'approche différenciée de la Société lui a permis de mettre en place des collaborations avec des institutions universitaires de renom, des centres anticancéreux et des partenaires industriels pour évaluer et développer ses candidats-médicaments, soit en monothérapie, soit en combinaison avec d'autres solutions thérapeutiques en cours d'investigation ou autorisées.

- ***Le modèle économique diversifié de la Société lui permet d'avoir une position financière forte et une flexibilité stratégique***. En complément du portefeuille qu'elle développe en interne, la Société a su acquérir des droits sur des produits candidats à différents stades d'avancement, y compris monalizumab, Lumoxiti, IPH5401 et son programme IPH5201. La Société a d'ores et déjà su tirer profit de ces acquisitions et des opérations de business développement concernant ces actifs. Ces collaborations lui ont également permis de bénéficier des capacités de développement et des ressources financières de sociétés biopharmaceutiques de premier plan tout en réussissant à maintenir les options de codéveloppement et potentiellement de copromotion de certains actifs. Dans le même temps, la Société a su conserver ou acquérir les droits exclusifs de développement et de commercialisation d'autres candidats-médicaments. La Société estime que ses collaborations stratégiques, sa position financière actuelle ainsi que les fonds issus de l'offre au public envisagée aux États-Unis lui permettront

de continuer à développer son portefeuille propriétaire d'actifs, et de mettre en place son infrastructure commerciale tout en maintenant son leadership dans le développement d'immunothérapies innovantes. Au 30 juin 2019, la Société a une position de trésorerie, équivalents de trésorerie et actifs financiers (courants et non-courants) de 200,3 millions d'euros.

- ***Une équipe de management expérimentée dans le développement et la commercialisation de thérapies pour le traitement du cancer***. Le management de la Société ainsi que les membres de son Conseil de surveillance ont une expérience considérable dans le domaine biopharmaceutique, y compris dans la découverte de médicaments, le développement clinique et la commercialisation de médicaments. Mondher Mahjoubi, médecin et Président du Directoire de la Société, a 28 ans d'expérience dans le développement en oncologie, la stratégie produits et le management commercial. Auparavant, il occupait le poste de « Oncology Global Manager » chez AstraZeneca et a également occupé différentes fonctions chez Genentech et Roche. Pierre Dodion, médecin et directeur médical, titulaire d'un MBA, a 24 ans d'expérience dans le développement clinique et réglementaire et les affaires médicales. Auparavant il a occupé différents postes chez ARIAD Pharmaceuticals, Pfizer, Novartis et Aventis. Eric Vivier, le directeur scientifique de la Société, docteur en médecine vétérinaire et titulaire d'un doctorat en immunologie, a 25 ans d'expérience en immuno-oncologie et est l'auteur d'un nombre important de publications dans des revues scientifiques renommées. Jennifer Butler, Vice-Président Exécutif et directeur général d'Innate Pharma U.S. Inc. a plus de 20 années d'expérience dans la stratégie marketing et le leadership commercial dans différents domaines thérapeutiques. Mme Butler a mené et mis en place plusieurs équipes commerciales mondiales et américaines, notamment pour le lancement de durvalumab, dans le cadre de ses fonctions chez AstraZeneca.

1.2.2 Stratégie

Le but de la Société est d'exploiter le système immunitaire pour le traitement de différentes indications en oncologie en fort besoin médical. En s'appuyant sur sa solide expérience dans la recherche et le développement en immuno-oncologie, la Société aspire à poursuivre la découverte en interne, à identifier en externe et développer un portefeuille large et diversifié d'immunothérapies « first-in-class » et « best-in-class » dans différentes modalités thérapeutiques. Les principaux éléments de la stratégie de la Société sont :

- **Délivrer les programmes cliniques et améliorer les résultats des patients dans les indications pour lesquelles un fort besoin médical est insatisfait en se basant sur ses découvertes scientifiques.**
    - Terminer les essais cliniques en cours de monalizumab pour le traitement du CETC qui, avec les données issues de l'essai dans le CRC, informeront les développements ultérieurs, y compris une potentielle voie d'accès au marché.
    - Exécuter le développement clinique de son candidat-médicament propriétaire, IPH4102, pour le traitement des patients présentant un syndrome de Sézary, un MF ou un LTP.

- Faire avancer le développement clinique de son candidat-médicament propriétaire, IPH5401, pour le traitement des patients avec un cancer et explorer son potentiel thérapeutique dans l'inflammation.
- Faire avancer les autres produits propriétaires de son portefeuille, y compris IPH5301.

- **Mettre en place une société de biotechnologie spécialisée en oncologie au stade commercial.**
  - Mettre en place une infrastructure commerciale pour Lumoxiti aux États-Unis et, s'il y est autorisé, dans l'Union Européenne.
  - Tirer parti de l'infrastructure commerciale pour d'autres produits autorisés à l'avenir afin de construire une franchise commerciale en hémato-oncologie.
  - Conserver des options de copromotion des candidats-médicaments dans les régions stratégiques pour certains actifs sous partenariat.
- **Continuer à investir dans son portefeuille propriétaire et sous partenariat grâce à sa position financière solide et à ses revenus issus des collaborations existantes.**
  - Maximiser la valeur des candidats-médicaments sous partenariat dans le cadre des collaborations existantes et accords de licence potentiels au titre desquels la Société pourrait recevoir jusqu'à environ 5,5 milliards de dollars de paiements cumulés futurs éventuels y compris des paiements initiaux d'exercice d'options ainsi que des paiements d'étapes liés au franchissement de certaines étapes de développement et de ventes compris.
  - Continuer d'explorer des opportunités de collaborations pour accélérer le développement des programmes de son portefeuille propriétaire.
  - Associer sa stratégie de business développement rigoureuse à ses capacités en recherche et développement en immuno-oncologie pour élargir son portefeuille de produits.
  - Élargir son portefeuille de candidats-médicaments propriétaires pour cibler de nouvelles voies en immuno-oncologie en s'appuyant sur son outil de développement en interne.

1.3 Principales activités

1.3.1 Activer l'immunité innée : exploiter le potentiel de l'immunothérapie pour traiter le cancer

1.3.1.1 Le système immunitaire inné, le catalyseur du système immunitaire adaptatif

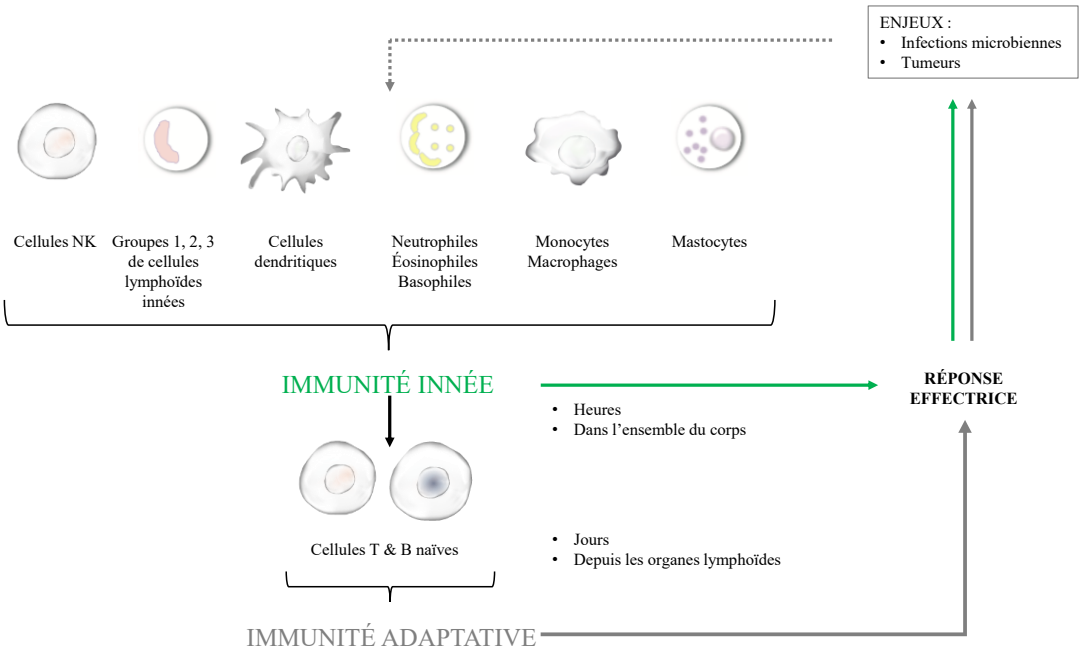
Le système immunitaire se subdivise en deux volets : le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif, collaborant pour défendre l'organisme face aux agents pathogènes et aux organismes étrangers.

Le système immunitaire inné constitue la première ligne de défense du système immunitaire car il réagit de façon quasi instantanée contre la situation pathologique et sert

de catalyseur pour mobiliser les autres composantes du système immunitaire. Le système immunitaire inné a pour fonction d'identifier, d'attaquer et d'éliminer les agents pathogènes ou les cellules cancéreuses, de produire des cytokines et activer la cascade du complément. De plus, le système immunitaire inné active le système immunitaire adaptatif par le biais de la présentation d'antigènes. Ces fonctions mobilisent une variété de cellules dont les cellules NK, les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages et les neutrophiles. Ces cellules lancent la réponse immunitaire adaptative tout en organisant leurs propres réponses effectrices. À travers le corps, les cellules du système immunitaire inné jouent un rôle critique dans l'immunosurveillance et la détection de la formation de cellules cancéreuses.

Une fois activé, le système immunitaire adaptatif répond avec un grand nombre de cellules effectrices. La réponse immunitaire adaptative est hautement spécifique à certains antigènes exprimés par des pathogènes ou des cellules cancéreuses, et celle-ci se développe grâce à un processus d'activation et de polarisation. Les composantes clés du système immunitaire adaptatif incluent les anticorps, qui sont produits par les lymphocytes B et qui se lient aux antigènes et les marquent pour que d'autres cellules immunitaires les détruisent, et les lymphocytes T qui reconnaissent les antigènes sur les cellules malades puis les attaquent et les éliminent. La réponse immunitaire adaptative est donc ciblée, efficace et peut fournir une mémoire immunitaire durable.

Figure 2 Le système immunitaire



La figure ci-dessus (figure 2) montre les interactions des cellules durant les réponses immunitaires innées et adaptatives en présence d'infections microbiennes et tumorales. Les différentes cellules dans le système immunitaire inné lancent rapidement une réponse effectrice pour combattre l'infection ou la tumeur tout en activant également les lymphocytes B et T du système immunitaire adaptatif. Une fois activé, le système immunitaire adaptatif déclenche une réponse plus lente mais plus ciblée contre l'infection ou la tumeur.

1.3.1.2 Les éléments clés de la modulation du système immunitaire pour traiter le cancer

Les cellules impliquées dans le système immunitaire inné et adaptatif peuvent avoir des impacts différents dans le traitement du cancer. Si les cellules T cytotoxiques CD8+ et les cellules NK aident à l'élimination des tumeurs, une sous-population de cellules T telles que les cellules T régulatrices (Tregs) et une sous-population de cellules myéloïdes, telles que les MDSC, peuvent être dangereuses pour l'hôte et promouvoir la croissance de la tumeur en contribuant à un environnement immunosuppresseur.

L'activité immunitaire des cellules est contrôlée par de nombreux facteurs d'activation et d'inhibition, y compris des récepteurs activateurs et des récepteurs inhibiteurs, appelés points de contrôle, exprimés à la surface de ces cellules. Par exemple, PD-1, LAG-3, TIGIT et NKG2A sont des points de contrôle inhibiteurs alors qu'OX-40, CD137, NKG2D et NKp46 sont des points de contrôle activateurs. Une fois engagés, les points de contrôle inhibiteurs peuvent affecter l'immunité anti-tumorale des cellules du système immunitaire adaptatif et inné telles que les cellules T CD8+ ou les cellules NK, contribuant ainsi à favoriser l'échappement de la tumeur au contrôle immunitaire. Les points de contrôle inhibiteurs sont des cibles thérapeutiques potentielles dont le blocage vise à restaurer l'immunosurveillance anti-cancéreuse.

1.3.1.3 Le système immunitaire inné, une modalité thérapeutique à fort potentiel contre le cancer

Le cancer est historiquement traité au moyen de la chirurgie, de la radiothérapie, de la chimiothérapie, des thérapies ciblées, de l'hormonothérapie ou une combinaison d'entre elles ciblant la tumeur elle-même. Plus récemment, les avancées dans la compréhension du rôle du système immunitaire dans le cancer ont positionné l'immunothérapie comme une modalité thérapeutique importante. Les cibles thérapeutiques ont basculé de la tumeur vers l'hôte, le système immunitaire et le microenvironnement tumoral dans le but de réactiver l'immunosurveillance contre le cancer.

L'immunothérapie appliquée au traitement du cancer a commencé avec des traitements qui activaient le système immunitaire de façon indifférenciée, telles que les cytokines comme l'IL-2 ou les interférons de type (IFNα) qui avaient une efficacité limitée et/ou une toxicité significative. Les solutions d'immunothérapies récentes se concentrent plus sur la mise en place d'une réponse efficace des cellules T spécifiques aux antigènes tumoraux en particulier en modulant l'activité des récepteurs inhibiteurs exprimés par les cellules T. Cette modulation peut limiter l'expansion des lymphocytes T, comme dans le cas d'un traitement anti-CTLA-4 ou limiter leurs propriétés effectrices, comme dans le cas des traitements anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Le ciblage thérapeutique des récepteurs inhibiteurs contrôlant les fonctions des cellules T a mené à un changement de paradigme dans le traitement de nombreuses tumeurs solides telles que le mélanome, le cancer du poumon non à petites cellules, le carcinome des cellules rénales et les maladies hématopoïétiques telles que le lymphome hodgkinien. En dépit du succès de ces thérapies, l'étendue et la durée du bénéfice thérapeutique restent limitées à des sous-groupes de patients et de types de tumeurs.

L'initiation, la maintenance et le développement d'une réponse durable et protectrice des cellules T sont dépendants des cellules du système immunitaire innée et en particulier, des cellules NK.

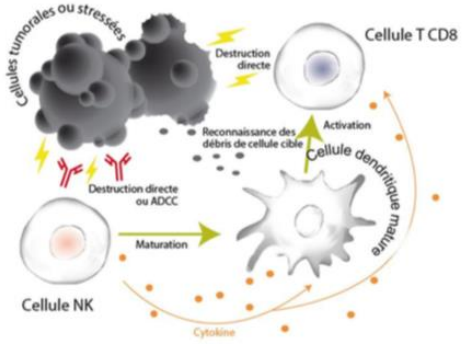
1.3.1.4 Exploiter l'immunité innée contre le cancer : le rôle clé des cellules NK dans la réponse immunitaire anti-tumorale

Les cellules NK sont des lymphocytes appartenant au système immunitaire inné et constituent une part importante des cellules cytotoxiques de l'organisme. Les cellules NK sont actives dans de nombreuses formes de tumeurs hématologiques et solides et contribuent au déclenchement de la réponse des cellules T.

Les points de contrôle exprimés à la surface des cellules NK comprennent entre autres des récepteurs inhibiteurs, tel que NKG2A, et des récepteurs activateurs, tel que NKp46. NKp46 est, à ce jour, le marqueur le plus spécifique des cellules NK, identifié à travers les organes et espèces. D'autres récepteurs, comme NKG2A, sont plus fréquemment présents dans certains sous-ensembles de cellules NK, y compris les cellules NK infiltrant la tumeur mais également dans les cellules T CD8+ infiltrant la tumeur.

Les cellules NK sont impliquées dans l'immunosurveillance anti-cancer au travers de leurs fonctions effectrices directes et indirectes. La figure ci-dessous (figure 3) présente les fonctions anti-cancer des cellules NK.

Figure 3 Fonctions des cellules NK

1	Les cellules NK sont capables de détruire directement et sélectivement les cellules subissant un « stress » sous l'effet d'une infection ou d'une transformation cancéreuse par exemple ; il s'agit d'un procédé appelé cytotoxicité naturelle.	
2	Elles peuvent également détruire des cellules cible via le mécanisme d'ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps), lorsque celles-ci sont recouvertes d'anticorps.	
3 et 4	Les cellules NK produisent des cytokines, des molécules solubles qui déclenchent une réponse immunitaire adaptative des cellules T par le biais des cellules dendritiques ou toute autre cellule présentatrice d'antigènes, pouvant permettre, en retour, la création d'une mémoire immunitaire contre la tumeur.	

En fournissant le catalyseur initial d'une réponse immunitaire à plusieurs étages, l'activation du système immunitaire inné par le ciblage des cellules NK peut résulter en une meilleure réponse anti-tumorale des lymphocytes T.

1.3.1.5 La tumeur et son hôte : le système immunitaire et le microenvironnement tumoral

Depuis quelques années, la volonté de comprendre la résistance aux points de contrôle immunitaires a suscité une plus grande attention au rôle du microenvironnement tumoral (*tumor micro-environment* ou TME), qui joue un rôle important dans l'inhibition du système immunitaire inné et adaptatif. Le TME est constitué d'interactions complexes entre des voies, cellules et autres composants biologiques immunosuppressifs autour des cellules tumorales qui souvent agissent ensemble pour supprimer profondément la réponse

immunitaire anticancéreuse, contribuant ainsi à favoriser l'échappement de la tumeur au système immunitaire. Plus précisément, le TME peut inhiber la réponse immunitaire en :

- contrôlant le niveau d'oxygène dans les cellules, menant à l'hypoxie ;
- produisant ou dégradant les métabolites clés de la régulation des cellules immunitaires, telles que les PGE2, l'adénosine, le tryptophane et la L-arginine ;
- produisant des cytokines immunosuppressives telles que les TGF-ß ; et
- recrutant les cellules suppressives telles que les MDSC ainsi que les cellules T régulatrices.

Les données précliniques de la Société ont montré que cibler le TME, neutraliser ses effets immunosuppresseurs et ses effets promoteurs du cancer peut jouer un rôle majeur dans la lutte contre le cancer en combinaison avec d'autres immunothérapies.

1.3.2 L'approche différenciée de la Société : 3 piliers pour exploiter le potentiel du système immunitaire inné

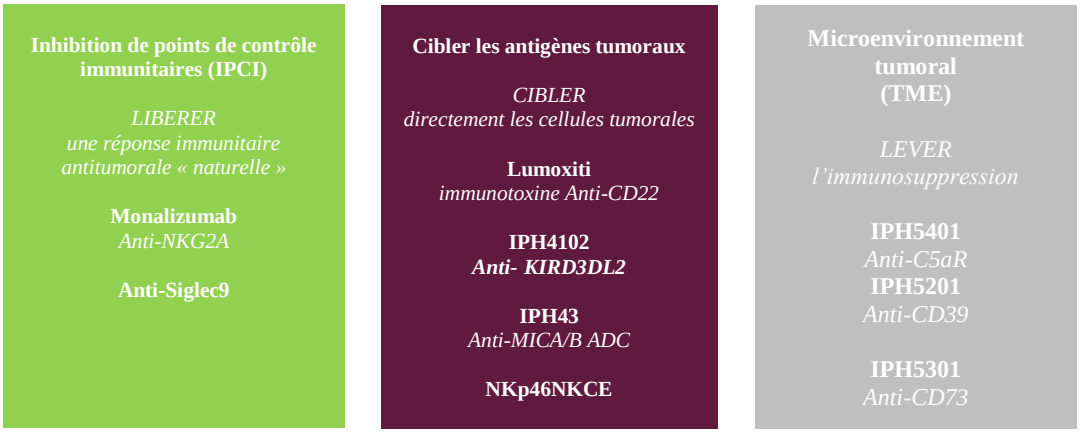
La réponse immunitaire anti-tumorale résulte d'interactions complexes entre de nombreuses cellules différentes, y compris les cellules du système immunitaire inné, adaptatif et les cellules cancéreuses. Alors que les cellules T, en particulier les cellules T CD8+ sont indispensables dans de nombreuses réponses immunitaires anti-tumorales protectrices, elles n'agissent pas de façon autonome et nécessitent l'activation du système immunitaire inné pour leurs fonctions. Plus particulièrement, les cellules T se multiplient lors de la présentation d'antigènes par les cellules dendritiques activées, un processus qui peut être renforcé par l'activation des cellules NK qui produisent des facteurs de croissance, de chimiokines ou de cytokines. En complément, les cellules du système immunitaire inné peuvent également avoir une activité anti-tumorale indépendante de leur impact sur les cellules T et autres cellules du système immunitaire adaptatif dont l'activité cytotoxique des cellules NK par exemple.

L'expertise scientifique de la Société, ses collaborations stratégiques ainsi que sa recherche innovante lui permettent d'exploiter le potentiel du système immunitaire inné au travers de trois piliers :

- **Les IPCI à large spectre**. La Société cible des points de contrôle exprimés sur plusieurs types de cellules du système immunitaire, y compris les cellules NK et les cellules myéloïdes, plutôt que de cibler uniquement les cellules T, en vue d'augmenter l'ensemble des cellules effectrices anti-tumorales et générer potentiellement une plus large réponse anti-tumorale.
- **Le ciblage des antigènes tumoraux**. La Société développe des anticorps conçus pour cibler les antigènes tumoraux, soit par le mécanisme d'ADCC ou d'ADC, ainsi qu'une technologie unique d'anticorps multispécifiques engageant les cellules NK, dans l'objectif de combiner des effets antitumoraux directs et des effets indirects conduisant au processus d'activation et de polarisation ainsi qu'à l'amplification de la réponse des cellules T, en libérant des antigènes tumoraux et en mobilisant les cellules du système immunitaire inné, telles que les cellules NK.

- **Les facteurs suppresseurs du TME**. La Société développe des candidats-médicaments qui lèvent l'immunosuppression des réponses immunitaires innées et adaptatives.

Figure 4 Les 3 piliers de développement de la Société



Le portefeuille de la Société est équilibré autour de ces trois piliers, chacun de ces piliers étant conçu pour exploiter le potentiel du système immunitaire inné. Plus spécifiquement, pour chacun de ces piliers, la Société poursuit les approches innovantes suivantes :

Le ciblage des points de contrôle inhibiteurs comprend la génération d'IPCI à large spectre, tels que monalizumab, qui ont été conçus pour activer plusieurs types de cellules immunitaires telles que les cellules NK et T CD8+. En activant ces deux types de cellules, les ICPI à large spectre pourraient apporter une réponse anti-tumorale plus efficace lorsqu'ils sont combinés avec d'autres thérapies.

Le développement d'anticorps ciblant les points de contrôle des cellules T, et plus spécifiquement les voies CTLA-4 et PD-1/PD-L1, est l'une des plus grandes avancées de l'immuno-oncologie. Ces traitements ont montré une capacité à activer les cellules T, diminuer la taille des tumeurs et améliorer la survie des patients dans un large panel de cancers. En 2011, Yervoy (ipilimumab, anti-CTLA4) est devenu le premier ICPI autorisé par la FDA, suivi par Opdivo (nivolumab, anti-PD-1) en 2014 et Keytruda (pembrolizumab, anti-PD-1) en 2015. D'autres IPCI ont récemment été autorisés tels que Tecentriq (atezolizumab, anti-PD-L1), Bavencio (avelumab, anti-PD-L1), Imfinzi (durvalumab, anti-PD-L1) et Libtayo (cemiplimab, anti-PD-1). Cependant, l'étendue et la durabilité des bénéfices cliniques sont limitées à un sous-groupe de patients et de types de tumeurs.

La Société développe des IPCI à large spectre ciblant des points de contrôle inhibiteurs exprimés sur différents types de cellules dans le but de potentiellement augmenter l'étendue et la qualité de la réponse anti-tumorale. Monalizumab, le candidat-médicament IPCI le plus avancé de la Société est un anticorps IPCI ciblant à la fois les lymphocytes NK et T, potentiellement « first-in-class », conçu pour activer les cellules NK et CD8+ infiltrant les tumeurs, pouvant ainsi résulter en une plus grande fonction effectrice du système immunitaire et une meilleure élimination des cancers. Les données précliniques de

la Société confirment ce mécanisme d'action double, le potentiel de cette approche à induire une immunité anti-tumorale durable lorsqu'elle est couplée avec des inhibiteurs de PD-(L)1 et de la capacité à promouvoir le mécanisme d'ADCC induit par certains anticorps tels que cetuximab. La Société développe également en préclinique d'autres programmes d'IPCI dont un ciblant les récepteurs Siglec-9, exprimés sur les cellules T, NK et les cellules myéloïdes infiltrant la tumeur. La Société prévoit la poursuite de la découverte et l'exploration d'autres points de contrôle innovants à large spectre.

Le ciblage d'antigènes tumoraux, y compris des formats innovants « first-in-class » basés sur des anticorps, tels que les NKCE, pour exploiter l'activité anti-tumorale des cellules NK.

Le développement d'anticorps ciblant les antigènes tumoraux est très dépendant de plusieurs facteurs, y compris le mode d'expression de la cible et le mécanisme d'action souhaité. Par exemple, pour que le mécanisme d'ADCC soit efficace, les anticorps devraient être utilisés dans un environnement immunocompétent, alors que pour être efficace en perturbant un signal, les anticorps devraient cibler un moteur du processus oncogène. La Société cible des antigènes tumoraux généralement fortement exprimés dans les tissus tumoraux mais faiblement exprimés dans les tissus sains, dans l'objectif de développer des candidats-médicaments au travers de trois piliers :

- La première approche consiste à éliminer directement les cellules tumorales en faisant usage des ADC, par exemple avec le programme IPH43 ou une immunotoxine, telle que le produit commercial de la Société, Lumoxiti. Cette approche est particulièrement adaptée lorsque le site tumoral n'est pas suffisamment infiltré par les cellules immunitaires.

- La deuxième approche consiste à développer des anticorps qui activent les cellules du système immunitaire inné, telles que les cellules NK, qui favorisent un mécanisme d'action à médiation immunitaire. IPH4102, un anticorps ciblant KIR3DL2 potentiellement « first-in-class », est le candidat-médicament le plus avancé de la Société basé sur cette approche, qui vise à induire la destruction de la tumeur via le mécanisme d'ADCC. La Société développe IPH4102 pour le traitement de différentes formes de lymphomes T tels que LTC, y compris son sous-type agressif, le syndrome de Sézary, et le LTP.

- La troisième approche consiste à développer des anticorps multispécifiques qui tirent parti du récepteur activateur NKp46. Les anticorps multispécifiques de la Société engagent conjointement NKp46 avec ou sans CD16, et l'antigène tumoral. Cette approche a le potentiel de mobiliser plus efficacement les cellules NK car dans le microenvironnement de nombreuses tumeurs solides, CD16 le récepteur de l'ADCC, peut être régulé à la baisse sur les cellules NK alors que l'expression de NKp46 est conservée. La Société estime que lier les cellules effectrices innées à l'antigène tumoral au travers d'une molécule multispécifique a le potentiel de surmonter les limites des stratégies actuelles centrées sur la redirection artificielle des cellules T vers la tumeur, que ce soit au moyen d'un récepteur à l'antigène des cellules T chimériques (CAR-T) ou de « T cell engagers ». Bien que ces stratégies aient eu du succès dans

certaines maladies hématologiques, elles sont souvent associées à des effets indésirables sévères tels qu'un syndrome de libération de cytokines et des complications neurologiques. Les données issues des données précliniques de la Société suggèrent que les NKCE ne sont pas associées à ce type de syndrome cytokinien et montrent une activité contre des tumeurs solides dans des modèles murins, soutenant ainsi le rationnel d'explorer l'impact des NKCE chez des patients au-delà des maladies hématologiques. La Société conduit actuellement les développements de cette nouvelle approche avec Sanofi pour deux cibles confidentielles et avec AstraZeneca pour une autre cible confidentielle.

Le ciblage de l'environnement immunosuppresseur du TME pour le rendre plus immunocompétent en perturbant la voie adénosine, avec des anticorps tels qu'IPH5201 (anti-CD39) et IPH5301 (anti-CD73), et la voie du complément, avec un anticorps tel qu'IPH5401 (anti-C5aR).

La Société concentre également son développement sur le rôle du TME dans la suppression de l'immunité anti-tumorale. Le TME peut inhiber à la fois une réponse immunitaire innée et adaptative en produisant ou en dégradant des métabolites clés et/ou en recrutant des cellules suppressives.

L'adénosine est l'une des composantes du TME qui affecte le plus largement la réponse immunitaire. Elle est produite par la dégradation séquentielle de l'adénosine triphosphate (ATP) extracellulaire, provoquée par deux enzymes : en premier lieu CD39 dégrade l'ATP en AMP, puis CD73 dégrade l'AMP en adénosine. À ce titre, cette voie a suscité des efforts de développement significatifs qui ont été dirigés en premier lieu sur les étapes en aval de la cascade de dégradation de l'ATP en adénosine, à savoir CD73 et les récepteurs de l'adénosine. La Société développe un anticorps anti-CD73, potentiellement « best-in-class », et a également concentré ses développements sur la partie amont de la cascade, CD39, afin de bloquer la production d'adénosine immunosuppressive et augmenter la concentration d'ATP immuno-stimulatrice extracellulaire. La Société estime que cette approche offre des synergies mécanistiques avec d'autres thérapies en particulier avec ses candidats-médicaments inhibiteurs de points de contrôle et ceux ciblant les antigènes tumoraux.

Les MDSC sont l'une des populations de cellules les plus importantes dans le TME. Il est de plus en plus observé qu'il y a une accumulation de MDSC chez les patients atteints d'un cancer, pour lesquels elles contribuent à la progression de la tumeur, à l'inhibition de l'immunité anti-tumorale et constituent un obstacle à de nombreuses immunothérapies des cancers. De plus, les données issues d'études de modèles murins suggèrent que les inflammations chroniques et l'activation de la voie du complément contribuent à promouvoir un TME immunosuppresseur au travers des MDSC, affaiblissant la réponse anti-tumorale des cellules T et l'efficacité des chimiothérapies. Plus particulièrement, C5a, une des protéines de la cascade du complément, est produite au site tumoral, attirant et activant les MDSC. Le programme anti-C5aR de la Société, conçu pour empêcher la migration et l'activation des MDSC, est une opportunité pour tester une approche différente ciblant cette population de cellules. Dans l'inflammation, le rôle de la voie C5a/C5aR est bien connu. D'autres sociétés explorent l'efficacité de bloqueurs dans

plusieurs formes de maladies inflammatoires rares. D'autres maladies plus fréquentes impliquant les neutrophiles telles que la septicémie, l'atteinte pulmonaire aiguë, l'ischémie-reperfusion et l'asthme, sont autant d'indications potentielles pour l'exploration de pistes scientifiques validées.

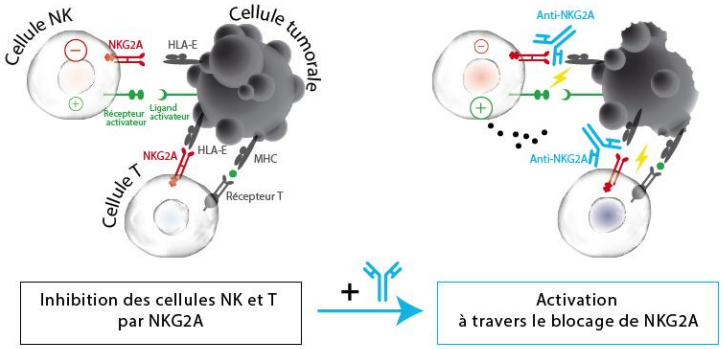
1.3.3 Le portefeuille de produits de la Société

1.3.3.1 Monalizumab, un anticorps inhibiteur de point de contrôle immunitaire dual ciblant les cellules T et NK

1.3.3.1.1 Présentation et mécanisme d'action

En collaboration avec AstraZeneca, la Société développe monalizumab, un anticorps monoclonal IgG4 humanisé ciblant NKG2A. Monalizumab est actuellement en cours d'évaluation pour le traitement du CETC, du CRC et d'autres types de tumeur. NKG2A est un récepteur inhibiteur exprimé sur une sous-population des lymphocytes NK périphériques infiltrant les tumeurs et T CD8+ cytotoxiques infiltrant les tumeurs. Monalizumab bloque la liaison de NKG2A à son ligand HLA-E, qui est surexprimé à la surface de nombreuses tumeurs et est souvent associé à un mauvais pronostic. Monalizumab permet aux cellules NK et T CD8+ d'éliminer les cellules tumorales en dépit de l'expression de l'antigène HLA-E, promouvant ainsi la réponse des cellules T effectrices en combinaison avec des anticorps anti-PD-(L)1 et améliorant les fonctions effectrices et l'ADCC des cellules NK. La figure ci-dessous (figure 5) présente le mécanisme d'action de monalizumab :

Figure 5 Mécanisme d'action de monalizumab



Comme démontré ci-dessus, en l'absence de monalizumab, les récepteurs inhibiteurs NKG2A reconnaissent leur ligand HLA-E sur les cellules cancéreuses. Cela entraîne l'inhibition ou la diminution de l'activité des cellules NK et T CD8+ contre les cellules tumorales car le signal inhibiteur venant des récepteurs NKG2A contrebalance le signal émis par les récepteurs activateurs (en vert ci-dessus). Lorsque monalizumab bloque NKG2A dans la reconnaissance de son ligand, le signal provenant des récepteurs activateurs peut prendre le dessus et ainsi déclencher la destruction des cellules tumorales par les cellules NK et T CD8+. L'activation des cellules NK au niveau de la tumeur semble amorcer la séquence d'évènements immunitaires qui permet aux cellules CD8+ T de détecter et de tuer les tumeurs par une combinaison de cytotoxicité directe et la promotion de réponses adaptatives en induisant le recrutement de cellules dendritiques qui présentent

des antigènes tumoraux via le complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1 (CMH-1) à la surface de ces cellules.

1.3.3.1.2 Stratégie de développement et opportunités

L'expression de l'antigène HLA-E dans plusieurs types de cancer suggère qu'il joue un rôle clé en supprimant ou inhibant une réponse immunitaire à la tumeur, ce qui provoque sa progression. HLA-E est exprimé chez 70% à 90% des patients atteints de CETC, CRC, de cancers de l'ovaire, de l'endomètre, du col de l'utérus du poumon, ainsi que certaines formes de leucémie et de lymphomes, de même que dans jusqu'à 50% des cas de mélanome et de cancer de l'œsophage. En collaboration avec AstraZeneca, la Société évalue monalizumab dans des essais cliniques dans plusieurs tumeurs solides avancées. Les parties les plus avancées du programme clinique sont les développements dans le CETC et le CRC.

Aux États-Unis, le CETC représente environ 4% de toutes les formes de cancer. En 2019, selon « l'American Cancer Society », plus de 65 000 américains développeront un cancer de la tête et du cou et plus de 14 500 en mourront. Le taux de survie des patients atteints d'un CETC dépend fortement du stade de la maladie au moment de son diagnostic. Parmi les patients souffrant de la forme la plus avancée de la maladie (stades III et IV), jusqu' à 50% développent des rechutes locorégionales et/ou des métastases à distance. Dans cette situation, le taux de survie à 5 ans chute de façon significative. Cetuximab (commercialisé sous le nom d'Erbitux), un anti-EGFR et les point de contrôle inhibiteurs anti-PD-1 tels que nivolumab (commercialisé sous le nom de Opdivo) et pembrolizumab (commercialisé sous le nom de Keytruda), ont été autorisés par la FDA pour le traitement du CETC en deuxième ligne. En juin 2019, pembrolizumab a également été approuvé, en monothérapie et en combinaison avec une chimiothérapie cytotoxique, en traitement du CETC en première ligne. Cependant de nombreux patients ne répondent pas à ces traitements. Les patients atteints d'un CETC et ayant reçu un traitement antérieur par immuno-oncologie n'ont que peu d'options thérapeutiques et constituent un groupe en fort besoin médical.

Le CRC est la troisième forme de cancer la plus commune chez les hommes et la seconde chez les femmes dans le monde. Selon les estimations de « l'American Cancer Society », en 2019, 145 000 américains développeront un CRC et plus de 51 000 mourront de cette maladie. Le taux de survie à 5 ans varie en fonction du stade de la maladie : pour le CRC localisé, le taux de survie à 5 ans atteint près de 90%, alors qu'en cas de cancer métastatique, le taux de survie à 5 ans tombe à 14%. Les patients atteints de CRC au stade métastatique reçoivent généralement une combinaison de chimiothérapie avec ou sans thérapie antiangiogénique. Environ 50% des patients atteints de CRC présentent une mutation de l'oncogène KRAS. Les patients qui ne présentent pas cette mutation reçoivent en général un anti-EGFR. Grâce à l'utilisation de ces protocoles thérapeutiques, la survie médiane globale atteint 30 mois mais le taux de survie à 5 ans est inférieur à 15%. Si ces traitements échouent, les patients reçoivent en général des traitements de troisième ligne ou même au-delà, tels que le regorafenib (commercialisé sous le nom de Stivarga) et la combinaison trifluridine/tipiracil (commercialisée sous le nom de Lonsurf), deux traitements autorisés par la FDA. Le taux de réponse à ces médicaments reste inférieur à 15% et le gain de survie globale par rapport au placebo reste inférieur à deux mois. Une

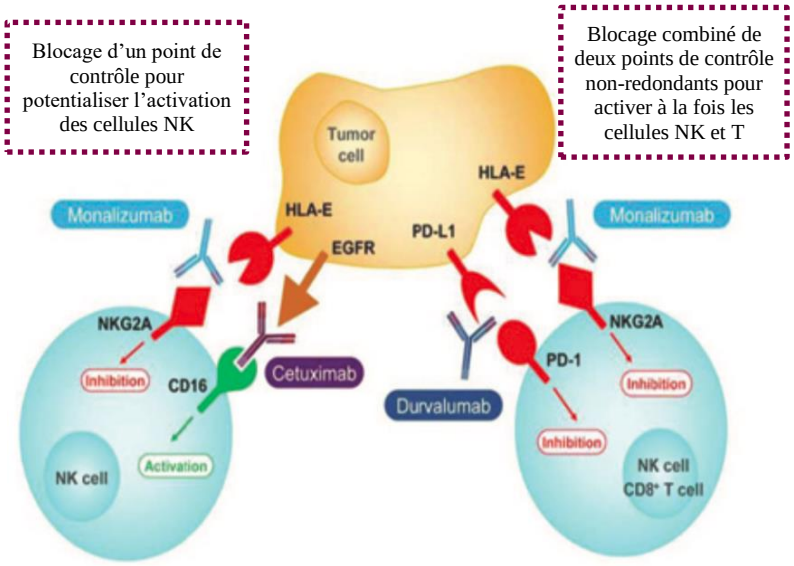
plus grande activité des inhibiteurs de points de contrôle a été démontrée chez les patients atteints de CRC présentant une instabilité microsatellitaire (MSI), un sous-type de CRC (CRC-MSI). Cependant, ce sous-type de CRC ne représente que 5 à 15% de l'ensemble des cas de CRC. Le groupe des 85 à 95% des patients atteints d'un CRC de type microsatellite stable (MSS) au stade des traitements de troisième ligne et au-delà représente un groupe avec un fort besoin médical.

La Société focalise le développement de monalizumab en premier lieu en combinaison avec d'autres médicaments contre le cancer autorisés, y compris :

- **Cetuximab** est un anticorps dirigé contre EGFR, et utilisé pour le traitement du CRC et du CETC métastatiques. Dans les modèles précliniques, il a été constaté que cetuximab est capable de se lier à l'EGFR des cellules tumorales et ainsi de déclencher le mécanisme d'ADCC par les cellules NK. Cependant, l'efficacité de l'ADCC est inhibée par la liaison de NKG2A à HLA-E. Les données précliniques de la Société soutiennent l'hypothèse selon laquelle monalizumab, en bloquant la liaison de NKG2A à HLA-E, pourrait améliorer l'activité thérapeutique de cetuximab.
- **Durvalumab** est un anticorps dirigé contre PD-L1. PD-L1 et HLA-E sont tous deux surexprimées sur de nombreuses cellules tumorales, et sont capables de supprimer la réponse immunitaire contre la tumeur et contribuer à la progression de celle-ci. Les données précliniques de la Société soutiennent l'hypothèse selon laquelle une combinaison de monalizumab et de durvalumab pourrait permettre une meilleure réponse immunitaire contre la tumeur que durvalumab en monothérapie, en bloquant à la fois les voies inhibitrices PD-1/PD-L1 et NKG2A/HLA-E.

La combinaison de cetuximab et de monalizumab présente la particularité de cibler à la fois des récepteurs activateurs et des récepteurs inhibiteurs. Les inhibiteurs de points de contrôle libèrent les lymphocytes en bloquant les récepteurs inhibiteurs et dépendent des récepteurs activateurs endogènes exprimés sur ces lymphocytes pour médier l'attaque des cellules tumorales. Par contre, la Société estime que non seulement la combinaison de cetuximab et de monalizumab pourra libérer les cellules NK en bloquant les fonctions inhibitrices des NKG2A mais aussi que cette combinaison pourra déclencher la cytotoxicité des cellules NK lorsqu'elles reconnaîtront des cellules tumorales couvertes de cetuximab, grâce au récepteur CD16. La figure ci-dessous (figure 6) illustre de quelle façon monalizumab, en combinaison avec cetuximab ou durvalumab, est conçu pour générer une meilleure activité anti-tumorale.

Schéma 6 Activité anti-tumorale de monalizumab en combinaison avec cetuximab ou durvalumab



Le rationnel de ces combinaisons est également soutenu par le profil de tolérance favorable de monalizumab, démontré par la Société dans des études précliniques et essais cliniques préliminaires. En effet, ces résultats suggèrent que monalizumab ne devrait normalement pas nuire au profil de tolérance de la combinaison avec les médicaments d'un partenaire.

Novo Nordisk a évalué la tolérance de monalizumab dans deux essais cliniques de Phase I chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, ainsi que dans un essai de Phase I/II en escalade de dose, en monothérapie, chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé et ayant été lourdement prétraitées. Bien que de courte durée et mené dans une population de patients différente, l'essai en polyarthrite rhumatoïde a apporté des données précieuses sur l'escalade de dose dont la Société a pu se servir pour accélérer le développement de monalizumab en oncologie. Dans l'essai dans le cancer de l'ovaire en escalade de dose, 18 patientes ont été randomisées en 3 groupes de traitement avec monalizumab : 1 mg/kg, 4 mg/kg et 10 mg/kg. Monalizumab a été bien toléré dans chacun des groupes, sans effets toxiques limitant la dose et sans observer d'effets indésirables graves. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des céphalées, de la fatigue, de la sécheresse buccale, des nausées/vomissements, des bouffées de chaleur, et de l'arthromyalgie. Dans l'essai dans le cancer de l'ovaire en escalade de dose mené par le NCIC (*National Cancer Institute of Canada*), les seuls effets indésirables avec un grade de sévérité égal ou supérieur à 3 étaient deux cas de fatigue, trois cas de nausées et vomissements et un cas de déshydratation. Aucun lien n'a été observé entre la dose de monalizumab et les effets indésirables.

1.3.3.1.3 Développement clinique de monalizumab

Le tableau ci-dessous présente un résumé des essais cliniques en cours évaluant monalizumab conduits par la Société ou son partenaire AstraZeneca, ainsi que les études sponsorisées par les investigateurs.

Essais cliniques	Statut	Sponsor	Nombre de patients recevant monalizumab	Indication(s)
Phase Ib/II – en combinaison avec cetuximab	En cours	Innate Pharma	Jusqu'à 140	CETC R/M
Phase I/II – en combinaison avec durvalumab	En cours	AstraZeneca	Jusqu'à 501	Tumeurs solides avancées, dont CRC
Phase II – en combinaison avec durvalumab	En cours	AstraZeneca	Jusqu'à 60	Cancer du poumon stade III non opérable
Phase II – en combinaison avec durvalumab	En cours	AstraZeneca	Jusqu'à 40	Cancer du poumon précoce, opérable
Phase II « PIONeer » en combinaison avec durvalumab	Recrutement à démarrer	Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille	Jusqu'à 30	Cancer du poumon avec résistance aux PD-1
Phase II en combinaison avec durvalumab	En cours	EORTC[†]	Jusqu'à 76	CETC R/M
Phase I	En cours	Innate Pharma et Institut Paoli-Calmette	Jusqu'à 18	Post allogreffe de cellules souches
Phase II	Recrutement terminé, période de suivi en cours	EORTC	Jusqu'à 34	CETC R/M

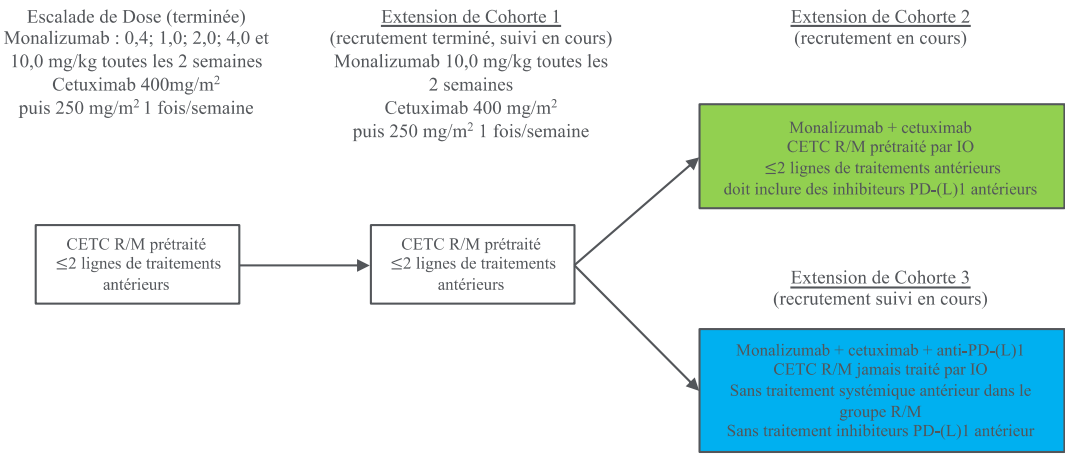
Selon les termes des accords de collaboration avec AstraZeneca, la Société pourrait recevoir jusqu'à 100 millions de dollars en paiements d'étapes, au démarrage d'un essai de Phase III avec monalizumab.

Essai clinique de Phase Ib/II évaluant monalizumab chez des patients atteints d'un CETC R/M (en combinaison avec cetuximab)

En collaboration avec AstraZeneca, la Société évalue monalizumab dans un essai de Phase Ib/II ouvert, en combinaison avec cetuximab, chez des patients atteints d'un CETC R/M. L'essai est actuellement conduit aux États-Unis conformément à la demande d'Investigational New Drug (IND) acceptée par la FDA en août 2015 et en France, où il a été autorisé par l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) en septembre 2015. La Société prévoit de recruter jusqu'à 140 patients. Le graphique ci-dessous décrit le protocole des essais (figure 7) :

[†] EORTC : Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer

Figure 7 Aperçu de l'essai clinique de Phase Ib/II



Dans la partie escalade de dose de l'étude de Phase Ib, 17 patients atteints de CETC R/M ont été traités par cinq doses de monalizumab (0,4, 1,0, 2,0, 4,0 et 10,0 mg/kg), administrées toutes les deux semaines en combinaison avec cetuximab, administré par voie intraveineuse avec une dose initiale de 400 mg/m2 et 250 mg/m2 pour les doses suivantes. Pour la partie escalade de dose de l'étude de Phase Ib, le critère primaire d'évaluation consistait à jauger la toxicité limitant la dose (*Dose Limiting Toxicity*, « DLT ») dans le but de déterminer la dose recommandée de monalizumab pour la Phase II. Le critère secondaire d'évaluation était le taux de réponse objective, mesuré comme le taux de patients chez qui une réponse complète ou partielle a été observée selon les critères RECIST 1.1., une méthode d'évaluation de la réponse antitumorale très répandue en oncologie. Les catégories de réponse selon RECIST 1.1. sont résumées dans le tableau ci-dessous (tableau 2).

Tableau 2 Catégories de réponse selon RECIST 1.1.

Catégorie de réponse	**Définition selon RECIST 1.1.**
Définition des maladies mesurables et non mesurables ; nombres et site de la maladie ciblée	Pour être mesurables, les lésions doivent mesurer au minimum 10 mm (15 mm pour les lésions ganglionnaires) ; un maximum de 5 lésions (2 par organe). Toutes les autres lésions sont considérées comme non-cibles (minimum 10 mm pour les maladies ganglionnaires)
Réponse complète ; Réponse partielle ; Maladie stable	Les critères de progression ne peuvent pas être atteints avant documentation d'une réponse complète, d'une réponse partielle ou d'une maladie stable
Confirmation de réponse complète ; de réponse partielle	Requise uniquement pour les essais cliniques non randomisés
Confirmation de maladie stable	Non requise
Lésions nouvelles	Détermine une maladie progressive. Les nouvelles lésions sont enregistrées mais non mesurées
Confirmation de maladie progressive	Non requis (à moins qu'elle ne porte à confusion)

17 patients ont été recrutés dans la phase d'escalade de dose de l'étude de Phase Ib. 2 patients n'étaient pas évaluables pour la DLT. Ils ont quitté l'essai moins de trois semaines après le premier traitement pour des raisons autres que la DLT. Chez les 15 patients

évaluables, aucune DLT, aucune réaction aux injections et aucun dérèglement de nature immunitaire n'ont été observés. De même, aucun patient n'a abandonné l'essai du fait d'un événement indésirable lié au traitement et aucun décès pouvant être lié au traitement n'a été observé. La combinaison a été bien tolérée sans événement indésirables en dehors de ceux rapportes pour monalizumab ou cetuximab en monothérapie. Les événements indésirables les plus couramment observés ont été de la fatigue/asthénie (24%) et des céphalées (18%). Tous les évènements indésirables associés à monalizumab étaient de grade 1 ou 2, à l'exception d'un cas de fatigue de grade 3 observé chez un patient du groupe 0,4 mg/kg. Sur la base des résultats observés dans la partie escalade de dose de l'essai de Phase Ib, la dose recommandée de Phase II pour monalizumab en combinaison avec cetuximab a été établie à 10 mg/kg, administrée par voie intraveineuse toutes les 2 semaines.

Le critère primaire retenu pour la Phase II de l'essai est le taux de réponse objective, à savoir la proportion de patients chez qui une réponse complète ou partielle a été observée selon des critères RECIST 1.1. Les critères secondaires sont la durée de réponse, la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS). La Phase II comporte trois extensions de cohorte :

- L'extension de cohorte 1, dans laquelle 40 patients ont été recrutés, a permis d'évaluer la combinaison de monalizumab et cetuximab chez des patients atteints d'un CETC R/M ayant préalablement reçu une chimiothérapie seule ou une chimiothérapie suivie d'un inhibiteur de points de contrôle ;

- L'extension de cohorte 2, dont le recrutement a commencé en septembre 2018 et pour laquelle il est prévu de recruter jusqu'à 40 patients, qui doit permettre d'évaluer la combinaison de monalizumab et de cetuximab chez des patients atteints d'un CETC R/M qui ont préalablement reçu un maximum de deux thérapies systémiques dans un contexte de rechute ou métastatique et ayant préalablement reçu un traitement d'immunothérapie anti-PD-(L)1 (désignés comme les patients prétraités à l'immuno-oncologie), et ;

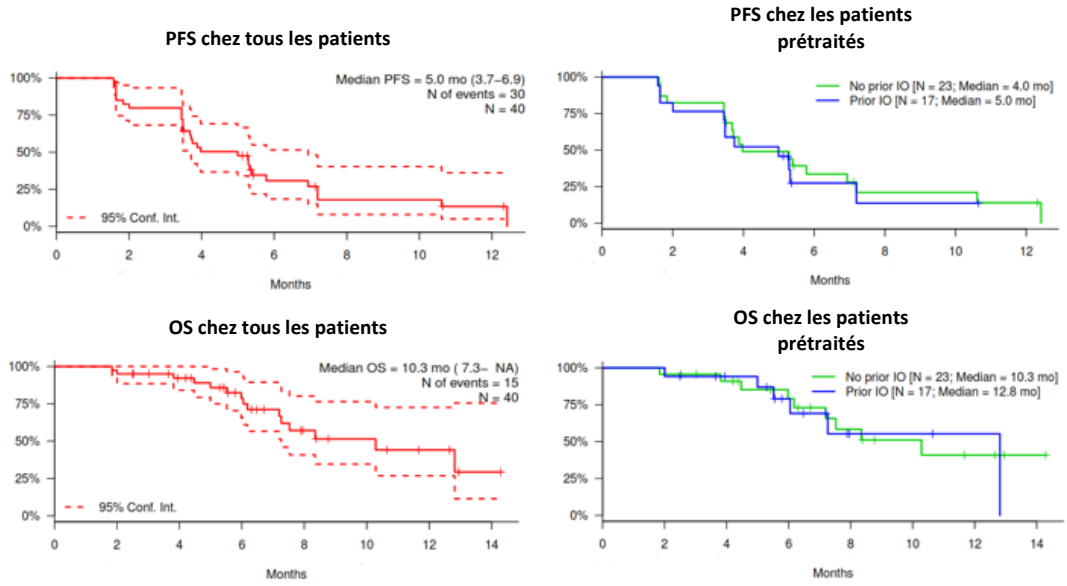
- L'extension de cohorte 3, dont le recrutement a commencé en avril 2019 et dans laquelle il est prévu de recruter jusqu'à 40 patients, qui doit permettre d'évaluer la combinaison de monalizumab, cetuximab et un anti-PD-(L)1, chez des patients atteints d'un CETC R/M et n'ayant pas reçu préalablement de traitement d'immunothérapie anti-PD-(L)1 (désignés comme les patients n'ayant jamais été traités à l'immuno-oncologie).

Les données préliminaires cliniques d'efficacité issues de l'extension de cohorte 1 ont été présentées en 2018 lors du congrès annuel de l'association américaine de la recherche contre le cancer (AACR) de 2018, ainsi que lors du congrès annuel de la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) de 2018. Enfin, des analyses de sous-groupes ont été présentées en 2018 lors du congrès annuel de la Société d'Immunothérapie des Cancers (SITC). Au 31 août 2018, 40 patients atteints d'un CETC R/M évaluables pour la tolérance, 39 patients pour l'efficacité. Un patient n'était pas éligible pour évaluer l'efficacité en raison d'une progression fatale de la tumeur.

Le tableau ci-dessous présente un résumé des données au 31 août 2018.

Meilleure Réponse Globale	**n=40, n(%)**
Réponse complète	1 (2,5%)
Réponse partielle	10 (25,0%)
Maladie stable	22 (55,0%)
Maladie en progression	6 (15,0%)
Sous-total	39 (97,5%)

Principaux résultats	**Totalité des patients (n=40)**	**Patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie (n=23)**	**Patients ayant reçu une immunothérapie (n=17)**
Taux de réponse globale	27,5%	35,0%	18,0%
Médiane de survie sans progression	5,0 mois	4,0 mois	5,0 mois
Médiane de survie globale	10,3 mois	10,3 mois	12,8 mois
Taux de contrôle de la maladie à 24 semaines	35%	39%	29%
Délai médian de réponse	1,6 mois	1,7 mois	1,6 mois
Durée médiane de réponse	5,6 mois	5,3 mois	5,6 mois



PFS = survie sans progression ; OS = survie globale ; IO = immuno-oncologie

Les données, bien que préliminaires, montrent une activité de la combinaison de monalizumab et de cetuximab quel que soit le statut papillomavirus humain (HPV), la charge tumorale et l'expression de PD-(L)1. La Société estime que les résultats préliminaires de cette combinaison sont encourageants au regard des résultats cliniques des traitements actuellement autorisés pour le traitement du CETC R/M :

- Cetuximab a été autorisé par la FDA pour les patients ayant préalablement reçu une chimiothérapie à base de sels de platine sur la base d'un essai de Phase II sans bras

contrôle, dans lequel les patients ont atteint un taux de réponse globale de 12,6%, une durée médiane de survie sans progression de 2,3 mois et une survie globale de 5,8 mois.

- Pembrolizumab a été autorisé par la FDA pour le traitement de patients ayant préalablement reçu une chimiothérapie à base de sels de platine, sur la base d'un essai de Phase II sans bras contrôle (KEYNOTE-012) dans lequel les patients traités avec pembrolizumab ont atteint un taux de réponse globale de 16%. Le temps médian de suivi était de 8,9 mois. Parmi les 28 patients ayant répondu, la durée médiane de réponse n'a pas été atteinte (entre 2,4 mois à 27,7 mois), avec 23 patients ayant une réponse de 6 mois ou plus.

- Nivolumab a été autorisé par la FDA pour le traitement de patients ayant préalablement reçu une chimiothérapie à base de sels de platine sur la base d'un essai ouvert, randomisé, contrôlé par traitement actif (CHECKMATE-141). Les patients ont été randomisés pour recevoir nivolumab ou le choix de l'investigateur (entre cetuximab, méthotrexate et docétaxel). Les patients traités avec nivolumab ont atteint un taux de réponse globale de 13,3%. La survie médiane globale a été respectivement de 7,5 mois et 5,1 mois dans le bras nivolumab et celui du choix de l'investigateur.

Même si la Société estime que les résultats préliminaires de cet essai sont prometteurs, aucune conclusion au regard de la tolérance ou de l'efficacité ne peut être tirée en comparant les données de cet essai et celles issues des essais des autres médicaments autorisés décrits ci-dessus, notamment en raison du stade de développement de monalizumab, des différences entre les protocoles des essais cliniques ainsi que d'autres facteurs.

Parmi les 40 patients évaluables pour la tolérance de la première extension de cohorte de l'essai de Phase II, tous ont subi au moins un évènement indésirable lié au traitement (TEAE) parmi lesquels la moitié de ces événements étaient de grade 3 ou 4. 30 TEAEs (75%) ont été associés au traitement avec monalizumab, parmi lesquels sept (18%) étaient de grade 3 ou 4. Dans ce groupe de 40 patients évaluables, 16 (40%) ont connu des effets indésirables graves (SAEs) et 12 (30%) d'entre eux étaient de grade 3 ou 4. Parmi ces SAEs, 3 (8%) ont été associés au traitement avec monalizumab et étaient de grade 3 ou 4. Ces SAEs ont consisté en des colites, maladies pulmonaires interstitielles et d'hypophosphatémie, chaque patient ayant subi un de ces SAEs séparément. Seul un patient a dû quitter l'essai en raison d'un effet indésirable. En monothérapie, cetuximab est associé à une toxicité significative. Dans l'essai pivot évaluant cetuximab chez des patients atteints d'un CETC, des évènements indésirables ont été observés chez 99% des patients. Des SAEs, essentiellement de grade 3 ou 4, ont été observés chez 46% des 47 patients. Les évènements indésirables les plus fréquemment associés à cetuximab étaient : des éruptions cutanées, de l'acné et de l'asthénie. Dans l'essai de la Société évaluant monalizumab en combinaison avec cetuximab, aucune indication n'a permis d'associer monalizumab à impact négatif sur la tolérance de cetuximab et vice-versa, en accord avec le profil de tolérance de la monothérapie que la Société a observé dans les études précliniques et essais cliniques menés à ce jour.

La Société prévoit de publier des données de suivi issues de la première extension de cohorte au second semestre 2019 et de publier au premier semestre 2020 les données préliminaires issues de la deuxième extension de cohorte. La Société estime que les données issues de la deuxième extension de cohorte évaluant monalizumab en combinaison avec cetuximab chez des patients précédemment traités avec un anti-PD-(L)1 devraient fournir suffisamment d'information pour décider des prochaines étapes de développement de la combinaison. Selon les estimations de la Société, environ 15 000 patients aux États-Unis, en Europe, au Japon et en Chine ont préalablement reçu au moins deux lignes de traitement. De même la Société estime que des changements de paradigme de traitement, notamment en termes de fréquence et de stade d'utilisation des traitements anti-PD-(L)1 vont se produire ; la Société estime ainsi que les traitements anti-PD-(L)1 seront administrés plus fréquemment en lignes de traitements précoces.

La troisième extension de cohorte a été lancée en avril 2019 et devrait fournir des données préliminaires chez des patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie au second semestre 2020. Selon la Société, ces données devraient fournir suffisamment d'informations pour élaborer les essais cliniques à venir dans des stades moins avancés de la maladie tels que la première ligne ou une maladie localement avancée. Selon les estimations de la Société, aux États-Unis, en Europe, au Japon et en Chine, environ 65 000 patients et 40 000 patients sont, respectivement, à un stade de première ligne ou de maladie localement avancée.

Essai de Phase I/II dans les tumeurs solides, y compris le CRC (en combinaison avec durvalumab)

AstraZeneca évalue monalizumab dans un essai de Phase I/II, multicentrique, sans bras contrôle, comprenant une escalade de dose 3+3 ainsi qu'une extension de cohorte, en combinaison avec durvalumab. Il est prévu de recruter jusqu'à 501 patients atteints de tumeurs solides avancées, y compris d'un CRC. Cet essai, qui a démarré en février en 2016, est conduit sur 28 sites aux États-Unis suite à une IND acceptée par la FDA en janvier 2016, ainsi que sur 40 sites en Australie, Belgique, Brésil, Canada, Corée du Sud, Espagne, France, Hongrie, Italie, Nouvelle-Zélande et Royaume-Uni. Le critère primaire d'évaluation est la tolérance. Le critère secondaire majeur est l'efficacité antitumorale. Les autres critères secondaires incluent la durée de réponse, la survie sans progression, la survie globale, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'immunogénicité de de la combinaison de monalizumab et durvalumab.

Les premières données cliniques dans le cancer colorectal ont été présentées lors du congrès annuel de la Société Américaine d'Oncologie Clinique (ASCO) en juin 2018. Les données préliminaires suggèrent une activité anti-tumorale préliminaire chez certains patients atteints d'un cancer colorectal de type MSS récurrent ou métastatique, une population de patients ne répondant traditionnellement pas aux traitements par anti-PD-1/L1. En avril 2018 (date des mesures les plus récentes), 40 étaient évaluables pour la tolérance et 39 pour l'efficacité. Trente-cinq patients (88%) avaient reçu au moins deux lignes de traitements antérieurs. Les principales données d'efficacité issues de cet essai de Phase I/II sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Paramètres d'efficacité	Nombre de patients (%)
Nombre total de patients	39 (100%)
Réponse complète	0 (0%)
Réponse partielle	3 (8%)
Maladie stable	11 (28%)
Progression de la maladie	22 (56%)
Non déterminé / non applicable	3 (8%)
Taux de réponse globale (Intervalle de confiance de 95%)	3 (8%) (2-22)
Taux de contrôle de la maladie à 16 semaines (Intervalle de confiance de 95%)	12 (31%) (17-48)

Paramètres d'efficacité	Intervalle hebdomadaire
Durée de réponse médiane	16,1 semaines (15,9-non évaluable)

Les résultats cliniques des options thérapeutiques autorisées pour le CRC-MSS R/M en 3ème ligne et plus, regorafenib et trifluridine, sont les suivants :

- Regorafenib (commercialisé sous le nom Stivarga) a été autorisé par la FDA pour le traitement des patients qui ont précédemment reçu une chimiothérapie, une thérapie anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) ou une thérapie anti-EGFR si KRAS de type non muté, à la suite d'un essai de Phase III, randomisé et contrôlé par un placebo. Dans cet essai, les patients atteints d'un CRC métastatique qui ont reçu du regorafenib ont atteint un taux de réponse globale de 1%. La survie médiane globale observée était de 6,4 mois dans le groupe regorafenib contre 5,0 mois pour le groupe placebo. La survie sans progression observée était de 2,0 mois dans le groupe regorafenib contre 1,7 mois dans le groupe placebo, et 41% des patients dans le groupe regorafenib ont atteint un contrôle de la maladie contre 15% dans le groupe placebo.
- La combinaison trifluridine/tipiracil (commercialisé sous le nom Lonsurf) a été autorisée par la FDA pour le traitement de patients qui ont préalablement reçu les traitements antérieurs identiques à l'essai portant sur regorafenib, à la suite d'un essai de Phase III randomisé et contrôlé par un placebo. Les patients ayant reçu la combinaison trifluridine/tipiracil ont atteint un taux de réponse global de 1,6%. La survie médiane globale observée était de 7,2 mois dans le groupe ayant reçu la combinaison trifluridine/tipiracil contre 5,2 mois pour le groupe placebo. La survie sans progression observée était de 2,0 mois dans le groupe ayant reçu la combinaison trifluridine/tipiracil contre 1,7 mois dans le groupe placebo.

Ces données indiquent qu'il subsiste un besoin médical important pour le CRC métastatique en troisième ligne ou au-delà, avec des taux de réponse aux traitements autorisés inférieurs à 5% et une survie médiane globale à peine supérieure aux résultats avec placebo.

Les données de tolérance issues de cet essai évaluant la combinaison monalizumab avec durvalumab sont en accord avec les profils observés pour ces produits en monothérapie.

L'escalade de dose a été complétée sans observer de DLT et la dose maximale tolérée n'a pas été atteinte. Aucun évènement indésirable provoquant le décès d'un patient ou évènement indésirable menant à l'interruption du traitement n'a été observé. Dans l'extension de cohorte CRC-MSS, les évènements indésirables liés au traitement les plus fréquents comprennent : l'arthralgie (7,5%), des taux sanguins accrus de phosphatase alcaline (AST ; 7,5%), hypothyroïdie (7,5%), du prurit (7,5%) et des éruptions cutanées (7,5%). Les évènements indésirables de grade 3 ou 4 observés chez trois patients étaient limités à un cas de septicémie (grade 4), lipase accrue (grade 3), qui ont été tous deux résolus, et un cas d'AST accrue (grade 3).

En partie sur la base des résultats de l'essai clinique, AstraZeneca a décidé de lancer d'autres extensions de cohorte pour évaluer la tolérance et l'efficacité de monalizumab en combinaison avec durvalumab, en première et troisième ligne du traitement du CRC métastatique. Ces extensions de cohorte sont toujours en cours.

La Société estime qu'AstraZeneca se servira des données issues des essais cliniques disponibles à ce jour pour mettre en place les potentiels protocoles cliniques des essais cliniques à venir dans le CRC.

Essais cliniques exploratoires additionnels

AstraZeneca, des investigateurs sponsors et la Société conduisent également d'autres essais exploratoires pour évaluer monalizumab :

- *Les deux essais d'AstraZeneca dans le cancer du poumon*. AstraZeneca conduit deux essais séparés de Phase II dans le cancer du poumon pour évaluer l'efficacité et la tolérance de durvalumab en monothérapie, comparé à la combinaison de durvalumab avec d'autres agents thérapeutiques innovants, y compris monalizumab. Dans le premier essai, il est prévu de recruter jusqu'à 60 patients atteints d'un cancer du poumon de stade III, non résécable. Le second essai prévoit de recruter jusqu'à 40 patients atteints d'un cancer du poumon résécable. Le critère primaire d'évaluation du premier essai est le taux de réponse objective à 16 semaines selon les critères RECIST 1.1. Les critères secondaires incluent l'incidence des événements indésirables, la durée de la réponse, le contrôle de la maladie et la survie sans progression. Le critère primaire du second essai est le taux de réponse pathologique majeure. Les critères secondaires clés comprennent la tolérance et le taux de réponse pathologique complète. Ces essais ont été lancés en janvier 2019 et sont conduits aux États-Unis, Canada, France, Espagne, Hong-Kong, Italie, Pologne, Portugal, Suisse et Taïwan.

- *L'essai de Phase II « PIONeeR », sponsorisé par l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille*. L'objectif de cet essai est d'analyser comment surmonter la résistance aux IPCI en monothérapie par la combinaison d'immunothérapies expérimentales de précision avec durvalumab, en troisième ou quatrième ligne de traitement chez des patients présentant un cancer du poumon avancé. L'essai PIONeeR comprend différents bras, chacun visant à tester une combinaison thérapeutique différente avec durvalumab. Dans le bras avec monalizumab, jusqu'à 30 patients recevront durvalumab en combinaison avec une dose de 750mg de monalizumab toutes les 4 semaines. Le critère primaire d'évaluation est le taux de contrôle de la maladie à 12

semaines. Les critères secondaires clés incluent le taux de réponse globale, la survie sans progression, la survie globale et la durée de la réponse. Cet essai est conduit en France.

- *Un essai de Phase I évaluant monalizumab en monothérapie chez des patients en post-transplantation avec des tumeurs hématologiques et sponsorisé par l'Institut Paoli-Calmettes*. L'objectif de cet essai est d'identifier la dose maximale tolérée, s'il y en a une, et de sélectionner une dose recommandée pour la Phase II dans cette population en particulier. Il est prévu de recruter jusqu'à 18 patients. Cet essai inclura des patients qui ont subi une allogreffe hématopoïétique de cellules souches. Quatre cohortes séquentielles de patients recevront une dose unique de monalizumab en escalade de dose, 75 à 100 jours après la greffe de cellules souches. Le critère primaire d'évaluation est l'occurrence de DLT dans les 4 semaines qui suivent le traitement. Les critères secondaires d'évaluation incluent l'incidence de la maladie aigüe ou chronique du greffon contre l'hôte, les probabilités de mortalité non liée à la rechute, l'incidence cumulée de rechute, la probabilité de survie sans maladie et la probabilité de survie globale, chacune mesurée une année après l'administration de monalizumab. Cet essai a été lancé en décembre 2016 et est conduit en France.
- *Un essai de Phase II évaluant monalizumab chez les patients atteints d'un CETC R/M et sponsorisé par l'EORTC*. L'objectif de cet essai est d'évaluer le traitement basé sur des biomarqueurs de patients atteints de CETC R/M. L'essai groupe les patients dans des cohortes en fonction de biomarqueurs, chacun recevant un médicament différent de l'étude. Monalizumab sera évalué dans une cohorte de Phase II sans bras contrôle, composée d'environ 40 patients qui n'ont pas été traités, ou qui sont résistants aux anti-PD-(L)1. Les critères primaires d'évaluation sont la survie sans progression à 16 semaines et le taux de réponse objective à 6 mois. Les critères secondaires incluent la survie sans progression, la durée de réponse, la survie globale et la toxicité, chacun mesuré 54 mois après l'inclusion du premier patient, ainsi que le taux de réponse objective mesuré 48 mois après l'inclusion du premier patient. Cet essai a été lancé en mars 2017 et est conduit en Belgique, France, Italie et Royaume-Uni.

1.3.3.2 Lumoxiti, un produit commercial first-in-class pour le traitement de la leucémie à tricholeucocytes acquis auprès d'AstraZeneca

Lumoxiti (moxetumomab pasudotox-tdfk) est une immunotoxine commercialisée ciblant CD22. Ce traitement « first-in-class » a été approuvé par la FDA aux États-Unis en septembre 2018 dans le cadre d'une revue prioritaire, chez les adultes présentant une leucémie à tricholeucocytes (« LT ») en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins deux lignes de traitements systémiques, dont des analogues de nucléosides puriques (PNA). Lumoxiti a reçu le statut de médicament orphelin aux États-Unis pour le traitement de la LT.

La LT est une leucémie rare, chronique, progressant lentement, dans laquelle la moelle osseuse produit en trop grande quantité des lymphocytes B anormaux. Si elle n'est pas traitée, la LT peut conduire à des situations graves, dont des infections, des saignements, de l'anémie et potentiellement le décès. La LT représente 3% de toutes les leucémies de l'adulte et environ 1 000 personnes sont diagnostiquées chaque année aux États-Unis.

Alors que de nombreux patients répondent initialement aux traitements, environ 30 à 40% d'entre eux finiront par rechuter au bout de 5 à 10 ans après leur premier traitement.

Les PNA, comme la cladribine et la pentostatine, sont les traitements de première ligne établis pour les patients atteints d'une LT. Jusqu'à 90 % des patients traités avec des PNA obtiennent une rémission complète. Cependant, les PNA sont associés à des effets secondaires liés à la myélosuppression, un état dans lequel l'activité de la moelle osseuse est réduite, entraînant ainsi une diminution du nombre de globules rouges et une immunosuppression. La plupart des patients qui rechutent plus de deux ans après leur traitement initial reçoivent une deuxième cure de PNA avec un taux de réponse global similaire au traitement initial mais avec une durée plus courte. Les patients rechutant plus tôt reçoivent souvent des PNA associés à rituximab. Lorsqu'un patient rechute une deuxième fois, atteignant alors la troisième ligne, les PNA sont moins efficaces, avec un taux de réponse significativement plus faible et une durée de réponse plus courte. La troisième ligne et les suivantes représentent un défi médical important, sans standard de soin établi et avec très peu d'options thérapeutiques disponibles. Les directives pour le traitement de la LT du « National Comprehensive Cancer Network » (NCCN), mises à jour en janvier 2019, recommandent de considérer un traitement par Lumoxiti pour les patients de troisième ligne ou plus, ou de les faire participer à des essais cliniques avec vemurafenib, associé ou pas à rituximab, ou ibrutinib. Vemurafenib et ibrutinib ont montré une activité limitée. À ce jour, seul Lumoxiti est approuvé pour ces patients de troisième ligne ou plus.

L'autorisation de Lumoxiti a été basée sur l'essai '1053', un essai clinique de Phase III, ouvert, sans bras contrôle et multicentrique, évaluant l'efficacité, la tolérance, l'immunogénicité et la pharmacodynamique de moxetumomab pasudotox, en monothérapie, chez des patients présentant une LT en rechute ou réfractaire ayant reçu précédemment au moins deux lignes de traitements, dont des analogues de nucléosides puriques. L'essai a recruté 80 patients sur 34 sites et dans 14 pays. Le critère primaire d'efficacité était un taux de réponse complète (CR) durable, définie par une rémission hématologique complète (normalisation de l'hémogramme du patient) d'une durée supérieure à 180 jours. Les critères secondaires incluaient le taux de réponse globale, la survie sans rechute, la survie sans progression, le délai de réponse, la tolérance, la pharmacocinétique et le potentiel immunogénique. Dans cet essai, 75% des patients ayant reçu Lumoxiti ont eu une réponse globale, 30% ont eu une réponse complète durable et 34% ont atteint une réponse complète sans maladie résiduelle. Le tableau suivant résume les résultats d'efficacité de cet essai clinique, à la première lecture :

Mesure d'efficacité	**Résultats %, (95% CI)**
Durée de taux de réponse complète durable[a, b]	30% (20, 41)
Taux de réponse globale[c]	75% (64, 84)
Taux de réponse complète[d]	41% (30, 53)
Taux de réponse partielle[e]	34% (24, 45)
Taux de réponse hématologique[b]	80%

[a] La réponse complète durable correspond aux patients ayant obtenu une réponse complète avec rémission hématologique pendant une durée supérieure à 180 jours.

[b] La rémission hématologique se définit comme une hémoglobine > 11g/dL, des neutrophiles > 1500/mm3, des plaquettes > 100,000/mm3 sans transfusion ni facteur de croissance pendant au moins 4 semaines.
[c] Le taux de réponse globale est défini comme la meilleure réponse globale de réponse complète ou partielle.
[d] La réponse complète est définie comme l'élimination de la moelle osseuse des tricholeucocytes par des tâches d'hématoxyline et d'éosine de routine, la résolution radiologique de la lymphadénopathies et/ou de l'organomégalie préexistantes et la rémission hématologique.
[e] La réponse partielle est définie comme suit : ≥ diminution de 50 % ou normalisation (< 500/mm3) du nombre de lymphocytes dans le sang périphérique, réduction de la lymphadénopathie et/ou de l'organomégalie préexistantes et rémission hématologique.

Dans cet essai, Lumoxiti a présenté un profil de tolérance acceptable, avec de faibles taux d'effets secondaires liés au traitement entraînant l'abandon du traitement. Un syndrome de fuite capillaire de grade 3 et 4 et un syndrome hémolytique urémique ont été observés chez 5 % et 2,5 % des patients, respectivement. Il a été noté que ces effets secondaires étaient gérables et réversibles grâce à une surveillance étroite et a des soins de soutien optimaux. La Société prévoit que d'autres données de suivi seront disponibles au cours du second semestre 2019 et qu'elles seront présentées prochain lors d'une prochaine conférence.

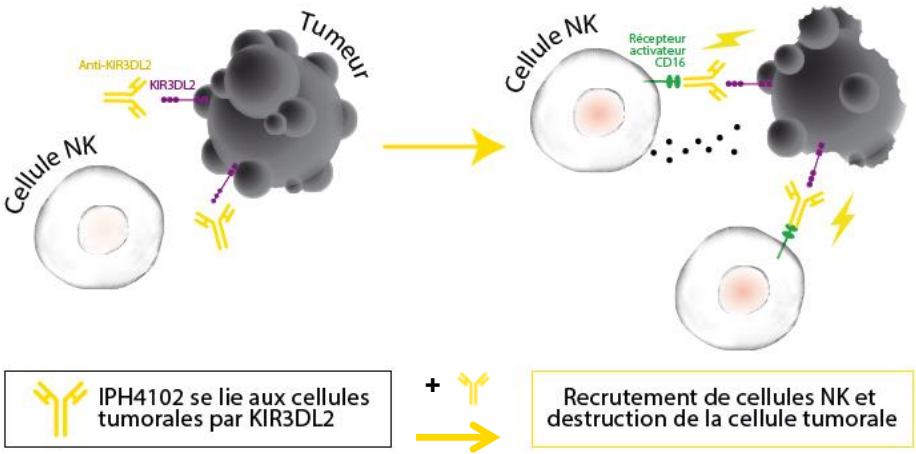
En 2018, la Société a acquis auprès d'AstraZeneca les droits commerciaux de Lumoxiti aux États-Unis et dans l'Union européenne. Dans le cadre de son accord avec AstraZeneca, la Société a mis en place une transition collaborative et progressive pour le programme Lumoxiti. Au titre de cette transition, AstraZeneca s'occupe actuellement de tous les aspects de la distribution, de ventes et de marketing aux États-Unis. La Société est en train de mettre en place des équipes médicales et commerciales spécialisées aux États-Unis et sera totalement responsables de la commercialisation d'ici mi-2020. La Société prévoit de tirer parti de l'infrastructure commerciale que la Société développe pour Lumoxiti afin de commercialiser ses autres candidats-médicaments ciblant des cancers rares, notamment IPH4102 dans le syndrome de Sézary, le MF et le LTP, sous réserve d'approbation.

En collaboration avec AstraZeneca, la Société prévoit de déposer au deuxième semestre 2019 une demande de mise sur le marché de Lumoxiti dans l'Union européenne pour le traitement de patients présentant une LT en rechute ou réfractaire.

1.3.3.3 IPH4102, un anticorps anti-KIR3DL2 ciblant les lymphomes T cutanés

1.3.3.3.1 Présentation et mécanisme d'action

La Société développe IPH4102, un candidat-médicament propriétaire, pour le traitement de certains sous-types de lymphomes T, dont les LTC et les LTP. IPH4102 est conçu pour se lier au récepteur KIR3DL2 et détruire les cellules cancéreuses par le mécanisme d'ADCC, tel qu'illustré ci-dessous.



KIR3DL2 est un récepteur de la famille KIR. Dans les essais précliniques, la Société a observé que KIR3LD2 n'était pas exprimé sur des tissus sains, à l'exception d'un sous-ensemble de cellules NK et T. KIR3DL2 est en revanche exprimé par les lymphomes T : 65% des patients présentant un LTC expriment KIR3DL2 et KIR3DL2 est également exprimé par environ 50% des patients présentant un MF, le sous-type de LTC le plus courant. Cette fréquence passe à 85% pour les sous-types de LTC les plus agressifs, notamment le syndrome de Sézary. KIR3DL2 est également exprimé par environ 50 % des patients atteints de LTP.

En janvier 2019, la FDA a accordé le statut « Fast Track » à IPH4102 pour le traitement de patients adultes présentant un syndrome de Sézary (SS) en rechute ou réfractaire ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitements systémiques. Avant la désignation Fast Track, IPH4102 avait déjà reçu le statut de médicament orphelin dans l'Union Européenne et aux États-Unis pour le traitement des LTC. En mai 2019, la Société a lancé un essai de Phase II pour l'évaluation d'IPH4102 dans différents sous-types de lymphomes T.

Lymphomes T cutanés

Les lymphomes T cutanés sont un groupe hétérogène de lymphomes non-Hodgkiniens caractérisés par l'accumulation anormale de lymphocytes T malins, principalement dans la peau. Les LTC constituent environ 4% des lymphomes non-Hodgkiniens et sont diagnostiqués à un âge médian de 55-65 ans. Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués aux États-Unis et en Europe (combinés) est estimé à environ 6 000 par an. Le mycosis fongoïde (MF) est le sous-type de LTC le plus commun et représente environ la moitié de tous les LTC. Le SS, caractérisé par la présence de cellules lymphomateuses dans le sang, est un sous-type de LTC à pronostic particulièrement défavorable. Le tableau suivant présente la fréquence en pourcentage et le pronostic des formes les plus communes de LTC.

Sous-type de LTC	Fréquence (%)	Survie à 5 ans spécifique à la maladie
Mycosis fongoïde	39	88
Lymphome cutané primaire T CD30+	20	95-99
Lymphome cutané primaire CD4+ à petites/moyennes cellules T	6	100
Variantes de mycosis fongoïde	5	75
Syndrome de Sézary	2	36

Les patients atteints d'un LTC de stade clinique avancé ont un pronostic défavorable avec peu d'options thérapeutiques et aucun standard de soin. Le traitement comprend généralement des traitements cutanés, comme les corticostéroïdes topiques et, pour les patients atteints d'une maladie plus avancée ou pour lesquels les traitements cutanés ont échoué, des traitements systémiques, tels que les stéroïdes et l'interféron.

Deux nouveaux traitements ont récemment été approuvés pour le traitement des LTC :

- Brentuximab vedotine (commercialisé sous le nom d'Adcetris) a été approuvé par la FDA pour le traitement des patients atteints d'un lymphome cutané anaplasique primaire à grandes cellules T ou d'un MF exprimant le CD30, ayant déjà reçu un traitement systémique. En Europe, brentuximab vedotine est indiqué pour le traitement des adultes présentant un LTC CD30+ en rechute nécessitant un traitement systémique. Le taux de réponse à brentuximab vedotine a été de 67%, contre 20% dans le groupe de contrôle (choix du médecin entre le méthotrexate et le bexarotène) et la survie médiane sans progression s'est élevée à 16,7 mois, contre 3,5 mois pour le groupe de contrôle. Brentuximab vedotine a été associé à un risque de neuropathie périphérique de 45%, ayant entraîné l'arrêt du traitement chez 12 % des patients et l'inclusion d'un avertissement sur la notice (« labelling »). Brentuximab vedotine n'est pas approuvé dans le syndrome de Sézary.
- Mogamulizumab (commercialisé sous le nom de Poteligeo) a été approuvé par la FDA et l'EMA pour le traitement d'adultes présentant un MF ou un syndrome de Sézary, en rechute ou réfractaire et ayant reçu au moins une ligne de traitement systémique. Le taux de réponse à mogamulizumab a été de 28%, contre 5% dans le groupe de contrôle (vorinostat) et la survie médiane sans progression s'est élevée à 7,6 mois, contre 3,1 mois pour le groupe de contrôle. Les effets secondaires les plus fréquents ont été des éruptions cutanées, des réactions liées à la perfusion, de la fatigue, de la diarrhée, des infections des voies respiratoires supérieures et des douleurs musculosquelettiques.

Bien que ces nouveaux traitements représentent des progrès dans le traitement des LTC, ils restent toutefois associés à des limitations en matière de tolérance et d'efficacité, observées dans leurs essais cliniques respectifs. De plus, même avec ces options, la plupart des patients traités finissent par rechuter et leur survie globale reste faible.

Lymphomes T périphériques

Les LTP sont un groupe de divers lymphomes non-hodgkiniens qui ont généralement un comportement clinique agressif et se développent à partir des cellules T et NK matures. Le

LTP apparaît dans les tissus lymphoïdes à l'extérieur de la moelle osseuse, tels que les ganglions lymphatiques, la rate, le tractus gastro-intestinal et la peau. Les différents types de LTP, leur fréquence en pourcentage de tous les cas de lymphomes T et leur pronostic sont indiqués dans le tableau suivant.

Type de LTP	**Fréquence (%) (Europe et Etats-Unis)**	**Survie globale à 5 ans**
Lymphome T périphérique non spécifié autrement (NOS)	34	32
Lymphome T angiommunoblastique	16-28	32
Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK positif	6-16	70
Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK négatif	8-9	49

Quel que soit le schéma thérapeutique utilisé (chimiothérapie monothérapie ou chimiothérapie d'association, y compris avec GemOx), les patients atteints d'un LTP en rechute ou réfractaire présentent généralement un mauvais pronostic, avec une médiane de survie sans progression de 3,1 mois et une survie globale de 5,5 mois.

La chimiothérapie par association d'agents multiples est la première ligne de traitement recommandée pour la majorité des patients présentant un LTP. Brentuximab vedotine a été approuvé par la FDA, en combinaison avec une chimiothérapie de première ligne pour les patients atteints d'un LTP exprimant CD30. La greffe ultérieure de cellules souches est une option thérapeutique potentielle mais limitée à une minorité de patients éligibles. Malgré ces traitements, la grande majorité de ces patients ont besoin d'une deuxième ligne de traitement. Belinostat (commercialisé sous le nom de Beleodaq), pralatrexate (commercialisé sous le nom de Folotyn) et romidepsin (commercialisé sous le nom d'Istodax) ont été approuvés par la FDA dans ce contexte, mais leur efficacité est généralement limitée. Dans leurs essais cliniques non randomisés respectifs, le taux de réponse à belinostat, à pralatrexate et à romidepsine était inférieur à 30 % pour chacun d'eux, et la durée médiane de réponse était d'environ 10 mois pour belinostat et pralatrexate. Aucun de ces traitements n'a été approuvé par l'EMA.

Malgré ces approbations, l'option de traitement recommandée actuellement reste la participation à un essai clinique pour les patients présentant un LTP en rechute après la première ligne. Si aucun essai clinique n'est disponible, une combinaison chimiothérapeutique de gemcitabine et d'oxaliplatine, ou GemOx, figure sur la liste des combinaisons thérapeutiques privilégiées. Plusieurs études ont été publiées sur le rôle de GemOx chez les patients atteints d'un lymphome en rechute. Il s'agit d'un des traitements les plus utilisés pour cette population de patients aux États-Unis, en Europe et en Asie.

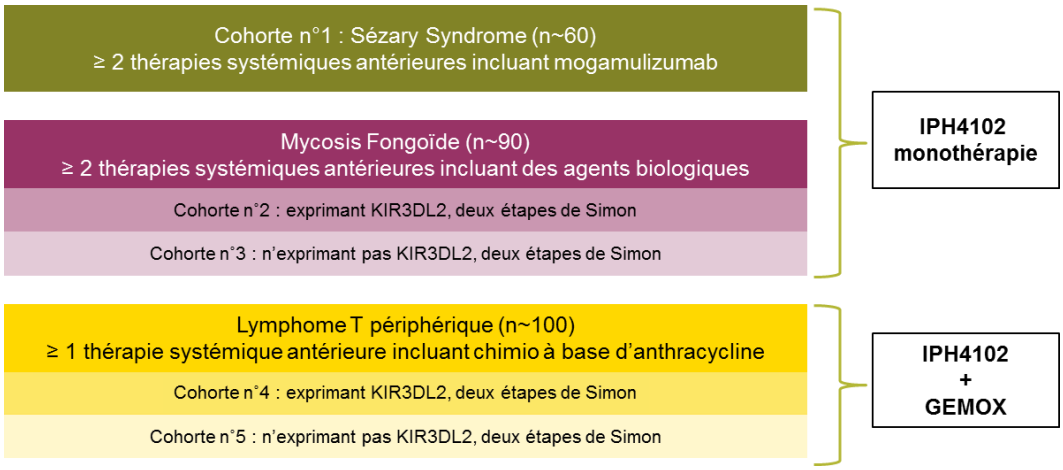
1.3.3.3.2 Développement clinique d'IPH4102

Dans le tableau ci-après figurent les essais cliniques en cours d'IPH4102.

Essai	Statut	Sponsor	Nombre de patients dans l'essai	Indications
Phase II (TELLOMAK)	En cours	Innate Pharma	Jusqu'à 250	Syndrome de Sézary, MF et LTP
Phase I	Recrutement terminé, premières données présentées, suivi en cours	Innate Pharma	44	LTC (dont 35 patients présentant un Syndrome de Sézary)

Essai clinique de Phase II (TELLOMAK)

En mai 2019, la Société a lancé un essai clinique de Phase II ouvert, international et multi-cohortes - TELLOMAK. Cet essai clinique est mené dans plus de 10 sites aux États-Unis, en vertu d'une IND approuvée par la FDA en janvier 2019, sur 11 sites en France, conformément à l'agrément de l'ANSM de février 2019, et en Allemagne, en Italie et au Royaume-Uni. Dans cet essai, IPH4102 est évalué seul et en combinaison avec GemOx chez des patients présentant un lymphome T avancé. La Société prévoit de recruter jusqu'à 250 patients. IPH4102 est évalué en monothérapie chez environ 60 patients atteints du syndrome de Sézary et ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, dont mogamulizumab, en monothérapie chez environ 90 patients présentant un MF et ayant reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs, et en combinaison avec une chimiothérapie standard (GemOx) chez environ 100 patients atteints d'un LTP et ayant reçu au moins un traitement préalable. Les bras MF et LTP seront composés de deux cohortes chacun, testant IPH4102 chez des patients exprimant ou non KIR3DL2. Ces cohortes suivront un plan en deux étapes de Simon (« Simon stage 2 ») dont la première prendra fin si le traitement est considéré comme insuffisamment actif. Le graphique suivant illustre le protocole de l'essai :



Le critère d'évaluation principal de l'essai est le taux de réponse objectif, mesuré à l'aide, respectivement, des critères d'Olsen de 2011 pour le LTC ou des critères de Lugano pour le LTP. Les principales mesures secondaires comprennent l'incidence d'effets secondaires liés au traitement, l'impact de la maladie de la peau sur la qualité de vie, tel que mesuré par le

questionnaire Skindex29, le prurit, tel que mesuré par l'échelle « Visual Analog Scale », la survie sans progression et la survie globale. La Société prévoit d'annoncer les résultats de la première étape des cohortes MF et LTP au second semestre 2020 et de communiquer les premières données des différentes cohortes à partir de 2021. Les résultats de la cohorte dédiée au syndrome de Sézary pourraient appuyer une future soumission de BLA à la FDA.

Essai clinique de Phase I

En novembre 2015, la Société a démarré un essai clinique de Phase I comprenant une partie escalade de dose et une partie extension de cohorte évaluant IPH4102 dans le traitement du LTC avancé. L'essai a recruté 44 patients, dont 35 présentant un syndrome de Sézary. L'objectif principal de l'essai était d'évaluer la tolérance d'IPH4102 et d'identifier les toxicités limitant la dose et la dose maximale tolérée. Les données de cet essai ont été présentées au congrès annuel 2018 de l'American Society of Hematology (ASH). Les données du sous-groupe des 35 patients atteints d'un SS ont révélé un taux de réponse de 42,9%, une durée médiane de réponse de 13,8 mois et une médiane de survie sans progression de 11,7 mois, et environ 90% des patients ont connu une amélioration de leur qualité de vie. Le taux de réponse global était plus élevé (53,6%) chez les 28 patients dont l'examen anatomopathologique ne met pas en évidence de transformation histologique à grandes cellules (large cell transformation, LCT). L'activité clinique est associée à une amélioration substantielle de la qualité de vie telle que mesurée par les scores « SkinDex29 » et « Pruritus Visual Analog Scale » (VAS). IPH4102 a montré un profil de tolérance favorable. Les effets secondaires les plus courants ont été des œdèmes périphériques (29%), de l'asthénie (26%) et de la fatigue (23%). Tous ces effets secondaires étaient de grade 1 à 2. Des effets secondaires potentiellement liés au traitement de grade 3 et plus ont été observés chez 4 patients (11%). Trois patients (9%) seulement ont dû arrêter le traitement suite à un effet secondaire. Un patient a arrêté le traitement des suites d'une neuropathie périphérique. Un patient a arrêté le traitement à cause d'un malaise général. Un patient a arrêté le traitement suite à plusieurs effets secondaires dont une atteinte rénale, une défaillance respiratoire, une dysphagie et un sepsis.

Les données précliniques récentes présentées en juin 2019 étayent le rationnel d'évaluation d'IPH4102 dans d'autres sous-types des lymphomes des cellules T plus répandus. Les résultats montrent que KIR3DL2 est exprimé dans de multiples sous-types de LTP. De plus, l'incubation de lignées de lymphomes des cellules T avec le régime de chimiothérapie GemOx (Gemcitabine et Oxaliplatine) peut augmenter l'expression de KIR3DL2. En outre, in vitro, la combinaison d'IPH4102 et de GemOx améliore l'activité antitumorale des cellules NK dirigée vers les lignées de cellules de lymphomes T KIR3DL2-positives.

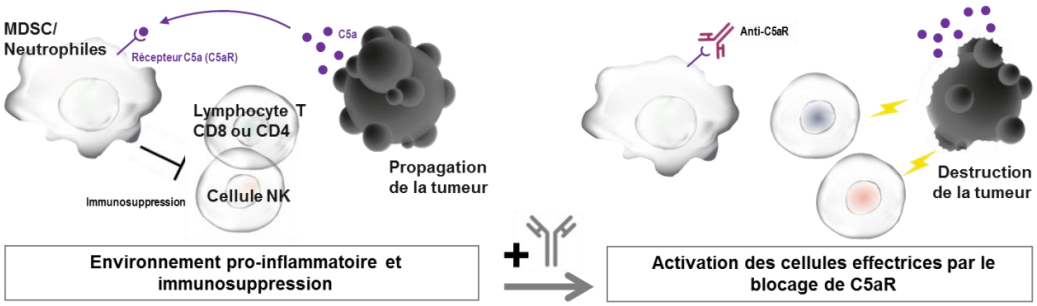
La Société estime qu'un autre jeu de données soutient l'expansion du développement d'IPH4102 dans le lymphome/leucémie à cellules T de l'adulte (ATLL), une maladie surtout répandue en Asie, particulièrement au Japon. Les données montrent que l'expression de KIR3DL2 est principalement associée à la forme aigue de l'ATLL, le sous-type le plus fréquent et associé au plus mauvais pronostic.

1.3.3.4 IPH5401, un anticorps anti-C5aR ciblant des cellules immunosuppressives dans le microenvironnement tumoral

1.3.3.4.1 Présentation et mécanisme d'action

IPH5401 est l'anticorps le plus avancé de la Société ciblant le microenvironnement tumoral. Il est conçu pour se lier et bloquer le récepteur C5a, ou C5aR, un récepteur exprimé sur les MDSC et les neutrophiles. Ces cellules du système immunitaire inné favorisent la prolifération tumorale en secrétant des facteurs pro-inflammatoires et pro-angiogéniques qui favorisent l'inflation des vaisseaux sanguins, inhibent fortement les cellules NK et T et freinent l'activité des inhibiteurs de points de contrôle PD-1. C5a, un élément de la cascade du complément, est souvent surexprimé dans les tumeurs, où il attire et active les MDSC et les neutrophiles dans le microenvironnement tumoral, favorisant ainsi un environnement immunosuppresseur au niveau du lit tumoral.

La figure ci-après décrit le mécanisme d'action d'IPH5401. IP5401 est conçu pour se lier à C5aR, bloquant ainsi sa capacité à se lier à C5a. Ce blocage permet aux cellules T CD8+ ou CD4, ainsi qu'aux cellules NK, de cibler et détruire la tumeur. Autrement, ces cellules seraient supprimées par les MDSC et les neutrophiles.



Les études précliniques de la Société soutiennent le développement d'IPH5401 en combinaison avec l'inhibiteur de point de contrôle PD-1 ou d'autres immunothérapies contre le cancer.

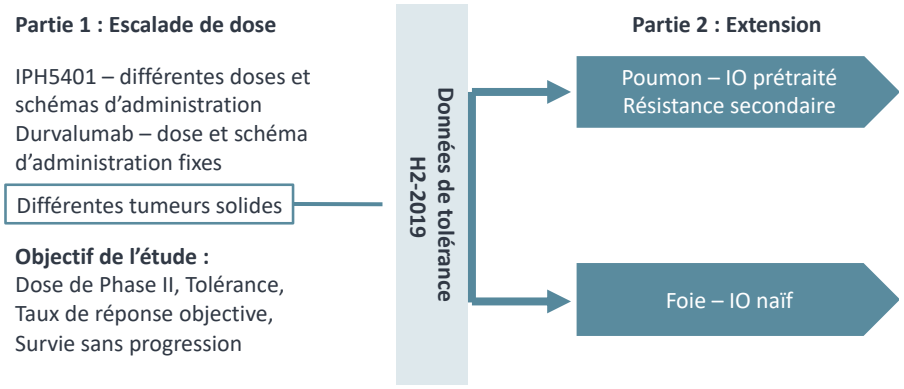
1.3.3.4.2 Développement clinique d'IPH5401

Essai	Statut	Sponsor	Nombre de patients	Indication(s)
Essai clinique de phase I/II (STELLAR-001)	En cours	Innate Pharma	Jusqu'à 100	Tumeurs solides, CPNPC, cancer du foie

En janvier 2018, la Société a annoncé le démarrage d'une collaboration clinique non-exclusive avec AstraZeneca relative à IPH5401. Dans le cadre de cette collaboration, la Société conduit un essai de Phase I/II (STELLAR-001) ouvert, multicentrique, comprenant une escalade de dose et une extension de cohorte, évaluant la tolérance et l'efficacité d'IPH5401 en combinaison avec durvalumab, un inhibiteur de point de contrôle anti-PD-L1, chez des patients présentant différentes tumeurs solides dont le cancer du poumon non

à petites cellules (CPNPC) en résistance secondaire à l'immunothérapie et l'hépatocarcinome n'ayant jamais été traité par immunothérapie. Cet essai est conduit aux États-Unis suite à l'acceptation d'un IND par la FDA en mai 2018, ainsi qu'en France suite à l'approbation de l'ANSM. Le premier patient de l'essai a été recruté en septembre 2018. Il est prévu d'y recruter jusqu'à 100 patients.

Cet essai comprend une partie escalade de dose et deux extensions de cohortes. Concernant l'escalade de dose, les patients reçoivent IPH5401 en association avec 1 500 mg de durvalumab toutes les 4 semaines. La première extension de cohorte évaluera l'association d'IPH5401 et de durvalumab chez les patients présentant un CPNPC ayant déjà été traité par immunothérapie. La seconde extension de cohorte évaluera la combinaison d'IPH5401 et de durvalumab chez les patients atteints d'un hépatocarcinome n'ayant jamais été traité par immunothérapie. Les critères principaux d'évaluation de cet essai sont l'évaluation des DLT, jusqu'à six semaines après le traitement, et des effets secondaires, jusqu'à 30 jours après la dernière dose du médicament à l'essai. Les critères secondaires d'évaluation comprennent le taux de réponse objective selon RECIST 1.1, la durée de la réponse et la survie sans progression. Le graphique ci-dessous illustre le protocole de l'essai :



IO: immunothérapie anti-PD1/L1

Les premières données préliminaires de tolérance de cet essai sont attendues pour le second semestre 2019. En vertu de l'accord avec AstraZeneca, les coûts de l'essai sont partagés à 50-50 entre la Société et son partenaire.

1.3.3.4.3 IPH5401 pour le traitement de maladies inflammatoires

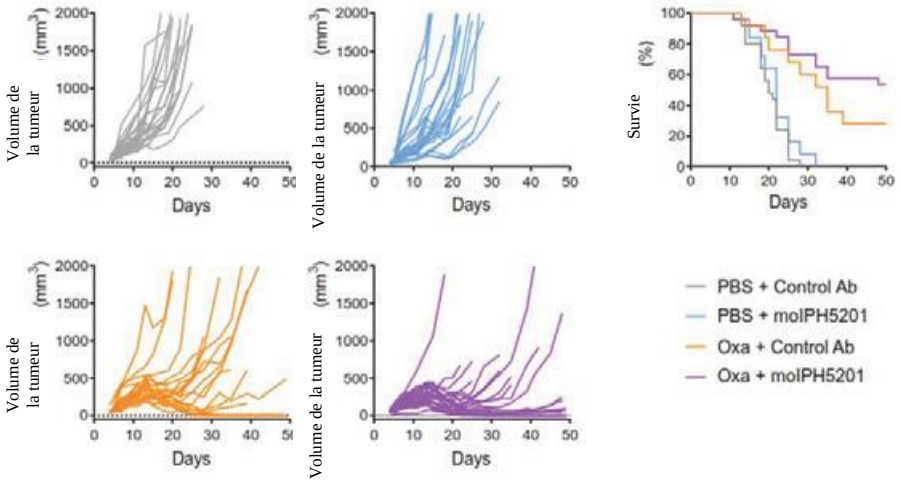
Le système du complément se compose d'un réseau de plus de 50 protéines plasmatiques et membranaires différentes. Il fait partie du système immunitaire inné et joue un rôle clé dans la défense de l'hôte contre les pathogènes ainsi que dans l'homéostasie tissulaire. L'anaphylatoxine C5a se forme lors du clivage de C5 pendant le processus d'activation du complément. C5a est le chimio-attractant le plus puissant et induit le recrutement et l'activation de différentes cellules immunitaires dans les tissus enflammés, dont les neutrophiles, les éosinophiles, les monocytes, les basophiles et les mastocytes. De plus, la libération de C5a augmente la perméabilité des vaisseaux sanguins, la libération de chimiokines par les neutrophiles et l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales. Tous ces processus facilitent le recrutement de cellules immunitaires dans les tissus enflammés et l'inflammation locale. L'activation inadéquate de la cascade du complément et la production de C5a sont associées à des conditions inflammatoires, y

compris plusieurs types de vasculite, de lupus érythémateux disséminé, de polyarthrite rhumatoïde, de pathologie résultant de l'ischémie/reperfusion, d'hidradénite suppurée, de psoriasis, d'acné et d'urticaire.

1.3.3.5 IPH5201, un anticorps anti-CD39 ciblant la voie adénosine immunosuppressive

La Société développe un anticorps monoclonal bloquant le CD39 appelé IPH5201. Dans les modèles précliniques utilisant des cellules primaires humaines et des modèles murins tumoraux, la Société a observé que le blocage de CD39 pouvait stimuler l'immunité antitumorale sur un large éventail de tumeurs en prévenant la production d'adénosine et en favorisant l'accumulation d'adénosine triphosphate extracellulaire (ATP) dans le microenvironnement tumoral. CD39 est un enzyme extracellulaire membranaire surexprimé à la surface des lymphocytes T régulateurs, des cellules B, des cellules myéloïdes, des cellules endothéliales, et réglé à la hausse sur les cellules immunes dans le tissu tumoral. CD39 inhibe le système immunitaire en dégradant l'ATP en adénosine monophosphate (AMP), qui est ensuite dégradée en adénosine par CD73. Dans le microenvironnement tumoral, l'ATP favorise la destruction des cellules cancéreuses par les cellules immunitaires, et l'accumulation d'ATP est bénéfique pour améliorer les réponses immunitaires antitumorales. Cependant, la dégradation de l'ATP et l'accumulation d'adénosine provoque la répression immunitaire et la dysrégulation des cellules immunitaires, entraînant la prolifération de tumeurs. En favorisant l'accumulation d'ATP stimulant le système immunitaire et en empêchant la production d'adénosine immunosuppressive, la Société estime que le blocage de CD39 peut stimuler l'activité antitumorale dans un large éventail de tumeurs.

Ce rationnel est soutenu par les données précliniques de la Société pour IPH5201 dans des modèles de tumeurs murines et par l'analyse des données de réponses immunitaires antitumorales chez des souris génétiquement déficientes pour le CD39. Dans ce modèle, des réponses tumorales importantes ont été observées en réponse au traitement par des inhibiteurs de PD-1 et des anticorps induisant l'ADCC, ainsi que par de la chimiothérapie immunogène, comparé aux réponses à ces agents chez les souris sauvages non mutées pour CD39. Les figures ci-dessous montrent les résultats du modèle tumoral murin, dans des souris exprimant le CD39 humain à la place du CD39 murin. Les quatre graphiques de gauche montrent les changements de volume tumoral au fil du temps selon le type de groupe de traitement, comprenant un groupe de contrôle (gris) un groupe traité par IPH5201 (version souris) (bleu), un groupe traité par oxaliplatine (orange) et un groupe traité par la combinaison oxaliplatine et IPH5201 (violet). Le diagramme ci-dessous illustre la survie au sein de ces quatre groupes de traitement.



D'autres données précliniques ont montré que dans les tumeurs, chez l'homme, CD39 est fortement régulé à la hausse dans les lymphocytes infiltrant la tumeur, ce qui pourrait contribuer à l'immunosuppression. Dans les études précliniques in vitro menées sur des cellules immunitaires humaines, IPH5201 a restauré la prolifération de cellules T en bloquant la dégradation ATP dans l'adénosine. De plus, IPH5201 a amélioré l'activation des cellules dendritiques médiée par l'ATP dans des modèles précliniques ayant pour effet la prolifération des cellules T.

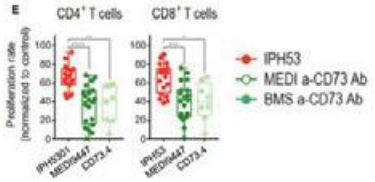
Ces données ont été présentées lors du congrès annuel de l'AACR de 2018 et ont été publiées en mai 2019. La Société prévoit qu'une demande d'autorisation d'essai clinique sera déposée au second semestre 2019.

1.3.3.6 IPH5301, un anticorps anti-CD73 ciblant la voie adénosine immunosuppressive

La Société développe un anticorps en immuno-oncologie bloquant CD73 appelé IPH5301. CD73 joue un rôle important dans la promotion de l'immunosuppression par la dégradation de l'AMP en adénosine. Le blocage de CD73 stimule l'immunité antitumorale en réduisant l'accumulation d'adénosine.

La Société a généré un panel de nouveaux anticorps anti-CD73 et a sélectionné un candidat-médicament au cours du premier semestre de 2018, IPH5301. Ce candidat a été sélectionné sur la base d'une combinaison de paramètres dont son affinité pour CD73, l'inhibition de l'activité enzymatique de CD73 et son profil de production (chimie, fabrication et contrôle). La Société a présenté des données précliniques soutenant le rationnel de développement d'IPH5301, y compris en combinaison avec IPH5201, au congrès annuel de l'AACR de 2018. Ces données ont également été publiées en mai 2019. Il a été observé qu'IPH5301 a une activité différenciée et supérieure à celle d'anticorps de référence actuellement en cours de développement clinique.

IPH5301 est plus puissant que les candidats les plus avancés en clinique pour restaurer la prolifération des lymphocytes T CD4+ et CD8+ dans un essai in vitro où l'AMP inhibe la prolifération de ces cellules.



La Société prévoit qu'une demande d'IND sera déposée au premier semestre 2020.

1.3.3.7 Programmes précliniques additionnels

La Société a un portefeuille robuste de produits au stade préclinique dans ses trois piliers de développement. Au sein du portefeuille préclinique de la Société, quatre programmes font l'objet d'un accord d'option avec AstraZeneca dont IPH43, le programme d'anticorps anti-Siglec-9 ainsi qu'un programme multi-spécifique NKp46 NKCE. Un autre programme NKCE, IPH61, est développé en collaboration avec Sanofi.

1.3.3.7.1 IPH43 : un anticorps anti-MICA/B et un programme d'anticorps ciblant un antigène tumoral

La Société développe IPH43 comme ADC ciblant MICA/B pour le traitement du cancer. Les molécules MICA/B se lient au récepteur activateur NKG2D et sont exprimées préférentiellement sur des tumeurs solides très fréquentes telles que le cancer du sein, du colon ou du poumon. La Société pense qu'un anticorps tuant les cellules tumorales exprimant MICA/B pourrait potentiellement traiter ces cancers en éliminant les cellules cancéreuses. Puisque les molécules MICA/B sont hautement polymorphes et donc fréquemment sujettes à des variantes génétiques, la Société a généré une série d'anticorps à haute affinité reconnaissant, de manière équivalente, les variants génétiques de MICA/B les plus fréquents. La Société a choisi de cibler MICA/B par le biais d'un format ADC, ce dernier permettant d'éliminer les cellules tumorales dans un contexte où la tumeur n'est pas infiltrée par des cellules immunitaires, également appelé désert immunitaire. Ce programme est au stade de développement préclinique.

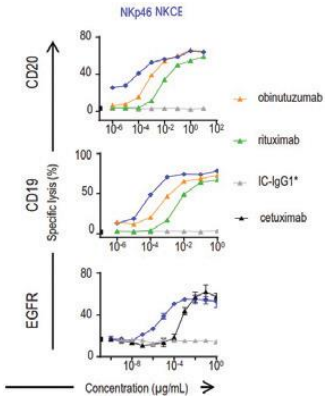
1.3.3.7.2 Anti-Siglec-9 : un programme d'inhibiteur de point de contrôle

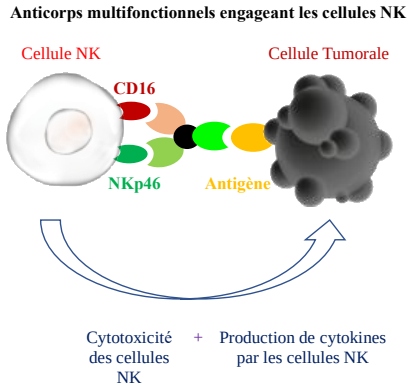
La Société explore la possibilité de développer un anticorps conçu pour réduire les effets du récepteur Siglec-9 dans le traitement du cancer. Siglec-9 est un point de contrôle inhibiteur exprimé sur une grande variété de cellules immunitaires, dont les cellules NK et les cellules myéloïdes telles que les cellules dendritiques, les monocytes ou encore les neutrophiles. Siglec-9 peut interagir avec les acides sialiques exprimés par les tumeurs, réduisant les fonctions des cellules immunitaires et permettant le développement tumoral. Dans les études précliniques, la Société a observé que les anticorps conçus pour bloquer l'interaction de Siglec-9 avec ses ligands ont augmenté la cytotoxicité des cellules NK. La Société a également observé dans ses études précliniques que Siglec-9 est fortement exprimé sur les monocytes et les cellules dendritiques et induit sur les lymphocytes T chez les patients cancéreux, ce qui suggère un rôle additionnel potentiel comme agent inhibiteur de points de contrôle. Ce programme est en développement préclinique.

1.3.3.7.3 Anticorps multispécifiques engageant les cellules NK par NKP46

Les anticorps monoclonaux multispécifiques, ou multispécifiques, sont des formats dérivés d'anticorps qui peuvent se lier simultanément à deux types différents de molécules ou plus. Un certain nombre d'études sur les anticorps bispécifiques sont actuellement en cours, comme celles qui évaluent la tolérance et l'efficacité d'anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T, comme les BiTEs, qui engagent les lymphocytes T via le récepteur de l'antigène sur un côté du BiTE, et un antigène tumoral sur l'autre côté du BiTE. Ces molécules ont démontré leur capacité à réduire ou à ralentir la croissance des tumeurs chez les patients cancéreux, mais présentent également un risque important de toxicité. Ce risque de toxicité se matérialise en engageant tous les lymphocytes T, indépendamment de leur spécificité et de leur développement, ce qui peut conduire à une surproduction de cytokines par ces lymphocytes T, qualifiée de choc cytokinique. En parallèle, d'autres groupes ont également mis au point des anticorps bispécifiques engageant les cellules NK, ou BiKE, qui font appel aux récepteurs CD16 des cellules NK, et des anticorps trispécifiques engageant les cellules NK (TriKE) qui font appel aux récepteurs CD16 et contiennent de l'IL-15, une cytokine qui favorise l'activation et la survie des cellules NK, pour cibler les antigènes exprimés sur les tumeurs solides. Les BiKEs et les TriKEs peuvent être efficaces aussi bien dans les modèles précliniques in vitro qu'in vivo. Ces molécules multifonctionnelles qui engagent les cellules NK pourraient réduire les risques associés à la toxicité, car le nombre de cellules NK ne représente qu'environ 10 % du nombre de cellules T, ce qui pourrait limiter la probabilité d'induire un choc cytokinique. Il reste toutefois incertain que ces anticorps multifonctionnels CD16 puissent activer les cellules NK dans des tumeurs solides car elles expriment souvent de faibles taux de CD16.

La Société a développé des NKCE trifonctionnels pour co-engager NKp46 et CD16 sur les cellules NK ainsi qu'un antigène tumoral. Dans les études précliniques, la Société a observé que les NKCE NKp46 ont une activité antitumorale plus forte que celle d'autres anticorps thérapeutiques antitumoraux approuvés, comme le rituximab, l'obinutuzumab Fc-optimisé et le cetuximab. De plus, les études précliniques de la Société montrent que les NKCE trifonctionnels capables d'engager simultanément les récepteurs NKp46 et CD16 avec la même molécule sont plus efficaces que la combinaison de molécules bifonctionnelles engageant les récepteurs NKp46 et CD16 séparément, et qu'ils peuvent induire de façon très efficace la destruction des cellules tumorales exprimant l'antigène ciblé par les cellules NK sans effets toxiques non spécifiques sur des cellules n'exprimant pas cet antigène. La Société pense que ces résultats soutiennent le développement clinique des NKCE pour l'immunothérapie du cancer, en complément des approches immuno-oncologiques existantes. Les figures ci-après représentent le mécanisme d'action de ces anticorps multifonctionnels engageant les cellules NK et les résultats précliniques de la Société.





IPH61 est un NKCE NKp46 développé dans le cadre d'un accord de collaboration et de licence avec Sanofi pour la génération et l'évaluation d'un maximum de deux NKCE NKp46, en utilisant la technologie et la cible tumorale de Sanofi ainsi que la technologie d'engagement des cellules NK de la Société. Selon les termes de l'accord, Sanofi est responsable du développement, de la fabrication et de la commercialisation des produits résultant de la collaboration. La Société est éligible à des paiements d'étapes liés à l'atteinte d'objectifs de développement et de commercialisation pouvant atteindre 400 millions d'euros ainsi qu'à des redevances assises sur les ventes nettes.

1.3.3.7.4 IPH25 – un programme d'inhibiteur de point de contrôle de l'immunité

La Société conduit actuellement des études précliniques afin d'explorer le potentiel de développement d'un anticorps conçu pour bloquer un récepteur confidentiel à ce jour pour le traitement du cancer. La cible d'IPH25 est un point de contrôle exprimé par un grand nombre de cellules immunitaires dont les cellules NK, les cellules T CD8+, les cellules B et les cellules myéloïdes mononucléaires telles que les cellules dendritiques et les monocytes. L'expression du récepteur de la cible est documentée dans différents types de cancers, ainsi que pour des cellules immunitaires infiltrant les tumeurs principalement associées à un mauvais pronostic telles que les macrophages M2 pro-angiogéniques. Dans des modèles précliniques, des anticorps bloquant la cible d'IPH25 ont annulé l'immunosuppression, promu une réponse immunitaire antitumorale et amélioré le potentiel antitumoral de thérapies anticancéreuses.

1.3.4 Matières premières et approvisionnement

La Société dépend de tiers spécialisés, qui sont assujettis aux exigences et aux règlementations *Good Manufacturing Practice* (« GMP »), pour la fourniture et le contrôle des divers matériaux biologiques. La Société ne dispose d'aucune capacité de fabrication et de contrôle interne. Innate Pharma se procure les matériaux pour ses candidat-médicaments et ses programmes précliniques sur commande, mais mettra également en place des contrats d'approvisionnement à long terme pour un produit en phase de commercialisation et un candidat-médicament en phase de développement clinique, pour l'approvisionnement dont elle aura besoin pour un essai pivot. Cependant, la Société considère qu'elle bénéficie de prix concurrentiels car il existe un certain nombre de remplaçants potentiels à long terme pour chacun de ses fournisseurs. Généralement, les prix des principales matières premières biologiques que la Société achète sont stables.

Dans la mesure où Innate Pharma est exposée aux fluctuations des prix, elle ne prévoit généralement pas de répercuter, à court terme, les augmentations des coûts en raison du stade de développement précoce de ses candidat-médicaments et parce que son produit commercialisé l'est pour traiter une maladie rare.

1.4 Concurrence

Le secteur biotechnologique et pharmaceutique, et notamment le domaine du cancer, se caractérise par des technologies qui progressent rapidement, des produits protégés par des droits de propriété intellectuelle, une concurrence intense, et est susceptible de subir des changements importants et rapides à mesure que les chercheurs en apprennent davantage sur les maladies et développent de nouvelles technologies et traitements. Bien que la Société pense que sa technologie, ses connaissances, son expérience, ses collaborations et ses ressources scientifiques lui procurent des avantages concurrentiels, la Société fait face à une concurrence pouvant provenir potentiellement de nombreuses sources différentes, notamment de grandes sociétés pharmaceutiques, de sociétés pharmaceutiques spécialisées et de sociétés de biotechnologie, d'établissements universitaires, d'agences gouvernementales et d'institutions de recherche publiques et privées. Tout produit approuvé que la Société commercialise fera face à la concurrence de thérapies existantes et de nouvelles thérapies qui pourraient devenir disponibles dans le futur.

Il existe un grand nombre d'entreprises qui développent ou commercialisent des traitements contre le cancer, y compris de nombreuses grandes sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques. Un grand nombre des concurrents de la Société ont bien plus d'expérience, de personnel et de ressources en matière de recherche, de développement de médicaments, de fabrication et de commercialisation. En particulier, les grands laboratoires pharmaceutiques ont beaucoup plus d'expérience que la Société dans la conduite d'essais cliniques et l'obtention d'autorisations réglementaires. Les fusions et acquisitions dans les secteurs pharmaceutique, biotechnologique et du diagnostic pourraient se traduire par une concentration encore plus importante des ressources au sein d'un plus petit nombre de concurrents. Des sociétés plus petites ou plus jeunes peuvent également s'avérer des concurrents importants, en particulier par le biais d'accords de collaboration avec de grandes entreprises bien établies. Ces concurrents sont également susceptibles de rivaliser avec la Société pour recruter et retenir du personnel scientifique et du management hautement qualifiés, pour acquérir les droits de candidats-médicaments et de technologies prometteuses, pour établir des sites d'essais cliniques et inscrire des patients dans des essais cliniques, pour acquérir des technologies complémentaires ou nécessaires aux programmes de la Société ainsi que pour conclure des collaborations avec des partenaires potentiels qui ont accès à des technologies innovantes.

Les opportunités commerciales de la Société pourraient être réduites ou écartées si ses concurrents développaient et commercialisaient des produits plus efficaces, ayant un meilleur profil de tolérance, plus pratiques, ayant une étiquette plus large, ayant une protection en matière de propriété intellectuelle plus solide ou étant moins coûteux que les produits que la Société développe. Les concurrents de la Société peuvent également obtenir l'approbation réglementaire de leurs produits plus rapidement que la Société pour ses propres produits, ce qui pourrait leur permettre d'asseoir une position forte sur le marché

avant que la Société ne puisse y accéder. De plus, les concurrents de la Société pourraient être plus efficaces dans la fabrication ou plus performants dans la commercialisation de leurs propres produits que la Société ou ses partenaires pourraient l'être à l'avenir.

Concernant le candidat-médicament principal de la Société, monalizumab, un nouvel inhibiteur ciblant deux points de contrôle, plusieurs sociétés pharmaceutiques commercialisent et développent des traitements pour le CETC ou le MSS-CRC. Pour le CETC, Erbitux (cetuximab), commercialisé par Eli Lilly, et les inhibiteurs de points de contrôle Opdivo (nivolumab) et Keytruda (pembrolizumab), commercialisés respectivement par Bristol-Myers Squibb et Merck, ont tous été approuvés en deuxième ligne de traitement. Pour le CRC, Stivarga (regorafenib), commercialisé par Bayer, et Lonsurf (trifluridine/tipiracil), commercialisé par Taiho Oncology, sont tous deux approuvés en troisième ligne et plus.

Concernant Lumoxiti, le produit de la Société commercialisé pour le traitement de la LT, il n'existe à l'heure actuelle aucun standard de traitement établi et très peu d'options thérapeutiques sont disponibles en troisième ligne et plus. Les directives du NCCN pour le traitement de la LT, mises à jour en janvier 2019, recommandent que les patients en troisième ligne ou plus soient éligibles à Lumoxiti ainsi qu'à la participation à des essais cliniques avec vemurafenib, avec ou sans rituximab, ou ibrutinib. Le vemurafenib, le rituximab et l'ibrutinib n'ont pas été approuvés par la FDA pour le traitement de la LT.

Concernant IPH4102, le candidat-médicament anticorps monoclonal ciblant KIR3DL2 de la Société, la Société sait que plusieurs sociétés pharmaceutiques commercialisent et développent des produits pour le traitement des patients atteints des LTC, notamment le MF et le syndrome de Sézary ainsi que les LTP. Deux nouveaux médicaments ont récemment été approuvés par la FDA pour le LTC : Adcetris (brentuximab vedotine), commercialisé par Seattle Genetics et approuvé, en combinaison avec chimiothérapie, pour le traitement des patients atteints d'un lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (pcALCL) ou d'un MF CD30 positif et ayant déjà reçu un traitement systémique, et Poteligeo (mogamulizumab), commercialisé par Kyowa Kirin et approuvé pour le traitement des patients adultes présentant un MF ou un syndrome de Sézary récurrent ou en rechute après au moins un traitement systémique antérieur. Zolinza (vorinostat) est le seul médicament approuvé par la FDA pour les patients atteints de LTC après deux échecs antérieurs. En deuxième ligne du LTP, Beleodaq (belinostat), Folotyn (pralatrexate) et Istodax (romidepsine) ont tous été approuvés par la FDA. Aucun de ces traitements n'a toutefois été approuvé par l'EMA.

Plusieurs sociétés pharmaceutiques et de biotechnologies se concentrent également sur le microenvironnement tumoral, y compris les voies du complément et de l'adénosine. Les voies C5a et C5aR ont attiré de nombreuses sociétés, principalement dans le domaine de l'inflammation mais, la Société sait que certaines entreprises ciblent également C5a ou C5aR en oncologie, comme MorphoSys AG et InflaRx N.V. De nombreuses sociétés sont actives dans la voie adénosine, ciblant CD73, CD39 ou les récepteurs d'adénosine. Par exemple, Bristol-Myers Squibb et AstraZeneca ont chacun des candidats-médicaments anti-CD73 en développement clinique, et plusieurs autres sociétés de biotechnologie sont

actives dans le domaine de l'adénosine, notamment Tizona Therapeutics, Inc., AbbVie Inc., Corvus Pharmaceuticals, Inc., Arcus Biosciences, Inc. et Surface Oncology, Inc.

Les cellules NK font de plus en plus l'objet de recherches et la Société sait que de nombreuses entreprises s'intéressent aux cellules NK par le biais de différentes approches telles que les thérapies cellulaires (Fate Therapeutics, Inc., NantKwest, Inc.) et les anticorps multispécifiques (Affimed N.V., Dragonfly Therapeutics, Inc.).

1.5 Collaborations stratégiques et accord de licence

1.5.1 AstraZeneca

Accords de 2015

En avril 2015, la Société a conclu deux accords avec MedImmune, une filiale détenue à 100 % par AstraZeneca (ci-après « AstraZeneca »). Le premier accord était un accord de codéveloppement et de licence portant sur certaines combinaisons de produits contenant monalizumab (l'« Accord de Codéveloppement Original ») et le second accord était un accord de développement et d'option portant sur des produits contenant monalizumab, dont monalizumab en monothérapie (l'« Accord d'Option de 2015 »). Le 30 juin 2015, la Société a reçu un paiement initial de 250 millions de dollars au titre de ces accords, dont 100 millions de dollars de paiement initial au titre de l'Accord de Codéveloppement Original et 150 millions de dollars au titre de l'Accord d'Option de 2015 décrit ci-après. En octobre 2018, AstraZeneca a exercé son option en vertu de l'Accord d'Option de 2015, entraînant la résiliation automatique de l'Accord de Codéveloppement Original et de l'Accord d'Option de 2015. En conséquence, un nouvel accord de codéveloppement et de licence visant tous les produits contenant monalizumab (l'« Accord de Codéveloppement de 2015 ») est automatiquement entré en vigueur. À la suite de l'exercice par AstraZeneca de son option dans le cadre de l'Accord d'Option de 2015, AstraZeneca a effectué, en janvier 2019, un paiement initial de 100 millions de dollars, conformément aux termes de l'Accord de Codéveloppement de 2015.

Accord de Codéveloppement de 2015

Dans le cadre de l'Accord de Codéveloppement de 2015, la Société a accordé à AstraZeneca une licence mondiale exclusive, sous réserve de certaines exclusions, sur certains de ses brevets et savoir-faire afin de développer, fabriquer et commercialiser des produits sous licence, dont monalizumab, dans le domaine du diagnostic, de la prévention et du traitement du cancer. La Société a également accordé à AstraZeneca une licence mondiale non exclusive sur d'autres brevets pour développer, fabriquer et commercialiser des produits sous licence, dont monalizumab, dans le domaine du diagnostic, de la prévention et du traitement du cancer. Conformément à son option de copromotion, la Société conserve ses droits sur les brevets et le savoir-faire sous licence afin, notamment, de copromouvoir les produits sous licence dans certains pays européens et d'exploiter des brevets et du savoir-faire sous licence pour la recherche, le développement et la commercialisation des produits sous licence en dehors du domaine du diagnostic, de la prévention et du traitement du cancer.

En vertu de l'Accord de Codéveloppement de 2015, la Société est tenue de collaborer avec AstraZeneca pour développer et commercialiser les produits sous licence. AstraZeneca sera le principal responsable du développement des produits sous licence et devra mettre en œuvre des *commercially reasonable efforts* pour développer, obtenir les autorisations réglementaires nécessaires et commercialiser chaque produit sous licence sur certains marchés majeurs. Conformément à un plan de développement spécifique, chaque partie devra mettre en œuvre des *commercially reasonable efforts* pour mener à bien certaines activités de développement.

Pour une période déterminée, et sous réserve d'un plafond global, la Société est tenue de cofinancer 30 % des essais cliniques de Phase III des produits sous licence afin de recevoir 50 % des bénéfices en Europe. La Société a la possibilité de se soustraire à ces engagements de cofinancement, auquel cas elle renoncerait à l'option de copromotion des produits sous licence, son droit à 50 % des bénéfices prendrait fin et le montant des ventes en Europe pris en compte afin de calculer les redevances et paiements d'étapes correspondrait aux ventes nettes. En outre, certains paiements d'étapes de Phase III et réglementaires susceptibles d'être exigibles seraient réduits. AstraZeneca sera responsable de la promotion des produits sous licence dans le monde entier, sous réserve de l'option de copromotion de la Société des produits sous licence dans certains pays européens. Si la Société choisit de ne pas faire de copromotion, la part des bénéfices de la Société en Europe sera réduite d'un certain pourcentage ne dépassant pas les *mid single digits*.

Dans le cadre de l'Accord de Codéveloppement de 2015, le développement par AstraZeneca d'un produit sous licence est soumis à certaines obligations réciproques de non-concurrence.

AstraZeneca est tenue de verser à la Société jusqu'à 925 millions de dollars au total lors de l'atteinte de certaines étapes de développement et réglementaires (500 millions de dollars) et de commercialisation (425 millions de dollars). Comme décrit ci-dessus, l'accord prévoit également de partager les bénéfices à hauteur de 50 % et, déduction faite de remboursements différés, de partager les pertes des produits sous licence en Europe, à condition que la Société ne renonce pas à ses obligations de cofinancement et de copromotion. Le 31 juillet 2019, la Société a notifié à AstraZeneca sa décision de co-financer un futur programme de développement clinique de Phase III de monalizumab. De plus la Société sera éligible à des redevances progressives dont le taux varie entre *low double digit* et *mid teen* assises sur les ventes nettes de produits sous licence réalisées hors d'Europe. Les redevances exigibles aux termes de l'Accord de Codéveloppement de 2015 peuvent être réduites dans certaines circonstances, tel que notamment la perte de l'exclusivité ou l'absence de protection par brevet.

Le droit de la Société de recevoir des redevances en vertu de l'Accord de Codéveloppement de 2015 prend fin, produit sous licence par produit sous licence et pays par pays, à la plus tardive des dates suivantes : (i) le dixième anniversaire de la première vente commerciale d'un tel produit sous licence dans ce pays ou, dans le cas des pays européens, dans tout pays européen, (ii) l'expiration de l'exclusivité réglementaire pour ce produit sous licence dans ce pays et (iii) l'expiration de la dernière revendication à expirer,

valide, portant sur un brevet sous licence, sous réserve de l'accord qui couvre un tel produit sous licence dans un tel pays.

Sauf résiliation anticipée, l'Accord de Codéveloppement de 2015 prendra fin à la date à laquelle toutes les obligations de paiement d'AstraZeneca auront pris fin. La Société peut résilier l'Accord de Codéveloppement de 2015 si AstraZeneca conteste un brevet qui lui est concédé sous licence en vertu de l'accord. AstraZeneca peut résilier l'Accord de Codéveloppement de 2015 dans son intégralité de manière discrétionnaire à tout moment, sous réserve d'un préavis écrit de 120 jours. Chaque partie peut résilier l'Accord de Codéveloppement de 2015 en cas de violation grave et non remédiée par l'autre partie ou dans certains cas de faillite ou d'insolvabilité de l'autre partie.

Si l'Accord de Codéveloppement de 2015 est résilié par AstraZeneca de manière discrétionnaire ou par la Société au motif d'une violation grave, d'insolvabilité ou de contestation de brevet par AstraZeneca, toutes les licences et tous les droits accordés aux termes de l'accord seront résiliés. Toutefois, dans ce cas, AstraZeneca accorderait à la Société un droit et une licence exclusifs, dans le monde entier, donnant droit à des redevances, comprenant le droit d'octroyer des sous-licences, en vertu d'une technologie mise au point par AstraZeneca et incorporée ou nécessaire à l'exploitation de produits sous licence, à l'exception de certaines technologies de fabrication qui nécessiteraient un accord distinct. Si AstraZeneca résilie l'Accord de Codéveloppement de 2015 au motif d'une violation grave par la Société ou d'insolvabilité de la Société, AstraZeneca aura le droit de poursuivre l'accord en avisant préalablement la Société par écrit. Si AstraZeneca décide de poursuivre l'accord, il en résultera notamment la fin des droits de la Société en vertu de l'option de copromotion et l'arrêt par la Société de toute activité de développement, de fabrication ou de commercialisation dans le cadre de l'accord.

Accords de 2018

En octobre 2018, la Société a conclu trois autres contrats avec AstraZeneca. Le premier est un accord de collaboration et d'option relatif à IPH5201 (l'« Accord d'Option CD39 de 2018 »). La Société a reçu un paiement initial de 50 millions de dollars en vertu de cet accord, dont 26 millions de dollars en octobre 2018 et 24 millions de dollars en janvier 2019. Le deuxième est un accord d'option portant sur quatre programmes précliniques (l'« Accord d'Option sur Programmes Futurs de 2018 »). La Société a reçu un paiement initial de 20 millions de dollars en vertu de cet accord en octobre 2018. Le troisième est un accord de licence avec AstraZeneca concernant Lumoxiti (« Accord sur Lumoxiti »). La Société a versé à AstraZeneca un paiement initial de 50 millions de dollars en vertu de cet accord en janvier 2019.

Accord d'Option CD39 de 2018

Aux termes de l'Accord d'Option CD39 de 2018, la Société a octroyé à AstraZeneca une option exclusive lui permettant d'obtenir une licence exclusive sur certains de ses brevets et savoir-faire aux fins de développer et commercialiser des produits sous licence, dont IPH5201, dans le domaine du diagnostic, de la prévention et du traitement de toutes maladies et conditions chez l'homme et chez l'animal, sous réserve de certaines restrictions.

En vertu de l'Accord d'Option CD39 de 2018, la Société doit collaborer avec AstraZeneca pour développer les produits sous l'option CD39. Avant l'expiration de la période d'option, AstraZeneca et la Société sont assujetties à certaines clauses de non-concurrence.

AstraZeneca est responsable du financement des coûts de recherche et de développement des produits sous l'option CD39 tels que prévus dans le plan de développement conjoint. En outre, la Société peut mener certaines études cliniques exploratoires à ses frais, sous réserve de remboursement par AstraZeneca avec une prime dans certaines circonstances liées au développement ultérieur mené par AstraZeneca.

Aux termes de l'Accord d'Option CD39 de 2018, AstraZeneca est tenue de verser à la Société jusqu'à 10 millions de dollars au total lors de l'atteinte de certaines étapes de développement.

Sauf résiliation anticipée, l'Accord d'Option CD39 de 2018 prendra fin à la première des dates suivantes : à l'exercice de l'option ou à l'expiration de la période d'option si AstraZeneca n'exerçait pas son option. La Société peut résilier l'Accord d'Option CD39 de 2018 si AstraZeneca conteste un brevet sous option. AstraZeneca peut résilier, à tout moment et à sa discrétion, l'Accord d'Option CD39 de 2018 dans son intégralité, sous réserve d'un préavis écrit de trois mois. L'une ou l'autre des parties peut résilier l'Accord d'Option CD39 de 2018 en cas de violation grave et non remédiée par l'autre partie ou dans certains cas de faillite ou d'insolvabilité de l'autre partie.

Accord de Codéveloppement et de Licence CD39 en cas d'exercice de l'option par AstraZeneca

Aux termes de l'Accord d'Option CD39 de 2018, en cas d'exercice de l'option, la Société entrerait dans un accord de codéveloppement et de licence avec AstraZeneca (l'« Accord de Licence Potentiel CD39 »). Aux termes de l'Accord de Licence Potentiel CD39, la Société accorderait à AstraZeneca une licence mondiale exclusive, sous réserve de certaines exclusions, pour certains de ses brevets et savoir-faire concernant, entre autres, le candidat IPH5201, pour développer, fabriquer et commercialiser des produits sous licence dans le domaine du diagnostic, de la prévention et du traitement des maladies et conditions chez l'homme et chez l'animal, sous réserve de certaines restrictions. En vertu des brevets et du savoir-faire sous licence, la Société conserverait certains droits pour, entre autres, faire la copromotion de produits sous licence dans certains pays européens, conformément à l'option de copromotion de la Société.

L'Accord de Licence Potentiel CD39 prévoit un paiement de 25 millions de dollars lors de l'exercice de l'option. De plus, AstraZeneca serait tenue de verser à la Société jusqu'à 800 millions de dollars au total lors de l'atteinte de certaines étapes de développement et réglementaires (300 millions de dollars) et de commercialisation (500 millions de dollars). L'accord prévoit également un partage des bénéfices à hauteur de 50 % en Europe si la Société décide de prendre à sa charge certaines obligations de copromotion et de cofinancement des étapes de développement avancées. De plus, la Société serait éligible à des redevances progressives dont le taux varie entre *high single digit* et *mid teen* assises sur les ventes nettes de IPH5201, ou entre *mid single digit* et *low double digit* assises sur les ventes nettes d'autres types de produits sous licence en dehors de l'Europe. Les redevances

dues à la Société aux termes de l'Accord de Licence Potentiel CD39 peuvent être réduites dans certaines circonstances, notamment la perte d'exclusivité ou l'absence de protection par brevet.

Aux termes de l'Accord de Licence Potentiel CD39, à moins que la Société choisisse de ne pas cofinancer, elle sera tenue de collaborer avec AstraZeneca pour développer et commercialiser les produits sous licence. AstraZeneca serait le principal responsable du développement et de la commercialisation des produits sous licence et chaque partie devra mettre en œuvre des *commercially reasonable efforts* pour développer, obtenir les approbations réglementaires et commercialiser au moins un produit sous licence sur certains marchés majeurs. Chaque partie devra mettre en œuvre des *commercially reasonable efforts* pour mener à terme ses activités de développement selon un plan de développement spécifique.

La Société aura la possibilité de cofinancer 30 % des essais cliniques de Phase III des produits sous licence afin de partager 50 % des bénéfices et des pertes des produits sous licence en Europe. Si la Société n'exerce pas cette option de cofinancement, elle perdra notamment le droit de partager 50 % des bénéfices et des pertes en Europe ainsi que son droit de copromotion dans certains pays européens et percevra à la place des redevances assises sur les ventes nettes, aux taux applicables en dehors de l'Europe. De plus, certains paiements d'étape susceptibles d'être payés à la Société seraient réduits. AstraZeneca serait responsable de la promotion des produits sous licence dans le monde entier, sous réserve de l'option de copromotion de la Société des produits sous licence dans certains pays européens, si la Société choisit de cofinancer. De plus, la Société aurait un droit de première négociation dans le cas où AstraZeneca souhaiterait accorder à un tiers le droit de commercialiser des produits sous licence en Europe ou aux États-Unis.

Dans le cadre de l'Accord de Licence Potentiel CD39, le développement par AstraZeneca d'un produit sous licence est soumis à certaines clauses réciproques de non-concurrence.

En vertu de l'Accord de Licence Potentiel CD39, le droit de la Société à des redevances prend fin, produit sous licence par produit sous licence et pays par pays, à la plus tardive des dates suivantes : (i) le dixième anniversaire de la première vente d'un tel produit sous licence dans ce pays ou, dans le cas des pays européens, dans tout pays européen, (ii) l'expiration de l'exclusivité réglementaire de ce produit sous licence dans ce pays et (iii) l'expiration de la dernière revendication à expirer, valide, portant sur un brevet sous licence, sous réserve de l'accord qui couvre un tel produit sous licence dans un tel pays.

Sauf résiliation anticipée, l'Accord de Licence Potentiel CD39 prendra fin à la date à laquelle toutes les obligations de paiement d'AstraZeneca auront pris fin. La Société peut résilier l'Accord de Licence Potentiel CD39 si AstraZeneca conteste un brevet qui lui est concédé sous licence en vertu de l'accord. AstraZeneca peut résilier l'Accord de Licence Potentiel CD39 dans son intégralité de manière discrétionnaire, à tout moment, sous réserve d'un préavis écrit de 120 jours. Chaque partie peut résilier l'Accord de Licence Potentiel CD39 en cas de violation grave et non remédiée par l'autre partie ou dans certains cas de faillite ou d'insolvabilité de l'autre partie.

Accord d'Option sur Programmes Futurs de 2018

Aux termes de l'Accord d'Option sur Programmes Futurs de 2018, la Société a octroyé à AstraZeneca quatre options exclusives, exerçables jusqu'à l'approbation de l'IND, lui permettant d'obtenir une licence mondiale, exclusive et assortie de redevances, sur certains de ses brevets et savoir-faire relatifs à certains produits candidats spécifiques, aux fins de développer et commercialiser les produits sous option dans tous domaines d'utilisation. Les programmes concernés sont IPH43, IPH25, le programme d'anticorps anti-Siglec-9 et un programme de NKCE NKp46 multispécifique. Lors de l'exercice de l'option, la Société aura droit à un paiement de 35 millions de dollars, ainsi qu'à des paiements d'étapes lors de l'atteinte de certaines étapes de développement et réglementaires (320 millions de dollars) et de commercialisation (500 millions de dollars). L'accord prévoit également des redevances progressives dont le taux varie entre *mid single digit* et *mid teen* assises sur les ventes nettes du produit. Les redevances exigibles pourraient être réduites dans certaines circonstances, notamment la perte d'exclusivité, l'absence de protection par brevet ou la nature spécifique du principe actif inclus dans le produit. En outre, la Société aurait le droit de cofinancer certains coûts de développement afin d'obtenir un partage des bénéfices et des pertes en Europe. Tant que la Société choisira de cofinancer ces coûts de développement, la Société aura également le droit de copromouvoir des produits sous option en Europe.

Accord de Licence sur Lumoxiti

Aux termes de l'Accord sur Lumoxiti, la Société a obtenu une licence exclusive sur certains brevets et savoir-faire d'AstraZeneca pour développer, fabriquer et commercialiser Lumoxiti, pour tous usages, chez l'homme et chez l'animal, aux États-Unis, dans l'Union Européenne et en Suisse. La Société est tenue de verser à AstraZeneca jusqu'à 25 millions de dollars au total lors de l'atteinte de certaines étapes réglementaires et commerciales. Dans le cadre de l'Accord sur Lumoxiti, la Société a également obtenu d'AstraZeneca une sous-licence exclusive de certains droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers. En contrepartie de cette sous-licence, la Société est tenue de verser une redevance *low single digit* assise sur les ventes nettes de Lumoxiti, ainsi que des paiements d'étape jusqu'à un montant d'environ 1 million de dollars au total.

En vertu de l'Accord sur Lumoxiti, AstraZeneca est tenu d'apporter son soutien à la poursuite du développement et de la commercialisation de Lumoxiti dans l'Union Européenne et en Suisse, avant le dépôt de la demande de mise sur le marché et l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que d'assurer la continuité de la commercialisation de Lumoxiti aux États-Unis pour une période prédéfinie. Pour l'exercice prenant fin le 31 décembre 2019, la Société remboursera à AstraZeneca les frais de développement, de production et de commercialisation engagés pendant la période de transition, sous réserve de certaines restrictions. De plus, conformément à l'Accord sur Lumoxiti, la Société conclura un accord d'approvisionnement avec AstraZeneca pour assurer la continuité de l'approvisionnement de Lumoxiti pour la vente aux États-Unis, dans l'Union Européenne et en Suisse. En vertu de l'Accord sur Lumoxiti, chaque partie est tenue de mettre en œuvre des *commercially reasonable efforts* pour mener un certain nombre d'activités dans le cadre de l'accord.

En vertu de l'Accord sur Lumoxiti, la Société a un droit de première négociation dans le cas où AstraZeneca aurait l'intention d'accorder des droits de commercialisation de Lumoxiti hors des États-Unis, de l'Union Européenne et de la Suisse.

L'Accord sur Lumoxiti prendra fin, pays par pays, à la plus tardive des dates suivantes : (i) l'expiration du dernier brevet sous licence exclusive dans ce pays ; (ii) l'expiration de toute exclusivité réglementaire dans ce pays, et (iii) le quinzième anniversaire de la première vente commerciale de Lumoxiti dans ce pays. Chaque partie peut résilier l'Accord sur Lumoxiti en cas de violation grave et non remédiée de ses obligations ou en cas de faillite ou d'insolvabilité de l'autre partie. En outre, AstraZeneca peut résilier l'accord si la Société conteste un brevet faisant l'objet d'une licence exclusive en vertu de l'accord ou cesse, pendant une période de temps déterminée, d'exercer toute activité commerciale relative à Lumoxiti aux États-Unis ou dans l'Union Européenne. La Société peut résilier l'Accord sur Lumoxiti moyennant la remise d'un préavis à AstraZeneca.

1.5.2 Autres accords relatifs à Monalizumab

Novo Nordisk A/S

Le 5 février 2014, la Société a acquis auprès de Novo Nordisk A/S l'intégralité des droits de développement et de commercialisation pour monalizumab portant sur la modulation de l'activité des cellules NK isolées. En contrepartie, la Société a versé à Novo Nordisk A/S 2 millions d'euros en numéraire et 600 000 actions ordinaires de la Société à un prix de 8,33 euros par action. Novo Nordisk A/S est éligible à des paiements d'étapes réglementaires potentiels s'élevant à un montant total de 20 millions d'euros ainsi qu'à des redevances progressives assises sur les ventes nettes futures dont le taux varie entre *mid* et *high single digit* percentage. L'accord avec Novo Nordisk A/S prévoyait un paiement supplémentaire en cas d'accord d'*out-licensing*. En conséquence, à la suite de l'accord signé avec AstraZeneca en avril 2015, la Société a versé à Novo Nordisk A/S un montant supplémentaire de 6,5 millions d'euros.

En octobre 2018, en vertu de l'Accord d'Option de 2015, AstraZeneca a exercé son option d'acquérir une licence exclusive sur monalizumab. À la suite de l'exercice de cette option, AstraZeneca a versé 100 millions de dollars à la Société et, par conséquent, Novo Nordisk A/S a eu droit à un second et dernier paiement d'un montant de 15 millions de dollars (13,1 millions d'euros). Si l'accord avec AstraZeneca est résilié pour quelque raison que ce soit, la Société versera à Novo Nordisk A/S une partie des montants budgétisés et non dépensés, ou qui ne le seront pas dans le cadre du budget initial de recherche et développement. Compte tenu des plans de développement actuels et des frais de recherche et de développement engagés à ce jour, la Société ne prévoit actuellement aucun paiement en vertu de cette provision.

Accord de Licence avec Novo Nordisk pour IPH5401

En juillet 2017, la Société a conclu un accord de licence exclusive avec Novo Nordisk A/S portant sur IPH5401 (l'« Accord Novo de 2017 »), aux termes duquel la Société a obtenu une licence mondiale exclusive sur certains brevets et savoir-faire de Novo Nordisk A/S afin de développer, fabriquer et commercialiser des produits pharmaceutiques qui contiennent ou comprennent un anticorps anti-C5aR. La Société a versé à Novo Nordisk

A/S un paiement initial de 40 millions d'euros au titre de l'Accord Novo de 2017, dont 37,2 millions versés en actions nouvelles de la Société et 2,8 millions en numéraire. La Société est tenue de verser à Novo Nordisk A/S des paiements d'étapes de développement, réglementaires et commerciales pouvant s'élever à 370 millions d'euros au total et des redevances progressives assises sur les ventes nettes dont le taux varie entre *low double digit* et *low teen*. Les obligations de paiement de redevances de la Société font l'objet de certaines réductions et prennent fin, produit par produit et pays par pays, à la plus tardive des dates suivantes : (i) la date à laquelle l'exploitation d'un produit sous licence n'est plus couverte par une revendication d'un brevet sous licence dans ce pays, (ii) la perte de données ou d'exclusivité réglementaire dans ce pays et (iii) au douzième anniversaire de la première vente commerciale de ce produit dans ce pays. Dans le cadre de l'Accord Novo de 2017, la Société a obtenu une sous-licence exclusive de Novo Nordisk A/S sur certains droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers. En contrepartie de cette sous-licence, la Société pourrait être obligée de payer une redevance *mid single digit* assise sur les ventes nettes d'un produit sous licence. La Société aura cependant le droit de compenser ces paiements avec les redevances payables à Novo Nordisk A/S.

En vertu de l'Accord Novo de 2017, la Société doit mettre en œuvre des *commercially reasonable efforts* pour développer et obtenir l'autorisation réglementaire d'un produit sous-licence.

L'Accord Novo de 2017 prendra fin à l'expiration de la dernière obligation de paiement de redevances au titre de l'accord. Chaque partie peut résilier l'Accord Novo de 2017 en cas de violation grave et non remédiée par l'autre partie ou en cas de faillite ou d'insolvabilité de l'autre partie. De plus, Novo Nordisk A/S peut résilier le contrat dans le cas où la Société conteste un brevet sous licence en vertu de l'accord. La Société peut résilier l'Accord Novo 2017 sous réserve de la remise d'un préavis à Novo Nordisk A/S.

1.5.3 Accord de licence et de collaboration avec Sanofi

En janvier 2016, la Société a conclu un accord de collaboration et de licence avec Sanofi dans le but d'appliquer la technologie propriétaire de la Société au développement de formats d'anticorps bispécifiques recrutant, via le récepteur activateur NKp46, les cellules NK contre les cellules tumorales. La Société a octroyé à Sanofi, en vertu de certains de ses droits de propriété intellectuelle, une licence de recherche non exclusive, mondiale et libre de redevances, ainsi qu'une licence mondiale exclusive pour la recherche, le développement et la commercialisation de produits destinés à deux cibles spécifiques, pour toutes les indications et utilisations thérapeutiques, prophylactiques et de diagnostic.

La Société et Sanofi collaboreront pour générer et évaluer jusqu'à deux activateurs de cellules NK bispécifiques en utilisant la technologie de la Société et les cibles tumorales de Sanofi. Selon les termes de l'accord de licence, Sanofi sera responsable du développement, de la fabrication et de la commercialisation des produits résultant de la collaboration de recherche. La Société sera éligible à des paiements d'étapes principalement liés à l'atteinte d'objectifs de développement et de commercialisation pouvant atteindre 400 millions d'euros ainsi qu'à des redevances assises sur les ventes nettes dont le taux varie entre *mid* et *high single digit*.

1.5.4 Accord de Licence Orega

Conformément à son accord de licence conclu avec Orega Biotech SAS (« Orega Biotech »), la Société a acquis auprès d'Orega Biotech une licence exclusive des droits de propriété intellectuelle de son programme d'inhibiteurs de point de contrôle anti-CD39. Au 31 décembre 2018, la Société avait versé un montant total de 1,8 million d'euros à Orega Biotech pour l'acquisition de ces droits de propriété intellectuelle, et en juin 2019, la Société a versé 7 millions d'euros à Orega Biotech à la suite de l'accord de collaboration et d'option portant sur IPH5201, signé le 22 octobre 2018 avec AstraZeneca. La Société pourrait également être tenue de verser à Orega Biotech jusqu'à un montant additionnel de 51,5 millions d'euros au total lors de la réalisation de certaines étapes de développement et réglementaires. Enfin, en fonction des conclusions obtenues sur les droits de propriété intellectuelle détenus par Orega Biotech sur certains brevets dans le cadre de l'accord portant sur IPH5201 conclu avec AstraZeneca, la Société pourrait être tenue de verser un pourcentage des revenus issus d'une sous-licence, dont le taux varierait entre *mid single digit* et *low teen*.

1.6 Propriété intellectuelle

Le succès commercial de la Société dépend en partie de l'obtention et du maintien des brevets, du secret commercial, et autres éléments de propriété intellectuelle et de protection de la propriété de sa technologie, des médicaments et candidats-médicaments existants et à venir et des techniques de leur développement et de leur fabrication. La Société ne peut être certaine que les brevets seront autorisés suite à ses demandes de brevets en cours ou tout autres demandes de brevets qu'elle pourrait soumettre à l'avenir, de même la Société ne peut être certaine que ses brevets existants ou tout autre brevet qui pourrait lui être accordé à l'avenir seront suffisants pour protéger sa technologie ou ne pourront être contestés, invalidés ou contournés. Le succès de la Société dépend également de sa capacité à conduire ses activités sans porter atteinte, détourner ou violer tout brevet, droit de propriété intellectuelle ou droits de propriété de tiers.

La Société, dans certaines circonstances, s'appuie sur son secret commercial pour protéger sa technologie. Cependant, les secrets commerciaux peuvent être difficiles à protéger. La Société cherche à protéger ses secrets commerciaux, en partie, par la mise en place d'accords de confidentialité avec ses employés, consultants, conseils scientifiques et cocontractants. Ces accords pourraient ne pas apporter une protection suffisante ou pourraient être violés, et la Société pourrait ne pas avoir de moyens appropriés pour remédier à cette violation. La Société cherche également à préserver l'intégrité et la confidentialité de ses données et secrets commerciaux en maintenant une sécurité physique de ses locaux, ainsi qu'une sécurité physique et électronique de ses systèmes de technologies de l''information. En dépit de ces mesures, ces accords et systèmes pourraient être violés et la Société pourrait ne pas avoir de moyens appropriés pour remédier à ces violations. De plus, les secrets commerciaux de la Société pourraient devenir connus, ou découverts de façon indépendante, par des concurrents, ou mal utilisés par des collaborateurs à qui la Société a transmis l'information. Malgré les mesures en place pour protéger la propriété intellectuelle de la Société, les tiers non autorisés pourraient tenter de copier des caractéristiques de nos candidats-médicaments ou obtenir, ou utiliser de

l'information que la Société considère comme propriétaire. Ainsi, la Société pourrait ne pas être capable de protéger suffisamment ses secrets commerciaux et son information propriétaire. S'il arrivait que les employés, consultants, cocontractants ou partenaires de la Société utilisent de l'information propriétaire détenue par des tiers dans le cadre de leurs activités au sein de la Société, des poursuites pourraient être menées au titre des droits en relation ou résultant du savoir-faire et des inventions de la Société. Pour plus d'informations sur les risques liés à la propriété intellectuelle, se référer au paragraphe 1.9.5 « Risques liés à aux droits de propriété intellectuelle » de la section 9 « Environnement réglementaire » du présent document d'enregistrement universel.

1.6.1 Brevets

La Société dépose des demandes de brevets pour protéger ses candidats-médicaments, les procédés techniques et les procédés utilisés pour préparer ses candidats-médicaments, les composés ou molécules contenus dans ces produits-candidats et les méthodes de traitement médical. La Société détient également des licences sur des brevets détenus par des tiers, des partenaires académiques ou d'autres sociétés de son domaine.

1.6.1.1 Moxetumomab pasudotox-tdfk (Lumoxiti)

Au 30 juin 2019, les principaux droits de propriété intellectuelle relatifs à Lumoxiti sont sous licence d'AstraZeneca. Ces droits comprennent le brevet américain n° 10 072 083 qui couvre la composition de la matière de Lumoxiti et son équivalent européen EP 2 613 857 B1 qui couvre la fabrication de Lumoxiti. Ces brevets ont une date d'expiration statutaire en 2031, sans tenir compte de l'ajustement de la durée du brevet ou de sa prolongation éventuelle.

1.6.1.2 Monalizumab/IPH22

Au 30 juin 2019, les principaux droits de propriété intellectuelle liés au composé monalizumab sont sous licence de Novo Nordisk A/S et comprennent les brevets américains n° 8 206 709 et 8 901 283, les brevets européens EP 2 038 306 B1 et EP 2 426 150 B1, ainsi que des brevets équivalents dans certains autres pays. Ces brevets couvrent la composition de la matière de monalizumab et ont une date d'expiration statutaire en 2027, sans compter l'ajustement de la durée des brevets ou toute prolongation éventuelle de leur durée.

1.6.1.3 IPH4102/Anti-KIR3DL2

Au 30 juin 2019, les principaux droits de propriété intellectuelle liés à IPH4102 sont détenus exclusivement par la Société. Ces droits comprennent le brevet américain n° 10 280 222, la demande de brevet européen EP 3 116 908 B1 et les demandes de brevet équivalentes dans certains autres pays. Ces brevets et demandes de brevet couvrent la composition de la matière d'IPH4102, et ces brevets ont, et tous les brevets qui seront délivrés à la suite de ces demandes auront, une date d'expiration statutaire en 2035, sans compter l'ajustement de la durée des brevets ou toute prolongation éventuelle de leur durée.

1.6.1.4 IPH5401/Anti-C5aR

Au 30 juin 2019, les principaux droits de propriété intellectuelle liés à IPH5401 sont sous licence de Novo Nordisk A/S et comprennent les brevets américains n° 8 613 926, 8 846 045 et 10 323 097, le brevet européen EP 2 718 322 B1 et ses brevets équivalents et les demandes de brevets déposées dans certains autres pays. Ces brevets et demandes de brevet couvrent la composition de matière d'IPH5401. Ces brevets ont, et tous les brevets qui seront délivrés à la suite de ces demandes auront, une date d'expiration statutaire en 2032, sans compter l'ajustement de la durée des brevets ou toute autre prolongation de leur durée.

1.6.1.5 IPH5201/Anti-CD39

Au 30 juin 2019, les principaux droits de propriété intellectuelle liés à IPH5201 sont détenus exclusivement par la Société et comprennent une demande de brevet non provisoire aux États-Unis. Si un brevet couvrant IPH5201 est délivré à la suite de cette demande, la date d'expiration statutaire serait en 2039, sans compter l'ajustement de la durée du brevet ou toute prolongation éventuelle de sa durée.

La durée des brevets individuels dépend de la durée légale des brevets dans les pays où ils ont été obtenus. Dans la plupart des pays, y compris les États-Unis, la durée du brevet est de 20 ans à compter de la première date de dépôt d'une demande de brevet non provisoire ou de son équivalent étranger dans le pays applicable. Aux États-Unis, la durée d'un brevet peut, dans certains cas, être prolongée au moyen d'un ajustement de la durée du brevet, compensant ainsi les retards administratifs de l'*United States Patent and Trademark Office* (« USPTO ») dans l'examen et la délivrance d'un brevet. La durée du brevet peut être raccourcie si un brevet est rejeté en fin de vie pour un brevet de propriété commune ou un brevet nommant un inventeur commun et ayant une date d'expiration antérieure. Aux États-Unis, un brevet peut également être admissible à une prolongation limitée de durée de validité, en vertu de la Loi de 1984 sur la concurrence en matière de prix des médicaments et le rétablissement de la durée des brevets, également appelée « amendements Hatch-Waxman ». Les amendements Hatch-Waxman autorisent une prolongation de la durée du brevet pouvant aller jusqu'à cinq ans, en contrepartie de la perte de la durée du brevet au cours du processus d'examen réglementaire de la FDA. La prolongation de la durée d'un brevet ne peut pas prolonger la durée restante d'un brevet au-delà d'un total de 14 ans à compter de la date d'approbation du produit. Un seul brevet en vigueur pour chaque période d'examen réglementaire peut être prolongé. Seules les revendications couvrant le médicament approuvé, une méthode pour l'utiliser ou une méthode pour le fabriquer peuvent être prolongées.

1.6.2 Marques déposées

La Société détient la marque INNATE PHARMA aux États-Unis, en Australie et en Europe (marque communautaire de l'UE) et la marque INNATE en Europe (marque communautaire de l'UE), ainsi que la marque Lumoxiti et une marque figurative associée au produit Lumoxiti aux Etats-Unis, en Europe, (marque communautaire de l'UE) et dans d'autres pays à travers le monde.

5.2 Renumérotation des paragraphes 1.7 « Investissements et propriétés immobilières » et 1.10 « Déclaration de performance extra-financière – Rapport de responsabilité sociétale de l'entreprise » du Document de Référence 2018

Le paragraphe 1.7 « Investissements et propriétés immobilières » du Document de Référence 2018 est renuméroté 1.8 et le paragraphe 1.10 « Déclaration de performance extra-financière – Rapport de responsabilité sociétale de l'entreprise » du Document de Référence 2018 est renuméroté 1.11.

5.3 Actualisation du paragraphe 1.10.2 « Environnement » du Document de Référence 2018

La première phrase du paragraphe 1.10.2 « Environnement » du Document de Référence 2018 est remplacée par la phrase suivante :

Du fait de son activité (recherche et développement de candidat-médicaments et commercialisation d'un médicament autorisé), Innate Pharma juge son impact environnemental faible.

SECTION 6. STRUCTURE ORGANISATIONNELLE

Les informations relatives à la structure organisationnelle de la Société figurent au paragraphe 4.5 « Informations sur les participations » du Document de Référence 2018.

SECTION 7. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT

Outre les informations figurant dans le rapport financier semestriel au 30 juin 2019 (le « Rapport Financier Semestriel ») annexé au présent document d'enregistrement universel, le paragraphe 3.1 « Examen de la situation financière et du résultat de la Société » du Document de Référence 2018 est actualisé comme suit :

7.1 Actualisation du paragraphe 3.1.1.1 « Evènement significatif de la période » du Document de Référence 2018

Le paragraphe 3.1.1.1 « Evènement significatif de la période » du Document de Référence 2018 est renommé « Principaux contrats et évènements significatifs de la période » et remplacé par les paragraphes suivants :

Le 23 octobre 2018, la Société a annoncé la signature d'un ensemble d'accords avec AstraZeneca. Ces accords élargissent la collaboration existante, visant à accélérer le développement du portefeuille en oncologie de chacune des parties et à donner plus rapidement accès aux patients à de nouvelles options thérapeutiques. Dans le cadre de ces accords, Innate prend en licence les droits commerciaux aux États-Unis et en Europe de Lumoxiti, un traitement contre la leucémie à tricholeucocytes développé par AstraZeneca et récemment approuvé par la FDA (paiement initial de 50 millions de dollars USD). AstraZeneca obtiendra l'intégralité des droits en oncologie de l'anticorps humanisé « first-in-class » anti-NKG2A, monalizumab, étendant le partenariat initialement annoncé en 2015 (paiement de 100 millions de dollars USD). AstraZeneca acquiert également une option sur IPH5201, un anticorps ciblant CD39 (paiement initial de 50 millions de dollars USD), ainsi que sur quatre actifs précliniques du portefeuille d'Innate (paiement initial de 20 millions de dollars). Les principaux impacts de ces accords sont présentés ci-dessous. AstraZeneca est également entré au capital à hauteur de 9,8% par le biais de l'émission de 6 260 500 d'actions nouvelles au prix de 10€ par action.

Accord de licence Lumoxiti conclu avec AstraZeneca

En octobre 2018, la Société a acquis auprès d'AstraZeneca une licence exclusive sur certains brevets et savoir-faire, pour développer, fabriquer et commercialiser Lumoxiti pour tous usages, chez l'homme et chez l'animal, aux États-Unis, dans l'Union Européenne et en Suisse. Au titre de ce contrat, AstraZeneca est tenue d'apporter son soutien pour assurer la poursuite du développement et la commercialisation de Lumoxiti dans l'Union Européenne et en Suisse, préalablement à son approbation, ainsi que d'assurer la poursuite de la commercialisation de Lumoxiti aux États-Unis pour une période déterminée. La Société doit prendre en charge toute la commercialisation de Lumoxiti d'ici le milieu de l'année 2020. Au titre de cet accord, la Société était tenue de verser un paiement initial de 50 millions de dollars (43,8 millions d'euros), ce qu'elle a fait en janvier 2019, ainsi que des paiements d'étapes commerciales et réglementaires, pouvant s'élever jusqu'à 25 millions de dollars au total. La Société remboursera à AstraZeneca les frais de développement, de production et de commercialisation qu'elle aura engagés pendant la période de transition, sous réserve de certaines limites pour l'exercice clos le 31 décembre 2019.

Accord de licence IPH5401 conclu avec Novo Nordisk A/S

En juillet 2017, la Société a signé un accord de licence exclusive avec Novo Nordisk A/S concernant IPH5401. Au titre de cet accord, Novo Nordisk A/S lui a accordé une licence exclusive mondiale pour développer, fabriquer et commercialiser des produits pharmaceutiques contenant ou comprenant un anticorps anti-C5aR, dont IPH5401. La Société a versé à Novo Nordisk A/S un paiement initial de 40 millions d'euros, dont 37,2 millions versés en actions nouvelles de la Société et 2,8 millions en numéraire. La Société est tenue de verser des paiements d'étapes de développement, règlementaires et commerciales jusqu'à un total de 370 millions d'euros et des redevances sur ventes nettes dont le taux varie entre *low double-digit et low-teen*.

Accord de collaboration IPH5401 conclu avec AstraZeneca

Le 1er janvier 2018, la Société a conclu un accord de collaboration relatif à des essais cliniques avec AstraZeneca en vue de sponsoriser un essai clinique de Phase I/II (STELLAR-001) visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité du durvalumab, un inhibiteur de point de contrôle anti-PD-L1, en association avec IPH5401, utilisé pour le traitement des patients présentant certaines tumeurs solides. La Société est le sponsor de l'essai et les coûts sont répartis à égalité entre elle et AstraZeneca. Cet accord de collaboration est un accord non exclusif et n'inclut aucun droit de licence sur IPH5401 au profit d'AstraZeneca.

Accord de licence monalizumab conclu avec Novo Nordisk A/S

Le 5 février 2014, la Société a acquis l'intégralité des droits de développement et de commercialisation pour monalizumab auprès de Novo Nordisk A/S. Novo Nordisk A/S a reçu 2 millions d'euros en numéraire et 600 000 actions ordinaires d'Innate Pharma, à un prix de 8,33€ par action (5 millions d'euros) et est éligible à des paiements d'étapes règlementaires pour un montant total de 20 millions d'euros et à des redevances assises sur les ventes dont le taux varie entre *mid-to-high single digits*. L'accord avec Novo Nordisk A/S prévoyait un paiement supplémentaire en cas d'accord d'out-licensing. En

conséquence, à la suite de l'accord signé avec AstraZeneca en avril 2015 tel que décrit ci-dessous, la Société a versé à Novo Nordisk A/S un montant supplémentaire de 6,5 millions d'euros. De plus, à la suite de la levée par AstraZeneca de son option en octobre 2018, Novo Nordisk A/S a reçu un deuxième et dernier paiement additionnel de 15 millions de dollars (13,1 millions d'euros), comptabilisé en dette au 31 décembre 2018 et payé en février 2019. Ces montants supplémentaires ont été ajoutés à la valeur nette comptable de l'actif incorporel et sont amortis selon le même plan d'amortissement que le paiement initial de 7 millions d'euros comptabilisé en 2014. La valeur nette comptable de la licence s'élève à 12,7 millions d'euros au 31 décembre 2018.

Exercice de l'option monalizumab par AstraZeneca

Dans le cadre des contrats de co-développement et d'option signés avec AstraZeneca en 2015, la Société a accordé à AstraZeneca une licence exclusive (sous réserve de certaines exclusions) sur certains de ses brevets et de son savoir-faire pour développer, fabriquer et commercialiser des produits sous licence, dont monalizumab, dans le domaine du diagnostic, de la prévention et du traitement des cancers. La Société a également accordé à AstraZeneca une licence mondiale, non exclusive, sur certains de ses autres brevets pour développer, fabriquer et commercialiser des produits sous licence, dont monalizumab, dans le domaine du diagnostic, de la prévention et du traitement des cancers.

En juin 2015, la Société a reçu un paiement initial de 250 millions de dollars au titre de ces contrats, dont 100 millions de dollars lui ont été versés à titre de paiement initial au titre du contrat de co-développement, et 150 millions de dollars au titre du contrat d'option. A la suite de la levée par AstraZeneca de son option au titre de ce contrat, la Société a reçu un paiement de 100 millions de dollars en janvier 2019.

A la suite de l'exercice de son option, AstraZeneca est devenu le principal responsable du développement des produits sous licence et doit mettre en œuvre les efforts commerciaux raisonnables pour développer, obtenir l'autorisation réglementaire nécessaire et commercialiser chaque produit sous licence sur certains marchés majeurs.

En plus du paiement initial et du paiement perçu au titre de la levée de l'option par AstraZeneca, la Société est éligible à recevoir jusqu'à 925 millions de dollars au total, conditionnés par la réalisation de certaines étapes de développement et réglementaires (500 millions de dollars) ainsi que la réalisation de certaines étapes commerciales (425 millions de dollars). La Société est également éligible à des redevances sur les ventes nettes des produits sous licence hors Europe dont le taux varie entre *low double-digit* et *mid-teen*. Le 31 juillet 2019, la Société a notifié à AstraZeneca sa décision de co-financer un futur programme de développement clinique de Phase III de monalizumab. La Société est tenue de co-financer 30% de la Phase III des essais cliniques des produits sous licence, sous réserve d'un plafond global, afin de recevoir 50% des profits (ou d'absorber 50% des pertes) en Europe.

La Société peut choisir de ne pas effectuer ce co-financement, auquel cas elle perdrait la possibilité de co-promouvoir les produits sous licence dans certains pays européens au titre de cet accord et son droit de recevoir 50% de ces profits et les ventes en Europe seraient, à la place, prises en compte dans les ventes nettes servant à calculer les redevances et les

paiements d'étapes qui lui sont dus. De plus, les paiements d'étapes de la Phase III et les paiements d'étapes réglementaires qui pourraient lui être dus seraient réduits et AstraZeneca deviendrait responsable de la promotion des produits sous licence dans le monde entier, sous réserve de la possibilité pour la Société de, néanmoins, co-promouvoir des produits sous licence dans certains pays Européens.

Si la Société choisit de ne pas faire de co-promotion, la part des bénéfices de la Société en Europe serait réduite d'un certain pourcentage, ne dépassant pas environ 5%.

Accord de collaboration et d'option IPH5201 conclu avec AstraZeneca

En octobre 2018, Innate Pharma a signé un accord de collaboration et un contrat d'option avec AstraZeneca pour le co-développement et la co-commercialisation d'IPH5201. Au titre de ce contrat, AstraZeneca a versé à la Société un paiement initial de 50 millions de dollars (26 millions de dollars versés en octobre 2018 et 24 millions de dollars versés en janvier 2019), et est tenue de lui verser des paiements d'étapes de développement à court pouvant aller jusqu'à 10 millions de dollars.

Au moment de la levée de son option, AstraZeneca est tenue de verser un montant de 25 millions de dollars. La Société est ensuite éligible à recevoir jusqu'à 800 millions de dollars de paiements d'étapes de développement et règlementaires (300 millions de dollars) et de commercialisation (500 millions de dollars). La Société est également éligible à des redevances sur les ventes nettes hors Europe d'IPH5201 (dont le taux varie entre *high-single digit* et *mid-teen*), ou pour d'autres types de produits sous licence, à des redevances sur les ventes nettes (dont le taux varie entre *mid-single digit* et *low-double digit*). Les redevances qui sont dues à la Société aux termes de l'accord peuvent être réduites dans certaines circonstances, comme la perte de l'exclusivité ou le manque de protection de la propriété intellectuelle. La Société a la possibilité de co-financer 30% des frais de développement partagés liés aux essais cliniques de la Phase III afin d'acquérir des droits de co-promotion et de partager 50% des profits et pertes des produits sous licence en Europe. Si la Société choisit de ne pas prendre à sa charge ces obligations de co-financement, son droit de partager 50% des profits et des pertes en Europe et son droit de co-promotion dans certains pays européens seront, entre autres choses, perdus et seront remplacés par des redevances sur les ventes nettes réalisées, aux taux applicables en dehors de l'Europe. De plus, certains paiements d'étapes qui pourraient lui être dus seraient réduits.

La Société a constaté en revenu 15,6 millions d'euros au titre de cet accord sur l'exercice clos le 31 décembre 2018 et a également été remboursée par AstraZeneca pour certains frais de recherche et développement liés à IPH5201 durant la période de 2018 couverte par l'accord d'option.

Accord de licence conclu avec Orega Biotech

Conformément à son accord de licence conclu avec Orega Biotech SAS (« Orega Biotech »), la Société a acquis auprès d'Orega Biotech une licence exclusive sur les droits de propriété intellectuelle de son programme d'inhibiteur de point de contrôle anti-CD39. Au 31 décembre 2018, la Société avait versé un montant total de 1,8 million d'euros à Orega Biotech pour l'acquisition de ces droits de propriété intellectuelle et, en juin 2019, la

Société a versé 7 millions d'euros à Orega Biotech à la suite de l'accord de collaboration et d'option sur IPH5201 signé le 22 octobre 2018 avec AstraZeneca.

La Société pourrait également être tenue de verser à Orega Biotech des paiements d'étapes de développement et réglementaires supplémentaires pouvant aller jusqu'à 51,5 millions d'euros au total. La Société pourrait être aussi redevable de paiements sur les revenus de sous-licence qu'elle recevra en vertu de son accord relatif à IPH5201 conclu avec AstraZeneca. Le taux de ces paiements varie entre *mid-single digit* et *low-teen* selon la détermination de la portée des droits de propriété intellectuelle d'Orega Biotech.

Accord d'option pour quatre actifs précliniques conclu avec AstraZenaca

En octobre 2018, la Société a accordé à AstraZeneca quatre options exclusives qui peuvent être exercées jusqu'à l'obtention de l'*Investigational New Drug* (IND), permettant à AstraZeneca d'obtenir une licence mondiale, exclusive et donnant droit à des redevances, sur certains de ses brevets et savoir-faire relatifs à certains programmes précliniques de la Société, pour développer et commercialiser ces produits dans tous les domaines d'utilisation. Au titre de cet accord, AstraZeneca a versé à la Société un paiement initial de 20 millions de dollars (17,5 millions d'euros) en octobre 2018. Ce paiement a été enregistré en passifs de contrats dans les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018 et le restera, jusqu'au plus tôt de la levée ou de l'expiration de chaque option.

A la levée de chacune des quatre options, la Société recevrait un paiement de 35 millions de dollars, et serait éligible à des paiements d'étapes de développement et règlementaires (320 millions de dollars) et commerciales (500 millions de dollars) et à des redevances sur ventes nettes du produit concerné, dont le taux varie entre *mid-single digit* et *mid-teen*. Les redevances dues pourraient être réduites dans certaines circonstances, notamment en cas de perte d'exclusivité, de manque de protection de la propriété intellectuelle ou en fonction de la nature spécifique du principe actif du produit concerné. En outre, la Société aurait le droit de co-financer certains frais de développement afin d'obtenir une participation aux bénéfices et aux pertes en Europe. Si la Société choisit de co-financer ces coûts de développement, elle aura également le droit de co-promouvoir les produits en Europe.

Investissement d'AstraZeneca au capital d'Innate Pharma

La Société a encaissé un paiement de 62,6 millions d'euros en octobre 2018 consécutivement à l'acquisition, par AstraZeneca, de 9,8% du capital d'Innate par le biais de l'émission de 6 260 500 actions nouvelles, émises au prix de 10€/action.

7.2 Actualisation du paragraphe 3.1.1.2 « Note sur le changement de norme comptable au cours de la période » du Document de Référence 2018

Le paragraphe 3.1.1.2 « Note sur le changement de norme comptable au cours de la période » du Document de Référence 2018 est remplacé par le paragraphe suivant :

Au 1er janvier 2018, la norme IFRS 15 *Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients*, ou IFRS 15, est devenue d'application obligatoire.

IFRS 15 remplace IAS 11 *Contrats de construction*, IAS 18 *Produits des activités ordinaires*, et leurs interprétations, et modifie le traitement comptable de l'accord conclu par Innate Pharma avec AstraZeneca sur monalizumab. En application d'IFRS 15, la quote-part de la Société dans le co-financement des frais de recherche et de développement engagés par AstraZeneca n'est plus comptabilisée comme frais de recherche et de développement, mais est déduite du montant du paiement initial que la Société a reçu à la signature de l'accord, qui est enregistré en Revenus des accords de collaboration et licences au cours du contrat. Le montant de l'obligation de co-financement est maintenant constaté comme une dette sur collaboration et n'est plus comptabilisé comme un revenu différé. Lorsque la dette sur collaboration est libellée dans une devise étrangère, ce qui est le cas dans le contexte de cet accord, elle est convertie à chaque date de clôture au taux de change de clôture, ce qui génère des gains ou des pertes de change dans le compte de résultat consolidé de la Société.

La dette sur collaboration a évolué comme suit au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2018 (en milliers d'euros) :

Au 31 décembre 2017, tel que publié	**-**
Retraitement lié à la première application d'IFRS 15	44 751
Au 1er janvier 2018, retraité d'IFRS 15	**44 751**
Ajouts	-
Déductions	(13 095)
Au 31 décembre 2018	**31 656(1)**

(1) Dont 20 987 de part courante et 10 669 de part non courante.

Innate Pharma a opté pour l'approche rétrospective simplifiée sans mesure de simplification autorisée par IFRS 15. Par conséquent, l'information comparative relative à l'exercice précédent n'est pas retraitée et l'incidence cumulative de la première application d'IFRS 15 est présentée comme un ajustement des capitaux propres d'ouverture au 1er janvier 2018. La première application de l'IFRS 15 a donc une incidence sur la comparabilité des revenus des accords de collaboration et licences et des frais de recherche et développement entre les exercices clos respectivement les 31 décembre 2018 et 2017.

Depuis le 1er janvier 2018, les accords sont analysés selon la norme IFRS 15. Pour les contrats relatifs à monalizumab et à IPH5201, la Société a estimé que la licence n'est pas distincte des services de recherche et développement puisque ces services augmentent l'utilité de la licence. Par conséquent, le prix estimé de la transaction est réparti sur la période au cours de laquelle la Société s'est engagée à fournir des services à AstraZeneca en fonction du pourcentage d'avancement des coûts à engager et les paiements initiaux non remboursables reçus sont différés et comptabilisés en revenus sur la durée des services.

Un paiement variable ne peut être inclus dans le prix estimé de la transaction que s'il est hautement probable que le revenu qui lui est lié ne donnera pas lieu ultérieurement à un ajustement à la baisse du montant cumulatif du revenu comptabilisé. Compte-tenu du niveau d'incertitude des résultats des études précliniques et des essais cliniques ainsi que des décisions relatives aux autorisations réglementaires, les paiements en question sont exclus du prix de la transaction tant que l'événement déclencheur n'est pas certain. Lorsque l'événement déclencheur se produit, le paiement d'étape correspondant est ajouté au prix

de la transaction et le revenu est constaté en fonction du pourcentage de réalisation des services.

Lorsqu'un contrat de collaboration accorde au partenaire une option d'acquérir une licence, la Société estime la date de début du transfert du contrôle de la licence. Selon le cas, la comptabilisation du revenu commence à la date du contrat, le paiement relatif à la levée de l'option étant donc considéré comme un paiement variable, ou la comptabilisation du revenu est différée jusqu'à l'exercice ou l'expiration de l'option.

De plus, au titre des accords conclus avec AstraZeneca concernant IPH5201 et IPH5401, la Société est remboursée de certains de ses coûts internes et externes. Elle comptabilisera ces remboursements en revenu dans son compte de résultat consolidé lorsque les coûts en question sont engagés.

La comptabilisation des revenus des accords de collaboration et des licences implique d'importants jugements et estimations de la part de la direction. Voir la note 2.w du paragraphe 3.3.1 « Comptes consolidés au 31 décembre 2018 » du présent Document de référence.

Avant 2018, le revenu était comptabilisé conformément à IAS 18, ce qui implique que les montants de revenu pour les exercices clos aux 31 décembre 2018 et 2017 dans les états financiers consolidés audités ont été comptabilisés selon des principes comptables différents.

7.3 Actualisation du paragraphe 3.1.1.3.1 « Produits opérationnels » du Document de Référence 2018

L'introduction du paragraphe 3.1.1.3.1 « Produits opérationnels » du Document de Référence 2018 est remplacée par le paragraphe suivant :

Les produits opérationnels de la Société proviennent des revenus des accords de collaboration et de licence et du financement public de dépenses de recherche. Ils se sont élevés à 44,0 millions d'euros et 94,0 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2017 et 2018, selon la répartition suivante :

Exercice clos au 31 Décembre	**2018**	**2017**
	(en milliers d'euros)	
Revenus des accords de collaboration et de licence	79 892	32 631
Financements publics de dépenses de recherche	14 060	11 402
Produits opérationnels	**93 952**	**44 033**

7.4 Actualisation du paragraphe 3.1.1.3.1. a) « Revenus des accords de collaboration et de licence » du Document de Référence 2018

Le paragraphe 3.1.1.3.1. a) « Revenus des accords de collaboration et de licence » du Document de Référence 2018 est remplacé par le paragraphe suivant :

Les revenus des accords de collaboration et de licence se sont élevés à 79,9 millions d'euros pour l'exercice 2018, contre 32,6 millions d'euros pour l'exercice 2017. Ces

revenus proviennent quasi exclusivement des accords signés avec AstraZeneca en avril 2015 et octobre 2018.

Le tableau suivant présente les revenus des accords de collaboration et de licence :

(en milliers d'euros)	2018	2017
Paiements reçus des accords de collaboration		
Accord monalizumab	*61 546*	*32 346*
Accord IPH5201	*15 632*	-
Paiements reçus des accords de collaboration	77 178	32 346
Refacturation des frais de R&D (accords IPH5201 et IPH5401)	2 242	-
Ecarts de change sur accords de collaboration et de licence	465	272
Autres	7	13
Revenus des accords de collaboration et de licence	**79 892**	**32 631**

AstraZeneca – Monalizumab

Le montant reconnu en revenu s'est élevé à 32,3 et 61,5 millions d'euros au titre des exercices 2017 et 2018. L'évolution est principalement liée à (i) l'exercice de l'option par AstraZeneca en octobre 2018 ayant généré un revenu de 32 millions d'euros, et (ii) une augmentation de 18,3 millions des revenus reconnus sur la période sur la base de l'avancement des travaux, partiellement compensé par (iii) l'impact négatif de l'application d'IFRS 15 sur le revenu, à hauteur de 21 millions pour l'année 2018. L'état d'avancement a été évalué sur la base des coûts reconnus par rapport aux coûts totaux estimés pour ces études. Au 31 décembre 2018, le montant non reconnu en revenu s'élève à 104,9 millions d'euros, dont 54,2 millions d'euros en « Passifs de contrats courants » et 50,7 millions d'euros en « Passifs de contrats non courants ».

AstraZeneca – IPH5201

Le montant de revenu s'est élevé à 15,6 millions d'euros au titre de l'exercice 2018 contre un montant nul au titre de l'exercice 2017. Ce revenu correspond à la reconnaissance partielle du paiement initial de 50 millions de dollars reçu d'AstraZeneca en octobre 2018, déterminé sur la base de l'avancement des services. Au 31 décembre 2018, le montant non reconnu en revenu s'élève à 27,9 millions d'euros, et est comptabilisé en « Passif de contrats courants ».

Refacturation des frais de recherche et développement

Le revenu de la facturation des frais de recherche et développement pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 s'élève à 2,2 millions d'euros, contre un revenu nul pour l'exercice clos le 31 décembre 2017.

En application des accords avec AstraZeneca, les frais de recherche et développement relatifs à IPH5401 sont partagés à parts égales entre la Société et AstraZeneca, et les fraos de recherche et développement relatifs à IPH5201 sont entièrement à la charge d'AstraZeneca, ce qui donne lieu à des facturations régulières.

7.5 Actualisation du paragraphe 3.1.1.3.2 « Analyse par fonction des charges opérationnelles » du Document de Référence 2018

Le paragraphe 3.1.1.3.2 « Analyse par fonction des charges opérationnelles » du Document de Référence 2018 est remplacé par le paragraphe suivant :

Le tableau ci-dessous analyse les charges opérationnelles par fonction pour les exercices clos au 31 décembre 2017 et 2018 :

Exercice clos le 31 décembre (en milliers d'euros)	2018	2017
Dépenses de recherche et développement	(69 555)	(67 000)
Frais généraux	(18 142)	(17 015)
Total des charges opérationnelles	**(87 697)**	**(84 015)**

Les **dépenses de recherche et de développement** comprennent essentiellement les frais de personnel affectés à la recherche et au développement (y compris le personnel affecté aux travaux menés dans le cadre des accords de collaboration et de licence), les coûts de sous-traitance, les achats de matériels (réactifs et autres consommables) et de produits pharmaceutiques.

Les frais de recherche et de développement de la Société pour les périodes présentées se rapportent principalement aux activités de ses programmes monalizumab, IPH4102 et IPH5401.

Les frais de recherche et de développement sont ventilés comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

Exercice clos au 31 Décembre	2018	2017
	(en milliers d'euros)	
Monalizumab(1)	8 794	15 992
IPH4102	15 019	14 750
IPH5401	9 883	333
Autres programmes précliniques	7 713	7 295
Lumoxiti(2)	1 094	———
Projets de découverte et autres	3 643	3 912
Total des frais de recherche et de développement direct	**46 146**	**42 282**
Charges de personnel (paiements fondés sur des actions inclus)	14 226	14 692
Autres charges	9 183	10 026
Charges de personnel et autres charges	**23 409**	**24 718**
Total des frais de recherche et de développement	**69 555**	**67 000**

(1) En raison de l'adoption de la norme IFRS 15 à compter du 1er janvier 2018, les charges liées à monalizumab n'incluent pas la quote-part de co-financement des travaux de recherche et développement de la Société réalisés par AstraZeneca, qui s'est élevée à 15,5 millions d'euros et est enregistrée en réduction du prix de la transaction, lequel doit être enregistré en revenu sur la base du pourcentage d'avancement.

(2) Les frais de recherche et développement relatifs à Lumoxiti correspondent principalement à la production de données supplémentaires à des fins réglementaires.

Les frais de recherche et développement ont augmenté de 2,6 millions d'euros, ou 3,8%, pour atteindre 69,6 millions d'euros au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2018, à comparer à 67,0 millions d'euros au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2017. L'augmentation s'explique principalement par : (i) une augmentation de 9,6 millions d'euros des charges liées à IPH5401 à la suite de l'acquisition des droits correspondants auprès de Novo Nordisk A/S en juin 2017, (ii) une augmentation de 8,3 millions d'euros des charges liées à l'avancement du programme monalizumab de la Société (hors impact de l'application d'IFRS 15), partiellement compensées par (iii) une diminution de 15,5 millions d'euros liée à l'impact de l'application d'IFRS 15.

Les frais généraux comprennent essentiellement les charges de personnel non affectées à la recherche et au développement ainsi que des coûts de prestations de services et honoraires se rapportant à la gestion et au développement de la Société. Les frais généraux se sont élevés respectivement à 17,0 et 18,1 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2017 et 2018. Les frais généraux ont représenté au total 20,7% et 20,3% du total des charges opérationnelles au titre des exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017. L'évolution des frais généraux entre 2017 et 2018 est analysée au paragraphe 3.1.1.3.3.

Innate Pharma prévoit que ses frais généraux augmenteront à mesure qu'accroîtront ses fonctions support pour répondre à l'augmentation prévue de ses activités de recherche et de développement et la commercialisation de Lumoxiti. La quote-part de la Société dans les charges d'exploitation de Lumoxiti est comptabilisée sur la ligne « Produits (charges) net(tes) provenant d'accords de distribution » car AstraZeneca a été, jusqu'à maintenant, responsable des activités de commercialisation. Toutefois, la Société s'attend à engager directement des charges d'exploitation liées à Lumoxiti au cours de l'exercice se clôturant le 31 décembre 2019 et au cours des exercices futurs, qui seront incluses dans les frais généraux. La Société prévoit également une augmentation des charges liées au fait d'être une société cotée aux États-Unis, y-compris les coûts liés au renforcement de ses fonctions support et à l'embauche de personnel supplémentaire, ainsi que de ses services d'audit, juridiques, réglementaires et fiscaux visant à assurer le respect des exigences requises par la cotation sur le Nasdaq et par la SEC, des primes d'assurance responsabilité des membres du Directoire et du Conseil de surveillance et ceux liés également aux relations avec les investisseurs.

7.6 Actualisation du paragraphe 3.1.1.3.3 « Analyse par nature des charges opérationnelles » du Document de Référence 2018

L'introduction du paragraphe 3.1.1.3.3 « Analyse par nature des charges opérationnelles » du Document de Référence 2018 est remplacée par le paragraphe suivant :

Le tableau ci-dessous analyse les charges opérationnelles par nature et réparties entre R&D et frais généraux pour les exercices clos au 31 décembre 2017 et 2018 :

Exercice clos au 31 Décembre (en milliers d'euros)	2018			2017		
	R&D	G&A	Total	R&D	G&A	Total
Coûts de sous-traitance	(42 327)	—	**(42 327)**	(37 996)	—	**(37 996)**
Achats consommés de matières, produits et fournitures	(3 819)	—	**(3 819)**	(4 287)	—	**(4 287)**
Charges de personnel autres que paiements en actions	(13 520)	(5 601)	**(19 121)**	(10 995)	(4 168)	**(15 163)**
Paiements en actions	(706)	(2 000)	**(2 707)**	(3 697)	(6 288)	**(9 985)**
Charges de personnel	*(14 226)*	*(7 601)*	***(21 828)***	*(14 692)*	*(10 456)*	***(25 148)***
Honoraires non scientifiques	—	(5 301)	**(5 301)**	(563)	(3 794)	**(4 357)**
Locations, maintenance et charges	(887)	(1 081)	**(1 968)**	(1 235)	(546)	**(1 781)**
Frais de déplacement et de congrès	(564)	(428)	**(992)**	(1 019)	(275)	**(1 294)**
Marketing, communication et relations	(119)	(399)	**(518)**	(122)	(527)	**(649)**
Honoraires de conseils scientifiques, médicaux et règlementaires	(349)	—	**(349)**	(844)	(1)	**(845)**
Autres achats externes	26	(337)	**(311)**	(228)	(459)	**(687)**
Amortissements et dépréciations	(6 709)	(693)	**(7 402)**	(4 068)	(328)	**(4 396)**
Coûts de propriété intellectuelle	(294)	(1 087)	**(1 380)**	(1 499)	—	**(1 499)**
Autres produits et charges, nets	(287)	(1 215)	**(1 502)**	(447)	(629)	**(1 076)**
Charges opérationnelles nettes	**(69 555)**	**(18 142)**	**(87 697)**	**(67 000)**	**(17 015)**	**(84 015)**

Le paragraphe 3.1.1.3.3. a) « Autres achats et charges externes » du Document de Référence 2018 est remplacé par le paragraphe suivant :

Les autres achats et charges externes ont représenté respectivement des montants de 47,6 millions d'euros et 51,8 millions d'euros au cours des exercices 2017 et 2018 et comprennent les coûts de sous-traitance, les honoraires non scientifiques, les locations, maintenance et charges, les frais de déplacement et de congrès, les frais de marketing, communication et relations publiques, les honoraires de conseil scientifiques, médicaux et règlementaires, et les autres achats externes.

Les coûts de sous-traitance incluent essentiellement les coûts des études de recherche (financement de recherches externes, notamment universitaires, développement du processus de fabrication, etc.), de développement préclinique (productions pilotes, études de tolérance et de pharmacologie, etc.) ou de développement clinique (administration des essais cliniques, etc.) sous-traitées à des tiers. La hausse du poste entre 2017 et 2018 (qui s'élève à 4,3 millions d'euros) résulte de l'accroissement et l'avancement du portefeuille de programmes précliniques et cliniques. Cette hausse a néanmoins été partiellement réduite par l'application d'IFRS 15, qui a entrainé la comptabilisation de la quote-part de co-financement des travaux de recherche et développement sur monalizumab réalisés par AstraZeneca (qui s'est élevée à 15,5 millions d'euros en 2018) en réduction du prix de la transaction (lequel est enregistré en revenu sur la base du pourcentage de réalisation au cours du contrat), alors qu'elle était enregistrée en charges de recherche et développement en 2017.

Les honoraires non scientifiques comprennent principalement des honoraires d'audit, de comptabilité, de fiscalité et d'avocats, ainsi que des honoraires de conseils liés à la stratégie et aux opérations de business development et aux frais de recrutement. Les honoraires non scientifiques comptabilisés en frais généraux ont augmenté de 1,5 million d'euros, ou 39,7%, pour atteindre 5,3 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2018, à

comparer à 3,8 millions d'euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017, principalement en raison de l'accord conclu par la Société avec AstraZeneca en octobre 2018.

Le poste de locations, maintenance et charges d'entretien se compose essentiellement des frais de maintenance des matériels de laboratoire et du bâtiment.

Les frais de déplacements et de congrès concernent essentiellement les frais de déplacements du personnel ainsi que des frais de participation à des congrès, notamment des congrès scientifiques, médicaux, financiers et de développement des affaires commerciales.

Les honoraires de conseil scientifique, médicaux, et réglementaires se composent essentiellement de frais facturés par des conseils extérieurs apportant à la Société leur concours dans la recherche et le développement de nos produits. Il s'agit également des honoraires versés aux membres de notre conseil scientifique.

Le paragraphe 3.1.1.3.3.b) « Charges de personnel » du Document de Référence 2018 est remplacé par le paragraphe suivant :

Les charges de personnel autres que les paiements en actions se sont élevés respectivement à 15,2 millions d'euros et 19,1 millions d'euros pour les exercices 2017 et 2018.

La proportion du personnel hors Comité exécutif affecté aux opérations de R&D par rapport au personnel total de la Société s'établit à 80% et 79% pour les exercices 2017 et 2018.

Le rapport charges de personnel (salaires et charges) sur effectif moyen (nombre moyen d'employés sur l'année) faisait ressortir un ratio annuel moyen de 88 et 99 milliers d'euros par employé pour les exercices 2017 et 2018. Cette hausse résulte des augmentations de salaire générale et individuelles, d'un pourcentage d'atteinte des objectifs collectifs servant de base au calcul du bonus collectif supérieur à l'année 2017 et d'un bonus exceptionnel versé à la suite de la signature des accords signés avec AstraZeneca en octobre 2018.

Les charges de personnel affecté à la R&D, y compris les paiements en actions des salariés et consultants de la Société, ont diminué de 0,5 million d'euros, soit 3,2%, pour atteindre 14,2 millions d'euros au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2018, contre 14,7 millions au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2017. Cette diminution correspond à l'impact cumulé de (i) la diminution de 3,0 millions d'euros des paiements en actions, partiellement compensée par (ii) l'augmentation de 2,8 millions d'euros des traitements et salaires, en lien avec l'évolution de l'effectif et des primes versées. Aux 31 Décembre 2018 et 2017, Innate Pharma comptait, respectivement, 154 et 147 salariés engagés dans les activités de recherche et développement.

Les charges de personnel non affecté à la R&D (y compris les paiements en actions) comprennent la rémunération versée aux salariés et consultants d'Innate Pharma, qui ont diminué de 2,9 millions d'euros, ou 27,3%, pour s'établir à 7,6 millions d'euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018, contre 10,5 millions d'euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017. Cette diminution résulte d'une baisse de 4,3 millions d'euros des paiements en actions, partiellement compensée par l'augmentation de 1,4 million d'euros

des salaires. Au 31 décembre 2018, la Société comptait 41 employés dans les fonctions générales et administratives, ce qui est stable par rapport au 31 décembre 2017.

7.7 Actualisation du paragraphe 3.1.1.3.4 « Produit (charge) net(tte) provenant d'accords de distribution » du Document de Référence 2018

Le paragraphe 3.1.1.3.4 « Produit (charge) net(tte) provenant d'accords de distribution » du Document de Référence 2018 est complété par le paragraphe suivant :

La commercialisation de Lumoxiti a démarré le 29 octobre 2018. Dans le contexte du lancement, une charge nette de 1,1 million d'euros a été comptabilisée en 2018, correspondant à la part revenant à la Société dans le produit des ventes de Lumoxiti net des charges administratives et commerciales.

L'intention de la Société est d'atteindre une exploitation commerciale à l'équilibre environ deux ans après sa prise en charge par la Société, mais sans que la Société ne donne aucune assurance à ce sujet.

7.8 Actualisation du paragraphe 3.1.1.3.5 « La commercialisation de Lumoxiti a démarré le 29 octobre 2018. Dans le contexte du lancement, une charge nette provenant d'accords de distribution de 1,1 million d'euros a été comptabilisée. Formation du résultat net » du Document de Référence 2018

Le paragraphe 3.1.1.3.5 est renommé « Formation du résultat net » et est remplacé par le tableau suivant :

Exercice clos le 31 décembre (en milliers d'euros)	2018	2017
Produits opérationnels	93 952	44 033
Charges opérationnelles	(87 697)	(84 015)
Produit (charge) net(te) provenant d'accords de distribution	(1 109)	-
Résultat opérationnel	5 146	(39 983)
Produits (charges) financiers, nets	(2 427)	(8 034)
Résultat avant impôts sur le résultat	2 718	(48 016)
Charge d'impôt sur le résultat	333	(368)
Résultat de l'exercice	3 049	(48 385)
(en € par action)		
— de base	0,05	(0,89)
— dilué	0,05	(0,89)

7.9 Actualisation du paragraphe 3.1.2 « Exposition aux variations de change » du Document de Référence 2018

Le paragraphe 3.1.2 « Exposition aux variations de change » du Document de Référence 2018 est remplacé par le paragraphe suivant :

La Société est exposée au risque de change inhérent à certaines dépenses exposées aux États-Unis, qui sont facturées en dollar US. La Société ne dispose pas pour le moment de revenus récurrents en euros, en dollars US ou toute autre monnaie. Au fur et à mesure que la Société accroît son développement, en particulier aux Etats-Unis, elle s'attend à être d'avantage exposée au risque de change.

Le revenu réalisé en dollars US représente approximativement 100% du revenu reconnu respectivement en 2018 et 2017. Les paiements réalisés en dollars US représentent approximativement 31.9% et 15.1% des paiements réalisés respectivement en 2018 et 2017.

Afin de couvrir ce risque, la Société a conservé en dollar US une partie des paiements reçus d'AstraZenecca en juin 2015 et janvier 2019.

La Société n'a pas recours à des instruments de couverture.

SECTION 8. TRESORERIE ET CAPITAUX

Outre les informations figurant dans le Rapport Financier Semestriel annexé au présent document d'enregistrement universel, le paragraphe 3.2 « Trésorerie et Capitaux » du Document de Référence 2018 est actualisé comme suit :

8.1 Actualisation du paragraphe 3.2.1 « Informations sur les capitaux de la Société, liquidités et sources de financement » du Document de Référence 2018

L'introduction du paragraphe 3.2.1 « Informations sur les capitaux de la Société, liquidités et sources de financement » du Document de Référence 2018 est complétée par le paragraphe suivant :

Depuis 2011, la Société a reçu de ses partenaires (dont Astra Zeneca) 475 millions de dollars (415,9 millions d'euros), hors souscriptions à des augmentations de capital. De plus, au 31 décembre 2018, Innate Pharma a reçu un total de 67,1 millions d'euros au titre du crédit d'impôts recherche.

8.2 Actualisation du paragraphe 3.2.1.2 « Financement par l'emprunt » du Document de Référence 2018

Le tableau figurant au paragraphe 3.2.1.2 « Financement par l'emprunt » du Document de Référence 2018 est remplacé par le tableau suivant :

Le tableau suivant résume les obligations contractuelles de la Société au 31 décembre 2018 :

	Moins d'un an	1 à 3 ans	3 à 5 ans	Plus de 5 ans	Total
	(en milliers d'euros)				
BPI France PTZI prêt sans intérêt	300	450	—	—	750
Location financement—opération immobilière[1]	927	418	—	—	1 345
Avance preneur—opération immobilière[2]	(160)	(74)	—	—	(234)
Location financement—Equipement	187	351	354	95	987
Emprunts—Equipement	54	108	111	99	372
Emprunts —Immeuble	40	188	205	867	1 300
Location—Immeuble "Le Virage"	308	385	—	—	693
Location—Véhicules	32	36	8	—	76
Total	**1 688**	**1 862**	**678**	**1 061**	**5 289**

(1) Location financement—opérations immobilières concernent principalement l'acquisition du siège social de la Société et de ses principaux laboratoires et sont présentées dans le tableau ci-dessus, nets des garanties en numéraire versées à Sogebail, le bailleur.

(2) Innate Pharma a versé une garantie à Sogebail au titre de son crédit-bail immobilier sous la forme d'un acompte. Cet acompte s'élevait à 0,2 million d'euros au 31 décembre 2018.

Par ailleurs, le paragraphe 3.2.1.2 « Financement par l'emprunt » du Document de Référence 2018 est complété par le paragraphe suivant :

3.2.1.2.5 Obligations contractuelles

Les montants des engagements figurant dans le tableau du paragraphe 3.2.1.2 concernent des contrats exécutoires et juridiquement contraignants qui contiennent toutes les conditions importantes, y compris les services fixes ou minimaux à recevoir, les conditions de prix fixes, minimum ou variables, et le calendrier approximatif des obligations figurant dans lesdits contrats. Le tableau ne comprend ni les obligations découlant de contrats que la Société peut annuler sans subir une pénalité importante, ni les obligations découlant de ses régimes d'avantages au personnel, qui s'élevaient à 3,7 millions d'euros au 31 décembre 2018. De plus, ce tableau n'inclut pas la partie non utilisée du prêt de l'emprunt immobilier d'un montant de 13,9 millions d'euros que la Société s'est engagée à utiliser intégralement avant le 30 août 2019.

Au 31 décembre 2018, Innate Pharma a des engagements d'achat non-résiliables pour un montant total de 7,2 millions d'euros avec diverses CMOs.

Dans le cadre de l'acquisition d'équipements scientifiques, la Société s'était engagée auprès d'un fournisseur à procéder à un minimum d'achats annuels de consommables. Au 31 décembre 2018, l'engagement s'élevait, en sa totalité, à 0,3 million d'euros sur une période allant de janvier 2019 à juin 2020.

De plus, la Société a certaines obligations au titre des dispositions de contrats de recherche, de collaboration et de licence qui l'obligent habituellement à prendre en charge toutes les dépenses liées à l'acquisition, à l'examen et aux procédures de prolongation des brevets, ainsi qu'à maintenir et à défendre les brevets et entraîneront des paiements d'étapes forfaitaires et de redevances sur ventes réalisées au profit du concédant. Le calendrier de ces paiements d'étapes dépend du moment de l'atteinte des étapes en question, ce qui ne peut pas être anticipé.

Innate Pharma a également signé des contrats d'option qui l'obligent à (i) prendre en charge toutes les dépenses liées à l'acquisition, l'examen et les procédures de prolongation des brevets, ainsi qu'à maintenir et à défendre les brevets, (ii) payer une somme forfaitaire au moment de la levée de l'option et (iii) si elle décide ultérieurement de lever l'option, verser au promettant des paiements d'étapes et des redevances sur ventes réalisées.

Enfin, la Société a signé certaines conventions avec des partenaires qui définissent les règles de copropriété et l'octroi de droits sur certains aspects de la propriété intellectuelle. Dans le cadre de ces contrats, elle prend généralement en charge toutes les dépenses liées aux procédures d'acquisition, d'examen et de prolongation des brevets et de toute procédure nécessaire au maintien et à la défense des brevets. De plus, ces accords exigent habituellement, en échange d'une licence portant sur les droits détenus par le copropriétaire, et selon certains jalons, des paiements d'étape et de redevances sur ventes réalisées. Par exemple, la Société pourrait être tenue de verser à Novo Nordisk A/S jusqu'à

20 millions d'euros à l'enregistrement du monalizumab et des redevances sur les ventes nettes de monalizumab (dont le taux varie entre *mid-to-high single digit*), et jusqu'à 370 millions d'euros au total de paiements d'étapes de développement, règlementaires et commerciales relatifs à IPH5401 et de redevances sur les ventes nettes d'IPH5401 dont le taux varie entre *low double-digit* et *low-teen*.

La Société pourrait également être tenue de verser à Orega Biotech des paiements d'étape de développement et réglementaires supplémentaires pouvant aller jusqu'à 51,5 millions d'euros au total. La Société pourrait aussi être redevable de paiements sur les revenus de sous-licence qu'elle recevra en vertu de son accord relatif à IPH5201 conclu avec AstraZeneca. Le taux de ces paiements varie entre *mid-single digit* et *low-teen* selon la détermination de la portée des droits de propriété intellectuelle d'Orega Biotech.

Enfin, la Société est tenue de verser à AstraZeneca jusqu'à 25 millions de dollars au total, de paiements d'étapes réglementaires et commerciales relatives à Lumoxiti et des redevances sur ventes nettes du Lumoxiti à des tiers (dont le taux est *low single digit*). Innate Pharma est également tenue de verser à Selexis SA, au titre d'IPH4102, IPH5201 et IPH5301, des paiements d'étapes de développement et règlementaires pouvant aller pour chaque produit jusqu'à 1,6 millions de francs suisses et jusqu'à 50 millions de francs suisses de paiements d'étapes commerciales ou alternativement des redevances sur les ventes nettes (dont le taux est *low single digit*).

8.3 Actualisation du paragraphe 3.2.2.2 « Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement » du Document de Référence 2018

Le paragraphe 3.2.2.2 « Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement » du Document de Référence 2018 est remplacé par le paragraphe suivant :

Les opérations de la Société sont en règle générale peu consommatrices d'investissement en actifs corporels, dans la mesure où elle sous-traite la majeure partie des activités de production et de validation à des tiers.

En 2008, la société a acquis son siège social et ses principaux laboratoires (voir section 3.2.1.2 du présent Document de référence) pour un investissement brut total de 6,8 millions d'euros.

Les investissements en autres actifs corporels sont essentiellement du matériel de laboratoire. Ces investissements correspondent à une politique de la Société de renouveler chaque année certains de ses matériels ainsi qu'investir dans des nouveaux matériels.

La Société loue dans le cadre de contrats de location simple une partie de son équipement informatique. Les décaissements afférents à ces postes sont donc comptabilisés en flux liés aux activités opérationnelles.

Les acquisitions et cessions d'actifs financiers courants et non courants concernent les achats et ventes d'instruments financiers dans le cadre de la politique de gestion de la trésorerie qui ne répondent pas aux conditions fixées par la norme IAS 7 pour être considérés comme des équivalents de trésorerie (voir note 4 en annexe aux Comptes Consolidés 2018 figurant au paragraphe 3.1.1.1 du présent Document de référence).

Les flux nets de trésorerie issus des activités d'investissement au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018 s'élevaient à 24,3 millions d'euros et se composaient principalement (i) de cessions nettes d'actifs financiers pour 24,2 millions d'euros, (ii) d'intérêts reçus sur actifs financiers pour 1,4 million d'euros, diminués (iii) d'acquisitions d'immobilisations corporelles pour 0,9 million d'euros et (iv) d'acquisitions d'actifs incorporels pour 0,6 million d'euros.

Les flux nets de trésorerie liés aux activités d'investissement au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017 s'élevaient à 29,5 millions d'euros et se composaient principalement (i) d'acquisitions d'actifs financiers nets pour 25,7 millions d'euros, (ii) de l'acquisition des droits sur IPH5401 auprès de Novo Nordisk A/S qui s'est traduit par un versement en numéraire de 2,8 millions d'euros, le solde du prix de 40 millions d'euros ayant été reversés à la Société au travers d'une augmentation de capital de 37,2 millions d'euros, (iii) d'acquisitions d'immobilisations corporelles pour 3 millions d'euros (principalement liées à l'acquisition du terrain attenant au siège de la Société et de certains équipements de laboratoire), diminués (iv) d'intérêts reçus sur actifs financiers pour 1,4 million d'euros.

Les acquisitions d'actifs financiers courants consistent en des achats de titres négociables qui ne remplissent pas les conditions prévues par la norme IAS 7 *Tableau des flux de trésorerie* pour être considérés comme des équivalents de trésorerie. Voir la note 4 des états financiers consolidés de l'exercice clos au 31 décembre 2018 de la Société.

SECTION 9. ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE

Le paragraphe 1.4 « Environnement réglementaire » du Document de Référence 2018 est complété comme suit :

1.4.6 Réglementations postérieures à l'approbation

1.4.6.1 Système de pharmacovigilance

Le titulaire d'une AMM délivrée par les autorités compétentes européennes doit établir et maintenir un système de pharmacovigilance et désigner comme responsable de la surveillance de ce système une personne qualifiée en matière de pharmacovigilance (*Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance* (la « **QPPV** »)). Ses principales obligations consistent notamment à signaler rapidement tout soupçon d'effets indésirables graves et à soumettre des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (les « **PSURs** »).

Toute nouvelle demande d'AMM doit inclure un Plan de Gestion des Risques (le « **PGR** ») décrivant le système de gestion des risques que la Société mettra en place et prévoyant les mesures visant à empêcher ou à minimiser les risques associés au médicament. Les autorités réglementaires peuvent également conditionner l'AMM à l'exécution d'obligations spécifiques. Ces mesures de réduction des risques ou ces obligations post-autorisation peuvent consister, notamment, en une surveillance renforcée de la sécurité, une soumission plus fréquente de PSURs ou la conduite d'essais cliniques supplémentaires ou la réalisation d'études de sécurité post-autorisation. Les PGR et les PSURs sont régulièrement mis à la disposition de tiers qui en font la demande, sous réserve d'être caviardés.

1.4.6.2 Réglementation de la publicité

Toute publicité ou promotion d'un médicament doit être conforme au récapitulatif autorisé de ses caractéristiques et par conséquent, toute promotion de caractéristiques non autorisées est interdite. La publicité de médicaments délivrés sur ordonnance qui s'adresse directement au consommateur est également interdite dans l'UE. Bien que les principes généraux en matière de publicité et de promotion des médicaments soient établis par les directives de l'UE, les détails sont régis par la réglementation de chaque État membre et peuvent différer d'un pays à l'autre.

Si la Société ne se conforme pas aux exigences réglementaires étrangères applicables, elle pourrait faire l'objet, entre autres, d'amendes, de suspensions ou retraits d'autorisations réglementaires, de rappels de médicaments, de saisies de médicaments, de restrictions d'exploitation et de poursuites pénales.

1.4.6.3 Couverture, tarification et remboursement des médicaments

Dans l'UE, les systèmes de tarification et de remboursement varient grandement d'un pays à l'autre. Certains pays prévoient que les médicaments ne peuvent être commercialisés qu'après qu'un prix de remboursement ait été convenu. Certains pays peuvent exiger la réalisation d'études supplémentaires comparant le rapport coût/efficacité d'un candidat-médicament aux thérapies qui existent actuellement ou pour l'évaluation des technologies médicales, afin d'obtenir l'approbation du remboursement ou de la tarification. Par exemple, l'UE offre à ses États membres la possibilité de restreindre la gamme des médicaments pour lesquels leur système national d'assurance maladie prévoit un remboursement et de contrôler le prix des médicaments à usage humain. Les États membres de l'UE peuvent donner leur accord pour un prix déterminé d'un médicament ou adopter, à la place, un système de contrôle direct ou indirect de la rentabilité de l'entreprise qui met le médicament sur le marché. D'autres États membres autorisent les entreprises à fixer elles-mêmes le prix des médicaments, mais surveillent et contrôlent la quantité de prescriptions et donnent des instructions aux médecins pour limiter les prescriptions.

Récemment, de nombreux pays de l'UE ont augmenté le montant des rabais appliqués sur les médicaments et ces efforts pourraient se poursuivre dans la mesure où les pays tentent de gérer leurs dépenses de santé, en particulier compte tenu des graves crises budgétaires et de la dette que connaissent de nombreux pays de l'UE. La pression à la baisse sur les coûts des soins de santé en général, notamment celui des médicaments délivrés sur ordonnance, est devenue considérable. En conséquence, des barrières de plus en plus élevées sont érigées lors de la mise sur le marché de nouveaux médicaments. L'évolution de la situation politique, économique et réglementaire peut compliquer davantage la négociation des prix. Cette négociation des prix peut se poursuivre après que le remboursement ait été obtenu. Les prix de référence utilisés par divers États membres de l'UE et le commerce parallèle, c'est-à-dire l'arbitrage entre États membres pratiquant des prix bas et ceux pratiquant des prix élevés, peuvent davantage réduire les prix. Rien ne garantit qu'un pays qui dispose de procédures de contrôle des prix ou qui impose des limites au remboursement des produits pharmaceutiques appliquera des accords avantageux sur le remboursement et le prix de tout produit, s'ils sont approuvés dans ce pays.

1.4.7 Environnement réglementaire aux Etats-Unis

1.4.7.1 Autorisation des essais cliniques aux États-Unis

Aux États-Unis, une demande pour un nouvel essai clinique, appelée Investigational New Drug (« IND ») doit être déposée auprès de la FDA et doit être acceptée pour que les essais cliniques puissent commencer chez l'homme. Une IND est une dérogation au *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* (« **FDCA** »), qui permet à un candidat-médicament non autorisé d'être expédié dans le cadre du commerce entre États fédérés afin d'être utilisé dans un essai clinique d'investigation et dans le cadre d'une demande d'autorisation d'administration d'un médicament de recherche à l'homme par la FDA. Cette demande concerne les données scientifiques précoces ainsi que le dossier pharmaceutique, les données précliniques et cliniques (le cas échéant), y compris le protocole clinique. À défaut d'objection de la FDA, la demande d'IND entre en vigueur 30 jours après sa réception par la FDA. Ce délai vise à permettre à la FDA d'examiner l'IND afin de déterminer si des sujets humains de recherche seront exposés à des risques déraisonnables pour la santé. À tout moment durant ou après ce délai de 30 jours, la FDA peut demander la suspension des essais cliniques, que ceux-ci soient envisagés ou en cours, et demander des informations supplémentaires. Cette suspension temporaire est maintenue tant que la FDA n'a pas obtenu les précisions qu'elle requiert.

En plus des exigences liées à une demande d'IND, un comité d'éthique indépendant, ou IRB, représentant chaque institution participant à l'essai clinique doit examiner et approuver le plan concernant tout essai clinique avant le démarrage de celui-ci au sein de cette institution, et l'IRB doit conduire un examen permanent et réapprouver l'étude au minimum une fois par an. L'IRB doit examiner et approuver, notamment, le protocole d'étude et les informations sur le consentement éclairé devant être remis aux sujets de l'étude. Un IRB doit agir conformément aux réglementations de la FDA. Un IRB peut suspendre ou annuler l'autorisation d'un essai clinique au sein de son institution, ou d'une institution qu'il représente, si l'essai clinique n'est pas réalisé conformément aux exigences de l'IRB ou si le candidat-médicament a été associé à de graves effets inattendus sur les patients.

Les principaux objectifs de la FDA lors de l'examen d'un IND sont d'assurer la sécurité et le respect des droits des patients et de veiller au caractère adéquat de la qualité de la recherche afin de permettre une évaluation de la sécurité, pureté et efficacité du produit biologique. La décision de cesser le développement d'un produit biologique de recherche peut être prise par un organisme de l'autorité sanitaire tel que la FDA, un IRB ou comité d'éthique, ou par la Société pour différentes raisons. De plus, certains essais sont supervisés par un groupe indépendant d'experts qualifiés organisé par le promoteur de l'essai, connu sous le nom de conseil ou comité de surveillance des données. Ce groupe autorise ou non la poursuite d'un essai à des points de contrôle désignés sur la base de l'accès unique du groupe aux données disponibles de l'étude. Le développement peut être suspendu ou interrompu durant toute phase d'essais cliniques s'il est déterminé que les participants ou patients sont exposés à un risque inacceptable pour la santé. La Société peut procéder à la suspension ou à l'interruption du développement pour tout autre motif en fonction des objectifs évolutifs de la Société et/ou de l'environnement concurrentiel.

1.4.7.2 Processus d'examen et d'autorisation des produits biologiques par les États-Unis

Aux États-Unis, la FDA approuve les produits biologiques complexes en vertu du Public Health Service Act (le « **PHSA** »). Pour obtenir l'autorisation de commercialisation d'un produit biologique aux États-Unis, une demande de commercialisation doit être soumise à la FDA en incluant des données démontrant la sécurité, la pureté et l'efficacité du produit biologique proposé dans son indication prévue. La demande doit inclure toutes les données appropriées disponibles grâce aux essais précliniques et cliniques pertinents, y compris les résultats négatifs ou ambigus tout comme les conclusions positives, avec des informations détaillées concernant la composition chimique, la fabrication, les contrôles et le libellé du médicament proposé, entre autres. Les données peuvent provenir des essais cliniques promus par la société visant à tester la sécurité et l'efficacité d'utilisation d'un médicament, ou d'un certain nombre d'autres sources, incluant les études initiées par des investigateurs. Pour obtenir l'autorisation de commercialisation, les données soumises doivent être d'une qualité et d'une quantité suffisantes pour démontrer la sécurité, la pureté et l'efficacité du médicament biologique et pour satisfaire aux exigences de la FDA.

La BLA est ainsi un moyen permettant aux candidats de demander formellement l'autorisation d'un nouveau médicament par la FDA en vue de sa commercialisation et sa vente aux États-Unis pour une ou plusieurs indications. Tout nouveau candidat-médicament doit faire l'objet d'une BLA autorisée avant de pouvoir être commercialisé aux États-Unis. En vertu du droit fédéral, le dépôt de la plupart des BLAs entraîne des frais de dossier et le promoteur d'une BLA autorisée est également tenu de payer des frais annuels. Ces frais sont généralement augmentés chaque année. Certaines exonérations et dérogations sont possibles pour certains de ces frais, tels qu'une exonération aux frais de dossier pour les médicaments orphelins et une dérogation pour certaines petites entreprises, une exonération aux frais d'établissement lorsque l'établissement ne procède pas à la fabrication du médicament durant un exercice fiscal particulier, et une exonération de frais de médicament pour un médicament identique à un autre médicament autorisé en vertu d'une procédure accélérée.

Une fois une BLA déposée, la FDA effectue un examen préliminaire de la demande, en général dans les 60 jours calendaires suivant sa réception, et s'efforce d'informer le promoteur au plus tard le 74e jour suivant la réception du dossier par la FDA afin de déterminer si le dossier est suffisamment complet pour permettre son examen complet. La FDA peut demander des informations supplémentaires pour accepter la demande de dépôt. Le cas échéant, la demande devra être déposée à nouveau avec ces informations supplémentaires. La FDA examinera également la nouvelle demande avant d'accepter son dépôt. Une fois le dépôt de la demande accepté, la FDA débute un examen complet approfondi. La FDA a convenu d'objectifs de performance spécifiques concernant le processus d'examen des BLAs. En vertu de cet accord, 90 % des demandes d'autorisation de Nouvelles Entités Moléculaires, ou NME, doivent être examinées dans les dix mois suivant la date à laquelle la FDA accepte la demande de dépôt, et 90 % des demandes de NME désignées pour une « revue prioritaire » doivent être examinées dans les six mois suivant la date de dépôt. Pour les demandes d'autorisation des produits qui ne sont pas des NME, les délais d'examen de dix mois et six mois courent à compter de la date de réception de la demande par la FDA. Le processus d'examen et la date visée en vertu du

Prescription Drug User Fee Act peuvent être prolongés par la FDA de trois mois supplémentaires en vue de la considération des nouvelles informations ou précisions fournies par le demandeur pour traiter une lacune identifiée par la FDA après le dépôt initial.

Avant d'autoriser une demande, la FDA inspectera généralement la ou les installations où le produit est ou sera fabriqué. Ces inspections préalables à l'autorisation peuvent viser toutes les installations associées au dépôt d'une BLA, y compris la fabrication des actifs, la fabrication du produit fini, et les laboratoires de test. La FDA n'approuvera une demande que si elle démontre que les processus et installations de fabrication sont conformes aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (les « **BPF** ») et sont appropriés pour garantir la production régulière du produit selon les spécifications requises. De plus, avant d'approuver une BLA, la FDA inspectera généralement un ou plusieurs sites cliniques afin de s'assurer du respect des Bonnes Pratiques Cliniques (les « **BPC** »). De plus, à titre de condition à l'approbation, la FDA peut demander à un candidat d'élaborer une Stratégie d'Évaluation et d'Atténuation du Risque, ou REMS. La REMS applique des stratégies d'atténuation du risque qui vont au-delà du libellé destiné aux professionnels de santé approuvé afin de s'assurer que les bénéfices du médicament sont supérieurs aux risques potentiels. Pour déterminer si une REMS est nécessaire, la FDA prendra en compte la taille de la population susceptible d'utiliser le médicament, la gravité de la maladie, le bénéfice attendu du produit, la durée de traitement prévue, la gravité des effets indésirables attendus ou inattendus, et si le produit est une Nouvelle Entité Moléculaire.

La FDA peut renvoyer une demande de nouveau médicament à un comité consultatif ou expliquer pourquoi un tel renvoi n'a pas été effectué. Généralement, un comité consultatif est un panel d'experts indépendants composé de cliniciens et autres experts scientifiques, qui revoient, évaluent la demande et fournissent une recommandation concernant son éventuelle approbation et les conditions de cette approbation. La FDA n'est pas tenue de suivre les recommandations d'un comité consultatif, mais doit considérer attentivement de telles recommandations lors de sa prise de décisions.

Sur la base de l'évaluation par la FDA de la demande et des informations qui l'accompagnent, y compris les résultats de l'inspection des installations de fabrication, la FDA peut émettre une lettre d'approbation ou une lettre de réponse complète. Une lettre d'approbation autorise la commercialisation du produit avec des informations de prescription spécifiques pour des indications spécifiques. Une lettre de réponse complète décrit généralement les lacunes du dossier et peut demander des tests ou informations supplémentaires substantiels pour que la FDA puisse reconsidérer la demande. Si, et une fois ces lacunes comblées pour satisfaire la FDA lors d'un nouveau dépôt de la BLA, la FDA émettra une lettre d'approbation. La FDA s'est engagée à examiner ces nouveaux dépôts dans un délai de deux ou six mois en fonction du type d'informations incluses. Même avec le dépôt de ces informations supplémentaires, la FDA peut finalement décider que la demande ne satisfait pas aux conditions réglementaires d'approbation.

Si la FDA approuve un produit, celle-ci peut limiter les indications d'utilisation approuvées du produit, exiger que les contre-indications, mises en garde ou précautions soient incluses dans libellé du produit, exiger la réalisation d'études après l'approbation, y compris des

essais cliniques de Phase 4, afin d'évaluer davantage la sécurité du produit après son approbation, exiger des programmes de contrôle et de surveillance afin de superviser le produit après sa commercialisation, ou imposer d'autres conditions, y compris des restrictions de distribution ou d'autres mécanismes de gestion du risque, incluant une REMS, ce qui peut avoir une incidence significative sur le marché et la rentabilité potentiels du produit. La FDA peut empêcher ou limiter toute autre commercialisation d'un produit sur la base des résultats des études ou programmes de surveillance ultérieurs à la commercialisation.

1.4.7.3 Réglementation ultérieure à l'approbation aux États-Unis

Les produits biologiques fabriqués ou distribués en vertu d'autorisations de la FDA sont soumis à la réglementation généralisée et permanente de la FDA, incluant, notamment, les exigences relatives à la tenue des dossiers, aux déclarations périodiques, à l'échantillonnage et à la distribution, à la publicité et à la promotion et à la déclaration des expériences négatives avec le produit. Après l'approbation, la plupart des modifications du médicament approuvé, tels que l'ajout de nouvelles indications ou autres revendications de libellé, sont soumises à l'examen et à l'approbation de la FDA. Il existe également des exigences permanentes de paiement de frais annuels d'utilisation pour tout produit commercialisé et tout établissement dans lequel ce produit est fabriqué, ainsi que des frais de dossier pour toute demande complémentaire présentant des données cliniques.

De plus, les fabricants et autres entités participant à la fabrication et à la distribution des produits approuvés doivent enregistrer leurs établissements auprès de la FDA et des agences publiques, et sont soumis à des inspections périodiques inopinées de la FDA et de ces agences publiques afin de vérifier leur conformité aux exigences des BPF. Les modifications du processus de fabrication sont strictement réglementées et requièrent souvent l'autorisation préalable de la FDA avant leur mise en œuvre. Les réglementations de la FDA requièrent également l'examen et la rectification de toute déviation aux exigences des BPF, et imposent des exigences de déclaration et de documentation pour le promoteur et pour tout fabricant tiers auquel le promoteur peut décider de faire appel. Par conséquent, les fabricants doivent continuer de consacrer du temps, des fonds et des efforts dans le domaine de la production et du contrôle qualité afin de maintenir leur niveau de conformité aux BPF.

Une fois une autorisation accordée, la FDA peut retirer celle-ci si la conformité aux exigences et normes réglementaires n'est pas maintenue ou si des problèmes apparaissent après la mise sur le marché du produit. La découverte tardive de problèmes jusqu'alors inconnus avec un produit, tels que des effets indésirables d'une gravité ou d'une fréquence imprévue, ou avec les processus de fabrication, ou bien le non-respect des exigences réglementaires, peuvent entraîner la révision du libellé approuvé afin d'ajouter de nouvelles informations de sécurité ; l'obligation de réaliser des études ou des essais cliniques après la mise sur le marché afin d'évaluer les nouveaux risques pour la sécurité ; ou l'imposition de la distribution ou d'autres restrictions en vertu d'un programme REMS. Les autres conséquences potentielles sont notamment :

- des restrictions sur la commercialisation ou la fabrication du produit, la suspension de l'autorisation, ou le retrait total du produit du marché ou des rappels du produit ;

- des amendes, des lettres d'avertissement ou la suspension des essais cliniques postérieurs à l'approbation ;
- le refus par la FDA d'approuver les demandes en cours ou les compléments des BLAs approuvées, ou la suspension ou la révocation des approbations des licences de produits ;
- la saisie ou la détention du produit, ou la non-autorisation de l'importation ou de l'exportation des produits ; et
- des injonctions ou l'imposition d'amendes civiles ou pénales.

La FDA réglemente strictement la commercialisation, le libellé, la publicité et la promotion des produits mis sur le marché. La promotion des produits peut uniquement être effectuée selon les indications approuvées et conformément aux dispositions du libellé approuvé. La FDA et les autres agences appliquent activement les lois et réglementations interdisant la promotion des utilisations non autorisées. La promotion des produits vendus sous ordonnance peut uniquement être effectuée pour les indications approuvées et conformément aux dispositions du libellé approuvé. Toutefois, les sociétés peuvent également communiquer sur des informations véridiques, non-trompeuses et cohérentes avec le libellé. Une société qui est jugée comme ayant fait une promotion inappropriée d'utilisations non autorisées peut encourir une lourde responsabilité.

De plus, la distribution des produits pharmaceutiques sous ordonnance est régie par le Prescription Drug Marketing Act (le « **PDMA** »), et ses réglementations de mise en œuvre, ainsi que par le Drug Supply Chain Security Act (le « **DSCA** »), qui régissent la distribution et le suivi des échantillons de médicament sous ordonnance au niveau fédéral et fixent des normes minimales de réglementation des distributeurs par les États fédérés. Le PDMA, ses réglementations de mise en œuvre et les lois des États fédérés limitent la distribution des échantillons de produits pharmaceutiques sous ordonnance, et le DSCA impose des exigences visant à garantir la responsabilité de la distribution et à identifier et retirer du marché les contrefaçons et autres produits illicites.

1.4.7.4 Rétablissement et prolongation de la durée du brevet aux États-Unis

Un brevet protégeant un nouveau produit biologique peut prétendre à une prolongation limitée de sa durée en vertu du *Hatch-Waxman Act*, qui permet un rétablissement du brevet jusqu'à cinq ans pour la durée du brevet perdue durant le temps du développement du produit et de l'examen réglementaire de la FDA. La période de rétablissement concédée concernant un brevet couvrant un produit est habituellement équivalente à la moitié du temps écoulé entre la date de démarrage effective d'une investigation clinique impliquant des êtres humains et la date de dépôt d'une demande, plus le temps écoulé entre la date de dépôt d'une demande et la date d'approbation finale. La prolongation de la durée du brevet ne peut être utilisée pour prolonger la durée restante d'un brevet après un total de 14 ans suivant la date d'approbation du produit. Un seul brevet applicable à un produit approuvé peut faire l'objet de la prolongation, la demande de prolongation doit être déposée avant l'expiration du brevet en question, et seules les réclamations couvrant le médicament approuvé, une méthode d'utilisation de celui-ci, ou une méthode de fabrication de celui-ci peuvent être prolongées. Un brevet couvrant plusieurs médicaments pour lesquels

l'approbation est demandée peut uniquement être prolongé concernant l'une des approbations. L'USPTO examine et approuve la demande de tout(e) prolongation ou rétablissement de la durée d'un brevet en consultation avec la FDA. Pour de plus amples informations concernant les risques liés au rétablissement et à la prolongation de la durée du brevet (se référer également au paragraphe 1.9.5 « Risques liés à aux droits de propriété intellectuelle » de la section 9 « Environnement réglementaire » du présent document d'enregistrement universel). Si nous n'obtenons pas de protection en vertu des amendements du *Hatch-Waxman Act* et de toute législation non américaine similaire afin de prolonger la durée des brevets couvrant chacun des candidats-médicaments de la Société, l'activité de la Société pourrait être gravement lésée.)

1.4.7.5 Législation et réglementation des soins de santé aux États-Unis

Les prestataires de soins de santé et tiers payeurs jouent un rôle essentiel dans la recommandation et la prescription de produits biologiques dont la commercialisation est autorisée. Les arrangements avec les prestataires, consultants, tiers payeurs et clients sont régis par les lois et réglementations généralement applicables sur la lutte contre la fraude et les abus, la corruption, les fausses allégations, les lois sur la transparence et la confidentialité des données des patients et autres lois et réglementations des soins de santé pouvant restreindre les arrangements commerciaux et/ou financiers. Les restrictions en vertu des lois et réglementations des soins de santé fédérales et des États fédérés applicables incluent ce qui suit :

- l'*U.S. Anti-Kickback Statute*, qui interdit notamment aux personnes et entités de demander, offrir, payer, recevoir ou fournir une rémunération, directement ou indirectement, en espèces ou en nature, sciemment et délibérément, afin d'induire ou de récompenser la présentation d'une personne pour, ou l'achat, la commande ou la recommandation de, tout bien ou service, pour lequel un paiement peut être réalisé, en tout ou partie, en vertu d'un programme fédéral de soins de santé tel que *Medicare* et *Medicaid* ;

- les lois américaines de lutte contre les fausses allégations civiles et pénales, y compris le *Civil False Claims Act*, et les lois sur les amendes au civil, interdisant aux personnes ou entités, entre autres choses, de présenter ou de faire présenter délibérément au gouvernement fédéral des demandes de paiement fausses, fictives ou frauduleuses ou d'établir ou de faire établir, d'utiliser ou de faire utiliser délibérément un dossier ou une déclaration frauduleux en vue d'éviter, réduire ou dissimuler une obligation de paiement de fonds au gouvernement fédéral ;

- l'*U.S. Health Insurance Portability and Accountability Act* de 1996 (l'« **HIPAA** »), qui crée des lois pénales fédérales supplémentaires interdisant, entre autres choses, l'exécution ou la tentative d'exécution délibérée d'un montage visant à frauder un programme de prestation de soins de santé ou la réalisation de fausses déclarations concernant les questions de soins de santé ;

- l'HIPAA, tel que modifié par l'*Health Information Technology for Economic and Clinical Health Act*, et leurs réglementations d'application respectives, incluant la *Final Omnibus Rule* publiée en janvier 2013, qui impose des obligations aux

entités couvertes et à leurs associés commerciaux, y compris des conditions contractuelles obligatoires, concernant la préservation de la confidentialité, de la sécurité et de la transmission des informations de santé individuellement identifiables ;

- les exigences de transparence fédérales connues comme le *Federal Physician Payments Sunshine Act*, en vertu du *Patient Protection and Affordable Care Act*, tel que modifié par l'*Health Care Education Reconciliation Act* (l'« **ACA** »), qui exige que certains fabricants de médicaments, dispositifs médicaux, produits biologiques et fournitures médicales déclarent chaque année aux *Centers for Medicare & Medicaid Services* (les « **CMS** »), au sein de l'*United States Department of Health and Human Services*, des informations relatives aux paiements et autres transferts de valeur effectués par cette entité aux médecins et hôpitaux universitaires, tout comme la propriété et les intérêts d'investissement détenus par les médecins et les membres de leur famille immédiate ; et
- les lois et réglementations des États fédérés et étrangères analogues, telles que les lois des États fédérés relatives à la lutte contre la corruption et les fausses allégations, pouvant s'appliquer aux éléments ou services de soins de santé remboursés par des tiers payeurs non gouvernementaux, y compris des assureurs privés.

Certaines lois d'Etat requièrent que les sociétés pharmaceutiques respectent les directives de conformité volontaire de l'industrie pharmaceutique et le guide de conformité pertinent promulgué par le gouvernement fédéral en plus d'exiger que les fabricants déclarent les informations relatives aux paiements aux médecins et autres prestataires de soins de santé ou aux dépenses de commercialisation. Certaines lois des États fédérés requièrent la déclaration d'informations relatives aux prix des médicaments et produits biologiques, et certaines lois d'Etat et locales requièrent l'enregistrement des représentants de vente de produits pharmaceutiques. Les lois des États fédérés et étrangères régissent également la confidentialité et la sécurité des informations de santé dans certaines circonstances, dont nombreuses diffèrent significativement les unes des autres et qui souvent ne sont pas invalidées par l'HIPAA, compliquant alors les efforts de conformité.

Le non-respect de ces lois ou de toute autre réglementation gouvernementale applicable peut entraîner de lourdes sanctions telles que des pénalités civiles, pénales et administratives, des dommages-intérêts, des amendes, un remboursement, un emprisonnement, une éventuelle exclusion des programmes de soins de santé financés par le gouvernement tels que *Medicare* et *Medicaid*, des exigences additionnelles de surveillance et de déclaration d'intégrité, ainsi que des dommages-intérêts contractuels, une atteinte à la réputation, la diminution des profits et des futurs gains et la diminution des opérations.

1.4.7.6 Réforme des soins de santé aux États-Unis

L'industrie des soins de santé aux États-Unis et ailleurs tend fortement vers une réduction des coûts. De nombreuses propositions fédérales et d'Etat ont été faites au cours de ces dernières années concernant les tarifs des produits pharmaceutiques et biopharmaceutiques

afin de limiter la couverture et le remboursement des produits biologiques et d'autres médicaments, le contrôle du gouvernement et les autres modifications du système de soins de santé aux États-Unis.

À titre d'exemple, le gouvernement des États-Unis et les gouvernements des États fédérés continuent de proposer et d'adopter une législation visant à réduire le coût des soins de santé. En mars 2010, le Congrès des États-Unis a promulgué l'ACA qui inclut notamment des modifications de la couverture et du paiement des produits en vertu de programmes gouvernementaux de soins de santé. Les dispositions importantes de l'ACA concernant les candidats-médicaments potentiels comprennent notamment :

- des frais annuels non déductibles pour toute entité qui fabrique ou importe des produits biologiques vendus sous ordonnance de marques spécifiques, répartis entre les entités selon leur part de marché dans certains programmes gouvernementaux de soins de santé, même si ces frais ne s'appliquent pas aux ventes de certains produits exclusivement approuvés pour les indications orphelines ;
- l'expansion des critères d'éligibilité pour les programmes *Medicaid* en permettant notamment aux Etats de proposer une couverture *Medicaid* à certaines personnes ayant un revenu égal ou inférieur à 133 % du seuil de pauvreté fédéral, ce qui augmente ainsi potentiellement l'obligation de rabais au titre de Medicaid du fabricant ;
- l'augmentation de l'obligation de rabais des fabricants en vertu du *Medicaid Drug Rebate Program* par le biais d'une augmentation du rabais minimum pour les produits de marque et génériques et d'une révision de la définition du « prix moyen des fabricants » (l'« **AMP** »), pour le calcul et la déclaration des rabais au titre de *Medicaid* sur les prix des médicaments vendus sous ordonnance en ambulatoire, ainsi que d'une augmentation de l'obligation de rabais pour les prescriptions des personnes affiliées aux plans *Medicare Advantage* ;
- l'application d'une nouvelle méthodologie par laquelle les rabais dus par les fabricants en vertu du *Medicaid Drug Rebate Program* sont calculés pour les produits inhalés, transfusés, instillés, implantés ou injectés ;
- l'élargissement des types d'entités admissibles au programme de rabais des médicaments 340B ;
- l'établissement du programme de délai de carence de *Medicare Part D* exigeant que les fabricants appliquent désormais une réduction de 70 % du prix négocié dans les points de vente des produits des marques applicables aux bénéficiaires admissibles durant le délai de carence, à titre de condition à la couverture des produits en ambulatoire du fabricant en vertu de *Medicare Part D* ;
- un nouveau *Patient-Centered Outcomes Research Institute* chargé de superviser, d'identifier les priorités et de réaliser une recherche d'efficacité clinique comparative et de financer cette recherche ; et

- l'établissement du *Center for Medicare and Medicaid Innovation* au sein de CMS qui testera les modèles innovants de paiement et de fourniture de services en vue de réduire les dépenses *Medicare* et *Medicaid*, notamment, potentiellement, les dépenses liées aux médicaments vendus sous ordonnance.

Certains aspects de l'ACA ont été contestés au niveau judiciaire et au Congrès. De même, l'administration Trump a récemment tenté d'abroger et remplacer certains aspects de l'ACA, et la Société prévoit que de telles contestations se poursuivront. Depuis janvier 2017, le Président Trump a signé deux décrets visant à retarder la mise en œuvre de certaines dispositions de l'ACA ou à contourner autrement certaines des exigences d'assurance santé imposées par l'ACA. Simultanément, le Congrès a envisagé une législation qui abrogerait ou abrogerait et remplacerait tout ou partie de l'ACA. Alors que le Congrès n'a pas adopté de législation d'abrogation complète, deux projets de loi affectant la mise en œuvre de certaines taxes en vertu de l'ACA ont déjà été validés et les lois ont été promulguées. Le *Tax Cuts and Jobs Act* de 2017 inclut une disposition qui a abrogerait, à partir du 1er janvier 2019, le paiement de la responsabilité fiscale commune imposée par l'ACA à certaines personnes qui ne parviennent pas à maintenir durant tout ou partie d'une année une couverture médicale admissible, communément appelée l'« *individual mandate* ». De plus, le 22 janvier 2018, le Président Trump a signé une résolution permanente sur les dotations pour l'exercice fiscal 2018 retardant la mise en œuvre de certains frais prévus par l'ACA, y compris ladite taxe « Cadillac » sur certains régimes d'assurance à coût élevé pris en charge par l'employeur, les frais annuels imposés à certains prestataires d'assurance maladie sur la base de la part de marché, et la taxe d'accise sur les dispositifs médicaux non exemptés. En outre, le *Bipartisan Budget Act* de 2018 (le « **BBA** »), modifiait notamment l'ACA à partir du 1er janvier 2019 afin de combler les écarts de couverture entre la plupart des régimes d'assurance-médicaments *Medicare*, communément appelé le « *donut hole* ». En juillet et décembre 2018, CMS a publié des réglementations finales concernant l'autorisation de perceptions et de paiements supplémentaires à, et de, certains régimes de santé qualifiés ACA et de compagnies d'assurance-maladie en vertu de son programme d'ajustement du risque, en réponse à la conclusion du litige devant le tribunal de district fédéral concernant la méthode utilisée par CMS pour déterminer l'ajustement du risque. Le 14 décembre 2018, un juge de tribunal de district des États-Unis du Texas a jugé que l'ACA était entièrement inconstitutionnelle en raison de l'abrogation de l'« *individual mandate* » par le Congrès des États-Unis dans le cadre du *Tax Cuts and Jobs Act* de 2017. Bien que le juge de tribunal de district des États-Unis du Texas, tout comme l'administration Trump et CMS, aient indiqué que le jugement n'aurait pas d'effet immédiat en attendant l'appel de la décision, on ignore quel sera l'impact de cette décision, des appels ultérieurs et d'autres efforts visant à abroger et remplacer l'ACA impacteront l'ACA.

D'autres modifications législatives ont été proposées et adoptées aux États-Unis depuis la promulgation de l'ACA. Par exemple, en août 2011, le *Budget Control Act* de 2011 a notamment créé des mesures de réduction des dépenses du Congrès. Un *Joint Select Committee on Deficit Reduction*, chargé de recommander une réduction du déficit ciblée d'au moins 1,2 mille milliard de dollars pour les années 2012 à 2021, n'a pu atteindre les objectifs requis, ce qui alors déclenché la réduction automatique prévue par la législation

pour plusieurs programmes gouvernementaux. Celle-ci inclut des réductions des paiements au titre de *Medicare* aux prestataires représentant au total jusqu'à 2 % par exercice, qui est entré en vigueur en avril 2013 et restera en vigueur jusqu'en 2027, sauf en cas de décision contraire du Congrès. En janvier 2013, le Président Obama a promulgué l'*American Taxpayer Relief Act* de 2012 qui, notamment, réduisait davantage les paiements au titre de Medicare à plusieurs prestataires, notamment des hôpitaux, des centres d'imagerie médicale et des centres de traitement du cancer, et augmentait le délai de prescription de recouvrement par le gouvernement des versements excédentaires aux prestataires de trois à cinq ans.

En outre, l'intérêt législatif et l'intérêt pour la mise en œuvre des lois est de plus en plus important aux États-Unis concernant les pratiques relatives à la tarification des médicaments. En particulier, plusieurs enquêtes du Congrès des États-Unis ont récemment été ouvertes et plusieurs législations fédérales et des États fédérés ont été proposées et promulguées récemment afin, notamment, de permettre une plus grande transparence concernant la tarification des médicaments, d'examiner la relation entre les prix et les programmes relatifs aux patients du fabricant, de réduire le coût des médicaments au titre de *Medicare*, et de réformer les méthodologies de remboursement des médicaments du programme gouvernemental. Au niveau fédéral, les propositions du budget de l'administration Trump pour les exercices fiscaux 2019 et 2020 contiennent des mesures supplémentaires de contrôle des prix des médicaments pouvant être promulguées durant le processus budgétaire ou dans toute autre législation future, y compris, par exemple, des mesures permettant aux plans *Medicare Part D* de négocier le prix de certains médicaments en vertu de *Medicare Part B*, afin de permettre à certains États fédérés de négocier les prix des médicaments en vertu de Medicaid et de supprimer le partage des coûts des médicaments génériques pour les patients à faible revenu. L'administration Trump a également émis un « *Blueprint* » visant à réduire les prix des médicaments et les frais remboursables des médicaments, qui contient des propositions additionnelles visant à l'augmentation de la concurrence entre les fabricants, à l'augmentation du pouvoir de négociation de certains programmes de soins de santé fédéraux et à l'incitation des fabricants à réduire le prix catalogue de leurs produits et à réduire les frais remboursables des médicaments payés par les consommateurs. Par exemple, en mai 2019, CMS a publié une « *final rule* » pour permettre aux *Medicare Advantage Plans* d'utiliser la thérapie par paliers pour les médicaments Part B à compter du 1er janvier 2020. Cette « *final rule* » reflète le changement de politique de CMS applicable depuis le 1er janvier 2019. Le 31 janvier 2019 l'*Office of Inspector General du United States Department of Health and Human Services* a proposé les modifications aux exemptions de l'*U.S. Anti-Kickback Statute* qui, en autres choses, affectera les rabais payés par les fabricants pour les plans *Medicare Part D*, l'intérêt étant de réduire d'avantage les coûts des médicaments pour les consommateurs. De plus, CMS a publié des réglementations finales, effective au 9 juillet 2019, qui requièrent des publicités télévisées destinées aux consommateurs concernant des médicaments sur ordonnance et des produits biologiques, pour lesquelles un paiement est disponible par Medicare or Medicaid, d'inclure dans la publicité le *Wholesale Acquisition Cost*, ou la liste des prix, de ce médicament ou produit biologique s'il est égal ou supérieur à 35$ pour un apport mensuel ou un traitement habituel. Les médicaments sur ordonnance

et les produits biologiques qui sont en violation de ces exigences seront inclus sur une liste publique. Le Congrès des États-Unis et l'administration Trump ont chacun indiqué qu'ils continueraient à rechercher de nouvelles mesures législatives et/ou administratives visant à contrôler les prix des médicaments. Au niveau des États fédérés, les organes législatifs adoptent de plus en plus de législations et réglementations de mise en œuvre visant à contrôler les prix des produits pharmaceutiques et biologiques, y compris des contraintes de remboursement sur le prix ou les patients, des réductions, des restrictions concernant l'accès à certains produits et les mesures de transparence et de divulgation du coût de commercialisation, et, dans certains cas, visant à encourager l'importation depuis certains autres pays et l'achat en gros.

1.4.7.7 Couverture pharmaceutique, prix et remboursement

Aux États-Unis, les patients auxquels des traitements sont prescrits et les prestataires fournissant les services prescrits comptent généralement sur les tiers payeurs pour rembourser tout ou partie des coûts de santé associés. Il existe une grande incertitude quant au statut de la couverture et du remboursement des produits approuvés par la FDA et les autres autorités gouvernementales. Par conséquent, même si un candidat-médicament est approuvé, les ventes du produit dépendront en partie de la mesure dans laquelle les tiers payeurs, y compris les programmes de santé gouvernementaux aux États-Unis tels que *Medicare* et *Medicaid*, les compagnies d'assurance médicale commerciales et les organisations de soins gérées, assurent la couverture du produit et établissent des niveaux de remboursement suffisants de celui-ci. Le processus de détermination de la couverture d'un produit par un payeur peut différer du processus de fixation du prix ou du taux de remboursement que le payeur paiera pour le produit une fois la couverture approuvée. Les tiers payeurs contestent de plus en plus les prix facturés, en vérifiant la nécessité médicale, en étudiant le rapport coût-efficacité des médicaments et services médicaux, et en imposant des contrôles pour gérer les coûts. Les tiers payeurs peuvent limiter la couverture à des produits spécifiques sur une liste approuvée, également appelée *formulary*, pouvant ne pas inclure tous les produits approuvés pour une indication particulière.

Afin de garantir la couverture et le remboursement d'un quelconque médicament dont la vente peut être approuvée, une société peut devoir réaliser des études pharmaco-économiques coûteuses pour démontrer la nécessité médicale et le rapport coût-efficacité du médicament, en plus des coûts requis pour obtenir les autorisations de la FDA et des autres coûts de commercialisation comparables. Néanmoins, les candidats-médicaments peuvent ne pas être considérés comme étant médicalement nécessaires ou rentables. Une décision d'un tiers payeur de ne pas couvrir un candidat-médicament pourrait réduire son utilisation par le médecin une fois le médicament approuvé et avoir un effet défavorable significatif sur les ventes, les résultats d'exploitation et la situation financière. De plus, la décision d'un payeur d'assurer la couverture d'un produit n'implique pas qu'un taux de remboursement adéquat sera approuvé. Par ailleurs, la décision par un payeur d'assurer la couverture d'un produit ne garantit pas que les autres payeurs assureront également la couverture et le remboursement du produit, et le niveau de couverture et de remboursement peut différer significativement d'un payeur à l'autre.

La réduction des coûts de santé est également devenue une priorité des gouvernementaux fédéraux, des États fédérés et étrangers et les prix des médicaments sont particulièrement ciblés dans ce cadre. Les gouvernements montrent un grand intérêt à mettre en œuvre des programmes de réduction des coûts, y compris des contrôles des prix, des restrictions concernant les remboursements et des obligations de substitution par les produits génériques. L'adoption de mesures de contrôle des prix et de réduction des coûts et l'adoption de politiques plus restrictives dans les juridictions dans lesquelles des contrôles et mesures sont déjà en place pourraient limiter davantage les revenus d'une société provenant de la vente de tout produit approuvé. Les politiques de couverture et les taux de remboursement tiers peuvent changer à tout moment. Même si un statut de couverture et de remboursement favorable est obtenu pour un ou plusieurs produits pour lesquels une société ou ses collaborateurs obtiennent une autorisation de commercialisation, des politiques de couverture et des taux de remboursement moins favorables peuvent être appliqués à l'avenir.

SECTION 10. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

Les informations sur les tendances figurent à la section 5 « Aperçu des activités » du présent document d'enregistrement universel.

SECTION 11. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

La Société ne fait pas de prévisions ou estimations de bénéfice.

SECTION 12. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE

12.1 Actualisation du paragraphe 2.2.2 « Membres du Directoire et du Comité Exécutif » du Document de Référence 2018

La fiche relative à chaque membre du Directoire ou du Comité Exécutif insérée au paragraphe 2.2.2 « Membres du Directoire et du Comité Exécutif » du Document de Référence 2018 est complétée par l'adresse professionnelle suivante :

Innate Pharma, 117, avenue de Luminy, 13009 Marseille, France

Le paragraphe 2.2.2 « Membres du Directoire et du Comité Exécutif » du Document de Référence 2018 est complété comme suit :

Frédérique Brune



Membre du Comité Exécutif, Vice-président Développement, Chimie, Fabrication et Contrôle, et Chaîne Logistique

Née le 16 septembre 1965 – Nationalité française

1ère nomination le 1er juillet 2019

Adresse : Innate Pharma, 117, avenue de

Luminy, 13009 Marseille, France

Actions et instruments de participation détenus au 11 septembre 2019

500 actions ordinaires – 10 000 AGA de Performance 2018 – 109 AGAP 2017

Expertise et expérience

Frédérique Brune, Membre du Comité exécutif, Vice-présidente Développement, Chimie, Fabrication et Contrôle, et Chaîne Logistique, a été nommée membre du Comité exécutif de la Société le 1er juillet 2019, après avoir occupé le poste de *Senior Director* Développement, Chimie, Fabrication et Contrôle, et Opérations Pharmaceutiques depuis mars 2017. Avant de rejoindre Innate Pharma, Mme Brune a été Directrice de la Qualité de la Bioproduction chez LFB-Biotechnologies de mars 2016 à mars 2017. De septembre 2007 à mars 2016, Mme Brune a occupé le poste de Directrice des Programmes de Développement ainsi que celui de Pharmacienne Responsable Intérimaire chez LFB-Biotechnologies. Avant de rejoindre LFB-Biotechnologies, Mme Brune a occupé divers postes et a assumé diverses responsabilités, entre 2001 et 2007, à l'Institut de Recherche Pierre Fabre, notamment le poste de Directrice du Développement Analytique et du Contrôle Qualité, celui de Pharmacienne déléguée et Directrice des Programmes. Mme Brune est diplômée de la Faculté de Pharmacie de Paris XI et est titulaire d'un Master en Sciences en Pharmacologie Expérimentale et Clinique de l'Université Paris VI.

Autres mandats et fonctions au sein de sociétés cotées ou non cotées

Néant

Mandats et fonctions expirés au cours des cinq dernières années dans des sociétés non cotées

Néant

Mandats et fonctions expirés au cours des cinq dernières années dans des sociétés cotées

Néant

Tracy Rossin



Membre du Comité Exécutif, Vice-président, Directrice de la Communication Globale

Née le 19 août 1977 – Nationalité américaine

1ère nomination le 13 septembre 2019

Adresse : Innate Pharma, 117, avenue de Luminy, 13009 Marseille, France

Actions et instruments de participation détenus au 11 septembre 2019

N/A

Expertise et expérience

Tracy Rossin a été nommée Vice-présidente, Directrice de la Communication Globale d'Innate Pharma en septembre 2019. Avant de rejoindre Innate Pharma, Tracy Rossin a occupé le poste de Responsable des Affaire Corporate chez Medimmune de novembre 2015 à septembre 2019 et de Directeur de la Communication Externe de juillet 2012 à octobre 2015. Entre 2006 et 2012, Tracy Rossin était *Global Brand Communications Director* chez AstraZeneca. Elle est diplômée d'un Bachelor of Arts en communication et sciences politiques, délivré par l'Université de Miami.

Autres mandats et fonctions au sein de sociétés cotées ou non cotées

Néant

Mandats et fonctions expirés au cours des cinq dernières années dans des sociétés non cotées

Néant

Mandats et fonctions expirés au cours des cinq dernières années dans des sociétés cotées

Néant

12.2 Actualisation du paragraphe 2.2.3 « Membres du Conseil de surveillance » du Document de Référence 2018

La fiche relative à chaque membre du Conseil de surveillance insérée au paragraphe 2.2.3 « Membres du Conseil de surveillance » du Document de Référence 2018 est complétée par l'adresse professionnelle figurant dans le tableau suivant :

Membres du Conseil de surveillance	Adresse professionnelle
Hervé Brailly	Innate Pharma, 117, avenue de Luminy, 13009 Marseille, France
Gilles Brisson	Innate Pharma, 117, avenue de Luminy, 13009 Marseille, France
Patrick Langlois	PJL CONSEILS Eurl, 6 avenue Frederic Le Play, 75007 Paris, France
Irina Staatz-Granzer	Staatz Business Development & Strategy, Kistlerhofstrasse 172C, 81379 München, Allemagne
Novo Nordisk A/S représentée par Marcus Schindler	Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemark
Bpifrance Participations représentée par Maïlys Ferrere	Bpifrance, 6-8, boulevard Haussmann, 75009 Paris, France
Véronique Chabernaud	Créer La Vitalité, 1 bis, cité Jean Jaurès, 92240 Malakoff, France
Jean-Yves Blay	Centre Léon Bérard, 28, rue Laennec l 69373 Lyon Cedex 08, France

12.3 Actualisation du paragraphe 2.2.7 « Conventions conclues entre un dirigeant ou un actionnaire significatif et une filiale » du Document de Référence 2018

Le tableau figurant en section 2.2.7 « Conventions conclues entre un dirigeant ou un actionnaire significatif et une filiale » du Document de Référence 2018 est renommé « Conventions conclues entre un dirigeant ou un actionnaire significatif et une filiale et conflits d'intérêts » et est complété par le paragraphe suivant :

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêt potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, et les intérêts privés et/ou d'autres devoirs des membres du Conseil de surveillance ou du Directoire.

SECTION 13. REMUNERATION ET AVANTAGES

Le paragraphe 2.3 « Rémunérations » du Document de Référence 2018 est complété comme suit :

Depuis le 31 mars 2019, les instruments de participation suivants ont été attribués :

Instrument de participation	**Actions gratuites (AGA Nouveaux Membres)**	**Actions gratuites (AGA Bonus Dirigeants 2019-1)**
Date de l'assemblée générale	23 juin 2017	22 mai 2019
Nombre total d'instruments autorisés par l'assemblée générale	50 000	75 000
Date du Directoire	29 avril 2019	3 juillet 2019
Nombre total d'instruments attribués par le Directoire	25 000	57 376
Bénéficiaires	Nouveaux cadres (salariés et/ou mandataires sociaux)	Membres du Comité exécutif salariés, cadres supérieurs salariés et/ou mandataires sociaux
Répartition	Jennifer Butler : 25 000	- Mondher Mahjoubi : 31 068 - Eric Vivier : 9 915 - Yannis Morel : 7 139 - Laure-Hélène Mercier : 5 949 - Odile Belzunce : 3 305
Période d'acquisition	3 ans	1 an
Conditions d'acquisition	Présence à la fin de la période d'acquisition	Présence à la fin de la période d'acquisition / Pro rata de l'atteinte des objectifs annuels
Période de conservation	-	1 an

SECTION 14. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

14.1 Actualisation du paragraphe 2.2.4.3 « Organisation et fonctionnement des comités de gouvernance du Conseil de surveillance » du Document de Référence 2018

Le paragraphe 2.2.4.3 « Organisation et fonctionnement des comités de gouvernance du Conseil de surveillance » du Document de Référence 2018 est remplacé intégralement par le paragraphe suivant :

À la date du document d'enregistrement universel, les Comités du Conseil de surveillance sont ainsi composés :

	Comité d'Audit	Comité des Rémunérations et des nominations	Comité des transactions
Patrick Langlois(1)	Président	Membre	
Irina Staatz-Granzer(1)	Membre		Présidente
Mailys Ferrere (Bpifrance Participations)	Membre		
Véronique Chabernaud(1)		Présidente	
Hervé Brailly		Membre	Membre
Marcus Schindler (Novo Nordisk A/S)			Membre
Gilles Brisson			Membre

(1) Membre indépendant du Conseil de surveillance

14.2 Actualisation du paragraphe 2.2.4 « Organisation et fonctionnement des organes de direction et de surveillance » du Document de Référence 2018

Le paragraphe 2.2.4 « Organisation et fonctionnement des organes de direction et de surveillance » du Document de Référence 2018 est complété comme suit :

2.2.4.5 Limites en matière de responsabilité et d'indemnisation

En droit français, les dispositions statutaires limitant la responsabilité des membres du Directoire et du Conseil de surveillance sont prohibées. Toutefois, le droit français permet aux sociétés anonymes de souscrire une assurance responsabilité civile pour les cas où la responsabilité civile des membres du Directoire et du Conseil de surveillance serait engagée par un tiers, sous réserve qu'ils aient agi de bonne foi et dans le cadre de leurs fonctions. En revanche, en droit français, la responsabilité pénale ne peut faire l'objet d'une indemnisation, que cette dernière soit versée directement par la société ou résulte d'une assurance responsabilité.

La Société a souscrit une assurance responsabilité civile pour les membres du Directoire et du Conseil de surveillance et a l'intention de souscrire une assurance pour se couvrir contre toute responsabilité qui résulterait de la violation du Securities Act de 1933 aux Etats-Unis. La Société a également l'intention de conclure des conventions d'indemnisation avec les membres du Directoire et du Conseil de surveillance. Sous réserve de certaines exceptions et limitations prévues par le

droit français, ces conventions prévoiront une indemnisation pour les dommages et intérêts et autres dépenses, y compris, notamment, les honoraires d'avocats, les montants dus en application d'un jugement, d'une amende ou d'une transaction, au titre de toute action ou procédure engagée à l'encontre d'un membre du Directoire ou du Conseil de surveillance sur le fondement des actes qu'il a commis dans le cadre de ses fonctions. La Société estime que les assurances responsabilité et les conventions d'indemnisation sont nécessaires pour attirer des membres du Directoire et du Conseil de surveillance qualifiés.

Ces conventions peuvent dissuader les actionnaires d'intenter une action en justice contre les membres du Directoire et du Conseil de surveillance pour manquement à leur obligation fiduciaire. Elles peuvent également avoir pour effet de réduire la probabilité que des actions soient engagées à l'encontre des membres du Directoire ou du Conseil de surveillance, même si de telles actions, si elles aboutissaient, pourraient profiter à la Société et à ses actionnaires. En outre, l'investissement d'un actionnaire pourrait être négativement impacté si la Société est amenée à payer, en application de ces conventions, le montant des transactions et des dommages et intérêts prononcés à l'encontre des membres du Directoire et du Conseil de surveillance.

SECTION 15. SALARIES

Le paragraphe 1.8 « Informations sociales » du Document de Référence 2018 est renuméroté 1.9 et complété comme suit :

Au 30 juin 2019, la Société comptait 206 collaborateurs équivalent temps plein. Le tableau suivant présente l'effectif au 30 juin 2019, réparti par fonction :

Collaborateurs équivalent temps plein	**Au 30 juin 2019**
Comité exécutif	6
Recherche et développement	157
Administration	43
Total	**206**

SECTION 16. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

Le paragraphe 4.2.1 « Actionnaires détenant plus de 5% du capital social ou des droits de vote » du Document de Référence 2018 est complété comme suit :

Le tableau ci-dessous présente la répartition du capital et des droits de vote de la Société sur une base non diluée au 31 août 2019, à la connaissance de la Société :

Actionnaires	**Nombre d'actions**	**Pourcentage**	**Nombre de droits de vote**	**Pourcentage**
Mandataires sociaux dont :	14 497 521	22,60%	14 497 521	22,61%
- Membres du Directoire	*131 239*	*0,20%*	*131 239*	*0,20%*
- Membres du Conseil de surveillance dont :	*14 366 282*	*22,40%*	*14 366 282*	*22,41%*
- Novo Nordisk A/S	*8 908 456*	*13,89%*	*8 908 456*	*13,89%*
- BPI France Participations	*4 396 682*	*6,86%*	*4 396 682*	*6,86%*
Salariés (hors mandataires sociaux)[1]	668 207	1,04%	668 207	1,04%

MedImmune Limited[2]	6 260 500	9,76%	6 260 500	9,76%
Autodétention	18 575	0,03%	0	0,00%
Autres actionnaires	42 690 661	66,56%	42 690 661	66,58%
Total	**64 135 464**	100,00%	**64 116 889**	100,00%

[1] Salariés inscrits au nominatif

[2] MedImmune Limited est contrôlée indirectement par AstraZeneca PLC

Le tableau ci-dessous présente la répartition du capital de la Société sur une base diluée au 31 août 2019, à la connaissance de la Société :

Actionnaires	**Nombre d'actions ordinaires (A)**	**Pourcentage du capital non dilué**	**Nombre total d'actions pouvant être émises suite à l'exercice de BSA, de BSAAR, de la conversion d'AGAP et l'acquisition définitive d'actions gratuites (B)**	**Nombre total d'actions ordinaires et d'actions potentielles (A +B)**	**Pourcentage du capital entièrement dilué**
Mandataires sociaux dont :	14 497 521	22,60%	2 077 856	16 575 377	24,04%
- Membres du Directoire	*131 239*	*0,20%*	*1 526 656*	*1 657 895*	*2,40%*
- Membres du Conseil de surveillance dont :	*14 366 282*	*22,40%*	*551 200*	*14 917 482*	*21,64%*
- Novo Nordisk A/S	*8 908 456*	*13,89%*	*0*	*8 908 456*	*12,92%*
- BPI France Participations	*4 396 682*	*6,86%*	*0*	*4 396 682*	*6,38%*
MedImmune Limited[1]	6 260 500	9,76%	0	6 260 500	9,08%
Autodétention	18 575	0,03%	0	18 575	0,03%
Autres actionnaires[2]	43 358 868	67,61%	2 727 942	46 086 810	66,85%
Total	**64 135 464**	100,00%	**4 805 798**	68 941 262	100,00%

[1] MedImmune Limited est contrôlée indirectement par AstraZeneca PLC

[2] Dont salariés inscrits au nominatif

SECTION 17. TRANSACTIONS AVEC DES PARTIES LIEES

Le paragraphe 4.6 « Opérations avec apparentés » du Document de Référence 2018 est complété comme suit :

4.6.8 Procédures relatives aux conventions avec des parties liées

La Société est en conformité avec la loi française concernant l'approbation des conventions conclues entre parties liées.

La Société prévoit que le Conseil de surveillance adoptera des procédures relatives aux conventions avec des parties liées qui détaillent les procédures d'identification, de revue et

d'approbation ou de ratification des conventions avec des parties liées, avant la mise en œuvre de son projet d'introduction en bourse sur le NASDAQ.

Pour les besoins de ces procédures, une convention avec des parties liées est une convention, un accord ou toute relation contractuelle similaire, à laquelle la Société et une partie liée sont, étaient ou seront partie et dont le montant excède 120 000 dollars, à l'exception des conventions courantes conclues à des conditions normales. Une partie liée désigne tout membre du Directoire ou du Conseil de surveillance ou tout bénéficiaire effectif de plus de 5 % d'une catégorie d'actions conférant des droits de vote, y compris les membres de leur famille proche et toute entité détenue ou contrôlée par ces personnes.

Aux termes de ces procédures, si une convention a été identifiée comme ayant été conclue avec une partie liée, y compris toute convention qui n'avait pas été conclue avec une personne liée au moment de sa conclusion ou toute convention qui n'a pas été initialement identifiée comme ayant été conclue avec une partie liée avant sa conclusion, les dirigeants de la Société devront communiquer toutes les informations relatives à cette convention avec une partie liée au Conseil de surveillance, pour sa revue et son approbation ou ratification. Ces informations portent notamment sur les faits importants, les intérêts, directs et indirects, des parties liées, les avantages que la Société retire de la convention et doivent préciser si la convention est conclue à des conditions comparables à celles qui seraient offertes à ou par, selon le cas, un tiers non lié ou des employés. En application de cette politique, la Société collectera les informations qu'elle juge raisonnablement nécessaires auprès de chaque membre du Directoire et du Conseil de surveillance et, dans la mesure du possible, auprès de chaque actionnaire significatif afin de lui permettre d'identifier toute convention, existante ou potentielle, avec des parties liées et d'appliquer les dispositions de cette politique.

En outre, aux termes du Code de Conduite et d'Ethique que la Société a l'intention d'adopter dans le cadre de son projet d'introduction en bourse sur le NASDAQ, ses collaborateurs et les membres du Directoire et du Conseil de surveillance ont l'obligation de divulguer toute convention ou relation pour laquelle on pourrait raisonnablement s'attendre à ce qu'elle donne lieu à un conflit d'intérêts.

Lors de son examen des conventions avec des parties liées, le Conseil de surveillance tiendra compte des faits et circonstances pertinents dont ils disposent, y compris, mais sans s'y limiter :

- les risques, les coûts et les avantages qui en résultent pour la Société ;
- l'incidence sur l'indépendance d'un membre du Directoire ou du Conseil de surveillance lorsque la partie liée est membre du Directoire ou du Conseil de surveillance, membre de la famille proche d'un membre du Directoire ou du Conseil de surveillance ou membre d'une entité à laquelle un membre du Directoire ou du Conseil de surveillance est lié ;
- la disponibilité d'autres prestataires de services ou de fournisseurs de produits comparables ; et

- les conditions offertes à ou par, selon le cas, des tiers non liés ou des employés de la Société.

Les procédures prévoient que, pour déterminer s'il y a lieu d'approuver, ratifier ou rejeter une convention entre parties liées, le Conseil de surveillance doit examiner, à la lumière des circonstances connues, si la convention est alignée ou si elle n'est pas contradictoire avec les meilleurs intérêts de la Société et ceux de ses actionnaires, tels que déterminés discrétionnairement et de bonne foi par le Conseil de surveillance.

SECTION 18. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR

Les informations financières figurent dans le paragraphe 3.3 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société » du Document de référence 2018 et sont complétées par les comptes consolidés semestriel de la Société et le rapport d'examen limité des commissaires aux comptes figurant dans le Rapport Financier Semestriel annexé au présent document d'enregistrement universel.

SECTION 19. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

19.1 Capital social

19.1.1 Actualisation du paragraphe 4.1.1 « Montant du capital social (article 6 des statuts) » du Document de Référence 2018

Le paragraphe 4.1.1 « Montant du capital social (article 6 des statuts) » du Document de Référence 2018 est actualisé comme suit :

Au 30 juin 2019, le capital social est fixé à 3 202 920,85 euros. Il est divisé en 64 043 905 actions ordinaires de 0,05 euro de valeur nominale chacune, 6 931 actions de préférence de 0,05 euro de valeur nominale chacune (les « Actions de Préférence 2016 ») et 7 581 actions de préférence de 0,05 euro de valeur nominale chacune (les « Actions de Préférence 2017 »). Les Actions de Préférence 2016 n'ont pas de droit de vote, n'ont pas de droit aux dividendes et ne bénéficient pas d'un droit préférentiel de souscription. Les Actions de Préférence 2017, une fois acquises, ont le droit de vote, donnent droit aux dividendes et aux réserves et bénéficient du droit préférentiel de souscription pour toute augmentation de capital ou opération avec droit sur les actions ordinaires. Les actions de la Société sont entièrement souscrites et intégralement libérées.

L'évolution du capital social et du nombre d'actions en circulation au cours de l'exercice est décrite aux paragraphes 3.3.1 et 4.1.8 du présent Document de référence (le tableau de variation des capitaux propres) ainsi que dans la Note 11 Capital au Comptes Consolidés.

19.1.2 Actualisation du paragraphe 4.1.4 « Autres titres donnant accès au capital » du Document de Référence 2018

Le paragraphe 4.1.4 « Autres titres donnant accès au capital » du Document de Référence 2018 est actualisé comme suit :

4.1.4.1 Bons de souscription d'actions (« BSA »)

Le 29 juin 2011, l'Assemblée générale extraordinaire a autorisé la création de 350 000 BSA 2011, donnant droit à la souscription de 350 000 actions nouvelles, dont 100 000 BSA 2011-1 et 225 000 BSA 2011-2 ont été attribuées à des membres indépendants du Conseil de surveillance, à des consultants et à des membres du Scientific Advisory Board par le Directoire le 29 juillet 2011. Au 30 juin 2019, tous les BSA 2011-1 ont été exercés et il reste 91 940 BSA 2011-2 en circulation représentant un total de 91 940 actions ordinaires.

Le 28 juin 2013, l'Assemblée générale extraordinaire a autorisé la création de 300 000 BSA donnant droit à la souscription de 300 000 actions nouvelles. Le Directoire réuni le 17 juillet 2013, après autorisation du Conseil de surveillance, a attribué 237 500 BSA 2013 répartis entre un nouveau membre indépendant du Conseil de surveillance, des consultants et des membres du Scientific Advisory Board. Au 30 juin 2019, il reste 46 360 BSA 2013 en circulation représentant un total de 46 360 actions ordinaires.

Le Directoire réuni le 18 septembre 2013, après autorisation du Conseil de surveillance, a attribué 50 000 BSA 2013-1 à un consultant de la Société. Au 30 juin 2019, tous les BSA 2013-1 ont été exercés.

Le 27 mars 2014, l'Assemblée générale extraordinaire a autorisé la création de 150 000 BSA donnant droit à la souscription de 150 000 actions nouvelles. Le Directoire réuni le 16 juillet 2014, après autorisation du Conseil de surveillance, a attribué 150 000 BSA 2014 à des consultants de la Société. Au 30 juin 2019, il reste 75 000 BSA 2014 en circulation représentant un total de 75 000 actions ordinaires.

Le 27 avril 2015, l'Assemblée générale extraordinaire a autorisé la création de 150 000 BSA donnant droit à la souscription de 150 000 actions nouvelles. Le Directoire réuni le 27 avril 2015, après autorisation du Conseil de surveillance, a attribué 80 000 BSA 2015-1 dont 70 000 ont été effectivement souscrits par des membres indépendants du Conseil de surveillance et par des membres du Scientific Advisory Board, ce qui a été constaté par le Directoire lors de sa réunion du 25 septembre 2015. Au 30 juin 2019, il reste 70 000 BSA 2015-1 en circulation représentant un total de 70 000 actions ordinaires.

Le Directoire réuni le 1er juillet 2015, après autorisation du Conseil de surveillance, a attribué 25 000 BSA 2015-2 dont 14 200 ont été effectivement souscrits par un nouveau membre indépendant du Conseil de surveillance, ce qui a été constaté par le Directoire lors de sa réunion du 7 décembre 2015. Au 30 juin 2019, il reste 14 200 BSA 2015-2 en circulation représentant un total de 14 200 actions ordinaires.

Le 2 juin 2016, l'Assemblée générale extraordinaire a autorisé la création de 150 000 BSA donnant droit à la souscription de 150 000 actions nouvelles. Le Directoire réuni le 20 septembre 2017, après autorisation du Conseil de surveillance, a attribué 40 000 BSA 2017-1 dont 37 000 ont été effectivement souscrits par des membres indépendants du

Conseil de surveillance, ce qui a été constaté par le Directoire lors de sa réunion du 7 décembre 2017. Au 30 juin 2019, il reste 37 000 BSA 2017-1 en circulation représentant un total de 37 000 actions ordinaires.

Au 30 juin 2019, il reste un total de 334 500 BSA, pouvant être exercés à un prix moyen pondéré de 6,57€, permettant de souscrire au total 334 500 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,05 euro, représentant environ 0,52% du capital de la Société sur la base du nombre d'actions existantes au 30 juin 2019.

Le tableau ci-dessous présente les BSA en circulation au 30 juin 2019 :

Date d'émission	**BSA autorisés**	**BSA émis**	**Bénéficiaires**	**BSA exercés**	**BSA en circulation au 30 juin 2019**	**Nombre d'actions pouvant être émises(1)**	**Prix de souscription par action**	**Date d'expiration**
29/07/11 (BSA 2011-1 BSA 2011-2)	350 000	225 000	Membres du Conseil de surveillance, consultants et membres du Scientific Advisory Board	133 060	91 940	91 940	1,77€	29/07/21
17/07/13 (BSA 2013)	300 000	237 500	Membres du Conseil de surveillance, consultants et membres du Scientific Advisory Board	191 140	46 360	46 360	2,36€	17/07/23
16/07/14 (BSA 2014)	150 000	150 000	Consultants	75 000	75 000	75 000	8,65€	16/07/24
27/04/15 (BSA 2015-1)	150 000	70 000	Membres du Conseil de surveillance, consultants et membres du Scientific Advisory Board	0	70 000	70 000	9,59€	26/04/25
01/07/15 (BSA 2015-2)	150 000	14 200	Nouveau Membre du Conseil de surveillance	0	14 200	14 200	14,05€	30/06/25
20/09/17 (BSA 2017-1)	150 000	37 000	Membres du Conseil de surveillance	0	37 000	37 000	11€	20/09/27
Total :	1 250 000	733 700	N/A	399 200	334 500	334 500	N/A	N/A

(1) D'une valeur nominale de 0,05€.

4.1.4.2 Bons de souscription/d'acquisition d'actions remboursables ("BSAAR")

Le Directoire de la Société, agissant sur délégation de l'Assemblée générale du 29 juin 2011 a décidé, le 9 septembre 2011 de proposer 1 000 000 BSAAR 2011 au profit de certains salariés et mandataires sociaux. Le 11 janvier 2012 le Directoire a constaté la souscription de 650 000 BSAAR 2011 sur les 1 000 000 BSAAR 2011 proposés aux bénéficiaires par le Directoire lors de sa réunion du 9 septembre 2011. Au 30 juin 2019, il reste 255 000 BSAAR 2011 en circulation pouvant donner lieu à l'émission de 255 000 actions nouvelles au prix d'exercice de 2,04 euros par action.

Le Directoire de la Société, agissant sur délégation de l'Assemblée générale du 28 juin 2012 a décidé, le 27 mai 2013 de proposer 200 000 BSAAR 2012 au profit de certains salariés et mandataires sociaux. Le 3 juillet 2013, le Directoire a constaté la souscription de 146 050 BSAAR 2012 sur les 200 000 BSAAR 2012 proposés, pouvant donner lieu à l'émission de 146 050 actions nouvelles. Au 30 juin 2019, il reste 61 600 BSAAR 2012 en circulation pouvant donner lieu à l'émission de 61 600 actions nouvelles au prix d'exercice de 2,04 euros par action.

Le Directoire de la Société, agissant sur délégation de l'Assemblée générale du 27 avril 2015 a décidé, le 1er juillet 2015 de proposer 1 499 207 BSAAR 2015 au profit de salariés et mandataires sociaux au prix de 1,15€ par BSAAR souscrit. Le 7 décembre 2015, le Directoire a constaté la souscription de 1 050 382 BSAAR 2015 sur les 1 499 207 BSAAR 2015 proposés, pouvant donner lieu à l'émission de 1 050 382 actions nouvelles au prix d'exercice de 7,20 euros par action. Au 30 juin 2019, il reste 1 045 722 BSAAR 2015 en circulation pouvant donner lieu à l'émission de 1 045 722 actions nouvelles au prix d'exercice de 7,20 euros par action.

Au 30 juin 2019, il reste un total de 1 362 322 BSAAR, pouvant être exercés à un prix moyen pondéré de 6,00€, permettant de souscrire au total 1 362 322 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,05 euro, représentant environ 2,13% du capital de la Société sur la base du nombre d'actions existantes au 30 juin 2019.

Le tableau ci-dessous présente les BSAAR en circulation au 30 juin 2019 :

Date d'émission	**BSAAR émis**	**Bénéficiaires**	**Prix du bon**	**BSAAR exercés**	**BSAAR en circulation au 30 juin 2019**	**Nombre d'actions pouvant être émises(1)**	**Prix de souscription par action**	**Date d'expiration**
09/09/11 (BSAAR 2011)	650 000	Salariés et mandataires sociaux	0,05€	395 000	255 000	255 000	2,04€	09/09/21
27/05/13 (BSAAR 2012)	146 050	Salariés	0,11€	84 450	61 600	61 600	2,04€	27/05/23
01/07/15 (BSAAR 2015)	1 050 382	Salariés et Mandataires sociaux	1,15€	1 940	1 045 722	1 045 722	7,20€	30/06/25
Total	1 846 432	-	-	481 390	1 362 322	1 362 322	-	-

(1) D'une valeur nominale de 0,05€.

4.1.4.3 Attribution gratuite d'Actions de Préférence Convertibles en Actions Ordinaires (« AGAP »)

L'Assemblée générale extraordinaire du 2 juin 2016 a souhaité introduire une nouvelle catégorie d'actions, les actions de préférence, convertibles en actions ordinaires dans le cadre d'un plan d'intéressement à long terme, destinées à la fois aux membres du Comité exécutif salariés et/ou mandataires sociaux de la Société, ainsi qu'aux membres du personnel salarié de la Société (« les Actions de Préférence » ou « AGAP »). À cette fin, l'Assemblée générale extraordinaire du 2 juin 2016 a autorisé l'émission de 5 000 Actions de Préférence (« AGAP Dirigeants 2016 ») au profit des membres du Comité exécutif salariés et/ou mandataires sociaux de la Société, ainsi que 2 500 Actions de Préférence aux membres du personnel salarié de la Société (« AGAP Salariés 2016 »).

Le Directoire lors de sa réunion du 21 octobre 2016 a attribué 2 000 AGAP Dirigeants 2016-1 aux membres du Comité exécutif salariés et mandataires sociaux de la Société et 2 486 AGAP Salariés 2016-1 aux membres du personnel salarié de la Société.

Le Directoire du 23 octobre 2017 a constaté l'acquisition définitive de 1 550 AGAP Dirigeants 2016-1 et de 2 381 AGAP Salariés 2016-1 ainsi que l'augmentation de capital d'un montant de 196,55€ en résultant et ayant donné lieu à l'émission et la création de 3 931 AGAP 2016, libérées par incorporation au capital de réserves. Le Directoire du 23 octobre 2017 a également modifié les statuts de la Société (conformément aux résolutions 23, 24 et 25 de l'Assemblée générale du 2 juin 2016) afin de créer les Actions de Préférence 2016.

Le Directoire lors de sa réunion du 30 décembre 2016 a attribué 3 000 AGAP Dirigeants 2016-2 au nouveau Président du Directoire de la Société.

Le Directoire du 6 mars 2018 a constaté l'acquisition définitive de 3 000 AGAP Dirigeants 2016-2 ainsi que l'augmentation de capital d'un montant de 150€ en résultant et ayant donné lieu à l'émission de 3 000 AGAP 2016, libérées par incorporation au capital de réserves.

Les AGAP 2016 doivent être conservées par les bénéficiaires jusqu'au 21 octobre 2019 pour les AGAP 2016-1 et jusqu'au 30 décembre 2019 pour les AGAP 2016-2. À l'issue de cette période de deux ans, le ratio de conversion sera déterminé et les AGAP 2016 pourront être converties en un maximum de 200 actions ordinaires. Les droits et obligations des AGAP 2016 ainsi que leurs modalités de conversion sont décrits en 2.3.2.1.5.

Le Directoire du 17 juillet 2019, sur la base des départs de salariés et membres du Comité exécutif depuis 2016, a constaté que, au 30 juin 2019, des bénéficiaires représentant 191 AGAP 2016 ne remplissaient plus la condition de présence et a constaté en conséquence que le nombre d'AGAP 2016 en circulation au 30 juin 2019 était de 3 740 AGAP 2016-1 et 3 000 AGAP 2016-2.

L'Assemblée générale extraordinaire du 23 juin 2017 a autorisé l'émission de 4 000 Actions de Préférence (« AGAP Dirigeants 2017 ») au profit des membres du Comité

exécutif salariés et/ou mandataires sociaux de la Société, ainsi que 8 500 Actions de préférence aux membres du personnel salarié de la Société (« AGAP Salariés 2017 »).

Le Directoire lors de sa réunion du 3 avril 2018 a attribué 2 400 AGAP Dirigeants 2017-1 aux membres du Comité exécutif salariés et mandataires sociaux de la Société et 5 725 AGAP Salariés 2017-1 aux membres du personnel salarié de la Société.

Le Directoire, lors de sa réunion du 18 avril 2019, a constaté :

- l'acquisition définitive de 2 000 AGAP Dirigeants 2017 et l'augmentation de capital d'un montant de 100€ en résultant et ayant donné lieu à l'émission de 2 000 actions ordinaires nouvelles libérées par incorporation au capital de réserves ; et
- l'acquisition définitive de 5 581 AGAP Salariés 2017 et l'augmentation de capital d'un montant de 279,05€ en résultant et ayant donné lieu à l'émission de 5 581 actions ordinaires nouvelles libérées par incorporation au capital de réserves.

Le Directoire du 18 avril 2019 a également modifié les statuts de la Société (conformément aux résolutions 29, 30 et 31 de l'Assemblée générale du 23 juin 2017) afin de créer les Actions de Préférence 2017.

À la date du dépôt du présent document d'enregistrement universel, il n'y a aucune Action de Préférence en circulation, puisque les AGAP 2016-1 et les AGAP 2016-2 ainsi que les AGAP Dirigeants et Salariés 2017, bien que définitivement acquises par leurs bénéficiaires ne sont pas cessibles ; seules les actions ordinaires résultant de la conversion seront cessibles.

Le tableau ci-dessous présente les AGAP attribuées au 30 juin 2019 :

Date d'attribution	**AGAP attribuées**	**Date d'acquisition définitive**	**Bénéficiaires**	**Nombre d'AGAP définitivement acquises**	**Nombre maximum d'AGAP convertibles en actions ordinaires au 30 juin 2019**	**Nombre d'actions A pouvant être émises(1) (en cas de conversion maximale des AGAP)**
21/10/2016	2 486	23/10/2017	Salariés	2381	2 290	458 000
21/10/2016	2 000	23/10/2017	Membres du Comité exécutif et mandataires sociaux	1 550	1 450	290 000
30/12/2016	3 000	30/12/2017	Membres du Comité exécutif et mandataires sociaux	3 000	3 000	600 000
03/04/2018	5 725	03/04/2019	Salariés	5 581	5 581	558 100

03/04/2018	2 400	03/04/2019	Membres du Comité exécutif et mandataires sociaux	2 000	2 000	200 000
Total	-	-	-	14 512	14 321	2 106 100

(1) D'une valeur nominale de 0,05€.

4.1.4.4 Actions gratuites de Performance (AGA de Performance)

L'Assemblée générale extraordinaire du 29 mai 2018 a autorisé le Directoire à attribuer des actions gratuites sur la base de l'atteinte de critères de performance aux dirigeants salariés, aux membres du Comité exécutif salariés, aux cadres supérieurs salariés et/ou aux mandataires sociaux de la Société (AGA Performance Dirigeants 2018). À cette fin, l'Assemblée générale extraordinaire du 29 mai 2018 a autorisé l'émission de 300 000 AGA Performance Dirigeants 2018 au profit des dirigeants salariés, des membres du Comité exécutif salariés, des cadres supérieurs salariés et/ou des mandataires sociaux de la Société.

Le Directoire, lors de sa réunion du 20 novembre 2018, a attribué 260 000 AGA Performance Dirigeants 2018 aux dirigeants salariés, aux membres du Comité exécutif salariés, aux cadres supérieurs salariés et/ou aux mandataires sociaux de la Société.

Le Directoire du 17 juillet 2019, sur la base des départs de salariés et membres du Comité exécutif depuis 2016, a constaté que, au 30 juin 2019, un bénéficiaire représentant 30 000 AGA Performance Dirigeants 2018 ne remplissait plus la condition de présence et a constaté en conséquence que le nombre d'AGA Performance Dirigeants 2018 en circulation au 30 juin 2019 était de 230 000.

L'Assemblée générale extraordinaire du 29 mai 2018 a autorisé le Directoire à attribuer des actions gratuites sur la base de l'atteinte de critères de performance aux membres du personnel de la Société (AGA Performance Salariés 2018). À cette fin, l'Assemblée générale extraordinaire du 29 mai 2018 a autorisé l'émission de 450 000 AGA Performance Salariés 2018 au profit du personnel de la Société.

Le Directoire, lors de sa réunion du 20 novembre 2018, a attribué 327 500 AGA Performance Salariés 2018 au personnel de la Société.

Les AGA Performance Dirigeants 2018 attribuées en 2018 aux dirigeants salariés, aux membres du Comité exécutif salariés, aux cadres supérieurs salariés et/ou aux mandataires sociaux de la Société et les AGA Performance Salariés 2018 attribuées en 2018 au personnel de la Société ne seront définitivement acquises, sous réserve de l'atteinte des critères de performance, qu'à l'issue d'une période d'acquisition de trois ans, soit le 20 novembre 2021.

Le tableau ci-dessous présente les AGA Performance attribuées au 30 juin 2019 :

Date d'attribution	AGA Performance attribuées	Date d'acquisition définitive	Bénéficiaires	Nombre d'AGA Performance définitivement acquises	Nombre d'AGA Performance en circulation au 30 juin 2019	Nombre d'actions pouvant être émises(1) (en cas d'acquisition de 100% des AGA Performance)
20/11/2018	260 000	20/11/2021	Dirigeants salariés, membres du Comité exécutif salariés, cadres supérieurs salariés et/ou aux mandataires sociaux	0	230 000	230 000
20/11/2018	327 500	20/11/2021	Salariés	0	327 500	327 500
Total	587 500	-	-	0	557 500	557 500

(1) D'une valeur nominale de 0,05€.

4.1.4.5 Actions Gratuites (« AGA »)

L'Assemblée générale extraordinaire du 2 juin 2016 a autorisé le Directoire à attribuer des actions gratuites aux nouveaux membres du Comité exécutif et/ou aux mandataires sociaux de la Société nouvellement recrutés ou nommés et aux salariés de la Société (les « AGA »). À cette fin, l'Assemblée générale extraordinaire du 2 juin 2016 a autorisé l'émission de 350 000 AGA Dirigeants au profit des nouveaux membres du Comité exécutif et/ou les dirigeants mandataires sociaux nouvellement nommés et de 250 000 AGA Salariés au profit du personnel salarié de la Société.

Le Directoire, lors de sa réunion du 21 octobre 2016, a attribué 50 000 AGA Dirigeants et 99 932 AGA Salariés aux salariés de la Société.

Le Directoire, lors de sa réunion du 30 décembre 2016, a attribué 250 000 AGA Dirigeants à un mandataire social nouvellement nommé et 149 943 AGA Salariés aux salariés de la Société.

Le Directoire, lors de sa réunion du 23 octobre 2017, a constaté l'acquisition définitive de 98 770 AGA Salariés et l'augmentation de capital d'un montant de 4 938,50€ en résultant et ayant donné lieu à l'émission de 98 770 actions ordinaires nouvelles libérées par incorporation au capital de réserves.

Le Directoire, lors de sa réunion du 6 mars 2018 a constaté, avec effet au 30 décembre 2017, l'acquisition définitive de 144 978 AGA Salariés et l'augmentation de capital d'un montant de 7 248,9€ en résultant et ayant donné lieu à l'émission de 144 978 actions ordinaires nouvelles libérées par incorporation au capital de réserves.

Les AGA Dirigeants attribuées en 2016 aux membres du Comité exécutif et aux mandataires sociaux ne seront définitivement acquises aux bénéficiaires qu'à l'issue d'une période d'acquisition de trois ans.

L'Assemblée générale extraordinaire du 23 juin 2017 a autorisé le Directoire à attribuer des actions gratuites aux membres du Comité exécutif salariés et/ou aux mandataires sociaux au titre de leur rémunération variable annuelle. À cette fin, l'Assemblée générale extraordinaire du 23 juin 2017 a autorisé l'émission de 50 000 AGA Bonus au profit des membres du Comité exécutif et/ou des mandataires sociaux de la Société.

Le Directoire lors de sa réunion du 20 septembre 2017, a attribué 28 556 AGA Bonus 2017-1 aux membres du Comité exécutif et du Directoire. Suite au renoncement à cette modalité par un bénéficiaire, 3 577 AGA Bonus Dirigeants n'ont pas été attribuées.

Le Directoire, lors de sa réunion du 5 octobre 2018, a constaté l'acquisition définitive de 22 055 AGA Bonus 2017-1 et l'augmentation de capital d'un montant de 1 102,75€ en résultant et ayant donné lieu à l'émission de 22 055 actions ordinaires nouvelles libérées par incorporation de sommes figurant au compte « prime d'émission ».

L'assemblée générale extraordinaire du 23 juin 2017 a autorisé le Directoire à attribuer des actions gratuites aux membres du personnel salarié. À cette fin, l'Assemblée générale extraordinaire du 23 juin 2017 a autorisé l'émission de 200 000 AGA Salariés au profit des membres du personnel salarié de la Société.

Le Directoire lors de sa réunion du 3 avril 2018, a attribué 114 500 AGA Salariés 2017-1 aux membres du personnel salarié de la Société.

Le Directoire, lors de sa réunion du 18 avril 2019, a constaté l'acquisition définitive de 110 500 AGA Salariés 2017-1 et l'augmentation de capital d'un montant de 5 525€ en résultant et ayant donné lieu à l'émission de 110 500 actions ordinaires nouvelles libérées par incorporation au capital de réserves.

L'assemblée générale extraordinaire du 23 juin 2017 a autorisé le Directoire à attribuer des actions gratuites aux membres du Comité exécutif qui seraient nouvellement nommés. À cette fin, l'Assemblée générale extraordinaire du 23 juin 2017 a autorisé l'émission de 50 000 AGA Nouveaux Membres au profit des nouveaux membres du Comité exécutif de la Société.

Le Directoire lors de sa réunion du 29 avril 2019, a attribué 25 000 AGA Nouveaux Membres à un membre nouvellement nommé au Comité exécutif de la société.

Les AGA Nouveaux Membres attribuées en 2019 ne seront définitivement acquises qu'à l'issue d'une période d'acquisition de trois ans, soit le 29 avril 2022.

L'Assemblée générale extraordinaire du 29 mai 2018 a autorisé le Directoire à attribuer des actions gratuites aux membres du Comité exécutif salariés et/ou aux mandataires sociaux au titre de leur rémunération variable annuelle. À cette fin, l'Assemblée générale extraordinaire du 29 mai 2018 a autorisé l'émission de 90 000 AGA Bonus au profit des membres du Comité exécutif et/ou des mandataires sociaux de la Société.

Le Directoire lors de sa réunion du 3 juillet 2018, a attribué 67 028 AGA Bonus 2018-1 aux membres du Comité exécutif et du Directoire.

Les AGA Bonus 2018-1 attribuées en 2018 aux membres du Comité exécutif et du Directoire ne seront définitivement acquises qu'à l'issue d'une période d'acquisition d'un an, soit le 3 juillet 2019.

Le Directoire du 17 juillet 2019, sur la base des départs de salariés et membres du Comité exécutif depuis 2016, a constaté que, au 30 juin 2019, des bénéficiaires représentant 469 AGA Bonus 2018-1 ne remplissaient plus la condition de présence et a constaté en conséquence que le nombre d'AGA Bonus 2018-1 en circulation au 30 juin 2019 était de 66 559.

L'assemblée générale extraordinaire du 29 mai 2018 a autorisé le Directoire à attribuer des actions gratuites aux membres du personnel salarié. À cette fin, l'Assemblée générale extraordinaire du 29 mai 2018 a autorisé l'émission de 110 000 AGA Salariés au profit des membres du personnel salarié de la Société.

Le Directoire lors de sa réunion du 14 janvier 2019 a attribué 90 650 AGA Salariés 2018-1 aux membres du personnel salarié de la Société.

Les AGA Salariés 2018-1 attribuées en 2019 ne seront définitivement acquises qu'à l'issue d'une période d'acquisition d'un an, soit le 14 janvier 2020.

Le Directoire du 17 juillet 2019, sur la base des départs de salariés et membres du Comité exécutif depuis 2016, a constaté que, au 30 juin 2019, des bénéficiaires représentant 2 650 AGA Salariés 2018-1 ne remplissaient plus la condition de présence et a constaté en conséquence que le nombre d'AGA Salariés 2018-1 en circulation au 30 juin 2019 était de 88 000.

Le tableau ci-dessous présente les Actions Gratuites attribuées au 30 juin 2019:

Date d'attribution	**Actions gratuites attribuées**	**Bénéficiaires**	**Nombre d'actions pouvant être émises[(1)]**	**Actions définitivement acquises et émises**	**Actions gratuites en circulation au 30 juin 2019**
21/10/2016	50 000	Membres du Comité exécutif et mandataires sociaux	50 000	-	50 000
21/10/2016	99 932	Salariés	99 932	98 770	-
30/12/2016	149 943	Salariés	149 943	144 978	-
30/12/2016	250 000	Président du Directoire	250 000	-	250 000
20/09/2017	28 556	Membres du Comité exécutif et mandataires sociaux	28 556	22 055	-
03/04/2018	114 500	Salariés	114 500	110 500	-

03/07/2018	67 028	Membres du Comité exécutif et mandataires sociaux	67 028	-	66 559
14/01/2019	90 650	Salariés	90 650	-	88 000
29/04/2019	25 000	Nouveaux cadres	25 000	-	25 000
Total	875 609	-	875 609	376 303	479 559

(1) D'une valeur nominale de 0,05€

19.1.3 Actualisation du paragraphe 4.1.5 « Récapitulatif du capital potentiel » du Document de Référence 2018

Le paragraphe 4.1.5 « Récapitulatif du capital potentiel » du Document de Référence 2018 est actualisé comme suit :

Au 30 juin 2019, le nombre total d'actions susceptibles d'être émises par exercice des BSA émis (334 500 bons donnant droit à la souscription de 334 500 actions), des BSAAR (1 362 322 bons donnant droit à la souscription de 1 362 322 actions), des AGAP Dirigeants et Salariés (14 321 AGAP Dirigeants et Salariés donnant droit, en cas de conversion maximale, à un maximum de 2 106 100 actions), des AGA Performance Dirigeants et Salariés (557 500 AGA Performance Dirigeants et Salariés donnant droit à 557 500 actions ordinaires) et des AGA Dirigeants et Salariés (479 559 AGA Dirigeants et Salariés donnant droit à 479 559 actions ordinaires), s'élève à 4 839 981 actions représentant environ 7,56% du capital de la Société sur une base totalement diluée (soit un nombre total d'actions composant le capital dilué de la Société de 68 883 886 actions ordinaires).

Le tableau suivant présente l'ensemble des BSA, BSAAR, AGA, AGAP et AGA Performance encore en circulation au 30 juin 2019 :

	BSA						**BSAAR**			**AGAP**				**AGA de Performance**		**AGA**				
	BSA 2011-2	BSA 2013-1	BSA 2014	BSA 2015-1	BSA 2015-2	BSA 2017-1	BSAAR 2011	BSAAR 2012	BSAAR 2015	AGAP 2016-1	AGAP 2016-2	AGAP 2017-1 Dirigeants	AGAP 2017-1 Salariés	AGA 2018 de Performance Dirigeants	AGA 2018 de Performance Salariés	AGA 2016 Dirigeants	AGA 2016 Salariés Dirigeants	AGA Bonus 2018 Dirigeants	AGA Salariés 2018	AGA 2017-1 Nouveaux membres
Date de l'Assemblée générale	29/06/11	28/06/13	27/03/14	27/04/15	27/04/15	02/06/16	29/06/11	28/06/12	27/04/15	02/06/16	02/06/16	23/06/17	23/06/17	29/05/18	29/05/18	02/06/16	02/06/16	29/05/18	29/05/18	23/06/17
Date du Directoire	29/07/11	17/07/13	16/07/14	27/04/15	01/07/15	20/09/17	09/09/11	27/05/13	01/07/15	21/10/16	30/12/16	03/04/18	03/04/18	20/11/18	20/11/18	21/10/16	30/12/16	03/07/18	14/01/19	29/04/19
Nombre de bons/actions autorisés par l'Assemblée	350 000	300 000	150 000	150 000	150 000	150 000	1 000 000	200 000	1 500 000	7 500	7 500	4 000	8 500	300 000	450 000	350 000	350 000	90 000	110 000	50 000
Nombre de bons émis/actions attribuées et souscrits	225 000	237 500	150 000	70 000	14 200	37 000	650 000	146 050	1 050 382	4 486	3 000	2 400	5 725	260 000	327 500	50 000	250 000	67 028	90 650	25 000
Date d'acquisition définitive	29/07/11	17/07/13	16/07/14	27/04/15	01/07/15	20/09/17	09/09/11	27/05/13	01/07/15	21/10/17	30/12/17	03/04/19	03/04/19	20/11/21	20/11/21	21/10/19	30/12/19	03/07/19	14/01/20	29/04/22
Date de début de la période de convertibilité	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22/10/19	31/12/19	04/04/21	04/04/21	-	-	-	-	-	-	-

	BSA						BSAAR			AGAP				AGA de Performance		AGA				
	BSA 2011-2	BSA 2013-1	BSA 2014	BSA 2015-1	BSA 2015-2	BSA 2017-1	BSAAR 2011	BSAAR 2012	BSAAR 2015	AGAP 2016-1	AGAP 2016-2	AGAP 2017-1 Dirigeants	AGAP 2017-1 Salariés	AGA 2018 de Performance Dirigeants	AGA 2018 de Performance Salariés	AGA 2016 Dirigeants	AGA 2016 Salariés Dirigeants	AGA Bonus 2018 Dirigeants	AGA Salariés 2018	AGA 2017-1 Nouveaux membres
Date d'expiration (date de fin de la période de conversion pour les AGAP)	29/07/21	17/07/23	16/07/24	26/04/25	30/06/25	20/09/27	09/09/21	27/05/23	30/06/25	21/04/26	30/06/26	02/10/27	02/10/27	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Prix de souscription par action	1,77	2,36	8,65	9,59	14,05	11,00	2,04	2,04	7,2					-	-	-	-	-	-	-
Nombre de dirigeants concernés	4	2	2	4	1	4	2	0	5	5	1	5	1	5	2	-	1	4	0	1
Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites (valeur nominale 0,05€) à la date d'attribution (A)	225 000	237 500	150 000	70 000	14 200	37 000	650 000	146 050	1 050 382	897 200	600 000	240 000	572 500	260 000	327 500	50 000	250 000	67 028	90 650	25 000
Nombre de bons exercés / AGAP définitivement acquises au 30 juin 2019 (B)	133 060	191 140	75 000				395 000	84 450	1 940											
Nombre de bons / actions caducs au 30 juin 2019 (C)									2 720	149 200	0	40 000	14 400	30 000				469	2 650	
Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites ou converties au 30 juin 2019 (A-B-C)	91 940	46 360	75 000	70 000	14 200	37 000	255 000	61 600	1 045 722	748 000	600 000	200 000	558 100	230 000	327 500	50 000	250 000	66 559	88 000	25 000

SECTION 20. CONTRATS IMPORTANTS

Les informations relatives aux contrats importants figurent au paragraphe 1.5 « Collaborations stratégiques et accord de licence » de la section 5 « Aperçu des activités » du présent document d'enregistrement universel et à la section 7 « Examen de la situation financière et du résultat » du présent document d'enregistrement universel.

SECTION 21. DOCUMENTS DISPONIBLES

Pendant la durée de validité du présent document d'enregistrement universel, les documents suivants peuvent, le cas échéant être consultés sur le site internet de la société (www.innate-pharma.com) :

- les statuts de la société,
- le Document de Référence 2018,
- le Rapport Financier Semestriel, et
- tous rapports, courriers et autres documents, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de la société dont une partie est incluse dans le présent document d'enregistrement universel.

SECTION 22. TABLE DE CONCORDANCE

La table de concordance ci-dessous indique les rubriques du Document de Référence 2018 de la Société (conformes aux rubriques des Annexes I et II du Règlement délégué (UE) n°2019/980 en date du 14 mars 2019) mises à jour dans le présent document d'enregistrement universel.

Annexe I du Règlement délégué (UE) n°2019/980		Document de Référence 2018	Document d'enregistrement universel
1.	**Personnes responsables**	5.1	Section 1
1.1	Nom et fonction du responsable	-	1.1
1.2	Attestation du responsable	-	1.2
1.3	Déclarations d'experts et déclaration d'intérêts	5.3	-
1.4	Informations provenant de tiers	5.3	-
1.5	Déclaration de l'autorité compétente	-	-
2.	**Contrôleurs légaux des comptes**	-	Section 2
2.1	Commissaires aux comptes titulaires	-	Section 2
2.2	Commissaires aux comptes suppléants	-	Section 2
3.	**Facteurs de risques**	-	Section 3
4.	**Informations concernant l'émetteur**	4.4	Section 4
4.1	Dénomination sociale et nom commercial de la société	4.4.1	-
4.2	Lieu, numéro d'enregistrement et LEI de la société	-	Section 4

Annexe I du Règlement délégué (UE) n°2019/980		Document de Référence 2018	Document d'enregistrement universel
4.3	Date de constitution et durée de vie de l'émetteur	4.4.3	-
4.4	Siège social de la société, forme juridique, législation applicable et site internet	4.4.4, 4.4.5	Section 4
5	Aperçu des activités	-	Section 5
5.1	Principales activités	-	5.1
5.2	Principaux marchés	-	5.1
5.3	Evénements importants	-	5.1
5.4	Stratégie et objectifs	-	5.1
5.5	Dépendance de l'émetteur à l'égard de brevets, licences, contrats et procédés de fabrication	-	5.1
5.6	Position concurentielle de l'émetteur	-	5.1
5.7	**Investissements**	1.7.1	-
5.7.1	Investissements importants	1.7.1	-
5.7.2	Investissements importants pour lesquels des engagements fermes ont été pris	1.7.1.3	-
5.7.3	Investissements dans les entreprises dans lesquelles l'émetteur détient une participation	N/A	N/A
5.7.4	Question environnementale pouvant influencer l'utilisation, faite par l'émetteur, de ses immobilisations corporelles	1.7.2	-
6.	**Structure organisationnelle**	4.5	-
6.1	Description sommaire du groupe	4.5	-
6.2	Liste des filiales importantes	4.5	-
7.	**Examen de la situation financière et du résultat**	3.1	Section 7
7.1	Situation financière	3.1	Section 7
7.1.1	Evolution des résultats de l'émetteur	3.1	Section 7
7.1.2	Evolution probable des activités de l'émetteur et de ses activités en matière de R&D	3.1	Section 7
7.2	Résultats d'exploitation	3.1.1.3	7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8
8.	**Trésorerie et capitaux**	3.2	Section 8
8.1	Informations sur les capitaux de l'émetteur	3.2, 3.3	Section 8
8.2	Flux de trésorerie de l'émetteur	3.2.2	8.3
8.3	Besoins en financement et structure de financement de l'émetteur	3.2, 3.2.3	Section 8

Annexe I du Règlement délégué (UE) n°2019/980		Document de Référence 2018	Document d'enregistrement universel
8.4	Restrictions à l'utilisation des capitaux de l'émetteur	3.2.4	-
8.5	Sources de financement des flux de trésorerie attendus	3.2.5	-
9.	**Environnement réglementaire**	1.4	Section 9
10.	**Information sur les tendances**		Section 10
11.	**Prévisions ou estimations du bénéfice**		Section 11
12.	**Organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale**	2.1, 2.2	Section 12
12.1	Composition des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale	2.2.1	-
12.2	Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale	2.2.5.1.6, 2.2.4.1.1	-
13.	**Rémunération et avantages**	2.3	Section 13
13.1	Rémunération, avantages en nature, options et actions gratuites attribués aux mandataires sociaux	2.3.2	Section 13
13.2	Montant total des sommes provisionnées aux fins de versement de pensions, retraites ou d'autres avantages	2.3.2	Section 13
14.	**Fonctionnement des organes d'administration et de direction**	2.2.4	Section 14
14.1	Date d'expiration des mandats	2.2.2, 2.2.3	12.1
14.2	Contrat de service liant les organes d'administration, de direction ou de surveillance de la société	2.2.4.1.1	-
14.3	Comités, comité scientifique et censeur	2.2.4.3	14.1
14.4	Déclaration relative au gouvernement d'entreprise	2.2.9	-
14.5	Incidences de modifications futures de la composition des organes	-	14.1
15.	**Salariés**	1.8, 2.4	Section 15
15.1	Ressources humaines	1.8	Section 15
15.2	Participations et stock-options	2.3, 2.3.3, 4.1.4	19.1.2
15.3	Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital	2.4	-
16.	**Principaux actionnaires**	4.2	Section 16

Annexe I du Règlement délégué (UE) n°2019/980		Document de Référence 2018	Document d'enregistrement universel
16.1	Actionnaires détenant plus de 5% du capital social ou des droits de vote	4.2.1	Section 16
16.2	Existence de droits de vote différents	4.2.3	-
16.3	Contrôle de la société par les principaux actionnaires	4.2.1, 4.2.4	Section 16
16.4	Pactes d'actionnaires	N/A	N/A
17.	**Transactions avec des parties liées**	4.6	Section 17
18.	**Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la société**	3.3	-
18.1	Informations financières historiques	3.3	-
18.1.1	Comptes consolidés au 31 décembre 2018 et rapport des commissaires aux comptes	3.3.1, 3.3.3	-
18.1.2	Changement de date de référence comptable	N/A	-
18.1.3	Normes comptables	3.3.1.1	-
18.1.4	Changement de référentiel comptable	N/A	-
18.1.6	Etats financiers consolidés	3.3.1	RFS
18.1.7	Date des dernières informations financières	3.3.5	-
18.2	Informations financières intermédiaires et autres	-	RFS
18.3	Audit des informations financières annuelles historiques	3.3.2	-
18.4	Informations financières pro forma	N/A	N/A
18.5	Politique en matière de dividendes	3.3.7	-
18.6	Procédures judiciaires et d'arbitrage	3.3.8	-
18.7	Changement significatif de la situation financière de l'émetteur	3.3.9	-
19.	**Informations supplémentaires**	4.1, 4.3	Section 19
19.1	Renseignements de caractère général concernant le capital social	4.1	19.1.1, 19.1.2, 19.1.3, 19.1.4
19.2	Actes constitutifs et statuts	4.3	-
20.	**Contrats importants**	-	Section 20
21.	**Documents disponibles**	5.4	Section 21

Annexe II du Règlement délégué (UE) n°2019/980		Document de Référence 2018	Document d'enregistrement universel
1.2	Déclaration de l'autorité compétente	-	Page de couverture

ANNEXE 1 – RAPPORT FINANCIER SEMESTRIEL 2019



RAPPORT FINANCIER SEMESTRIEL AU 30 JUIN 2019

innate pharma

RAPPORT FINANCIER SEMESTRIEL
AU 30 JUIN 2019

INNATE PHARMA S.A.
Société anonyme à Directoire et Conseil de surveillance
au capital social de 3 207 498,80 euros
réparti en 64 135 464 actions ordinaires et 14 512 actions de préférences, de nominal de 0,05 euro

Siège social : 117, Avenue de Luminy, 13276 Marseille Cedex 09, France
424 365 336 RCS Marseille

Les comptes consolidés résumés au 30 juin 2019 ont été arrêtés par le Directoire le 12 septembre 2019. Ils ont été examinés par le Conseil de surveillance le 12 septembre 2019 et ont fait l'objet d'un examen limité par nos Commissaires aux Comptes.

SOMMAIRE

INNATE PHARMA EN QUELQUES MOTS 4
RAPPORT SEMESTRIEL D'ACTIVITÉ 5
A. Produits opérationnels 6
B. Charges opérationnelles 7
C. Éléments de bilan 10
D. Flux de trésorerie 11
E. Rappel des événements marquants depuis le 1er janvier 2019 12
F. Nota 12
G. Principaux risques et principales incertitudes pour les six mois restants de l'exercice 12
H. Transactions avec les parties liées 13
COMPTES CONSOLIDÉS RÉSUMÉS AU 30 JUIN 2019 14
A. Bilan consolidé (en milliers d'euros) 14
B. Compte de résultat consolidé (en milliers d'euros) 15
C. État du résultat global (en milliers d'euros) 16
D. Tableau des flux de trésorerie consolidé (en milliers d'euros) 17
E. Tableau de variation des capitaux propres (en milliers d'euros) 19
F. Notes annexes aux états financiers 20
RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR L'INFORMATION FINANCIERE SEMESTRIELLE 45
DÉCLARATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE DU RAPPORT FINANCIER SEMESTRIEL 46

INNATE PHARMA EN QUELQUES MOTS

Innate Pharma S.A. est une société de biotechnologies commerciale spécialisée en immuno-oncologie, dédiée à l'amélioration du traitement des cancers grâce à des anticorps thérapeutiques innovants exploitant le système immunitaire.

Le produit commercial d'Innate Pharma, Lumoxiti, pris en licence à AstraZeneca, a été approuvé par la FDA en septembre 2018. Lumoxiti est un produit d'oncologie « first-in-class » pour le traitement de la leucémie à tricholeucocytes (LT). Le large portefeuille d'anticorps d'Innate Pharma inclut plusieurs candidats potentiellement « first-in-class » au stade clinique et préclinique dans des cancers où le besoin médical est important.

Pionnière dans la biologie des cellules NK, Innate Pharma a élargi son expertise au microenvironnement tumoral et au ciblage d'antigènes tumoraux, ainsi qu'à l'ingénierie des anticorps. L'approche d'Innate Pharma lui a permis de nouer des alliances avec des sociétés leaders de la biopharmacie comme Bristol-Myers Squibb, Novo Nordisk A/S ou Sanofi ainsi qu'un partenariat multi-produits avec AstraZeneca.

Basée à Marseille et cotée en bourse sur Euronext Paris, Innate Pharma comptait 206 collaborateurs au 30 juin 2019.

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

RAPPORT SEMESTRIEL D'ACTIVITÉ

La situation financière et les résultats d'Innate Pharma au 30 juin 2019 se caractérisent par :

- Une situation de trésorerie, équivalents de trésorerie et actifs financiers courants et non courants s'élevant à 200,3 millions d'euros au 30 juin 2019 (202,7 millions d'euros au 31 décembre 2018). À la même date, les dettes financières s'élevaient à 5,0 millions d'euros, dont 3,2 millions d'euros de dettes non courantes (4,5 millions d'euros au 31 décembre 2018, dont 3,2 millions d'euros de dettes non courantes).
- Des produits opérationnels s'élevant à 59,2 millions d'euros (23,0 millions d'euros au premier semestre 2018 retraité) provenant principalement des accords de collaboration et de licence (51,6 millions d'euros) et du crédit impôt recherche (7,6 millions d'euros). Les revenus des accords de collaboration et de licence correspondent principalement des contrats conclus avec AstraZeneca/MedImunne.
- Des charges opérationnelles s'élevant à 45,9 millions d'euros (37,9 millions d'euros au premier semestre 2018 retraité), dont 80% consacrés à la recherche et au développement. Les dépenses de recherche et développement s'élèvent à 36,6 millions d'euros (32,3 millions d'euros au premier semestre 2018 retraité), en hausse de 4,3 millions d'euros expliquée notamment par la hausse de 4,2 millions d'euros des charges d'amortissements et de dépréciation suite à l'augmentation des immobilisations incorporelles sur la période.
- Un bénéfice net s'élevant à 13,2 millions d'euros (15,1 millions d'euros de perte nette au premier semestre 2018 retraité).

Note sur le retraitement

La Société a identifié des erreurs ayant une incidence sur le bilan consolidé au 30 juin 2018 et le compte de résultat consolidé du 1er semestre 2018. La correction de ces erreurs n'a pas eu d'incidence sur la trésorerie de la période. Ces erreurs faisaient suite à la première application de la norme IFRS 15 au 1er janvier 2018. Elles ont été identifiées et corrigées au cours du 4ème trimestre 2018. La Société a informé le marché de cette correction par un communiqué de presse le 15 novembre 2018.

L'impact de cette correction est présenté en Note 2.5 des comptes consolidés résumés au 30 juin 2019.

Note sur le changement de norme comptable au cours de la période

L'application des normes suivantes, nouvelles ou modifiées, est devenue obligatoire à partir de l'exercice ouvert le 1er janvier 2019. A ce titre, elles ont été adoptées par la Société :

- IFRS 16 «Contrats de location», qui remplace IAS 17 et les interprétations correspondantes (IFRIC 4, SIC 15 et SIC 27).
- Amendements à IAS 19 «Avantages du personnel – Modification, élimination ou résiliation de régimes», obligatoire pour les périodes annuelles ouvertes à compter du 1er janvier 2019.
- Amendements à IAS 28 concernant les «Intérêts à long terme dans des entreprises associées et des coentreprises».
- Amendements à IFRS 9 «Instruments financiers – Caractéristiques de remboursement anticipé avec compensation négative».
- IFRIC 23 «Incertitude sur les traitements fiscaux».
- Améliorations annuelles du cycle 2015-2017 (amendements à IAS 12, IAS 23, IFRS 3 et IFRS 11).

A. Produits opérationnels

Les produits opérationnels de la Société proviennent des revenus des accords de collaboration et de licence et du financement public de dépenses de recherche. Les produits opérationnels ont augmenté de 36,2 millions d'euros, ou 157,2%, à 59,2 millions d'euros pour le premier semestre 2019, à comparer à 23,0 millions d'euros pour le premier semestre 2018.

En milliers d'euros	30 juin 2019	30 juin 2018 retraité
Revenus des accords de collaboration et de licence	51 588	16 209
Financements publics de dépenses de recherche	7 567	6 787
Produits opérationnels	**59 155**	**22 996**

Revenus des accords de collaboration et de licence

Les revenus des accords de collaboration et de licence ont augmenté de 35,4 millions d'euros, ou 218,3%, à 51,6 millions d'euros pour le premier semestre 2019, à comparer à revenus des accords de collaboration et de licence de 16,2 millions d'euros pour le premier semestre 2018. Ces revenus proviennent essentiellement des accords signés avec AstraZeneca qui sont présentés dans le tableau ci-dessous :

(en milliers d'euros)	30 juin 2019	30 juin 2018 retraité
Produits des accords de collaboration et de licence	46 770	16 055
dont accord monalizumab	*24 293*	*16 055*
dont accord IPH5201	*22 478*	-
Refacturation de frais de R&D (accords IPH5201 et IPH5401)	4 418	154
Gains de change au titre des contrats de collaboration	400	-
Revenus des accords de collaboration et de licence	**51 588**	**16 209**

Revenus liés à monalizumab :

Les revenus liés à monalizumab ont augmenté de 8,2 millions d'euros, ou 51,3%, à 24,3 millions d'euros pour le premier semestre 2019, à comparer à 16,1 millions d'euros pour le premier semestre 2018. Cette variation est principalement due (i) à la hausse de 100 millions USD du prix de la transaction suite à l'exercice de l'option par AstraZeneca en octobre 2018, qui a généré un revenu supplémentaire de 2,9 millions d'euros au 1er semestre 2019, et, (ii) à l'augmentation de 5,3 millions d'euros du revenu reconnu sur la période en fonction du pourcentage d'avancement des travaux de développement. Au 30 juin 2019, le passif de contrat relatif à monalizumab s'élève à 80,8 millions d'euros (36,9 millions d'euros présentés en « Passif de contrats » et 43,9 millions d'euros en « Passif de contrats non courants »).

Revenus liés à IPH5201 :

Les revenus liés à IPH5201 pour le premier semestre 2019 s'élèvent à 22,5 millions d'euros. Il n'y avait pas de revenu lié à cet accord pour le premier semestre 2018. Ce montant résulte de la reconnaissance partielle de paiement initial non remboursable de 50,0 millions de dollars USD reçu d'AstraZeneca en octobre 2018, qui est reconnu sur la base du pourcentage d'avancement des travaux effectués. Au 30 juin 2019, le montant non encore reconnu en revenu s'élève à 5,4 millions d'euros, et, est classé en « Passif de contrats courants »).

Facturations de coûts de recherche et développement :

Le revenu résultant des refacturations de coûts de recherche et développement s'élève à 4,4 millions d'euros pour le premier semestre 2019 comparé à 0,2 millions d'euros pour le premier semestre 2018.

Dans le cadre de nos accords avec AstraZeneca, les coûts cliniques pour les études de la phase I relatifs à IPH5401 sont partagés de façon égale entre Innate Pharma et AstraZeneca et les coûts de recherche et développement relatifs à IPH5201 sont entièrement supportés par AstraZeneca. Ces coûts font l'objet de de facturations périodiques.

Financements publics de dépenses de recherche

Les financements publics de dépenses de recherche ont augmenté de 0,8 millions d'euros, ou 11,5%, à 7,6 millions d'euros pour le premier semestre 2019, à comparer à 6,8 millions d'euros pour le premier semestre 2018. Cette variation provient principalement de la hausse de 1,3 millions d'euros du crédit d'impôt recherche, qui résulte essentiellement d'une hausse des dotations aux amortissements sur immobilisations incorporelles en raison de la hausse des droits au titre de monalizumab suite au paiement complémentaire dû à Novo Nordisk A/S dès octobre 2018 et à l'amortissement des droits relatifs à IPH5201 à partir d'octobre 2018.

Le tableau ci-dessous présente le détail des financements publics de dépenses de recherche pour les premiers semestres 2019 et 2018 :

(en milliers d'euros)	30 juin 2019	30 juin 2018
Crédit d'impôt recherche	7 494	6 212
Subventions	73	575
Financements publics de dépenses de recherche	**7 567**	**6 787**

Le crédit d'impôt recherche correspond à 30% du montant des dépenses de recherche et développement éligibles de la période, déduction faite des subventions encaissées.

B. Charges opérationnelles

Le tableau suivant donne la répartition des charges opérationnelles pour le premier semestre 2019, avec un comparatif sur le premier semestre 2018 :

En milliers d'euros	30 juin 2019	30 juin 2018 retraité
Recherche et développement	(36 584)	(32 322)
Frais généraux	(9 295)	(5 576)
Charges opérationnelles	**(45 879)**	**(37 898)**

Dépenses de recherche et développement

Nos dépenses de recherche et développement au cours des périodes sous revue résultent essentiellement de nos programmes monalizumab, IPH4102 et IPH5401 et se présentent de la façon suivante :

En milliers d'euros	30 juin 2019	30 juin 2018 retraité
Monalizumab	(2 192)	(5 507)
IPH4102	(2 918)	(6 669)
IPH5401	(2 805)	(4 498)
Autres programmes cliniques et pré-cliniques	(4 835)	(2 511)
Lumoxiti	(6 456)	-
Autres projets de recherche	(1 939)	(2 059)
Dépenses de recherche et développement directes	**(21 145)**	**(21 244)**
Dépenses de personnel (dont paiements en actions)	(7 808)	(6 891)
Amortissements et dépréciations	(6 348)	(2 190)
Autres dépenses	(1 283)	(1 997)
Personnel et autres dépenses	**(15 439)**	**(11,078)**
Total des dépenses de recherche et développement	**(36 584)**	**(32 322)**

Les dépenses de recherche et développement ont augmenté de 4,3 millions d'euros, ou 13,2%, à 36,6 millions d'euros pour le premier semestre 2019, comparé à un montant de 32,3 millions d'euros pour le premier semestre 2018.

Les dépenses de recherche et développement représentent respectivement 79,7% et 85,3% des charges opérationnelles au 30 juin 2019 et 2018. Au 30 juin 2019, la Société comptait 157 employés affectés à la recherche et développement, contre 150 employés au 30 juin 2018.

Cette augmentation s'explique par les éléments suivants : (i) des dépenses de 6,5 millions d'euros relatives à la génération de données additionnelles sur Lumoxiti pour soumission règlementaire en Europe, (ii) une augmentation des charges de R&D de 2,3 millions d'euros suite aux travaux de développement des autres programmes pré-cliniques, (iii) une augmentation de 4,2 millions d'euros des dotations aux amortissements et dépréciations résultant principalement du paiement complémentaire à NovoNordisk A/S sur les droits monalizumab du à partir d'octobre 2018, et de l'amortissement des droits IPH5201 et Lumoxiti à partir d'octobre 2018, (iv) une augmentation des salaires et traitements (0,5 million d'euros) et des paiements en action (0,4 million d'euros), ces éléments étant partiellement compensés par (v) la diminution de 3,8 millions d'euros, 3,3 millions d'euros et 1,7 millions d'euros respectivement des dépenses en lien avec les programmes IPH4102, monalizumab et IPH5401, dont certaines études sont arrivées à leur terme et débouchent sur de nouvelles étapes.

Frais généraux

Les frais généraux ont augmenté de 3,7 millions d'euros, ou 66,7%, à 9,3 millions d'euros pour le premier semestre 2019, comparé à un montant de 5,6 millions d'euros pour le premier semestre 2018. Les frais généraux ont représenté respectivement 20,3% et 14,7% des charges opérationnelles pour les périodes de six mois se terminant les 30 juin 2019 et 2018. Le tableau ci-dessous présente nos frais généraux par nature pour les périodes sous revue :

En milliers d'euros	30 juin 2019	30 juin 2018
Dépenses de personnel (dont paiements en actions)	(4 111)	(3 049)
Honoraires non scientifiques et consulting	(2 332)	(1 082)
Autres dépenses[1]	(2 852)	(1 445)
Total frais généraux	**(9 295)**	**(5 576)**

[1] Les autres dépenses sont liées à la propriété intellectuelle, aux coûts d'entretien de l'équipement des laboratoires et de nos locaux, aux amortissements et dépréciations et autres frais généraux et administratifs

Les dépenses de personnel incluent les rémunérations versées à nos salariés et consultants, en hausse de 1,1 millions d'euros, ou 34,8%, à 4,1 millions d'euros pour le premier semestre 2019, à comparer à un montant de 3,0 millions d'euros pour le premier semestre 2018. Cette hausse résulte principalement de l'augmentation des dépenses de personnel et des paiements en actions (0,5 million d'euros chacune). Au 30 juin 2019, le personnel administratif s'élevait à 43 personnes contre 39 personnes au 30 juin 2018.

Les honoraires non scientifiques et consulting se composent essentiellement des honoraires de commissariat aux comptes, d'expertise-comptable, juridiques et de recrutement. Le poste a augmenté de 1,3 millions d'euros, ou 115,6%, à 2,3 millions d'euros pour le premier semestre 2019, à comparer à un montant de 1,1 million d'euros pour le premier semestre 2018. Cette augmentation s'explique principalement des frais en lien avec une potentielle augmentation de capital et des honoraires de recrutement et autres.

Produit (charge) net(te) provenant d'accords de distribution

La Société a comptabilisé une perte nette de 3,8 millions d'euros pour le semestre clos le 30 juin 2019 au titre du contrat de distribution de Lumoxiti, correspondant au chiffre d'affaires résultant des ventes de Lumoxiti sur la période, déduction faite des frais administratifs et de production associés, incombant à la Société.

Résultat financier

Le résultat financier présente un gain net de 3,8 millions d'euros pour le premier semestre 2019, à comparer d'une perte nette de 0,6 million d'euros pour le premier semestre 2018. Le tableau ci-dessous présente les composantes de notre résultat financier pour les semestres clos les 30 juin 2019 et 2018.

En milliers d'euros	30 juin 2019	30 juin 2018 retraité
Intérêts sur actifs financiers	893	720
Variation de juste valeur des actifs financiers	2 309	161
Gains de change	2 511	3 116
Autres produits financiers	5	201
Produits financiers	**5 717**	**4 198**
Pertes de change	(1 888)	(2 920)
Variation de juste valeur des actifs financiers	–	(1 498)
Intérêts nets payés sur les emprunts	(45)	(55)
Autres charges financières	–	(275)
Charges financières	**(1 933)**	**(4 748)**
Résultat financier	**3 784**	**(550)**

Pour les périodes présentées, les gains et pertes de change résultent principalement de l'impact sur la trésorerie, les équivalents de trésorerie et les actifs financiers de la variation du taux de change entre l'euro et le dollar américain (USD). Les pertes de change latentes sur les instruments financiers sont relatives à des instruments non cotés.

C. Éléments de bilan

Au 30 juin 2019, le montant de la trésorerie, des équivalents de trésorerie et des actifs financiers courants et non courants détenus par la Société s'élevait à 200,3 millions d'euros contre 202,7 millions d'euros au 31 décembre 2018. La trésorerie nette au 30 juin 2019 s'élevait à 163,2 millions d'euros (166,2 millions d'euros au 31 décembre 2018). La trésorerie nette représente la trésorerie, les équivalents de trésorerie et les actifs financiers courants diminués des dettes financières courantes. La trésorerie et les équivalents de trésorerie n'incluent pas le crédit d'impôt recherche 2018 qui a été encaissé au cours du troisième trimestre 2019 (13,5 millions d'euros).

Depuis sa création en 1999, la Société a été financée par les paiements reçus de ses partenaires au titre de ses accords de licence et de collaboration (415,9 millions d'euros au total), par l'émission d'actions nouvelles (240,4 millions d'euros au total, hors rémunérations en instruments en actions). La Société a également bénéficié du Crédit d'impôt recherche (80,6 millions d'euros au total, dont 13,5 millions d'euros encaissés en juillet 2019) et de financements reçus de BPI France (ex-Oséo) sous forme d'avances remboursables non porteuses d'intérêt et de Prêt à Taux Zéro Innovation (PTZI). Au 30 juin 2019, le montant restant dû au titre de ces avances remboursables et prêts à taux zéro s'élève à 0,7 millions d'euros, comptabilisé en passifs financiers courants pour 0,4 millions d'euros et non courants pour 0,3 millions d'euros. La Société a également un emprunt bancaire de 1,3 millions d'euros au 30 juin 2019 et des dettes de location pour un montant de 2,6 millions d'euros.

Les autres éléments clés du bilan au 30 juin 2019 sont :

- Des passifs de contrat de 103,6 millions d'euros (dont 61,4 millions d'euros comptabilisés en 'Passifs de contrat – non courant') et des dettes sur collaboration de 27,8 millions d'euros (dont 5,9 millions d'euros comptabilisées en 'Dettes sur collaboration – non courant') correspondant à la partie du paiement initial reçu d'AstraZeneca non encore reconnue en résultat ou utilisée dans le cadre du co-financement du programme monalizumab avec AstraZeneca.
- Une créance de 21,0 millions d'euros sur l'Etat français au titre du crédit d'impôt recherche pour l'année 2018 et le premier semestre 2019.
- Des immobilisations incorporelles d'une valeur nette comptable de 87,9 millions d'euros,

correspondant principalement aux droits et licences relatifs à l'acquisition des droits monalizumab, IPH5201, IPH5401et Lumoxiti.

- Des capitaux propres s'élevant à 181,3 millions d'euros, incluant le bénéfice net pour le premier semestre 2019 de 13,2 millions d'euros.

D. Flux de trésorerie

Au 30 juin 2019, la trésorerie et les équivalents de trésorerie ont atteint 149,4 millions d'euros, soit une diminution de 2,9 millions d'euros par rapport au 31 décembre 2018.

Le tableau ci-dessous présente les flux de trésorerie pour les premiers semestres 2019 et 2018 respectivement :

En milliers d'euros	30 juin 2019 (1)	30 juin 2018 retraité
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	59 635	(33 927)
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements	(61 798)	14 764
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	(772)	(685)
Effets des variations de change	(3)	(17)
Augmentation / (diminution) de la trésorerie et des équivalents de trésorerie :	**(2 938)**	**(19 865)**

(1) Le tableau de flux de trésorerie intermédiaire pour le premier semestre 2019 inclut les impacts de la première application de la norme IFRS 16 « contrats de location » devenue applicable le 1er janvier 2019, appliquée par la Société selon la méthode rétrospective simplifiée. Par conséquent, les informations comparatives pour le premier semestre 2018 n'ont pas été modifiées. Voir la note 2.4 des comptes consolidés résumés au 30 juin 2019 pour plus de détails sur l'impact de la transition.

Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles:

Nos flux de trésorerie nets générés par les activités opérationnelles ont augmenté de 93,6 millions d'euros pour atteindre 59,6 millions d'euros au premier semestre 2019 en comparaison d'un flux de trésorerie négatif de 33,9 millions d'euros (consommés) pour les activités opérationnelles au premier semestre 2018. Cette évolution s'explique principalement par l'encaissement des paiements de 87,7 millions d'euros et 21,1 millions d'euros reçus d'AstraZeneca en janvier 2019 dans le cadre des accords relatifs à monalizumab et IPH5201, respectivement.

Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement :

Nos flux de trésorerie nets consommés par les activités d'investissement pour le premier semestre 2019 se sont élevés à 61,8 millions d'euros et sont principalement constitués d'acquisitions d'immobilisations incorporelles pour 64,1 millions d'euros. Ce montant est principalement lié au paiement des droits de Lumoxiti (50,0 millions de dollars ou 43,8 millions d'euros), au paiement complémentaire effectué auprès de Novo Nordisk A/S pour les droits du monalizumab (15,0 millions de dollars ou 13,1 millions d'euros) et au paiement effectué à Orega Biotech pour les droits de l'IPH5201 (anti -CD 39) (7,0 millions d'euros).

Nos flux de trésorerie nets générés par les activités d'investissement pour le premier semestre 2018 se sont élevés à 14,8 millions d'euros et se composent principalement de (i) cessions d'actifs financiers nets pour 14,9 millions d'euros, (ii) d'intérêts perçus sur des actifs financiers pour un montant de 0,9 millions moins, moins iii) des acquisitions d'immobilisations incorporelles nettes pour 0,3 millions d'euros et iv) ses acquisitions d'immobilisations corporelles nettes pour 0,7 million d'euros.

Flux de trésorerie liés aux activités de financement:

Nos flux de trésorerie consommés par les activités de financement pour le premier semestre 2019 sont en hausse de 0,1 millions d'euros à 0,8 millions d'euros, comparé à des flux nets consommés de 0,7 millions d'euros au premier semestre 2018.

E. Rappel des événements marquants depuis le 1er janvier 2019

- En janvier et février 2019, la Société a versé, respectivement, un montant de 50,0 millions de dollars (43,8 millions d'euros) à AstraZeneca suite à l'acquisition de Lumoxiti, et un montant de 15 ,0 millions de dollar (13,1 millions d'euros) à Novo Nordisk A/S en tant que complément de prix pour les droits de monalizumab. Ces deux montants ont été comptabilisés comme des dettes fournisseurs – dettes en corrélation avec les dépenses en immobilisations au 31 décembre 2018.

- En janvier 2019, la Société a reçu 100,0 millions de dollars (87,7 millions d'euros) d'AstraZeneca en lien avec l'accord monalizumab et 24,0 millions de dollars (21,1 millions d'euros) d'AstraZeneca en lien avec l'accord IPH5201. Ces deux paiements ont été comptabilisés comme des créances courantes au 31 décembre 2018.

- Le 3 juin 2019, la Société a signé un accord avec la société Orega Biotech modifiant le contrat de licence signé le 4 janvier 2016. En vertu de cet accord, la Société est tenue de verser à Orega Biotech un montant de 7,0 millions d'euros à titre de contrepartie de l'accord signé le 22 octobre 2018 avec AstraZeneca concernant l'IPH5201. Ce versement a été réalisé en juin 2019 et comptabilisé comme une augmentation de l'immobilisation incorporelle relative à IPH5201. L'accord prévoit également des paiements supplémentaires éventuels de la part de la Société à Orega Biotech pour des achèvements d'étapes pouvant atteindre 51,5 millions d'euros, ainsi que des paiements potentiels indexés sur les produits des sous-licences perçues par la Société dans le cadre de l'accord avec AstraZeneca.

- Le 31 juillet 2019, la Société a notifié à AstraZeneca sa décision de cofinancer un futur programme de développement clinique de Phase III de monalizumab.

- Le 3 août 2019, la Société a tiré la partie restante des 15,2 millions d'euros d'emprunt accordé en juillet 2017 par la Société Générale, pour un montant de 13,9 millions d'euros. Le prêt était de 1,3 millions d'euros au 30 juin 2019. L'échéancier de remboursement débute au 30 août 2019.

F. Nota

Les comptes consolidés résumés au 30 juin 2019 ont été établis conformément à la norme IAS 34 adoptée par l'UE, et ont fait l'objet d'un examen limité par les Commissaires aux comptes. Ils ont été arrêtés par le Directoire de la Société le 12 septembre 2019 et revus par le Conseil de surveillance de la Société le 12 septembre 2019. Ils ne seront pas soumis à l'approbation des actionnaires lors de l'Assemblée Générale.

G. Principaux risques et principales incertitudes pour les six mois restants de l'exercice

Les facteurs de risque affectant la Société sont présentés au paragraphe 1.9 du document de référence déposé auprès de l'Autorité des Marchés Financiers (« AMF ») le 30 avril 2019 (numéro AMF D.19-0444). Les principaux risques et incertitudes auxquels la Société pourrait être confrontée dans les six mois restants de l'exercice sont identiques à ceux présentés dans le document de référence disponible

sur le site internet de la Société. Ces risques sont susceptibles de survenir pendant les six mois restants de l'exercice en cours mais également durant les exercices ultérieurs.

H. Transactions avec les parties liées

Les transactions avec les parties liées au cours des périodes sont présentées en Note 19 des comptes consolidés résumés au 30 juin 2019.

Aucune convention significative n'a été conclue avec un dirigeant ou un membre du Directoire postérieurement à la date du Document de référence relatif aux comptes clos le 31 décembre 2018.

COMPTES CONSOLIDÉS RÉSUMÉS AU 30 JUIN 2019

A. Bilan consolidé (en milliers d'euros)

	Note	30 juin 2019[1]	31 décembre 2018
Actif			
Actif courant			
Trésorerie et équivalents de trésorerie	4	149 376	152 314
Actifs financiers courants	4	15 578	15 217
Créances courantes	5	51 724	152 112
Total actif courant		**216 678**	**319 643**
Actif non courant			
Immobilisations incorporelles	6	87 881	84 529
Immobilisations corporelles	7	11 398	10 216
Actifs financiers non courants	4	35 320	35 181
Autres actifs non courants		87	86
Impôts différés actifs	17	1 191	1 561
Total actif non courant		**135 877**	**131 574**
Total de l'Actif		**352 555**	**451 216**
Passif			
Passif courant			
Dettes opérationnelles	8	28 183	91 655
Dettes sur collaboration	13	21 888	20 987
Passifs financiers courants	9	1 722	1 347
Passifs de contrat courants	13	42 267	82 096
Provisions – partie courante	18	489	652
Total passif courant		**94 549**	**196 737**
Passif non courant			
Dettes sur collaboration	13	5 950	10 669
Passifs financiers non courants	9	3 237	3 175
Avantages au personnel	10	4 809	3 697
Passifs de contrat non courants	13	61 368	68 098
Provisions – partie non courante	18	182	38
Impôts différés passifs	17	1 191	1 561
Total passif non courant		**76 739**	**87 238**
Capitaux propres			
Capital social	11	3 203	3 197
Prime d'émission	11	301 629	299 932
Réserves et report à nouveau		(134 911)	(137 840)
Autres réserves		(1 895)	(1 099)
Résultat de l'exercice		13 240	3 049
Total capitaux propres		**181 266**	**167 240**
Total du Passif		**352 555**	**451 216**

(1) Les comptes consolidés résumés du semestre clos le 30 juin 2019 intègrent les effets de la première application de la norme IFRS 16 devenue applicable au 1er janvier 2019. La Société a appliqué la méthode rétrospective simplifiée. Ainsi, les informations comparatives 2018 n'ont pas été retraitées. Les impacts de cette transition sont présentés en note 2.4.

B. Compte de résultat consolidé (en milliers d'euros)

	Note	30 juin 2019[1]	30 juin 2018 retraité[2]
Revenus des accords de collaboration et de licence	13	51 588	16 209
Financements publics de dépenses de recherche	13	7 567	6 787
Produits opérationnels		**59 155**	**22 996**
Recherche et développement	14	(36 584)	(32 322)
Frais généraux	14	(9 295)	(5 576)
Charges opérationnelles		**(45 879)**	**(37 898)**
Produits (charges) net(tes) provenant d'accords de distribution	15	(3 820)	–
Résultat opérationnel		**9 456**	**(14 902)**
Produits financiers	16	5 717	4 198
Charges financières	16	(1 933)	(4 748)
Résultat financier		**3 784**	**(550)**
Résultat avant impôts		**13 240**	**(15 452)**
Charge d'impôts sur le résultat	17	–	333
Résultat net de la période		**13 240**	**(15 118)**
Résultats par action :			
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation (milliers)		**63 987 582**	**57 600 100**
(en € par action)			
– de base	20	0,21	(0,26)
– dilué	20	0,20	(0,26)

(1) Les comptes consolidés résumés du semestre clos le 30 juin 2019 intègrent les effets de la première application de la norme IFRS 16 devenue applicable au 1er janvier 2019. La Société a appliqué la méthode rétrospective simplifiée. Ainsi, les informations comparatives 2018 n'ont pas été retraitées. Les impacts de cette transition sont présentés en note 2.4.

(2) Le compte de résultat consolidé du semestre clos le 30 juin 2018 comprend des informations corrigées (voir la note 2.5 pour plus de détails).

C. État du résultat global (en milliers d'euros)

En milliers d'euros	30 juin 2019[1]	30 juin 2018 retraité[2]
Résultat net pour la période :	**13 240**	**(15 118)**
Eléments n'étant pas amenés à être recyclés en compte de résultat :		
Gains et (pertes) actuariels sur avantages au personnel	(794)	(966)
Eléments amenés à être recyclés en compte de résultat :		
Écart de conversion	(3)	(17)
Autre éléments du résultat global sur la période :	**(797)**	**(983)**
Résultat global :	**(12 443)**	**(16 101)**

[1] Les comptes consolidés résumés du semestre clos le 30 juin 2019 intègrent les effets de la première application de la norme IFRS 16 devenue applicable au 1er janvier 2019. La Société a appliqué la méthode rétrospective simplifiée. Ainsi, les informations comparatives 2018 n'ont pas été retraitées. Les impacts de cette transition sont présentés en note 2.4.

[2] L'état du résultat global du semestre clos le 30 juin 2018 comprend des informations correctives corrigées (voir la note 2.5 pour plus de détails).

D. Tableau des flux de trésorerie consolidé (en milliers d'euros)

	Note	30 juin 2019[1]	30 juin 2018 retraité[2]
Résultat de la période		**13 240**	**(15 118)**
Amortissements et dépréciations, net	6, 7	6 826	2 439
Provisions pour engagements sociaux	10	318	225
Provisions pour charges		(70)	(823)
Paiements en actions	14	1 975	1 065
Variation des dépréciations sur actifs financiers	4	(2 308)	1 432
(Gains)/pertes de change sur actifs financiers	4	(90)	(1 022)
Variation des provisions d'intérêts sur actif financiers	4	(101)	(186)
Produits sur actifs financiers	16	(1 069)	(906)
Intérêts nets payés	16	44	55
Autres éléments du résultat de la période sans effet de trésorerie		(317)	181
Marge brute d'autofinancement		**18 448**	**(12 658)**
Variation du besoin en fonds de roulement		41 187	(21 269)
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		**59 635**	**(33 927)**
Acquisition d'actifs incorporels, net	5,6 & 8	(64 130)	(343)
Acquisition d'actifs corporels, net	7,8	(738)	(709)
Cession d'actifs corporels		–	10
Cession d'autres actifs immobilisés		1	26
Cession d'actifs financiers non courants	4	2 000	14 874
Intérêts financiers reçus sur actifs financiers	16	1 069	906
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements		**(61 798)**	**14 764**
Impact net de l'émission d'actions	11	1	–
Remboursements des passifs financiers	9	(729)	(630)
Intérêts nets payés	9,16	(44)	(55)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement		**(772)**	**(685)**
Effets des variations de change		(3)	(17)
Augmentation / (diminution) de la trésorerie et des équivalents de trésorerie :		**(2 938)**	**(19 865)**
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	4	152 314	99 367
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	4	**149 376**	**79 502**

[1] Les comptes consolidés résumés du semestre clos le 30 juin 2019 intègrent les effets de la première application de la norme IFRS 16 devenue applicable au 1er janvier 2019. La Société a appliqué la méthode de transition rétrospective simplifiée. En ce sens, les informations comparatives 2018 n'ont pas été retraitées. Les impacts de cette transition sont présentés en note 2.4.

[2] Le tableau de flux de trésorerie consolidé du semestre clos le 30 juin 2018 comprend des informations correctives (voir la note 2.5 pour plus de détails).

Variation du besoin en fonds de roulement	Note	30 juin 2019	31 décembre 2018	Variation
Créances courantes (hors créances sur immobilisations)	5	40 828	139 012	98 184
Passifs sur contrat – part courante et non-courante	13	(103 636)	(150 195)	(46 559)
Dettes opérationnelles (hors dettes sur immobilisations)	8	(28 042)	(34 662)	(6 620)
Dettes sur collaboration – part courante et non-courante	13	(27 838)	(31 656)	(3 818)
Besoin en fonds de roulement		**(118 688)**	**(77 501)**	**41 187**

Variation du besoin en fonds de roulement	Note	30 juin 2018 retraité	31 décembre 2017	Variation	Incidences des retraitements IFRS 15[1]	Variation hors impact IFRS 15
Créances courantes (hors créances sur immobilisations)	5	25 761	21 412	(4 349)	0	(4 349)
Passifs sur contrats – part courante et non-courante	13	(65 853)	(134 914)	(69 061)	53 083	(15 978)
Dettes opérationnelles (hors dettes sur immobilisations)	8	(22 809)	(24 583)	(1 774)	5 156	3 382
Dettes sur collaboration – part courante et non-courante	13	(40 427)	–	40 427	(44 751)	(4 324)
Besoin en fonds de roulement		**(103 328)**	**(138 085)**	**(34 757)**	**13 488**	**(21 269)**

[1] Les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018 intègrent les effets de l'application des normes IFRS 9 et IFRS 15 devenues applicables au 1er janvier 2018.

E. Tableau de variation des capitaux propres (en milliers d'euros)

	Actions ordinaires	Actions de préférences	Capital social	Prime d'émission	Réserves et report à nouveau	Autres réserves	Résultat de la période	Total revenant aux actionnaires de la Société
Solde au 31 décembre 2017	**57 600 100**	**6 931**	**2 880**	**234 874**	**(103 593)**	**180**	**(48 385)**	**85 956**
Retraitement lié à la première application d'IFRS 9	–	–	–	–	653	(653)	–	–
Retraitement lié à la première application d'IFRS 15	–	–	–	–	13 488	–	–	13 488
Solde au 1er janvier 2018 après retraitement	**57 600 100**	**6 931**	**2 880**	**234 874**	**(89 452)**	**(473)**	**(48 385)**	**99 444**
Résultat de la période	–	–	–	–	–	–	(15 118)	(15 118)
Gains et pertes actuariels sur avantages au personnel	–	–	–	–	–	(966)	–	(966)
Écarts de conversion	–	–	–	–	–	(17)	–	(17)
Résultat global de la période	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**(983)**	**(15 118)**	**(16 101)**
Affectation du résultat de l'exercice 2017	–	–	–	–	(48 385)	–	48 385	–
Paiements en actions	–	–	–	1 065	–	–	–	1 065
Solde au 30 juin 2018 retraité (2)	**57 600 100**	**6 931**	**2 880**	**235 939**	**(137 837)**	**(1 456)**	**(15 118)**	**84 408**
Solde au 31 décembre 2018	**63 932 655**	**6 931**	**3 197**	**299 932**	**(137 840)**	**(1 099)**	**3 049**	**167 239**
Retraitement lié à la première application d'IFRS 16	–	–	–	–	(121)	–	–	**(121)**
Solde au 1er janvier 2019 (après retraitement)(1)	**63 932 655**	**6 931**	**3 197**	**299 932**	**(137 961)**	**(1 099)**	**3 049**	**167 120**
Résultat de la période	–	–	–	–	–	–	13 240	13 240
Gains et pertes actuariels sur avantages au personnel	–	–	–	–	–	(794)	–	(794)
Écarts de conversion	–	–	–	–	–	(3)	–	(3)
Résultat global de la période	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**(797)**	**13 240**	**12 443**
Affectation du résultat de l'exercice 2018	–		–	–	3 049	–	(3 049)	–
Exercice et souscription d'instruments de capitaux propres	111 250	7 581	6	(5)	–	–	–	1
Frais relatif à une possible augmentation de capital	–	–	–	(274)	–	–	–	(274)
Paiements en actions	–		–	1 975	–	–	–	1 975
Solde au 30 juin 2019	**64 043 905**	**14 512**	**3 203**	**301 629**	**(134 911)**	**(1 895)**	**13 240**	**181 266**

(1) Les comptes au 30 juin 2019 intègrent les effets de la première application de la norme IFRS 16 devenue applicable au 1er janvier 2019. La Société a appliqué la méthode rétrospective simplifiée. En ce sens, les informations comparatives 2018 n'ont pas été retraitées. Les impacts de cette transition sont présentés en note 2.4.

(2) Le tableau de variation des capitaux propres du semestre clos le 30 juin 2018 comprend des informations corrigées (voir la note 2.5 pour plus de détails).

F. Notes annexes aux états financiers

1. La Société et évènements significatifs

1.1. La société

Innate Pharma SA (la «Société» et, avec ses filiales, dénommée le «Groupe»), est une société de biotechnologie axée sur la découverte, le développement et la commercialisation d'anticorps thérapeutiques de premier ordre destinés à exploiter le système immunitaire pour le traitement d' indications en oncologie avec un besoin médical important non satisfait.

La Société a une grande expérience dans la recherche et le développement en immuno-oncologie. Elle a été une pionnière dans la compréhension de la biologie des cellules NK (cellules tueuses naturelles) et a par la suite élargie son expertise dans les domaines du microenvironnement tumoral, des antigènes tumoraux et des anticorps. La Société a construit, en interne et dans le cadre de sa stratégie de développement, un portefeuille large et diversifié comprenant un produit approuvé, trois produits candidats au traitement clinique et un solide pipeline préclinique. La Société a également noué des collaborations avec des leaders du secteur biopharmaceutique, tels qu'AstraZeneca et Sanofi.

Depuis sa création, la Société a subi des pertes en raison de ses activités de recherche et développement («R&D»). Le semestre clos le 30 juin 2019 a généré un bénéfice net de 13 240 milliers d'euros. Au 30 juin 2019, les capitaux propres s'élèvent à 181 226 milliers d'euros. Sous réserve de percevoir de nouveaux paiements d'étape liés à ses accords de collaboration, la Société prévoit de subir des pertes supplémentaires jusqu'à ce que, le cas échéant, elle puisse générer des revenus importants de ses produits candidats en développement.

Les activités futures de la Société dépendent fortement d'une combinaison de facteurs, notamment : (i) le succès de ses activités de recherche et développement ; (ii) l'approbation réglementaire et l'acceptation sur le marché des futurs produits candidats de la Société ; (iii) l'achèvement en temps voulu et avec succès du financement supplémentaire ; et (iv) le développement de thérapies compétitives par d'autres sociétés de biotechnologie et pharmaceutiques. En conséquence, la Société est, et devrait continuer à court et à moyen termes, à être financée par le biais d'accords de collaboration pour le développement et la commercialisation de ses médicaments candidats et par l'émission de nouveaux instruments de capitaux propres.

L'activité de la Société n'est pas soumise à des effets de saisonnalité.

Au 30 juin 2019, la Société détenait deux filiales à 100% : Innate Pharma, Inc., constituée sous le régime des lois du Delaware en 2009, et Innate Pharma France SAS, constituée sous le régime des lois applicables en France en 2018.

1.2. Evénements significatifs survenus lors du premier semestre 2019

- En janvier et février 2019, la Société a versé, respectivement, un montant de 50 000 milliers de dollars (43 800 milliers d'euros) à AstraZeneca suite à l'acquisition de Lumoxiti, et, un montant de 15 000 milliers de dollar (13 100 milliers d'euros) à Novo Nordisk A/S en tant que complément de prix sur les droits monalizumab. Ces deux montants étaient comptabilisés en Dettes opérationnelles (fournisseurs d'immobilisations) au 31 décembre 2018.
- En janvier 2019, la Société a reçu d'AstraZeneca 100 000 milliers de dollars (87 700 milliers d'euros) suite à la levée d'option intervenue en octobre 2018 au titre de l'accord monalizumab, et un montant de 24 000 milliers de dollars (21,100 milliers d'euros) suite à l'accord sur les droits relatifs à IPH5201. Ces deux montants étaient comptabilisés en Créances courantes au 31 décembre 2018.
- Le 3 juin 2019, la Société a signé un accord avec la société Orega Biotech modifiant le contrat de

licence signé le 4 janvier 2016. En vertu de cet accord, la Société est tenue de verser à Orega Biotech un montant de 7,0 millions d'euros à titre de contrepartie de l'accord signé le 22 octobre 2018 avec AstraZeneca concernant l'IPH5201. Ce versement a été réalisé en juin 2019 et comptabilisé comme une augmentation de l'immobilisation incorporelle relative à IPH5201. L'accord prévoit également des paiements supplémentaires éventuels de la part de la Société à Orega Biotech pour des achèvements d'étapes pouvant atteindre 51,5 millions d'euros, ainsi que des paiements potentiels indexés sur les produits des sous-licences perçues par la Société dans le cadre de l'accord avec AstraZeneca.

2. Principes comptables

2.1. Base de préparation

Les états financiers consolidés résumés du Groupe au 30 juin 2019 (les comptes consolidés résumés au 30 juin 2019) ont été préparés sous la responsabilité de la direction de la Société conformément aux hypothèses sous-jacentes de continuité d'exploitation, étant donné que les pertes historiquement constatées résultent du caractère innovant des produits développés, impliquant de longues phases de recherche et développement. Les comptes consolidés résumés au 30 juin 2019 ont été préparés conformément à la norme IAS 34 «Information financière intermédiaire» publiés par l'International Accounting Standard Board («IASB») et ont été approuvés et autorisés à être publiés par le directoire le 12 septembre 2019.

Les normes comptables ont été appliquées conformément aux hypothèses sous-jacentes, à savoir (i) la continuité de l'exploitation, (ii) la permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre et (iii) l'indépendance des exercices, et conformément aux règles générales régissant la préparation et la présentation des états financiers consolidés conformément aux Normes internationales d'information financière («IFRS»). Les comptes consolidés résumés ne comprennent pas toutes les informations requises pour les états financiers annuels et doivent donc être lus conjointement avec les états financiers consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Les résultats des opérations pour le semestre clos le 30 juin 2019 ne sont pas nécessairement représentatifs des résultats attendus pour l'exercice se terminant le 31 décembre 2019 ou pour toute autre période intermédiaire ou toute année future.

À l'exception du nombre d'actions et des montants par action, tous les montants sont exprimés en milliers d'euros, sauf indication contraire. Certains montants peuvent être arrondis pour le calcul de l'information financière contenue dans les états financiers consolidés résumés intermédiaires non audités. En conséquence, les totaux dans certains tableaux peuvent ne pas être la somme exacte des chiffres précédents.

2.2. Utilisation d'estimations et hypothèses

La préparation des comptes consolidés résumés, conformément aux règles prescrites par les normes IFRS, nécessite l'utilisation d'estimations et la formulation d'hypothèses ayant une incidence sur les montants de l'actif et du passif présentés et sur la présentation des actifs et des passifs éventuels à la date des états financiers, ainsi que sur les montants présentés en revenus et en charges au cours de la période de référence.

Ces estimations peuvent être révisées lorsque les circonstances sur lesquelles elles sont fondées changent. Les résultats réels peuvent donc différer des estimations initialement formulées. Les estimations et les jugements sont principalement utilisés pour :

- la comptabilisation des accords de collaboration et de licence (notes 6 et 13) ;
- l'évaluation des coûts de sous-traitance liés aux essais cliniques (note 14);

- l'estimation des coûts de développement partagés et des coûts de transition dans le cadre des contrats AstraZeneca liés à monalizumab et Lumoxiti (note 5 et 13) ;
- l'estimation de la valeur recouvrable des licences acquises et en cours de développement (note 6);
- l'estimation de la durée d'utilité des licences acquises (note 6).

2.3. Normes comptables

L'application des normes nouvelles et modifiées suivantes est obligatoire pour la première fois pour l'exercice ouvert le 1er janvier 2019. A ce titre, elles ont été adoptées par la Société :

- IFRS 16 «Contrats de location», qui remplace IAS 17 et les interprétations correspondantes (IFRIC 4, SIC 15 et SIC 27).
- Amendements à IAS 19 «Avantages du personnel – Modification, élimination ou résiliation de régimes», obligatoire pour les périodes annuelles ouvertes à compter du 1er janvier 2019.
- Amendements à IAS 28 concernant les «Intérêts à long terme dans des entreprises associées et des coentreprises».
- Amendements à IFRS 9 «Instruments financiers – Caractéristiques de remboursement anticipé avec compensation négative».
- IFRIC 23 «Incertitude sur les traitements fiscaux».
- Améliorations annuelles du cycle 2015-2017 (amendements à IAS 12, IAS 23, IFRS 3 et IFRS 11).

A l'exception d'IFRS 16, ces normes et interprétations n'ont eu aucune incidence sur les comptes consolidés résumés clos au 30 juin 2019

2.4. Impact de la première application d'IFRS 16 dans les comptes présentés au 30 juin 2019

La norme IFRS 16 a été publiée en janvier 2016. Elle remplace (i) IAS 17, Contrats de location, (ii) IFRIC 4 Déterminer si un accord contient un contrat de location, (iii) SIC-15 Contrats de location-exploitation-incitations et (iv) SIC-27, Évaluation de la substance des transactions revêtant la forme juridique d'un contrat de location.

La norme IFRS 16 énonce les principes de comptabilisation, d'évaluation, de présentation et d'information applicable aux contrats de location et impose aux preneurs (bail) de comptabiliser tous les contrats de location selon un modèle unique au bilan similaire à la comptabilisation des contrats de location-financement selon IAS 17. La norme comprend deux exemptions de comptabilisation pour les locataires : (i) contrats de location d'actifs de «faible valeur» (ordinateurs personnels, par exemple) et/ou (ii) contrats de location à court terme (contrats d'une durée inférieure à 12 mois). À la date d'entrée en vigueur d'un contrat de location, le preneur enregistre un passif au titre des paiements de location (i.e Le passif locatif) et un actif représentant le droit d'utiliser l'actif sous-jacent pendant la durée du contrat (i.e L'actif avec droit d'usage). Les preneurs sont tenus de comptabiliser séparément les intérêts débiteurs sur le passif du contrat de location et la charge d'amortissement sur l'actif lié au droit d'utilisation. La modification de la présentation des charges de contrats de location simple entraîne une augmentation des flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles et une diminution des flux de trésorerie liés aux activités de financement.

Selon la nouvelle norme, la Société a déterminé la durée du contrat de location, y compris l'option de prorogation ou de résiliation convenue par le preneur. L'évaluation de ces options a été effectuée au début d'un contrat de location et a nécessité un jugement de la part de la direction. L'évaluation du passif au titre de la location équivaut à la valeur actuelle des paiements de location restant requis en utilisant un taux d'actualisation approprié

conformément à IFRS 16. Le taux d'actualisation correspond au taux d'intérêt implicite dans le contrat de location ou, s'il est impossible de le déterminer, au taux d'emprunt supporté par la Société à la date du début du bail. Le taux d'emprunt peut avoir une incidence importante sur la valeur actuelle nette de l'actif lié au droit d'utilisation et sur le passif au titre des contrats de location comptabilisés. Les locataires réévaluent le passif du contrat de location à la survenance de certains événements (par exemple, une modification de la durée du contrat de location, une modification des paiements de location futurs résultant d'un changement d'indice ou de taux utilisé pour déterminer ces paiements). Le preneur comptabilise généralement le montant de la réévaluation du passif du contrat de location en tant qu'ajustement de l'actif lié au droit d'utilisation.

Suite aux analyses effectuées par la Société, les contrats impactés par cette nouvelle norme concernent principalement la location de locaux. En ce qui concerne la méthode de transition, la Société a opté pour l'approche rétrospective simplifiée des contrats précédemment comptabilisés en tant que contrats de location en vertu de IAS 17 ou IFRIC 4 et, par conséquent, ne comptabilisera les contrats de location au bilan qu'à compter du 1er janvier 2019. Par conséquent, les informations ne sont pas retraitées et l'effet cumulatif de l'application initiale d'IFRS 16 est présenté en tant qu'ajustement des réserves d'ouverture. À compter du 1er janvier 2019, le droit d'utilisation (ROU – *right of use*) est comptabilisé à l'actif pour sa valeur nette (comme si IFRS 16 avait toujours été appliqué) et la valeur actuelle des paiements restants est comptabilisée à titre de passif. Conformément à la norme IFRS 16, la Société applique les principes suivants:

- appliquer un taux d'actualisation unique aux actifs présentant des caractéristiques similaires;
- utiliser des connaissances a posteriori pour déterminer la durée de location des contrats comportant une option de prolongation ou résiliation ;
- utiliser l'exemption sur les contrats de location dont le terme arrive dans les 12 mois à compter de la date de la première application, les considérant ainsi comme des contrats de location à court-terme; et
- exclure les contrats de location d'actifs ayant une valeur de remplacement de moins de 5 milliers d'euros.

L'impact de la première adoption de la norme IFRS 16 sur l'état de la situation financière au 1er janvier 2019 est présenté ci-dessous :

	Note	31 décembre 2018 tel que publié	Retraitement lié à la première application d'IFRS 16	1er janvier 2019, retraité
Actif				
Actif courant				
Total actif courant		**319 643**	**-**	**319 643**
Actif non courant				
Immobilisations corporelles	7	10 216	1 097	11 313
Total actif non courant		**131 574**	**1 097**	**132 671**
Total de l'Actif		**451 216**	**1 097**	**452 313**
Passif				
Passif courant				
Passifs financiers courants	9	1 347	320	1 667
Total passif courant		**196 737**	**320**	**197 057**
Passif non courant				
Passifs financiers non courants	9	3 175	848	4 023
Provisions	18	38	50	88
Total passif non courant		**87 238**	**898**	**88 136**
Capitaux propres				
Réserves et report à nouveau		(137 840)	(121)	(137 961)
Total capitaux propres		**167 240**	**(121)**	**167 119**
Total du Passif		**451 216**	**1 097**	**452 313**

Le taux d'emprunt marginal moyen pondéré au 1er janvier 2019 pour l'ensemble des dettes de loyer s'élève à 2,01%.

La réconciliation entre les engagements hors bilan de location simple présentés au 31 décembre 2018 et les dettes locatives comptabilisées en application d'IFRS 16 au 1er janvier 2019 est présentée ci-dessous :

Engagements hors bilan de location simple présentés au 31 décembre 2018	**769**
Dettes de location-financement au 31 décembre 2018	2 098
Allongement de la durée du bail au titre du bâtiment "Le Virage"	445
Effet de l'actualisation	(46)
Exemption	-
Dettes locatives au 1er janvier 2019	**3 266**

L'application de la norme IFRS 16 n'a pas d'impact significatif sur les flux de trésorerie consolidés semestriels et le compte de résultat consolidé semestriel.

2.5. Informations correctives pour le 30 juin 2018

La Société a identifié au cours du 4ème trimestre 2018 des erreurs dans l'estimation de l'avancement des revenus liés à monalizumab dans le cadre de la première application d'IFRS 15, celles-ci ayant une incidence sur le bilan consolidé au 30 juin 2018 et le compte de résultat consolidé du 1er semestre 2018. La correction de ces erreurs n'a pas eu d'incidence sur la trésorerie. La Société a effectué les corrections nécessaires et en a informé le marché par un communiqué de presse le 15 novembre 2018.

Les incidences nettes d'impôt de ces erreurs sont les suivantes : (i) une réduction de la perte nette du 1ier semestre 2018 de 1 072 milliers d'euros ; (ii) une hausse des réserves et report à nouveau de 3 655 milliers d'euros au 30 juin 2018 (incidence de la correction au 1er janvier 2018) ; et (iii) une augmentation de la variation en fonds de roulement du 1ier semestre 2018 de 1 072 milliers d'euros.

Ainsi, la Société a corrigé le compte de résultat consolidé du 1ier semestre 2018 comme suit :

	Six mois clos le 30 juin,		
	2018 (publié)	**Corrections**	**2018 (retraité)**
Revenus des accords de collaboration et de licence	16 879	(670)	16 209
Financements publics de dépenses de recherche	6 787	–	6 787
Produits opérationnels	**23 666**	**(670)**	**22 996**
Recherche et développement	(33 828)	1 506	(32 322)
Frais généraux	(5 576)	–	(5 576)
Charges opérationnelles nettes	**(39 404)**	**1 506**	**(37 898)**
Produit (charge) net(te) provenant d'accords de distribution	–	–	–
Résultat opérationnel	**(15 738)**	**836**	**(14 902)**
Produits financiers	3 961	237	4 198
Charges financières	(4 748)	–	(4 748)
Résultat financier (net)	**(787)**	**237**	**(550)**
Résultat avant impôts sur le résultat	**(16 524)**	**1 072**	**(15 452)**
Charge d'impôt sur le résultat	333	–	333
Résultat net de la période	**(16 191)**	**1 072**	**(15 118)**
Résultats par action :			
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation (milliers)	**57 600 100**		**57 600 100**
(en € par action)			
– de base	(0,28)	0,02	(0,26)
– dilué	(0,28)	0,02	(0,26)

2.6. Conversion des transactions en devise étrangère

	30 juin 2018		31 décembre 2018		30 juin 2019	
€1 égal à	Taux moyen	Taux de clôture	Taux moyen	Taux de clôture	Taux moyen	Taux de clôture
USD	1,1203	1,1658	1,1810	1,1450	1,1299	1,1380

2.7. Information sectorielle

Pour répondre aux exigences de la norme IFRS 8 Operating segments et à des fins de reporting interne, la Société effectue une analyse par segment d'activité. Elle considère que ces opérations se regroupent en un seul segment, la recherche et le développement (R&D) de produits pharmaceutiques pour une commercialisation future. La R&D de la Société est effectuée en France. Les principaux décideurs opérationnels de la Société (à savoir les membres du comité exécutif) pilotent la performance opérationnelle de la Société avec comme principal indicateur la consommation de la trésorerie par l'activité de R&D. Pour cette raison, ils considèrent qu'il n'est pas approprié de présenter différents segments d''activité dans les reporting internes de la Société. Cette appréciation peut être amené à évoluer dans le futur dans la mesure où les ventes de Lumoxiti vont croître au terme de la période de transition (cf note 15).

Sur la période de 6 mois clôturée les semestres clos au 30 juin 2019 et au 30 juin 2018, le revenu est généré par un seul client.

3. Gestion des risques financiers

La Société n'a pas identifié d'autres risques que ceux présentés dans les comptes consolidés au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

4. Trésorerie, équivalents de trésorerie et instruments financiers

(en milliers d'euros)	30 juin 2019	31 décembre 2018
Trésorerie et équivalents de trésorerie	149 376	152 314
Actifs financiers courants	15 578	15 217
Trésorerie, équivalents de trésorerie et actifs financiers courants	*164 954*	*167 531*
Actifs financiers non courants	35 320	35 181
Trésorerie, équivalents de trésorerie et actifs financiers	**200 274**	**202 712**

La variation des actifs financiers (courants et non courants) pour les premiers semestres 2018 et 2019 se présente ainsi :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2018	Acquisitions	Cessions	Variation de juste valeur par compte de résultat	Variation des intérêts courus	Variation de change	30 juin 2019
Actifs financiers courants	15 217	–	–	271	–	90	**15 578**
Actifs financiers on courants	35 181	–	(2 000)	2 037	101	–	**35 320**
Total actifs financiers	**50 398**	**–**	**(2 000)**	**2 308**	**101**	**90**	**50 898**

(en milliers d'euros)	31 décembre 2017	Acquisitions	Cessions	Variation de juste valeur par compte de résultat	Variation des intérêts courus	Variation de change	30 juin 2018
Actifs financiers courants	16 743	–	–	163	–	472	**17 379**
Actifs financiers on courants	60 469	–	(14 874)	(1 595)	186	550	**44 734**
Total actifs financiers	**77 212**	**–**	**(14 874)**	**(1 432)**	**186**	**1 022**	**62 114**

Au premier semestre 2019, les variations de juste valeur comptabilisées en compte de résultat se composent uniquement de 2 308 milliers d'euros de gains latents sur actifs financiers courants et non courants. Au premier semestre 2018, les variations de juste valeur comptabilisées en compte de résultat se composaient de 163 milliers d'euros de gains latents et de 1 595 milliers d'euros de pertes latentes sur actifs financiers courants et non courants (voir note 16).

4.1. Trésorerie et équivalents de trésorerie

La trésorerie et les équivalents de trésorerie se composent de comptes bancaires courants, de comptes d'épargne et de comptes à terme.

(en milliers d'euros)	30 juin 2019	31 décembre 2018
Comptes bancaires courants	81 229	111 726
Comptes d'épargne	19 015	19 001
Comptes à terme	44 682	17 220
Parts d'OPCVM	4 450	4 367
Trésorerie et équivalents de trésorerie	**149 376**	**152 314**

4.2. Actifs financiers courants

(en milliers d'euros)	30 juin 2019	31 décembre 2018
Parts d'OPCVM	15 578	15 217
Actifs financiers courants	**15 578**	**15 217**

4.3. Actifs financiers non courants

(en milliers d'euros)	30 juin 2019	31 décembre 2018
Parts d'OPCVM	22 031	21 644
Autres instruments financiers non courants	13 289	11 494
Autres actifs financiers non courants	–	2 043
Actifs financiers non courants	**35 320**	**35 181**

La Société n'investit que dans des fonds à très faible risque. Au 30 juin 2019, la Société détenait des actions de cinq fonds communs de placement. Les profils de risque de ces fonds sont notés de 1 à 7 par l'institution financière qui les gère et les commercialise (1 représentant le profil de risque le plus faible). Lorsque les parts d'OPCVM ont une maturité supérieure à un an, elles sont classées en tant qu'instruments financiers non courants. Les actifs financiers et autres instruments financiers non courants comprennent généralement une garantie de capital à la date d'échéance (qui est toujours supérieure à un an). La Société définit ces instruments comme des actifs financiers à la juste valeur par le biais du compte de résultat et classés dans les actifs non courants en raison de leur échéance.

4.4. Trésorerie, équivalents de trésorerie et instruments financiers par devise

(en milliers d'euros)	au 30 juin 2019			au 31 décembre 2018		
	€	$	Total	€	$	Total
Trésorerie et équivalents de trésorerie	86 829	62 547	**149 376**	93 089	59 225	**152 314**
Actifs financiers courants et non courants	35 320	15 578	**50 898**	35 181	15 217	**50 398**
Total	**122 149**	**78 125**	**200 274**	**128 270**	**74 442**	**202 712**

La part des actifs financiers détenue et libellée en dollars US sera utilisée par la Société pour faire face à ses dépenses libellées dans cette monnaie au cours des prochaines années.

5. Créances courantes

(en milliers d'euros)	30 juin 2019	31 décembre 2018
Autres créances [1]	410	108 585
Avoirs à recevoir hors avoirs à recevoir sur immobilisations	336	5 539
Crédit d'impôt recherche [2]	20 996	13 503
Autres crédits d'impôt et carry-back	514	538
Charges constatées d'avance	6 769	4 211
Crédit de TVA	5 578	2 807
Créances clients	5 518	2 522
Avances et acomptes versés aux fournisseurs	707	1 264
Remboursement à recevoir	-	43
Créances courantes hors avoir à recevoir sur immobilisations	***40 828***	***139 012***
Avoirs à recevoir sur immobilisations [3]	10 896	13 100
Créances courantes	**51 724**	**152 112**

[1] Les autres créances au 31 décembre 2018 correspondaient principalement aux montants dus par AstraZeneca au titre de l'exercice de l'option de licence exclusive pour monalizumab (100 000 milliers de dollars USD, soit 87 655 milliers d'euros) et du paiement initial relatif à l'option accordée sur l'IPH5201 (24 000 milliers de dollars, soit 20 961 milliers d'euros). Ces montants ont été encaissés en janvier 2019.

[2] Le CIR est comptabilisé en produits opérationnels au cours de l'exercice auquel se rapportent les dépenses de recherche éligibles. La Société a obtenu en 2018 le remboursement du CIR pour l'année d'imposition 2017 d'un montant de 11 022 milliers d'euros, et le remboursement du CIR pour l'année d'imposition 2018 d'un montant de 13 503 milliers d'euros en juillet 2019. La Société a enregistré une créance de CIR supplémentaire au titre du semestre clos le 30 juin 2019 de 7 493 milliers d'euros.

[3] Ce montant correspond à l'estimation de la Société de l'avoir à recevoir concernant la remise accordée par AstraZeneca au titre de la période 2019 sur des coûts de développement et de commercialisation dans le cadre de l'acquisition de Lumoxiti. La Société remboursera à AstraZeneca les coûts de développement, de production et de commercialisation supportés par AstraZeneca au cours de la période de transition. Cette remise, estimée à 12 400 milliers de dollars USD (15 000 milliers de dollars USD au 31 décembre 2018) devrait être encaissée sur l'exercice 2019. Cette diminution de 2 600 milliers de dollars USD (2 260 milliers d'euros) résulte des dernières informations obtenues d'AstraZeneca. La valeur comptable de l'actif incorporel a été également ajustée en conséquence (cf. note 6).

La valeur nette comptable des créances courantes est considérée comme une approximation raisonnable de leur juste valeur estimée.

Toutes les créances courantes ont une échéance inférieure à un an. Aucune dépréciation n'a été comptabilisée compte tenu du faible niveau de risque crédit des créanciers.

6. Immobilisations incorporelles

(en milliers d'euros)	Licences acquises	Autres immobilisations incorporelles	Immobilisations incorporelles en cours	Total des immobilisations incorporelles
Période comptable de 6 mois se terminant le 30 juin 2018				
Solde net à l'ouverture	**6 013**	**179**	**40 000**	**46 192**
Acquisitions	–	300	94	394
Amortissements	(1 593)(1)	(92)	–	(1 685)
Solde net au 30 Juin 2018	**4 420**	**387**	**40 094**	**44 903**
Période comptable de 6 mois se terminant le 30 juin 2019				
Solde net à l'ouverture	**44 184**	**345**	**40 000**	**84 529**
Acquisitions	–	59	–	59
Paiements variables	9 260(2)			9 260
Sorties	–	–	–	–
Amortissements	(5 769)(3)	(59)	–	(5 828)
Transferts	–	(139)	–	(139)
				–
Solde net au 30 juin 2019	**47 675**	**206**	**40 000**	**87 881**

(1) Ce montant correspond à l'amortissement des droits sur le monalizumab.

(2) Ce montant comprend notamment : (i) Un montant de 7 000 milliers d'euros au titre du versement complémentaire effectué auprès d'Orega Biotech en juin 2019, en lien avec les droits sur IPH5201 (voir note 1) ;

et (ii) Un montant de 2 260 milliers d'euros suite à l'actualisation de l'estimation de l'avoir à recevoir d' AstraZeneca dans le cadre de l'acquisition des droits sur le Lumoxiti (voir note 5).

(3) Ce montant correspond aux amortissements des droits sur le monalizumab (2 341 milliers d'euros), IPH5201 (2 191 milliers d'euros) et Lumoxiti (1 237 milliers d'euros).

Droits monalizumab relatif à l'accord monalizumab (NKG2A) signé en 2014 avec Novo Nordisk

Depuis leur acquisition, les droits relatifs à monalizumab sont amortis selon la méthode linéaire sur la durée résiduelle prévue des essais de phase II. La Société a réévalué la durée résiduelle prévue des essais de phase II au 30 juin 2019. La Société a ainsi estimé que les droits liés à monalizumab seront totalement amortis à la fin du premier semestre 2021 par rapport à un horizon fin 2019 selon l'estimation faite au 31 décembre 2018. Cette modification s'explique conjointement par l'achèvement de certains essais cliniques et par l'initiation de nouvelles cohortes. L'impact de cette modification au 30 juin 2019 est de 2 332 milliers d'euros.

La valeur nette comptable des droits relatifs à monalizumab s'élevait respectivement à 10 393 milliers d'euros et 12 733 milliers d'euros au 30 juin 2019 et au 31 décembre 2018.

Droits Lumoxiti acquis d'AstraZeneca suite à l'accord multi-termes signé en octobre 2018

La licence est amortie linéairement jusqu'au 31 juillet 2031, date correspondant à l'expiration des brevets relatifs à la composition actuelle du produit (à l'exclusion des extensions de brevet ou brevets supplémentaires). La valeur comptable nette des droits de Lumoxiti s'élevait respectivement à 31 011 milliers d'euros et à 29 987 milliers d'euros au 30 juin 2019 et au 31 décembre 2018.

La Société a appliqué la norme IAS 36 « Dépréciation d'actifs » et a évalué s'il existait un indice quelconque de perte de valeur pouvant amener à la dépréciation de l'immobilisation incorporelle comptabilisée. La Société a estimé la valeur recouvrable des actifs incorporels de Lumoxiti en utilisant un modèle d'actualisation des flux de trésorerie qui a confirmé que ces actifs n'avaient pas subi de perte de valeur. Les principales hypothèses

suivantes ont été utilisées pour déterminer la valeur recouvrable, sur la base des flux de trésorerie déterminés grâce au plan de commercialisation et au budget approuvés par la direction

- Le taux d'actualisation est de 12% ;
- Des hypothèses d'augmentation de prix et de volumes de vente sur la base du marché potentiel et performances observés de produits comparables;
- Un coefficient d'érosion sur le revenu anticipé à partir de la date de fin de protection des brevets.
- Des tests de sensibilité portant sur ces hypothèses, dont le taux d'actualisation (+/- 3%), le prix de vente (+/- 10%) et le coefficient d'érosion des ventes à partir de la date de fin de protection des brevets (+/- 5%) ont été réalisés.

7. Immobilisations corporelles

(en milliers d'euros)	Terrain et constructions	Matériel de laboratoire et autres immobilisations corporelles	Immobilisations en cours	Total des immobilisations corporelles	*Dont actifs de location financement*
Période comptable de 6 mois se terminant le 30 juin 2018					
Solde à l'ouverture	**4 093**	**6 602**	**34**	**10 729**	***5 478***
Acquisitions	–	504	207	711	–
Cessions	–	(10)	–	(10)	–
Amortissements	(149)	(607)	–	(756)	*(279)*
Transferts	–	29	(29)	–	–
Solde net au 30 Juin 2018	**3 944**	**6 518**	**212**	**10 674**	***5 199***

(en milliers d'euros)	Terrain et constructions	Matériel de laboratoire et autres immobilisations corporelles	Immobilisations en cours	Total des immobilisations corporelles	*Dont droits d'utilisation*
Période comptable de 6 mois se terminant le 30 juin 2019					
Solde au 31 décembre 2018	**3 795**	**6 101**	**320**	**10 216**	***4 923***
Impact de la première application de la norme IFRS 16	1 028	69	–	1 097	*1 097*
Solde au 1er janvier 2019	**4 823**	**6 170**	**320**	**11 313**	***6 020***
Acquisitions	–	755	202	957	–
Cessions	–	(13)	–	(13)	–
Amortissements	(258)	(740)	–	(998)	*(408)*
Transferts	–	256	(117)	139	–
Solde net au 30 Juin 2019	**4 565**	**6 428**	**405**	**11 398**	***5 612***

8. Dettes opérationnelles

(en milliers d'euros)	30 juin 2019	31 décembre 2018
Fournisseurs (hors fournisseurs d'immobilisations)	23 134	28 576
Dettes fiscales et sociales	4 543	5 661
Autres passifs	365	425
Dettes opérationnelles hors fournisseurs d'immobilisations	***28 042***	***34 662***
Fournisseurs d'immobilisations	141	56 993
Dettes opérationnelles	**28 183**	**91 655**

La valeur nette comptable des dettes opérationnelles est considérée comme étant une proche approximation de la juste valeur.

9. Passifs financiers

(en milliers d'euros)	31 décembre 2018	Application de la première application d'IFRS 16	1er janvier 2019	Remboursements	30 juin 2019
BPI PTZI IPH41 (1)	750	–	750	(75)	675
Dettes locatives – Opération immobilière	1 345	–	1 345	(459)	886
Avance preneur	(234)	–	(234)	80	(154)
Dettes locatives – Immeuble "Le virage"	–	1099	1 099	(142)	957
Dettes locatives – Matériels	987	–	987	(86)	901
Dette locatives – Véhicules	–	69	69	(21)	48
Emprunt – Matériels	372	–	372	(26)	346
Emprunt – Immeuble	1 300	–	1 300	–	1 300
Total des passifs financiers	**4 522**	**1 168**	**5 690**	**(729)**	**4 959**

(1) Prêts à taux zéro.

Le calendrier de remboursement des passifs financiers au 30 juin 2019 (principal et intérêts courus comptabilisés au bilan) est détaillé dans le tableau suivant :

(en milliers d'euros)	< 1 an	Entre 2 ans et 5 ans inclus	> 5 ans	Total
BPI PTZI IPH41	375	300	–	675
Dettes locatives – Opération immobilière	886	–	–	886
Avance preneur	(154)	–	–	(154)
Dettes locatives – Immeuble "Le virage"	288	669	–	957
Dettes locatives – Matériels	174	701	26	901
Dette locatives – Véhicules	21	27	–	48
Emprunt – Matériels	53	219	74	346
Emprunt – Immeuble	80	406	814	1 300
Total des passifs financiers	**1 723**	**2 322**	**914**	**4 959**

Le calendrier des échéances contractuelles des passifs financiers (principal et intérêts à payer) est détaillé dans le tableau ci-dessous :

(en milliers d'euros)	< 1 an	Entre 2 ans et 5 ans inclus	> 5 ans	Total
BPI PTZI IPH41	375	300	–	675
Dettes locatives – Opération immobilière	895	–	–	895
Avance preneur	(154)	–	–	(154)
Dettes locatives – Immeuble "Le virage"	306	689	–	995
Dettes locatives – Matériels	179	698	26	903
Dette locatives – Véhicules	22	28	–	50
Emprunt – Matériels	57	228	71	356
Emprunt – Immeuble	102	488	874	1 464
Total des passifs financiers	**1 782**	**2 431**	**971**	**5 184**

Réconciliation de la variation des passifs financiers et des flux de trésorerie:

		Tableau de passage					Détail 30/06/2019	
			Flux de trésorerie		Variations Non-cash		Courant	Non-Courant
	En milliers d'euros	**01/01/2019**	**(+)**	**(–)**		**30/06/2019**		
Emprunt	BPI PTZI	750	–	(75)	–	675	*375*	*300*
Dettes locatives	Location financement – Opération immobilière	1 345	–	(459)	–	886	*886*	–
Dettes locatives	Location financement – Opération immobilière (Avance preneur)	(234)	80	–	–	(154)	*(154)*	–
Dettes locatives	Location financement – Matériels	987	–	(86)	–	901	*174*	*727*
Emprunt	Emprunts – Matériels	372	–	(26)	–	346	*53*	*293*
Emprunt	Emprunt – Opération immobilière	1300	–	–	–	1 300	*80*	*1 220*
Dettes locatives	Le virage (1)	–	–	(142)	1 099	957	*287*	*670*
Dettes locatives	Véhicules (1)	–	–	(21)	69	48	*21*	*27*
	Sous-total	***4 520***	***80***	***(809)***	***1 168***	***4 959***	***1 722***	***3 237***
	Intérêts	N/A	–	(44)	–	N/A		
	Total	***N/A***	**80**	**(853)**	**1 168**	***N/A***		

		Tableau de passage					Détail 30/06/2018	
			Flux de trésorerie		Variations Non-cash		Courant	Non-Courant
		01/01/2018	**(+)**	**(–)**		**30/06/2018**		
Emprunt	BPI PTZI	1 125	–	(150)	–	975	*375*	*600*
Dettes locatives	Location financement – Opération immobilière	2 239	–	(444)	–	1 795	*910*	885
Dettes locatives	Location financement – Opération immobilière (Avance preneur)	(386)	76	–	–	(310)	*(156)*	(154)
Dettes locatives	Location financement – Matériels	1 160	–	(86)	–	1 074	173	*901*
Emprunt	Emprunts – Matériels	426	–	(27)	–	399	*53*	*346*
Emprunt	Emprunt – Opération immobilière	1300	–	–	–	1 300	–	*1 300*
	Sous-total	***5 864***	***76***	***(707)***	***–***	***5 233***	***1 355***	***3 878***
	Intérêts	N/A	–	(55)	–	N/A		
	Total	***N/A***	***76***	***(762)***	***0***	***N/A***		

(1) Les variations sans incidence sur la trésorerie comprennent l'impact de la 1ère application d'IFRS16 – voir note 2.4

10. Avantages au personnel

(en milliers d'euros)	30 juin 2019	31 décembre 2018
Provision pour indemnités de départ à la retraite	4 351	3 282
Provision pour primes d'ancienneté	458	415
Avantages au personnel	**4 809**	**3 697**

Les montants constatés au bilan sont déterminés de la façon suivante (en milliers d'euros) :

Au 1er janvier 2018	**2 621**
Coût des services rendus	434
Charge d'intérêt	43
(Gain) / perte actuariel(le)	599
Au 31 décembre 2018	**3 697**
Coût des services rendus	285
Charge d'intérêt	33
(Gain) / perte actuariel(le)	794
Au 30 juin 2019	**4 809**

La Société utilise le taux iBox corporate AA comme taux d'actualisation pour estimer ses engagements au titre des avantages accordés au personnel. Le taux d'actualisation s'élève à 1,05% au 30 juin 2019 contre 1,80% au 31 décembre 2018.

11. Capital

11.1. Capital social

La Société gère son capital pour s'assurer qu'elle sera en mesure de poursuivre son exploitation, tout en maximisant le rendement pour les actionnaires grâce à l'optimisation de la dette et des fonds propres.

Au 30 juin 2019, le capital social s'élevait à 3 202 921 euros divisés en 64 043 905 actions ordinaires de 0,05 euro de valeur nominale chacune, 6 931 actions de préférences « 2016 » de 0,05 euro de valeur nominale chacune et 7 581 actions de préférences « 2017 » de 0,05 euro de valeur nominale chacune. Le capital social au 30 juin 2019 est entièrement libéré.

Le capital social ne comprend pas les BSA, BSAAR, AGA et AGAP octroyés à certains investisseurs ou personnes physiques, salariés ou non-salariés de la Société, mais non encore exercés.

Le Groupe a émis des actions de préférence (« actions de préférence 2016 » et « actions de préférence 2017 ») qui deviendront convertibles en actions ordinaires à la suite d'une période d'acquisition des droits d'un an et d'une période de rétention de deux ans si les critères de performance et de présence sont remplis à la fin de la période de rétention. Le nombre d'actions ordinaires auxquelles la conversion d'une action privilégiée donnera droit sera déterminé en fonction du respect des critères de performance. Les détenteurs d'actions de préférence (AGAP) 2016 ne disposent pas de droits de vote, de droits aux dividendes et de droits préférentiels de souscription pendant la période de rétention. Les détenteurs

d'actions de préférence 2017 disposent de droits de vote, de droits aux dividendes et de droits préférentiels de souscription, comme s'ils détenaient l'équivalent en actions ordinaires des AGAP acquises. Les AGAP 2016 et 2017 ne sont pas cessibles durant la période de rétention, sauf dans certaines circonstances. Au terme de la période de rétention, les détenteurs d'AGAP disposent des mêmes droits que les détenteurs d'actions ordinaires. Ces droits sont fonction du ratio de conversion défini au terme de la période de rétention.

Au cours du semestre clos le 30 juin 2019, l'augmentation de capital de 5 942 euros suite à:

- la décision du Directoire du 18 avril 2019, consécutive aux acquisitions définitives de (i) 110 500 actions gratuites attribuées le 3 avril 2018 dans le cadre du plan «AGA Salariés 2017», (ii) 5 581 actions de préférences gratuites convertibles en actions ordinaires attribuées le 3 avril 2018 dans le cadre du plan «AGAP Salariés 2017», (iii) 2 000 actions privilégiées gratuites convertibles en actions ordinaires attribuées le 3 avril 2018 dans le cadre du plan «AGAP Management 2017» et (iv) l'exercice de 750 BSAAR «2012». L'ensemble de ces évènement ont amener à procéder à une augmentation de capital de 5 942 euros et une diminution de la prime d'émission de 4 412 euros qui se décomposent comme suit: (i) création de 110 500 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,05 euro pour un prix d'émission de 0,05 euro par action, ii) une création de 750 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,05 € pour un prix d'émission de 2,04 € par action et (iii) une création de 7 581 actions de préférences «2017» d'une valeur nominale de 0,05 € pour un prix d'émission de 0,05 € par action.

11.2. Coûts d'augmentation de capital

Les frais relatifs à une potentielle augmentation du capital se sont élevés à 274 milliers d'euros au 1er semestre 2019. Au 30 juin 2019, ils n'ont pas été décaissés.

11.3. Actions propres

Le nombre d'actions propres détenues au 30 juin 2019 et au 31 décembre 2018 est de 18 575.

11.4. Paiements en actions

La méthode d'évaluation utilisée pour estimer la juste valeur des actions gratuites accordées durant le premier semestre 2019 ainsi que les principales caractéristiques de ces actions sont présentées ci-dessous :

Le 14 janvier 2019 le management a accordé 90 650 actions gratuites aux employés (AGA Employees 2018-1).

Le 29 Avril 2019 le management a accordé 25 000 actions gratuites aux employés des filiales (AGA New Members 2017-1).

	AGA Employés 2018	AGA Nouveaux membres 2017-1
Date d'attribution	14 janvier 2019	29 avril 2019
Période d'acquisition	1 an	3 ans
Période d'incessibilité	1 an	None
Nombre d'actions gratuites attribuées	90 650	25 000
Nombre de droits de vote par action	1	1
Juste valeur de l'action à la date d'attribution	7,31 €	5,74 €
Dividende attendu	Aucun	Aucun
Conditions de performance	Non	Non
Taux de turnover (par an)	4,03%	10,00%
Volatilité	N/A	N/A
Juste valeur de l'AGA à la date d'attribution	7,31 €	5,74 €

La Société a émis les BSAs, BSAARs, AGAs et AGAPs suivantes :

Date	Types	Nombre de bons émis au 30/06/2019	Nombre de bons non exerçables 30/06/2019	Nombre de bons exercés au 30/06/2019	Nombre de bons exerçables au 30/06/2019	Nombre maximum d'actions potentielles à émettre au 30/06/2019	Prix d'exercice par action (en €)
9 Septembre 2011	BSAAR 2011	650 000	-	395 000	255 000	255 000	2.04
27 Mai 2013	BSAAR 2012	146 050	-	84 450	61 600	61 600	2.04
1er Juillet 2015	BSAAR 2015	1 050 382	2 720	1 940	1 045 722	1 045 722	7.20
21 Octobre 2016	AGAP Dirigeants 2016-1	2 000	550	-	1 450	290 000	-
21 Octobre 2016	AGAP Salariés 2016-1	2 486	196	-	2 290	458 000	-
21 Octobre 2016	AGA Dirigeants 2016-1	50 000	-	-	50 000	50 000	-
30 Décembre 2016	AGAP Dirigeants 2016-2	3 000	-	-	3 000	600 000	-
30 Décembre 2016	AGA Dirigeants 2016-2	250 000	-	-	250 000	250 000	-
3 Avril 2018	AGAP Salariés 2017-1	5 725	144	-	5 581	558 100	-
3 Avril 2018	AGAP Dirigeants 2017-1	2 400	400	-	2 000	200 000	-
3 Avril 2018	AGA Salariés 2017	114 500	4 000	110 500	-	-	-
3 Juillet 2018	AGA Bonus 2018-1	67 028	469	-	66 559	66 559	-
20 Novembre 2018	AGA Performance Salariés 2018-1	327 500	-	-	327 500	327 500	-
20 Novembre 2018	AGA Performance Dirigeants 2018-1	260 000	30 000	-	230 000	230 000	-
14 Janvier 2019	AGA Salariés 2018	90 650	2 650	-	88 000	88 000	-
29 Avril 2019	AGA Nouveaux Membres 2017-1	25 000	-	-	25 000	25 000	-
29 Juillet 2011	BSA 2011-2	225 000	-	133 060	91 940	91 940	1.77
17 Juillet 2013	BSA 2013	237 500	-	191 140	46 360	46 360	2.36
16 Juillet 2014	BSA 2014	150 000	-	75 000	75 000	75 000	8.65
27 Avril 2015	BSA 2015-1	70 000	-	-	70 000	70 000	9.59
1er Juillet 2015	BSA 2015-2	14 200	-	-	14 200	14 200	14.05
20 Septembre 2017	BSA 2017	37 000	-	-	37 000	37 000	11.00
		3 780 421	**41 129**	**991 090**	**2 748 202**	**4 839 981**	

12. Instruments financiers au bilan et impact sur le compte de résultat

Le tableau ci-dessous présente la valeur nette comptable et la juste valeur des actifs et passifs financiers. Il n'inclut pas d'information relative à la juste valeur des actifs et passifs financiers non comptabilisés à la juste valeur si la valeur nette comptable est considérée comme raisonnablement proche de la juste valeur.

Au 30 juin 2019	Valeur comptable au bilan	Juste valeur par le compte de résultat[1]	Coût amorti[2]	Juste valeur
Actifs financiers				
Actifs financiers non courants	35 320	35 320	–	35 320
Créances courantes	51 724	–	51 724	51 724
Actifs financiers courants	15 578	15 578	–	15 578
Trésorerie et équivalents de trésorerie	149 376	149 376	–	149 376
Total actifs financiers	**251 998**	**200 274**	**51 724**	**251 998**
Dettes financières				
Passifs financiers non courants	3 237	–	3 237	3 237
Passifs financiers courants	1 722	–	1 722	1 722
Dettes opérationnelles	28 183	–	28 183	28 183
Total dettes financières	**33 142**	**–**	**33 142**	**33 142**

Au 31 décembre 2018	Valeur comptable au bilan	Juste valeur par le compte de résultat[1]	Coût amorti[2]	Juste valeur
Actifs financiers				
Actifs financiers non courants	35 181	33 138	2 043	35 181
Créances courantes	152 112	–	152 112	152 112
Actifs financiers courants	15 217	15 217	–	15 217
Trésorerie et équivalents de trésorerie	152 314	152 314	–	152 314
Total actifs financiers	**354 824**	**200 669**	**154 155**	**354 824**
Dettes financières				
Passifs financiers non courants	3 175	–	3 175	3 175
Passifs financiers courants	1 347	–	1 347	1 347
Dettes opérationnelles	91 655	–	91 655	91 655
Total dettes financières	**96 177**	**–**	**96 177**	**96 177**

[1] La juste valeur des actifs financiers à la juste valeur par le biais du compte de résultat correspond à la valeur de marché de ces actifs, correspondant à une évaluation de niveau 2.

[2] La valeur comptable des actifs financiers et des dettes financières évalués au coût amorti a été jugée être une estimation raisonnable de la juste valeur.

13. Produits opérationnels

13.1. Revenus des accords de collaboration et de recherche

Les revenus des accords de collaboration et de recherche résultent des accords signés avec AstraZeneca (« AZ ») en avril 2015 et octobre 2018.

(en milliers d'euros)	30 juin 2019	30 juin 2018 retraité
Produits des accords de collaboration et de licence	46 770	16 055
dont accord monalizumab	*24 293*	*16 055*
dont accord IPH5201	*22 478*	–
Refacturation de frais de R&D (accords IPH5201 et IPH5401)	4 418	154
Gains de change	400	–
Revenus des accords de collaboration et de licence	**51 588**	**16 209**

a) Revenu lié aux accords avec AstraZeneca sur monalizumab

Variations du passif de contrat relatif à l'accord monalizumab (en milliers d'euros) :

(en milliers d'euros)	Total
Au 31 décembre 2017	**134 914**
Impact de l'application d'IFRS 15 au 1er janvier 2018	(53 083)
Au 1er janvier 2018 retraité	**81 831**
Revenu pour le premier semestre 2018	(16 055)
Transfert depuis dette sur collaboration	77
Au 30 juin 2018	**65 853**

Au 31 décembre 2018	**104 925**
Revenu pour le premier semestre 2019	(24 293)
Transfert vers la / (depuis la) dette sur collaboration	210
Au 30 juin 2019(1)	**80 844**

Variations de la dette sur collaboration relative à l'accord monalizumab (en milliers d'euros) :

(en milliers d'euros)	Total
Au 31 décembre 2017 tel que publié	**–**
Impact de l'application d'IFRS 15 au 1er janvier 2018	44 751
Au 1er janvier 2018 retraité	**44 751**
Augmentation	–
Diminution	(4 324)
Au 30 juin 2018	**40 427**

Au 31 décembre 2018	**31 656**
Augmentation	–
Diminution	(3 818)
Au 30 juin 2019	**27 838**

b) Revenu lié à l'accord avec AstraZeneca sur IPH5201

Variations du passif de contrat relatif à l'accord IPH5201 (en milliers d'euros) :

(en milliers d'euros)	Total
Au 30 juin 2018	**-**
Paiement initial	43 501
Revenu pour l'exercice 2018	(15 632)
Au 31 décembre 2018	**27 869**
Revenu pour le premier semestre 2019	(22 478)
Au 30 juin 2019	**5 391**

c) Tableau de variation des passifs de contrat

(en milliers d'euros)	31 décembre 2018	Reconnu en compte de résultat	Transféré en dette sur collaboration	30 juin 2019
Monalizumab	104 925	(24 293)	210	80 842
IPH5201	27 869	(22 478)	-	5 392
Molécules Précliniques	17 400	-	-	17 400
Total	**150 195**	**(46 770)**	**210**	**103 636**

(en milliers d'euros)	31 décembre 2017	Impact IFRS 15	31 décembre 2017 retraité	Reconnu en compte de résultat	Transféré en dette sur collaboration	30 juin 2018
Monalizumab	134 914	(53 083)	81 831	(16 055)	77	65 853
Total	**134 914**	**(53 083)**	**81 831**	**(16 055)**	**77**	**65 853**

13.2. Financements publics de dépenses de recherche

La Société reçoit des subventions de l'union européenne, l'état français et d'autres organisations gouvernementales :

- Subventions d'investissements
- Subventions opérationnelles
- CIR (Crédit Impôt Recherche)

- L'estimation du CIR pour la période de 6 mois clôturée le 30 juin 2019 et 2018 est obtenue sur la base des charges éligibles au CIR sur la période, incluant la limitation de 50% des charges de sous-traitance éligibles annuelles.

- Le montant total des subventions enregistrées en compte de résultat (autres revenus) est reparti de la manière suivante :

(en milliers d'euros)	30 juin 2019	30 juin 2018
Crédit d'impôt recherche	7 494	6 212
Subventions	73	575
Financement publics de dépenses de recherche	**7 567**	**6 787**

14. Charges opérationnelles

(en milliers d'euros)	30 juin 2019			30 juin 2018 retraité		
	R&D	G&A	Total	R&D	G&A	Total
Sous-traitance[1]	(19 471)	–	**(19 471)**	(19 397)	–	**(19 397)**
Achats consommés de matières, produits et fournitures	(1 673)	–	**(1 673)**	(1 847)	–	**(1 847)**
Charges de personnel autres que les paiements en actions	(7 165)	(2 778)	**(9 943)**	(6 637)	(2 238)	**(8 875)**
Paiements en actions	(643)	(1 332)	**(1 975)**	(254)	(811)	**(1 065)**
Charges de personnel	*(7 808)*	*(4 111)*	***(11 918)***	*(6 891)*	*(3 049)*	***(9 940)***
Honoraires non scientifiques[2]	(54)	(2 332)	**(2 386)**	(89)	(1 082)	**(1 171)**
Locations, maintenance et charges d'entretien	(447)	(473)	**(920)**	(522)	(556)	**(1 078)**
Frais de déplacements	(367)	(316)	**(682)**	(315)	(210)	**(525)**
Marketing, communication et relations publiques	(47)	(259)	**(307)**	(52)	(213)	**(265)**
Honoraires scientifiques[3]	(256)	–	**(256)**	(220)	–	**(220)**
Autres achats et charges externes	96	(694)	**(597)**	(175)	(73)	**(248)**
Amortissements et dépréciations	(6 348)	(478)	**(6 826)**	(2 190)	(249)	**(2 439)**
Frais de propriété intellectuelle	(180)	(468)	**(648)**	(607)	–	**(607)**
Autres produits et charges, nets	(30)	(164)	**(193)**	(17)	(144)	**(161)**
Total charges opérationnelles	**(36 584)**	**(9 295)**	**(45 879)**	**(32 322)**	**(5 576)**	**(37 898)**

[1] La Société sous-traite une part significative des études précliniques (développement pharmaceutique, études de tolérance et autres expériences modèles, etc.) et cliniques (coordination des essais, coûts des forfaits hospitaliers, etc.). Les coûts correspondants sont enregistrés en sous-traitance sur la base du niveau d'avancement des études cliniques.

[2] Les honoraires non scientifiques sont relatifs à des prestations de conseil et d'assistance aux activités de commercialisation et d'administration de la Société, et incluent des honoraires juridiques, comptables et d'audit et le support aux activités de développement des affaires commerciales.

[3] Les honoraires de conseils scientifiques, médicaux et réglementaires se rapportent aux services de consultants auxquels la Société fait appel pour ses activités de recherche et développement.

14.1. Charges de personnel autres que les paiements en action

Ce poste s'élève respectivement à 9 943 milliers d'euros et 8 875 milliers d'euros pour les premiers semestres 2019 et 2018. La Société employait 206 personnes au 30 juin 2019, contre 194 au 30 juin 2018.

14.2. Amortissements et dépréciations

Le poste se compose essentiellement de l'amortissement des actifs incorporels relatifs aux droits des programmes monalizumab, IPH5201 et Lumoxiti (voir Note 6).

14.3. Achats consommés de matières, produits et fournitures

Le poste comprend principalement le coût d'achat des produits et substances pharmaceutiques achetés par la Société à des tiers et consommés au cours de l'exercice.

15. Produit / Charge net(te) net(te) provenant des accords de distribution

Au cours de la période de transition (prévue à la fin du 1er semestre de 2020), les produits Lumoxiti sont commercialisés aux États-Unis par AstraZeneca, propriétaire de l'agrément réglementaire. La société a conclu qu'elle ne satisfaisait pas aux critères de principaux énoncés par IFRS 15 afin d'être qualifié de «principal ». Par conséquent, la perte nette résultant de toutes les activités marketing et de ventes liées à Lumoxiti est présentée dans la rubrique «Produit / Charge net(te) provenant des accords de distribution». La société a comptabilisé une perte nette de 3 820 milliers d'euros pour le semestre clos le 30 juin 2019, correspondant à des coûts de production et de commercialisation, déduction faite du produit des ventes tels que facturés par AstraZeneca. Les ventes de produits Lumoxiti restent modestes sur le premier semestre 2019. La première commercialisation aux Etats-Unis a eu lieu au cours du dernier trimestre 2018.

16. Produits financiers et charges financières

(en milliers d'euros)	30 juin 2019	30 juin 2018 retraité
Intérêts sur actifs financiers	893	720
Variation de juste valeur des actifs financiers	2 309	161
Gains de change	2 511	3 116
Autres produits financiers	5	201
Produits financiers	**5 717**	**4 198**
Pertes de change	(1 888)	(2 920)
Variation de juste valeur des actifs financiers	–	(1 498)
Intérêts nets payés sur les emprunts	(45)	(55)
Autres charges financières	–	(275)
Charges financières	**(1 933)**	**(4 748)**
Résultat financier net	**3 784**	**(550)**

Pour les semestres clos les 30 juin 2019 et 2018, les gains et les pertes de change résultent principalement de la variance du taux de change entre l'euro et le dollar américain sur les comptes de trésorerie, équivalents de trésorerie et actifs financiers libellés en dollars américains.

17. Impôt sur le résultat

La Société n'a pas comptabilisé de charge d'impôt courante au 30 juin 2019 au regard d'un taux d'impôt projeté nul au 31 décembre 2019.

Selon les législations fiscales en vigueur, la Société Innate Pharma SA disposait de déficits fiscaux indéfiniment reportables pour un montant total cumulé de 219 563 milliers d'euros au 30 juin 2019 (montant identique au 31 décembre 2018) et la société Innate Pharma Inc. disposait de déficits fiscaux reportables sur une période de 20 ans pour un montant de 496 milliers d'euros ou 564 milliers de dollars USD (montant identique au 31 décembre 2018).

Lors de l'exercice 2018, la société Innate Pharma SA a opté pour le mécanisme de report en arrière des déficits ayant donné lieu à un crédit d'impôt de 333 milliers d'euros.

18. Engagements, passifs éventuels et litiges

18.1. Engagements

Par rapport aux informations présentées dans les comptes consolidés clos au 31 décembre 2018, la Société a identifié les changements suivants :

- Reclassement des engagements de location simple en dettes de location suite à l'application d'IFRS 16 au 1ier janvier 2019 ;
- Engagements d'achats non annulables d'un montant total de 3 297 milliers d'euros auprès de plusieurs CMO ;
- Achats de consommables : dans le cadre d'une mise à disposition d'un appareil scientifique, la Société s'est engagée auprès d'un de ses fournisseurs à un montant minimum annuel d'achats de consommables. L'engagement global s'élève 188 milliers d'euros pour la période allant de juillet 2019 à juin 2020.

18.2. Litiges

La Société peut avoir des passifs éventuels se rapportant à des actions en justice de nature prud'homale survenant dans le cadre habituel de ses activités. Chacun des litiges connus ou procédures en cours dans lesquels la Société est impliquée a fait l'objet d'un examen à la date d'arrêté des comptes après avis des conseils juridiques. Il n'y a pas de litige connu au 30 juin 2019.

18.3. Provisions

Les provisions comptabilisées respectivement au 30 juin 2019 et 30 juin 2018 s'élèvent à 672 milliers d'euros et 690 milliers d'euros respectivement. Ces provisions concernent majoritairement la provision relative à la contribution patronale à verser sur l'attribution d'instruments de capitaux propres, conformément à la norme IFRS 2.

19. Transactions avec les parties liées

Rémunération des membres du comité exécutif

Les rémunérations présentées ci-après, octroyées aux membres du comité exécutif de la Société, ont été comptabilisées en charges au cours des périodes présentées :

(en milliers d'euros)	30 juin 2019	30 juin 2018
Salaires et autres avantages à court terme	1 159	1 109
Cotisations de retraite complémentaire	12	12
Paiements en action	1 174	425
Rémunérations des membres du directoire et d'autres membres exécutifs	**2 345**	**1 546**

Odile Belzunce et Jennifer Butler ont rejoint le comité exécutif respectivement, le 1 Janvier 2019 et le 12 Mars 2019.

Les salaires et autres avantages à court terme correspondent aux charges de personnel pour les premiers semestres 2019 et 2018.

Membres du Conseil de surveillance

La Société a comptabilisé une provision de 155 milliers d'euros pour les jetons de présence relatifs au premier semestre 2019. Ce montant inclut la rémunération du Président du Conseil de surveillance.

Parties liées

Novo Nordisk A/S est actionnaire, membre du Conseil de Surveillance et a conclu avec la Société trois contrats de licence sur les candidat-médicaments lirilumab, monalizumab et IPH5401. En vertu des dispositions contractuelles,

la Société versera des paiements d'étapes ainsi que des royalties sur vente de ces candidat-médicaments. Au 30 juin 2019, la Société n'avait aucune dette envers Novo Nordisk A/S liée à IPH5401.

AstraZeneca est actionnaire de la Société avec laquelle est liée par plusieurs contrats de collaboration et d'option de licence ou de licence relatifs à différents candidats médicament (monalizumab, IPH5401, IPH5201 et molécules précliniques) et par un contrat de licence relatif aux droits du médicament Lumoxiti. Les paiements entre les deux sociétés ainsi que les dettes et créances au 30 juin 2019 se présentent ainsi ;

	Au 30 juin 2019	
(en milliers d'euros)	Paiements	Bilan
Encaissements (AstraZeneca envers Innate Pharma) / Créances	118 810	16 404
Paiements (Innate Pharma envers AstraZeneca) / Dettes	(51 605)	(21 661)
Total	**67 205**	**(5 257)**

Par ailleurs, la Société a comptabilisé en compte de résultat une charge nette de 3 821 milliers d'euros au titre des accords de distribution (cf. note 15) et une charge de R&D de 6 415 milliers d'euros en charges opérationnelles (cf. note 14).

BPI est membre du conseil d'administration et a consenti à la Société un prêt sans intérêt de 1 500 milliers d'euros (Prêt à Taux Zéro Innovation ou «PTZI»). Ce prêt sera remboursé à compter de septembre 2016 sur une période de 5 ans.

Filiales

Les relations commerciales entre la Société et ses filiales sont régies par des accords intragroupes, conclus à des conditions standard sans lien de dépendance.

20. Résultat par action

20.1. Résultat de base

Le résultat de base par action est calculé en divisant le bénéfice net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de la période.

	30 juin 2019	30 juin 2018 retraité
Résultat de la période (en milliers d'euros)	13 240	(15 118)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	63 987 582	57 600 100
Résultat de base par action (€ par action)	0,21	(0,26)

20.2. Résultat dilué

Le résultat dilué par action est calculé en augmentant le nombre moyen pondéré d'actions en circulation du nombre d'actions qui résulterait de la conversion de toutes les actions ordinaires ayant un effet potentiellement dilutif.

	30 juin 2019	30 juin 2018 retraité
Résultat de la période (en milliers d'euros)	13 240	(15 118)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	63 987 582	57 600 100
Ajustement pour effet dilutif des instruments donnant accès au capital	1 368 600	-
Résultat dilué par action (€ par action)	0,20	(0,26)

21. Événements postérieurs à la clôture

- Le 3 juillet 2019, le directoire a accordé 57 376 actions gratuites à des membres du management ("AGA Bonus Management 2019-1").
- Le 17 juillet 2019, suite à l'acquisition définitive de 66 559 actions gratuites, accordées le 3 juillet 2018 dans le cadre du plan "AGA Bonus Management 2018-1" plan et l'exercice de 25 000 "2011-2" BSA, la direction a décidé d'augmenter le capital social 4 578 milliers et la prime d'émission de 39 672 milliers d'euros. Ainsi 66 559 actions ordinaires ont été créées avec une valeur nominale de 0,05€ et un prix d'émission identique, et 25 000 actions ordinaires ont été créées avec une valeur nominale de 0,05€ et un prix d'émission de 1,77€.
- Le 31 juillet 2019, la Société a notifié à AstraZeneca sa décision de cofinancer un futur programme de développement clinique de Phase III de monalizumab.
- En date du 30 août 2019, la Société a tiré le montant résiduel d'un prêt de 15,2 millions d'euros souscrit auprès de la Société Générale en juillet 2017 pour un montant de 13,9 millions d'euros. Un montant de 1,3 million d'euros avait préalablement été tiré en 2017. L'échéancier de remboursement débute à partir du 30 août 2019.

RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR L'INFORMATION FINANCIERE SEMESTRIELLE

Aux actionnaires de la société INNATE PHARMA,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par l'assemblée générale et en application de l'article L. 451-1-2 III du code monétaire et financier, nous avons procédé à :

- l'examen limité des comptes semestriels consolidés résumés de la société Innate Pharma, relatifs à la période du 1 janvier 2019 au 30 juin 2019, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la vérification des informations données dans le rapport semestriel d'activité.

Ces comptes semestriels consolidés résumés ont été établis sous la responsabilité du directoire. Il nous appartient, sur la base de notre examen limité, d'exprimer notre conclusion sur ces comptes.

Conclusion sur les comptes

Nous avons effectué notre examen limité selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Un examen limité consiste essentiellement à s'entretenir avec les membres de la direction en charge des aspects comptables et financiers et à mettre en œuvre des procédures analytiques. Ces travaux sont moins étendus que ceux requis pour un audit effectué selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. En conséquence, l'assurance que les comptes, pris dans leur ensemble, ne comportent pas d'anomalies significatives obtenue dans le cadre d'un examen limité est une assurance modérée, moins élevée que celle obtenue dans le cadre d'un audit.

Sur la base de notre examen limité, nous n'avons pas relevé d'anomalies significatives de nature à remettre en cause la conformité des comptes semestriels consolidés résumés avec la norme IAS 34 – norme du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne relative à l'information financière intermédiaire.

Sans remettre en cause la conclusion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 2.5 de l'annexe aux comptes semestriels consolidés résumés exposant les erreurs du 1er semestre 2018, qui ont été corrigées pour la présentation des informations comparatives.

Vérification spécifique

Nous avons également procédé à la vérification des informations données dans le rapport semestriel d'activité commentant les comptes semestriels consolidés résumés sur lesquels a porté notre examen limité. Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes semestriels consolidés résumés.

Marseille, le 13 septembre 2019

Les commissaires aux comptes

AUDIT CONSEIL EXPERTISE SAS	**DELOITTE & ASSOCIES**
Membre de PKF International	
Guy Castinel	Hugues Desgranges

DÉCLARATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE DU RAPPORT FINANCIER SEMESTRIEL

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes condensés pour le semestre écoulé sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et que le rapport semestriel d'activité ci-joint figurant en page 5 présente un tableau fidèle des événements importants survenus pendant les six premiers mois de l'exercice, de leur incidence sur les comptes, des principales transactions entre parties liées et qu'il décrit les principaux risques et les principales incertitudes pour les six mois restants de l'exercice.

Le Président du Directoire

Monsieur Mondher Mahjoubi

RELATIONS INVESTISSEURS

Danielle SPANGLER
Director, Investor Relations
Jérôme MARINO
Coordinator, Investor Relations & Communication

117, Avenue de Luminy – BP 30191
13009 Marseille FRANCE
Tél : +33 (0)4 30 30 30 30
Fax : +33 (0)4 30 30 30 00

investors@innate-pharma.fr

innate pharma