

DOCUMENT
D'ENREGISTREMENT
UNIVERSEL

2021



Société anonyme à Directoire et Conseil de surveillance au capital social de 3 987 137,60 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 4 avril 2022 auprès de l'AMF, en sa qualité d'autorité compétente au titre du règlement (UE) 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 titres financiers ou de l'admission de titres financiers à la négociation sur un marché réglementé s'il est complété par une note d'opération et le cas échéant, un résumé et tous les amendements apportés au document d'enregistrement universel. L'ensemble alors formé est approuvé par l'AMF conformément au règlement (UE) 2017/1129.

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).

REMARQUES GENERALES	4
Section 1. PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITE COMPETENTE	5
Section 2. CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES	6
Section 3. FACTEURS DE RISQUE	7
Section 4. INFORMATION DE L'EMETTEUR	39
Section 5. APERÇU DES ACTIVITES	39
Section 6. DESCRIPTION DU GROUPE	92
Section 7. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT	93
Section 8. TRESORERIE ET CAPITAUX	107
Section 9. ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE	112
Section 10. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES	129
Section 11. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE	129
Section 12. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE	129
Section 13. REMUNERATIONS ET AVANTAGES	129
Section 14. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	129
Section 15. SALARIES	130
Section 16. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	133
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	152
Section 19. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES	268
Section 20. CONTRATS IMPORTANTS	298
Section 21. DOCUMENTS DISPONIBLES	298
Section 22. TABLE DE CONCORDANCE	298
Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise 2021	307
Annexe 2 – Récapitulatif des rémunérations selon la recommandation de l'AMF n°2021-02 : rémunération, avantages en nature, options et actions gratuites attribuées aux mandataires sociaux	406

REMARQUES GENERALES

Définitions

- Dans le présent document d'enregistrement universel, les expressions, la « Société », le « Groupe », « 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 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 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 de gestion présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation et qu'il décrit les principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées ».

Le Président du Directoire

M. Mondher MAHJOUBI

Paris, le 4 avril 2022

1.3. ATTESTATION DU TIERS RESPONSABLE

N/A

1.4. ATTESTATIONS DE TIERS

N/A

SECTION 2. CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES

2.1. COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES

- **Odyce Nexia**

Membre de la compagnie régionale des Commissaires aux comptes d'Aix en Provence

Guy Castinel, Associé signataire

17, boulevard Augustin Cieussa

13007 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'Odyce Nexia (ex 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 & Associés**

Membre de la compagnie régionale des Commissaires aux comptes de Versailles

Stéphane Ménard, 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. L'assemblée générale ordinaire du 19 mai 2020 a renouvelé le mandat de Deloitte SA pour une durée de six exercices expirant en 2026 à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2025.

2.2. COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS

N/A

SECTION 3. FACTEURS DE RISQUE

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 Risques	Probabilité	Impact Négatif
3.1.	RISQUES LIES AU DEVELOPPEMENT DES CANDIDATS-MEDICAMENTS DE LA SOCIETE		
3.1.1.	Les efforts mis en œuvre par la Société pour identifier, découvrir ou développer de nouveaux candidats-médicaments afin d'élargir son portefeuille pourraient ne pas aboutir.	Elevée	Critique
3.1.2.	Les preuves scientifiques pour étayer la faisabilité du développement de candidats-médicaments sont à la fois préliminaires et limitées compte tenu du caractère innovant de l'approche de la Société.	Elevée	Critique
3.1.3.	La Société développe actuellement et a l'intention de développer à l'avenir certains de ses candidats-médicaments en association avec d'autres traitements, ce qui l'expose à des risques supplémentaires.	Elevée	Critique
3.1.4.	Il est possible que les efforts poursuivis par la Société pour développer des produits actuellement dans son portefeuille ne puissent pas aboutir à une approbation réglementaire et à une commercialisation.	Elevée	Critique
3.1.5.	La Société est confrontée à une concurrence importante de la part de sociétés qui disposent de ressources et d'une expérience considérablement plus importantes.	Elevée	Elevé

3.2.	RISQUES LIES A L'APPROBATION REGLEMENTAIRE ET A LA COMMERCIALISATION DES CANDIDATS-MEDICAMENTS DE LA SOCIETE		
3.2.1.	Même si la Société achève les études précliniques et cliniques, le processus d'approbation de commercialisation est coûteux, il prend du temps et est incertain. Il peut l'empêcher d'obtenir des approbations de commercialisation pour certains ou l'ensemble de ses candidats-médicaments.	Elevée	Critique
3.2.2.	Même si l'un des candidats-médicaments de la Société porte la désignation de médicament orphelin, il se peut que la Société ne puisse pas obtenir ou conserver un quelconque avantage de cette désignation.	Elevée	Critique
3.2.3.	La désignation « Fast Track » ou « Breakthrough Therapy » de la part de la FDA américaine ou la désignation « PRIME » de la part de l'EMA ou toute autre désignation octroyée par ces agences réglementaires pourrait ne pas conduire à un développement ou un enregistrement plus rapide.	Elevée	Critique
3.2.4.	Même si l'autorisation de commercialisation est obtenue pour les candidats-médicaments de la Société, leur succès commercial pourrait ne pas être assuré.	Elevée	Critique
3.3.	RISQUES LIES A LA DEPENDANCE DE LA SOCIETE A DES TIERCES PARTIES		
3.3.1.	La Société ne dispose d'aucune capacité de fabrication et dépend de fabricants tiers pour ses candidats-médicaments.	Elevée	Critique
3.3.2.	La Société compte sur des tierces parties pour participer aux essais cliniques, fournir les matières-clés utilisées dans le cadre de ses activités de recherche et développement et l'aider de toute autre manière.	Elevée	Critique
3.3.3.	La Société dépend de ses partenaires de collaboration existants, AstraZeneca, Sanofi et d'autres tierces parties, et pourrait également compter sur de futurs partenaires de collaboration pour s'engager en matière de recherche, développement, fabrication et commercialisation de ses médicaments.	Elevée	Critique
3.3.4.	La Société n'a pas et n'aura pas accès à toutes les informations concernant ses candidats-médicaments qui font l'objet d'accords de collaboration et de licence. Par conséquent, sa capacité à informer ses 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
3.4.	RISQUES LIES A LA SITUATION FINANCIERE DE LA SOCIETE ET AUX EXIGENCES DE CAPITAL		
3.4.1.	La Société a subi et pourrait subir à l'avenir des pertes opérationnelles significatives liées à ses activités de recherche et développement.	Elevée	Critique

3.4.2.	La Société pourrait devoir lever des fonds supplémentaires pour achever le développement et toute commercialisation de ses 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 l'obliger à retarder, limiter ou mettre fin à ses efforts de développement de candidats-médicaments ou à d'autres opérations.	Elevée	Critique
3.4.3.	La Société pourrait ne pas être en mesure de reporter les pertes fiscales existantes.	Modérée	Elevé
3.4.4.	L'activité de la Société va être davantage exposée aux risques de change.	Modérée	Faible
3.5.	RISQUES LIES A L'ORGANISATION, AUX OPERATIONS ET AUX INSTALLATIONS DE LA SOCIETE		
3.5.1.	Le dispositif de contrôle interne de la Société relatif à l'information financière présente une déficience majeure. 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 et diminuer la confiance des investisseurs.	Elevée	Modéré
3.5.2.	Compte tenu de la crise sanitaire actuelle liée au coronavirus COVID-19, certains risques auxquels la Société est exposée peuvent être accrus et de nouveaux risques peuvent apparaître.	Elevée	Critique
3.5.3.	Le système d'information de la Société et celui de ses partenaires et prestataires peuvent tomber en panne, présenter des failles de sécurité et faire l'objet de malveillance ou de cyberattaque, ce qui pourrait impacter significativement ses opérations.	Elevée	Critique
3.5.4.	La Société pourrait rencontrer des difficultés pour gérer son développement et accompagner les changements de stratégie, ce qui pourrait perturber ses activités.	Modérée	Elevé
3.5.5.	Les locaux de la Société localisés à Luminy sont exposés à des incendies de forêt. Ces incendies ou d'autres catastrophes naturelles liées au changement climatique pourraient affecter de manière significative les opérations de la Société	Modérée	Modéré
3.5.6.	Des poursuites liées à la responsabilité de la Société du fait des produits et d'autres poursuites pourraient détourner ses ressources, engendrer des pertes substantielles, réduire le potentiel commercial de ses candidats-médicaments et nuire à sa réputation.	Faible	Elevé
3.6.	RISQUES LIES A DES QUESTIONS DE CONFORMITE		
3.6.1.	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.	Elevée	Critique

3.6.2.	La Société est soumise 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 exposer la Société, entre autres, à des sanctions pénales et civiles, des dommages et intérêts contractuels, une atteinte à sa réputation et une diminution des bénéfices et de ses revenus futurs.	Elevée	Critique
3.7.	RISQUES LIES AUX DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE		
3.7.1.	La capacité de la Société à faire face à la concurrence peut être compromise si elle n'obtient pas, ne conserve pas, ne protège pas et ne fait pas respecter correctement ses droits exclusifs ou de propriété intellectuelle, ou si l'étendue de la protection de la propriété intellectuelle qu'elle obtient n'est pas suffisamment large.	Modérée	Critique
3.7.2.	Des tierces parties peuvent prétendre que les partenaires de la Société ou la Société elle-même enfreignent/ enfreint, détournent/détourne ou autrement violent/ viole les droits de propriété intellectuelle de ces tierces parties, ce qui pourrait entraver ou retarder ses efforts de développement, l'empêcher de commercialiser ses candidats-médicaments, ou augmenter les coûts de commercialisation de ses candidats-médicaments.	Modérée	Critique
3.7.3.	Les évolutions du droit des brevets pourraient avoir un impact négatif sur l'activité de la Société.	Modérée	Modéré
3.7.4.	Si la Société ne respecte pas ses obligations en vertu des accords de licence ou de technologie avec des tierces parties, elle risque de perdre les droits de licence qui sont essentiels à son activité, et de ne pas réussir à obtenir les droits de propriété intellectuelle nécessaires.	Modérée	Modéré
3.7.5.	Si la Société ne parvient pas à protéger la confidentialité de ses secrets commerciaux, son activité et sa position concurrentielle pourraient en être sérieusement affectées.	Modérée	Modéré

3.1. RISQUES LIES AU DEVELOPPEMENT DES CANDIDATS-MEDICAMENTS DE LA SOCIETE

3.1.1. Les efforts mis en œuvre par la Société pour identifier, découvrir ou développer de nouveaux candidats-médicaments afin d'élargir son portefeuille pourraient ne pas aboutir.

La Société cherche à développer un portefeuille de candidats-médicaments large et innovant, en plus de monalizumab, de lacutamab, d'avdoralimab, d'IPH5201 et d'IPH5301, ses candidats-médicaments actuellement en phase clinique. Elle pourrait 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 ses 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. Ses 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 ses candidats-médicaments ou pour développer des candidats-médicaments potentiels appropriés par le biais des programmes de recherche internes dont la Société disposera, ce qui limitera ainsi sa capacité à diversifier et élargir son portefeuille de produits.

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

3.1.2. Les preuves scientifiques pour étayer la faisabilité du développement de candidats-médicaments sont à la fois préliminaires et limitées compte tenu du caractère innovant de l'approche de la Société.

L'approche innovante en immuno-oncologie de la Société 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. Les candidats-médicaments de la Société reposent sur ces nouveaux mécanismes d'action pour lesquels la Société dispose de preuves scientifiques et de données précliniques et cliniques limitées.

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

3.1.3. La Société développe actuellement et a l'intention de développer à l'avenir certains de ses candidats-médicaments en association avec d'autres traitements, ce qui l'expose à des risques supplémentaires.

La plupart des candidats-médicaments de la Société sont actuellement testés au moins pour une partie de leur plan de développement en association avec un ou plusieurs traitement(s) anticancéreux actuellement approuvé(s). En particulier, avec AstraZeneca, monalizumab est actuellement évaluée dans le cadre d'un essai ouvert de Phase 1b/2 en association avec cetuximab, un inhibiteur du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), ainsi que dans une tripléte associant cetuximab et un agent anti-PD-(L)1 et dans le cadre d'un essai de Phase 3 randomisé et en double aveugle, en combinaison avec cetuximab. AstraZeneca est également en train d'évaluer monalizumab dans le cadre d'essais de Phases 2 et 3 en association avec durvalumab, un inhibiteur du point de contrôle immunitaire anti-PD-L1. La Société mène également actuellement un essai clinique de Phase 1 d'avdoralimab en association avec durvalumab, initialement chez des patients présentant une tumeur solide avancée. Lacutamab est également, pour la stratégie de développement chez les patients atteints de lymphomes T périphériques (LTP), testé en combinaison avec une chimiothérapie GEMOX (gemcitabine en combinaison avec oxaliplatine) et, enfin, IPH5201 en combinaison avec durvalumab dans un premier essai de Phase 1.

Il se peut que les patients ne soient pas en mesure de tolérer ces candidats-médicaments en association avec d'autres traitements. Même si tout candidat-médicament en développement venait à recevoir une approbation de commercialisation ou à être commercialisé pour être utilisé en association avec d'autres traitements existants, la Société serait toujours exposée aux risques que la FDA, l'EMA ou d'autres autorités réglementaires étrangères similaires puisse retirer l'approbation du traitement utilisé en association avec son 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 la Société serait exposée à des risques similaires si elle développe l'un quelconque de ses 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 ses propres produits, s'ils étaient approuvés, soient retirés du marché ou aient moins de succès sur le plan commercial.

La Société peut également évaluer ses candidats-médicaments présents et 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 réglementaires similaires. Elle ne serait pas en mesure de commercialiser et de vendre monalizumab ou tout autre candidat-médicament qu'elle développe en association avec ces traitements anticancéreux non approuvés qui, finalement, n'obtiendront pas l'approbation de commercialisation.

3.1.4. Il est possible que les efforts poursuivis par la Société pour développer des produits actuellement dans son portefeuille ne puissent pas aboutir à une approbation réglementaire et à une commercialisation.

Le portefeuille de la Société comporte plusieurs candidats-médicaments à différentes phases de développements préclinique et clinique. Elle a l'intention de continuer à développer ses candidats-médicaments actuellement en cours d'essais cliniques, y compris monalizumab, lacutamab, avdoralimab, IPH5201 et IPH5301. Monalizumab fait actuellement l'objet de plusieurs essais cliniques de Phases 1, 2 et 3 dans le cadre d'un accord de co-développement avec AstraZeneca. Lacutamab fait actuellement l'objet d'un essai clinique ouvert de Phase 2 portant sur plusieurs cohortes. Avdoralimab fait actuellement l'objet d'essais cliniques de Phases 1 et 2 en oncologie et en inflammation. IPH5201 et IPH5301 font actuellement l'objet d'essais cliniques de Phase 1.

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 réglementaires sur le protocole des essais cliniques ;
- les retards dans la conclusion d'un accord selon des conditions acceptables avec un CRO (Contract Research Organization) 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 réglementaires, 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 des opérations d'essais cliniques ou des sites investigateurs, les développements des essais menés par des concurrents pour des technologies connexes qui suscitent des inquiétudes chez les autorités réglementaires au sujet des risques pour les patients de cette technologie au sens large ou si une autorité réglementaire estime que le protocole ou le plan de recherche est clairement défaillant par rapport aux objectifs fixés. Par exemple, en novembre 2019, l'essai TELLOMAK a été suspendu partiellement ou totalement dans un certain nombre de pays. Voir le paragraphe 3.3.1 « La Société ne dispose d'aucune capacité de fabrication et dépend de fabricants tiers pour ses candidats-médicaments. » ci-dessous ;
- des retards dans le recrutement de patients appropriés pour participer aux essais cliniques, en particulier dans le cas de maladies orphelines, pour lesquelles la population de patients potentiels est limitée et donc le recrutement plus difficile, telles que le lymphome cutané à cellules T (LCT), pour lequel le candidat-médicament lacutamab est actuellement évalué ;
- 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 réglementaires ou la Société elle-même 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 des 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 réglementation et des directives réglementaires nécessitant la modification ou la soumission de nouveaux protocoles d'essais cliniques ;
- un retour des autorités réglementaires obligeant à modifier les protocoles des essais cliniques en cours pour tenir compte des considérations de sécurité, comme il a déjà été demandé à la Société de faire ;

- des désaccords avec le régulateur compétent sur la manière dont la Société interprète 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 du standard 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 des candidats-médicaments soit supérieur à ce que la Société prévoit ;
- le fait que les essais cliniques des candidats-médicaments développés par la Société produisent des résultats négatifs ou peu concluants, ce qui peut amener les régulateurs à demander, ou la Société à décider, de mener d'autres essais cliniques ou d'abandonner les programmes de développement du produit ;
- l'absence d'un éventuel test diagnostic avec un niveau de validation suffisant lors de la soumission pour enregistrement.

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 du candidat-médicament lirilumab, pour le traitement de diverses indications du cancer, le partenaire a décidé de ne pas poursuivre son développement après avoir reçu les données des essais cliniques de Phase 2.

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

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

3.1.5. La Société est confrontée 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. La Société est confrontée à une concurrence potentielle émanant de nombreuses sources différentes, notamment de grandes sociétés pharmaceutiques, des sociétés pharmaceutiques et spécialisées dans les biotechnologies, des institutions universitaires et des agences gouvernementales ainsi que des instituts de recherche publics et privés. Tous les candidats-médicaments que la Société ou ses partenaires développe / 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 ceux de la Société, 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 ses produits en subiraient les conséquences négatives. Certains des candidats-médicaments de son 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 des concurrents de la Société qui développent des traitements d'immuno-oncologie et anticancéreux ont des ressources et une expérience considérablement plus importantes qu'elle 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 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 faire concurrence à la Société 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'inclusion de patients dans des essais cliniques et acquérir des technologies complémentaires ou nécessaires aux programmes de la Société, ainsi que de nouer des collaborations avec des partenaires ayant accès à des technologies innovantes. Si la Société ne peut pas concurrencer avec succès des produits nouveaux ou existants, la commercialisation et les ventes de ses produits en souffriront et elle risque de ne jamais être rentables.

Enfin, elle pourrait ne pas être en mesure d'identifier de manière précise et exhaustive les populations de patients concernées par les médicaments qu'elle développe, compte tenu de sa expérience limitée dans le développement avancé de candidats-médicaments. Ceci aurait des conséquences négatives sur l'enregistrement de ses produits.

3.2. RISQUES LIES A L'APPROBATION REGLEMENTAIRE ET A LA COMMERCIALISATION DES CANDIDATS-MEDICAMENTS DE LA SOCIETE

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

Les essais cliniques, la fabrication et la commercialisation des candidats-médicaments sont soumis à la réglementation de nombreuses autorités gouvernementales aux États-Unis, au sein de l'Union européenne et d'autres pays où elle a 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, la Société doit 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 au paragraphe 9.4 « Réglementation des autorisations de mise sur le marché » de la Section 9 « Environnement réglementaire » du présent document d'enregistrement universel.

Au moment de l'acquisition de Lumoxiti, AstraZeneca avait déjà obtenu l'approbation aux États-Unis et la demande d'approbation a été déposée en Europe et en Suisse, en collaboration avec AstraZeneca. Par conséquent, à la date du présent document d'enregistrement universel, la Société n'a jamais soumis en propre 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 réglementaires 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 réglementaires 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 réglementaires d'autres pays ou juridictions, de la FDA ou des autorités réglementaires 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 l'encaisse disponible au sein de la Société. 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.

3.2.2. Même si l'un des candidats-médicaments de la Société porte la désignation de médicament orphelin, il se peut que la Société ne puisse pas obtenir ou conserver un quelconque avantage de cette désignation.

Les autorités réglementaires 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 LTC a été attribuée à lacutamab en Europe et aux États-Unis et la Société pourrait demander la désignation de médicament orphelin pour un autre candidat-médicament qu'elle pourrait développer à l'avenir aux États-Unis et/ou en Europe. Cependant, rien ne garantit qu'elle puisse recevoir la désignation de médicament orphelin pour d'autres candidats-médicaments qu'elle souhaiterait développer aux États-Unis et/ou en Europe ou pour tout autre candidat-médicament dans quelque juridiction que ce soit. Même si la Société réussit 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 la Société obtient l'exclusivité de médicament orphelin pour l'un quelconque de ses 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 la Société développe un candidat-médicament portant la désignation de médicament orphelin, il se peut qu'elle ne puisse pas faire approuver son candidat-médicament par une autorité réglementaire compétente pendant une période significative.

3.2.3. La désignation « Fast Track » ou « Breakthrough Therapy » de la part de la FDA ou la désignation « PRIME » de la part de l'EMA ou toute autre désignation octroyée par ces agences réglementaires pourrait ne pas conduire à un développement ou un enregistrement plus rapide.

Il est possible que la Société cherche à obtenir une désignation « Fast Track », « Breakthrough Therapy », « PRIME » (Médicament Prioritaire) ou une désignation similaire pour ses 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 et la désignation « PRIME » auprès de l'EMA. En janvier 2019, la Société a reçu la désignation « Fast Track » de la part de la FDA et en novembre 2020, la désignation « PRIME » de la part de l'EMA pour lacutamab 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 la Société n'a pas encore obtenu cette désignation pour aucun de ses candidats-médicaments.

De plus, il est possible que la Société cherche à l'avenir à obtenir une désignation « Breakthrough Therapy » délivrée par la FDA ou un équivalent dans l'UE pour certains de ses candidats-médicaments qui se rapprochent du 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 ou un équivalent dans l'UE sont éligibles pour une approbation accélérée et pour une interaction et une communication accrues avec la FDA et l'EMA, 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 ou de l'EMA. En outre, la FDA ou l'EMA peut retirer une désignation si elle estime que celle-ci n'est plus étayée par les données du programme de développement clinique de la Société. Une simple désignation ne garantit pas la qualification de procédures d'examen prioritaire de la FDA ou de l'EMA.

3.2.4. Même si l'autorisation de commercialisation est obtenue pour les candidats-médicaments de la Société, leur succès commercial pourrait ne pas être assuré.

Si la Société réussit à obtenir une autorisation de mise sur le marché pour un de ses candidats-médicaments, cela n'impliquerait pas automatiquement qu'elle puisse l'exploiter de manière rentable dans un délai raisonnable, voire à terme.

En effet, 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 d'un nouveau produit. Comme il n'existe pas de politique uniforme en matière de couverture et de remboursement des produits parmi les tiers payeurs, 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 la Société ou ses partenaires, fournisse / fournissent à chaque payeur des données scientifiques, cliniques et relatives au ratio coût-efficacité pour l'utilisation de ses produits, payeur par payeur, sans aucune assurance qu'une couverture et un remboursement adéquats seront obtenus. De plus, étant donné que ses candidats-médicaments 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 permettre à la Société d'atteindre une certaine rentabilité peut être élevé. Enfin, la Société estime 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 l'un quelconque de ses candidats-médicaments qui pourrait être approuvé à l'avenir, à un prix acceptable pour la Société ou pour l'un quelconque de ses partenaires actuels ou futurs. Pour plus d'informations sur la réglementation liée au remboursement, se référer aux paragraphes 9.7.3 « Couverture, tarification et remboursement des médicaments » et 9.8.4 « Couverture pharmaceutique, prix et remboursement » de la Section 9 « Environnement réglementaire » du présent document d'enregistrement universel.

Par ailleurs, l'acceptation par la communauté médicale, les médecins ou les patients est une condition primordiale au succès commercial des candidats-médicaments de la Société si un d'entre eux venait à être approuvé. L'acceptation par le marché peut dépendre d'un certain nombre d'éléments, 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 ;
- la capacité de la Société à éduquer la communauté médicale concernant l'innocuité et l'efficacité du médicament ;
- l'étendue de toute approbation fournie par une autorité réglementaire ;
- la publicité faite autour de son produit ou des produits concurrentiels ;
- le soutien d'experts reconnus et des associations de patients ;
- les politiques de couverture et de remboursement du gouvernement et des tiers payeurs commerciaux concernant le médicament ;
- le prix de marché de ses médicaments par rapport aux traitements concurrents ; et
- la difficulté à identifier et atteindre des patients nécessitant d'être traités.

Si les facteurs de risques présentés ci-avant venaient à se matérialiser sur un des futurs produits de la Société, les résultats des ventes pourraient être significativement affectés, pouvant ainsi avoir des impacts financiers évidents sur son revenu mais aussi les niveaux d'investissements que la Société pourrait engager au niveau opérationnel.

L'expérience commerciale de la Société se limite à ce jour à Lumoxiti. Même si Lumoxiti a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2018, la Société a constaté un niveau de ventes en 2020 plus faible que celui escompté, l'amenant à prendre la décision en décembre 2020 de retourner les droits commerciaux de Lumoxiti à AstraZeneca. Au-delà des impacts financiers, la conséquence directe de cette décision a été la réduction immédiate des opérations commerciales aux États-Unis. La Société a réalisé une analyse rétrospective de cet échec ayant mis en évidence deux causes majeures : (i) un accès aux patients plus complexe que prévu car plus diffus géographiquement et (ii) la pandémie de COVID-19 que la planète traverse. En effet, cette pandémie a entraîné une limitation significative des interactions avec les médecins prescripteurs. De plus, la nature indolente et non mortelle à court terme de la leucémie à tricoleucocytes a encouragé des médecins à reporter ou annuler le traitement de certains patients pendant cette crise. Cette

analyse de l'expérience commerciale de la Société devrait permettre de capitaliser sur cette expérience pour les futurs projets d'enregistrement et de commercialisation de ses candidats-médicaments.

3.3. RISQUES LIES A LA DEPENDANCE DE LA SOCIETE A DES TIERCES PARTIES

3.3.1. La Société ne dispose d'aucune capacité de fabrication et dépend de fabricants tiers pour ses candidats-médicaments.

La Société n'exerce actuellement aucune activité de fabrication indépendante pour ses candidats-médicaments en cours de développement, et dépend ainsi 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 qu'elle développe. En outre, certains composants sont actuellement disponibles auprès d'un fournisseur unique ou d'un petit nombre de fournisseurs.

La dépendance de la Société envers des fabricants tiers crée des risques qui pourraient ne pas exister si elle avait ses 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 ses candidats-médicaments ;
- la violation d'accords par des fabricants tiers ; et
- la résiliation ou le non-renouvellement des accords pour des raisons indépendantes de sa volonté.

Les procédés de fabrication des produits biologiques sont complexes, sensibles et coûteux. Ainsi, un seul 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'un CMO chargée de la production d'un candidat-médicament. 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.

En novembre 2019, la Société a été confrontée à la décision unilatérale de Impletio Wirkstoffabfüllung GmbH (anciennement Rentschler Fill Solutions GmbH), CMO en charge des opérations de remplissage aseptique de lacutamab, du retrait du certificat de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication des lots produits sur son site, dont le lot de lacutamab utilisé dans l'essai clinique TELLOMAK. Cette décision est survenue malgré deux inspections de l'agence de santé autrichienne ayant déclaré la conformité du site aux Bonnes Pratiques de Fabrication, avant et après que la Société ait commencé à travailler avec ce CMO. Face à cette situation, la Société a dû assurer le transfert du procédé de fabrication chez un CMO alternatif, ce qui est consommateur de temps. Pendant ce temps et à la suite d'échanges avec les agences réglementaires des pays dans lesquels se déroule l'essai TELLOMAK, cet essai a été suspendu partiellement ou totalement dans un certain nombre de pays. Un nouveau lot conforme a été obtenu en milieu d'année 2020, ce qui a permis de reprendre le cours du recrutement des patients dans cet essai.

Si les fabricants tiers ne respectent pas leurs obligations ou si la Société ne renouvelle pas ses accords avec eux, elle ne pourra garantir d'être en mesure de trouver de nouveaux fournisseurs dans un délai et selon des

conditions qui ne seraient pas préjudiciables. La Société pourrait également être confrontée à des retards ou à des interruptions dans ses approvisionnements, ce qui pourrait retarder les essais cliniques et, en fin de compte, retarder la commercialisation des candidats-médicaments en cours de développement ou entraîner une perte des ventes de produits. La Société pourrait également subir des pertes, en supportant des coûts supplémentaires pour fabriquer à nouveau les mêmes produits ou pourrait faire l'objet d'amendes ou d'autres conséquences financières.

3.3.2. La Société compte sur des tierces parties pour participer aux essais cliniques, fournir les matières-clés utilisées dans le cadre de ses activités de recherche et développement et l'aider de toute autre manière.

Les partenaires de la Société, et la Société elle-même, dépend également de chercheurs cliniques indépendants et d'Organisations de Recherche sous Contrat (CRO, *Contract Research Organization*) pour mener des essais cliniques. Ces chercheurs et ces CRO ne sont pas les employés de la Société et elle n'est pas en mesure de contrôler, autrement que par contrat, la quantité de ressources, y compris le temps, qu'ils consacrent à ses candidats-médicaments et à ses essais cliniques.

Si ces 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 du protocole ou des exigences réglementaires, ou pour d'autres raisons, les essais cliniques de la Société ou ceux de ses partenaires peuvent être prolongés, retardés ou arrêtés, et la Société ou ses partenaires pourrait / pourraient ne pas être en mesure d'obtenir l'approbation réglementaire pour ses candidats-médicaments ou de les commercialiser avec succès.

La Société fait également largement appel à des fournisseurs tiers pour les matières-clés utilisées dans le cadre de son activité. Le non-respect par les fournisseurs tiers des normes réglementaires pourrait entraîner l'imposition de sanctions à son 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 ses candidats-médicaments et nécessiterait le financement d'autres tests. Bien que la Société participe à l'établissement des protocoles pour la production de ces substances, elle ne contrôle pas toutes les étapes de la production et ne peut 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 des produits de la Société ou en limiter la responsabilité. De tels événements pourraient également gonfler les coûts de développement de produits engagés.

La Société fait 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 la Société collabore. Pour construire et maintenir un tel réseau selon des conditions acceptables, elle doit faire face à une concurrence intense. Ces partenaires externes peuvent mettre fin à tout moment à leur implication. La Société ne peut exercer qu'un contrôle limité sur leurs activités. Elle pourrait 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, les partenaires scientifiques peuvent faire valoir des droits de propriété intellectuelle ou d'autres droits au-delà des conditions de leur engagement.

3.3.3. La Société dépend de ses partenaires de collaboration existants, AstraZeneca, Sanofi et d'autres tierces parties, et pourrait également compter sur de futurs partenaires de collaboration pour s'engager en matière de recherche, développement, fabrication et commercialisation de ses médicaments.

La Société a des collaborations significatives avec AstraZeneca pour le développement de monalizumab, d'IPH5201 et d'autres candidats-médicaments. Elle collabore également avec Sanofi pour le développement du candidat-médicament IPH6101. Elle pourrait également établir d'autres collaborations pour d'autres candidats-médicaments ou technologies en cours de développement. En outre, la Société, ou ses partenaires, soutient / soutiennent 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.

La Société ne peut pas contrôler le temps ou la quantité de ressources que ses partenaires actuels ou futurs consacreront à la recherche, au développement préclinique et clinique, à la fabrication ou à la commercialisation de ses produits. Ces partenaires peuvent ne pas exécuter leurs obligations conformément aux attentes de la Société ou à ses standards de qualité. Il en va de même pour les essais cliniques sponsorisés par des chercheurs. Ces partenaires peuvent résilier ou renégocier les 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 les programmes de partenariat peuvent ne plus être une priorité pour eux. Si l'un quelconque des accords de collaboration devait être résilié ou renégocié, la Société pourrait rencontrer des retards importants dans le développement de ses candidats-médicaments, perdre la possibilité de générer les revenus escomptés dans le cadre de tels accords, encourir des coûts imprévus et la réputation de ses 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 ses futurs candidats-médicaments, la Société peut conclure des accords de distribution et de commercialisation avec les leaders de l'industrie pharmaceutique. Dans ce cas, la Société ne commercialiserait pas ses produits elle-même une fois obtenue l'autorisation de mise sur le marché. Les risques inhérents à la conclusion de tels 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 ses partenaires, ou peuvent ne pas être pleinement respectés par ses partenaires ;
- dans le cas d'une licence que la Société a accordée, elle perd le contrôle du développement du candidat-médicament sous licence ; dans ce cas, elle n'aurait qu'un contrôle limité sur les moyens et ressources alloués par son partenaire pour la commercialisation du produit ; et
- les partenaires peuvent ne pas obtenir, conserver, appliquer ou défendre correctement les droits exclusifs ou de propriété intellectuelle, ou ils peuvent utiliser les informations exclusives de la Société d'une manière pouvant susciter des poursuites qui pourraient compromettre ou invalider ses informations exclusives ou exposer la Société à des litiges potentiels.

Pour plus d'informations sur les collaborations stratégiques et accord de licence existants, se référer au paragraphe 5.4 « Degré de dépendance à l'égard des brevets, licences ou contrats » de la Section 5 « Aperçu des activités » du présent document d'enregistrement universel.

3.3.4. La Société n'a pas et n'aura pas accès à toutes les informations concernant ses candidats-médicaments qui font l'objet d'accords de collaboration et de licence. Par conséquent, sa capacité à informer ses actionnaires du statut des candidats-médicaments faisant l'objet de ces accords et à prendre des décisions commerciales et opérationnelles peut être limitée.

La Société n'a pas et n'aura pas accès à toutes les informations concernant ses candidats-médicaments qui font l'objet de ses 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 ses partenaires. De plus, la Société a des obligations de confidentialité en vertu de ses accords de collaboration et de licence. Par conséquent, sa capacité à informer ses actionnaires du statut des candidats-médicaments faisant l'objet de tels accords sera limitée par la mesure dans laquelle ses partenaires tiennent informés la Société et lui permette de divulguer des informations au public ou les fournissent eux-mêmes au public. Si ses partenaires ne lui donne pas d'informations sur ses candidats-médicaments soumis à des accords avec eux, la Société peut prendre des décisions opérationnelles et d'investissement qu'elle n'aurait pas prises si elle avait été pleinement informée.

3.4 RISQUES LIES A LA SITUATION FINANCIERE DE LA SOCIETE ET AUX EXIGENCES DE CAPITAL

3.4.1. La Société a subi et pourrait subir à l'avenir des pertes opérationnelles significatives liées à ses activités de recherche et développement.

La Société a subi des pertes nettes chaque année depuis sa création, à l'exception des exercices clos les 31 décembre 2016 et 2018. Sa perte nette s'est établie à 52,8 millions d'euros et à 64,0 millions d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2021 et 2020, respectivement. La quasi-totalité de ses pertes nettes résultait de coûts engagés dans le cadre de ses programmes de développement et de frais généraux, administratifs et de vente liés à ses activités courantes. La Société prévoit d'engager des dépenses et subir des pertes d'exploitation importantes dans un avenir prévisible.

À l'heure actuelle, La Société n'a eu 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 ses autres candidats-médicaments n'a reçu l'approbation réglementaire. À moins que cela ne se produise, la probabilité et le montant de ses pertes opérationnelles futures dépendront, en partie, du rythme et du montant de ses dépenses futures et de sa capacité à obtenir des paiements d'étapes ou de redevances au titre de ses accords de licence et de collaboration, un financement par actions ou par emprunt, des collaborations stratégiques, des subventions gouvernementales et des crédits d'impôt. Elle prévoit que sa principale source de revenus à court et à moyen terme viendra des éléments suivants :

- Les paiements reçus dans le cadre de ses accords de licence et de collaboration avec des tiers : Innate a conclu des accords de collaboration et de licence avec des sociétés pharmaceutiques, telles que Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca et Sanofi. Les paiements au comptant reçus de ses partenaires se sont élevés à 15,3 millions d'euros, 57,8 millions d'euros et à 108,7 millions d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2021, 2020 et 2019, respectivement. La Société renforce également ses 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 la capacité de la Société 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 la volonté de la Société, en partie parce que certaines de ces activités sont menées par ses partenaires. Si ses partenaires ou la Société elle-même n'atteignent/n'atteint pas les étapes pertinentes, il est possible qu'elle ne reçoive pas de tels paiements d'étapes. Elle pourrait ne pas être en mesure de renouveler ou de maintenir ses accords de licence ou ses accords de recherche collaborative ou pourrait 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, la Société bénéficie 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 des dépenses de recherche et développement éligibles en France et représente 10,3 millions d'euros, 13,1 millions d'euros et 16,7 millions d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2021, 2020 et 2019, 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. Suite à la perte du statut de PME communautaire en 2019, le CIR pour les années 2019 et 2020 représente une créance non courante sur le Trésor français qui sera en principe imputée sur l'impôt sur les sociétés français dû par la société au titre des trois années suivantes. La portion restante du crédit d'impôt non compensée à l'expiration d'une telle période pourra alors être remboursée à la Société. Au 31 décembre 2021, la Société s'est assurée qu'elle répondait à nouveau aux critères PME communautaire depuis le 31 décembre 2020. La Société peut donc de nouveau bénéficier du remboursement anticipé du CIR en 2022 au titre de l'année d'imposition 2021.

En outre, les autorités fiscales françaises, avec l'aide du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, peuvent contester l'éligibilité de la Société ou son calcul concernant certaines réductions ou déductions fiscales au titre de ses 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 ses 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.

Le 16 mars 2022, la société a reçu un avis de vérification de comptabilité de l'administration fiscale française portant sur les exercices 2019 et 2020 ainsi que sur le crédit d'impôt recherche et l'exactitude de son calcul pour les exercices 2018 à 2020. A la date d'arrêté des comptes la Société, le contrôle n'avait pas été démarré par l'administration et la Société n'a pas identifié de risques spécifiques.

3.4.2. La Société pourrait devoir lever des fonds supplémentaires pour achever le développement et toute commercialisation de ses 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 l'obliger à retarder, limiter ou mettre fin à ses efforts de développement de candidats-médicaments ou à d'autres opérations.

La Société fait actuellement progresser ses candidats-médicaments grâce à des développements précliniques et cliniques et prévoit de continuer à faire appel à des partenaires à mesure qu'elle avance dans le développement de ses candidats-médicaments. Elle conserve actuellement l'intégralité des droits de développement et de commercialisation de lacutamab, d'avdoralimab et d'IPH5301, et pourrait 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 la Société prévoit que ses dépenses en matière de recherche et développement augmenteront à mesure qu'elle avancera sur les essais cliniques et les approbations réglementaires de ses candidats-médicaments. Si les essais cliniques aboutissent et permettent d'obtenir l'approbation réglementaire des candidats-médicaments qu'elle développe, la Société

s'attend à engager des frais de commercialisation avant que ces candidats-médicaments ne soient commercialisés et vendus.

Au 31 décembre 2021, la trésorerie, les équivalents de trésorerie, les placements à court terme et les actifs financiers non courants s'élevaient à 159,7 millions d'euros. La Société estime que sa trésorerie, ses équivalents de trésorerie, ses placements à court terme et ses actifs financiers non courants ainsi que ses flux de trésorerie provenant de ses activités opérationnelles seront suffisants pour financer ses opérations lors des 24 mois suivants.

Toutefois, afin de terminer le processus de développement, d'obtenir l'approbation réglementaire et, s'ils sont approuvés, de commercialiser les candidats-médicaments que la Société développe en interne, y compris lacutamab, avdoralimab et IPH5301, de développer sa technologie exclusive et de développer un portefeuille de candidats-médicaments supplémentaires, elle va avoir besoin de financement supplémentaire. Ses ressources existantes 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 sa volonté.

Tout effort de levée de fonds supplémentaire pourrait détourner sa direction de ses activités quotidiennes, ce qui pourrait avoir une incidence défavorable sur sa capacité à développer et à commercialiser ses candidats-médicaments. De plus, elle ne peut garantir que les financements futurs seront disponibles en quantités suffisantes ou selon des conditions acceptables pour elle, le cas échéant. En outre, les conditions de tout financement peuvent avoir une incidence défavorable sur les avoirs ou les droits de ses 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 ses actions ordinaires. La vente d'actions nouvelles ou de titres convertibles diluerait ses actionnaires. Elle peut 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 elle pourrait être tenue de renoncer aux droits sur certain(e)s de ses technologies ou candidats-médicaments ou d'accepter des conditions défavorables pour elle.

Si la Société a besoin et est incapable d'obtenir un financement dans les délais, elle pourrait être amenée à réduire considérablement, à retarder ou à interrompre l'un ou plusieurs de ses programmes de recherche ou de développement ou la commercialisation de tout produit ou candidat-médicament, ou elle pourrait être incapable de développer ses opérations ou de capitaliser sur ses opportunités commerciales comme souhaité.

3.4.3. La Société pourrait ne pas être en mesure de reporter les pertes fiscales existantes.

La Société a accumulé des pertes fiscales reportables de 392,4 millions d'euros au 31 décembre 2021. 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 sera défavorable à la Société.

3.4.4. L'activité de la Société va être davantage exposée aux risques de change.

La Société engage une partie de ses dépenses et réalise une partie de ses revenus dans des devises autres que l'euro. En particulier, dans la mesure où elle prévoit d'étendre ses activités et de mener d'autres essais cliniques aux États-Unis, elle engagera des dépenses supplémentaires en dollars américains. Par conséquent, elle est exposée au risque de change puisque ses résultats d'exploitation et ses flux de trésorerie sont soumis aux fluctuations des taux de change.

Ses revenus libellés en dollars américains ont représenté respectivement environ 78%, 88% et 100% des revenus pour les exercices clos les 31 décembre 2021, 2020 et 2019. Ses paiements en dollars américains ont

représenté environ 50%, 48% et 64% de ses paiements pour les exercices clos les 31 décembre 2021, 2020 et 2019, respectivement. Afin de limiter ce risque de change, elle a conservé en dollars américains une partie des paiements reçus d'AstraZeneca en juin 2015, janvier 2019 et décembre 2020.

La Société ne fait actuellement aucune transaction de couverture pour se protéger des incertitudes quant aux taux de change futurs entre certaines devises et l'euro. En vertu de ses accords de licence et de collaboration avec AstraZeneca, les paiements qu'elle reçoit sont en dollars américains. Elle pourrait également signer des accords libellés dans d'autres devises, ce qui augmenterait son exposition au risque de change. En fonction de ses décisions commerciales, l'exposition de la Société à ce type de risque pourrait varier selon :

- les devises dans lesquelles elle reçoit ses 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.

3.5. RISQUES LIES A L'ORGANISATION, AUX OPERATIONS ET AUX INSTALLATIONS DE LA SOCIETE

3.5.1. Le dispositif de contrôle interne de la Société relatif à l'information financière a présenté par le passé des déficiences majeures. Si la Société n'est pas en mesure de maintenir des procédures de contrôle interne efficaces en matière d'information financière, l'exactitude et la précision de son information financière pourraient en être affectées de manière défavorable, ce qui pourrait nuire à son activité et diminuer la confiance des investisseurs.

La Société doit maintenir un dispositif de contrôle interne efficace relatif à l'information financière afin de rendre compte de manière précise et en temps utile de ses résultats d'exploitation et de sa situation financière. En outre, à la suite de sa cotation au Nasdaq et en tant que société cotée aux États-Unis, la loi Sarbanes-Oxley exige, entre autres, que la Société évalue l'efficacité de son 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, soit depuis la fin de l'exercice fiscal 2020. Toutefois, l'auditeur agréé indépendant de la Société ne sera pas tenu d'attester de l'efficacité de son contrôle interne relatif à l'information financière tant que la Société aura le statut EGC « société en croissance émergente » au sens de la Loi "Jumpstart Our Business Startups Act" de 2012, ou JOBS Act, ce qui peut être le cas pendant une période allant jusqu'à cinq exercices fiscaux à compter de la date de sa première cotation au Nasdaq. Une évaluation indépendante de l'efficacité de son contrôle interne pourrait permettre de détecter des problèmes que l'évaluation de sa direction serait susceptible de ne pas détecter.

Dans ce contexte, afin de se conformer à la section 404a de la loi Sarbanes-Oxley dans les délais prescrits, la Société a initié dès la fin de l'année 2019, un projet de documentation et d'évaluation de son contrôle interne sur l'information financière avec le support d'un cabinet expert. Par ailleurs, pour aussi fiabiliser le système d'information sur lequel s'appuie la gestion et la production de l'information financière, le plan de transformation de son système d'information initié en 2019 s'est concrétisé par la mise en production au 1er août 2020 d'un progiciel de gestion intégrée (Enterprise Resource Planning ou ERP).

La Direction de la Société a réalisé l'évaluation de l'efficacité de son contrôle interne à l'issue de l'exercice 2021. Elle a constaté des progrès significatifs en termes de fiabilisation du dispositif de contrôle interne, notamment (i) au niveau du traitement des écritures manuelles et (ii) au niveau de l'identification et du traitement des transactions complexes et inhabituelles dont le calcul du revenu lié à monalizumab, ces éléments faisant l'objet d'une déficience matérielle identifiée aussi par son auditeur à l'issue de l'exercice fiscal 2020.

Le plan d'action permettant de remédier à cette déficience matérielle et aux faiblesses significatives a été présenté et régulièrement suivi avec le Comité d'Audit jusqu'à sa mise en œuvre complète en fin d'année 2021. Bien que la Société ait mis en place ces actions correctives permettant la résolution de la déficience matérielle, elle estime qu'un risque résiduel persiste quant au caractère inhabituel et complexe de certaines transactions comptables. De plus, le maintien d'un dispositif de contrôle interne approprié nécessite des ressources expertes en interne et en externe qu'il pourrait être difficile de maintenir. Si la Société ne parvient pas à maintenir un niveau de contrôle interne approprié, cela pourrait entraîner des anomalies significatives dans ses états financiers et la perte de confiance des investisseurs dans la fiabilité de ses états financiers. Cela pourrait également la soumettre à un contrôle réglementaire et à des sanctions.

3.5.2. Compte tenu de la crise sanitaire actuelle liée au coronavirus COVID-19, certains risques auxquels la Société est exposée peuvent être accrus et de nouveaux risques peuvent apparaître.

Depuis janvier 2020, une épidémie de coronavirus COVID-19 s'est propagée depuis la Chine vers de nombreux pays dans le monde, dont la France puis les Etats-Unis. La Société a mis en place une cellule pour suivre cette crise en abordant différents axes tels qu'exposés ci-dessous. Malgré sa vigilance accrue, compte tenu du caractère évolutif, difficilement prévisible et inédit de cette situation, et bien que certains risques soient identifiés, elle pourrait ne pas être en mesure de tous les identifier et les maîtriser.

Concernant ses activités de recherche et développement, le déroulement des essais cliniques en cours, qu'ils soient menés par la Société, ou par ses partenaires institutionnels ou industriels, pourrait être impacté avec une ampleur encore incertaine pour les mois à venir. En effet, la situation demeure hétérogène selon les pays, les régions ou même les centres hospitaliers où sont menés ces essais cliniques, au niveau de l'inclusion de nouveaux patients et de la qualité et l'exhaustivité des données de ces essais. Jusqu'à présent, la Société n'a pas observé d'impact significatif sur le déroulement de ses essais cliniques. Parmi les événements directement imputables à la pandémie, le démarrage de l'essai clinique de Phase 1 évaluant IPH5201 a été suspendu de quelques semaines par AstraZeneca au début de la pandémie, ceci n'ayant pas eu un impact significatif sur le calendrier du programme. Toutefois, le recrutement de nouveaux patients pourrait se trouver encore limité dans certains centres hospitaliers qui ont suspendu ou ralenti leur participation et leur implication à des essais cliniques testant ses différents candidats-médicaments.

La situation pourrait aussi venir compromettre la chaîne logistique de fabrication et d'approvisionnement en médicaments expérimentaux, en médicaments utilisés dans ses essais cliniques en tant qu'agent de combinaison ou de comparateurs ou en médicaments commercialisés. Cela pourrait donc retarder la mise en œuvre de ses essais cliniques de ses candidats-médicaments. A ce jour, aucun impact n'a été observé au niveau de la chaîne d'approvisionnement en matières clés et notamment en médicaments expérimentaux ou commercialisés, mais la Société continue à suivre de près ces sous-traitants impliqués dans les différentes zones géographiques où ils opèrent ou vers lesquelles ces matières transitent.

D'un point de vue réglementaire, les procédures d'autorisation des essais cliniques et les procédures d'autorisation de mise sur le marché des médicaments pourraient aussi être retardées ou les conditions d'obtention modifiées.

Depuis le début de l'épidémie, l'organisation du travail sur les sites de la Société est adaptée en fonction de l'évolution de la situation, au niveau international mais également au niveau local, et dans le respect des mesures d'hygiène et de sécurité édictées par les gouvernements des pays où la Société opère. Pendant la première période de confinement, l'activité de la Société sur site a été focalisée sur l'opportunité de développement de ses candidats-médicaments dans des indications liées à la COVID-19, afin de limiter le nombre de personnes sur site et limiter ainsi l'exposition du personnel. Les activités pouvant être réalisées en télétravail ont été maintenues dans leur intégralité grâce à l'équipement informatique déjà disponible au sein de la Société. Depuis la fin de cette première période de confinement, les activités de recherche et

développement ont repris dans leur intégralité sur site dans un délai court. Cet épisode de confinement a entraîné un retard de quelques semaines, non significatif compte tenu de la nature des activités de la Société. En revanche, les déplacements professionnels de son personnel ont été et sont toujours réduits au strict minimum, ceci impactant essentiellement les relations avec les personnels de santé dans les centres hospitaliers, qu'il s'agisse des opérations liées au déroulement de ses essais cliniques ou aux opérations en lien avec la commercialisation de Lumoxiti (se référer au paragraphe 3.2.4 « Même si l'autorisation de commercialisation est obtenue pour les candidats-médicaments de la Société, leur succès commercial pourrait ne pas être assuré.» ci-dessus).

Au niveau financier :

- Le retard que pourrait prendre le développement de son portefeuille si la pandémie venait à durer voire s'amplifier pourrait impacter la trésorerie de la Société : elle devra ainsi financer ses développements sur une durée plus longue, sans que, durant la période pendant laquelle ses activités sont impactées telle que décrit ci-dessus, sa consommation de trésorerie soit nécessairement beaucoup plus faible ;
- Les éventuels paiements d'étapes seraient retardés d'autant ; et
- Les éventuels développements cliniques qui auraient pu être l'occasion d'effectuer un appel au marché seraient également retardés d'autant.

Par ailleurs, cette crise sanitaire pourrait affecter de manière significative et probablement durable l'économie mondiale et les marchés financiers, notamment les marchés d'actions. Cela a déjà eu un effet immédiat sur la juste valeur des instruments financiers dans lesquels la Société place sa trésorerie, générant une perte latente qui pourrait se concrétiser en cas de besoin urgent de trésorerie. Plus largement, la crise économique et financière pourrait avoir un effet sur sa capacité à se financer, y compris sur les marchés.

Sur un autre plan, la Société a initié un programme de développement clinique dans des maladies en lien avec la COVID-19. La méconnaissance des pathologies afférentes à ce virus induit un risque lié au développement de nouveaux candidats-médicaments supérieur à ce que la Société connaît de manière générale. Les résultats de l'essai clinique de Phase 2 mené pour évaluer avdoralimab dans des indications en lien avec la COVID-19 se sont avérés négatifs.

A ce jour, la Société estime que les risques les plus immédiats en termes de probabilité d'occurrence et d'impact sont ceux liés aux essais cliniques. L'apparition de certains ou tous les risques listés ici pourrait avoir des effets négatifs sur les opérations et sur la situation financière de la Société et ses perspectives.

3.5.3. Le système d'information de la Société et celui de ses partenaires et prestataires peuvent tomber en panne, présenter des failles de sécurité et faire l'objet de malveillance ou de cyberattaque, ce qui pourrait impacter significativement ses opérations.

L'activité de la Société dépend de nombreux systèmes informatisés interdépendants, y compris des systèmes hébergés dans le « cloud », pour stocker et transférer des informations clés, confidentielles, sensibles ou personnelles, que ce soit pour ses opérations de recherche et développement, de commercialisation ou pour ses activités de gestion. La Société met en œuvre un ensemble de mesure de contrôle de ces systèmes visant à assurer la protection des données et détecter les éventuelles attaques vis-à-vis de ses infrastructures internes et externes. Malgré ces mesures, elle pourrait faire l'objet de pannes ou d'attaques pouvant engendrer des interruptions de service, la perte, la falsification ou la corruption de données, des faits d'espionnage industriel.

De tels événements pourraient avoir un impact négatif sévère sur ses activités de recherche et développement, sur le déroulement de ses essais cliniques, sur la capacité à transmettre des informations aux agences réglementaires ou à des partenaires et sur d'autres activités clés en lien avec ses obligations légales. En effet, la Société serait amenée à mobiliser des ressources humaines et financières importantes pour rétablir

un fonctionnement normal de ses systèmes d'information et restaurer ses données. Ceci pourrait nuire à sa réputation et à sa crédibilité.

3.5.4. La Société pourrait rencontrer des difficultés pour gérer son développement et accompagner les changements de stratégie, ce qui pourrait perturber ses activités.

Les opportunités saisies, les décisions prises, les succès et les échecs des programmes de recherche et développement de la Société et de ses opérations en général peuvent avoir des impacts importants sur ses effectifs et sur le périmètre de ses opérations.

Ainsi, la forte croissance des effectifs au cours des cinq dernières années ainsi que les récentes transformations de la Société, notamment en lien avec l'acquisition en 2018 de Lumoxiti, son premier produit commercial, se sont accompagnées de changements structurels au sein de l'organisation et de ses modes de fonctionnement. De tels changements rapides peuvent engendrer une dégradation des conditions de travail ainsi que le départ de salariés qui pourrait s'accompagner d'une perte de connaissance et d'expertise, d'une baisse de la performance de ses opérations et donc d'une atteinte réduite de ses objectifs.

Par ailleurs, en décembre 2020, l'annonce du retour des droits de Lumoxiti à AstraZeneca s'est suivie d'une réduction significative des opérations commerciales de la Société et des effectifs associés aux Etats-Unis. Cette première expérience commerciale a permis à la Société de se doter de compétences de développement avancé et de commercialisation nouvelles. Cependant, celle-ci ayant été de courte durée, cet apport de compétences pourrait ne pas être suffisant pour anticiper les futures problématiques de commercialisation de ses candidats-médicaments.

En outre, pour soutenir le développement de la Société et accompagner les changements de stratégie, la Société doit continuer à mettre en œuvre et améliorer ses systèmes de gestion, opérationnels et financiers, adapter ses installations et recruter et former du personnel qualifié. En raison de ses ressources financières limitées, la Société pourrait ne pas être en mesure de gérer efficacement le développement de ses activités, ce qui pourrait entraîner des faiblesses dans son infrastructure, donner lieu à des erreurs opérationnelles, des pertes d'opportunités commerciales, des pertes d'employés et une baisse de productivité des employés restants. La Société pourrait également rencontrer des difficultés pour recruter, former et retenir du personnel qualifié supplémentaire, notamment à des postes clés. À cela s'ajoute le fait qu'elle est située à Marseille et qu'elle est en concurrence avec d'autres localisations que les recrues potentielles pourraient trouver plus intéressantes.

3.5.5. Les locaux de la Société localisés à Luminy sont exposés à des incendies de forêt. Ces incendies ou d'autres catastrophes naturelles liées au changement climatique pourraient affecter de manière significatives les opérations de la Société.

Le centre de R&D et le siège de la Société, 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.

De plus, le changement climatique pourrait renforcer la fréquence de ces incendies ou d'autres événements météorologiques ou catastrophes naturelles pouvant toucher les locaux de la Société ou de ses prestataires et partenaires et perturber ainsi les opérations de la société et le fonctionnement de sa chaîne d'approvisionnement.

Afin de prévenir les risques d'incendie, des mesures de prévention des incendies sont mises en œuvre, telles que l'égouttage des arbres et 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 ou qu'un événement météorologique significatif 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.

Par ailleurs, les préoccupations relatives au changement climatique peuvent également entraîner des exigences légales ou réglementaires nouvelles ou supplémentaires visant à réduire les émissions de gaz à effet de serre et/ou à atténuer les effets du changement climatique sur l'environnement. Si ces lois ou réglementations sont plus strictes que les obligations légales ou réglementaires actuelles, la Société pourrait subir des perturbations ou une augmentation des coûts associés à l'approvisionnement, à la fabrication et à la distribution des produits de la Société, ce qui pourrait avoir un effet négatif également sur les activités, les résultats d'exploitation ou la situation financière d'Innate.

3.5.6. Des poursuites liées à la responsabilité de la Société du fait des produits et d'autres poursuites pourraient détourner ses ressources, engendrer des pertes substantielles, réduire le potentiel commercial de ses candidats-médicaments et nuire à sa réputation.

Étant donné que la Société développe des produits thérapeutiques destinés à être testés sur des humains et utilisés à des fins de traitement pour des humains, le risque de se voir poursuivi en justice au titre de la responsabilité du fait des produits est inhérent à son activité. Les effets secondaires ou les défauts de fabrication des produits que la Société développe pourraient entraîner une détérioration de l'état du patient, des lésions voire son décès. Par exemple, la responsabilité de la Société 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 l'encontre de la Société par des patients, des autorités réglementaires, des sociétés biopharmaceutiques et toute autre tierce partie utilisant ou commercialisant ses produits. Ces actions pourraient inclure des réclamations résultant d'actes des partenaires, bénéficiaires de licence et sous-traitants de la Société, sur lesquels elle n'exerce que peu ou pas de contrôle. Ces poursuites peuvent détourner la direction de la Société de la poursuite de sa stratégie commerciale et peuvent être coûteuses à défendre. En outre, si la responsabilité de la Société est engagée dans l'une quelconque de ces poursuites, elle pourrait subir des pertes substantielles, elle pourrait être contrainte de limiter ou de ne plus commercialiser les produits concernés et cela pourrait porter atteinte à sa 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 ses candidats-médicaments devait provoquer des effets secondaires indésirables au cours des essais cliniques ou après approbation du candidat-médicament, la Société pourrait être exposée 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 ses candidats-médicaments.

La Société a souscrit une assurance responsabilité civile pour chaque essai clinique qu'elle conduit en qualité de promoteur, conformément à la législation et aux règles en vigueur au niveau local. Aux États-Unis, sa couverture d'assurance globale pour ses essais cliniques en cours est de 10 millions d'euros au total. Sa couverture d'assurance peut ne pas être suffisante pour couvrir toutes dépenses ou pertes qu'elle pourrait subir. De plus, la couverture d'assurance coûte de plus en plus cher et, à l'avenir, la Société pourrait ne pas être en mesure de conserver la couverture d'assurance à un coût raisonnable ou pour des montants suffisants.

pour la 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 sa faveur, pourrait être considérable pour la Société. Une réclamation fructueuse au titre de la responsabilité du fait des produits ou une série de réclamations fructueuses pourrait faire baisser le cours de ses actions et, si les jugements donnent lieu à des dommages-intérêts supérieurs à sa couverture d'assurance, pourrait diminuer ses liquidités et avoir une incidence défavorable sur ses activités.

La police responsabilité civile inclut une assurance « responsabilité civile produits et professionnelle » pour un montant global de couverture tout dommages confondus de 10 millions d'euros par an comportant des sous-limites. Si la Société fait 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, elle engagerait des frais importants qui auraient une incidence défavorable sur ses résultats et nécessiteraient l'engagement de ressources en capital qui pourraient autrement être utilisées pour le développement et le lancement commercial de ses programmes de produits.

3.6. RISQUES LIES A DES QUESTIONS DE CONFORMITE

3.6.1. 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.

La Société peut être amenée à collecter, traiter, utiliser ou transférer des données à caractère personnel de personnes situées au sein de l'Union européenne dans le cadre de ses activités, y compris dans le cadre d'essais cliniques menés au sein de l'Union européenne. Une partie importante des données à caractère personnel qu'elle peut être amenée 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 la Société traite et elle pourrait être amenée 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 son encontre, ce qui pourrait avoir une incidence défavorable importante sur ses activités, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats d'exploitation.

3.6.2. La Société est soumise 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 exposer la Société, entre autres, à des sanctions pénales et civiles, des dommages et intérêts contractuels, une atteinte à sa réputation et une diminution des bénéfices et de ses 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 des candidats-médicaments de la Société. Ses accords avec ces personnes et les tiers payeurs, ainsi que ses activités pourraient l'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 elle recherche, développe et, si elle obtient des autorisations de commercialisation, commercialise, vend et distribue ses 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 9.6 « Transparence des liens d'intérêt ou Sunshine Act à la française » et 9.8.2 « 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 les accords commerciaux de la Société 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 ses 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 ses activités enfreignaient l'une quelconque de ces lois ou autres réglementations gouvernementales qui pourraient s'appliquer à elle, elle pourrait 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 elle est soumise 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 ses activités, chacun de ces éléments pouvant perturber considérablement ses activités. Si les médecins ou les autres prestataires ou entités avec lesquelles la Société

prévoit 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.

3.7. RISQUES LIES AUX DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

3.7.1. La capacité de la Société à faire face à la concurrence peut être compromise si elle n'obtient pas, ne conserve pas, ne protège pas et ne fait pas respecter correctement ses droits exclusifs ou de propriété intellectuelle, ou si l'étendue de la protection de la propriété intellectuelle qu'elle obtient n'est pas suffisamment large.

Le succès de la Société dépend en grande partie de sa capacité à obtenir et à conserver une protection par brevet ou une autre protection de la propriété intellectuelle concernant ses candidats-médicaments. Par exemple, elle ne peut garantir :

- qu'elle déposera toutes les demandes de brevet nécessaires ou souhaitables ou qu'elle obtiendra les brevets qu'elle a demandé et qui sont en cours d'examen ;
- qu'elle pourra développer de nouveaux candidats-médicaments ou technologies brevetables ou obtenir des brevets pour protéger ces nouveaux candidats-médicaments ou technologies ;
- que ses partenaires de licence ou de collaboration ou elle-même ont/a 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 qu'elle concède sous licence ou qu'elle détient ;
- qu'elle pourra 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 qu'elle possède ou qu'elle concède sous licence seront suffisamment larges pour protéger ses candidats-médicaments ou empêcher efficacement les autres de commercialiser des technologies et des candidats-médicaments concurrentiels ;
- qu'elle se conformera aux diverses procédures, soumissions de documents, paiements de taxes et autres conditions requises pour conserver sa protection par brevet ;
- qu'elle obtiendra 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 ses 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 ses marques commerciales, et créent ainsi de la confusion dans l'esprit des tierces parties ; et
- qu'il n'existe aucun risque que ses marques déposées puissent être contestées, contrefaites, contournées ou déclarées génériques ou considérées comme portant atteinte à d'autres marques.

La Société n'a pas l'intention de déposer, conserver, poursuivre et défendre systématiquement les brevets de ses 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 elle le fera, à l'exception des États-Unis et de l'Union européenne, sa protection pourrait ne pas être aussi efficace que celle des États-Unis ou de l'Union européenne. Dans les pays dans lesquels elle ne cherchera pas à protéger sa propriété intellectuelle, elle est exposée 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 elle est protégée.

Il est également possible que la Société ne parvienne pas à identifier les aspects brevetables de ses résultats de recherche et développement à temps pour obtenir la protection par brevet. Bien qu'elle conclut des accords de confidentialité avec des parties ayant accès à des aspects confidentiels ou brevetables de ses résultats de recherche et développement, telles que ses employés, ses consultants, ses CRO, ses partenaires scientifiques externes, ses 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 la capacité de la Société à demander la protection par brevet. En outre, dans certaines circonstances, la Société peut 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 qu'elle concède sous licence à des tierces parties ou concédés sous licence par des tiers ou elle peut avoir recours à des tierces parties pour le faire. Par exemple, conformément à son accord de licence avec AstraZeneca relatif à monalizumab, AstraZeneca conserve le contrôle de ces activités pour certains brevets que la Société lui concède sous licence en vertu de l'accord et des brevets issus de la collaboration.

En outre, certains de ses brevets et demandes de brevets sont, et pourraient à l'avenir être, détenus en copropriété avec des tierces parties. Si la Société n'est 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 des concurrents de la Société, et ses concurrents pourraient commercialiser des produits et des technologies concurrents. Elle peut également avoir besoin de la coopération de tels copropriétaires de ses brevets afin de faire respecter ces brevets par les tiers, et cette coopération peut ne pas lui 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 ses brevets ou les rendre invalides ou inapplicables, ce qui pourrait limiter sa 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 ses candidats-médicaments. Les procédures judiciaires que la Société devra éventuellement engager afin de faire respecter et de défendre sa 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 des informations confidentielles de la Société soient compromises par une divulgation au cours de ce type de litige. La probabilité de différends sur sa 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 des droits de brevet de la Société sont très incertaines. Par exemple, deux de ses 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, la chambre de recours de l'OEB a révoqué un de ces brevets et a confirmé la validité de l'autre. La Société a également reçu des notifications selon lesquelles des tiers avaient formulé des oppositions contestant un brevet européen dont elle est propriétaire couvrant un anticorps neutralisant l'activité inhibitrice du NKG2A humain pour une utilisation dans le traitement d'un cancer chez l'homme atteint d'une maladie progressive suite à un traitement avec un anticorps qui neutralise l'activité inhibitrice de PD-1, et un brevet européen dont elle est propriétaire couvrant des anticorps qui se lient à Siglec-7 et Siglec-9. La Société a également reçu des notifications selon lesquelles des tiers avaient formulé des oppositions contestant les brevets européens dont elle a acquis les droits couvrant certaines de ses technologies CD39. Ces oppositions sont en cours, et la Division d'Opposition de l'OEB a révoqué un de ces brevets, avec possibilité d'appel de décision. Ses demandes de brevet en cours et à venir pourraient ne pas aboutir à la délivrance de brevets protégeant sa technologie ou ses candidats-

médicaments ou empêchant effectivement des tiers de commercialiser des technologies et des candidats-médicaments concurrentiels. De plus, ses brevets, dont elle est propriétaire, 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 ses 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 ses informations confidentielles à des tiers et d'exercer des droits de retrait pour utiliser ou autoriser des tiers à utiliser sa technologie concédée sous licence. Le gouvernement peut exercer ses droits de retrait s'il estime que des mesures s'imposent, car elle ne parvient 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, les droits de la Société 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 la Société, en raison de ses ressources financières et humaines limitées.

3.7.2. Des tierces parties peuvent prétendre que les partenaires de la Société ou la Société elle-même enfreignent/enfreint, détournent/détourne ou autrement violent/viole les droits de propriété intellectuelle de ces tierces parties, ce qui pourrait entraver ou retarder ses efforts de développement, l'empêcher de commercialiser ses candidats-médicaments, ou augmenter les coûts de commercialisation de ses candidats-médicaments.

Le succès commercial de la Société dépend de sa capacité et de celle de ses partenaires à développer, fabriquer, commercialiser et vendre ses candidats-médicaments, et à utiliser ses 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 la Société ne soit pas au courant de tous les droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers et potentiellement liés à ses 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, elle ne peut pas être sûrs d'avoir été la première à être l'auteur des inventions revendiquées dans des brevets dont la Société est propriétaire ou concédés sous licence ou dans des demandes de brevet en cours, ni qu'elle a été la première à demander la protection par brevet pour ces inventions. Si elle n'était pas la première à inventer de telles inventions ou la première à déposer un brevet ou une demande de brevet pour de telles inventions, elle pourrait ne pas être en mesure d'utiliser ces inventions dans le cadre de ses produits. Il se peut qu'elle doive 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 les activités de la Société, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats d'exploitation. Par exemple, des tiers peuvent également affirmer que lacutamab et d'autres candidats-médicaments peuvent utiliser une technologie protégée par leurs brevets. Bien que la Société estime que ses activités actuelles et le développement prévu de lacutamab 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 la Société ou ses partenaires enfreignent/enfreint, détournent/détourne ou autrement violent/viole les brevets ou autres droits de propriété intellectuelle de ces tiers, et faire valoir des réclamations pour violation à son 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 la capacité de la Société à commercialiser tout candidat-médicament qu'elle pourrait 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, la Société devra surmonter une présomption de validité. Comme il s'agit d'une lourde charge qui l'obligerait 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 la Société enfreint les droits de propriété intellectuelle d'un tiers et si elle ne parvient pas à démontrer que ces droits sont invalides ou inapplicables, elle pourrait être tenue de :

- supporter les coûts potentiellement importants des poursuites intentées à son encontre ;
- verser des dommages et intérêts, qui peuvent inclure des dommages et intérêts triples et les honoraires d'avocat s'il est prouvé qu'elle n'a 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 aux concurrents de la Société et à des tiers un accès aux mêmes technologies qui lui ont été concédées sous licence.

Même en cas de résolution en faveur de la Société, un litige ou une autre procédure lié(e) à la propriété intellectuelle peut l'amener à engager des dépenses importantes et peut détourner sa 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 ses actions ordinaires. Il se peut que la Société ne dispose pas de ressources financières ou autres suffisantes pour mener à bien de tel(le)s litiges ou procédures. Certains de ses concurrents pourraient être en mesure de supporter les coûts de tel(le)s litiges ou procédures de manière plus efficace qu'elle, en raison de leurs ressources financières plus importantes et de leurs portefeuilles de propriété intellectuelle plus avancés et plus développés.

3.7.3. Les évolutions du droit des brevets pourraient avoir un impact négatif sur l'activité de la Société.

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 ses 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 sa 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 ses demandes de brevet américain, sa capacité à obtenir des brevets américains sur la base de ses découvertes et sa capacité à faire respecter ou à défendre tout brevet susceptible de découler de ses 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 les découvertes de la Société ou celles de ses partenaires, de développer et de commercialiser sa technologie et ses candidats-médicaments sans lui verser d'indemnisation, ou limiter le nombre de brevets ou de revendications qu'elle peut 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 le portefeuille de brevets de la Société existant et sur sa capacité à protéger et à faire respecter sa propriété intellectuelle à l'avenir.

3.7.4. Si la Société ne respecte pas ses obligations en vertu des accords de licence ou de technologie avec des tierces parties, elle risque de perdre les droits de licence qui sont essentiels à son activité, et de ne pas réussir à obtenir les droits de propriété intellectuelle nécessaires.

La Société obtient sous licence des droits de propriété intellectuelle de tiers, essentiels à son 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 ses candidats-médicaments. À l'avenir, elle pourrait conclure des accords supplémentaires lui fournissant des licences concernant de la propriété intellectuelle ou de la technologie précieuse. Par exemple, elle dépend de son accord de licence avec Novo Nordisk A/S pour le développement et la commercialisation de monalizumab. Ses accords de licence lui imposent diverses obligations, qui peuvent inclure des paiements de développement, de redevances et d'étapes. Si elle ne respecte pas l'une quelconque de ces obligations, ses concédants de licence peuvent avoir le droit de résilier les accords. En cas de résiliation de ses accords de licence avec Novo Nordisk A/S ou de tout autre concédant de licence actuel ou futur, elle perdrait des droits précieux et pourrait être tenue de cesser le développement, la fabrication ou la commercialisation de ses candidats-médicaments, y compris monalizumab. En outre, ses activités en pâtiraient si ses 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 la technologie de la Société et ses processus portent atteinte à la propriété intellectuelle de la contrepartie qui ne fait pas l'objet de l'accord de licence ;
- ses 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 ses contreparties et par elle-même ; et
- la priorité de l'invention de la technologie brevetée.

Les accords en vertu desquels la Société obtient 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 la Société a convenu avec Orega Biotech de résoudre ces revendications dans le cadre d'une procédure d'arbitrage, suite à laquelle la Société a été contrainte à partager la propriété de ces brevets. La Société bénéficiera désormais d'une licence exclusive sur la cote part de propriété détenue par Orega Biotech. La résolution de tout différend contractuel qui pourrait survenir pourrait restreindre ce que la Société estime être la portée de ses droits sur la propriété intellectuelle concernée, ou modifier de manière défavorable pour elle ce qu'elle considère être ses obligations, ou celles de sa contrepartie, financière ou autres en vertu de l'accord pertinent. Si des différends relatifs à la propriété intellectuelle que la Société a concédée sous licence empêchent ou entravent sa capacité à maintenir son accord de licence actuel selon des conditions acceptables, il se peut qu'elle ne puisse pas développer et commercialiser avec succès les candidats-médicaments concernés.

De plus, la croissance de ses activités peut dépendre, en partie, de sa capacité à acquérir, acquérir sous licence ou utiliser des droits exclusifs détenus par des tiers. Il se peut qu'elle ne puisse pas acquérir ou obtenir sous licence les droits de propriété intellectuelle de tiers qu'elle considère comme nécessaires pour ses 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 qu'elle pourrait considérer comme attractifs. Ces sociétés établies peuvent avoir un avantage concurrentiel sur la Société 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 perçoivent la Société comme un concurrent peuvent ne pas vouloir lui céder ou concéder sous licence certains droits. Il se peut également que la Société ne puisse pas obtenir sous licence ou acquérir des droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers selon des conditions lui permettant de rentabiliser correctement son investissement.

Dans le cadre de ses activités, la Société collabore avec des institutions académiques et à but non lucratif afin d'accélérer ses activités de recherche ou de développement précliniques dans le cadre d'accords conclus avec ces institutions. En règle générale, ces institutions 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 la Société ne puisse pas négocier une licence dans les délais spécifiés ou selon des conditions acceptables pour elle. Si elle ne peut pas le faire, l'institution peut proposer les droits de propriété intellectuelle à d'autres parties, ce qui risque de l'empêcher de poursuivre son programme de développement ou de commercialisation applicable. Si elle ne parvient 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, elle pourrait être amenée 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 5.4.9 « Propriété intellectuelle » de la Section 5 « Aperçu des activités » du présent document d'enregistrement universel.

3.7.5. Si la Société ne parvient pas à protéger la confidentialité de ses secrets commerciaux, son activité et sa position concurrentielle pourraient en être sérieusement affectées.

Outre la protection par brevet, du fait que la Société intervient dans le domaine hautement technique du développement de médicaments biopharmaceutiques, elle compte en partie sur la protection du secret commercial pour protéger sa technologie et ses processus exclusifs. Cependant, les secrets commerciaux sont difficiles à protéger. La Société cherche en partie à protéger ses secrets commerciaux en concluant des accords de confidentialité avec ses employés, ses consultants, ses CRO, ses partenaires scientifiques extérieurs, ses 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 elle au cours de la relation que cette partie entretient avec la Société. Cependant, elle ne peut pas garantir qu'elle a conclu de tels accords avec chaque partie susceptible d'avoir ou d'avoir eu accès à ses secrets commerciaux et informations confidentielles. Ces accords peuvent être enfreints et elle pourrait ne pas disposer de recours adéquats en cas d'infraction.

Outre les mesures contractuelles, la Société essaie de protéger la nature confidentielle de ses 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 ses informations confidentielles. Les mesures de sécurité mises en œuvre par la Société n'empêcheront peut-être pas un employé ou un consultant de s'approprier ses secrets commerciaux et de les communiquer à un concurrent. De plus, les recours que la Société intente contre ce manquement pourraient ne pas constituer un recours adéquat pour protéger pleinement ses 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 sa part. Si des informations confidentielles ou exclusives, telles que ses 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, la position concurrentielle de la Société pourrait en être sérieusement affectée.

Ses secrets commerciaux et techniques incluent ce qui suit :

- certaines compétences techniques non brevetées qui, selon elle, lui fournissent un avantage dans la réalisation de travaux de recherche et développement dans son domaine ;
- certaines connaissances scientifiques générées par les travaux qu'elle effectue ;
- certaines informations relatives aux candidats-médicaments qu'elle développe actuellement ; et
- certaines informations relatives aux accords signés avec 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 à ceux de la Société ou avoir généralement un effet défavorable significatif sur ses activités.

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

SECTION 4. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

4.1. DENOMINATION SOCIALE

Dénomination sociale : Innate Pharma.

4.2. REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES, NAF ET LEI

Innate Pharma est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Marseille sous le numéro SIREN 424 365 336 RCS Marseille.

Son code NAF est le 7211 Z. Il correspond à l'activité de Recherche-développement en biotechnologies.

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

4.3. DATE DE CONSTITUTION ET DUREE DE LA SOCIETE

La Société a été constituée le 15 septembre 1999 sous la forme d'une société par actions simplifiée puis transformée en société anonyme le 13 juin 2005. Elle a été immatriculée le 23 septembre 1999 pour une durée expirant le 23 septembre 2098.

4.4. INFORMATIONS SOCIALES ET SITE INTERNET

Société anonyme à Directoire et Conseil de surveillance constituée en France soumise aux dispositions du Code de commerce et à toutes les autres lois et dispositions réglementaires en vigueur.

117, Avenue de Luminy – BP 30191

13276 Marseille Cedex 09, France

Tel : +33 (0)4 30 30 30

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

La Société attire 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. PRINCIPALES ACTIVITES

5.1.1. Fondements de la Société

5.1.1.1 Introduction

Innate Pharma S.A. est une société de biotechnologies au stade clinique, spécialisée en immuno-oncologie et dédiée à l'amélioration du traitement des cancers grâce à des anticorps thérapeutiques innovants exploitant le système immunitaire. Le large portefeuille d'anticorps d'Innate Pharma inclut plusieurs candidats potentiellement « first-in-class » aux stades clinique et préclinique dans des cancers où le besoin médical est important.

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 six candidats-médicaments au stade clinique et un solide portefeuille de candidats précliniques. La Société a su nouer des accords de collaboration avec des leaders de l'industrie pharmaceutique tels qu'AstraZeneca et Sanofi. 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.

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

Program	Target	Indication	Pre-Clinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Status
Lacutamab	KIR3DL2	Sézary Syndrome	TELLOMAK PHASE 2 (FDA FAST TRACK/EMA PRIME DESIGNATION)				Preliminary Phase 2 data expected 2022
		Mycosis Fungoides	TELLOMAK PHASE 2				Early data presented Preliminary Phase 2 data expected 2022
		PTCL (combo with GemOx)	PHASE 2				Phase 2 start H2 2021
		PTCL (mono)	PHASE 1b				Phase 1 start H2 2021
Monalizumab*	NKG2A	Post-PDx HNSCC	INTERLINK-1 PHASE 3				Phase 3 data expected 2022**
		Unresectable Stg III NSCLC	PACIFIC-9 PHASE 3				Phase 3 starting
		Neoadjuvant NSCLC, other	NeoCOAST-2 PHASE 2				Phase 2 study in progress
Avdoralimab	C5aR	BP	PHASE 2				Data expected 2024
IPH5201*	CD39	Cancer (solid tumors)	PHASE 1				Data expected 2023
IPH5301	CD73	Cancer (solid tumors)	PHASE 1				Phase 1 study in progress
ANKET™		IPH6101** (CD123 tri-specific)	PHASE 1				IPH6101 Phase 1 study in progress Progress towards IND-enabling studies
		IPH62* (tri-specific)					
		IPH64** (tri-specific)					
		IPH65 (tetra-specific)	Pre-clinical				
Other preclinical		IPH25*, IPH26* (Siglec-9), IPH43* (MICA/B ADC), IPH45	Pre-clinical				

GemOx: gemtobine and oxalipatin; PDx: anti-PD-1/L1; HNSCC: Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck; BP: Bullous Pemphigoid; PTCL: Peripheral T Cell Lymphoma; IND: Investigational new drug

* AstraZeneca

** SANOFI

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 collaborations de la Société avec des leaders de l'industrie biopharmaceutique, tels qu'AstraZeneca et Sanofi, 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 de plus de 620 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 et de licence existants 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 5,4 milliards de dollars de paiements cumulés futurs. Selon les programmes pour lesquels la Société a noué des accords de partenariat, la Société pourrait être éligible à des paiements initiaux résultant de commissions sur exercice d'options ainsi qu'à des paiements d'étape liés au franchissement de certains niveaux de développement et de ventes. Le montant total de 5,4 milliards de dollars de paiements conditionnels futurs suppose que ses collaborateurs exercent toutes les options que la Société leur a accordées et qu'elle franchisse toutes les étapes de développement, cliniques, réglementaires et commerciales qui y sont liées.

5.1.1.2 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 1 avec lirilumab et licence du programme à Bristol-Myers Squibb.

Initiation des essais cliniques de Phase 1 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 2.

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 1 avec lacutamab.

2016

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

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 avdoralimab) auprès de Novo Nordisk A/S ciblant les cellules myéloïdes suppressives (MDSC) dans le microenvironnement tumoral et ayant été testé en Phase 1 dans l'inflammation.

Présentation des résultats finaux de l'escalade de dose de l'essai de Phase 1 évaluant lacutamab 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 lacutamab et annonce du démarrage d'une étude de Phase 2 en 2019, TELLOMAK.

Initiation d'une collaboration clinique avec AstraZeneca pour évaluer avdoralimab en combinaison avec durvalumab (anti-PD-L1) chez des patients présentant différentes tumeurs solides et démarrage de l'essai de Phase 1.

2019

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

Annonce de l'intention d'AstraZeneca de démarrer, en 2020, un essai clinique de Phase 3 évaluant la combinaison de monalizumab avec cetuximab.

Réalisation d'une offre globale incluant une offre au public sur le Nasdaq Global Select Market résultant en un montant brut cumulé d'environ 79,1 millions de dollars (71,5 millions d'euros).

2020

Acceptation par l'Agence Européenne du Médicament du dossier de demande d'enregistrement réglementaire de Lumoxiti dans la leucémie à tricholeucocytes en rechute ou réfractaire.

Suspension partielle de l'essai de Phase 2 TELLOMAK évaluant lacutamab dans les lymphomes de type T (voir 0).

Premier patient traité dans l'essai de Phase 1 évaluant IPH5201 en monothérapie et en combinaison avec durvalumab (anti-PD-L1) avec ou sans oleclumab (anticorps monoclonal anti-CD73).

Reprise du recrutement dans l'étude de Phase 2 TELLOMAK, évaluant l'efficacité et la tolérance de lacutamab dans les lymphomes T cutanés.

Inclusion par AstraZeneca du premier patient dans l'essai clinique randomisé de Phase 3, INTERLINK-1, évaluant monalizumab en combinaison avec cetuximab contre placebo en combinaison avec cetuximab chez des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en rechute ou métastatique et préalablement traités par une chimiothérapie à base de sels de platine ainsi qu'une immunothérapie anti-PD-(L)1.

Octroi par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) du statut « PRIME » à lacutamab pour le traitement des patients présentant un syndrome de Sézary en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs.

Décision de retour des droits commerciaux de Lumoxiti (moxetumomab pasudotox-tdfk) aux Etats-Unis et en Europe à AstraZeneca.

2021

Progression de IPH6101/SAR443579 par Sanofi vers les études précliniques réglementaires visant l'étude d'un nouveau médicament expérimental.

Progression de la cohorte de patients présentant un mycosis fongoïde (MF) exprimant KIR3DL2 (cohorte 2) au stade 2 dans l'étude TELLOMAK et annonce de l'initiation d'un programme clinique dans les lymphomes T périphériques.

Présentation de nouvelles données au congrès du FOCIS sur la molécule ANKET tétra-spécifique, qui est la première technologie NK cell engager à cibler les récepteurs activateurs (Nkp46 et CD16), un antigène tumoral et le récepteur de l'interleukin 2 (par un IL 2 variant, IL-2v) au sein d'une même molécule.

Présentation de données préliminaires au congrès de l'ICML portant sur l'évaluation du lacutamab sur une cohorte de patients présentant un mycosis fongoïde dans l'essai clinique de Phase 2 TELLOMAK.

AstraZeneca a présenté des données de l'essai randomisé de Phase 2 COAST dans le cancer du poumon non à petites cellules, non opérable, de stade III, au congrès de l'ESMO. Suite à ces résultats, AstraZeneca a fait part de son intention de lancer une étude de Phase 3 pour les combinaisons de monalizumab ou oleclumab avec durvalumab chez des patients présentant un

cancer du poumon non à petites cellules de stade III non opérable qui n'ont pas progressé après une chimio-radiothérapie simultanée. De plus, AstraZeneca a annoncé le démarrage de NeoCOAST-2, un essai de Phase 2 comprenant un bras évaluant la combinaison de monalizumab avec durvalumab plus une chimiothérapie dans le cancer du poumon non à petites cellules opérable à un stade précoce.

Présentation de nouvelles données sur IPH6101/SAR443579, le premier NK cell engager tri-spécifique issu de la plateforme ANKET, qui cible l'antigène CD123 sur les cellules de leucémie aiguë myéloïde et qui co-engage NKp46 et CD16a sur les cellules NK. Suite à ces données, Sanofi a annoncé le démarrage d'un essai de Phase 1/2 évaluant IPH6101/SAR443579 chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire, de leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B ou d'un syndrome myélodysplasique de

haut risque. Le traitement du premier patient de l'essai a déclenché un paiement d'étape de Sanofi à Innate.

Obtention d'un financement non dilutif de 28,7 millions d'euros sous la forme de deux Prêts Garantis par l'Etat (« PGE ») auprès de la Société Générale et de BNP Paribas.

2022

Ouverture d'une nouvelle cohorte mycosis fongoïde ouverte à tout patient dans l'étude TELLOMAK. Le recrutement dans la Cohorte 3 de patients n'exprimant pas KIR3DL2 a été interrompu.

L'Institut Paoli-Calmettes a annoncé que le premier patient a été traité dans l'essai clinique indépendant de Phase 1 CHANCES avec IPH5301 (anti-CD73).

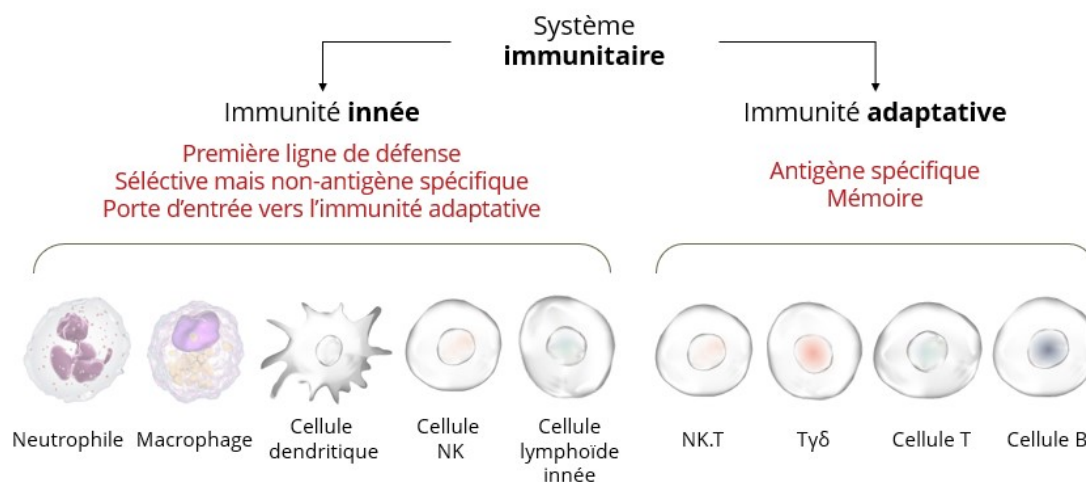
5.1.2 Activer l'immunité innée : exploiter le potentiel de l'immunothérapie pour traiter le cancer

5.1.2.1 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.



5.1.2.2 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.

5.1.2.3 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 (IFN α) 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, qui sont des lymphocytes du système immunitaire inné et participent à ce processus.

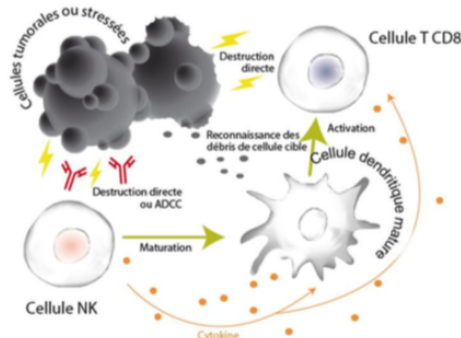
5.1.2.4 Exploiter l'immunité innée contre le cancer : le rôle clé des cellules NK dans la réponse immunitaire anti-tumorale

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 présente les fonctions anti-cancer 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 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.

5.1.2.5 La réponse d'Innate Pharma face au cancer : exploiter l'immunité innée contre le cancer

Innate Pharma a développé un portefeuille produits autour des trois principales stratégies innovantes en immuno-oncologie moderne :

- La première de ces stratégies consiste à cibler directement les cellules cancéreuses par le biais d'un anticorps ciblant un antigène tumoral et provoquant sa destruction. Lacutamab et les anticorps de format NKCE tels que IPH6101/SAR443579 utilisent cette stratégie.
- Une autre stratégie, connue sous le nom d'immuno-oncologie, consiste à débrider le système immunitaire. Innate Pharma a développé deux approches de l'immuno-oncologie :
 - Les inhibiteurs de points de contrôle ; le développement d'anticorps qui ciblent les points de contrôle immunitaires a été l'une des plus grandes avancées dans le traitement du cancer au cours des dix dernières années. Notamment, les inhibiteurs de points de contrôle actuellement approuvés ciblent les voies CTLA-4 et PD-1/PD-L1 sur les cellules T. Ces traitements ont montré une capacité à activer les cellules T, à réduire les tumeurs et à améliorer la survie des patients dans un large éventail de tumeurs. Innate Pharma développe des inhibiteurs de points de contrôle à large spectre ciblant les points de contrôle inhibiteurs exprimés sur plusieurs types de cellules afin d'augmenter potentiellement l'étendue et la qualité de la réponse anti-tumorale. Son candidat inhibant un point de contrôle le plus avancé, monalizumab, est potentiellement « first-in-class », un double inhibiteur de point de contrôle conçu pour activer à la fois les cellules NK qui infiltrent la tumeur et les cellules T CD8+, ce qui pourraient entraîner une augmentation des fonctions effectrices et une destruction de la tumeur plus efficace par le système immunitaire. La Société a établi un partenariat avec AstraZeneca pour développer ce produit qui est actuellement testé dans des essais de Phase 3.
 - Le microenvironnement de la tumeur (MET) : le MET peut inhiber les réponses immunitaires innées et adaptatives, soit en produisant ou en dégradant des métabolites clés, soit en recrutant des cellules suppressives, soit les deux. Par exemple, l'adénosine est l'un des composants du MET qui affecte le plus largement la réponse immunitaire. Elle est produite par la dégradation séquentielle de l'adénosine triphosphate extracellulaire, ou ATP, par les deux enzymes suivantes : d'abord CD39, qui dégrade l'ATP en adénosine monophosphate, ou AMP, et ensuite CD73, qui dégrade l'AMP en adénosine. C'est pourquoi cette voie a fait l'objet d'importants efforts de développement qui se sont concentrés principalement sur la partie en aval de la cascade de dégradation de l'adénosine, à savoir CD73 et les récepteurs de l'adénosine. Innate développe IPH5301, un anticorps anti-CD73 potentiellement « best-in-class », et la Société s'est également concentrée sur la partie en amont de

la cascade, CD39, afin de bloquer la production d'adénosine immunosuppressive et d'augmenter le pool d'ATP extracellulaire immuno-stimulant. Innate pense que cette approche est aussi potentiellement synergique avec de nombreuses thérapies, tel que les inhibiteurs de points de contrôle, les produits ciblant directement les tumeurs, etc., comme l'ont montré les résultats de l'étude COAST, dans laquelle l'oleclumab, anti-CD73 d'AstraZeneca, associé à durvalumab, a amélioré la survie sans progression et le taux de réponse objective comparé à durvalumab seul chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade III non opérable.

5.1.2.6 Innate utilise ses compétences de pointe en matière d'ingénierie des anticorps pour générer des formats d'anticorps classiques ainsi que des candidats-médicaments innovants dérivés d'anticorps et des molécules synthétiques telles que les NKCE, produites par la plateforme ANKET d'Innate pour exploiter l'activité antitumorale 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. 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 deux approches :

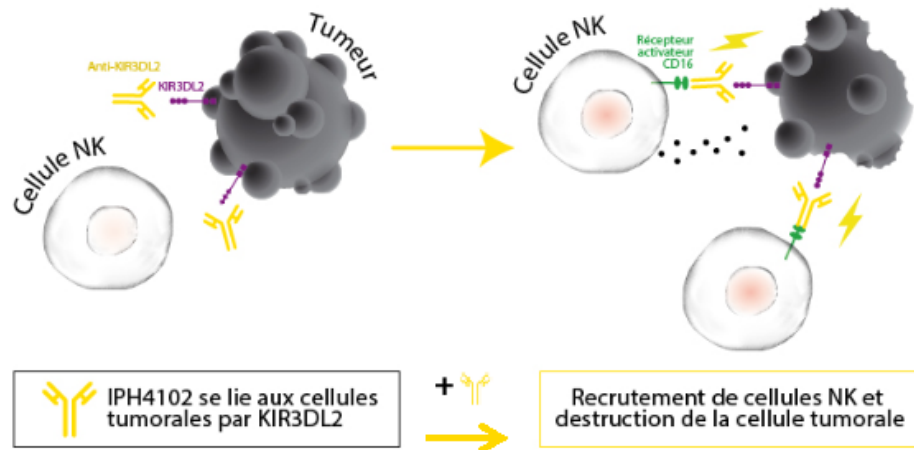
- Le programme propriétaire d'Innate le plus avancé, lacutamab, est un anticorps ciblant les tumeurs, potentiellement « first-in-class », qui cible KIR3DL2 et provoque la mort des cellules exprimant l'antigène tumoral. Innate développe lacutamab pour le traitement de diverses formes de lymphomes T tels que les Lymphomes T cutanés-, y compris son sous-type agressif, le syndrome de Sézary, et les Lymphome T périphériques.
- La Société a également développé une plateforme technologique propriétaire, nommée ANKET (pour Antibody-based NK cell Engager Therapeutics), qui développe des formats d'anticorps multi-spécifique propriétaires qui exploite un récepteur activateur, NKp46. Ses anticorps multispécifiques co-engagent à la fois NKp46, avec ou sans CD16, un antigène tumoral et, selon les besoins, un variant de la molécule d'interleukine-2 (IL-2v). Cette approche a le potentiel de mobiliser plus efficacement les cellules NK que les anticorps cytotoxiques anti-tumoraux car, dans le MET de nombreuses tumeurs solides, CD16, le récepteur servant de médiateur dans la destruction des cellules tumorales par les anticorps IgG1, peut être régulé à la baisse sur les cellules NK alors que l'expression du NKp46 est conservée sur les cellules NK qui infiltrent la tumeur.

5.1.3 Le portefeuille de produits de la Société

5.1.3.1. Lacutamab (IPH4102), un anticorps anti-KIR3DL2

a. Présentation et mécanisme d'action

La Société développe lacutamab, un candidat-médicament propriétaire, pour le traitement de certains sous-types de lymphomes T, notamment les lymphomes cutanés à cellules T (LTC) et les lymphomes périphériques à cellules T (LTP). Lacutamab est conçu pour se lier au récepteur KIR3DL2 et détruire les cellules cancéreuses par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), tel qu'illustré ci-dessous.



KIR3DL2 est un récepteur de la famille des *Killer Immunoglobulin like Receptor* (KIR). Dans les essais précliniques, la Société a observé que KIR3DL2 n'était pas exprimé sur des tissus sains, à l'exception d'un sous-ensemble de cellules NK (36%) et T (12% of CD8+ et 4% of CD4+) (Données internes IPH). 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 (Battistella, 2017). Cette fréquence passe à 90% pour les sous-types de LTC les plus agressifs, notamment le syndrome de Sézary (Roelens, 2019). KIR3DL2 est également exprimé par environ 50 % des patients atteints de LTP (Cheminant, ICML Meeting, 2019).

En janvier 2019, la Food and Drug Administration (FDA) a accordé le statut « Fast Track » à lacutamab 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. En novembre 2020, Innate Pharma a également reçu le statut « PRIME » pour le traitement des patients présentant un syndrome de Sézary en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs. Lacutamab a également reçu la désignation de médicament orphelin par la FDA et par l'EMA pour le traitement du LTC. Les désignations Fast-Track aux Etats-Unis et PRIME dans l'UE confirment le potentiel du lacutamab pour les patients atteints du syndrome de Sézary, en attente de nouvelles options thérapeutiques. L'essai de Phase 2 en cours, TELLOMAK, initié en mai 2019, continue d'évaluer lacutamab dans différents sous-types de LTC. En outre, deux études LTP ont été initiées en 2021, à savoir une étude de Phase 1b en monothérapie sponsorisée par Innate Pharma, et une étude de Phase 2 évaluant la combinaison de lacutamab et de GemOx sponsorisée par le groupe LYSA. Ces études LTP constituent un élément important du cycle de vie de lacutamab.

b. Indication

i. 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 55-60 ans (Dobos, 2020; Fuji, 2020). Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués aux États-Unis et en Europe (combinés) est estimé à environ 2 200-4 000 par an (SEER Cancer Statistics Review 1975-2017; Dobos, 2020; Zhang, 2019; Gilson, 2019). Le mycosis fongoïde (MF) est le sous-type de LTC le plus commun et représente environ la moitié de tous les LTC (Dobos, 2020; Bradford, 2009). 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 (WHO-EORTC classification 2018 : Willemze2019) des formes les plus communes de LTC (Dobos, 2020).

Sous-type de LTC	Fréquence (%) Monde	Survie à 5 ans spécifique à la maladie (%)
Mycosis fongoïde	62	88
Lymphome cutané primaire T CD30+	16	95-99
Lymphome cutané primaire CD4+ à petites/moyennes cellules T	2	100
Variantes de mycosis fongoïde	6	75-100
Syndrome de Sézary	3	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. Il existe plusieurs agents approuvés pour le traitement du LTC :

- Bexarotène, approuvé par la FDA en 1999, pour une utilisation chez les patients présentant un stade avancé de MF et réfractaires à au moins un traitement systémique antérieur.
- Vorinostat, approuvé par la FDA en 2006 pour le traitement des manifestations cutanées du LTC chez les patients présentant une maladie progressive, persistante ou récidivant au cours ou après deux thérapies systémiques
- Dénileukine diftitox (DD), approuvé par la FDA en 2008 pour les patients atteints de LTC résistant et récidivant
- Romidepsin, approuvé par la FDA en 2009 pour les patients atteints de LTC ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur
- Brentuximab vedotine (commercialisé sous le nom d'Adcetris) a été approuvé par la FDA en 2017, 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 dans le traitement des adultes présentant un LTC CD30+ en rechute nécessitant un traitement systémique.
- Mogamulizumab (commercialisé sous le nom de Poteligeo) a été approuvé par la FDA (2018) et l'AEM 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.

En général, les directives de traitement distinguent les LTC en fonction de l'aspect clinique et de la localisation, du sous-type histologique, de l'étendue et du type de la maladie extracutanée, de l'agressivité et de la réponse aux traitements précédents. La plupart des patients ne sont pas aptes à recevoir une greffe de cellules souches, en raison de leur âge et/ou de leur état de comorbidité. Bien que brentuximab vedotin et mogamulizumab aient récemment démontré des effets bénéfiques 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, il existe donc un besoin médical non satisfait que lacutamab espère combler.

ii. 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 (Hsi, 2017). Les différents types de LTP, leur fréquence en pourcentage de tous les cas de lymphomes T (Hsi, 2017) et leur pronostic (Vose, 2018) sont indiqués dans le tableau suivant.

Type de LTP	Fréquence (%) (États-Unis)	Survie globale à 5 ans (%)
Lymphome T périphérique non spécifié autrement (NOS)	32	32
Lymphome T angioimmunoblastique	16	32
Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK positif	6	70
Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK négatif	11	49

Quel que soit le schéma thérapeutique utilisé (chimiothérapie monothérapie ou chimiothérapie d'association, comprenant Gencitabine et Oxaliplatine, communément appelé 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 (Mak, 2013).

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 Folutyn) 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 (O'Connor, 2015; O'Connor, 2011; Coiffier, 2012). Aucun de ces traitements n'a été approuvé par l'EMA.

Malgré ces approbations, l'option de traitement recommandée actuellement (NCCN 2021) 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 (ESMO Lymphoma Guidelines). 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 (Mounier 2013; Yamaguchi, 2012).

c. Essais cliniques

Synthèse des essais cliniques de Lacutamab.

<u>Essai</u>	<u>Statut</u>	<u>Sponsor</u>	<u>Nombre de patients</u>	<u>Régime</u>	<u>Indication</u>
Phase 1	Complété	Innate Pharma	44	Monothérapie	LTC Avancé (SS, MF)
Phase 2 (TELOMAK)	En cours	Innate Pharma	Jusqu'à 160	Monothérapie	SS et MF
Phase 1b	Planifié	Innate Pharma	20 initialement + 20 selon données préliminaires	Monothérapie	Rechute de LTP exprimant KIR3DL2
Phase 2 (KILT)	En cours	LYSA	56	Lacutamab + GemOx vs GemOx	Rechute/refractaire en LTP exprimant KIR3DL2

i. Essai clinique de Phase 1 - LTC

En novembre 2015, la Phase 1 de l'essai de lacutamab comprenant une partie escalade de dose et une partie extension de cohorte, évaluait lacutamab dans le traitement du LTC avancé. L'essai a recruté 44 patients, dont

35 présentant un syndrome de Sézary, huit patients avec le mycosis fongoïde et un avec un LTC CD4+ Not Otherwise Specified (classification NOS). L'objectif principal de l'essai était d'évaluer la tolérance de lacutamab et d'identifier la dose maximale tolérée. Les données de cet essai ont été présentées au congrès annuel 2018 de l'ASH (Bagot et al., 2019). 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).

Lacutamab 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. La lymphopénie était l'événement indésirable le plus fréquent lié à IPH4102 et est survenue chez six (14%) patients (trois (7%) de grade 3). Un patient a développé une hépatite fulminante probablement liée au traitement 6 semaines après l'arrêt du lacutamab et est décédé par la suite. Cependant, le patient présentait des signes d'infection par le virus de l'herpès humain 6B. Des effets secondaires potentiellement liés au traitement de grade 3 et plus ont été observés chez 5 patients (11%). Quatre 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.

ii. Essai clinique de Phase 2 (TELOMAK) - LTC

En mai 2019, la Société a lancé un essai clinique de Phase 2 ouvert, international et multi-cohortes - TELLOMAK. Cet essai clinique est mené dans plus de 39 sites aux États-Unis et en Europe (France, Italie, Espagne, Allemagne, Belgique, Pologne, Autriche). L'essai a pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de lacutamab chez les patients ayant un Lymphome T avancé. 160 patients seront recrutés pour l'essai, 60 patients atteints du syndrome de Sézary qui ont déjà reçu au moins deux traitements antérieurs, et environ 100 patients atteints de mycosis fongoïde qui ont déjà suivi au moins deux thérapies systémiques. Les cohortes initiales MF 2 et 3 ont recruté des patients exprimant et n'exprimant pas KIR3DL2, respectivement, assignés via un test d'immunohistochimie effectué sur des échantillons de biopsie congelées. Les deux cohortes ont été conçues conformément à un schéma en deux étapes, qui a prédéfini un seuil d'efficacité à l'étape 1 pour passage à l'étape 2. Alors que la cohorte 2 a avancé, le seuil d'efficacité prédéfini pour la cohorte 3 n'a pas été atteint, et a donc été arrêté en mars 2022. Afin de satisfaire aux exigences réglementaires relatives à l'enregistrement et au lancement d'un Diagnostic Compagnon, la Société annonce l'ouverture d'une nouvelle cohorte mycosis fongoïde ouverte à tout patient dans l'étude TELLOMAK. Le graphique suivant explique le dernier protocole de l'essai :

Etude TELLOMAK de Phase 2 dans deux sous-types de LTC innate pharma

Possibilité que la cohorte du syndrome de Sézary serve d'essai pivot

Syndrome de Sézary (N~60) ≥ 2 thérapies systémiques antérieures	Mycosis Fongoïde (N~100) ≥ 2 thérapies systémiques antérieures		
Cohorte 1	Cohorte 2[#]	Cohorte 3[#]	Ouverte à tout patient*
Ouverte à tout patient SS, doit inclure mogamulizumab comme traitement préalable	KIR3DL2+ Simon 2 Stage	KIR3DL2- Simon 2 Stage	KIR3DL2+/-
Recrutement en cours Données préliminaires attendues au S2 2022		La cohorte 2 est passée au stade 2 ; la cohorte 3 n'est pas passée au stade 2. Données préliminaires du stade 1 présentées en 2021. Données préliminaires attendues au S2 2022.	

CRITERES D'EVALUATION

- Critère d'évaluation principal : taux de réponse objective
- Principaux critères d'évaluation secondaires : survie sans progression, durée de la réponse, qualité de vie et effets indésirables

EXPRESSION CIBLE

- L'expression de KIR3DL2 est définie comme ≥ 1% en utilisant une évaluation de KIR3DL2 par immunohistochimie
- *Diagnostic compagnon basé sur le FFPE en cours de développement
- # Test sur échantillons congelés

FFPE - formalin-fixed paraffin embedded

Le critère d'évaluation principal de l'essai est le taux de réponse objectif, mesuré à l'aide des critères d'Olsen de 2011 pour le LTC. 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. Les résultats de la cohorte dédiée au syndrome de Sézary pourraient appuyer une future soumission de BLA à la FDA.

L'étude TELLOMAK a rencontré des problèmes d'approvisionnement qui ont conduit à une suspension de l'essai clinique, maintenant résolus et résumés ici :

- En novembre 2019, Impletio Wirkstoffabfüllung GmbH (anciennement Rentschler Fill Solutions GmbH), un sous-traitant en charge des opérations de remplissage aseptique de lacutamab, a pris la décision unilatérale de retirer les certificats de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des lots produits sur son site, dont le lot de lacutamab. La société a également déposé le bilan.
- A la suite de cela, la Société a été en discussion avec les agences réglementaires américaines et de certains pays européens au sujet de défaillances vis-à-vis des BPF sur le site de répartition aseptique (« fill and finish ») du sous-traitant, résultant en une suspension du recrutement de nouveaux patients pour TELLOMAK à partir de décembre 2019.
- En janvier 2020, la Société a réactivé TELLOMAK dans le syndrome de Sézary et dans le MF en France et au Royaume-Uni, suite aux autorisations des agences française et britannique. En juin 2020, l'agence américaine du médicament (FDA, Food and Drug Administration) a levé la suspension partielle de l'essai clinique de Phase 2 TELLOMAK en s'appuyant sur l'évaluation d'un nouveau lot de produit clinique certifié Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) fabriqué avec succès pour le programme clinique évaluant lacutamab, incluant l'essai TELLOMAK. Les agences réglementaires d'Espagne, d'Allemagne et d'Italie ont également levé, au troisième trimestre 2020, la suspension partielle de l'essai clinique de Phase 2 TELLOMAK, ce qui a permis à Innate de reprendre le recrutement de l'essai dans ces pays.

Il est important de noter qu'aucun problème de sécurité n'a été détecté avec le médicament utilisé dans l'essai, à l'instar de l'analyse menée par le comité indépendant de surveillance des données (IDMC - Independent Data Monitoring Committee) qui a conclu qu'il n'y avait pas de problème de sécurité nouveau, ni inattendu, lié à lacutamab et que le produit semblait bien toléré par les patients actuellement traités dans l'essai. La fabrication du produit stérile lacutamab a été transféré à un autre sous-traitant.

En février 2021, la Société a annoncé que lacutamab a démontré un signal préliminaire positif dans la cohorte 2 de patients présentant un mycosis fongoïde exprimant KIR3DL2 dans l'essai TELLOMAK. Cette cohorte a atteint le nombre pré-établi de réponses nécessaires pour avancer au stade 2, permettant à la Société de recruter des patients supplémentaires.

Les données préliminaires provenant des cohortes 2 et 3 ont été présentés aux congrès ICML et EORTC respectivement en juillet et octobre 2021.

- Chez les patients atteints de MF, exprimer KIR3DL2 > 1% semble être plus souvent associé avec des maladies de stade avancé, l'envahissement ganglionnaire et l'invasion tumorale du compartiment sanguin par comparaison avec les patients exprimant KIR3DL2 < 1%
- Lacutamab a induit un niveau de réponse élevé chez les patients atteints de MF exprimant KIR3DL2 > 1%, avec six réponses globales (quatre confirmés et deux non confirmés au moment du DCO, mais confirmés après) chez 17 patients avec un suivi médian de 4,8 mois. L'étape 2 est en cours.
- Chez les patients diagnostiqués MF exprimant KIR3DL2 < 1%, le passage à l'étape 2 ne sera déclenché que si une réponse confirmée supplémentaire est observée pendant le suivi.
- Le profil de sécurité de lacutamab est favorable chez les patients MF, sans toxicité significative observée.
- Un suivi sur le long-terme est nécessaire pour apporter des conclusions définitives sur la durée de réponse et la survie sans progression.

En mars 2022, La Société a annoncé l'ouverture d'une nouvelle cohorte mycosis fongoïde ouverte à tout patient dans l'étude TELLOMAK. Cette cohorte recrutera à la fois des patients exprimant KIR3DL2 et des patients ne l'exprimant pas afin d'explorer la corrélation entre le niveau d'expression de KIR3DL2 et les résultats du traitement en utilisant un test FFPE (formalinfixé paraffin embedded) comme diagnostic compagnon. La cohorte a été conçue pour satisfaire aux exigences réglementaires relatives à l'enregistrement et au développement d'un Diagnostic Compagnon. Le recrutement dans la Cohorte 3 de patients n'exprimant pas KIR3DL2 a été interrompu. Conformément au schéma en deux étapes de l'étude, le nombre de réponses permettant de passer à l'étape suivante n'ayant pas été atteint, le recrutement dans la cohorte est arrêté. La Cohorte 3 comprenait des patients n'exprimant pas KIR3DL2, assignés via un test d'immunohistochimie effectué sur des échantillons de biopsie congelés et comme outil de stratification.

D'autres données préliminaires sur l'efficacité de lacutamab dans l'essai TELLOMAK chez les patients atteints de MF et de SS sont attendues en 2022.

iii. Essais cliniques dans le LTP

La Société a lancé une stratégie à plusieurs volets pour évaluer lacutamab dans les LTP exprimant KIR3DL2.

Un essai sponsorisé par la Société, multicentrique de Phase 1b évaluant lacutamab en monothérapie chez des patients atteints de LTP exprimant KIR3DL2 en rechute. Cet essai recrutera des patients aux États-Unis. Environ 20 patients seront initialement inclus dans l'étude, et 20 autres pourront être ajoutés en fonction de la sécurité et du niveau préliminaire d'activité clinique. Le critère d'évaluation principal est la sécurité.

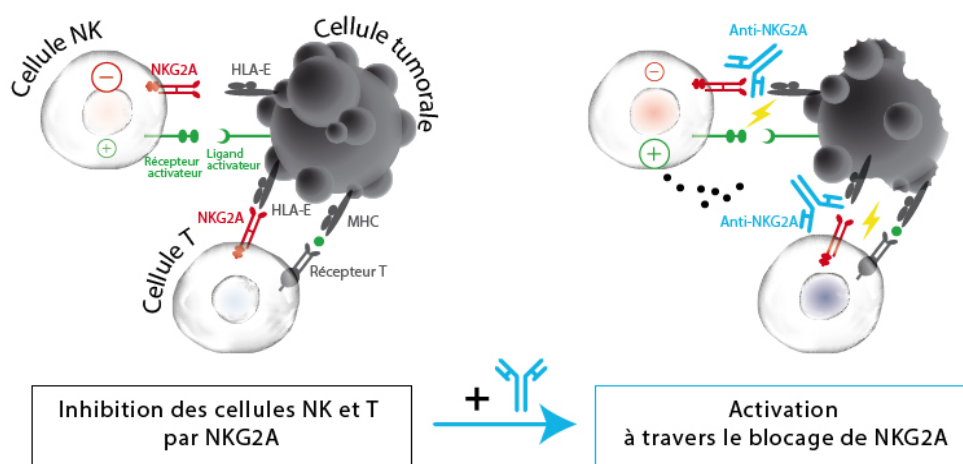
Lacutamab est également évalué par le LYSA (Lymphoma Study Association) dans le cadre d'une étude de Phase 2 randomisée sponsorisée par des investigateurs externes chez des patients atteints de LTP exprimant KIR3DL2 en rechute/réfractaire, afin d'évaluer lacutamab en association avec GemOx (gemcitabine en association avec oxaliplatine) par rapport à GemOx seul. Cette étude, appelée KILT (anti-KIR in T-Cell Lymphoma), recrutera 56 patients en Europe. Le critère d'évaluation principal est l'activité clinique.

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

a. Présentation et mécanisme d'action

Monalizumab (IPH2201) est un anticorps inhibiteur de point de contrôle immunitaire potentiellement « first in class », ciblant les récepteurs NKG2A exprimés sur les lymphocytes T CD8+ et les cellules NK. NKG2A est un récepteur inhibiteur reconnaissant HLA-E. HLA-E est surexprimé à la surface de nombreuses tumeurs solides ou hématologiques, ce qui les protège de la destruction par les cellules immunitaires NKG2A+. Monalizumab pourrait rétablir une réponse anti-tumorale médiée à la fois par les cellules NK et les lymphocytes T et pourrait également accroître le potentiel cytotoxique d'autres anticorps thérapeutiques (André et al, Cell 2018).

La figure ci-dessous présente le mécanisme d'action de monalizumab :



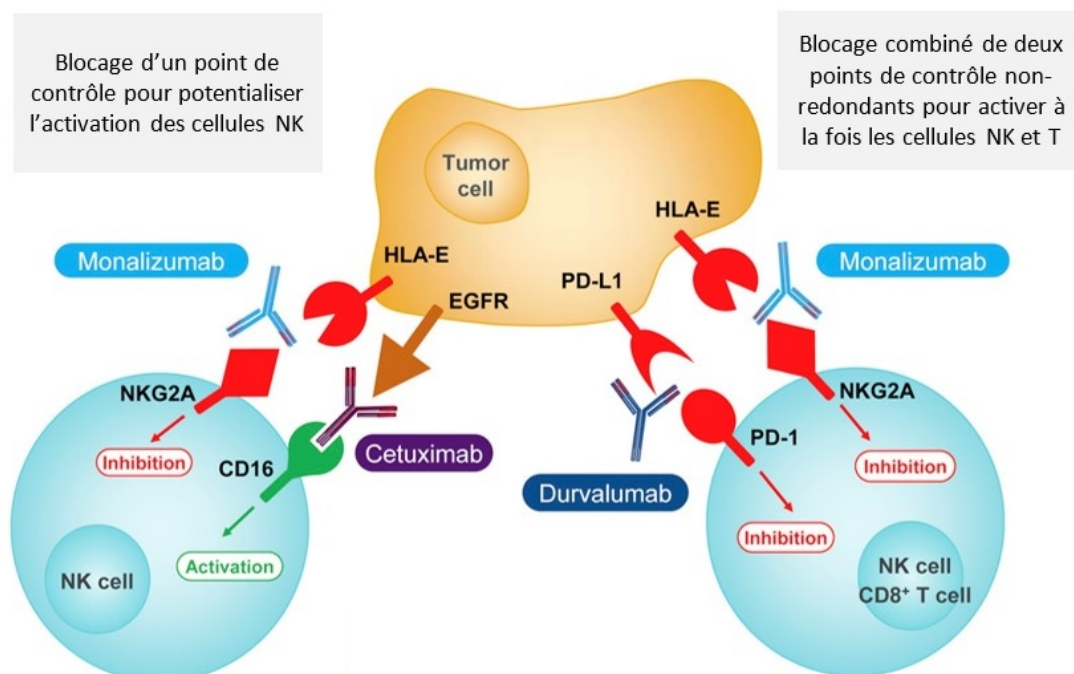
b. Rationnel pour les combinaisons avec monalizumab

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 cancer colorectal (CRC) et du carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC) métastatique. 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 surexprimés 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 illustre de quelle façon monalizumab, en combinaison avec cetuximab ou durvalumab, est conçu pour générer une meilleure activité antitumorale.



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.

c. Indication

Monalizumab est en cours d'évaluation dans des essais cliniques sur le cancer de la tête et du cou, le cancer du poumon et d'autres indications. Innate a été chargé de la conduite de l'étude IPH2201-203 sur le carcinome épidermoïde de la tête et du cou, tandis qu'AstraZeneca conduit tous les autres essais (à l'exception des études parrainées par des tiers).

Dans le cancer de la tête et du cou, monalizumab est actuellement évalué en association avec cetuximab dans un essai de Phase 3. Dans le cancer du poumon, AstraZeneca mène une étude randomisée de Phase 2 dans le cancer du poumon non à petites cellules de stade III non opérable (COAST) et a annoncé son intention de lancer une étude de Phase 3 sur monalizumab ou oleclumab en combinaison avec durvalumab dans le cancer du poumon non à petites cellules de stade III non opérable chez les patients qui n'ont pas progressé après une chimio-radiothérapie simultanée. Séparément, dans le cancer du poumon non à petites cellules de stade précoce, AstraZeneca a mené un essai randomisé de Phase 2 avec un traitement néoadjuvant (NeoCOAST) et a annoncé son intention de commencer un essai de Phase 2 (NeoCOAST-2), avec un traitement néoadjuvant et adjuvant, qui comprend un bras avec durvalumab en association avec monalizumab et de la chimiothérapie.

Le cancer du poumon est la principale cause de décès par cancer, représentant environ un tiers de tous les décès par cancer. En 2020, on estime que 2,2 millions de personnes ont reçu un diagnostic de cancer du poumon dans le monde. 80 à 85 % d'entre elles sont classées dans la catégorie des cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Le CPNPC de stade III représente environ un quart de l'incidence du CPNPC. En 2018, la Food and Drug Administration a approuvé durvalumab pour les patients atteints d'un CPNPC de stade III non

opérable dont la maladie n'a pas progressé après une chimiothérapie à base de platine et une radiothérapie simultanée. Cependant, de nouvelles options thérapeutiques restent nécessaires pour augmenter encore le potentiel de guérison dans ce contexte.

Le CETC représente environ 4% des cancers aux États-Unis. L'American Cancer Society estime qu'en 2020, plus de 65 500 Américains développeront un cancer de la tête et du cou et que plus de 14 500 mourront de cette maladie. Le taux de survie des patients atteints du CETC varie considérablement en fonction du stade du cancer au moment du diagnostic. Parmi les patients dont la maladie est plus avancée (stades III et IV), jusqu'à 50 % développent des rechutes locorégionales et/ou des métastases à distance. Lorsque cela se produit, le taux de survie à cinq ans diminue considérablement.

Le standard de soins pour les patients atteints d'un CETC en rechute inopérable ou métastatique (R/M CETC) a évolué au cours des dernières années.

Pour le traitement de première ligne (1L) du R/M CETC, le régime EXTREME (combinaison de sel de platine et fluorouracil (5-FU) et cetuximab pendant 6 cycles suivie de cetuximab jusqu'à progression ou intolérance) a été la norme de soins dans l'Union européenne et aux États-Unis. Récemment, pembrolizumab a reçu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis en tant qu'agent unique pour le traitement 1L des patients atteints d'un R/M CETC dont les tumeurs expriment le ligand-1 de mort cellulaire programmée (PD-L1 ; score positif combiné [CPS] ≥ 1) ou en association avec les sels de platine et le 5-FU pour le traitement 1L des patients atteints d'un R/M CETC, quel que soit le statut PD-L1 de la tumeur.

Pour le traitement de seconde ligne des patients atteints de R/M CETC progressant après un traitement à base de sel de platine, cetuximab a été approuvé par la FDA en 2006. En 2016, la FDA a autorisé pembrolizumab (sous autorisation accélérée) et un autre inhibiteur de PD-1, nivolumab, chez les patients atteints de R/M CETC dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement à base de sel de platine.

Cependant, de nombreux patients ne répondent toujours pas à ces traitements et les résultats chez les patients atteints de CETC restent médiocres. Le traitement des patients atteints de R/M CETC qui progressent après avoir reçu un inhibiteur de PD-1, tel que pembrolizumab/nivolumab en monothérapie ou pembrolizumab en association avec une chimiothérapie à base de sel de platine, n'est pas clairement défini dans le cadre 1L ou 2L. Comme aucune stratégie de traitement dans le cadre de la maladie réfractaire à l'immunothérapie n'est actuellement approuvée, il existe un important besoin non satisfait de nouvelles options thérapeutiques chez les patients qui ont progressé après avoir reçu un inhibiteur de point de contrôle immunitaire (anti PD-1).

d. Développement clinique de monalizumab

i. Aperçu général

Monalizumab est à l'étude pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules, du CETC et d'autres types de tumeurs. Cette section résume les essais cliniques en oncologie qu'Innate Pharma ou son collaborateur, AstraZeneca, mènent, ainsi que des essais parrainés par des investigateurs qui évaluent monalizumab.

Phase	Numéro NCT	Autre ID	Sponsor	Effectifs estimés	Date estimée du début de l'étude	Interventions	Pathologies	Mesures des résultats primaires
Phase 3	NCT05221840	PACIFIC-9 D9078C00001	AstraZeneca	1000	18-févr.-22	Durvalumab + Oleclumab vs Durvalumab + Monalizumab vs Durvalumab + Placebo	Cancer du poumon non à petites cellules, non résécable, de stade III, localement avancé, qui n'ont pas progressé à la suite d'une chimio-radiothérapie à base de sels de platine concomitante	Survie sans progression
Phase 3	NCT04590963	INTERLINK-1 D7310C00001	AstraZeneca	624	2-oct.-20	Monalizumab + Cetuximab vs Cetuximab + Placebo	R/M CETC post IO, post platine	Survie globale chez des patients sans relation avec le HPV
Phase 1 Phase 2	NCT02643550	IPH2201-203	Innate Pharma	143	déc-15	Phase 1b: Escalade de dose (monalizumab + Cetuximab) Phase 2: Extension de Cohorte 1 (monalizumab + Cetuximab) Phase 2: Extension de Cohorte 2 (monalizumab + Cetuximab) Phase 2: Extension de Cohorte 3 (monalizumab + Cetuximab + Durvalumab)	R/M CETC post platine R/M CETC post platine R/M CETC post IO, post platine R/M CETC IO naïf	Survenue de toxicités limitant la dose Taux de réponse objective
Phase 2	NCT03088059	UPSTREAM EORTC-1559- HNCG 2017-00086-74	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC	340	16-nov.-17	Cohort I1 (monalizumab) Cohort I2 (randomisation entre monalizumab + durvalumab ou le standard de soin)	R/M CETC R/M CETC pré-traité PD(L)1	Survie sans progression à la semaine 16 - Taux de Réponse Objective à la semaine 16
Phase 2	NCT03822351	COAST D9108C00001	AstraZeneca	189	19-déc.-18	Durvalumab seul vs durvalumab en association avec de nouveaux agents (y compris Monalizumab)	Cancer du poumon non à petites cellules localement avancé, non résécable, de stade III	Taux de réponse objective comme mesure de l'activité antitumorale de durvalumab seul vs durvalumab en combinaison avec de nouveaux agents
Phase 2	NCT05061550	NeoCOAST-2 D9108C00002	AstraZeneca	140	20-déc.-21	Durvalumab néoadjuvant en combinaison avec une chimiothérapie et Monalizumab et Oleclumab et adjuvant	Cancer du poumon non à petites cellules résécable de stade précoce	Nombre de patients avec une réponse pathologique complète Nombre de patients avec effets indésirables et effets indésirables graves
Phase 2	NCT03833440	PIONeer 2018-21 2018-000914-39	APHM	120	8-oct.-19	Durvalumab associé à des immunothérapies de précision expérimentales (y compris Monalizumab)	Patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules avancé présentant une résistance aux ICI PD-1	Taux de contrôle de la maladie à 12 semaines
Phase 1	NCT02921685	PIRAT-IPC 2015-018	Institut Paoli-Calmettes	18	28-nov.-16	Monalizumab	Hémopathies malignes	Survenue de toxicités limitant la dose
Phase 2	NCT04307329	MIMOSA N19MIM	The Netherlands Cancer Institute	38	23-mars-21	Monalizumab + Trastuzumab	Cancer du sein	Réponse

ii. Plan de développement clinique dans le cancer du poumon

AstraZeneca conduit un essai randomisé testant durvalumab seul ou en combinaison avec soit oleclumab (anticorps monoclonal anti-CD73) ou monalizumab (anticorps monoclonal anti-NKG2A), chez des patients atteints du cancer du poumon non à petites cellules de stade III, non opérable, localement avancé, qui n'a pas progressé après une chimioradiothérapie. En septembre 2021, AstraZeneca a annoncé planifier le démarrage de l'essai en Phase 3 PACIFIC-9 pour les deux combinaisons de monalizumab ou oleclumab plus durvalumab dans les cancers du poumon non à petites cellules de stade III, non opérables, chez des patients sans progression après chimioradiothérapie simultanée.

Indépendamment, AstraZeneca a évalué l'efficacité et la sécurité durvalumab en néoadjuvant seul ou en combinaison avec monalizumab ou oleclumab chez des sujets atteints du cancer du poumon non à petites cellules précoce (stade I >2cm) à IIIA) dans le cadre de l'essai NeoCOAST, et a annoncé planifier le lancement de l'essai en Phase 2, dans le cadre de NeoCOAST-2, avec un traitement adjuvant et néoadjuvant, qui inclut un bras avec durvalumab en combinaison avec une chimiothérapie et monalizumab.

iii. Plan de développement clinique dans le cancer de la tête et du cou

Innate et AstraZeneca ont évalué monalizumab en combinaison avec le cetuximab dans le R/M CETC ayant ou non déjà reçu une immunothérapie dans une étude de Phase 1b/2 (IPH2201-203). Sur la base de ces résultats et du besoin médical non satisfait pour la population prétraitée à l'IO, AstraZeneca et Innate ont pris la décision d'avancer ce programme en Phase 3 (INTERLINK-1). Le traitement du premier patient dans cet essai a déclenché un paiement d'étape de 50 millions de dollars d'AstraZeneca à Innate en octobre 2020, et Innate recevra un paiement de 50 millions de dollars après l'analyse intérimaire démontrant que la combinaison rencontre un seuil pré-défini d'activités cliniques. Tout autre potentiel paiement d'étape de développement ou commercial relatif à l'accord reste inchangé. Innate et AstraZeneca poursuivent l'évaluation de monalizumab en combinaison avec cetuximab et durvalumab dans le R/M CETC n'ayant jamais reçu une immunothérapie dans la partie Phase 2 de l'étude IPH2201-203.

- IPH2201-203

IPH2201-203 est un essai clinique ouvert, de Phase 1b/2, en association avec cetuximab et/ou durvalumab chez des patients atteints de R/M CETC. Cette étude est sponsorisée par Innate Pharma. Elle comprend :

- Une Phase 1b d'escalade de dose
- Une Phase 2 comprenant trois cohortes d'expansion :
 - L'extension de cohorte 1, qui a recruté 43 patients, a évalué la combinaison de monalizumab et cetuximab chez des patients présentant un R/M CETC ayant été précédemment traités par une chimiothérapie seule ou une chimiothérapie suivie d'une immunothérapie anti-PD-(L)1.
 - L'extension de cohorte 2, qui a recruté 41 patients, évalue la combinaison de monalizumab et cetuximab chez des patients présentant un R/M CETC ayant déjà reçu au maximum deux lignes de traitement systémique pour leur maladie en rechute ou métastatique dont une immunothérapie anti-PD-(L)1.
 - L'extension de cohorte 3, qui devrait comprendre jusqu'à 40 patients, a commencé en avril 2019 et évalue la combinaison de monalizumab, cetuximab et durvalumab chez les patients présentant un R/M CETC n'ayant jamais reçu d'immunothérapie anti-PD-(L)1.

- INTERLINK-1

INTERLINK-1 est une étude de Phase 3 à l'échelle internationale, multicentrique, randomisée et en double aveugle, évaluant monalizumab en combinaison avec cetuximab contre le placebo en combinaison avec cetuximab. Elle comprendra environ 624 patients présentant un R/M CETC, qui ont été préalablement traités par une chimiothérapie à base de sels de platine et des inhibiteurs de PD-(L)1 (« R/M CETC ayant déjà reçu une immunothérapie »). Cette étude est menée par AstraZeneca.

Le critère d'évaluation principal est la survie globale, définie par le temps entre la date de randomisation et la date de décès quel que soit la cause, chez des patients sans relation avec le HPV.

e. Résultats cliniques

i. Cancer du poumon : Étude de Phase 2 COAST

En septembre 2021, AstraZeneca a présenté des données récentes de l'essai randomisé de Phase 2 COAST dans le cancer du poumon non à petites cellules, non opérable, de stade III, au congrès annuel de l'ESMO (European Society for Medical Oncology). Les données portaient sur la survie sans progression (PFS) et le taux de réponse globale (ORR) pour durvalumab en combinaison avec monalizumab, le produit le plus avancé d'Innate sous partenariat, et oleclumab, un anticorps anti-CD73 d'AstraZeneca. Après un suivi médian de 11,5 mois, les résultats d'une analyse intérimaire ont montré un taux de survie sans progression à 10 mois de 72,7 % pour durvalumab plus monalizumab, contre 39,2 % pour durvalumab seul chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules, non opérable, de stade III après une chimioradiothérapie simultanée. Les résultats ont également montré une augmentation du critère d'évaluation principal, à savoir le taux de réponse globale confirmée, pour durvalumab plus monalizumab par rapport au durvalumab seul (36 % contre 18 %).

ii. Cancer du poumon : Étude de phase 2 NeoCOAST

En mars 2022, l'étude de phase 2 NeoCOAST évaluant la sécurité et l'efficacité du durvalumab néoadjuvant en association avec la chimiothérapie et oleclumab ou monalizumab et le traitement adjuvant chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules opérable au stade précoce a été acceptée pour une

présentation orale qui se tiendra le 11 avril 2022 lors de la réunion annuelle 2022 de l'American Association for Cancer Research (AACR).

iii. Cancer de la tête et du cou : Étude IPH2201-203

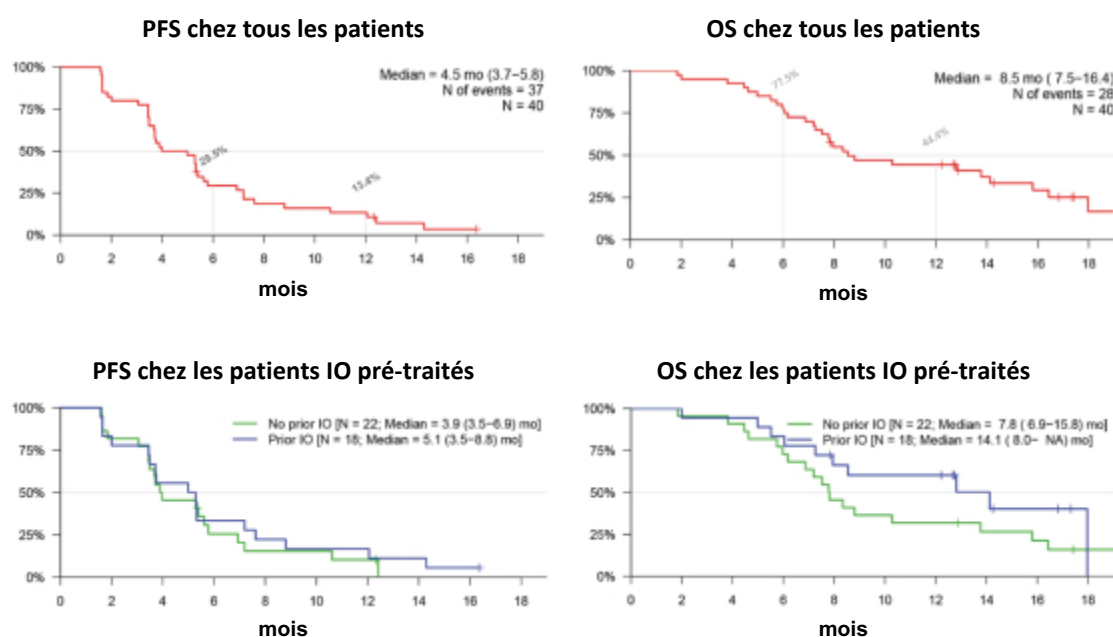
- Phase 1b - escalade de la dose

Dans la partie escalade de dose de l'étude de Phase 1b, 17 patients atteints de R/M CETC 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. La combinaison a été bien tolérée sans événement indésirables en dehors de ceux rapportés pour monalizumab ou cetuximab en monothérapie. La dose recommandée de Phase 2 pour monalizumab en combinaison avec cetuximab a été établie à 10 mg/kg, administrée par voie intraveineuse toutes les 2 semaines.

- Phase 2 : Extension de cohorte 1

Le critère d'évaluation principal pour la Phase 2 de l'essai est le taux de réponse objective, qui est mesuré comme le taux de patients ayant eu une réponse complète ou partielle selon la norme RECIST 1.1. Les critères d'évaluation secondaires pour la Phase 2 de l'essai comprennent la durée de la réponse, la survie sans progression et la survie globale.

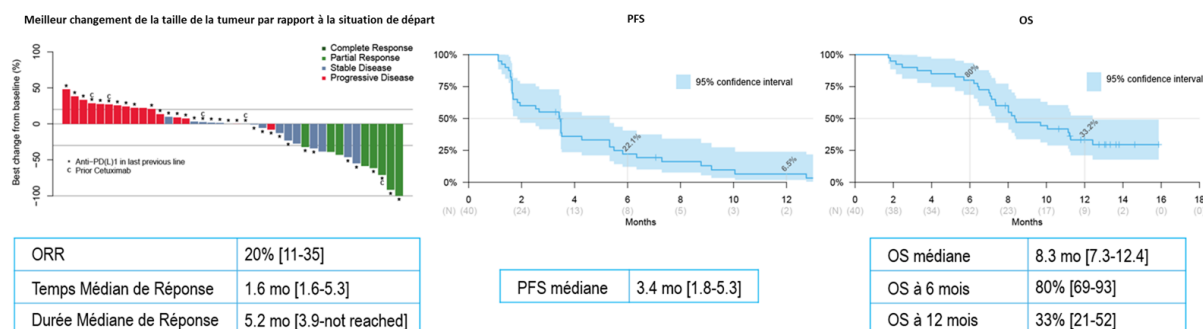
Au 30 avril 2019, 40 patients ont été recrutés dans le monde. La combinaison de monalizumab et cetuximab a montré un profil de sécurité satisfaisant. L'essai a été déclaré positif, car le nombre prédéfini requis d'au moins huit réponses a été atteint avec un taux de réponse globale de 27,5% (17% et 36% chez les patients ayant respectivement déjà reçu ou non une immunothérapie). Avec un suivi médian de 17 mois, la survie globale médiane est de huit mois et demi, avec une tendance à l'amélioration de la survie chez les patients ayant déjà reçu une immunothérapie (14,1 mois chez les patients prétraités par immunothérapie et 7,8 chez les patients n'ayant jamais reçu d'immunothérapie, respectivement) et un taux de survie générale à 12 mois de 44% (60% chez les patients prétraités par immunothérapie et 32% chez les patients n'ayant jamais reçu d'immunothérapie, respectivement). Les figures suivantes montrent la survie sans progression et la survie globale chez tous les patients et selon l'immunothérapie précédente.



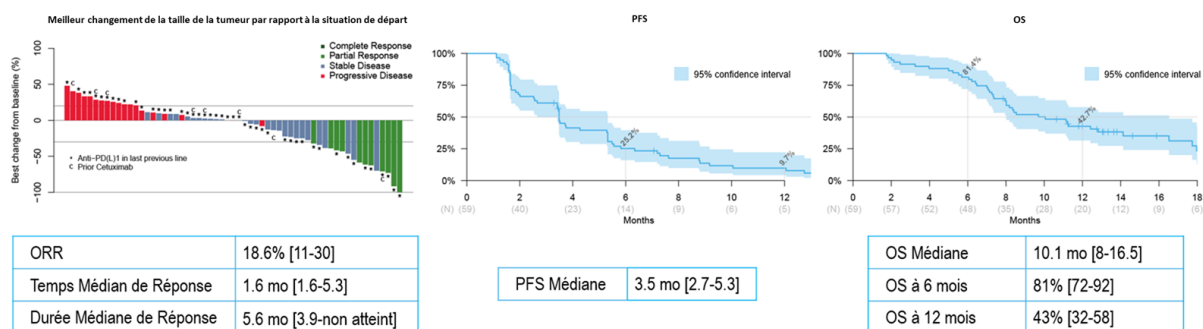
Une cohorte supplémentaire de 40 patients (extension de cohorte 2) atteints de R/M CETC ayant reçu à la fois une chimiothérapie à base de sels de platine et un anti-PD(L)1 a été menée pour confirmer les résultats préliminaires observés dans ce sous-groupe, une population dont le besoin médical non satisfait reste élevé. Ces résultats ont été présentés lors la conférence du SITC en 2018.

- Phase 2 : Extension de cohorte 2

Au 31 août 2020, 40 patients atteints de R/M CETC après traitement par des sels de platine et anti-PD-(L)1 ont été inclus dans la cohorte 2 aux États-Unis et en France. La durée médiane du suivi était de 13,1 mois (intervalle 7,9-15,9). Les tableaux ci-dessous montrent les réponses, la survie sans progression et la survie globale des patients inclus dans la cohorte 2.



Dans la cohorte 1 de l'étude, 19 patients ont été recrutés avec les mêmes critères de sélection et des caractéristiques similaires à ceux de la cohorte 2 et ont reçu des sels de platine et post-anti-PD-(L)1 en post-traitement. Une analyse exploratoire combinant ces patients à ceux recrutés dans la cohorte 2 est présentée dans la figure ci-dessous.



La combinaison monalizumab et cetuximab montre un profil de sécurité satisfaisant et une activité prometteuse dans le R/M CETC après traitement par des sels de platine et anti-PD-(L)1 où aucune option de traitement n'est actuellement approuvée. Dans cette population présentant un besoin médical élevé, la Société a observé un taux de réponse élevé de 20% et une survie globale prometteuse à 6 et 12 mois de 80% et 33% avec monalizumab combiné au cetuximab. Ces résultats ont été présentés lors de la conférence ESMO IO en 2020.

Sur la base de ces résultats, un essai randomisé de Phase 3, INTERLINK-1, est en cours pour évaluer la combinaison monalizumab + cetuximab par rapport à cetuximab + placebo chez les patients R/M CETC après traitement aux sels de platine et anti-PD-(L)1.

- Phase 2 : Extension de cohorte 3

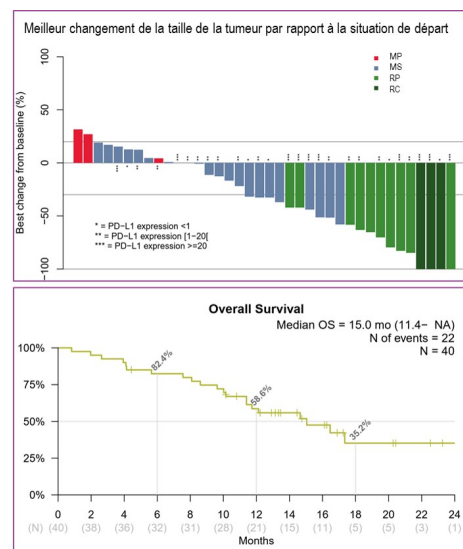
Au 31 août 2020, 40 patients ont été recrutés dans la cohorte 3, pour évaluer monalizumab, cetuximab et durvalumab en traitement de première ligne du carcinome épidermoïde de la tête et du cou en rechute ou métastatique. Le suivi médian était de 16,3 mois (4,4-25,7); 13 patients ont eu une réponse confirmée avec un

taux de réponse globale de 32,5 % (intervalle de confiance à 95 % : 20-48), dont trois réponses complètes. Le délai médian de réponse était de 1,8 mois [1,6-3,7], 6/13 des répondants étaient toujours en traitement. Le délai médian de réponse n'a pas encore été atteint (intervalle de confiance à 95 % : 7,1- non disponible), la PFS médiane était de 6,9 mois [4,4-9,3]. Le taux de survie à 12 mois était de 58,6 % (intervalle de confiance à 95 % : 45-77).

N=40	
Réponse globale (ORR) confirmée (95% IC), %	32.5% (20-48)
ORR confirmée + non-confirmée (95% IC), %	50% (35-65)
Réponse globale selon la norme RECIST, n (%)	
RC	3 (7.5%)
RP	10 (25%)
MS	22 (55%)
MP	4 (10%)
DP	1 (2.5%)
Durée de réponse (DR) moyenne (95% IC), mois	NA (7.1-NA)
Temps de réponse moyen (95% IC), mois	1.8 (1.6-3.7)
Survie sans progression (PFS) moyenne (95% IC), mois	6.9 (4.4-9.3)
Survie globale (OS) moyenne (95% IC), mois	15 (11.4-NA)
OS à 12 mois (95% IC), %	58.6% (45-77)

Durée de suivi moyenne 16.3 mois [4.4 - 25.7]

7 pts/13 toujours en réponse; 7.6+, 9.2+, 10.8+, 14.3+, 14.8+, 16.1+, 19.5+ mois



L'évaluation de l'activité en accord avec le statut CPS, était opéré en tant qu'analyse exploratoire. Dans l'analyse du sous-ensemble, le N relativement bas devrait être noté. Des suivis et analyses complémentaires sont requis.

	TOUS N=40	CPS≥1 N=25	CPS<1 N=5	CPS inconnu N=10
ORR confirmée (95% IC), %	32.5% (20-48)	40% (23-59)	40% (12-77)	10% (1-40)
ORR confirmée et non-confirmée (95% IC), %	50% (35-65)	52% (34-70)	80% (37-99)	30% (11-60)
Réponse globale selon la norme RECIST, n (%)				
RC	3 (7.5%)	2 (8%)	1 (20%)	0 (0%)
RP	10 (25%)	8 (32%)	1 (20%)	1 (10%)
MS	22 (55%)	12 (48%)	3 (60%)	7 (70%)
MP	4 (10%)	2 (8%)	0 (0%)	2 (20%)
DP	1 (2.5%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Survie sans progression (PFS) moyenne (95% IC), mois	6.9 (4.4-9.3)	7.4 (4.1-NA)	5.3 (4.4-NA)	4.9 (3.5-NA)
Survie globale (OS) moyenne (95% IC), mois	15 (11.4-NA)	17.3 (14.7-NA)	9.6 (8.6-NA)	11.4 (8.1-NA)

Pour conclure, la combinaison de monalizumab (anti-NKG2A), cetuximab (anti-EGFR) et durvalumab (anti-PD-L1) démontre une activité prometteuse en première ligne du traitement contre le R/M CETC. La sécurité de ce format sans chimiothérapie est acceptable avec peu de discontinuités dans le traitement, pas d'autres signaux sur la sécurité n'ont été identifiés. Ces données supportent l'évaluation de cette combinaison triple d'anticorps. Ces résultats ont été présentés lors de la conférence ESMO IO en 2021.

- iv. Essai clinique de Phase 1/2 sur les tumeurs solides, y compris le cancer colorectal (en association avec le durvalumab) : D419NC00001

AstraZeneca a évalué monalizumab en combinaison avec durvalumab dans un essai clinique de Phase 1/2 avec 383 adultes atteints de tumeurs solides avancées. L'étude s'est déroulée en 3 parties : escalade de dose (Partie 1), extension du dosage (Partie 2), et exploration de dose (Partie 3). En 2018, les données cliniques ont montré

une activité anti-tumorale chez des patients avec un cancer colorectal de type MSS (Microsatellite Stable) récurrent ou métastatique, une population de patient ne répondant traditionnellement pas au traitement par anti-PD-(L)1. Le taux de 31% du contrôle de la maladie à 16 semaines (Disease Control Rate : % de réponses et de maladies stables), suggérait que les patients pouvaient bénéficier d'un effet stabilisateur - 88% avaient eu 2 traitements ou plus contre une maladie récurrente ou métastatique. Les données ont été la base permettant d'explorer la combinaison avec les normes de soin standard (standard of care) chez des patients moins lourdement atteints.

f. Principaux essais cliniques en cours

i. Cancer de la tête et du cou

INTERLINK-1 est la première étude de Phase 3 étudiant une approche d'immunothérapie chez des patients présentant un R/M CETC préalablement traités par une chimiothérapie à base de sels de platine ainsi qu'une immunothérapie anti-PD-(L)1. INTERLINK-1 est une étude de Phase 3 à l'échelle internationale, multicentrique, randomisée et en double aveugle, évaluant monalizumab en combinaison avec cetuximab contre le placebo en combinaison avec cetuximab. Elle vise à intégrer 624 patients présentant un R/M CETC, qui ont été préalablement traités par une chimiothérapie à base de sels de platine et des inhibiteurs de PD-(L)1 (« CETC r/ m prétraités à l'IO »). L'étude est réalisée par AstraZeneca. Le critère d'évaluation principal est la survie globale (OS), définie par le temps entre la date de randomisation et la date de décès quel que soit la cause, chez des patients sans relation avec le HPV.

IPH2201-203 est un essai clinique ouvert de Phase 1b/2 en combinaison avec le cetuximab et/ou le durvalumab pour les patients atteints de R/M CETC. Il comprend une partie Phase 1b en escalade de dose et une partie Phase 2 comprenant trois extensions de cohorte. La troisième extension de cohorte a commencé à recruter en avril 2019, a recruté 40 patients et évalue la combinaison de monalizumab, de cetuximab et de durvalumab chez des patients n'ayant jamais reçu d'immunothérapie atteints de R/M CETC.

ii. Cancer du poumon

AstraZeneca conduit un essai randomisé testant Imfinzi seul ou en combinaison avec soit oleclumab (anticorps monoclonal anti-CD73) ou monalizumab (anticorps monoclonal anti-NKG2A), chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules de stade III, non opérable, localement avancé, qui n'a pas progressé après une chimio-radiothérapie (COAST).

En février 2022, AstraZeneca a initié l'essai clinique de Phase 3, PACIFIC-9, évaluant durvalumab (PD-L1) en combinaison avec monalizumab (NKG2A) ou oleclumab (l'anti-CD73 d'AstraZeneca) chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, de stade III, non opérable, qui n'ont pas progressé après une chimio-radiothérapie à base de sels de platine simultanée. L'étude comprendra 999 participants.

En septembre 2021, AstraZeneca a annoncé planifier le lancement de l'essai en Phase 2, dans le cadre de Neo-COAST-2, avec un traitement adjuvant et néoadjuvant, qui inclut un bras avec durvalumab en combinaison avec une chimioradiothérapie et monalizumab, chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, de stade précoce (II à IIIA), opérable.

g. Partenariat

i. AstraZeneca

Le 24 avril 2015, la Société a signé un accord de codéveloppement et de commercialisation avec AstraZeneca afin d'accélérer et d'élargir le développement de monalizumab. AstraZeneca a obtenu l'ensemble des droits en oncologie sur monalizumab en octobre 2018. Les termes financiers de l'accord prévoient des paiements potentiels à Innate Pharma pouvant aller jusqu'à 1,275 milliard de dollars. En tenant compte du paiement de 50 millions de dollars reçu pour l'inclusion du premier patient dans l'essai clinique de Phase 3 INTERLINK-1, Innate Pharma a déjà reçu 400 millions de dollars. Innate Pharma recevra 50 millions de dollars après que

l'analyse intérimaire de INTERLINK-1 ait démontré que la combinaison rencontre un seuil pré-défini d'activité clinique. AstraZeneca comptabilisera toutes les ventes et versera à Innate des redevances sur les ventes nettes des produits sous licence variant entre *low double-digit* et *mid-teen* dans le monde entier, sauf en Europe où Innate Pharma recevra, si elle choisit de co-promouvoir les produits sous licence dans certains pays européens, une part de 50 % des profits et des pertes dans ces territoires. Si Innate Pharma choisit de ne pas faire de co-promotion, sa part des bénéfices en Europe sera réduite d'un nombre spécifique de points de pourcentage ne dépassant pas le *mid-single digits*. Innate cofinancera 30 % des coûts du programme de développement de Phase 3 de monalizumab, avec une limitation convenue au préalable de l'engagement financier d'Innate.

5.1.3.3. Avdoralimab (IPH5401), un anticorps anti-C5aR évalué dans les maladies inflammatoires provoquées par le complément.

a. Présentation et mécanisme d'action

i. L'avdoralimab pour le traitement des maladies inflammatoires

L'avdoralimab est un anticorps monoclonal « first-in-class » qui bloque la liaison de C5a à C5aR1. C5a est un acteur clé dans de nombreuses maladies inflammatoires aiguës et chroniques.

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. Un certain nombre de publications scientifiques cliniques et précliniques ont décrit le rôle de cette voie dans plusieurs indications et en particulier dans les maladies de la peau comme l'hydradénite suppurée, le pyoderma gangrenosum, l'urticaire chronique spontané et la pemphigoïde bulleuse. En outre, la validation clinique du blocage de C5aR dans la vasculite associée aux ANCA a été démontrée par l'avacopan.

L'implication de la voie C5a/C5aR dans le SDRA induit par la COVID-19 a été démontrée : l'étude translationnelle exploratoire, EXPLORE COVID-19, en collaboration avec Innate Pharma, les hôpitaux de la Timone, Nord et Laveran et le laboratoire d'immunoprofilage Marseille Immunopôle/AP-HM de l'hôpital de la Timone, Marseille, ont analysé la réponse immunitaire de patients atteints de la COVID-19 à différents stades de la maladie et ont constaté que les patients qui évoluent vers une maladie sévère de la COVID-19 présentent une activation de la voie C5a/C5aR1. Plus précisément, C5a serait impliqué dans la pathogenèse du syndrome de détresse respiratoire aiguë en favorisant un environnement pro-inflammatoire, par l'attraction des neutrophiles et en stimulant des cellules immunitaires telles que les cellules T et B pour qu'elles libèrent des cytokines. L'avdoralimab bloque C5aR et pourrait avoir le potentiel de réduire la réponse inflammatoire dans les poumons. Les résultats de l'étude ont été publiés dans la revue Nature le 29 juillet 2020.

Enfin, en termes de différenciation, le ciblage de C5aR1 présente un avantage en termes de sécurité : la C5aR1 laisse la C5b intacte et préserve le complexe d'attaque membranaire (CAM), qui joue un rôle clé dans le contrôle de plusieurs infections. Une perte du CAM poserait des problèmes de sécurité, car les patients développent souvent des pathologies associées, comme des infections bactériennes pour lesquelles le CAM est nécessaire. Les patients traités par un anti-C5 (i.e. eculizumab) doivent recevoir des vaccins contre le méningocoque et une prophylaxie antimicrobienne.

b. Indications

i. COVID-19

Plus de 477 millions de cas de COVID-19 ont été signalés, entraînant plus de 6,1 millions de décès dans le monde (Johns Hopkins Coronavirus Resource Center). La pandémie fait rage malgré les thérapies approuvées, les thérapies d'urgence disponibles et le déploiement de plusieurs vaccins. Il existe toujours un grand besoin non satisfait de développer de nouveaux agents qui ciblent le virus et les voies inflammatoires associées. De nouvelles preuves montrent que la voie du complément joue un rôle essentiel dans les séquelles de l'infection.

ii. Pemphigoïde Bulleuse (PB)

La PB est une maladie cutanée chronique, auto-immune, inflammatoire sévère et vésiculeuse pour laquelle il n'existe aucun traitement approuvé aux États-Unis et en Europe. Il s'agit d'une maladie rare qui touche environ 1 personne sur 10 000 dans l'Union européenne (UE) et aux États-Unis. Il a été démontré que l'activation du système du complément joue un rôle crucial dans le développement de la maladie. La pemphigoïde bulleuse est une maladie débilitante de longue durée en raison des cloques, des démangeaisons et des lésions cutanées qui, à long terme, peuvent entraîner des infections. La maladie est principalement traitée à l'aide de stéroïdes et d'immunosuppresseurs qui entraînent des effets secondaires bien connus et une mortalité environ trois fois plus élevée chez les patients âgés atteints de la PB.

c. Essais cliniques en cours

Le tableau ci-dessous résume les essais cliniques en cours sur l'avdoralimab : dans la COVID-19, la pemphigoïde bulleuse ainsi que l'essai en cours d'Innate Pharma en oncologie.

Essai	Status	Sponsor	Nombre de patients dans l'essai	Indication(s)
Essai clinique Phase 2 (FORCE)	Complété	Hôpitaux Universitaires de Marseille – AP HM	208	Patients atteints de pneumonie sévère COVID-19
Essai clinique Phase 2 (ImmunONCOVID-20)	En cours, sans recrutement	Centre Léon Bérard, Lyon	219	Patients atteints d'un cancer avancé ou métastatique et infectés par le SRAS-CoV-2 (COVID-19)
Essai clinique Phase 2 (ISS BP NICE)	En cours, en recrutement	CHU Nice	40	Patients atteints de pemphigoïde bulleuse
Essai clinique Phase 1/2 (STELLAR-001)	Interrompu (arrêt précoce)	Innate Pharma	Jusqu'à 140	Tumeurs solides, NSCLC, HCC

i. Essai de Phase 2 dans la COVID-19 :

Innate et plusieurs hôpitaux et centres académiques français conduisent en partenariat deux programmes de recherche et développement :

- **FORCE (FOR COVID-19 Elimination)** : Sur la base des résultats d'EXPLORE COVID-19, une étude translationnelle, la Société a lancé l'essai clinique FORCE en avril 2020, sponsorisé par les Hôpitaux Universitaires de Marseille – AP-HM. Une étude de Phase 2 en double aveugle, randomisée versus placebo chez des patients atteints de pneumonie sévère COVID-19. En janvier 2021, le recrutement des 3 cohortes s'est terminé : 208 patients recrutés sur 16 sites en France. Cependant, en juillet 2021, Innate a annoncé que l'essai FORCE n'avait pas atteint ses principaux critères d'évaluation.

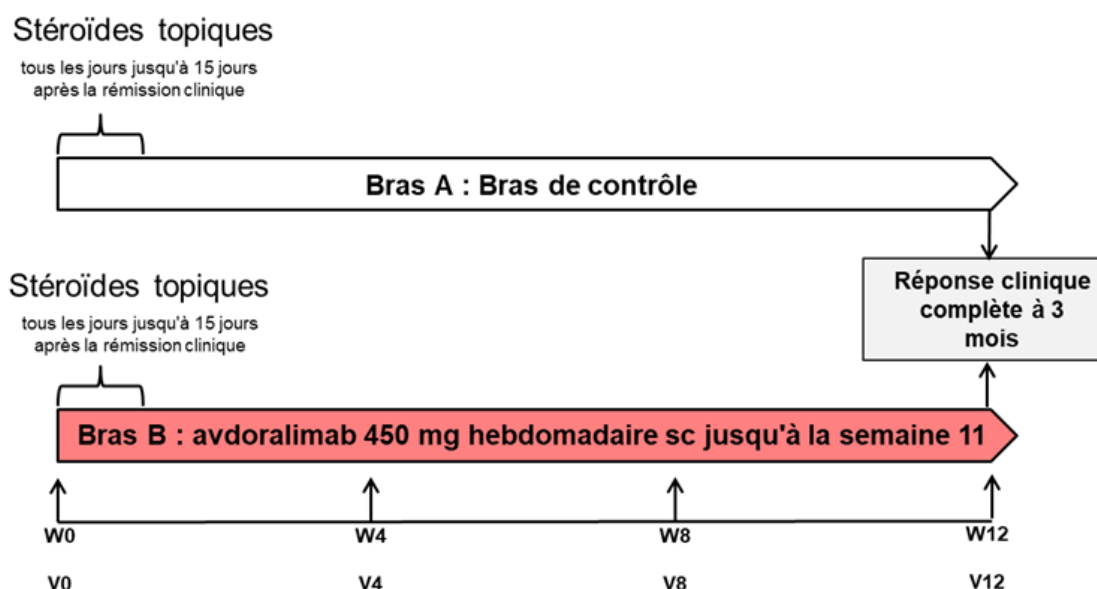
- ImmunONCOVID-20 : Cette étude contrôlée, randomisée, sponsorisée par le Centre Léon Bérard de Lyon, a exploré monalizumab et avdoralimab, parmi d'autres bras de traitement, afin d'étudier leur efficacité potentielle contre la COVID-19 chez les patients atteints de cancer et présentant des symptômes légers et souffrant de pneumonie, respectivement. Au total, 219 patients devaient être inclus sur 16 sites. L'étude a commencé en avril 2021, mais suivant les résultats négatifs de l'essai FORCE, il a été décidé d'arrêter l'essai en juillet 2021.

Pour financer ces 2 essais cliniques, et l'étude de recherche translationnelle EXPLORE COVID-19, Innate Pharma a obtenu un financement public de 6,8 millions d'euros dans le cadre de l'appel à projets PSPC-COVID. Cet appel à projets est opéré pour le compte de l'Etat par Bpifrance.

ii. Essai de Phase 2 dans la pemphigoïde bulleuse (20-PP-13)

Cet essai clinique de Phase 2 avec bras contrôle, randomisé, ouvert et multicentrique, parrainé par le Centre Hospitalier Universitaire de Nice, étudie l'avdoralimab chez les patients atteints de PB. Cet essai clinique a débuté en octobre 2020 et est mené dans 5 sites en France. Il est prévu de recruter jusqu'à 40 patients dans cet essai.

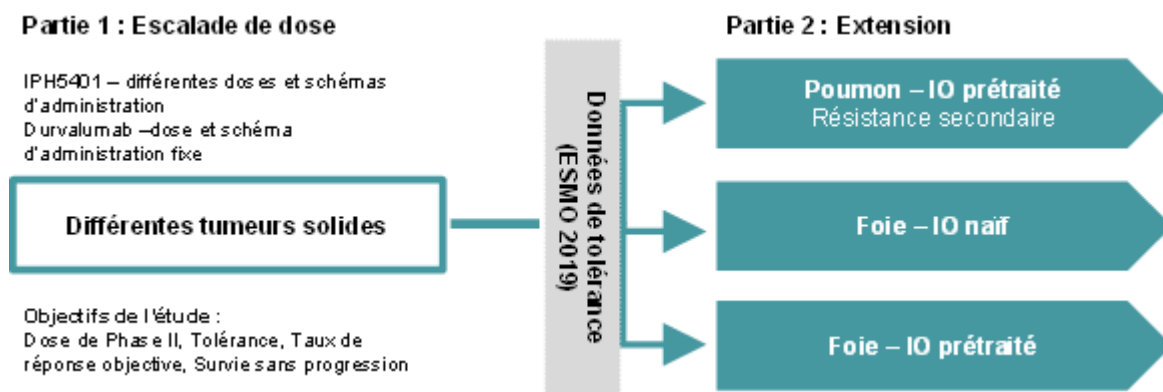
L'objectif principal de l'étude est de comparer l'efficacité à 3 mois, d'un traitement associant dermocorticoïdes et avdoralimab, et d'un traitement par dermocorticoïdes seuls. Le schéma de l'étude est présenté ci-dessous :



iii. Essai clinique de Phase 1/2 (STELLAR-001)

En janvier 2018, la Société a annoncé le démarrage d'une collaboration clinique non-exclusive avec AstraZeneca relative à avdoralimab. Dans le cadre de cette collaboration, la Société a conduit un essai de Phase 1/2 (STELLAR-001) ouvert, multicentrique, comprenant une escalade de dose et une extension de cohorte, évaluant la tolérance et l'efficacité d'avdoralimab en combinaison avec durvalumab, un inhibiteur de point de contrôle anti-PD-L1, chez des patients présentant différentes tumeurs solides dont le carcinome pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) et le carcinome hépatocellulaire (CHC) aux États-Unis et en France. Le premier patient de l'essai a été recruté en septembre 2018. Il était prévu de recruter jusqu'à 140 patients dans cet essai.

Cet essai comprend une partie escalade de dose et trois extensions de cohortes (CPNPC déjà traité par immunothérapie, CHC non traité par immunothérapie et CHC déjà traité par immunothérapie) en combinaison avec 1 500 mg de durvalumab toutes les 4 semaines.



La Société a démarré les extensions de cohorte évaluant la combinaison d'avdoralimab avec durvalumab chez des patients présentant un CPNPC et CHC en résistance secondaire à l'immunothérapie et chez des patients présentant un CHC n'ayant jamais été traité par immunothérapie. Cependant, le 8 septembre 2020, sur la base des données des extensions de cohorte dans les deux premières cohortes, la Société a décidé d'arrêter le recrutement dans l'essai STELLAR-001.

Conformément à l'accord, AstraZeneca et la Société partagent les coûts de cet essai clinique sur une base de 50/50.

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

a. Mécanisme et Rationnel

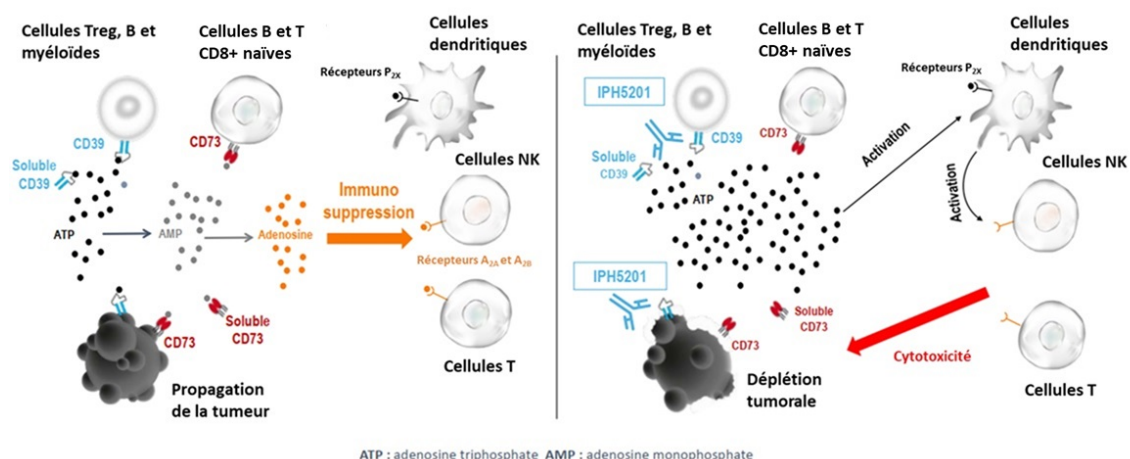
i. Mécanisme

IPH5201 est un anticorps bloquant ciblant la voie immunosuppressive CD39.

CD39 est une enzyme extracellulaire liée à la membrane qui est exprimée par les cellules endothéliales et les cellules immunitaires, notamment les granulocytes, les monocytes, les cellules B et les cellules régulatrices T. Dans le microenvironnement tumoral, CD39 est fortement exprimé à la fois sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur et sur les cellules stromales, dans plusieurs types de cancer (Allard et al, 2017)

CD39 inhibe le système immunitaire en dégradant l'adénosine triphosphate extracellulaire (ATP) en adénosine disphosphate (ADP) et en adénosine monophosphate (AMP), qui est ensuite dégradée en adénosine par CD73 (Allard et al, 2016). L'ATP a une activité immunostimulante en favorisant l'activation des cellules présentatrices d'antigènes. En revanche, l'adénosine a des effets immunosuppresseurs sur plusieurs types de cellules immunitaires (Antonioli et al, 2013; Leone et Emens, 2018).

IPH5201 inhibe l'hydrolyse de l'ATP médiée par CD39 en AMP. Par conséquent, l'inhibition de l'hydrolyse de l'ATP médiée par CD39 par IPH5201 a le potentiel de favoriser l'accumulation d'ATP immunostimulant et d'empêcher la production d'adénosine immunosuppressive, conduisant ainsi à une immunité antitumorale accrue dans de multiples types de tumeurs.



IPH5201 pourrait potentiellement présenter un profil de sécurité et d'efficacité favorable chez les patients atteints d'une maladie avancée ou métastatique dans certaines tumeurs solides, y compris en le combinant avec des agents thérapeutiques immunologiques (par exemple durvalumab ciblant PD-L1 ou oleclumab ciblant CD73). L'inhibition des voies de contrôle immunitaire PD-L1 et PD-1 a permis d'obtenir des réponses antitumorales durables et des rémissions à long terme chez un sous-ensemble de patients atteints d'un large éventail de cancers (Zou et al, 2016). Cependant, une proportion considérable de patients ne répond pas à ces traitements (résistance innée) et un tiers des patients rechutent après une réponse initiale (résistance adaptative), ce qui suggère que de multiples mécanismes immunosuppresseurs non redondants coexistent dans le microenvironnement tumoral. Le blocage combiné de CD39 et PD-L1, avec IPH5201 et durvalumab, respectivement, peut hypothétiquement augmenter les taux de réponse et augmenter la durée de la réponse par rapport à la monothérapie par durvalumab en modifiant l'équilibre de l'ATP et de l'adénosine dans le microenvironnement tumoral (Vijayan et al, 2017). Par ailleurs, le blocage combiné de CD39 et CD73, avec IPH5201 et oleclumab, respectivement, a le potentiel de réduire davantage les niveaux d'adénosine et d'augmenter les niveaux d'ATP dans le microenvironnement tumoral par rapport au blocage de CD39 ou CD73 seul, et pourrait donc renforcer l'immunité antitumorale.

b. Indication

Dans le microenvironnement tumoral, CD39 est fortement exprimé par les cellules immunitaires infiltrantes et stromales de la tumeur, dans plusieurs types de cancer (Allard et al, 2017). L'inhibition de l'hydrolyse de l'ATP médiée par CD39 par IPH5201 a le potentiel de promouvoir l'accumulation d'ATP immunostimulante et de réduire la formation d'adénosine immunosuppressive, conduisant ainsi à une immunité antitumorale accrue dans de multiples types de tumeurs.

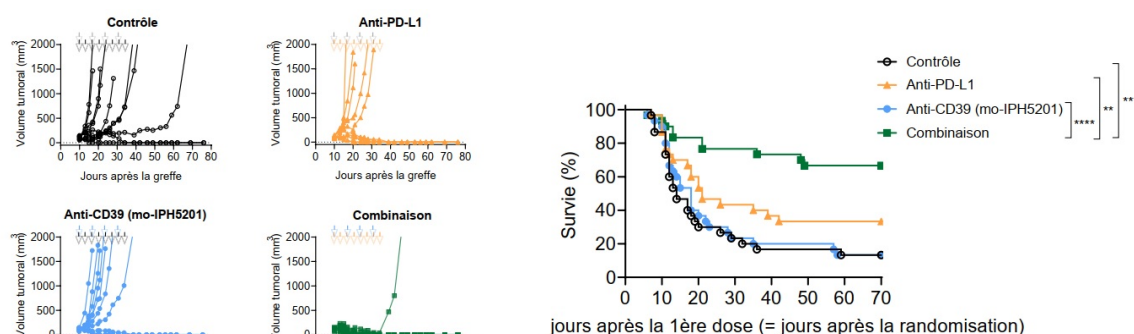
c. Développement Non Clinique

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.

Les souris déficientes en CD39 sont plus résistantes au développement de tumeurs métastatiques dans le poumon ou le foie après injection systémique de cellules tumorales syngéniques B16F10 ou MC38 (Sun, 2010). Les tumeurs B16F10 syngéniques sous-cutanées (SC) se développent également plus lentement chez les souris déficientes en CD39 (Jackson, 2007; Sun, 2013), ce qui entraîne une meilleure survie globale par rapport aux souris de type sauvage, et est corrélé avec une angiogenèse réduite et une meilleure fonction effectrice des cellules T infiltrant la tumeur chez les souris déficientes en CD39. En outre, la déficience en CD39 a renforcé l'activité antitumorale des anticorps bloquant PD-1, seuls et en association avec la chimiothérapie à l'oxaliplatine, chez des souris porteuses de tumeurs (Perrot, 2019).

Les études pré-cliniques réalisées chez Innate, ont démontré qu'IPH5201, anticorps monoclonal bloquant CD39, cible et inhibe efficacement l'activité de CD39 (forme soluble et membranaire), inverse la suppression des cellules T médiée par l'adénosine, et augmente l'activation des macrophages ATP-dépendants et des cellules dendritiques (indépendante de l'adénosine). IPH5201 agit en synergie avec un anticorps monoclonal bloquant CD73 pour restaurer l'activation des cellules T isolées de patients cancéreux in vitro.

Chez des souris porteuses de tumeurs murines syngéniques, souris knockin pour le CD39 humain, Innate Pharma a observé qu'une version murinisée d'IPH5201 renforçait les effets antitumoraux des inhibiteurs de PD-L1, comme le montre la figure ci-dessous. 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 (noir) un groupe traité par IPH5201 (version souris) (bleu), un groupe PD-L1 anti-souris (orange) et un groupe combinant PD-L1 et IPH5201 (vert). Le diagramme de droite illustre la survie au sein de ces quatre groupes de traitement.



Par conséquent, IPH5201 pourrait potentiellement présenter un profil d'efficacité favorable chez les patients atteints d'une maladie avancée ou métastatique dans certaines tumeurs solides, en combinaison avec durvalumab.

d. Essai clinique en cours

En octobre 2018, Innate Pharma et AstraZeneca sont entrées dans une collaboration de développement comprenant une option pour un co-développement et une co-commercialisation d'IPH5201. Dans le cadre de cette collaboration, le premier patient a été traité en mars 2020 dans un essai clinique de Phase 1 sponsorisé par AstraZeneca, évaluant IPH5201, un anticorps monoclonal bloquant CD39, chez des patients adultes présentant des tumeurs solides avancées. L'objectif de l'essai est d'évaluer IPH5201 en monothérapie et en combinaison avec durvalumab (anti-PD-L1) avec ou sans oleclumab (anticorps monoclonal anti-CD73). L'étude de Phase 1, est un essai ouvert et multicentrique en escalade de dose, qui évaluera la sécurité, la tolérance, l'activité antitumorale, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ainsi que le potentiel immunogénique d'IPH5201 seul, ou en combinaison avec le traitement anti-PD-L1 d'AstraZeneca, durvalumab, avec ou sans son anticorps monoclonal anti-CD73, oleclumab. L'actuel statut de l'essai est actif, ne recrutant pas.

e. Partenariat

En octobre 2018, Innate Pharma et AstraZeneca sont entrées dans une collaboration de développement comprenant une option pour un co-développement et une co-commercialisation d'IPH5201. Après le traitement du premier patient le 9 mars 2020, AstraZeneca a versé un paiement d'étape de 5 million de dollars à Innate conformément à l'accord de collaboration multi-termes de développement en oncologie d'Innate avec AstraZeneca d'octobre 2018. Innate a effectué un paiement d'étape de 2,7 millions d'euros à Orega Biotech SAS conformément à l'accord de licence d'Innate avec Orega Biotech SAS (voir la section 5.4).

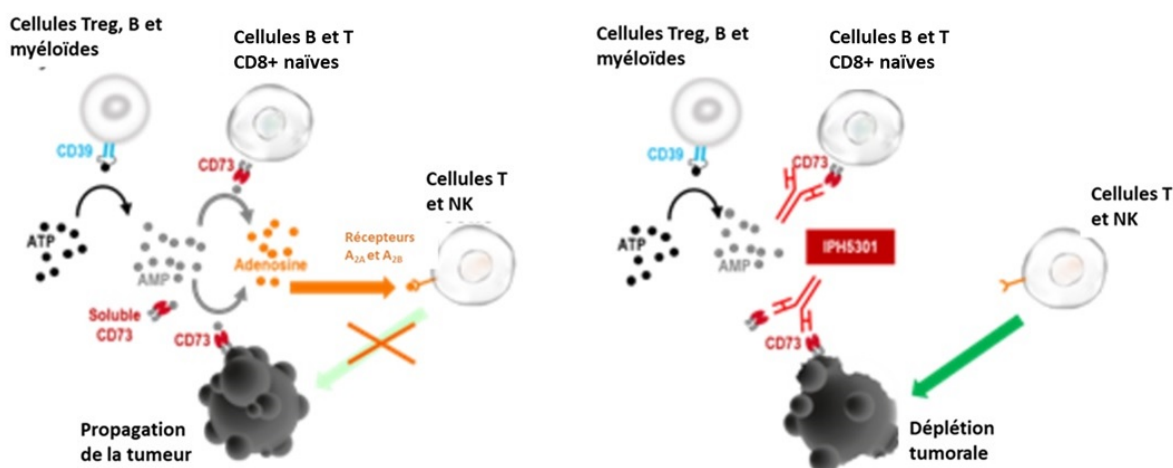
5.1.3.5. IPH5301, un anticorps anti-CD73 ciblant la voie adénosine immunosuppressive

a. Mécanisme et Rationnel

Cibler le métabolisme tumoral de l'adénosine est une stratégie thérapeutique émergente pour promouvoir l'immunité antitumorale (Di Virgilio et al, 2018, Leone et al, 2018, Vijayan, 2017). Dans le microenvironnement tumoral, l'ATP extracellulaire est libéré par les cellules mourantes et a une activité de stimulation immunitaire, favorisant l'activation des cellules présentatrices d'antigènes et une réponse immunitaire ultérieure (de Andrade Mello et al, 2017, Ghiringhelli et al, 2009). L'enzyme extracellulaire CD39 hydrolyse l'ATP en adénosine diphosphate (ADP) et en adénosine monophosphate (AMP) dans l'espace extracellulaire, et l'ectonucléotidase CD73 (NT5E, ecto-5' nucléotidase) métabolise ensuite l'AMP en adénosine (Allard, 2016). L'adénosine exerce des effets immunosuppresseurs sur les compartiments myéloïde et lymphoïde (de Andrade Mello et al., 2017). Dans les cellules T, l'adénosine inhibe l'activation des cellules T effectrices, provoque l'anergie des cellules T et favorise la multiplication des cellules T régulatrices (Ehrentraut et al, 2012; Romio et al, 2011; Zarek et al, 2008). Enfin, l'adénosine inhibe la lyse des cellules tumorales dépendante des cellules NK.

La Société développe IPH5301 (anti-CD73) comme thérapie anticancéreuse potentielle pour les patients atteints de maladies avancées ou métastatiques dans certaines tumeurs solides. IPH5301 est un anticorps monoclonal qui se lie sélectivement au CD73 (NT5E, ecto-5'-nucléotidase) humain membranaire et soluble et en inhibe l'activité.

IPH5301 inhibe l'hydrolyse médiée par CD73 de l'adénosine monophosphate (AMP) en adénosine. Il a été démontré que CD73 est exprimé par les cellules tumorales ainsi que par les cellules stromales, les cellules endothéliales, les lymphocytes B et T dans le microenvironnement tumoral, et qu'il joue un rôle important dans la promotion de l'immunosuppression par la voie de dégradation de l'AMP en adénosine. Par conséquent, l'inhibition de l'hydrolyse de l'AMP médiée par CD73 par IPH5301 a le potentiel de réduire la formation d'adénosine immunosuppressive, conduisant ainsi à une immunité antitumorale accrue dans de multiples types de tumeurs, comme le montre la figure ci-dessous.



b. Indication

Au sein du microenvironnement tumoral, CD73 est exprimé par les cellules tumorales ainsi que par les cellules stromales, endothéliales, les lymphocytes B et T (Allard et al, 2017). L'inhibition de l'activité enzymatique de CD73 par IPH5301 a le potentiel de réduire la formation de l'adénosine immunosuppressive, menant ainsi à une meilleure immunité anti-tumorale dans de multiples types de tumeurs.

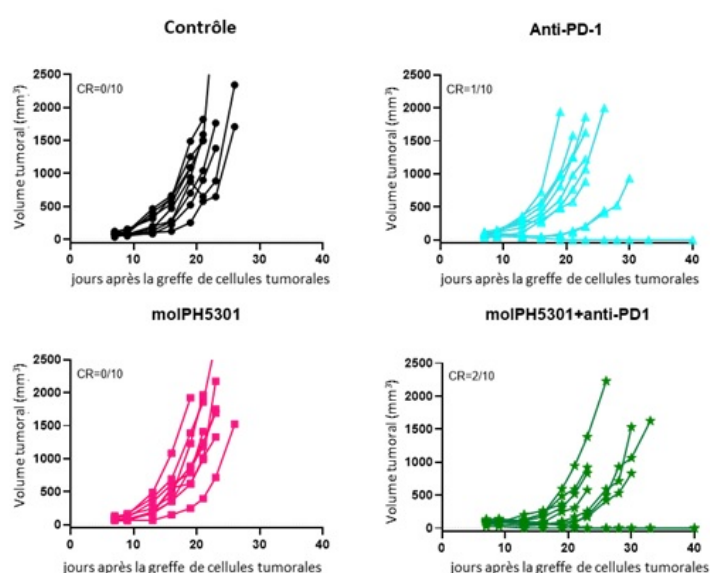
c. Développement Préclinique

Des études d'immunohistochimie de CD73 ont révélé que dans les cancers du sein, du pancréas et des ovaires, la grande majorité des patients exprimaient CD73 sur les cellules tumorales ou stromales (Wang et al; Oncotarget 2017, Innate Pharma data interne). En outre, l'expression élevée de CD73 dans les tumeurs a été associée à un mauvais pronostic dans divers types de cancer : cancer du poumon non à petites cellules, cancer de la prostate, CSTN, cancer ovarien, cancer colorectal et cancer gastrique (Inoue et al. 2017; Leclerc et al. 2016; Loi et al. 2013; Gaudreau et al. 2016; Wu et al. 2016; Lu et al. 2013).

Il a été démontré que les souris déficientes en CD73 présentent une résistance accrue à la croissance des tumeurs dérivées de diverses lignées cellulaires tumorales, ainsi qu'aux métastases (Stagg 2011). Ces souris sont également résistantes à l'induction de fibrosarcomes par le carcinogène 3-méthylcholanthrène (MCA), ainsi qu'à la croissance continue de tumeurs établies induites par le MCA (Stagg 2012). Les souris sauvages ont montré une diminution de la croissance tumorale et des métastases dans certains modèles lorsqu'elles ont reçu un anticorps anti-CD73 seul (Antonioli, 2016; Antonioli 2017). Le faible effet anti-tumoral des anticorps anti-CD73 dans les modèles de souris a été considérablement renforcé par la combinaison avec un inhibiteur de points de contrôle de type PD-1 ou un antagoniste des récepteurs de l'adénosine (Allard, 2013; Young, 2016).

La Société a publié des données précliniques qui confirment le bien-fondé du développement de IPH5301. IPH5301 a permis de bloquer l'activité enzymatique de CD73 exprimé à la surface des cellules et de la forme soluble de CD73. IPH5301 a été capable de restaurer efficacement la prolifération des cellules T inhibée par l'AMP in vitro. De plus, IPH5301 a été observé comme ayant une activité différenciée et supérieure par rapport aux anticorps de référence qui sont actuellement en développement clinique (Perrot, 2019).

Chez des souris porteuses de tumeurs murines syngéniques, souris knockin pour le gène CD73 humain, IPH5301 a renforcé les effets antitumoraux des inhibiteurs de PD-1, comme le montre la figure ci-dessous. Les quatre graphiques montrent les changements du volume de la tumeur au fil du temps en fonction du type de groupe de traitement, qui comprenait un groupe témoin (noir), un groupe IPH5301 (version souris) (rose), un groupe PD-1 anti-souris (bleu) et un groupe combinant PD-1 et IPH5301 (vert).



En conséquence, IPH5301 pourrait potentiellement présenter un profil d'efficacité favorable chez les patients atteints d'une maladie avancée ou métastatique dans certaines tumeurs solides, y compris en tant que candidat pour des traitements combinés avec la chimiothérapie ou des agents thérapeutiques immunologiques.

Comme preuve supplémentaire du rôle négatif de CD73 dans la réponse antitumorale, Loi et al., 2013, ont examiné les données d'expression génétique de 6 000 patientes atteintes d'un cancer du sein et ont constaté qu'une expression élevée de CD73 était associée à un mauvais pronostic dans le cancer du sein triple négatif, tout comme l'association entre une expression génétique élevée de CD73 et un traitement pré-chirurgical avec une anthracycline, la chimiothérapie standard. Chez les souris inoculées avec la lignée cellulaire syngénique de tumeur mammaire 4T1.2, la combinaison d'un anticorps anti-CD73 et de doxorubicine (une anthracycline) a entraîné une plus grande réduction du volume de la tumeur et une augmentation de la survie des souris que l'un ou l'autre traitement seul.

Dans les tumeurs mammaires HER2-positives, il a été démontré qu'une forte expression de CD73 favorisait la résistance au trastuzumab. En outre, il a été démontré que le ciblage de CD73 améliorait l'efficacité du traitement par une thérapie anti-HER2 (Turcotte, 2017). D'autre part, il a été démontré que plusieurs agents chimiothérapeutiques, notamment les taxanes, les anthracyclines et les sels de platine, augmentent la libération d'ATP (Martins et Tesniere, 2009) ; (Martins et Wang, 2014).

Pris ensemble, ces résultats précliniques indiquent que le blocage de CD73 avec IPH5301 a également le potentiel d'améliorer l'activité antitumorale observée non seulement avec l'immunothérapie PD1, mais aussi avec la chimiothérapie et le trastuzumab.

d. Essai clinique en cours

En décembre 2021, La Société a lancé un essai clinique indépendant de Phase 1 avec IPH5301 en collaboration avec l'Institut Paoli-Calmettes. CHANCES-IPC 2021-008 (NCT05143970) est une étude européenne de Phase 1, multicentrique, « First In Human », évaluant un anti-CD73, IPH5301 dans le cancer avancé et/ou métastatique. L'essai sera mené en deux parties.

La partie I - Une escalade de dose vise à identifier la dose maximale tolérée (DMT) de IPH5301 en monothérapie et la dose recommandée en Phase 2 (DRP2) pour les essais futurs. Dans la partie II- extension de la cohorte, un total de 12 patients atteints de cancer HER2+, respectivement six patients atteints de cancer du sein et six patients atteints de cancer gastrique, doit être recruté pour sélectionner une dose d'IPH5301 en combinaison avec la chimiothérapie et le trastuzumab, dose recommandée pour une évaluation d'efficacité dans de futurs. En mars 2022, l'Institut Paoli-Calmettes a annoncé que le premier patient a été traité.

5.1.3.6. IPH6101, NK Cell Engagers

a. Mécanisme

IPH6101/SAR443579 est le premier *NK cell engager* (NKCE) basé sur NKp46/CD16, ciblant CD123, utilisant le format d'anticorps multi-spécifiques propriétaire d'Innate, ANKET. Il a montré une activité anti-tumorale dans des modèles précliniques, dont des données encourageantes de pharmacocinétique, de pharmacodynamie et de tolérance dans des études préliminaires chez les primates, conduisant à sa sélection en tant que candidat-médicament. Il fait partie de l'accord de collaboration et de licence précédemment communiqué avec Sanofi, selon lequel les sociétés collaborent dans le but d'appliquer la technologie propriétaire d'Innate au développement de nouveaux formats d'anticorps multisécifiques recrutant les cellules NK contre les cellules tumorales via leurs récepteurs activateurs NKp46 et CD16. Il a été montré que plusieurs thérapies à base de cellules NK induisaient des réponses antitumorales, sans les complications fréquemment associées aux thérapies à base de cellules T, telles que le syndrome de libération de cytokines ou une neurotoxicité.

b. Indication et Rationnel

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est la leucémie aiguë la plus fréquente chez les adultes. Elle touche principalement les patients âgés, l'âge médian étant au moment du diagnostic de 65 à 70 ans. La LAM est un cancer hétérogène caractérisé par l'expansion clonale de précurseurs myéloïdes dans la moelle osseuse (MO) et le sang périphérique. Malgré les progrès significatifs réalisés dans la prise en charge des patients atteints de

LAM au cours de la dernière décennie, il existe toujours un besoin médical non satisfait dans ce domaine, car jusqu'à 50 % des patients rechutent après la chimiothérapie initiale, et le pronostic des patients les plus âgés reste mauvais.

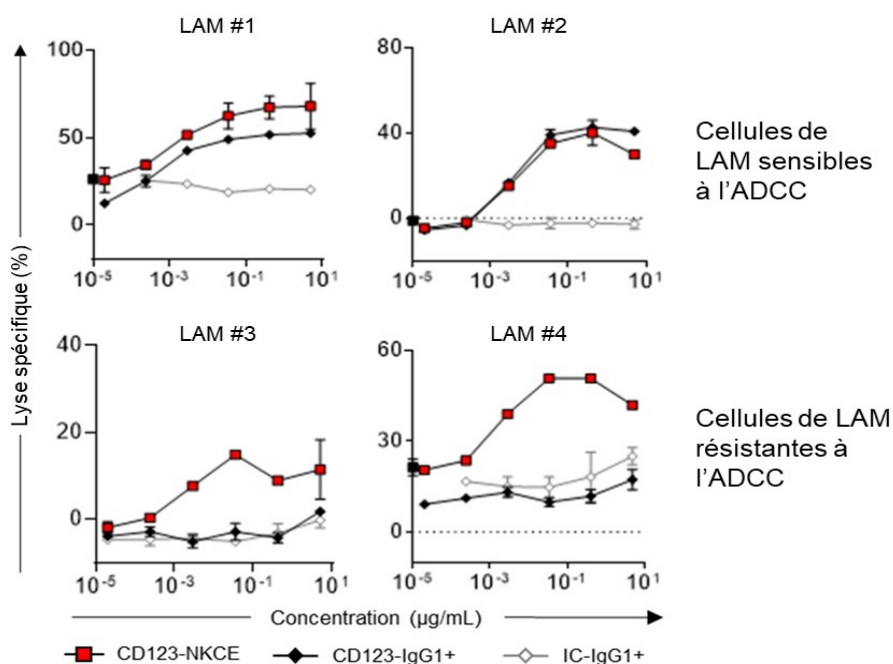
Les anticorps cytotoxiques ciblant CD123 ont montré une activité anti-leucémique limitée dans plusieurs essais cliniques, même lorsqu'ils étaient testés sous la forme d'anticorps Fc conçus spécifiquement pour augmenter la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. En revanche, les molécules engageant les cellules T et les thérapies avec des cellules CAR-T ont une certaine efficacité clinique, mais sont également hautement toxiques, ce qui confirme la nécessité d'autres approches ciblées pour le traitement de la LAM. Les thérapies basées sur les cellules NK pourraient offrir de nouvelles perspectives de traitement et une alternative plus sûre pour cibler les cellules tumorales dans ce contexte.

c. Développement Préclinique

Dans ses études précliniques, l'équipe a cherché à savoir si la technologie NKCE basée sur NKp46 pouvait offrir une activité antitumorale plus efficace que les anticorps IgG ordinaires pour le traitement de la LAM, en générant une molécule NKCE ciblant CD123. L'équipe a évalué l'activité antitumorale ex vivo de cette molécule, en la comparant à un anticorps IgG1 ordinaire dérivé du clone 7G3 (CD123-IgG1+) avec un domaine Fc modifié pour améliorer l'ADCC.

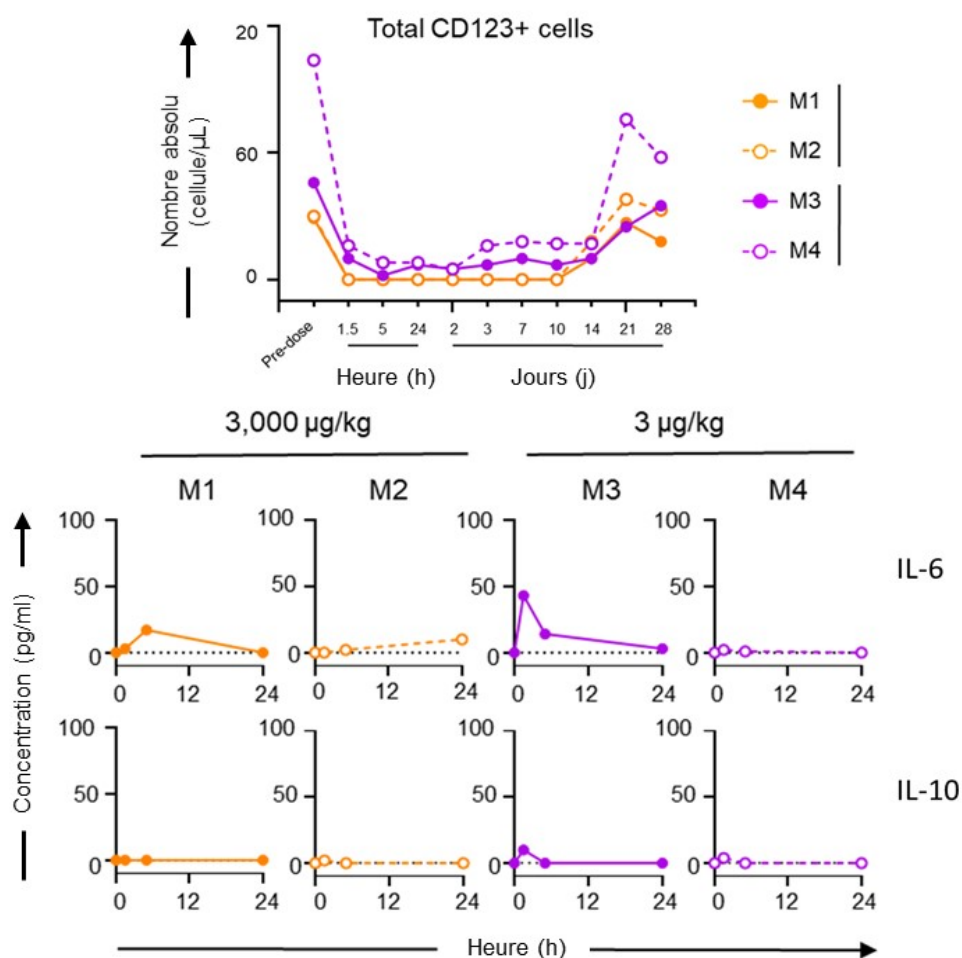
La destruction par l'anticorps anti-CD123 des cellules tumorales de patients atteints de LAM (AML#1 à AML#4) a été évaluée ex vivo avec des cellules NK de donneurs sains comme effecteurs. L'anticorps anti-CD123 (CD123-IgG1+) a permis de tuer les cellules tumorales sur la moitié des échantillons de patients (AML#1 et 2) mais était très faiblement actif contre les cellules tumorales de l'autre moitié des échantillons primaires (AML#3 à 4). Les échantillons de patients ont donc pu être séparés en deux groupes distincts : CD123-IgG1+-répondeurs et CD123-IgG1+-non-répondeurs.

L'équipe a observé que le CD123-ANKET tri-fonctionnel présentait une activité de destruction de toutes les cellules malignes primaires de LAM, favorisant une activité antitumorale significative dans les échantillons CD123-IgG1+-non-répondeurs de patients atteints de LAM contre lesquels l'anticorps cytotoxique anti-CD123 classique était complètement inactif.



Le niveau très faible de libération de cytokines pro-inflammatoires après le traitement des PBMC humaines avec un NKCE in vitro (données non montrées) a été confirmée in vivo, dans des études pharmacocinétiques (PK), pharmacodynamiques (PD) et toxicologiques réalisées chez des primates non humains (NHPs).

L'équipe a évalué la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du CD123-NKCE administré par une seule injection i.v. sur une heure d'une dose élevée (3 mg/kg) ou faible (3 µg/kg) chez des singes cynomolgus mâles (2 animaux pour chaque doses de 3 mg/kg et de 3 µg/kg). Le traitement avec CD123-NKCE a favorisé une déplétion soutenue et complète des cellules CD123+ dans le sang de tous les singes, pendant plus de 10 jours, avec à la fois les doses de 3 mg/kg et de 3 µg/kg, et seulement de très petites quantités (< 50 pg/mL) de cytokines pro-inflammatoires IL-6 et IL-10 libérées sans aucun signe clinique associé.



d. Essai clinique en cours

IPH6101/SAR443579 est actuellement évalué dans un essai clinique de Phase 1/2 (NCT05086315) chez des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë récidivante ou réfractaire (LMA R/R), de leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B (LLA-B) ou de syndrome myélodysplasique à haut risque (SMR-SM). Innate Pharma a annoncé que le premier patient a été traité le 16 décembre 2021.

L'objectif de l'étude en escalade de dose et en extension de dose, qui est sponsorisée par Sanofi, est d'évaluer la sécurité, la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et l'activité clinique initiale de IPH6101/SAR443579, l'actif principal ANKET d'Innate, dans diverses tumeurs hématologiques malignes exprimant CD123.

e. Partenariat

i. Sanofi

Selon les termes de l'accord de licence, Sanofi est responsable du développement, de la fabrication et de la commercialisation des produits résultant de la collaboration. Innate Pharma 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 allant d'un pourcentage *mid to high single-digit*.

5.1.3.7. Plateforme ANKET

a. Vue d'ensemble

Les anticorps monoclonaux 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 d'un côté du BiTE, et un antigène tumoral de l'autre. 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 multispécifiques 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.

ANKET (Antibody-based NK cell Engager Therapeutics) est la plateforme propriétaire d'Innate permettant de développer une nouvelle génération de NK cell engagers multi-spécifiques pour traiter certains types de cancer.

Cette technologie polyvalente permet de créer une nouvelle classe entière de molécules induisant une immunité synthétique contre le cancer. En plus d'exploiter leurs fonctions anti-tumorales, cette technologie permet de donner un signal de prolifération et d'activation ciblé aux cellules NK.

La dernière innovation d'Innate, une molécule ANKET tétra-spécifique, est la première technologie NK cell engager à cibler les récepteurs activateurs (NKp46 et CD16), un antigène tumoral et le récepteur de l'interleukin 2 (par un IL 2 variant, IL-2v) via une même molécule. Cette innovation complète la technologie propriétaire de NK cell engagers tri-spécifiques qui a démontré une puissante activation des cellules NK, une cytotoxicité et un contrôle efficace de la croissance tumorale dans des modèles précliniques.

Dans la mesure où NKp46 est exprimée sur toutes les cellules NK ainsi que conservée sur les cellules NK infiltrant la tumeur, et où les cellules NK ne sont pas soupçonnées de produire une tempête cytokinique, les molécules ANKET pourraient surmonter les limitations des anticorps induisant l'ADCC et des engageurs de cellules T.

b. Molécules tétra-spécifique ANKET : la dernière innovation d'Innate

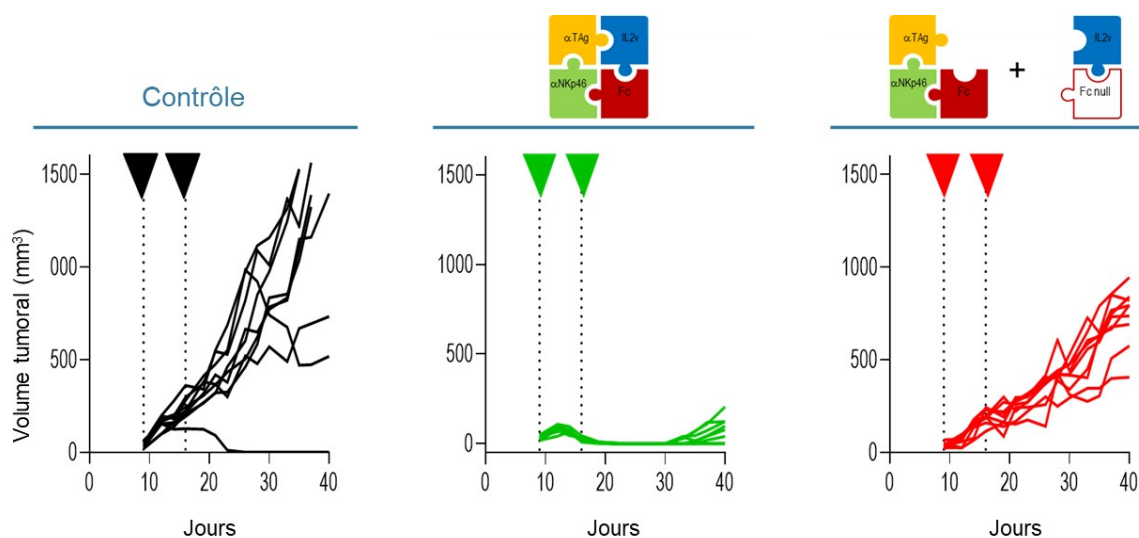
i. Rationnel

L'interleukine-2 (IL-2) est une cytokine aux fonctions pléiotropiques dans les réponses immunitaires innées et adaptatives. L'IL-2 à forte dose a été l'une des premières immunothérapies à être approuvée pour le cancer, mais son utilisation a été freinée par sa toxicité élevée et son efficacité limitée sur un sous-ensemble restreint de patients, en partie en raison de son action activatrice sur les Tregs immunosuppresseurs. L'IL-2 peut se lier à un récepteur dimérique composé de l'IL-2R β (CD122) et du récepteur commun de la chaîne gamma des cytokines (γ_c , CD132), exprimé sur les cellules NK, avec une affinité intermédiaire, ou à un récepteur trimérique comprenant l'IL-2R α (CD25), avec une affinité élevée. Le récepteur dimérique CD122-CD132 se trouve principalement sur les cellules T CD8+ mémoire et les cellules NK, tandis que le récepteur trimérique CD122-CD132-CD25 se trouve principalement sur les cellules T régulatrices (Treg) à l'état stable.

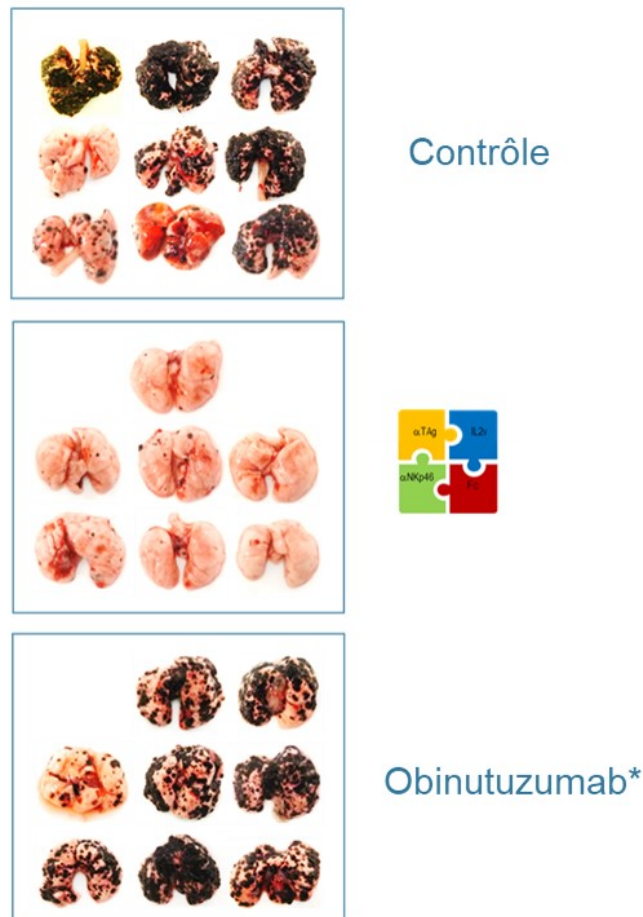
Innate a développé une variante d'IL-2 (IL2v) avec des mutations ponctuelles qui empêche sa liaison à CD25, dans le but de limiter son interaction avec les Treg mais de conserver sa capacité d'activation et de prolifération pour les cellules NK et les T-CD8. En combinant ce développement avec la plateforme propriétaire polyvalente d'engagement des cellules NK ANKET, Innate a développé un nouveau format tétra-spécifique innovant engageant deux récepteurs d'activation des cellules NK (NKp46 et CD16), un récepteur de cytokine (IL-2Rb) avec l'IL2v et un antigène tumoral via une seule molécule.

ii. Données précliniques

La Société a testé sa molécule ANKET tétra-spécifique sur des cellules de lymphomes B CD20+ greffés par voie sous-cutanée dans des souris immunodéprimées dépourvues de cellules B et T mais conservant l'activité des cellules NK. Avec deux injections, la molécule ANKET tétra-spécifique d'Innate Pharma a généré une forte régression tumorale et contrôlé la croissance tumorale jusqu'à 30 jours après le traitement, alors que l'injection d'une molécule tri-spécifique et de l'IL2v séparément ne provoque qu'un contrôle mineur, ce qui démontre l'avantage de combiner les quatre parties en une seule molécule.



Lorsque la Société a testé son format ANKET tétra-spécifique dans des modèles de mélanome basés sur des cellules tumorales B16F10 exprimant l'antigène CD20 humain injecté par voie i.v., les tumeurs ont été contrôlées très efficacement, confirmant sa puissante activité antitumorale, alors que l'obinituzumab anti-CD20 commercial n'a pas permis de contrôler efficacement les tumeurs.



c. Portefeuille ANKET

Innate possède un solide portefeuille ANKET avec trois molécules ANKET tri-spécifiques, deux en partenariat avec Sanofi (IPH6101/SAR443579, à un stade clinique et IPH64, préclinique) et un actif préclinique sous option avec AstraZeneca (IPH62). Une molécule tétra-spécifique propriétaire est en cours de développement par Innate, IPH65, avançant vers l'IND.

5.1.3.8. Programmes précliniques supplémentaires

Innate Pharma dispose d'un solide portefeuille de candidats médicaments précliniques supplémentaires. Au sein du portefeuille préclinique supplémentaire de la Société, quatre programmes sont en cours de développement dans le cadre d'un accord d'option avec AstraZeneca, dont IPH43, un conjugué anticorps-médicament anti-MICA/B, IPH26, un programme d'anticorps anti-Siglec-9, et un autre programme avec une cible non divulguée, IPH25, un inhibiteur de point de contrôle. Elle développe également d'autres programmes tels que IPH45.

5.1.3.9. Prochaines étapes

Principaux catalyseurs au cours des 2 prochaines années



2 0 2 2 Publications de données • Monalizumab NeoCOAST Ph2 CPNPC (AstraZeneca) AACR • Données Lacutamab Phase 2 MF (préliminaires) S2 • Données Lacutamab Phase 2 SS (préliminaires) S2	Progression Clinique • Début de l'essai de Phase 3 Monalizumab PACIFIC-9 CPNPC (AstraZeneca) • Début de l'essai de Phase 2 Monalizumab NeoCOAST-2 (AstraZeneca) • Début de l'essai de Phase 1b Lacutamab r/r LTP mono • Début de l'essai de Phase 2 Lacutamab r/r LTP combo (IST) • Prochaine étape pour IPH5201 (CD39) (AstraZeneca) • Début de l'essai de Phase 1 IPH5301 (CD73) (IST) • Avancé du tétraspécifique IPH65 ANKET™ vers l'IND
2 0 2 3 Publications de données • Données Lacutamab Phase 2 MF (finales) • Données Lacutamab Phase 2 SS (finales) • Données Lacutamab LTP (préliminaires) • Données IPH5201 (CD39) Phase 1 (AstraZeneca)	Progression Clinique • Prochaines étapes LTP pour Lacutamab • Dépôt de la demande d'IND du tétraspécifique IPH65 ANKET™

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

En octobre 2018, Innate Pharma a conclu un troisième accord avec AstraZeneca relatif à la licence de Lumoxiti (l'« Accord Lumoxiti »).

Un paiement initial à AstraZeneca, de 50 millions de dollars a été effectué dans le cadre de cet accord en janvier 2019. En vertu de l'Accord Lumoxiti, la Société a obtenu une licence exclusive en vertu de certains brevets et savoir-faire d'AstraZeneca pour développer, fabriquer et commercialiser Lumoxiti pour toutes les utilisations chez l'homme et l'animal aux États-Unis, dans l'Union européenne et en Suisse. 15 millions de dollars ont été versés à AstraZeneca lors du dépôt du BLA en Europe.

En outre, l'Accord Lumoxiti prévoyait une fabrication et un approvisionnement exclusifs de Lumoxiti par AstraZeneca dans le cadre de sa commercialisation aux États-Unis, dans l'Union européenne, au Royaume-Uni et en Suisse. En décembre 2020, la Société a exercé son droit de résiliation en envoyant un avis de résiliation de l'Accord Lumoxiti à AstraZeneca.

Suite à la décision d'Innate de résilier l'Accord Lumoxiti en décembre 2020, un accord sur l'arrêt et la transition a été discuté et exécuté, avec effet le 30 juin 2021. Cet accord met fin à l'Accord Lumoxiti ainsi qu'aux autres accords liés à Lumoxiti (y compris l'accord d'approvisionnement, l'accord de qualité et d'autres accords connexes) et organise le transfert de l'autorisation de mise sur le marché américain et la distribution de Lumoxiti à AstraZeneca. En vertu de l'accord de résiliation et de transition, Innate et AstraZeneca ont notifié à la FDA que l'autorisation de mise sur le marché américain devrait être transférée à AstraZeneca à partir du 1er octobre 2021. La FDA a effectivement transféré le BLA à AstraZeneca le 8 février 2022. AstraZeneca a remboursé Innate pour tous les coûts et dépenses liés à Lumoxiti et a bénéficié des ventes nettes. Dans l'annonce des résultats de l'année 2020, la Société a fait état d'un passif éventuel allant jusqu'à 12,8 millions de dollars dans ses états financiers consolidés, qui était lié à la répartition de certains coûts de fabrication. Dans le cadre de l'accord de résiliation et de transition, les parties ont convenu de partager ces coûts de fabrication, et Innate paiera 6,2 millions de dollars le 30 avril 2022.

5.1.4. Matières premières et approvisionnement

La Société dépend de tiers spécialisés, qui sont assujettis aux exigences et aux réglementations Good Manufacturing Practice (« GMP »), pour la fourniture et le contrôle des divers matériaux de production. La Société ne dispose d'aucune capacité de fabrication et de contrôle interne. Innate Pharma se procure ses produits candidat-médicaments pour ses programmes précliniques sur commande. La Société mettra en place des contrats d'approvisionnement à long terme pour ses candidat-médicaments en phase de développement clinique, notamment pour l'approvisionnement dont elle aura besoin pour un essai pivot, et pour un produit en phase de commercialisation. La Société considère qu'elle bénéficie des prix du marché. 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.

5.2. PRINCIPAUX MARCHES ET 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, lacutamab, 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), Foltyn (pralatrexate) et Istodax (romidepsine) ont tous été approuvés par la FDA. Aucun de ces traitements n'a toutefois été approuvé par l'EMA.

Concernant monalizumab, un nouvel inhibiteur ciblant deux points de contrôle, d'autres anti-NKG2A ont commencé à être évalués dans des essais cliniques et plusieurs sociétés pharmaceutiques commercialisent et développent des traitements pour le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer épidermoïde de la tête et du cou ou le cancer colorectal MSS. Un essai de Phase 1/2 évalue BMS-986315 (Bristol-Myers Squibb) en monothérapie ou en association avec nivolumab ou cetuximab chez des patients atteints de tumeurs solides. Une étude de Phase 1 évalue S095029 (Servier) en monothérapie ou en association avec un anti-PD-1 chez des patients atteints de tumeurs solides, avec des cohortes d'expansion de dose qui ajoutent un anti-HER2 ou un anti-EGFR au doublet. Exelis et Invenra ont établi une collaboration pour développer un marqueur bispécifique qui marque PD-L1 et NKG2A et qui est au stade préclinique. Imfinzi (durvalumab), commercialisé par AstraZeneca, est approuvé pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules de stade III non opérable après une chimiothérapie à base de platine et une radiothérapie simultanées. Pour le cancer épidermoïde de la tête et du cou, 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.

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 dans le domaine de l'inflammation, y compris COVID-19, comme InflaRx N.V et Chemocentryx. De nombreuses sociétés sont actives dans la voie adénosine, ciblant CD73, CD39 ou les récepteurs d'adénosine. Par exemple, AstraZeneca et I-Mab Biopharma US Limited ont chacun des candidats-médicaments anti-CD73 en Phase 2, et plusieurs autres sociétés de biotechnologie sont actives dans le domaine de l'adénosine, notamment Trishula Therapeutics, Inc., Novartis Pharmaceuticals, Corvus Pharmaceuticals, Inc., Gilead Sciences, 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.).

5.3. STRATEGIE ET OBJECTIFS

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 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 les suivants :

- **Créer de la valeur à court terme avec lacutamab, le candidat-médicament propriétaire d'Innate.**
 - Exécuter le développement clinique de son candidat-médicament propriétaire, lacutamab, pour le traitement des patients présentant un lymphome T cutané, syndrome de Sézary ou mycosis fongoïde, ou un lymphome T périphérique.
- **Faire progresser le portefeuille de R&D d'Innate innovant**
 - 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.
 - Développer son portefeuille de produits exclusifs, y compris la nouvelle génération de molécule engageant les cellules NK (NKCE) à travers sa plateforme propriétaire ANKET.
- **Construire une entreprise pérenne.**
 - 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 5,4 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.
 - Investir dans le programme clinique en cours de monalizumab :
 - Pour le traitement du cancer épidermoïde de la tête et du cou , Notamment l'étude de Phase 3 en cours INTERLINK-1
 - Pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules.
 - 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.

5.4 DEGRE DE DEPENDANCE A L'EGARD DES BREVETS, LICENCES OU CONTRATS

Collaborations stratégiques et accord de licence

5.4.1. AstraZeneca

5.4.1.1. 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.

5.4.1.2. 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 3 des produits sous licence afin de recevoir 50 % des bénéfices en Europe.

Le 31 juillet 2019, la Société a informé AstraZeneca de sa décision de cofinancer le futur programme de développement clinique de Phase 3 de monalizumab. En octobre 2020, Le traitement du premier patient dans la première étude de Phase 3 a déclenché un paiement d'étape de 50 millions de dollars d'AstraZeneca à Innate. En septembre 2021, AstraZeneca, sur la base des données de l'essai randomisé de Phase 2 chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade III non opérable, présentées au congrès de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO), a annoncé son intention de lancer un essai de Phase 3 pour les combinaisons de monalizumab ou oleclumab avec durvalumab chez des patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules de stade III non opérable qui n'ont pas progressé après une chimioradiothérapie simultanée.

Par ailleurs, AstraZeneca a également annoncé le démarrage de NeoCOAST-2, un essai de Phase 2 comprenant un bras évaluant la combinaison de monalizumab avec durvalumab plus une chimiothérapie dans le cancer du poumon non à petites cellules opérable à un stade précoce. 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 875 millions de dollars au total lors de l'atteinte de certaines étapes de développement et réglementaires (450 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. De plus, 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.

5.4.2. Accord d'Option CD39 de 2018

En octobre 2018, la Société a conclu 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. 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.

Suite au traitement du premier patient le 9 mars 2020 et en vertu de l'accord multi-produits signé entre les deux sociétés en octobre 2018, AstraZeneca a versé un paiement d'étape de 5 millions de dollars à la Société. Aux termes de l'Accord d'Option CD39 de 2018, AstraZeneca est tenue de verser à la Société jusqu'à 5 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 3 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.

5.4.3. Accord d'Option sur Programmes Futurs de 2018

En octobre 2018, la Société a conclu un autre accord d'option avec AstraZeneca, portant sur quatre programmes précliniques (l'« Accord d'Option sur Programmes Futurs de 2018 »). Elle a reçu un paiement initial de 20 millions de dollars à la signature. 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.

5.4.4. Accord de Licence sur Lumoxiti

En octobre 2018, la Société a conclu un troisième accord avec AstraZeneca. Il s'agit d'un accord de licence de Lumoxiti (l'« Accord sur Lumoxiti »).

La Société a effectué un paiement initial de 50 millions de dollars à AstraZeneca dans le cadre de cet accord en janvier 2019. 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. 15 millions de dollars ont été versés à AstraZeneca lors du dépôt de la demande d'AMM en Europe.

De plus, conformément à l'Accord sur Lumoxiti, la Société a conclu en décembre 2019 un accord d'approvisionnement avec AstraZeneca pour assurer l'approvisionnement de Lumoxiti pour la vente aux États-Unis, dans l'Union européenne, le Royaume-Uni et en Suisse.

En décembre 2020, la Société a exercé sa faculté de résiliation en envoyant une lettre de résiliation de l'Accord Lumoxiti à AstraZeneca.

Accord de résiliation et de transition avec Lumoxiti

Suite à la décision d'Innate de résilier l'accord Lumoxiti et à la notification de résiliation envoyée en décembre 2020, un accord de résiliation et de transition a été discuté et exécuté, avec effet au 30 juin 2021, résiliant l'accord Lumoxiti ainsi que les accords liés à Lumoxiti (y compris l'accord de fourniture, l'accord de qualité et d'autres accords connexes) et organisant le transfert de l'autorisation de mise sur le marché américain et la distribution de Lumoxiti à AstraZeneca. L'autorisation de mise sur le marché a été effectivement transférée à AstraZeneca par la FDA le 8 février 2022. AstraZeneca a remboursé Innate pour tous les coûts et dépenses liés à Lumoxiti et a bénéficié des ventes nettes. Dans le cadre de la communication de ses résultats annuels 2020, la Société avait communiqué sur un passif éventuel estimé à un maximum de 12,8 millions de dollars dans ses états financiers consolidés, lié au partage de certains coûts de fabrication. Dans le cadre de l'accord de résiliation et de transition, les parties ont convenu de partager ces coûts de fabrication, et Innate paiera 6,2 millions de dollars le 30 avril 2022.

5.4.5. 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*.

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.

5.4.6. Accord de Licence avec Novo Nordisk pour avdoralimab

En juillet 2017, la Société a conclu un accord de licence exclusive avec Novo Nordisk A/S portant sur avdoralimab (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 369 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.

En 2020, la Société a effectué un paiement à Novo Nordisk A/S de 1 million d'euros dans le cadre de l'accord Novo de 2017, couvert par le financement de la BPI, en raison du début d'un essai clinique de Phase 2 de l'avdoralimab chez les patients COVID-19 atteints de pneumonie sévère. En juillet 2021, sur la base des résultats de l'essai clinique de Phase 2 d'avdoralimab chez les patients atteints d'une pneumonie sévère due au COVID-19 qui n'a atteint ses objectifs principaux dans aucune des trois cohortes de l'étude, la Société a décidé de cesser d'explorer avdoralimab dans la COVID-19.

5.4.7. 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*.

Le 5 janvier 2021, la Société a annoncé que Sanofi a pris la décision de faire progresser IPH6101/SAR443579 vers les études précliniques réglementaires visant l'étude d'un nouveau médicament expérimental. IPH6101/SAR443579 est un anticorps multispécifique engageant les cellules NK (NKCE) via leur récepteur activateur NKp46 et utilisant le format d'anticorps multispécifique propriétaire d'Innate. La décision a déclenché un paiement d'étape de 7 millions d'euros de Sanofi à Innate. Sanofi sera responsable du développement, de la fabrication et de la commercialisation d'IPH6101/SAR443579. En janvier 2021, une étude de toxicologie selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire a été initiée pour le programme IPH6101/SAR443579. En décembre 2021, Innate a annoncé que le premier patient a été traité dans un essai clinique de Phase 1/2 évaluant IPH6101/SAR443579 chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire (LAM R/R), de leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B (LAL de type B) ou d'un syndrome myélodysplasique de haut risque (SMD-HR). Le début de l'essai a déclenché un paiement d'étape, partie des 400,0 millions d'euros mentionnés ci-dessus. Innate a reçu 3,0 millions d'euros de Sanofi suite à l'initiation d'une étude GLP-tox et au lancement du premier essai clinique de phase 1 chez l'homme dans la LAM R/R avec IPH6101/SAR443579, respectivement en janvier et décembre 2021.

5.4.8. 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 du programme anti-CD39 et de l'accord de collaboration et d'option portant sur IPH5201, signé le 22 octobre 2018 avec AstraZeneca. Suite au traitement du premier patient le 9 mars 2020, dans l'essai clinique de Phase 1 de IPH5201, et en vertu de l'accord multi-produits signé entre les deux sociétés en octobre 2018, AstraZeneca a versé un paiement d'étape de 5 millions de dollars à Innate. Conformément à l'accord de licence exclusive entre Innate et Orega Biotech SAS, la Société versera un paiement d'étape de 2,7 millions d'euros à Orega Biotech SAS.

Orega Biotech SAS revendiquait la propriété conjointe de certains brevets concernant IPH5201. La Société et Orega Biotech ont résolu ce différend dans le cadre d'une procédure d'arbitrage, dont la décision a été rendue en décembre 2021. Suite à cette décision la Société sera tenue de verser un pourcentage *low-teen* des revenus de sous-licences que la Société percevra conformément à son accord avec AstraZeneca concernant IPH5201. Suite à cette décision d'arbitrage, la Société a versé en janvier 2022 un montant de 0,4 millions d'euros complémentaire à Orega.

La Société pourrait également être tenue de verser à Orega Biotech jusqu'à 48,8 millions d'euros au regard de la réalisation de certaines étapes de développement et réglementaires.

5.4.9. Prêts bancaires

Innate a obtenu un financement non dilutif de 28,7 millions d'euros sous la forme de deux Prêts Garantis par l'Etat (« PGE ») auprès de la Société Générale et de BNP Paribas.

Ces deux prêts ont une maturité initiale d'un an avec une option d'extension jusqu'à cinq ans. Ils sont garantis à hauteur de 90% par l'État Français dans le cadre d'un dispositif mis en place pour soutenir les entreprises face à la crise sanitaire de COVID-19.

5.4.10. 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 ses 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 3.6 « Risques liés aux droits de propriété intellectuelle » de la Section 3 « Facteurs de risque » du présent document d'enregistrement universel.

5.4.10.1. 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.

a. Monalizumab (IPH2201)/Anti-NKG2A

Au 31 décembre 2021, 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.

b. Lacutamab (IPH4102)/Anti-KIR3DL2

Au 31 décembre 2021, les principaux droits de propriété intellectuelle liés à lacutamab 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 de lacutamab, 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.

c. Avdoralimab (IPH5401)/Anti-C5aR

Au 31 décembre 2021, les principaux droits de propriété intellectuelle liés à avdoralimab 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'avdoralimab. 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.

d. IPH5201/Anti-CD39

Au 31 décembre 2021, 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, une demande internationale en vertu du Traité de coopération en matière de brevets (PCT), et des demandes de brevets équivalents déposées dans certains autres pays. 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.

e. IPH5301/Anti-CD73

Au 31 décembre 2021, les principaux droits de propriété intellectuelle liés à IPH5301 appartiennent à Innate Pharma exclusivement et comprennent une demande de brevet non provisoire aux États-Unis, une demande de brevet européen et d'autres demandes de brevet dans certains autres pays. Si un brevet dirigé vers IPH5301 est délivré à partir de cette demande de brevet américain, il aura une date d'expiration légale en 2040, sans tenir compte de l'ajustement de la durée du brevet ou de toute extension potentielle de la durée du brevet.

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.

f. Marques déposées

La Société détient la marque INNATE PHARMA aux États-Unis, en Australie et en Europe (marque de l'UE) et la marque INNATE en Europe (marque de l'UE). Elle possède également des dépôts et des enregistrements pour la marque ANKET respectivement aux États-Unis et en Europe (marque communautaire européenne).

5.5. INVESTISSEMENTS

5.5.1. Investissements importants

L'organisation choisie par la Société fait largement appel à la sous-traitance pour ses activités de recherche et développement, et notamment de production. De ce fait, les investissements en actifs corporels sont, historiquement, relativement faibles en valeur comparés aux dépenses de recherche et développement, excepté en ce qui concerne son siège social, acquis et rénové en 2008 (voir paragraphe « Financement par l'emprunt » du paragraphe [8.1](#) « Information sur les capitaux de la Société, liquidités et sources de financement » de la [section 8](#) « Trésorerie et capitaux » du présent document d'enregistrement universel).

L'exercice par AstraZeneca de l'option d'exclusivité en octobre 2018 (voir note 1.6.4) a déclenché l'exigibilité d'un second et dernier complément de prix de 15,0 millions d'USD (13,1 millions d'euros), qui a été comptabilisé en dette à la clôture de l'exercice 2018.

En 2016, la Société a acquis les droits d'un anticorps anti-CD39 auprès de la société Orega Biotech. Les montants correspondant au montant initial et aux paiements d'étape suivants ont été comptabilisés en immobilisations incorporelles. Les critères de déclenchement des premiers paiements d'étape prévus au

contrat ont été constatés en janvier et décembre 2018. En conséquence, les montants de ces paiements d'étape ont été payés à Orega Biotech et comptabilisés en actif incorporel en supplément du montant du paiement initial. L'accord de collaboration et d'option signé avec AstraZeneca le 22 octobre 2018 a conduit la Société à reconnaître le transfert de contrôle progressif d'une obligation de performance unique comprenant une option d'achat sur une licence et une obligation de travaux. 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 IPH5201. Ce versement a été réalisé en juin 2019 et comptabilisé comme une augmentation de l'immobilisation incorporelle afférente. Au titre de cet accord, la Société a également versé en avril et juin 2020, respectivement 2,5 et 0,2 millions d'euros à Orega Biotech à la suite du premier dosage de Phase I relatif à IPH5201. Ces versements ont également été traités comme une augmentation de l'immobilisation incorporelle. Orega Biotech revendiquait la propriété conjointe de certains brevets concernant IPH5201. Conformément à l'accord signé, la Société et Orega Biotech avait convenu de résoudre ces réclamations dans le cadre d'une procédure d'arbitrage, dont la décision a été rendue en décembre 2021. Suite à cette décision la Société sera tenue de verser des redevances *low-teen* sur les ventes nettes et revenus de sous-licences que la Société perçoit conformément à son accord avec AstraZeneca concernant IP5201. Suite à cette décision d'arbitrage, la Société a versé en janvier 2022 un montant de 0,4 millions d'euros complémentaire à Orega.

En 2018, la Société a acquis les droits de commercialisation du médicament Lumoxiti auprès d'AstraZeneca. Le montant de 50 millions de dollars (soit 43,5 millions d'euros) correspondant au paiement initial a été comptabilisé en immobilisations incorporelles, payé à AstraZeneca en janvier 2019, diminué de 15 millions de dollars (13,0 millions d'euros) correspondant au montant maximum pris en charge par AstraZeneca dans le cadre du mécanisme de co-financement des coûts de R&D et commerciaux pour l'année 2019. Ce montant a été révisé à hauteur de 7,6 millions de dollars au 31 décembre 2019 suite à la constatation des coûts effectivement facturés par AstraZeneca au cours de l'exercice 2019. Par ailleurs, suite au dépôt du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'ANSM en date du 22 novembre 2019, AstraZeneca est éligible à un complément de prix de 15 millions de dollars. Ce complément de prix a été comptabilisé pour un montant de 13,6 millions d'euros. Le règlement des 15 millions de dollars a été effectué en janvier 2020.

Les investissements en immobilisations corporelles se sont élevés à respectivement 0,9 et 0,9 millions d'euros pour les années 2020 et 2021.

Les investissements en immobilisations incorporelles se sont élevés à respectivement 10,4 et 0,4 millions d'euros pour les années 2020 et 2021. Les investissements de l'exercice 2020 concernaient essentiellement les décaissements relatifs aux paiements complémentaires effectués sur les droits relatifs à Lumoxiti auprès d'AstraZeneca évoqués précédemment.

Les désinvestissements financiers nets sont nuls pour les années 2020 et 2021.

5.5.2. Investissements importants en cours

Pour l'exercice 2021, la Société a acquis des équipements de laboratoire qui ont permis de moderniser le parc existant et de mener à bien les nouvelles activités nécessaires au développement de l'activité.

SECTION 6. DESCRIPTION DU GROUPE

Au 31 décembre 2021, Innate Pharma détient une seule filiale : Innate Pharma Inc.

Innate Pharma Inc.

Innate Pharma Inc. est une société de droit américain constituée le 3 mars 2008 dans l'État du Delaware.

Elle a vocation à commercialiser aux Etats-Unis les produits d'Innate Pharma.

Le résultat net d'Innate Pharma Inc. au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021 s'est élevé à une perte nette de 1 501 599,92 euros.

SECTION 7. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT

7.1. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT DE LA SOCIETE

Innate Pharma SA (la « Société » et, avec sa filiale, dénommée le « Groupe »), est une société de biotechnologies au stade clinique, spécialisée en immuno-oncologie et dédiée à l'amélioration du traitement des cancers grâce à des anticorps thérapeutiques innovants exploitant le système immunitaire. Le large portefeuille d'anticorps d'Innate Pharma inclut plusieurs candidats potentiellement « first-in-class » aux stades clinique et préclinique dans des cancers où le besoin médical est important.

La Société 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 quatre candidats-médicaments au stade clinique et un solide portefeuille 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 pour certains des candidats de la Société.

Depuis sa création, la Société a subi des pertes en raison de ses activités de recherche et développement (« R&D »). L'exercice clos le 31 décembre 2021 a généré une perte nette de 52,8 millions d'euros. Au 31 décembre 2021, les capitaux propres s'élèvent à 107,4 millions 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 31 décembre 2021, la Société détenait une filiale à 100% : Innate Pharma, Inc., décrite à la section 6 « Description du Groupe » du présent document d'enregistrement universel.

Cette filiale est consolidée en intégration globale.

Les comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables applicables en France pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 figurent au paragraphe [18.3](#) du présent Document d'enregistrement universel et ont été arrêtés par le Directoire le 23 mars 2022.

Les comptes consolidés de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 figurent au paragraphe [18.1](#) du présent Document d'enregistrement universel et ont été arrêtés par le Directoire le 23 mars 2022.

L'analyse présentée ci-dessous est effectuée sur la base des Comptes Consolidés établis selon les normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 et doit être lue en parallèle avec ces comptes qui figurent au paragraphe [18.1](#) du présent document d'enregistrement universel.

7.1.1. Comparaison des deux derniers exercices

7.1.1.1. Événements significatifs de la période

Suite à l'annonce effectuée par la Société en décembre 2020, Innate et AstraZeneca ont signé avec succès l'accord de résiliation et de transition de Lumoxiti avec date d'effet au 30 juin 2021. Les sociétés sont entrées dans une période de transition, au cours de laquelle Innate est restée titulaire de l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis jusqu'au 30 septembre 2021. AstraZeneca a remboursé Innate pour tous les coûts et dépenses liés à Lumoxiti et a bénéficié des ventes nettes. Dans le cadre de la communication de ses résultats annuels 2020, la Société avait communiqué sur un passif éventuel estimé à un maximum de 12,8 millions de dollars dans ses états financiers consolidés, lié au partage de certains coûts de fabrication. Dans le cadre de l'accord de résiliation et de transition, les parties ont convenu de partager ces coûts de fabrication, et Innate paiera 6,2 millions de dollars (5,5 millions d'euros convertis au 31 décembre 2021) le 30 avril 2022. Ce montant a été comptabilisé en tant que dette opérationnelle au 31 décembre 2021.

Le 6 juillet 2021, la Société a annoncé que l'essai clinique indépendant de Phase 2 nommé FORCE (FOR COVID-19 Elimination), évaluant la tolérance et l'efficacité d'avdoralimab chez les patients atteints d'une pneumonie sévère due au COVID-19, n'a atteint ses objectifs principaux dans aucune des trois cohortes de l'étude. Ces résultats traduisent l'échec technico-commercial du projet. Ainsi, la Société considère au 31 décembre 2021 que l'ensemble des tranches d'avance remboursable perçues et restant à percevoir au 31 décembre 2021 d'un montant de 1 988 milliers d'euros comme non remboursable conformément aux termes précisés dans le contrat, au vu de l'échec technico-commercial du projet. Ce montant a été traité en tant que produit de subvention publique. Ce montant est décomposé entre le versement initial de 1 360 milliers d'euros et un montant restant à percevoir de 628 milliers au 31 décembre 2021. Pour rappel, le versement initial avait été réceptionné suite à la signature du contrat de financement BPI en août 2020. Ce contrat de financement a été signé dans le cadre du programme mis en place par le gouvernement Français pour aider au développement de solution thérapeutique avec une visée préventive ou curative contre la COVID-19.

Le 19 juillet 2021, suite à la conversion de 85 «actions de préférence 2016» en 11 050 actions ordinaires de la Société et à l'exercice de 30 000 BSAAR 2011, le Directoire a constaté une augmentation de capital de 2 052,50€. Ainsi, 11 050 actions ordinaires ont été créées avec une valeur nominale de 0,05€ par prélèvement sur la prime d'émission, et 30 000 actions ordinaires ont été créées avec une valeur nominale de 0,05€ et un prix d'émission de 2,04€, soit une augmentation de la prime d'émission de 59 700€.

Le 22 juillet 2021, suite à l'acquisition définitive de 48 362 actions gratuites, accordées le 13 juillet 2020 dans le cadre du plan « AGA Bonus Dirigeants 2019-1 » et l'exercice de 4 440 BSA 2011, le Directoire a constaté une augmentation de capital de 2 640,10€. Ainsi, 48 362 actions ordinaires ont été créées avec une valeur nominale de 0,05€, émises à titre gratuit par prélèvement sur la prime d'émission, et 4 440 actions ordinaires ont été créées avec une valeur nominale de 0,05€ et un prix d'émission de 1,77€, soit une augmentation de la prime d'émission de 7 636,80€.

Le 22 juillet 2021, le Directoire a accordé 125 748 actions gratuites à des membres du management (« AGA Bonus Management 2021-1 »).

Le 1 octobre 2021, le Directoire a accordé 1 066 600 actions gratuites de performance à des membres du personnel salarié de la Société et de ses filiales (« AGA de Performance Salariés 2021-1 ») et 610 000 actions gratuites de performance à des dirigeants salariés, membres du Comité exécutif salariés, cadres supérieurs salariés et/ou mandataires sociaux de la Société et de ses filiales (« AGA de Performance Dirigeants 2021-1 »).

Le 3 janvier 2022, le Directoire a constaté au titre du second semestre 2021 une augmentation de capital de 23 100,15€ résultant de (i) la conversion de 282 «actions de préférence 2016» en 36 660 actions ordinaires de la Société, (ii) l'acquisition définitive de 103 125 «AGA de Performance Salariés 2018-1» ainsi que de 110 000

«AGA de Performance Dirigeants 2018-1, (iii) l'exercice de 12 500 BSA «2011-2», et (iii) l'exercice de 200 000 BSAAR 2011. Ainsi, (i) 36 660 actions ordinaires ont été créées avec une valeur nominale de 0,05€ par prélèvement sur la prime d'émission, (ii) 249 785 actions ordinaires avec une valeur nominale de 0,05€, émises à titre gratuit par prélèvement sur la prime d'émission, (iii) 12 500 actions ordinaires avec une valeur nominale de 0,05€ et un prix d'émission de 1,77€, soit une augmentation de la prime d'émission de 21 500€, et (iv) 200 000 actions ordinaires avec une valeur nominale de 0,05€ et un prix d'émission de 2,04€, soit une augmentation de la prime d'émission de 398 000€.

Le 16 décembre 2021, la Société a annoncé le lancement par Sanofi du premier essai clinique de Phase 1 lancé chez l'homme avec IPH6101/SAR443579 dans les LAM récidivantes ou réfractaires. Le début de l'essai a déclenché un paiement d'étape de Sanofi à Innate, prévu dans la collaboration de recherche entre les deux sociétés.

Le 5 janvier 2022, la Société a annoncé avoir obtenu un financement non dilutif de 28,7 millions d'euros sous la forme de deux Prêts Garantis par l'Etat (« PGE ») auprès de la Société Générale (20,0 millions d'euros) et de BNP Paribas (8,7 millions d'euros). Les fonds liés à ces deux PGE ont été encaissés par la Société respectivement les 27 et 30 décembre 2021.

7.1.1.2. Note sur le changement de norme comptable au cours de la période

Les normes et interprétations récemment publiées et adoptées par l'UE et qui étaient d'application obligatoires au 31 décembre 2021 sont présentées à la note [2.c](#)) en annexe aux Comptes Consolidés 2021 au paragraphe [18.1](#) du présent document d'enregistrement universel. Ces normes et interprétations n'ont eu aucune incidence sur les comptes consolidés 2021.

7.1.1.3. Actifs non courants détenus en vue de la vente et activités abandonnées

En décembre 2020, la Société a annoncé qu'elle ne poursuivra pas les activités de commercialisation de Lumoxiti aux Etats-Unis et en Europe et son intention de retourner les droits commerciaux liés à AstraZeneca. Conformément à l'accord signé en 2018, les sociétés ont développé un plan de transition courant 2021. Ainsi un accord de résiliation et de transition a été discuté et exécuté, avec effet au 30 juin 2021, résiliant l'accord Lumoxiti ainsi que les accords liés à Lumoxiti (y compris l'accord de fourniture, l'accord de qualité et d'autres accords connexes) et organisant le transfert de l'autorisation de mise sur le marché américain et la distribution de Lumoxiti à AstraZeneca. En vertu de l'accord de résiliation et de transition, Innate et AstraZeneca ont notifié à la FDA que l'autorisation de mise sur le marché américain devrait être transférée à AstraZeneca à partir du 1er octobre 2021. L'autorisation de mise sur le marché a été effectivement transférée à AstraZeneca par la FDA le 8 février 2022.

Ainsi, conformément à la norme IFRS5 "actifs non courants détenus en vue de la vente et activités abandonnées", l'activité Lumoxiti est présentée dans le compte de résultat consolidé et les notes aux états financiers consolidés en tant qu'activité abandonnée pour l'exercice 2021. Les éléments comparatifs 2020 ont été retraités par rapport aux publications antérieures, conformément à la même norme.

7.1.1.4. Formation du résultat opérationnel

7.1.1.4.1. Produits opérationnels

Les produits opérationnels des activités poursuivies 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 69,8

millions d'euros et 24,7 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2020 et 2021, selon la répartition suivante :

En milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020 (1)
Revenus des accords de collaboration et de licence	12 112	56 155
Financements publics de dépenses de recherche	12 591	13 618
Produits opérationnels	24 703	69 773

(1) Les éléments relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2020 ont été retraités pour tenir compte de l'impact du classement des activités de Lumoxiti en tant qu'activités abandonnées en 2021 (cf notes 2.v et 17 des comptes consolidés au 31 décembre 2021).

7.1.1.4.1.a) Revenus des accords de collaboration et de licence

Les revenus des accords de collaboration et de licence se sont élevés à 56,2 millions d'euros pour l'exercice 2020, contre 12,1 millions d'euros pour l'exercice 2021. Pour rappel, ces revenus résultent de la reconnaissance partielle ou intégrale des paiements reçus en relation avec les accords signés avec AstraZeneca en avril 2015, octobre 2018 et septembre 2020 et avec Sanofi. Ces revenus sont reconnus sur la base du pourcentage d'avancement des travaux effectués au titre de ces accords.

AstraZeneca – Monalizumab

Le montant reconnu en chiffre d'affaires s'est élevé à 33,6 et 7,5 millions d'euros au titre des exercices 2020 et 2021. Cette baisse de 26,1 millions d'euros s'explique principalement par la baisse des coûts directs de recherche et développement pour monalizumab sur la période en lien avec la maturité des essais de Phase 1 & 2. L'état d'avancement a été évalué sur la base des coûts reconnus par rapport aux coûts totaux engagés pour ces études. Au 31 décembre 2021, le montant non reconnu en chiffre d'affaires s'élève à 20,2 millions d'euros, dont 12,1 millions d'euros présentés en « Passifs de contrats courants » et 8,0 millions d'euros présentés en « Passifs de contrats non courants ».

AstraZeneca – IPH5201

Le montant de ce paiement initial reconnu en chiffre d'affaires au 31 décembre 2021 est nul à comparer avec un montant de 13,4 millions d'euros reconnu en chiffre d'affaires au titre de l'exercice 2020.

Au 31 décembre 2020, la Société ayant réalisé tous ses engagements sur les travaux précliniques en lien avec le démarrage de la Phase 1 du programme IPH5201, l'intégralité du paiement initial de 50,0 millions de dollars et du paiement d'étape de 5,0 millions de dollars ont été reconnus en chiffres d'affaires.

Refacturation de frais de R&D - IPH5201 et avdoralimab

Dans le cadre de nos accords avec AstraZeneca, les coûts cliniques pour les études de la Phase 1 relatifs à avdoralimab 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 sont refacturés sur une base trimestrielle.

Le revenu résultant des refacturations de coûts de recherche et développement reconnu en chiffre d'affaires s'est élevé à 2,5 et 1,6 millions d'euros au titre des exercices 2020 et 2021 soit une baisse de 0,9 millions. La diminution de ce poste entre les deux périodes s'explique principalement par la baisse des coûts de recherche et développement exposés en propre par la Société en vertu de ces accords.

Sanofi – IPH6101

En janvier 2021, une étude de toxicologie selon les Bonnes Pratiques de Laboratoires a été initiée pour le programme IPH6101/SAR443579 par Sanofi. Par ailleurs, le 16 décembre 2021, la Société a annoncé le lancement par Sanofi du premier essai clinique de Phase 1 lancé chez l'homme avec IPH6101/SAR443579 dans les LAM récidivantes ou réfractaires. Ces essais ont déclenché deux paiements d'étape de Sanofi à la Société,

prévus dans la collaboration de recherche entre les deux sociétés intégralement reconnus en chiffre d'affaires au 31 décembre 2021.

7.1.1.4.1.b) Financements publics de dépenses de recherche

Le tableau suivant détaille ce poste pour les exercices clos aux 31 décembre 2020 et 2021 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Crédit d'impôt recherche	10 310	13 084
Subventions	2 281	534
Revenus des accords de collaboration et de licence	12 591	13 618

Le calcul du crédit d'impôt recherche correspond à 30% des dépenses éligibles de l'année fiscale.

Le tableau ci-dessous reprend le montant des dépenses (nettes de subventions) éligibles au titre des exercices clos au 31 décembre 2020 et 2021 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Dépenses éligibles au crédit d'impôt recherche (1)	34 386	45 514
Avances remboursables et subventions reçues, nettes (2)	(45)	(2 120)
Base de calcul du crédit d'impôt recherche	34 341	43 394

(1) Les dépenses éligibles au crédit d'impôt recherche sont en baisse de 24 % par rapport à l'exercice clos le 31 décembre 2020. La baisse des dépenses éligibles en 2021 résulte principalement de la baisse des dotations aux amortissements des actifs incorporels liés aux droits IPH5201 et monalizumab, de la diminution des frais de personnel affecté à la R&D et de la baisse de la sous-traitance privée incluse dans la formation du calcul du CIR du fait de la fin de certains programmes et du recours à des fournisseurs non agréés.

Le crédit d'impôt recherche est normalement remboursé par l'État au cours du troisième exercice suivant celui au titre duquel il a été déterminé, en l'absence d'imputation sur un montant d'impôt sur les sociétés exigible. Toutefois, depuis l'exercice 2011, les sociétés répondant aux critères de PME communautaires sont éligibles au remboursement anticipé des créances de crédit d'impôt recherche. Le statut de PME communautaire est perdu lorsque les critères d'éligibilité sont dépassés sur deux exercices consécutifs. La Société avait dépassé les seuils au cours des exercices 2018 et 2019 mais n'est plus dans cette situation depuis le 31 décembre 2020. Au 31 décembre 2021, la Société s'est assurée qu'elle répondait à nouveau aux critères définissant une PME communautaire et pourra donc bénéficier du remboursement anticipé du crédit d'impôt recherche 2021 d'un montant 10 310 millions d'euros au cours de l'année 2022.

(2) La baisse des dépenses éligibles au crédit impôt recherche est en partie compensée par une diminution des avances remboursables et subventions perçues venant en déduction de la base de calcul. Pour rappel, au 31 décembre 2020, le produit relatif aux avances remboursables et subventions concernait pour 1,7 millions d'euros les sommes réceptionnées dans le cadre du contrat de financement signé le 11 août 2020 auprès de Bpifrance Financement. Ce contrat se plaçait dans le cadre du programme mis en place par le gouvernement Français pour aider au développement de solution thérapeutique avec une visée préventive ou curative contre la COVID-19.

Le 6 juillet 2021, la Société a annoncé que l'essai clinique indépendant de Phase 2 nommé FORCE (FOR COVID-19 Elimination), évaluant la tolérance et l'efficacité d'avdoralimab chez les patients atteints d'une pneumonie sévère due au COVID-19, n'a atteint ses objectifs principaux dans aucune des trois cohortes de l'étude. Ces résultats traduisent l'échec technico-commercial du projet. Ainsi, la Société considère au 31 décembre 2021 que l'ensemble des tranches d'avance remboursable perçues et restant à percevoir au 31 décembre 2021 d'un montant de 2,0 millions d'euros comme non remboursable conformément aux termes

précisés dans le contrat, au vu de l'échec technico-commercial du projet. Ce montant a été traité en tant que produit de subvention publique. Ce montant est décomposé entre le versement initial de 1,4 millions d'euros et un montant restant à percevoir de 0,6 millions au 31 décembre 2021. Pour rappel, le versement initial avait été réceptionné suite à la signature du contrat de financement BPI en août 2020. Ce contrat de financement a été signé dans le cadre du programme mis en place par le gouvernement Français pour aider au développement de solution thérapeutique avec une visée préventive ou curative contre la COVID-19.

7.1.1.4.2 Analyse par fonction des charges opérationnelles

Le tableau ci-dessous analyse les charges opérationnelle des activités poursuivies par fonction pour les exercices clos au 31 décembre 2020 et 2021 :

En milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020 (1)
Recherche et développement	(47 004)	(49 708)
Frais généraux	(25 524)	(18 986)
Charges opérationnelles nettes	(72 528)	(68 694)

(1) Les éléments relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2020 ont été retraités pour tenir compte de l'impact du classement des activités de Lumoxiti en tant qu'activités abandonnées en 2021 (cf notes [2.v](#) et [17](#) des comptes consolidés au 31 décembre 2021).

Les dépenses de R&D 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 dépenses de R&D des activités poursuivies se sont élevées respectivement à 49,7 millions d'euros et 47,0 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2020 et 2021. Ces dépenses ont représenté respectivement 72 % et 65 % des charges opérationnelles nettes relatives aux activités poursuivies pour les exercices clos aux 31 décembre 2020 et 2021. La baisse du poste entre 2020 et 2021 résulte essentiellement d'une diminution des dépenses indirectes de recherche et développement en lien principalement avec la diminution des amortissements et dépréciations des actifs incorporels acquis par la Société, compensée en partie par l'augmentation des dépenses directes de recherche et développement en lien avec les programmes en développement clinique et non clinique.

Les frais généraux des activités poursuivies se sont élevés respectivement à 19,0 et 25,5 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2020 et 2021. Ces dépenses ont représenté 28 % et 35 % des charges opérationnelles nettes relatives aux activités poursuivies pour les exercices clos aux 31 décembre 2020 et 2021. Les frais généraux comprennent essentiellement les frais de personnel non affectés à la recherche et au développement ainsi que des coûts de prestations de services se rapportant à la gestion et au développement des affaires commerciales de la Société. La hausse du poste entre 2020 et 2021 résulte cumulativement de (i) l'augmentation des charges de personnel en lien avec les coûts de restructuration ainsi qu'un niveau de primes annuelles plus important en 2021, (ii) l'augmentation des honoraires non scientifiques et, (iii) l'augmentation des autres dépenses de frais généraux.

Dépenses de recherche et développement

Nos dépenses de recherche et développement des activités poursuivies se présentent de la façon suivante pour les exercices clos au 31 décembre 2020 et 2021 :

En milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020 (1)
Lacutamab	(14 834)	(9 801)
Monalizumab	(1 913)	(3 851)
Avdoralimab	(3 330)	(4 650)
<i>Sous-total programmes en développement clinique</i>	<i>(20 077)</i>	<i>(18 302)</i>
<i>Sous-total programmes en développement non cliniques</i>	<i>(6 647)</i>	<i>(5 133)</i>
Total des dépenses de recherche et développement directes	(26 724)	(23 434)
Dépenses de personnel (dont paiements en actions)	(15 208)	(14 661)
Amortissements et dépréciations	(3 153)	(8 231)
Autres dépenses	(1 918)	(3 382)
Personnel et autres dépenses	(20 279)	(26 274)
Total des dépenses de recherche et développement	(47 004)	(49 708)

(1) Les éléments relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2020 ont été retraités pour tenir compte de l'impact du classement des activités de Lumoxiti en tant qu'activités abandonnées en 2021 (cf notes 2.v et 17 des comptes consolidés au 31 décembre 2021).

Les dépenses de recherche et développement des activités poursuivies ont diminué de 2,7 millions d'euros, ou 5,4 %, à 47,0 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2021, comparé à un montant de 49,7 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2020. Cette baisse s'explique principalement par une diminution de 5,1 millions d'euros des amortissements et dépréciations affectés à la recherche et développement en lien principalement avec la fin de l'amortissement de la l'actif incorporel IPH5201 au 31 décembre 2020, compensée partiellement par l'augmentation de 3,3 millions d'euros des dépenses de recherche et développement directes (cliniques et non cliniques). Les dépenses de R&D représentent respectivement 64,8 % et 72,4 % des charges opérationnelles relatives aux activités poursuivies des exercices 2021 et 2020.

Les dépenses de recherche et développement directes ont augmenté de 3,3 million d'euros, ou 14,0 %, à 26,7 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2021, comparé à un montant de 23,4 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2020. Cette augmentation s'explique principalement par (i) une augmentation de 5,0 millions d'euros des dépenses relatives au programme Lacutamab et (ii) une hausse de 1,5 millions d'euros des dépenses relatives aux programmes précliniques de la Société relatives notamment à IPH6501. Ces augmentations sont partiellement compensées par la baisse des dépenses relatives aux programmes cliniques monalizumab et avdoralimab pour respectivement 1,9 et 1,3 millions d'euros.

Par ailleurs, au 31 décembre 2021, les dettes sur collaboration relatives à monalizumab et aux accords signés avec AstraZeneca en avril 2015, octobre 2018 et septembre 2020 s'élevaient à 40,4m€, contre des dettes sur collaborations de 46,7m€ au 31 décembre 2020. Cette diminution de 6,3m€ résulte principalement des versements effectués en 2021 à AstraZeneca relatifs au cofinancement du programme monalizumab, incluant l'essai de Phase 3 INTERLINK-1.

Les dépenses de personnel et autres dépenses affectées à la recherche et développement ont diminué de 6,0 millions d'euros, soit 22,8 %, pour atteindre 20,3 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2021, comparé à un montant de 26,3 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2020. Cette baisse est principalement due à la diminution de 5,2 millions d'euros des amortissements et dépréciation relatifs aux des droits IPH5201 (amortissement intégral au 31 décembre 2020) et monalizumab (allongement de l'horizon d'amortissement suite à l'allongement de la durée de certains essais cliniques). Au 31 décembre 2021, le

personnel affecté à la recherche et développement s'élevait à 148 personnes, contre 164 au 31 décembre 2020.

Frais généraux

Les frais généraux des activités poursuivies ont augmenté de 6,5 millions d'euros, ou 34,4 %, à 25,5 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2021, contre 19,0 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2020. Les frais généraux représentent au total 35,2 % et 27,6 % du total des charges opérationnelles relatives aux activités poursuivies pour les exercices clos les 31 décembre 2021 et 2020, respectivement.

Le tableau ci-dessous présente nos frais généraux par nature pour les exercices clos les 31 décembre 2020 et 2021 :

En milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020 (1)
Dépenses de personnel (dont paiements en actions)	(10 883)	(8 250)
Honoraires non scientifiques et consulting	(5 108)	(4 441)
Autres dépenses (1)	(9 533)	(6 294)
Total frais généraux	(25 524)	(18 986)

Les dépenses de personnel qui incluent les rémunérations versées à nos salariés et consultants, sont en hausse de 2,6 millions d'euros, ou 31,9 %, à 10,9 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2021, à comparer à un montant de 8,3 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2020. Cette augmentation résulte principalement d'une hausse des salaires et traitements nette de 2,0 millions d'euros, expliquée principalement par des coûts de *restructuring* et des niveaux de bonus annuels plus importants sur l'exercice 2021. Cette augmentation des salaires et traitements est complétée par la hausse des paiements en actions de 0,6 millions d'euros. Au 31 décembre 2021, le personnel administratif s'élevait à 65 personnes, contre 64 au 31 décembre 2020.

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 0,7 millions d'euros, ou 15,0 %, à 5,1 millions d'euros pour l'exercice clos au 31 décembre 2021, à comparer à un montant de 4,4 millions d'euros pour l'exercice clos au 31 décembre 2020. Cette augmentation résulte principalement (i) d'une augmentation des honoraires de commissariat aux comptes et d'expertise comptable, des honoraires de recrutement et des honoraires en lien avec la relation investisseurs partiellement compensées par (ii) une diminution des frais engagés au titre du lancement du nouvel ERP de la Société en 2020 et de l'accompagnement par des prestataires extérieurs dans le cadre de la conformité à la loi Sarbanes-Oxley (SOX), faisant suite à la cotation de de la Société aux Etats-Unis en octobre 2019.

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 et commerciaux. Ces dépenses ont augmenté de 3,2 millions d'euros ou 51,5 % à 9,5 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2021, contre un montant de 6,3 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2020. L'augmentation de ces dépenses est notamment en lien avec les frais d'assurance, qui ont augmenté sur l'exercice 2021, faisant suite à la cotation de de la Société aux Etats-Unis en octobre 2019. Cette augmentation du poste comprend également des augmentations en lien avec les formations du personnel (rattrapage constaté en 2021 suite à l'impact du COVID-19 en 2020) et les taxes locales.

7.1.1.4.3. Analyse par nature des charges opérationnelles

Le tableau ci-dessous analyse les charges opérationnelles par nature des activités poursuivies pour les exercices clos au 31 décembre 2020 et 2021 :

En milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020 (1)
Autres achats et charges externes	(35 030)	(30 612)
Charges de personnel autres que des paiements en actions	(23 475)	(20 436)
Amortissements et dépréciations	(4 569)	(9 385)
Paiements en actions	(2 617)	(2 475)
Achats consommés de matières, produits et fournitures	(3 065)	(3 558)
Coûts de propriété intellectuelle	(1 584)	(1 270)
Autres produits et charges, nets	(2 188)	(958)
Charges opérationnelles courantes nettes	(72 528)	(68 694)

(1) Les éléments relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2020 ont été retraités pour tenir compte de l'impact du classement des activités de Lumoxiti en tant qu'activités abandonnées en 2021 (cf note 17 des états financiers consolidés - section 18.1).

7.1.1.4.3.a) Autres achats et charges externes

Les autres achats et charges externes des activités poursuivies ont représenté respectivement des montants de 30,6 millions d'euros et 35,0 millions d'euros au cours des exercices 2020 et 2021, avec les répartitions suivantes :

En milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020 (1)
Sous-traitance	(24 290)	(19 862)
Honoraires non-scientifiques	(5 269)	(4 783)
Locations, maintenance et charges d'entretien	(2 014)	(2 164)
Frais de déplacements et de congrès	(273)	(284)
Marketing, communication et relations publiques	(472)	(504)
Assurance	(2 461)	(1 831)
Honoraires de conseils scientifiques, médicaux et réglementaires	(288)	(962)
Autres	36	(222)
Autres achats et charges externes	(35 031)	(30 612)

(1) Les éléments relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2020 ont été retraités pour tenir compte de l'impact du classement des activités de Lumoxiti en tant qu'activités abandonnées en 2021 (cf note 17 des états financiers consolidés - section 18.1).

Le poste de sous-traitance comprend 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. Le poste est en hausse de 4,4 millions d'euros entre 2020 et 2021. Cette hausse s'explique principalement par l'augmentation des dépenses en lien avec Lacutamab et des programmes précliniques de la Société, notamment IPH6501.

Les honoraires non-scientifiques concernent essentiellement les honoraires de commissariat aux comptes et d'audit, les honoraires versés à notre expert-comptable dans sa mission d'assistance comptable, fiscale et sociale, les frais d'avocats, les honoraires de conseil en stratégie ou en développement des affaires commerciales ainsi que les honoraires liés aux recrutements. La hausse du poste entre 2020 et 2021 résulte principalement (i) d'une augmentation des honoraires de commissariat aux comptes et d'expertise comptable, des honoraires de recrutement et des honoraires en lien avec la relation investisseurs partiellement compensées par (ii) une diminution des frais engagés au titre du lancement du nouvel ERP de la Société en

2020 et de l'accompagnement par des prestataires extérieurs dans le cadre de la conformité à la loi Sarbanes-Oxley (SOX), faisant suite à la cotation de la Société aux Etats-Unis en octobre 2019.

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.

L'augmentation des dépenses d'assurances entre 2020 et 2021 résulte de la hausse du coût des couvertures d'assurance civile des dirigeants et des administrateurs (D&O) en lien avec la cotation Nasdaq de la Société.

Le poste de conseils et services scientifiques se compose 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.

7.1.1.4.3.b) Charges de personnel

Les charges de personnel autres que les paiements en actions en lien avec les activités poursuivies se sont élevées respectivement à 20,4 millions d'euros et 23,5 millions d'euros pour les exercices 2020 et 2021. Cette hausse de 3,0 millions d'euros s'explique principalement par des coûts de restructuration ainsi qu'un niveau de primes annuelles plus important en 2021.

Ce poste comprend les salaires ainsi que les charges sociales supportées par la Société. Notre effectif moyen était de 222 personnes pour l'exercice 2020 et 210 personnes pour l'exercice 2021. Ces éléments tiennent compte des effectifs en lien avec les activités Lumoxiti sur les deux périodes comparables.

La proportion du personnel hors Comité exécutif affecté aux opérations de R&D par rapport au personnel total de la Société s'établit à 70% et 72% pour les exercices 2020 et 2021.

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 115 et 122 milliers d'euros par employé pour les exercices 2020 et 2021. Ce ratio tient compte des éléments de rémunération versés au titre des activités Lumoxiti abandonnées pour les deux exercices comparables.

7.1.1.4.3.c) Paiements en actions

En application d'IFRS 2, les paiements en actions donnent lieu à une charge correspondant à la juste valeur des instruments de capitaux attribués aux dirigeants et aux salariés. Ces charges se sont élevées à respectivement 2,5 millions d'euros et 2,6 millions d'euros pour les exercices 2020 et 2021.

7.1.1.4.3.d) Amortissements et dépréciations

Ces charges ont représenté respectivement un montant de 9,4 et 4,6 millions d'euros au cours des exercices clos les 31 décembre 2020 et 2021. Cette baisse est principalement due à la diminution de 5,2 millions d'euros des amortissements et dépréciation relatifs aux droits monalizumab (allongement de l'horizon d'amortissement au cours de l'année 2021) et des droits IPH5201 (amortissement intégral au 31 décembre 2020).

7.1.1.4.3.e) Achats consommés de matières, produits et fournitures

Les achats consommés de matières, produits et fournitures ont représenté respectivement des montants de 3,6 millions d'euros et 3,1 millions d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2020 et 2021.

7.1.1.4.3.f) Coûts de propriété intellectuelle

Ces coûts ont représenté un montant de respectivement 1,3 et 1,6 million d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2020 et 2021.

Il s'agit des coûts de dépôt et de défense des brevets de la Société (incluant les brevets dont la Société a acquis les droits auprès de tiers et elle assume les coûts de dépôt et de défense en vertu des accords la liant aux propriétaires) ainsi que des coûts de prise en option ou en licence d'éléments de propriété intellectuelle. L'application de la norme IAS 38, compte tenu du stade de maturité de la Société et des incertitudes existantes sur l'aboutissement de ses projets de R&D, la conduit à reconnaître en charge de l'exercice l'intégralité des frais de propriété intellectuelle qu'elle supporte.

7.1.1.4.3.g) Autres produits et charges

Ce poste a représenté une charge nette de 1,0 million d'euros et 2,2 million d'euros au cours des exercices clos les 31 décembre 2020 et 2021 respectivement.

7.1.1.4.4. Formation du résultat net

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020 (1)
Produits opérationnels	24 703	69 773
Charges opérationnelles nettes	(72 528)	(68 694)
Produit (charge) net(te) provenant d'accords de distribution	—	—
Résultat opérationnel	(47 825)	1 079
Produits (charges) financiers, nets	2 347	(1 908)
Résultat avant impôts sur le résultat	(45 478)	(829)
Charge d'impôt sur le résultat	—	—
Résultat net des activités poursuivies	(45 478)	(829)
Résultat net des activités abandonnées	(7 331)	(63 155)
Résultat de l'exercice	(52 809)	(63 984)
(en € par action)		
— de base	(0,66)	(0,81)
— dilué	(0,66)	(0,81)
- de base relatif aux activités poursuivies	(0,57)	(0,01)
- dilué relatif aux activités poursuivies	(0,57)	(0,01)
- de base relatif aux activités abandonnées	(0,09)	(0,80)
- dilué relatif aux activités abandonnées	(0,09)	(0,80)

(1) Les éléments relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2020 ont été retraités pour tenir compte de l'impact du classement des activités de Lumoxiti en tant qu'activités abandonnées en 2021 (cf note [17](#) des états financiers consolidés - section [18.1](#)).

7.1.1.4.5. Résultat financier

Le résultat financier s'est traduit par un gain net de 2,3 millions d'euros en 2021 contre une perte nette de 1,9 millions d'euros en 2020. Cette évolution résulte principalement de la variation de juste valeur de certains instruments financiers (gain de 1,1 millions d'euros en 2021 contre une perte de 0,6 millions d'euros en 2020) et d'un gain de change net de 1,2 millions d'euros en 2021 contre une perte de change nette de 1,6 millions d'euros en 2020. Notre politique de placement privilégie l'absence de risque en capital ainsi que, dans la

mesure du possible, une performance minimum garantie. Par conséquent, cela s'applique préférentiellement aux instruments ne présentant pas de risque sur le principal et, dans la mesure du possible, garantissant une performance minimale. Pour les instruments dont l'évaluation peut être affectée par certains événements, la Société a veillé à ce qu'aucun événement de ce type ne se soit produit à la date de clôture des états financiers consolidés.

7.1.1.4.6. Impôts sur les sociétés

A l'exception de l'exercice clos le 31 décembre 2016, la Société a toujours été en déficit fiscal.

Conformément aux normes IFRS, le crédit d'impôt recherche est classé dans les « autres revenus » et non pas dans « Impôts sur les sociétés ».

7.1.1.4.7. Résultat net des activités abandonnées

En décembre 2020, la Société a annoncé qu'elle ne poursuivra pas les activités de commercialisation de Lumoxiti aux Etats-Unis et en Europe et son intention de retourner les droits commerciaux liés à AstraZeneca. Conformément à l'accord signé en 2018, les sociétés ont développé un plan de transition courant 2021. Ainsi un accord de résiliation et de transition a été discuté et exécuté, avec effet au 30 juin 2021, résiliant l'accord Lumoxiti ainsi que les accords liés à Lumoxiti (y compris l'accord de fourniture, l'accord de qualité et d'autres accords connexes) et organisant le transfert de l'autorisation de mise sur le marché américain et la distribution

de Lumoxiti à AstraZeneca. En vertu de l'accord de résiliation et de transition, Innate et AstraZeneca ont notifié à la FDA que l'autorisation de mise sur le marché américain devrait être transférée à AstraZeneca.

Consécutivement, les activités liées à Lumoxiti sont présentées en tant qu'activité abandonnée à compter du 1er octobre 2021. Les éléments comparatifs 2020 ont été retraité par rapport aux publications antérieures, conformément à la norme IFRS5.

Ainsi, le résultat net des activités abandonnées liées à Lumoxiti représente une perte nette de 7,3 millions d'euros contre une perte nette de 63,2 millions d'euros pour les exercices clos au 31 décembre 2020 et 2021, respectivement, réparti de la façon suivante :

En milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Revenus des accords de collaboration et de licence	926	—
Ventes	874	678
Produits opérationnels	1 800	678
Recherche et développement ⁽¹⁾	(624)	(8 905)
Frais généraux ⁽²⁾	(8 507)	(12 260)
Charges opérationnelles nettes	(9 131)	(21 165)
Produit (charge) net(te) provenant d'accords de distribution	—	861
Résultat opérationnel courant	(7 331)	(19 626)
Dépréciation des actifs incorporels ⁽³⁾	—	(43 529)
Résultat opérationnel	(7 331)	(63 155)
Produits financiers	—	—
Charges financières	—	—
Résultat financier (net)	—	—
Résultat avant impôts sur le résultat	(7 331)	(63 155)
Charge d'impôt sur le résultat	—	—
Résultat net des activités abandonnées	(7 331)	(63 155)

(1) Les dépenses de recherche et développement relatives à l'activité abandonnée Lumoxiti se sont élevées à 0,6 et 8,9 millions d'euros pour les exercices clos au 31 décembre 2020 et 2021, respectivement. Au titre de l'exercice 2020, ces dépenses étaient principalement composées de l'amortissement des droits de l'actif incorporel Lumoxiti (avant dépréciation intégrale, voir ci-dessous) et des refacturations émises par AstraZeneca au titre du développement R&D relatives à Lumoxiti. Ces refacturations ont été établies jusqu'au 30 septembre 2020, date de la fin de période de transition du contrat signé en octobre 2018.

(2) Les dépenses de frais généraux relatives à l'activité abandonnée Lumoxiti se sont élevées à 8,5 et 12,3 millions d'euros pour les exercices clos au 31 décembre 2020 et 2021, respectivement. Au titre de l'exercice 2020, ces dépenses résultait principalement des frais engagés pour la commercialisation de Lumoxiti et le fonctionnement de notre filiale américaine jusqu'à la décision de retour des droits à AstraZeneca fin 2020, incluant les coûts de personnel liés. Au titre 2021, ces dépenses sont majoritairement composées du montant

de 6,2 millions de dollars (5,5 millions d'euros) à payer le 30 avril 2022 à AstraZeneca au titre l'accord de résiliation et de transition.

(3) Suite à la décision de la Société de retourner les droits de commercialisation de Lumoxiti aux Etats-Unis et en Europe intervenue fin novembre 2020, les droits relatifs à l'actif incorporel ont été intégralement dépréciés pour la valeur nette comptable de l'actif incorporel à la date de la décision, soit 43 529 milliers d'euros.

7.1.1.4.8. Formation du résultat net par action

Le résultat net par action représente une perte de 0,66 euro et une perte de 0,81 euro par action pour les exercices 2021 et 2020.

7.1.2. Exposition aux variations de change

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.

Afin de couvrir ce risque, la Société a conservé en dollar US une partie des paiements reçus d'AstraZeneca relatifs aux accords signés en 2015, 2018 et 2020. Ceci lui permet d'avoir une couverture jugée suffisante contre le risque de variation du taux de change Euro / dollar US. D'un point de vue comptable, les montants conservés en dollars US étant convertis au taux de clôture, cela génère dans le compte de résultat des gains ou des pertes de change pour des montants significatifs.

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

7.1.3. Événements post-clôture

Le 16 mars 2022, la société a reçu un avis de vérification de comptabilité de l'administration fiscale française portant sur les exercices 2019 et 2020 ainsi que sur le crédit d'impôt recherche et l'exactitude de son calcul pour les exercices 2018 à 2020. A la date d'arrêté des comptes la Société, le contrôle n'avait pas été démarré par l'administration et la Société n'a pas identifié de risques spécifiques.

Entre le 31 décembre 2021, date de clôture de l'exercice, et le 23 mars 2022, date d'arrêté des comptes par le Directoire, sont survenues les opérations militaires en Ukraine qui ont commencé le 24 février 2022 et les sanctions prises contre la Russie par de nombreux Etats ayant des incidences sur l'activité de nombreux groupes internationaux et qui auront une incidence sur l'économie mondiale. A la date d'arrêté des comptes du 23 mars 2022, les impacts potentiels de cette crise, en général et plus spécifiquement sur l'activité et le financement de la Société sont inconnus. La Société suit attentivement l'évolution de la situation et examine les mesures appropriées à mettre en place. Il n'y a pas d'impact sur les états financiers au 31 décembre 2021.

SECTION 8. TRESORERIE ET CAPITAUX

8.1. INFORMATION SUR LES CAPITAUX DE LA SOCIETE, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT

Au 31 décembre 2021, le montant de la trésorerie, des équivalents de trésorerie et des actifs financiers courants détenus par la Société s'élevait à 119,8 millions d'euros, contre 151,6 millions d'euros au 31 décembre 2020 (voir [Note 4](#) en annexe aux Comptes Consolidés 2021 au paragraphe [18.1](#) du présent document d'enregistrement universel).

La Société dispose également d'actifs financiers non courants (38,9 millions d'euros et 39,9 millions d'euros au 31 décembre 2020 et 2021 respectivement) qui constituent des placements destinés à financer les activités à moyen et long terme.

Sur l'année 2021, la consommation de trésorerie, nette des paiements reçus et effectués dans le cadre des accords avec AstraZeneca signé en octobre 2018 et septembre 2020, s'élevait à 25,3 millions d'euros.

Les disponibilités détenues par la Société (trésorerie, équivalents de trésorerie et actifs financiers courants) se composent uniquement de comptes courants, de comptes d'épargne et de dépôts à terme à échéance fixe. Les instruments financiers courants se composent de placements mutuels (FCP monétaire). Ces disponibilités servent à financer les activités de la Société, et notamment nos frais de R&D.

Depuis sa création, la Société a été financée principalement par l'émission d'actions nouvelles, par les revenus issus de ses collaborations industrielles, par les aides remboursables et subventions reçues de différents organismes publics français et étrangers (dont Oséo, devenu Bpifrance), le crédit d'impôt recherche et de prêts garantis par l'état (PGE).

8.1.1. Financement par le capital

Hors exercice de BSA, de bons de créateurs d'entreprises et d'options de souscription d'actions, la Société a reçu un total de 306,4 millions d'euros (avant déduction des frais liés aux augmentations de capital) à travers des augmentations de capital successives entre 1999 et 2020. Le tableau ci-dessous synthétise les principales augmentations de capital, en valeur, entre la création de la Société et le 31 décembre 2021 :

	Montant levé
Avril 2000 :	1,2 millions d'euros
Mars 2001	3,3 millions d'euros
Juillet 2002 :	20,0 millions d'euros
Mars 2004 :	5,0 millions d'euros
Juillet 2004 :	10,0 millions d'euros
Mars 2006 :	10,0 millions d'euros
Novembre 2006 :	33,7 millions d'euros
Décembre 2009 :	24,3 millions d'euros
Novembre 2013 :	20,3 millions d'euros
Juin 2014 :	50,0 millions d'euros
Octobre 2018 :	62,6 millions d'euros
Octobre 2019 :	66,0 millions d'euros
Total	306,4 millions d'euros

8.1.2. Financement par l'emprunt

Le tableau suivant présente l'échéancier des passifs financiers (remboursement du principal uniquement) :

(en milliers d'euros)	< 1 an	Entre 2 ans et 5 ans inclus	> 5 ans	Total
Prêt garanti par l'État Société Générale	20 000	—	—	20 000
Prêt garanti par l'État BNP Paribas	8 700	—	—	8 700
Dettes locatives – Immeuble "Le virage"	522	1 352	—	1 874
Dettes locatives – Locaux Innate Inc.	74	317	—	391
Dettes locatives – Matériels	177	287	—	464
Dettes locatives – Véhicules	23	30	—	53
Dettes locatives – photocopieurs	8	26	—	34
Emprunt – Matériels	55	154	—	209
Emprunt – Immeuble	1 187	4 988	6 350	12 525
Total	30 746	7 154	6 350	44 251

8.1.2.1. Prêts Garantis par l'Etat auprès de la Société Générale et BNP Paribas

Le 5 janvier 2022, la Société a annoncé avoir obtenu un financement non dilutif de 28,7 millions d'euros sous la forme de deux Prêts Garantis par l'Etat (« PGE ») auprès de la Société Générale (20,0 millions d'euros) et de BNP Paribas (8,7 millions d'euros). Les fonds liés à ces deux PGE ont été encaissés par la Société respectivement les 27 et 30 décembre 2021. Ces deux prêts ont une maturité initiale d'un an avec une option d'extension jusqu'à cinq ans. Ils sont garantis à hauteur de 90% par l'État Français dans le cadre d'un dispositif mis en place pour soutenir les entreprises face à la crise sanitaire de COVID-19. La Société ne prévoit pas au 31 décembre d'utiliser les options d'extension de remboursement du capital des deux PGE Société Générale et BNP Paribas. Ainsi le taux intérêt effectif appliqué à ces contrats est le taux contractuel de remboursement à horizon un an, soit 0,5%.

8.1.2.2. BPI France

Le 11 août 2020, la Société a signé un contrat de financement auprès de Bpifrance Financement dans le cadre du programme mis en place par le gouvernement Français pour aider au développement de solution thérapeutique avec une visée préventive ou curative contre la COVID-19. Ce financement, d'un montant maximum de 6,8 millions d'euros, consiste en (i) une avance remboursable uniquement en cas de succès technique et commercial et (ii) d'une subvention non remboursable. Ce financement devait être reçu en quatre tranches successives. La première tranche de 1,7 millions d'euros a été versée à la signature, et les trois autres tranches devaient être reçues après réussite de certains points d'étapes cliniques, notamment autour de la Phase 2 de l'essai FORCE. La part relative à l'avance remboursable incluse dans cette première tranche s'élevait au 31 décembre 2020 à 1 454 milliers d'euros (1 360 milliers d'euros liés au versement initial et 94 milliers d'euros liés à l'actualisation de la dette au 31 décembre 2020). Ce financement est considéré au 31 décembre 2021 par la Société comme non remboursable conformément aux termes précisés dans le contrat, eu égard de l'échec technico-commercial constaté du projet d'après les résultats de l'essai de Phase 2 "Force" évaluant avdoralimab dans la COVID-19.

8.1.2.3. Crédit-bail immobilier

Pour l'acquisition de notre siège social, qui abrite également nos principaux laboratoires à Marseille, un financement en crédit-bail immobilier a été obtenu en 2008 pour une durée de 12 ans et pour un montant total de 6,6 millions d'euros hors taxes. Ce crédit-bail immobilier est arrivé à échéance en mai 2020 et l'option

d'achat a été levée. La société est désormais propriétaire de son siège social et des laboratoires liés sur le site de Luminy, à Marseille.

8.1.2.4. Emprunt immobilier

En date du 3 juillet 2017, la Société a souscrit à un emprunt d'un montant de 15,2 millions d'euros afin de financer l'achat du terrain et la construction de son futur siège social. L'emprunt pouvait être mobilisé entre juillet 2017 et fin août 2019. Le taux effectif global s'élève à 2,01% et il est remboursable de façon linéaire sur 12 ans (échéance au 30 août 2031). Le remboursement du capital a débuté le 30 août 2019 et se poursuivra jusqu'au 30 août 2031 (soit une durée de 12 ans). Au 31 décembre 2021, le capital restant dû de ce prêt s'élevait à 12,5 millions d'euros. Compte tenu du développement de son portefeuille et notamment du recentrage de ses activités sur la recherche et le développement, la Société a pour le moment suspendu le projet de construction de son nouveau siège social sur le terrain acquis à Luminy. En attendant, le prêt sera utilisé pour financer plusieurs projets structurants (amélioration du système d'information, développement d'une plateforme commerciale, aménagement de locaux additionnels pris en location...).

8.1.2.5. Autres passifs financiers

Au cours des exercices 2016 et 2017, la Société a également eu recours à la location financement et à des emprunts pour financer l'acquisition de matériel de laboratoire (pour 0,4 million d'euros à un taux de 0,9% sur 8 ans) et l'installation de nouveaux laboratoires (pour 1,4 million d'euros à un taux de 1,06% sur 8 ans). Le montant du passif relatif à ces emprunts s'élève à 0,7 million d'euros au 31 décembre 2021.

8.2. FLUX DE TRESORERIE

Le tableau des flux de trésorerie condensé, en normes IFRS, se présente de la manière suivante :

En milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	(58 457)	(51 767)
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements	(917)	(13 370)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	26 818	(1 177)
Effets des variations de change	(483)	219
Augmentation / (diminution) de la trésorerie et des équivalents de trésorerie :	(33 037)	(66 096)

8.2.1. Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

Les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles ont diminué de 6,7 millions d'euros pour atteindre un flux de trésorerie négatif (consommé) de 58,5 millions d'euros pour l'exercice 2021 en comparaison d'un flux de trésorerie négatif (consommé) de 51,8 millions d'euros pour les activités opérationnelles au cours de l'exercice 2020.

Pour rappel, au titre de l'exercice 2020, les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles incluaient un encaissement de 41,2 millions d'euros reçu d'AstraZeneca en décembre 2020 dans le cadre de l'accord relatif à monalizumab (encaissement lié à Interlink-1 suite à l'inclusion par AstraZeneca du premier patient dans son essai clinique randomisé de Phase 3 évaluant monalizumab, INTERLINK-1). Sans cette ressource, les flux de trésorerie consommés par les activités opérationnelles se seraient élevés à 93,0 millions d'euros pour l'exercice 2020.

Par ailleurs, les flux de trésorerie consommés par les activités opérationnelles au titre de 2021 incluent des encaissements successifs d'un montant total de 10,0 millions d'euros reçus de Sanofi (janvier, février et décembre 2021) dans le cadre de l'accord IPH6101/SAR443579 signé en 2016 et faisant suite notamment à la décision prise par Sanofi fin 2020 de faire progresser IPH6101/SAR443579 vers les études précliniques

réglementaires visant l'étude d'un nouveau médicament expérimental, et le lancement du premier essai de Phase 1 lié en décembre 2021.

Retraités de ces encaissements, les flux de trésorerie consommés par les activités opérationnelles au titre de l'exercice 2021 sont en baisse de 24,6 millions d'euros. Cette baisse s'explique principalement par l'arrêt des activités relatives à Lumoxiti en lien avec la décision prise par la Société à fin 2020 de retourner les droits commerciaux aux Etats-Unis et en Europe à AstraZeneca, en lien avec l'accord de résiliation et de transition signé en 2021. Ainsi, les flux de trésorerie consommés par les activités opérationnelles en lien avec l'activité abandonnée Lumoxiti se sont élevés à de 3,6 millions d'euros pour l'exercice 2021 contre 22,4 millions d'euros pour l'exercice 2020.

8.2.2. Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement

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 aspects de production et de validation à des tiers.

En 2008, la société a acquis son siège social et ses principaux laboratoires (voir paragraphe « Financement par l'emprunt » du paragraphe [8.1](#) « Information sur les capitaux de la Société, liquidités et sources de financement » de la [section 8](#) « Trésorerie et capitaux » du présent document d'enregistrement universel) pour un investissement brut total de 6,8 millions d'euros.

Les investissements en autres actifs corporels, essentiellement du matériel de laboratoire, se sont élevés à 0,9 millions d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2020 et 2021. Ces investissements correspondent à une politique de la Société de renouveler chaque année certains de ses matériels ainsi qu'investir dans des nouveaux matériels.

Nos flux de trésorerie nets consommés par les activités d'investissement pour l'exercice 2021 se sont élevés à 0,9 millions d'euros.

Nos flux de trésorerie nets consommés par les activités d'investissement pour l'exercice 2020 se sont élevés à 13,4 millions d'euros et se composaient principalement (i) du paiement complémentaire effectué en janvier 2020 à AstraZeneca sur les droits Lumoxiti pour 13,4 millions d'euros (15,0 millions de dollars) suite à la soumission de l'autorisation de mise sur le marché auprès de l'Agence européenne du médicament (EMA) en novembre 2019, (ii) d'un montant de 2,7 millions d'euros au titre du paiement complémentaire effectué auprès d'Orega Biotech en avril 2020 pour les droits relatifs à IPH5201 suite au traitement du premier patient dans l'essai clinique de Phase I intervenu en mars 2020 et, (iii) de l'acquisition d'actifs financiers nets pour un montant de 3,0 millions d'euros. Ces éléments étaient compensés par le remboursement du rabais définitif accordé par AstraZeneca dans le cadre de l'acquisition des droits Lumoxiti pour un montant de 7,0 millions d'euros.

Au regard des éléments précédents, les flux de trésorerie consommés par les activités de financement en lien avec l'activité abandonnée Lumoxiti sont nuls pour l'exercice 2021 à comparer à des flux de trésorerie consommés de 6,6 millions d'euros pour l'exercice 2020.

8.2.3. Flux de trésorerie liés aux activités de financement

Nos flux de trésorerie nets générés par les activités de financement ont augmenté de 28,0 millions d'euros pour atteindre 26,8 millions d'euros pour l'exercice 2021 en comparaison d'un flux de trésorerie net consommé par les activités de financement de 1,2 millions d'euros pour l'exercice 2020 par les activités de financement. Cette augmentation s'explique par l'obtention d'un financement non dilutif de 28,7 millions d'euros sous la forme de deux Prêts Garantis par l'Etat (« PGE ») auprès de la Société Générale (20,0 millions

d'euros) et de BNP Paribas (8,7 millions d'euros). Les fonds liés à ces deux PGE ont été encaissés par la Société respectivement les 27 et 30 décembre 2021.

Les remboursements d'emprunts se sont élevés à 2,1 millions d'euros au cours de l'exercice 2021 contre 2,2 millions d'euros au cours de l'exercice 2020.

Par ailleurs, les flux de trésorerie liés aux activités de financement en lien avec l'activité abandonnée Lumoxiti sont nuls pour les exercices 2021 et 2020, respectivement.

8.3. INFORMATIONS SUR LES CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT

Voir [Note 9](#) en annexe aux Comptes Consolidés 2021 au paragraphe [18.1](#) du présent document d'enregistrement universel.

8.4. RESTRICTIONS A L'UTILISATION DES CAPITAUX

En date du 3 juillet 2017, la Société a souscrit à un prêt auprès de la Société Générale afin de financer la construction de son futur siège social. Ce prêt, d'un montant de 15,2 millions d'euros a été entièrement mobilisé au 31 août 2019. Le remboursement du capital a débuté le 1er septembre 2019 sur une durée de 12 ans. Pendant toute la durée de ce contrat, Innate Pharma s'est engagée qu'à chaque date d'établissement de ses comptes annuels à respecter un ratio financier et par conséquent établir une attestation de conformité de ses commissaires aux comptes.

8.5. SOURCES DE FINANCEMENT NECESSAIRES A L'AVENIR

Le développement de nos produits et leur avancement vers la commercialisation devraient entraîner une croissance soutenue de nos dépenses au cours des prochains exercices. Le total de notre trésorerie et des actifs financiers courants ne suffiront pas pour financer nos développements. La Société devra donc trouver des sources de financement par son activité de *Business Development* ou par des augmentations de capital. Pour plus de détails, voir [Note 9](#) des comptes consolidés 2021 présentés dans le paragraphe [18.1](#).

8.5.1. Dépenses et investissements

La Société anticipe d'avoir à rembourser en 2022 un total de 28,7 millions d'euros au titre de l'intégralité des prêts garantis par l'Etat contracté en 2021 auprès de la Société Générale et BNP Paribas, ainsi que 2,4 millions d'euros entre 2022 et 2023 au titre du prêt contracté pour la construction d'un nouveau bâtiment.

8.5.2. Ressources financières

En plus de la trésorerie, des équivalents de trésorerie et des actifs financiers courants au 31 décembre 2021, soit 119,8 millions d'euros, Innate pense continuer à bénéficier d'avances remboursables ou de PTZI, notamment françaises et européennes, ainsi que du crédit d'impôt recherche pour financer notre exploitation.

La Société possède par ailleurs des instruments financiers non-courants pour un montant de 39,9 millions d'euros (voir [Note 4](#) des comptes consolidés présentés dans le paragraphe [18.1](#)).

SECTION 9. ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE

La description des risques liés à l'environnement réglementaire de la Société est disponible au paragraphe 3.3 « Risques liés à l'approbation réglementaire et à la commercialisation de ses candidats-médicaments, et à des questions de conformité juridique » de la Section 3 « Facteurs de risque » du présent document d'enregistrement universel.

9.1. INTRODUCTION

Les travaux de recherche et de développement, les tests précliniques, les études cliniques, les installations, ainsi que la fabrication et la commercialisation de ses candidat-médicaments sont et continueront à être soumis à des dispositions législatives et réglementaires complexes définies par diverses autorités publiques en France, en Europe, aux États-Unis et dans d'autres pays du monde.

L'Agence Européenne des Médicaments (« EMA »), la Food and Drug Administration aux États-Unis (« FDA »), l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (« ANSM ») en France et les autorités réglementaires équivalentes dans les autres pays imposent des contraintes importantes en matière de développement (y compris essais cliniques), de fabrication et de commercialisation de produits tels que ceux que la Société développe. En cas de non-respect de ces réglementations, les autorités réglementaires peuvent infliger des amendes, saisir ou retirer du marché des produits ou encore suspendre partiellement ou totalement leur production. Elles peuvent également retirer des autorisations de mise sur le marché accordées antérieurement ou refuser les demandes d'autorisations que la Société dépose et engager des poursuites judiciaires. Ces contraintes réglementaires sont importantes pour apprécier si un principe actif peut à terme devenir un médicament, ainsi que pour apprécier le temps et les investissements nécessaires à un tel développement.

Bien qu'il existe des différences d'un pays à l'autre, le développement de produits thérapeutiques à usage humain doit respecter certains prérequis réglementaires communs dans l'ensemble des pays développés. Pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'un produit, il faut généralement fournir des preuves de son efficacité et de son innocuité, ainsi que des informations détaillées sur sa composition et son processus de fabrication. Cela implique d'effectuer des tests de laboratoire importants, des développements pharmaceutiques précliniques et des essais cliniques. Le développement d'un nouveau médicament depuis la recherche fondamentale jusqu'à sa mise sur le marché comporte ainsi cinq étapes : (i) recherche, (ii) tests précliniques, (iii) essais cliniques chez l'homme, (iv) autorisation de mise sur le marché et (v) commercialisation.

9.2. ÉTUDES PRECLINIQUES

Les études précliniques incluent l'évaluation en laboratoire de la pureté et de la stabilité du principe actif pharmaceutique et du produit formulé, ainsi que les études d'évaluation de la tolérance (études toxicologiques), de l'activité et du comportement du candidat-médicament in vitro et chez l'animal (in vivo) avant de pouvoir initier des essais cliniques chez l'homme. La conduite d'études précliniques est soumise aux dispositions législatives et réglementaires, ainsi qu'aux bonnes pratiques de laboratoire (« BPL »). L'ensemble des résultats des essais précliniques est soumis aux autorités réglementaires conjointement à la demande d'initiation des essais cliniques.

9.3. CONDUITE ET REGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES

Les études cliniques sont communément conduites en trois phases (Phase 1, 2 et 3), généralement séquentielles mais qui peuvent également être menées conjointement, notamment dans différentes indications ou différentes combinaisons thérapeutiques.

- Phase 1 : le candidat-médicament est administré afin de déterminer son profil de tolérance initial, d'identifier les effets secondaires et d'évaluer la tolérance aux doses administrées, ainsi que sa

répartition dans l'organisme et son impact sur le métabolisme. Les promoteurs désignent parfois leurs essais Phase 1a ou Phase 1b. Les essais de Phase 1b visent généralement à confirmer le dosage, la pharmacocinétique et la tolérance chez un plus grand nombre de patients que la Phase 1a. En oncologie, des développements accélérés sont parfois observés, basés sur des essais de Phase 1 comportant des extensions de cohortes et conduisant à l'autorisation de mise sur le marché du médicament. Ceci est par exemple le cas de molécules développées dans des maladies rares.

- Phase 2 : le candidat-médicament est étudié dans une population limitée de patients afin d'obtenir des signes d'efficacité préliminaires et de déterminer le niveau de dose optimal d'administration ainsi que de possibles effets secondaires et risques liés à la tolérance.
- Les essais de Phase 3 sont des études généralement comparatives dont le but est de produire des données démontrant l'efficacité relative et la tolérance dans une population de patients étendue.
- Des essais, parfois nommés essais de Phase 4, peuvent également être conduits après l'autorisation initiale de mise sur le marché. Ces essais visent à obtenir plus d'information sur le traitement de patients dans l'indication thérapeutique ciblée. Dans certains cas, l'autorité réglementaire peut exiger la réalisation d'un essai clinique de Phase 4 comme condition d'approbation.

Les essais cliniques peuvent être conduits aux États-Unis, en Europe ou dans le reste du monde à la condition d'avoir été autorisés par les autorités réglementaires et les comités d'éthique indépendants de chacun de ces pays. En effet, les autorités réglementaires peuvent s'opposer aux protocoles d'études cliniques proposés par les sociétés qui demandent à tester des produits, les suspendre ou exiger des modifications importantes.

Dans la plupart des pays, les essais cliniques doivent respecter les normes de Bonnes Pratiques Cliniques définies par l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (« ICH »).

De plus, le règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (« RGPD »), entré en vigueur le 25 mai 2018, accroît sensiblement les droits des citoyens en leur donnant plus de maîtrise sur leurs données personnelles. Le droit national français a notamment été mis en conformité avec le RGPD par la mise à jour de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 et ordonnance n°2018-1125 du 12 décembre 2018).

Conformément à la loi Informatique et Libertés, les données personnelles recueillies dans le cadre de la conduite des essais cliniques font l'objet d'une déclaration auprès de la Commission Nationale Informatique et Liberté (« CNIL »). Les patients ont un droit d'accès et de rectification de ces données. Enfin, les patients doivent être régulièrement tenus informés de la conduite des essais cliniques et des résultats globaux de la recherche.

La conduite des essais cliniques doit ainsi respecter une réglementation complexe tout au long des différentes phases du processus qui repose sur le principe du consentement éclairé du patient à qui vont être administré(s) le(s) produit(s). Les informations relatives à l'objectif, à la méthodologie et à la durée de la recherche, ainsi que les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles du fait de l'administration des produits communiqués sont résumées dans un document écrit remis au patient préalablement à sa participation à la recherche.

9.3.1. L'autorisation des essais cliniques

9.3.1.1 L'autorisation des essais cliniques dans l'Union européenne

La Directive européenne n° 2001/20/CE du 4 avril 2001, relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, a été transposée en droit national par chaque membre de l'UE.

En France, il s'agit de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et du décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le titre du Code de la santé publique consacré aux recherches biomédicales, complétés par plusieurs arrêtés ministériels du 24 mai 2006. Ainsi, un essai clinique interventionnel portant sur un médicament doit faire l'objet préalable d'un avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes (« CPP ») et d'une autorisation de l'ANSM. D'une manière générale, l'Agence évalue l'efficacité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche, avec l'objectif de s'assurer que la sécurité des personnes se prêtant à la recherche biomédicale est garantie. Le CPP rend quant à lui son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de la protection des participants, leur information et les modalités de recueil de leur consentement éclairé, ainsi que la pertinence générale du projet, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre.

Depuis l'entrée en vigueur de la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 (dite Loi Jardé) relative aux recherches impliquant la personne humaine, modifiée par l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 et par la parution du décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016, la compétence auparavant régionale des CPP est devenue nationale (par le biais d'une désignation aléatoire de ces comités lors de chaque nouvelle soumission).

La demande d'autorisation d'essai clinique et son évaluation est similaire dans les autres pays européens. Le délai d'instruction de la demande d'autorisation auprès des autorités compétentes ne peut excéder 60 jours à compter de la réception du dossier complet.

La réglementation européenne actuelle sur les essais cliniques de médicaments à usage humain a été revue et remplacée par le règlement (UE) n°536/2014 du 16 avril 2014, abrogeant la directive n° 2001/20/CE. Ce règlement, dont la mise en place est le 31 Janvier 2022, devrait notamment permettre une meilleure cohérence entre les États Membres de l'UE. Certaines législations nationales des Etats membres resteront toutefois en vigueur.

Les points majeurs apportés par ce règlement sont :

- le dépôt d'une demande d'autorisation unique via le portail associé à la base de données de l'UE, incluant une partie commune évaluée conjointement par tous les participants membres de l'UE, et une partie nationale couvrant les aspects éthiques et opérationnels de l'essai évalués par chaque membre de l'UE indépendamment. Une décision unique couvrant tous les aspects de la demande sera ainsi délivrée pour les États Membres concernés ;
- une transparence accrue en ce qui concerne les essais cliniques autorisés dans l'UE : la base de données de l'UE sera une source d'information publique, sans préjudice de la protection des données personnelles, de la protection des informations commerciales confidentielles et de la protection de la communication confidentielle entre le pays membre et la supervision des essais entre les États Membres. L'information publique inclura, pour les médicaments en cours de développement, l'autorisation de l'essai clinique, les informations générales sur l'essai, et un résumé des résultats finaux.

9.3.1.2 L'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 Institutional Review Board (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.

9.3.1.3. Publication des informations relatives aux essais cliniques

En Europe, les informations relatives à l'essai clinique ainsi que les résultats à la fin de l'étude sont rendus publics pour les essais de phase 2 à 4 ainsi que pour toute étude pédiatrique à l'adresse www.clinicaltrialsregister.eu.

Aux États-Unis, les promoteurs d'essais cliniques de médicaments réglementés par la FDA doivent enregistrer et publier un certain nombre d'informations relatives à l'essai clinique et à ses résultats, disponibles publiquement à l'adresse www.clinicaltrials.gov.

9.4. REGLEMENTATION DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pour être commercialisé, tout médicament doit faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (« AMM »), délivrée par les autorités compétentes européennes ou nationales que sont l'EMA ou la FDA. Les laboratoires pharmaceutiques déposent auprès de ces autorités un dossier de demande d'AMM ou NDA (New Drug Application) / BLA (Biologics License Application) pour les États-Unis qui sera évalué selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité. Aujourd'hui, ce dossier est rédigé dans un format standardisé : le format CTD (« Common Technical Document »). Ce format est utilisé notamment en Europe,

aux États-Unis et au Japon. Le dossier d'AMM décrit à la fois la fabrication de la substance active, la fabrication du produit fini, les études non-cliniques et cliniques.

Dans l'Union européenne, il existe plusieurs types de procédures de demande d'AMM : les procédures de l'UE utilisées lorsque le médicament est destiné à plusieurs États membres de l'UE, et la procédure nationale destinée aux médicaments qui ne sont pas commercialisés dans plus d'un État membre.

Il se peut qu'un médicament soit retiré du marché, soit directement par le laboratoire, soit à la demande des autorités de santé lorsque apparaît un problème sérieux, notamment de sécurité ou de non-respect des règles de fabrication.

9.4.1. Procédures

9.4.1.1. Procédures dans l'UE

Depuis 1965, un long travail d'harmonisation des législations pharmaceutiques des pays de l'UE a abouti à l'élaboration de nouvelles procédures d'octroi d'AMM pour l'enregistrement des médicaments. L'accès au marché commun européen est, depuis le 1er janvier 1998, soumis soit à la procédure centralisée (définie dans le règlement n°726/2004/CEE), soit à la procédure de reconnaissance mutuelle (prévue dans la directive 2001/83/CE modifiée par la directive 2004/27/CE) et depuis octobre 2005 à la procédure décentralisée (prévue dans la directive 2004/27/CE).

- la procédure centralisée (obligatoire notamment pour les produits issus des biotechnologies, les produits nouveaux développés dans le domaine du cancer, les médicaments ayant le statut de médicament orphelin) : le laboratoire dépose son dossier de demande d'enregistrement directement à l'EMA. Une seule évaluation du dossier est ainsi effectuée par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) au sein de l'EMA, qui transmet son rapport d'évaluation scientifique à la Commission européenne qui peut délivrer l'autorisation de mise sur le marché. Si l'autorisation est octroyée, elle est d'emblée valable pour tous les pays membres de l'UE. L'AMM octroyée est valable pour une période de cinq ans après l'enregistrement initial. Un dossier de renouvellement est alors soumis. Une fois renouvelée, l'AMM est ensuite valable sans limitation de durée, sauf si les autorités demandent au laboratoire d'accomplir un renouvellement à titre exceptionnel (suite à un problème de pharmacovigilance par exemple) ;
- la procédure décentralisée : le laboratoire dépose son dossier simultanément dans tous les États membres. L'évaluation est menée par un État choisi comme État membre de référence. Si l'autorisation est accordée, elle l'est dans les autres États membres en même temps ;
- la procédure de reconnaissance mutuelle : le laboratoire dépose son dossier dans l'un des États membres. Si l'autorisation est accordée, elle peut être étendue aux autres États membres par une procédure dite de reconnaissance mutuelle.

L'enregistrement d'un médicament international (dans plus d'un pays de l'UE) doit obligatoirement passer par l'une ou l'autre de ces procédures.

Les anticorps développés par Innate Pharma, issus de biotechnologies et destinés à traiter des patients atteints de cancer, feront ainsi l'objet d'une procédure centralisée lors de leur demande d'autorisation de mise sur le marché.

9.4.1.2. Procédure nationale

Ce type de procédure est de moins en moins utilisé puisqu'il ne s'applique plus qu'aux demandes de mise sur le marché limitées au territoire national.

9.4.1.3. Procédures d'enregistrement à l'extérieur de l'UE

Les laboratoires pharmaceutiques souhaitant commercialiser leurs produits hors UE doivent de la même manière déposer des dossiers de demande d'enregistrement auprès des autorités nationales des pays concernés, par exemple auprès de la FDA aux États-Unis ou de la Kosheisho (Pharmaceutical and Medical Device Agency, PMDA) pour le Japon.

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.

Le BLA est ainsi un moyen permettant aux candidats-médicaments biologiques de demander formellement l'autorisation d'un nouveau médicament biologique par la FDA en vue de sa commercialisation et sa vente aux États-Unis pour une ou plusieurs indications.

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. 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'un 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 un BLA, la FDA inspectera généralement un ou plusieurs sites cliniques afin de s'assurer du respect des Bonnes Pratiques Cliniques (les « BPC »).

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 le 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 Stratégie d'Évaluation et d'Atténuation du Risque (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS), ce qui peut avoir une incidence significative sur le marché et la rentabilité potentielle 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.

A noter, que le Royaume-Uni (RU) a officiellement quitté l'Union européenne (UE) le 31 janvier 2020. Depuis, le RU est en principe considéré comme n'importe quel autre pays non membre de l'UE.

A la suite de la fin de la période de transition du Brexit (31 décembre 2020), le recours à la décision finale de la Commission d'accorder une AMM s'appliquera pendant une période de deux ans à compter du 1er janvier 2021, lors de la détermination d'une demande d'Autorisation de mise sur le marché au Royaume-Uni. Les anticorps développés par Innate Pharma, étant donné qu'ils sont issus de biotechnologies, feront l'objet d'un BLA.

9.4.1.4. Dérogations aux procédures usuelles

À la procédure classique de l'octroi d'une AMM ou d'un BLA, telle que décrite précédemment, existent des dérogations qui permettent une commercialisation plus rapide des médicaments.

Dans l'Union européenne, il s'agit de :

- l'AMM conditionnelle : elle est valide un an (renouvelable annuellement) au lieu de cinq. Elle n'est accordée que si le médicament répond à des besoins médicaux non satisfaits, et si les bénéfices pour la santé publique l'emportent sur le risque lié à une incertitude du fait d'une évaluation incomplète du médicament. La délivrance d'une AMM conditionnelle est soumise à la finalisation d'essais cliniques initiés et/ou à la réalisation de nouveaux essais, afin de confirmer le bénéfice/risque du médicament ; lorsque les résultats des études cliniques sont fournis, l'AMM conditionnelle peut devenir une AMM standard ;
- l'évaluation accélérée : la procédure d'évaluation est accélérée (150 jours au lieu de 210 jours) lorsqu'un médicament présente un intérêt majeur du point de vue de la santé publique ainsi qu'une innovation thérapeutique. Le projet PRIME (médicaments prioritaires), initiative de l'EMA lancée en 2015, permet par ailleurs l'identification de manière précoce (dès la Phase 2/3) de médicaments éligibles à la procédure accélérée et un support renforcé par le biais de conseils scientifiques et dialogues tout au long du développement ;
- l'AMM sous circonstances exceptionnelles : une AMM peut être autorisée de façon exceptionnelle, réévaluable chaque année, lorsque le dossier d'évaluation du médicament ne peut être soumis de façon complète d'emblée, par exemple lorsqu'une indication thérapeutique correspond à un nombre trop faible de patients, ou que la collecte des informations nécessaires serait contraire à l'éthique ;
- l'early access program : il s'agit de la possibilité, pour un Etat Membre, d'utiliser un médicament qui ne dispose pas encore d'une AMM dans le pays, afin de traiter des maladies graves ou rares qui ne disposent pas de traitement adéquat.
En France, l'« accès précoce » est demandé par le laboratoire à l'ANSM pour des médicaments présumés innovants, avec des données cliniques disponibles ou en cours de recueil, et destinés à être commercialisés dans l'indication concernée. Ce dispositif remplace l'ATU de cohorte.
L'« accès compassionnel » est demandé par les professionnels de santé à l'ANSM pour des médicaments non destinés à être commercialisés dans l'indication concernée, sans développement en cours ou prévu et pour lesquels une demande d'AMM n'est pas prévue. Ce dispositif remplace les ATU nominatives et les RTUs.

Aux États-Unis, des procédures existent également permettant le développement plus rapide et l'accès au marché de médicaments dans des pathologies graves pour lesquelles il n'existe pas encore de traitement approprié et où le besoin médical est grand (cancer, SIDA, maladie d'Alzheimer...) :

- procédure dite d'« accelerated approval » : elle est destinée à mettre sur le marché des produits prometteurs traitant des pathologies graves sur la base des premiers éléments de preuve avant démonstration formelle de bénéfices pour le patient. La FDA peut s'appuyer sur un effet, un résultat de substitution ou tout autre résultat qui a des chances raisonnables d'être prédictif d'un bénéfice clinique et non pas sur un critère clinique bien défini. Ainsi, un résultat de substitution ou marqueur (« surrogate endpoint ») est un résultat obtenu en laboratoire ou un signe physique qui ne constitue pas, en lui-

même, une mesure directe des sensations du patient, de ses fonctions organiques ou de sa survie, mais qui permet d'anticiper un bénéfice thérapeutique. L'AMM qui est accordée peut être considérée comme une approbation provisoire avec engagement écrit de compléter les études cliniques qui démontrent un réel bénéfice pour le patient. Cette procédure correspond à la procédure dite d'« AMM conditionnelle », dans l'Union européenne ;

- procédure de « priority review » : elle est utilisée pour les médicaments traitant des pathologies graves et présentant une avancée thérapeutique majeure ou qui procure un traitement pour une pathologie dans laquelle il n'existe pas de thérapie adaptée. Cette procédure signifie que le temps d'évaluation du dossier par la FDA est réduit et qu'il est de 6 mois (au lieu de 10). Cette procédure correspond à la procédure dite d'« évaluation accélérée » dans l'Union européenne ;
- désignation « fast track » : cela fait référence à un programme d'interactions avec la FDA pour faciliter le développement et accélérer l'examen de nouveaux médicaments qui sont destinés au traitement de pathologies graves ou potentiellement mortelles et susceptibles de répondre à un besoin médical non encore satisfait. L'intérêt de ce processus est que la firme peut bénéficier des réunions plus fréquentes avec la FDA afin de discuter du plan de développement du produit et de s'assurer de collecter les données appropriées qui constitueront le dossier d'AMM. La désignation de « fast track » ne conduit pas nécessairement à la procédure de « priority review » ni d'« accelerated approval » ;
- désignation « breakthrough therapy » : existant depuis 2012, c'est un processus visant à accélérer le développement et l'examen des médicaments qui sont destinés à traiter une pathologie grave ou potentiellement mortelle et la preuve clinique préliminaire indique que le médicament peut démontrer une amélioration substantielle par rapport aux thérapies disponibles sur un critère cliniquement significatif.

Un médicament qui reçoit la désignation de « breakthrough therapy » est admissible à ce qui suit :

- toutes les particularités de la désignation « fast track » ;
- accompagnement intensif sur un programme de développement de médicaments efficaces, dès la Phase 1 ;
- engagement organisationnel impliquant des « senior managers ».

Si des recherches ou des expériences complémentaires montrent qu'un produit présente des risques alors qu'il est commercialisé, la FDA peut exiger son retrait immédiat. En outre, la FDA peut retirer une autorisation de mise sur le marché pour d'autres motifs, notamment si les études postérieures à l'autorisation ne sont pas effectuées avec diligence.

Aux États-Unis, il existe aussi les autorisations d'utilisation d'urgence (EUA) : il s'agit d'un mécanisme destiné à faciliter la disponibilité et l'utilisation de mesures de lutte médicales, y compris les vaccins, lors d'urgences de santé publique, telles que la pandémie actuelle de COVID-19. En vertu d'une EUA, la FDA peut autoriser l'utilisation de produits médicaux non approuvés ou des utilisations non approuvées de produits médicaux approuvés en cas d'urgence pour diagnostiquer, traiter ou prévenir des maladies ou des conditions graves ou potentiellement mortelles lorsque certains critères réglementaires ont été remplis, y compris lorsqu'il n'y a pas d'alternatives adéquates, approuvées et disponibles.

9.4.1.5. Médicaments orphelins

Les médicaments orphelins sont des médicaments utilisés pour le diagnostic, la prévention ou le traitement de maladies létales ou très graves qui sont rares. Une maladie pour être qualifiée de rare ou orpheline, doit toucher dans l'UE moins de 1 personne sur 2 000, alors qu'aux États-Unis, la maladie doit toucher moins de 200 000 personnes.

Ces médicaments sont dits « orphelins » parce que l'industrie pharmaceutique n'a que peu d'intérêt dans les conditions de marché habituelles à développer et à commercialiser des produits destinés uniquement à un nombre restreint de patients (maladie dite orpheline). Pour les entreprises pharmaceutiques, le coût de mise sur le marché d'un produit préconisé dans une maladie rare pourrait ne pas être couverts par les ventes attendues sur ce marché.

Aux États-Unis, la loi américaine sur les médicaments orphelins de 1983 (Orphan Drug Act) regroupe plusieurs textes encourageant le développement de traitements pour les maladies rares. La loi sur les médicaments orphelins prévoit également la possibilité d'obtenir des subventions du gouvernement américain pour couvrir les essais cliniques, des crédits d'impôt pour couvrir les dépenses de recherche, une dispense éventuelle des frais de dossier lors du dépôt de la demande d'enregistrement auprès de la FDA, et sept ans d'exclusivité du principe actif dans l'indication donnée en cas d'autorisation de mise sur le marché.

En Europe, une législation équivalente a été adoptée pour promouvoir les traitements de maladies rares. En vertu du règlement n° 141/2000/CE du 16 décembre 1999, tel que modifié par le règlement n° 847/2000/CE du 27 avril 2000, un médicament sera considéré comme médicament orphelin si son promoteur démontre, dans un dossier déposé auprès de l'EMA, qu'il est destiné au traitement d'une maladie dite orpheline dans l'UE, ou alors qu'il est destiné au traitement d'une maladie invalidante ou grave et chronique pour laquelle il n'existe pas encore de traitement ou de traitement satisfaisant, et qu'en l'absence de mesures d'incitations les frais engendrés par le développement ne pourraient être couverts par les bénéfices liés à la commercialisation. En cas d'obtention du statut de médicament orphelin, le produit bénéficie alors d'une période de commercialisation exclusive de dix ans, pendant laquelle aucun produit similaire ne pourra être commercialisé dans la même indication, ainsi qu'une dispense des frais réglementaires et d'autres avantages, sauf si un nouveau médicament orphelin dans la même indication peut démontrer qu'il est plus efficace ou mieux toléré. Une révision de cette législation au niveau européen est en cours.

9.5 REGLEMENTATION DITE « Loi ANTI-CADEAUX »

Les articles L.1453-3 et suivants du code de la santé publique interdisent notamment aux entreprises produisant ou commercialisant des médicaments d'octroyer, sous quelque forme que ce soit, des avantages aux professionnels de santé, aux étudiants, aux associations regroupant des professionnels de santé et à certaines catégories de fonctionnaires impliquées dans les politiques de santé. Ce régime dit « loi anti-cadeaux » (« LAC » ou « DMOS ») prévoit 4 exceptions et 5 dérogations, au nombre desquelles figure la rémunération d'activités de recherche. Ces exceptions et dérogations sont strictement encadrées et, pour les dérogations, soumises à un régime de déclaration aux autorités compétentes (Conseils de l'Ordre, Agences Régionale de Santé selon le cas) ou d'autorisation, selon les montants versés, strictement définis.

9.6. TRANSPARENCE DES LIENS D'INTERET OU SUNSHINE ACT A LA FRANÇAISE

Les articles L.1453-1 et suivants du code de la santé publique définissent les règles dites de « transparence » imposant aux entreprises produisant ou commercialisant des produits entrant dans le champ de compétence de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), à l'exception des cosmétiques, des lentilles oculaires et des produits de tatouage, ou assurant des prestations associées à ces produits, de rendre publiques leurs liens avec différentes catégories d'acteurs du domaine de la santé, dont les professionnels de santé, les étudiants, les organismes de santé, les associations de patients.

Ainsi, doivent être publiées deux fois par an sur un site internet unique (www.transparence.sante.gouv.fr) certaines informations relatives aux contrats conclus, aux rémunérations versées et aux avantages octroyés (au-delà de 10 €) à ces différents acteurs.

9.7 APRES L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE EN EUROPE

9.7.1. 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 (le « 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 peuvent être mis à la disposition de tiers qui en font la demande, sous réserve d'être caviardés.

9.7.2. Réglementation de la publicité

Toute publicité ou promotion d'un médicament doit être conforme au résumé des caractéristiques du produit et par conséquent, toute promotion de caractéristiques non autorisées est interdite. La publicité de médicaments délivrés sur ordonnance qui s'adresse directement aux patients est 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.

9.7.3. 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 peuvent être commercialisés 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, les États membres peuvent restreindre la gamme des médicaments pour lesquels leur système national d'assurance maladie prévoit un remboursement et 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 du chiffre d'affaires réalisé par 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.

Ces dix dernières années, 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.

Cette tendance à la baisse des prix et des niveaux de remboursement des États membres pourrait évoluer compte tenu de la crise de la COVID-19 et de la prise de conscience de l'Union européenne et des États membres de la dépendance des États membres à l'égard des pays hors Union européenne en termes de fabrication et de fourniture de médicaments. Cette prise de conscience pourrait avoir des impacts sur les politiques de prix et de remboursement des États membres de l'UE.

9.8. APRES L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE 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.

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.

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.

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. 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.

9.8.1. 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 3.6 « Risques liés aux droits de propriété intellectuelle » de la Section 3 « Facteurs de risque » du présent document d'enregistrement universel. Si la Société n'obtient 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.

9.8.2. 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.

9.8.3. 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'État 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 États 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 pourraient se reproduire à l'avenir. L'ancien 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 abrogé, 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 programme de dépenses fédérales de 2020 a abrogé, à partir du 1er janvier 2020, ladite taxe « Cadillac » sur certains régimes d'assurance à coûts élevés pris en charge par l'employeur ainsi que la taxe sur les appareils médicaux et, à partir du 1er janvier 2021, la taxe sur les prestataires d'assurance. En juillet et décembre 2018, CMS a publié des réglementations finales (« final rules ») 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 inconstitutionnel 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. Le 17 juin 2021, la Cour suprême des États-Unis a rejeté une contestation selon laquelle l'ACA serait inconstitutionnelle dans son intégralité pour des raisons de procédure en raison de l'abrogation de l'« individual mandate ». Ainsi, l'ACA restera en vigueur sous sa forme actuelle. Avant la décision de la Cour suprême des États-Unis, le Président Biden a pris un décret le 28 janvier 2021 pour lancer une période d'inscription spéciale du 15 février 2021 au 15 août 2021 afin d'obtenir une couverture d'assurance maladie par le biais du marché prévu par l'ACA. Le décret ordonne également à certaines agences gouvernementales d'examiner et de reconsidérer leurs politiques et règles existantes qui limitent l'accès aux soins de santé. Cela comprend notamment le réexamen des projets pilotes et des programmes de dérogations à Medicaid qui prévoient des exigences en termes d'emploi, ainsi que les politiques qui créent des obstacles superflus à l'obtention d'une couverture d'assurance maladie par le biais de Medicaid ou de l'ACA. L'impact sur l'ACA des contestations judiciaires et du Congrès, et des réformes des soins de santé menées par l'administration Biden est incertain.

De plus, 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 milliards de dollars pour les années 2012 à 2021, n'a pu atteindre les objectifs requis, ce qui a 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 2030, sauf en cas de décision contraire du Congrès. Cependant, la législation relative à l'assistance pendant la pandémie COVID-19 a suspendu les réductions des paiements au titre de Medicare du 1er mai 2020 au 31 décembre 2021. 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 l'exercice fiscal 2020 contient des mesures supplémentaires de contrôle des prix des médicaments pouvant être promulguées durant le processus budgétaire ou dans toute autre législation future. L'administration Trump a également émis un « Blueprint », ou projet, 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. Les 24 juillet et 13 septembre 2020, l'administration Trump a annoncé plusieurs décrets relatifs à la tarification des médicaments sur ordonnance visant à mettre en œuvre plusieurs des propositions de l'administration. En conséquence, la FDA a publié une réglementation finale le 24 septembre 2020 entrée en vigueur le 30 novembre 2020, qui fournit des directives aux États pour établir et soumettre des plans d'importation de médicaments en provenance du Canada. Par ailleurs, le 20 novembre 2020, le Department of Health and Human Services a décidé la suppression de la protection du safe harbor pour les réductions de prix accordées par les fabricants de produits pharmaceutiques aux promoteurs de régimes dans le cadre de la Part D, soit directement, soit par l'intermédiaire de gestionnaires de prestations pharmaceutiques, à moins que la réduction de prix ne soit exigée par la loi. L'administration Biden a reporté l'entrée en vigueur de cette règle du 1er janvier 2022 au 1er janvier 2023 en raison des litiges en cours. Cette nouvelle réglementation crée également un nouveau safe harbor pour les réductions de prix reflétées au point de vente, ainsi qu'un safe harbor pour certains accords de frais fixes entre les gestionnaires de prestations pharmaceutiques et les fabricants. La mise en œuvre de cette disposition a également été retardée en attendant jusqu'au 1er janvier 2023. Le 20 novembre 2020, CMS a publié une réglementation finale provisoire mettant en œuvre le décret de la « Most Favored Nation » du président Trump. Cette réglementation finale prévoit de lier les paiements de Medicare Part B pour certains médicaments administrés par des médecins au prix le plus bas payé dans d'autres pays économiquement avancés, à compter du 1er janvier 2021. À la suite d'une action judiciaire contestant le modèle de la « Most Favored Nation », le 10 août 2021, CMS a publié une proposition de règle visant à annuler la réglementation finale provisoire. En juillet 2021, l'administration Biden a publié un décret exécutif, "Promouvoir la concurrence dans l'économie américaine", comprenant de multiples dispositions visant les médicaments sur ordonnance. En réponse au décret de Biden, le 9 septembre 2021, le HHS a publié un plan global de lutte contre les prix élevés des médicaments qui énonce certains principes relatifs aux prix des médicaments et les politiques législatives potentielles que le Congrès pourrait poursuivre. Le Congrès évalue le prix des médicaments dans le cadre du processus de rapprochement budgétaire. Il n'est pas certain que l'administration Biden annulera ces mesures ou au contraire qu'elle poursuivra une politique similaire. Au niveau des États fédérés, les organes législatifs ont adopté de plus en plus de législations et mis en œuvre de réglementations 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.

9.8.4. 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 gouvernements 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

Voir Annexe 1 « Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise 2021 »

SECTION 13. REMUNERATION ET AVANTAGES

Voir Annexe 1 « Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise 2021 »

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

Voir Annexe 1 « Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise 2021 »

SECTION 15. SALARIES**15.1. SALARIES**

Les contrats de travail des salariés français sont soumis à la Convention collective de l'Industrie pharmaceutique.

Au 31 décembre 2021, Innate Pharma SA et Innate Pharma Inc. comptaient 215 collaborateurs. Le tableau suivant présente l'effectif au 31 décembre 2021, réparti par fonction :

Collaborateurs	Au 31 décembre 2021
Comité exécutif	9
Recherche et développement	149
Administration et support	57
Total	215

Ainsi, au 31 décembre 2021, le Groupe comptait un effectif de 215 salariés, contre 244 au 31 décembre 2020 et 235 au 31 décembre 2019. Au 1^{er} mars 2022, l'effectif du Groupe s'élevait à 212 salariés.

15.2. PARTICIPATIONS ET STOCK-OPTIONS DES MEMBRES DU DIRECTOIRE, DU CONSEIL DE SURVEILLANCE ET DU COMITE EXECUTIF

Le tableau ci-dessous présente la participation détenue par les membres du Directoire, du Conseil de surveillance et du Comité exécutif dans le capital social de la Société ainsi que les options existant sur leurs actions au 1^{er} mars 2022 :

	Nombre d'actions détenues directement (I)	Nombre d'actions détenues par les entités liées (II)	Total III (I + II)	Nombre total d'actions nouvelles potentielles par suite de l'exercice des BSA et/ou de BSAAR et/ou de l'acquisition définitive des AGA et/ou de la conversion des AGAP et/ou l'exercice de stock- options et/ou PEE (IV)	Total (III + IV)	Pourcentage du capital dilué
Directoire						
Mondher Mahjoubi	402 921	0	402 921	1 033 119	1 436 040	1,68 %
Yannis Morel	108 799	0	108 799	444 976	553 775	0,65 %
TOTAL DIRECTOIRE	511 720	0	511 720	1 478 095	1 989 815,00	2,33 %
Conseil de surveillance						
Hervé Brailly (incl.Kervrant)	889 784	30 000	919 784	215 000	1 134 784	1,33 %
Gilles Brisson	73 059	0	73 059	25 000	98 059	0,11 %
Patrick Langlois (incl.DFC Langlois)	4 141	18 000	22 141	7 000	29 141	0,03 %
Irina Staatz Granzer	25 100	0	25 100	20 000	45 100	0,05 %
Véronique Chabernaud	10	0	10	24 200	24 210	0,03 %
Bpifrance Participations	6 389 406	0	6 389 406	0	6 389 406	7,47 %
Jean-Yves Blay	50	0	50	0	50	0,00 %
Pascale Boissel	1 000	0	1 000	0	1 000	0,00 %
TOTAL CONSEIL DE SURVEILLANCE	7 382 550	48 000	7 430 550	291 200	7 721 750	9,03 %
Comité exécutif (dont E.Vivier, invité permanent)						
Odile Belzunce	17 818	0	17 818	124 538	142 356	0,17 %
Eric Vivier	150 001	0	150 001	137 165	287 166	0,34 %
Joyson Karakunnel	0	0	0	0	0	0,00 %
Odile Laurent	9 916	0	9 916	79 920	89 836	0,11 %
Frédéric Lombard	960	0	960	30 000	30 960	0,04 %
Nicolas Beltraminelli	0	0	0	0	0	0,00 %
TOTAL COMITE EXECUTIF	178 695	0	178 695	371 623	550 318	0,64 %
TOTAL	8 072 965,00	48 000,00	8 120 965	2 140 918	10 261 883	12,00 %

- (1) Sont visées par « entités liées » les entités avec lesquelles l'intéressé entretient des relations de nature capitalistique, statutaire ou contractuelle (contrat de travail ou autre)
- (2) Le capital est dilué après exercice théorique de la totalité des BSA, des BSAAR et après acquisition définitive de la totalité des actions qui ont été attribuées gratuitement à cette même date.

15.3. ACCORD PREVOYANT UNE PARTICIPATION DES SALARIES DANS LE CAPITAL DE L'EMETTEUR

Il existe un plan d'épargne entreprise.

La Société a mis en place le 29 octobre 2004 un plan d'épargne d'entreprise (PEE). Ce plan a été substitué en décembre 2014 par un nouveau plan. Un avenant a été signé le 19 janvier 2022 modifiant les conditions d'abondement pour l'exercice 2022 avec un versement de l'abondement de la Société sous forme d'actions gratuites.

Tous les salariés bénéficiant d'une ancienneté de trois mois dans l'entreprise peuvent participer au plan. Ce plan peut être alimenté par les versements volontaires des salariés, l'abondement de l'entreprise ainsi que les comptes bloqués arrivés à échéance si tant est que ces dispositifs soient mis en place par la Société.

Tout salarié qui souhaite effectuer des versements doit s'engager à effectuer un versement d'au minimum 50 euros, le montant total des versements annuels ne pouvant excéder 25% de :

- sa rémunération annuelle brute s'il est salarié et de ses pensions de retraite s'il est retraité ;
- du revenu perçu au titre des fonctions qu'il exerce dans l'entreprise s'il est mandataire social.

L'entreprise prend à sa charge les frais de fonctionnement du plan.

Les parts inscrites au compte d'un salarié ne sont disponibles qu'à l'expiration d'un délai légal de cinq ans.

SECTION 16. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES**16.1. ACTIONNAIRES DETENANT PLUS DE 5% DU CAPITAL SOCIAL OU DES DROITS DE VOTE**

Le tableau ci-dessous présente la répartition du capital et des droits de vote de la Société sur une base non diluée au 1^{er} mars 2022, à la connaissance de la Société :

Actionnaires	Actions ordinaires	Actions de préférence 2016	Actions de préférence 2017	Total	% des actions	Total des droits de vote	% des droits de vote
Actionnaires de plus de 5%	23 692 452			23 692 452	29,71 %	23 692 452	29 %
Novo Nordisk A/S	9 817 546	—	—	9 817 546	12,31 %	9 817 546	12,20 %
MedImmune Limited (2)	7 485 500	—	—	7 485 500	9,39 %	7 485 500	9,30 %
Bpifrance Participations (1)	6 389 406	—	—	6 389 406	8,01 %	6 389 406	7,94 %
Membres du Directoire	511 720	3 450	1 200	516 370	0,65 %	903 220	1,12 %
Mondher Mahjoubi, M.D.	402 921	3 000	700	406 621	0,51 %	735 921	0,91 %
Yannis Morel, Ph.D.	108 799	450	500	109 749	0,14 %	167 299	0,21 %
Membres du Conseil de surveillance	1 041 144	500	—	1 041 644	1,31 %	1 106 144	1,37 %
Hervé Brailly (incl. Kervrant)	919 784	500	—	920 284	1,15 %	984 784	1,22 %
Gilles Brisson	73 059	—	—	73 059	0,09 %	73 059	0,09 %
Patrick Langlois (incl. DFC Langlois)	22 141	—	—	22 141	0,03 %	22 141	0,03 %
Irina Staatz-Granter	25 100	—	—	25 100	0,03 %	25 100	0,03 %
Véronique Chabernaud	10	—	—	10	— %	10	— %
Bpifrance Participations (Olivier Martinez)	—	—	—	—	— %	—	— %
Jean-Yves Blay	50	—	—	50	— %	50	— %
Pascale Boissel	1 000	—	—	1 000	— %	1 000	— %
Membres du Comité exécutif	178 695	50	718	179 463	0,23 %	185 195	0,23 %
Odile Belzunce	17 818	50	109	17 977	0,02 %	24 318	0,03 %
Eric Vivier	150 001	—	500	150 501	0,19 %	150 001	0,19 %
Joyson Karakunnel	—	—	—	—	— %	—	— %
Odile Laurent	9 916	—	109	10 025	0,01 %	9 916	0,01 %
Frédéric Lombard	960	—	—	960	— %	960	— %
Nicolas Beltraminelli	—	—	—	—	— %	—	— %
Salariés inscrits au nominatif au 1/03/22	784 937	1 446	4 065	790 448	0,99 %	972 917	1,21 %

Actionnaires	Actions ordinaires	Actions de préférence 2016	Actions de préférence 2017	Total	% des actions	Total des droits de vote	% des droits de vote
Autodétention	18 575	—	—	18 575	0,02 %	—	— %
Autres actionnaires	53 501 134	1 068	1 598	53 503 800	67,10 %	53 607 994	66,62 %
Actions de préférence 2017 devenues non convertibles	NA	NA	7 581	7 581	— %	NA	NA
TOTAL	79 728 657	6 514,00	7 581	79 742 752	100 %	80 467 922	100 %

1) 6 389 406 actions détenues par Bpifrance Participations et 2 163 061 actions détenues par CDC Croissance, fonds d'investissement du Groupe Caisse des Dépôts (groupe auquel appartient Bpifrance Participations) déclarées le 24 septembre 2021.

(2) MedImmune Limited est contrôlée indirectement par AstraZeneca plc.

Les actions prises en compte pour le calcul de la répartition du capital social sont les actions ordinaires et les AGAP 2016 (en fonction de leur ratio de conversion). Pour le calcul des droits de vote, les actions prises en compte sont, conformément aux statuts :

- Les actions ordinaires (un droit de vote par action ordinaire) ; et
- Les AGAP 2016 (130 droits de vote pour les AGAP 2016-1 et 111 droits de vote pour les AGAP 2016-2).

Les autres instruments étant en cours d'acquisition (pour les AGA de Performance) ou n'ayant pas de droit de vote (pour les BSA et BSAAR) ne sont pas pris en compte pour le calcul des droits de vote.

Les actions auto détenues sont dépourvues de droits de vote.

A la date du présent rapport, il n'existe pas, à la connaissance de la Société, d'autres actionnaires détenant plus de 5% du capital social.

Le tableau ci-dessous présente la répartition du capital de la Société sur une base diluée au 1^{er} mars 2022, à la connaissance de la Société :

Actionnaires	Actions ordinaires	Actions potentielles sur exercice de tous les instruments	Total	% du capital dilué
Actionnaires de plus de 5%	23 692 452	—	23 692 452	27,70 %
Novo Nordisk A/S	9 817 546	—	9 817 546	11,48 %
MedImmune Limited (2)	7 485 500	—	7 485 500	8,75 %
Bpifrance Participations (1)	6 389 406	—	6 389 406	7,47 %
Membres du Directoire	511 720	1 412 095	1 923 815	2,25 %
Mondher Mahjoubi, M.D.	402 921	994 619	1 397 540	1,63 %
Yannis Morel, Ph.D.	108 799	417 476	526 275	0,62 %
Membres du Conseil de surveillance	1 041 144	291 200	1 332 344	1,56 %
Hervé Brailly (incl. Kervrant)	919 784	215 000	1 134 784	1,33 %
Gilles Brisson	73 059	25 000	98 059	0,11 %
Patrick Langlois (incl. DFC Langlois)	22 141	7 000	29 141	0,03 %
Irina Staatz-Granzer	25 100	20 000	45 100	0,05 %
Véronique Chabernaud	10	24 200	24 210	0,03 %
Jean-Yves Blay	50	—	50	— %
Pascale Boissel	1 000	—	1 000	— %
Membres du Comité exécutif	178 695	363 123	541 818	0,63 %
Odile Belzunce	17 818	119 038	136 856	0,16 %
Eric Vivier	150 001	109 665	259 666	0,30 %
Joyson Karakunnel	—	30 000	30 000	— %
Odile Laurent	9 916	74 420	84 336	0,10 %
Frédéric Lombard	960	30 000	30 960	0,04 %
Nicolas Beltraminelli	—	—	—	—
Salariés inscrits au nominatif au 01/03/22	784 937	2 515 397	3 300 334	3,86 %
Autodétention	18 575	—	18 575	0,02 %
Autres actionnaires	53 501 134	1 225 743	54 726 877	63,98 %
TOTAL	79 728 657	5 807 558	85 536 215	100,00 %
(1) Ne comprend pas les actions pouvant être détenues par CDC Croissance, fonds d'investissement du Groupe Caisse des Dépôts, qui a déclaré, via le Groupe Caisse des Dépôts, détenir le 24 septembre 2021, 2 163 061 actions de la Société				
(2) MedImmune Limited est contrôlée indirectement par AstraZeneca plc.				

16.2. EXISTENCE DE DROITS DE VOTE DIFFÉRENTS

A la date du présent document d'enregistrement universel, il n'existe pas de droits de vote différents entre les actionnaires.

16.3. PACTES D'ACTIONNAIRES ET CONTRÔLE DE LA SOCIÉTÉ PAR LES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

Voir paragraphe 1.7 « Éléments susceptibles d'avoir une influence en cas d'offre publique » du Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise figurant en Annexe 1.

SECTION 17. TRANSACTIONS AVEC DES PARTIES LIEES

La Société est en conformité avec la loi française concernant l'approbation des conventions conclues entre parties liées. Les opérations avec des parties liées sont présentées ci-dessous et dans le rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés.

17.1. CONVENTIONS CONCLUES AU COURS DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2021

1. Contrat-cadre, commande de services et contrat de cession d'équipements conclus avec la société Mi-mAbs

Le 29 janvier 2021, le Conseil de surveillance de la Société a approuvé la conclusion d'un contrat-cadre et d'une commande de prestation de services (Work plan – order for services) avec Mi-mAbs, société dont M. Hervé Brailly, président du Conseil de surveillance, était membre du Comité stratégique au moment de sa création.

Le contrat-cadre a pour objet de préciser les principales conditions auxquelles Mi-mAbs fournira des services à Innate. La première commande de service précise les services à fournir à Innate.

Le montant maximal des sommes versées par Innate Pharma à Mi-mAbs au titre du contrat cadre de prestations de services est plafonné à 600 000 euros. Le montant de la première commande de prestation de service est de 352 000 euros.

Cette convention a été conclue le 2 février 2021, avec effet rétroactif au 1er janvier 2021, pour une durée d'un an, jusqu'au 31 décembre 2021.

Le 6 août 2021, une convention a été signée avec Mi-mAbs pour la cession d'équipements d'Innate Pharma à MimAbs à leurs valeurs résiduelles, à savoir pour un montant total de 1281€ HT. Cette convention a été ratifiée par le Conseil de Surveillance du 17 décembre 2021. Cette convention a pour effet de permettre à Innate Pharma de céder des équipements à Mi-mAbs, ce dernier ayant manifesté son intérêt auprès d'INNATE pour l'acquisition desdits équipements.

Le 17 décembre 2021, deux avenants ont été signés avec Mi-mAbs, le premier modifiant le plan de travail, ce qui a généré un avoir de 3 578,40€ au bénéfice d'Innate Pharma, le second renouvelant le contrat cadre pour un an. Ces deux avenants précédemment cités, ont été ratifiés par le Conseil de Surveillance du 26 janvier 2022, bien que n'étant plus des conventions réglementées, M. Hervé Brailly n'étant plus membre du Comité stratégique de MimAbs depuis décembre 2021, mais actionnaire à hauteur de 15%.

Motif justifiant de l'intérêt de la convention : Cette convention a pour effet de permettre à Innate Pharma de bénéficier des services de Mi-mAbs dans le cadre de la génération d'anticorps monoclonaux, la production d'anticorps monoclonaux ou d'anticorps conjugués, ou de la caractérisation pharmacologique in vitro ou in vivo de potentiels candidats médicaments appartenant à Innate Pharma.

2. Avenant à la convention de recherche biomédicale avec le Centre Léon Bérard

Innate Pharma et le Centre Léon Bérard ont conclu une Convention de Recherche Biomédicale le 11 janvier 2016 (la « Convention ») pour la réalisation de la recherche biomédicale IPH2201-203 intitulée « Essai de phase Ib/II évaluant IPH2201 en association au cetuximab chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou HPV-positif (+) et HPV-négatif (-) en rechute ou métastatique ».

A la date de signature, la Convention n'était pas une convention réglementée, M. Jean-Yves Blay, Directeur Général du Centre Léon Bérard, n'étant pas membre du Conseil de surveillance.

Conformément à l'autorisation du Conseil de surveillance du 17 décembre 2021, un avenant n°1 a été signé le 9 mars 2022 afin de prendre en compte les évolutions dans la réalisation de l'Étude et les ajustements budgétaires, appliqués en conséquence.

Motif justifiant de l'intérêt de la convention : l'avenant n°1 entérine la modification de la durée de l'Étude et modifie en conséquence les coûts spécifiques de fonctionnement répercutés par le Centre Léon Bérard pour répondre aux changements demandés et le budget prévisionnel de l'Étude.

17.2. CONVENTIONS CONCLUES AU COURS D'EXERCICES ANTERIEURS ET DONT L'EXECUTION S'EST POURSUIVIE PENDANT L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2021

1. Convention conclue avec Jean-Yves Blay en qualité de membre du Conseil de Surveillance

Conformément à l'autorisation du Conseil de surveillance du 22 mai 2019, le 7 septembre 2020, le Conseil de Surveillance a autorisé la conclusion d'un contrat de mission spécifique, en application de l'article L.225-84 du Code de commerce, entre Innate Pharma et Jean-Yves Blay à qui mission a été donnée d'effectuer des services de consultation auprès du Strategic Advisory Board de la Société.

Cette mission a débuté le 1er septembre 2020 et a pris fin le 30 juin 2021. Elle n'a pas été renouvelée.

Monsieur Jean Yves Blay pouvait recevoir, au titre de cette convention, une rémunération au taux horaire de 250€ hors TVA, dont le total ne pouvait en aucun cas excéder 10 000€ pendant la durée de la Convention.

Cette convention n'a produit aucun effet au titre de l'exercice 2021.

Motif justifiant de l'intérêt de la convention : Monsieur Jean Yves Blay a vocation à apporter son expertise médicale au cours de ses échanges avec le Strategic Advisory Board et à effectuer des rapports auprès du Conseil de Surveillance à raison d'au moins une fois par an.

2. Convention promoteur tiers conclue avec le Centre Léon Bérard

Le 11 mai 2020, le Conseil de Surveillance de la Société a approuvé la conclusion d'une convention promoteurs tiers avec le Centre Léon Bérard dont Jean-Yves Blay, membre du Conseil de Surveillance, est le directeur.

Cette convention a pour objet la participation à une étude contrôlée, randomisée, qui explorera monalizumab (IPH2201) et avdoralimab (IPH5401), parmi d'autres bras de traitement, afin d'étudier leur efficacité potentielle, comparée au standard de traitement, contre le COVID-19 chez les patients atteints de cancer et présentant une pneumonie. Cette étude est sponsorisée par le Centre Léon Bérard de Lyon.

Aux termes de cette convention, la Société s'est engagée à fournir gratuitement ses produits monalizumab (IPH2201) et avdoralimab (IPH5401) ainsi qu'une contribution financière d'un montant de 366 667€ au financement de l'étude.

En conséquence de la signature des contrats de financement avec Bpifrance Financement (voir point 3 ci-dessous), le Conseil de Surveillance réuni le 22 juillet 2020 a autorisé la signature d'un avenant à la convention promoteur tiers avec le Centre Léon Bérard.

Cette convention a pris fin en juillet 2021, l'essai clinique n'ayant pas atteint ses objectifs principaux. Il n'y aura pas de contribution financière à verser au titre de cette convention.

Motif justifiant de l'intérêt de la convention : Permettre à Innate Pharma de participer à l'étude initiée par le Centre Léon Bérard et ainsi obtenir de nouveaux résultats sur ses produits monalizumab (IPH2201) et avdoralimab (IPH5401).

3. Convention conclue avec Bpifrance Financement en qualité de membre du Conseil de surveillance, représentée par Mme Mailys Ferrère¹

Contrat cadre et contrat bénéficiaire de financement avec Bpifrance Financement dans le cadre de l'aide au projet de recherche et développement structurant pour la compétitivité du 22 juillet 2020.

Dans le contexte de la pandémie COVID-19, le gouvernement français a lancé un appel à projets de recherche et développement collaboratifs visant à développer des solutions thérapeutiques à visée préventive ou curative contre la COVID-19. Les projets sélectionnés sont éligibles à un financement de l'Etat dans le cadre du Programme d'Investissements d'Avenir (PIA) géré par Bpifrance Financement (BPI). Le financement public prend la forme de subventions et d'avances remboursables et prévoit une participation aux bénéfices.

Innate Pharma a été sélectionnée par la BPI pour le financement de ses activités COVID-19 actuelles. Cela a impliqué la signature de deux conventions avec la BPI, le Contrat cadre et le Contrat bénéficiaire.

Le contrat cadre et le contrat bénéficiaire fixent (i) les modalités de versement de l'aide accordée par Bpifrance Financement à Innate Pharma et ses partenaires impliqués dans le projet « FORCE » (Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille et Centre Léon Bérard) ainsi que (ii) les modalités des retours financiers dus par les bénéficiaires de l'aide à Bpifrance Financement. Le projet « FORCE » comprend l'étude de recherche translationnelle EXPLORE COVID-19 avec l'AP-HM et les deux essais cliniques de Phase II, FORCE avec l'AP-HM et ImmunONCOVID-20 avec le Centre Léon Bérard.

Le financement s'élève à un total de 6 800 000 euros d'aides au bénéfice d'Innate Pharma, décomposées comme suit : 20% sous forme de subvention sans retour à l'Etat et 80% sous forme d'avance remboursable uniquement en cas de succès technique et commercial. La première tranche de 1,7M€ a été versée à la signature du contrat, et les trois tranches restantes seront versées en fonction de l'atteinte de certaines étapes cliniques, notamment liées à l'essai de Phase II FORCE. L'essai a été arrêté au cours de l'année 2021. A cet effet, un produit à recevoir de 785 K€, matérialisant le reste à percevoir au titre de cette convention, a été comptabilisé dans les comptes au 31 décembre 2021.

La convention est conclue pour une durée allant jusqu'au complet remboursement des sommes éventuellement dues à Bpifrance Financement. L'essai a été arrêté en cours d'année 2021.

Motif justifiant de l'intérêt de la convention : Le développement des activités actuelles d'Innate Pharma dans la COVID-19 a été couvert par le financement octroyé par Bpifrance Financement.

4. Conventions conclues avec Monsieur Mondher Mahjoubi en qualité de Président du Directoire

Un contrat de mandat a été conclu le 31 janvier 2019 pour une durée de trois (3) ans.

Article 83 :

Monsieur Mondher Mahjoubi bénéficie d'un contrat retraite « Article 83 » auprès AG2R La Mondiale au taux de 2,2% de rémunération brute, dont 1,40% à la charge d'Innate Pharma.

Le montant pris en charge par Innate Pharma au titre de l'exercice 2021 s'est élevé à 8 300,29 euros.

Véhicule de direction :

Monsieur Mondher Mahjoubi bénéficie d'un contrat de location longue durée d'un véhicule de direction qui a engendré une charge de 2 280 euros au titre de l'exercice 2021.

Engagement de non-concurrence et de non-sollicitation :

Le contrat de mandat conclu le 31 janvier 2019 entre Monsieur Mondher Mahjoubi et Innate Pharma prévoit le versement d'une indemnité forfaitaire égale à deux ans de rémunération fixe et variable en contrepartie de

¹ Mme Mailys Ferrère a été remplacée par M. Oliver Martinez le 30 juin 2021.

son obligation de non-concurrence et de non-sollicitation payée par fractions mensuelles pendant une durée de 24 mois à compter de la date à laquelle il n'exercera plus ses fonctions de Président du Directoire.

Aucune somme n'a été versée au titre de cette indemnité en 2021.

5. Conventions conclues avec Monsieur Yannis Morel en qualité de membre du Directoire

Rémunération :

Monsieur Yannis Morel a reçu une rémunération fixe annuelle de 240 000 euros au titre de l'exercice 2021.

Monsieur Yannis Morel percevra, au titre de l'année 2021, un bonus individuel de 76 800 euros.

Article 83 :

Monsieur Yannis Morel bénéficie également d'un contrat retraite « Article 83 » auprès de AG2R La Mondiale au taux de 2,2% de rémunération brute, dont 1,40% à la charge de la société Innate Pharma.

Le montant pris en charge par Innate Pharma au titre de l'exercice 2021 s'est élevé à 3 904,77 euros.

Véhicule de direction :

Monsieur Yannis Morel bénéficie d'un contrat de location longue durée d'un véhicule de direction qui a engendré une charge de 1 800 euros au titre de l'exercice 2021.

6. Conventions conclues avec Madame Laure-Hélène Mercier en qualité de membre du Directoire

Madame Laure-Hélène Mercier a démissionné de son mandat de membre du Directoire le 16 février 2021.

Rémunération :

Madame Laure-Hélène Mercier a reçu une rémunération fixe 26 666,67 euros au titre de l'exercice 2021 jusqu'au 16 février 2021.

Article 83 :

Madame Laure-Hélène Mercier bénéficie également d'un contrat retraite « Article 83 » auprès de La Mondiale AG2R au taux de 2,2% de rémunération brute, dont 1,40% à la charge de la société Innate Pharma.

Le montant pris en charge par Innate Pharma au titre de l'exercice 2021 et jusqu'au 16 février 2021 s'est élevé à 405,67 euros.

7. Conventions conclues avec Monsieur Hervé Brailly, Madame Irina Staatz-Granzer, Monsieur Jean-Yves Blay, Monsieur Gilles Brisson, Madame Véronique Chabernaud, Madame Pascale Boissel, Monsieur Patrick Langlois et Monsieur Olivier Martinez en qualité de membres du Conseil de Surveillance et Monsieur Mondher Mahjoubi et Monsieur Yannis Morel en qualité de membres du Directoire

Dans le cadre du projet d'augmentation de capital de la Société et de cotation de ses actions sur le Nasdaq Global Select Market aux Etats-Unis d'Amérique (Nasdaq), et compte tenu de la nécessité de mettre en place des assurances responsabilité des dirigeants pour les sociétés cotées aux Etats-Unis d'Amérique, le Conseil de Surveillance du 12 septembre 2019 a décidé :

- a. La mise en place d'une police d'assurance couvrant les risques liés à l'introduction en bourse sur le Nasdaq (Police d'Assurance IPO) et l'extension de la police d'assurance pour les sociétés cotées sur le Nasdaq (Police d'Assurance D&O) ; et
- b. La mise en place de conventions d'indemnisation entre la Société, d'une part, et les membres du Conseil de Surveillance et les membres du Directoire, d'autre part.

Ces conventions d'indemnisation prévoient que la Société s'engage à indemniser elle-même les membres du Conseil de Surveillance et du Directoire dans le cas où la Police d'Assurance IPO et la Police d'Assurance D&O ne couvriraient pas les bénéficiaires, pour autant que cela soit autorisé par les lois et la réglementation applicables. Elles sont renouvelées chaque année.

Cet engagement ne s'applique pas aux membres du Conseil de surveillance personnes morales (Bpifrance Participations) mais à leurs représentants personnes physiques.

Motif justifiant de l'intérêt de la convention :

Ces conventions d'indemnisation permettent de mettre en place une couverture adaptée au bénéfice des dirigeants de la Société contre les risques liés à la cotation sur le Nasdaq et de garantir le membre du Conseil de surveillance contre tout paiement lié à la mise en jeu de sa responsabilité personnelle et ainsi attirer et retenir des profils de haut niveau au sein du Conseil de surveillance.

8. Conventions conclues avec Novo Nordisk A/S en qualité d'actionnaire

Contrat de collaboration :

Novo Nordisk A/S et Innate Pharma ont signé le 28 mars 2006 une convention de collaboration et de licence exclusive pour le développement et la commercialisation du produit IPH 2101.

Les parties ont conclu un avenant n°1 le 6 octobre 2008 ayant pour objet principal de donner à Innate Pharma les droits exclusifs de développement et de commercialisation du candidat-médicament IPH 2101.

Un avenant n°2 a été conclu le 6 octobre 2008 ; aux termes de cet avenant, Innate Pharma a abandonné des droits à paiements d'étapes et royalties sur ventes détenus sur IPH 2301 un autre candidat-médicament donné en licence à Novo Nordisk A/S.

Un avenant n°3 du 26 juin 2009 a porté sur des ajustements dans la gestion des brevets.

Un avenant n°4 a été signé le 16 décembre 2010 modifiant le champ de leurs développements respectifs, sans incidence financière.

Un avenant n°5 a été signé le 5 janvier 2011 pour mettre à jour la liste des brevets.

Un avenant n°6 modifiant l'avenant n°1 a été signé le 5 juillet 2011 pour aligner certains termes du contrat avec l'accord conclu entre Bristol-Myers Squibb et Innate Pharma le 6 juillet 2011.

Un avenant n°7 a été signé le 5 février 2014 en vertu duquel Novo Nordisk A/S a cédé à Innate Pharma les droits de développement et de commercialisation du candidat anti-NKG2A pour un montant de 7 millions d'euros se décomposant en 2 millions d'euros versés comptant et 600 000 actions Innate Pharma. Dans le cadre de cet avenant n°7, Innate Pharma s'est engagée à rembourser Novo Nordisk A/S des coûts de maintien annuels d'une licence sous-jacente dus par Novo Nordisk A/S à un tiers.

Un avenant n°8 a été signé le 3 novembre 2016 avec un effet rétroactif au 16 septembre 2016 en vertu duquel Novo Nordisk A/S et Innate Pharma se sont entendus afin d'ajuster les modalités de paiement et d'aligner exactement les obligations de remboursement d'Innate Pharma à Novo Nordisk A/S avec les coûts dus par Novo Nordisk A/S à ce tiers.

Accord de licence :

Novo Nordisk Health Care AG, filiale à 100% de Novo Nordisk A/S, et Innate Pharma ont signé le 9 décembre 2013 un accord de licence par lequel Novo Nordisk Health Care AG accorde à Innate Pharma une licence co-exclusive sur des brevets d'ingénierie de protéines.

Accord conclu avec Novo Nordisk A/S :

Le 24 mars 2016, il a été conclu un accord entre Innate Pharma et Novo Nordisk A/S relatif aux montants dus à Novo Nordisk A/S au titre du contrat conclu avec AstraZeneca en avril 2015. Innate Pharma a ainsi versé à Novo Nordisk A/S un montant de 6,5 millions d'euros. De plus, il est prévu que si AstraZeneca effectue le versement des 100 millions USD prévu au contrat conclu entre Innate Pharma et AstraZeneca en avril 2015 au titre de l'exercice de l'option de licence, Innate Pharma devra alors verser 15 millions USD supplémentaires à Novo Nordisk A/S. Le paiement complémentaire de 15 millions USD à Novo Nordisk A/S a été effectué le 6 février 2019.

Opération d'acquisition de C5aR auprès de Novo Nordisk A/S

Le 2 juin 2017, Innate Pharma a signé un traité d'apport en nature avec la société Novo Nordisk A/S aux termes duquel Novo Nordisk A/S s'est engagée à procéder à un apport en nature d'actions au bénéfice d'Innate Pharma, portant sur la totalité des actions détenues par Novo Nordisk A/S dans une société nommée NN C5aR S.A.S. créée afin de permettre l'acquisition des droits de développement et de commercialisation exclusifs de l'anticorps anti-C5aR par Innate Pharma.

Les termes de l'accord prévoient notamment des paiements d'étape au bénéfice de Novo Nordisk A/S liés à l'atteinte d'objectifs de développement pouvant atteindre 370 millions d'euros et à des redevances assises sur les ventes futures supérieures à 10%.

Par ailleurs, dans le cadre de l'opération décrite ci-dessus les accords suivants ont été poursuivis avec Novo Nordisk A/S :

- a. Un Contrat de Licence en date du 4 juillet 2017 ;
- b. Une lettre d'accompagnement en date du 23 juin 2017 en vertu de laquelle Innate Pharma et Novo Nordisk A/S se sont entendues sur les principes de l'opération et sur la prise en charge par Innate Pharma de certains coûts de conseils externes et des coûts relatifs à la fabrication d'un premier lot ;
- c. Un accord d'indemnisation en date du 13 juillet 2017.

Accord conclu avec Novo Nordisk A/S dans le cadre de l'opération NKG2A :

Dans le cadre de l'opération NKG2A, Innate Pharma a conclu avec Novo Nordisk A/S un accord daté du 8 décembre 2017 afin de régler les conséquences fiscales de cette opération.

Cet accord prévoit qu'Innate Pharma assistera Novo Nordisk A/S auprès de l'administration fiscale française et que Novo Nordisk A/S devra coopérer et fournir tous les documents nécessaires qui seraient requis afin de sécuriser la mise en œuvre du règlement auprès l'administration fiscale française.

Accord de production de matériel conclu avec Novo Nordisk A/S :

Innate Pharma et Novo Nordisk A/S ont conclu, le 13 décembre 2017, un accord aux termes duquel Novo Nordisk A/S a accepté de produire des lots supplémentaires de C5Ar pour un montant de 2 462 497 euros.

Conformément à l'autorisation du Conseil de Surveillance en date du 14 septembre 2018, Innate Pharma et Novo Nordisk A/S ont conclu le 19 septembre 2018 un avenant n°1 à l'accord de production de matériel en date du 13 décembre 2007 aux termes duquel Novo Nordisk A/S a accepté de produire des lots supplémentaires de C5Ar.

L'avenant n°1 prévoit l'ajustement de la quantité de produits fournie par Novo Nordisk, passant de 4 kg à 6,09 kg, ainsi que la modification du prix payé par Innate Pharma, passant de 2 462 497 euros à 3 218 590,64 euros.

Avenant aux conventions conclues avec Novo Nordisk A/S en qualité de membre du Conseil de surveillance et d'actionnaire

Le 19 mai 2020, le Conseil de surveillance a autorisé la conclusion d'un avenant aux accords signés avec Novo Nordisk A/S (NN) dans le cadre des opérations NKG2A et C5Ar. Cet avenant a pour objet le remboursement par Innate Pharma de l'avance consentie par Novo Nordisk A/S, à la suite du versement par les autorités fiscales concernées des montants de remboursements de prélèvements à la source initialement versés. Aux termes de cet avenant, Innate a versé un montant de 588 305 € à Novo Nordisk A/S.

17.3. RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES

INNATE PHARMA

Société anonyme

117, avenue de Luminy

BP 30 191

13009 Marseille

Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées

Exercice clos le 31 décembre 2021

A l'assemblée générale de la société INNATE PHARMA

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R.225-58 du code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R.225-58 du code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

CONVENTIONS SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions autorisées et conclues au cours de l'exercice écoulé

En application de l'article L.225-88 du code de commerce, nous avons été avisés des conventions suivantes conclues au cours de l'exercice écoulé qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre Conseil de surveillance.

Contrat-cadre et commande de services conclus avec la société Mi-mAbs

Nature et objet : le 29 janvier 2021, le Conseil de surveillance de la Société a approuvé la conclusion d'un contrat-cadre et d'une commande de prestation de services (Work plan – order for services) avec Mi-mAbs,

société dont M. Hervé Brailly, président du Conseil de surveillance, était membre du Comité stratégique au moment de sa création. Le contrat-cadre a pour objet de préciser les principales conditions auxquelles Mi-mAbs fournira des services à Innate Pharma. La première commande de service précise les services à fournir à Innate Pharma.

Modalités : le montant maximal des sommes versées par Innate Pharma à Mi-mAbs au titre du contrat cadre de prestations de services est plafonné à 600 000 euros. Le montant commandé et facturé au titre de l'exercice 2021 est de 352 000€.

Cette convention a été conclue le 2 février 2021, avec effet rétroactif au 1er janvier 2021, pour une durée d'un an, jusqu'au 31 décembre 2021.

Le 17 décembre 2021, deux avenants ont été signés avec Mi-mAbs, le premier modifiant le plan de travail, ce qui a généré un avoir de 3 578,40€ au bénéfice d'Innate Pharma, le second renouvelant le contrat cadre pour un an.

Ces deux avenants précédemment cités, ont été ratifiés par le Conseil de Surveillance du 26 janvier 2022.

Motif justifiant de l'intérêt de la convention : cette convention a pour effet de permettre à Innate Pharma de bénéficier des services de Mi-mAbs dans le cadre de la génération d'anticorps monoclonaux, la production d'anticorps monoclonaux ou d'anticorps conjugués, ou de la caractérisation pharmacologique in vitro ou in vivo de potentiels candidats médicaments appartenant à Innate Pharma.

Cette convention a pris fin en décembre 2021, M. Hervé Brailly ayant quitté ses fonctions de membre du Comité stratégique de MimAbs.

Contrat de cession d'équipements conclus avec la société Mi-mAbs

Nature et objet : le 6 août 2021, une convention a été signée avec Mi-mAbs pour la cession d'équipements d'Innate Pharma à MimAbs à leurs valeurs résiduelles.

Modalités : le montant de la cession s'élève à 1 281€ HT. Cette convention a été ratifiée par le Conseil de Surveillance du 17 décembre 2021.

Motif justifiant de l'intérêt de la convention : cette convention a pour effet de permettre à Innate Pharma de céder des équipements à Mi-mAbs, ce dernier ayant manifesté son intérêt auprès d'INNATE pour l'acquisition desdits équipements.

Conventions autorisées et non conclues au cours de l'exercice écoulé

Avenant à la convention de recherche biomédicale avec le Centre Léon Bérard

Nature et objet : Innate Pharma et le Centre Léon Bérard ont conclu une Convention de Recherche Biomédicale le 11 janvier 2016 (la « Convention ») pour la réalisation de la recherche biomédicale IPH2201-203 intitulée « Essai de phase Ib/II évaluant IPH2201 en association au cetuximab chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou HPV positif (+) et HPV négatif (-) en rechute ou métastatique ».

A la date de signature, la Convention n'était pas une convention réglementée, M. Jean-Yves Blay, Directeur Général du Centre Léon Bérard, n'étant pas membre du Conseil de surveillance.

Modalités : conformément à l'autorisation du Conseil de surveillance du 17 décembre 2021, un avenant n°1 a été signé le 9 mars 2022 afin de prendre en compte les évolutions dans la réalisation de l'Etude et les ajustements budgétaires, appliqués en conséquence.

Motif justifiant de l'intérêt de la convention : l'avenant n°1 entérine la modification de la durée de l'Etude et modifie en conséquence les coûts spécifiques de fonctionnement répercutés par le Centre Léon Bérard pour répondre aux changements demandés et le budget prévisionnel de l'Etude.

CONVENTIONS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions approuvées au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé

En application de l'article R.225-57 du code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Convention conclue avec Jean-Yves Blay en qualité de membre du Conseil de Surveillance

Nature et objet : conformément à l'autorisation du Conseil de surveillance du 22 mai 2019, le 7 septembre 2020, le Conseil de Surveillance a autorisé la conclusion d'un contrat de mission spécifique, en application de l'article L.225-84 du Code de commerce, entre Innate Pharma et Jean-Yves Blay à qui mission a été donnée d'effectuer des services de consultation auprès du Strategic Advisory Board de la Société.

Modalités : cette mission a débuté le 1er septembre 2020 et a pris fin le 30 juin 2021. Elle n'a pas été renouvelée.

Monsieur Jean Yves Blay pouvait recevoir, au titre de cette convention, une rémunération au taux horaire de 250€ hors TVA, dont le total ne pouvait en aucun cas excéder 10 000€ pendant la durée de la Convention. Cette convention n'a produit aucun effet au titre de l'exercice 2021.

Motif justifiant de l'intérêt de la convention : Monsieur Jean Yves Blay a vocation à apporter son expertise médicale au cours de ses échanges avec le Strategic Advisory Board et à effectuer des rapports auprès du Conseil de Surveillance à raison d'au moins une fois par an.

Convention promoteur tiers conclue avec le Centre Léon Bérard

Nature et objet : le 11 mai 2020, le Conseil de Surveillance de la Société a approuvé la conclusion d'une convention promoteurs tiers avec le Centre Léon Bérard dont Jean-Yves Blay, membre du Conseil de Surveillance, est le directeur.

Cette convention a pour objet la participation à une étude contrôlée, randomisée, qui explorera monalizumab (IPH2201) et avdoralimab (IPH5401), parmi d'autres bras de traitement, afin d'étudier leur efficacité potentielle, comparée au standard de traitement, contre le COVID-19 chez les patients atteints de cancer et présentant une pneumonie. Cette étude est sponsorisée par le Centre Léon Bérard de Lyon.

Modalités : aux termes de cette convention, la Société s'est engagée à fournir gratuitement ses produits monalizumab (IPH2201) et avdoralimab (IPH5401) ainsi qu'une contribution financière d'un montant de 366 667€ au financement de l'étude.

En conséquence de la signature des contrats de financement avec Bpifrance Financement (voir convention suivante ci-dessous), le Conseil de Surveillance réuni le 22 juillet 2020 a autorisé la signature d'un avenant à la convention promoteur tiers avec le Centre Léon Bérard.

Cette convention a pris fin en juillet 2021, l'essai clinique n'ayant pas atteint ses objectifs principaux. Il n'y aura pas de contribution financière à verser au titre de cette convention.

Motif justifiant de l'intérêt de la convention : permettre à Innate Pharma de participer à l'étude initiée par le Centre Léon Bérard et ainsi obtenir de nouveaux résultats sur ses produits monalizumab (IPH2201) et avdoralimab (IPH5401).

Convention conclue avec Bpifrance Financement en qualité de membre du Conseil de surveillance

Nature et objet : dans le contexte de la pandémie COVID-19, le gouvernement français a lancé un appel à projets de recherche et développement collaboratifs visant à développer des solutions thérapeutiques à visée préventive ou curative contre la COVID-19. Les projets sélectionnés sont éligibles à un financement de l'Etat dans le cadre du Programme d'Investissements d'Avenir (PIA) géré par Bpifrance Financement (BPI). Le financement public prend la forme de subventions et d'avances remboursables et prévoit une participation aux bénéfices.

Innate Pharma a été sélectionnée par la BPI pour le financement de ses activités COVID-19 actuelles. Cela a impliqué la signature de deux conventions avec la BPI, le Contrat cadre et le Contrat bénéficiaire.

Modalités : le contrat cadre et le contrat bénéficiaire fixent (i) les modalités de versement de l'aide accordée par Bpifrance Financement à Innate Pharma et ses partenaires impliqués dans le projet « FORCE » (Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille et Centre Léon Bérard) ainsi que (ii) les modalités des retours financiers dus par les bénéficiaires de l'aide à Bpifrance Financement. Le projet « FORCE » comprend l'étude de recherche translationnelle EXPLORE COVID-19 avec l'AP-HM et les deux essais cliniques de Phase II, FORCE avec l'AP-HM et ImmunONCOVID-20 avec le Centre Léon Bérard.

Le financement s'élève à un total de 6 800 000 euros d'aides au bénéfice d'Innate Pharma, décomposées comme suit : 20% sous forme de subvention sans retour à l'Etat et 80% sous forme d'avance remboursable uniquement en cas de succès technique et commercial. La première tranche de 1,7M€ a été versée à la signature du contrat, et les trois tranches restantes seront versées en fonction de l'atteinte de certaines étapes cliniques, notamment liées à l'essai de Phase II FORCE.

La convention est conclue pour une durée allant jusqu'au complet remboursement des sommes éventuellement dues à Bpifrance Financement. L'essai a été arrêté au cours de l'année 2021. A cet effet, un produit à recevoir de 785 K€, matérialisant le reste à percevoir au titre de cette convention, a été comptabilisé dans les comptes au 31 décembre 2021.

Motif justifiant de l'intérêt de la convention : le développement des activités actuelles d'Innate Pharma dans la COVID-19 a été couvert par le financement octroyé par Bpifrance Financement.

Conventions conclues avec Monsieur Mondher Mahjoubi en qualité de Président du Directoire

Un contrat de mandat a été conclu le 31 janvier 2019 pour une durée de trois (3) ans.

Article 83 : Monsieur Mondher Mahjoubi bénéficie d'un contrat retraite « Article 83 » auprès AG2R La Mondiale au taux de 2,2% de rémunération brute, dont 1,40% à la charge d'Innate Pharma.

Le montant pris en charge par Innate Pharma au titre de l'exercice 2021 s'est élevé à 8 300,29 euros.

Véhicule de direction : Monsieur Mondher Mahjoubi bénéficie d'un contrat de location longue durée d'un véhicule de direction qui a engendré une charge de 2 280 euros au titre de l'exercice 2021.

Engagement de non-concurrence et de non-sollicitation : le contrat de mandat conclu le 31 janvier 2019 entre Monsieur Mondher Mahjoubi et Innate Pharma prévoit le versement d'une indemnité forfaitaire égale à deux ans de rémunération fixe et variable en contrepartie de son obligation de non-concurrence et de non-sollicitation payée par fractions mensuelles pendant une durée de 24 mois à compter de la date à laquelle il n'exercera plus ses fonctions de Président du Directoire.

Aucune somme n'a été versée au titre de cette indemnité en 2021.

Conventions conclues avec Monsieur Yannis Morel en qualité de membre du Directoire

Rémunération liée au contrat de travail : Monsieur Yannis Morel a reçu une rémunération fixe annuelle de 240 000 euros au titre de l'exercice 2021. Monsieur Yannis Morel percevra, au titre de l'année 2021, un bonus individuel de 76 800 euros.

Article 83 : Monsieur Yannis Morel bénéficie également d'un contrat retraite « Article 83 » auprès de AG2R La Mondiale au taux de 2,2% de rémunération brute, dont 1,40% à la charge de la société Innate Pharma.

Le montant pris en charge par Innate Pharma au titre de l'exercice 2021 s'est élevé à 3 904,77 euros.

Véhicule de direction : Monsieur Yannis Morel bénéficie d'un contrat de location longue durée d'un véhicule de direction qui a engendré une charge de 1 800 euros au titre de l'exercice 2021.

Conventions conclues avec Madame Laure-Hélène Mercier en qualité de membre du Directoire

Madame Laure-Hélène Mercier a démissionné de son mandat de membre du Directoire le 16 février 2021.

Rémunération liée au contrat de travail : Madame Laure-Hélène Mercier a reçu une rémunération fixe 26 666,67 euros sur la période du 1^{er} janvier au 16 février 2021, date de fin de son mandat de membre du Directoire.

Article 83 : Madame Laure-Hélène Mercier bénéficie également d'un contrat retraite « Article 83 » auprès de La Mondiale AG2R au taux de 2,2% de rémunération brute, dont 1,40% à la charge de la société Innate Pharma.

Le montant pris en charge par Innate Pharma du 1^{er} janvier au 16 février 2021 s'est élevé à 405,67 euros.

Conventions conclues avec Monsieur Hervé Brailly, Madame Irina Staatz-Granzer, Monsieur Jean-Yves Blay, Monsieur Gilles Brisson, Madame Véronique Chabernaud, Madame Pascale Boissel, Monsieur Patrick Langlois et Monsieur Olivier Martinez en qualité de membres du Conseil de Surveillance et Monsieur Mondher Mahjoubi et Monsieur Yannis Morel en qualité de membres du Directoire

Dans le cadre du projet d'augmentation de capital de la Société et de cotation de ses actions sur le Nasdaq Global Select Market aux Etats-Unis d'Amérique (Nasdaq), et compte tenu de la nécessité de mettre en place des assurances responsabilité des dirigeants pour les sociétés cotées aux Etats-Unis d'Amérique, le Conseil de Surveillance du 12 septembre 2019 a décidé :

- La mise en place d'une police d'assurance couvrant les risques liés à l'introduction en bourse sur le Nasdaq (Police d'Assurance IPO) et l'extension de la police d'assurance pour les sociétés cotées sur le Nasdaq (Police d'Assurance D&O) ; et
- La mise en place de conventions d'indemnisation entre la Société, d'une part, et les membres du Conseil de Surveillance et les membres du Directoire, d'autre part.

Ces conventions d'indemnisation prévoient que la Société s'engage à indemniser elle-même les membres du Conseil de Surveillance et du Directoire dans le cas où la Police d'Assurance IPO et la Police d'Assurance D&O ne couvriraient pas les bénéficiaires, pour autant que cela soit autorisé par les lois et la réglementation applicables. Elles sont renouvelées chaque année.

Cet engagement ne s'applique pas aux membres du Conseil de surveillance personnes morales (Bpifrance Participations) mais à leurs représentants personnes physiques.

Motif justifiant de l'intérêt de la convention : ces conventions d'indemnisation permettent de mettre en place une couverture adaptée au bénéfice des dirigeants de la Société contre les risques liés à la cotation sur le Nasdaq et de garantir le membre du Conseil de surveillance contre tout paiement lié à la mise en jeu de sa responsabilité personnelle et ainsi attirer et retenir des profils de haut niveau au sein du Conseil de surveillance.

Conventions conclues avec Novo Nordisk A/S en qualité d'actionnaire

Contrat de collaboration : Novo Nordisk A/S et Innate Pharma ont signé le 28 mars 2006 une convention de collaboration et de licence exclusive pour le développement et la commercialisation du produit IPH 2101.

Les parties ont conclu un avenant n°1 le 6 octobre 2008 ayant pour objet principal de donner à Innate Pharma les droits exclusifs de développement et de commercialisation du candidat-médicament IPH 2101.

Un avenant n°2 a été conclu le 6 octobre 2008 ; aux termes de cet avenant, Innate Pharma a abandonné des droits à paiements d'étapes et royalties sur ventes détenus sur IPH 2301 un autre candidat-médicament donné en licence à Novo Nordisk A/S.

Un avenant n°3 du 26 juin 2009 a porté sur des ajustements dans la gestion des brevets.

Un avenant n°4 a été signé le 16 décembre 2010 modifiant le champ de leurs développements respectifs, sans incidence financière.

Un avenant n°5 a été signé le 5 janvier 2011 pour mettre à jour la liste des brevets.

Un avenant n°6 modifiant l'avenant n°1 a été signé le 5 juillet 2011 pour aligner certains termes du contrat avec l'accord conclu entre Bristol-Myers Squibb et Innate Pharma le 6 juillet 2011.

Un avenant n°7 a été signé le 5 février 2014 en vertu duquel Novo Nordisk A/S a cédé à Innate Pharma les droits de développement et de commercialisation du candidat anti-NKG2A pour un montant de 7 millions d'euros se décomposant en 2 millions d'euros versés comptant et 600 000 actions Innate Pharma. Dans le cadre de cet avenant n°7, Innate Pharma s'est engagée à rembourser Novo Nordisk A/S des coûts de maintien annuels d'une licence sous-jacente dus par Novo Nordisk A/S à un tiers.

Un avenant n°8 a été signé le 3 novembre 2016 avec un effet rétroactif au 16 septembre 2016 en vertu duquel Novo Nordisk A/S et Innate Pharma se sont entendus afin d'ajuster les modalités de paiement et d'aligner exactement les obligations de remboursement d'Innate Pharma à Novo Nordisk A/S avec les coûts dus par Novo Nordisk A/S à ce tiers.

Accord de licence : Novo Nordisk Health Care AG, filiale à 100% de Novo Nordisk A/S, et Innate Pharma ont signé le 9 décembre 2013 un accord de licence par lequel Novo Nordisk Health Care AG accorde à Innate Pharma une licence co-exclusive sur des brevets d'ingénierie de protéines.

Accord conclu avec Novo Nordisk A/S : le 24 mars 2016, il a été conclu un accord entre Innate Pharma et Novo Nordisk A/S relatif aux montants dus à Novo Nordisk A/S au titre du contrat conclu avec AstraZeneca en avril 2015. Innate Pharma a ainsi versé à Novo Nordisk A/S un montant de 6,5 millions d'euros. De plus, il est prévu que si AstraZeneca effectue le versement des 100 millions USD prévu au contrat conclu entre Innate Pharma et AstraZeneca en avril 2015 au titre de l'exercice de l'option de licence, Innate Pharma devra alors verser 15 millions USD supplémentaires à Novo Nordisk A/S. Le paiement complémentaire de 15 millions USD à Novo Nordisk A/S a été effectué le 6 février 2019.

Opération d'acquisition de C5aR auprès de Novo Nordisk A/S : le 2 juin 2017, Innate Pharma a signé un traité d'apport en nature avec la société Novo Nordisk A/S aux termes duquel Novo Nordisk A/S s'est engagée à procéder à un apport en nature d'actions au bénéfice d'Innate Pharma, portant sur la totalité des actions détenues par Novo Nordisk A/S dans une société nommée NN C5aR S.A.S. créée afin de permettre l'acquisition des droits de développement et de commercialisation exclusifs de l'anticorps anti-C5aR par Innate Pharma. Les termes de l'accord prévoient notamment des paiements d'étape au bénéfice de Novo Nordisk A/S liés à l'atteinte d'objectifs de développement pouvant atteindre 370 millions d'euros et à des redevances assises sur les ventes futures supérieures à 10%.

Par ailleurs, dans le cadre de l'opération décrite ci-dessus les accords suivants ont été poursuivis avec Novo Nordisk A/S :

- Un Contrat de Licence en date du 4 juillet 2017 ;
- Une lettre d'accompagnement en date du 23 juin 2017 en vertu de laquelle Innate Pharma et Novo Nordisk A/S se sont entendues sur les principes de l'opération et sur la prise en charge par Innate Pharma de certains coûts de conseils externes et des coûts relatifs à la fabrication d'un premier lot ;
- Un accord d'indemnisation en date du 13 juillet 2017.

Accord conclu avec Novo Nordisk A/S dans le cadre de l'opération NKG2A : dans le cadre de l'opération NKG2A, Innate Pharma a conclu avec Novo Nordisk A/S un accord daté du 8 décembre 2017 afin de régler les conséquences fiscales de cette opération.

Cet accord prévoit qu'Innate Pharma assistera Novo Nordisk A/S auprès de l'administration fiscale française et que Novo Nordisk A/S devra coopérer et fournir tous les documents nécessaires qui seraient requis afin de sécuriser la mise en œuvre du règlement auprès l'administration fiscale française.

Accord de production de matériel conclu avec Novo Nordisk A/S : Innate Pharma et Novo Nordisk A/S ont conclu, le 13 décembre 2017, un accord aux termes duquel Novo Nordisk A/S a accepté de produire des lots supplémentaires de C5Ar pour un montant de 2 462 497 euros.

Conformément à l'autorisation du Conseil de Surveillance en date du 14 septembre 2018, Innate Pharma et Novo Nordisk A/S ont conclu le 19 septembre 2018 un avenant n°1 à l'accord de production de matériel en date du 13 décembre 2007 aux termes duquel Novo Nordisk A/S a accepté de produire des lots supplémentaires de C5Ar.

L'avenant n°1 prévoit l'ajustement de la quantité de produits fournie par Novo Nordisk, passant de 4 kg à 6,09 kg, ainsi que la modification du prix payé par Innate Pharma, passant de 2 462 497 euros à 3 218 590,64 euros.

Avenant aux conventions conclues avec Novo Nordisk A/S en qualité de membre du Conseil de surveillance et d'actionnaire : le 19 mai 2020, le Conseil de surveillance a autorisé la conclusion d'un avenant aux accords signés avec Novo Nordisk A/S (NN) dans le cadre des opérations NKG2A et C5Ar. Cet avenant a pour objet le remboursement par Innate Pharma de l'avance consentie par Novo Nordisk A/S, à la suite du versement par les autorités fiscales concernées des montants de remboursements de prélèvements à la source initialement versés. Aux termes de cet avenant, Innate a versé un montant de 588 305 € à Novo Nordisk A/S.

A Marseille et Paris-La Défense, le 1er avril 2022

Les commissaires aux comptes

Odyce Nexia SAS

Deloitte & Associés

Membre de Nexia International

Guy CASTINEL

Stéphane MENARD

17.4 CHARTE DU CONSEIL DE SURVEILLANCE SUR LES OPERATIONS ENTRE PARTIES LIEES

A la suite de l'introduction en bourse sur le Nasdaq, le Conseil de surveillance a adopté une charte relative aux opérations entre parties liées détaillant les procédures d'identification, de revue et d'approbation ou de ratification des conventions avec des parties liées.

Pour les besoins de cette charte, 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 cette charte, 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 adopté dans le cadre de son 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.

La charte prévoit 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

En application de l'article 19 du règlement (UE) n°2017/1129 du Parlement européen et du Conseil du 14 juin 2017, les informations suivantes sont incluses par référence dans le présent document d'enregistrement universel :

Les Comptes Consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 avec le rapport des commissaires aux comptes y afférents, figurant respectivement aux paragraphes 18.1 et 18.2 du Document d'enregistrement universel déposé auprès de l'AMF le 27 avril 2021 sous le numéro D.21-0361 ;

Les Comptes Consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2019 avec le rapport des commissaires aux comptes y afférents, figurant respectivement aux paragraphes 18.1 et 18.2 du Document d'enregistrement universel déposé auprès de l'AMF le 24 avril 2020 sous le numéro D.20-0352 ;

Le paragraphe 7.1 (Examen de la situation financière et du résultat de la Société) et la section 8 (Trésorerie et capitaux) du Document d'enregistrement universel déposé auprès de l'AMF le 27 avril 2021 sous le numéro D.21-0361 ;

Le paragraphe 7.1 (Examen de la situation financière et du résultat de la Société) et la section 8 (Trésorerie et capitaux) du Document d'enregistrement universel déposé auprès de l'AMF le 24 avril 2020 sous le numéro D.20-0352 ;

18.1 COMPTES CONSOLIDES AU 31 DÉCEMBRE 2021**Bilan consolidé (en milliers d'euros)**

En milliers d'euros	Note	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Actif			
Actif courant			
Trésorerie et équivalents de trésorerie	4	103 756	136 792
Actifs financiers courants	4	16 080	14 845
Créances courantes	5	18 420	21 814
Total actif courant		138 256	173 451
Actif non courant			
Immobilisations incorporelles	6	44 192	46 289
Immobilisations corporelles	7	10 174	11 694
Actifs financiers non courants	4	39 878	38 934
Autres actifs non courants		148	147
Créances non courantes	5	29 821	29 821
Impôts différés actifs	17	5 028	7 087
Total actif non courant		129 241	133 972
TOTAL DE L'ACTIF		267 496	307 423
PASSIF			
Passif courant			
Dettes opérationnelles	8	28 573	29 539
Dettes sur collaboration - part courante	13	7 418	1 832
Passifs financiers courants	9	30 748	2 142
Passifs de contrat courants	13	12 500	11 299
Provisions - partie courante	18	647	676
Total passif courant		79 886	45 488
Passif non courant			
Dettes sur collaboration - part non courante	13	32 997	44 854
Passifs financiers non courants	9	13 503	16 945
Avantages au personnel	10	2 975	4 177
Passifs de contrat non courant	13	25 413	32 674
Provisions - partie non courante	18	253	221
Impôts différés passifs	17	5 028	7 087
Total passif non courant		80 169	105 959
Capitaux propres			
Capital social	11	3 978	3 950
Prime d'émission	11	375 220	372 131
Réserves et report à nouveau		(219 404)	(156 476)
Autres réserves		456	355
Résultat de l'exercice		(52 809)	(63 984)
Total capitaux propres		107 440	155 976
Total du Passif		267 496	307 423

Compte de résultat consolidé (en milliers d'euros)

En milliers d'euros	Note	31 décembre 2021	31 décembre 2020(1)
Revenus des accords de collaboration et de licence	13	12 112	56 155
Financements publics de dépenses de recherche	13	12 591	13 618
Produits opérationnels		24 703	69 773
Recherche et développement	14	(47 004)	(49 708)
Frais généraux	14	(25 524)	(18 986)
Charges opérationnelles nettes		(72 528)	(68 694)
Résultat opérationnel		(47 825)	1 079
Produits financiers	15	6 344	4 855
Charges financières	15	(3 997)	(6 763)
Résultat financier (net)		2 347	(1 908)
Résultat avant impôts sur le résultat		(45 478)	(829)
Charge d'impôt sur le résultat	16	—	—
Résultat net des activités poursuivies		(45 478)	(829)
Résultat net des activités abandonnées	17	(7 331)	(63 155)
Résultat net		(52 809)	(63 984)
Résultats par action :			
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	20	79 542 627	78 934 960
(en € par action)			
- de base	20	(0,66)	(0,81)
- dilué	20	(0,66)	(0,81)
- de base relatif aux activités poursuivies	20	(0,57)	(0,01)
- dilué relatif aux activités poursuivies	20	(0,57)	(0,01)
- de base relatif aux activités abandonnées	20	(0,09)	(0,80)
- dilué relatif aux activités abandonnées	20	(0,09)	(0,80)

(1) Les éléments relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2020 ont été retraités pour tenir compte de l'impact du classement des activités de Lumoxiti en tant qu'activités abandonnées en 2021. Ces éléments sont présentés en cf notes 2.v et 17.

Etat du résultat global consolidé (en milliers d'euros)

En milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Résultat net pour la période :	(52 809)	(63 984)
<i>Eléments n'étant pas amenés à être recyclés en compte de résultat :</i>		
Gains et (pertes) actuariels sur avantages au personnel	584	(200)
<i>Eléments amenés à être recyclés en compte de résultat :</i>		
Profit de juste valeur des actifs financiers disponibles à la vente, nets d'impôts	—	—
Ecart de conversion	(483)	222
Autre éléments du résultat global sur la période :	101	22
Résultat global :	(52 708)	(63 962)

Tableau des flux de trésorerie consolidé (en milliers d'euros)

En milliers d'euros	Note	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Résultat de la période		(52 809)	(63 984)
Amortissements et dépréciations, net	6, 7	4 596	56 797
Provisions pour engagements sociaux	10	437	216
Provisions pour charges		4	604
Paielements en actions	14	2 617	2 475
Variation des dépréciations sur actifs financiers	4	(987)	577
(Gains)/pertes de change sur actifs financiers	4	(1 136)	1 256
Variation des provisions d'intérêts sur actifs financiers	4	(55)	372
Produits sur actifs financiers	16	(367)	(962)
Intérêts nets payés	16	312	341
Autres éléments du résultat de la période sans effet de trésorerie		(1 185)	(254)
Marge brute d'autofinancement		(48 573)	(2 562)
<i>Variation du besoin en fonds de roulement</i>		<i>(9 884)</i>	<i>(49 206)</i>
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		(58 457)	(51 767)
Acquisition d'actifs incorporels, net	5,6 & 8	(401)	(10 375)
Acquisition d'actifs corporels, net	7,8	(929)	(907)
Acquisition d'actifs financiers non courants	4	—	(3 000)
Cession d'actifs corporels	16	7	9
Cession d'autres actifs immobilisés		40	—
Acquisition d'autres actifs immobilisés		(1)	(59)
Cession d'actifs financiers non courants	4	—	—
Intérêts financiers reçus sur actifs financiers	16	367	962
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements		(917)	(13 370)
Impact net de l'émission d'actions	11	499	48
Augmentation de capital, net	11	—	—
Encaissement des passifs financiers	9	28 700	1 360
Remboursements des passifs financiers	9	(2 069)	(2 245)
Intérêts nets payés		(312)	(341)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement		26 818	(1 177)
Effets des variations de change		(483)	219
Augmentation / (diminution) de la trésorerie et des équivalents de trésorerie :		(33 037)	(66 096)
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	4	136 792	202 887
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	4	103 756	136 792

Variation du besoin en fonds de roulement	Note	31 décembre 2021	31 décembre 2020	Variation
Créances courantes (hors créances sur immobilisations)	5	48 241	51 635	3 394
Dettes opérationnelles (hors dettes sur immobilisations)	8	(28 573)	(29 519)	(946)
Dettes sur collaboration - part courante et non-courante	13	(40 415)	(46 686)	(6 271)
Produits constatés d'avance - part courante et non-courante	13	(37 913)	(43 973)	(6 060)
Besoin en fonds de roulement		(58 660)	(68 543)	(9 884)

Variation du besoin en fonds de roulement	Note	31 décembre 2020	31 décembre 2019 (1)	Variation
Créances courantes (hors créances sur immobilisations)	5	51 635	28 716	(22 919)
Dettes opérationnelles (hors dettes sur immobilisations)	8	(29 519)	(36 047)	(6 528)
Dettes sur collaboration - part courante et non-courante	13	(46 686)	(21 304)	25 382
Produits constatés d'avance - part courante et non-courante	13	(43 973)	(89 112)	(45 139)
Besoin en fonds de roulement		(68 543)	(117 747)	(49 206)

- (1) Les comptes consolidés présentés pour l'exercice 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.d des comptes consolidés présentés dans le Document d'Enregistrement Universel 2020.

Tableau de variation des capitaux propres consolidé (en milliers d'euros)

En milliers d'euros, hors nombres d'actions	Actions ordinaires	Actions de préférences	Capital social	Prime d'émission	Réserves et report à nouveau	Autres éléments du résultat global	Résultat de la période	Total revenant aux actionnaires de la Société
Solde au 31 décembre 2019(1)	78 811 114	14 507	3 941	369 617	(134 912)	(472)	(20 759)	217 416
Résultat de l'exercice 2020	—	—	—	—	—	—	(63 984)	(63 984)
Gains actuariels sur avantages au personnel	—	—	—	—	—	(200)	—	(200)
Écarts de conversion	—	—	—	—	(805)	1 027	—	222
Résultat global de la période	—	—	—	—	(805)	827	(63 984)	(63 962)
Affectation du résultat de l'exercice 2019	—	—	—	—	(20 759)	—	20 759	—
Exercice et souscription d'instruments de capitaux propres	175 376	(45)	9	38	—	—	—	47
Augmentation de capital, nette	—	—	—	—	—	—	—	—
Paievements en actions	—	—	—	2 476	—	—	—	2 476
Solde au 31 décembre 2020	79 000 952	14 462	3 950	372 131	(156 476)	355	(63 984)	155 976
Résultat de l'exercice 2021	—	—	—	—	—	—	(52 809)	(52 809)
Pertes actuarielles sur avantages au personnel	—	—	—	—	—	584	—	584
Écarts de conversion	—	—	—	—	—	(483)	—	(483)
Résultat global de la période	—	—	—	—	—	101	(52 809)	(52 708)
Incidence de l'application de la décision IFRIC sur IAS19 (2)	—	—	—	—	1 054	—	—	1 054
Affectation du résultat de l'exercice 2020	—	—	—	—	(63 984)	—	63 984	—
Exercice et souscription d'instruments de capitaux propres	556 137	(367)	28	471	—	—	—	499
Augmentation de capital, nette	—	—	—	—	—	—	—	—
Paievements en actions	—	—	—	2 617	—	—	—	2 617
Solde au 31 décembre 2021	79 542 627	14 095	3 978	375 220	(219 404)	456	(52 809)	107 440

- (1) Les comptes consolidés présentés pour l'exercice 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.d des comptes consolidés présentés dans le document d'enregistrement universel (URD) publié par la Société le 27 avril 2021.
- (2) Ce retraitement représente l'impact du changement de méthode comptable consécutif à l'avis IFRIC (Comité d'interprétation des normes IFRS / IAS) adressé à l'IASB en mai 2021 et validé et validé en juin 2021 proposant de modifier la manière de calculer les engagements relatifs à certains régimes à prestations définies. Les changements de méthode de calcul présentés dans cet avis ont été retenus par la Société à compter de l'exercice clos ouvert au 1er janvier 2021 dans l'évaluation de ses engagements relatifs aux indemnités de départ à la retraite. Les détails relatifs à ce changement de méthode de calcul sont présentés en note 2.d et 10.

18.1.1. Notes aux états financiers consolidés

1.	La Société	160
2.	Principes comptables	166
3.	Gestion des risques financiers et juste valeur	181
4.	Trésorerie, équivalents de trésorerie et actifs financiers	182
5.	Créances courantes et non courantes	183
6.	Immobilisations incorporelles	184
7.	Immobilisations corporelles	187
8.	Dettes opérationnelles	187
9.	Passifs financiers	188
10.	Avantages au personnel	190
11.	Capital	192
12.	Instruments financiers au bilan et impact sur le compte de résultat	206
13.	Produits opérationnels et financements publics	207
14.	Charges opérationnelles	211
15.	Résultat financier (net)	213
16.	Impôts sur les bénéfices	213
17.	Activités abandonnées	214
18.	Engagements, passifs éventuels et litiges	215
19.	Transactions avec les parties liées	216
20.	Résultat par action	217
21.	Evènements postérieurs à la clôture	218

1. La Société

Innate Pharma SA (la « Société » et, avec sa filiale, dénommée le « Groupe »), est une société de biotechnologies au stade clinique, spécialisée en immuno-oncologie et dédiée à l'amélioration du traitement des cancers grâce à des anticorps thérapeutiques innovants exploitant le système immunitaire. Le large portefeuille d'anticorps d'Innate Pharma inclut plusieurs candidats potentiellement « first-in-class » aux stades clinique et préclinique dans des cancers où le besoin médical est important.

La Société 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. La Société a construit, en interne et à travers sa stratégie de business développement, un portefeuille large et diversifié comprenant six candidats-médicaments au stade clinique et un solide portefeuille de candidats précliniques. La Société a su nouer des accords de collaboration avec des leaders de l'industrie pharmaceutique tels qu'AstraZeneca et Sanofi. 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.

Depuis sa création, la Société a subi des pertes en raison de ses activités de recherche et développement (« R&D »). L'exercice clos le 31 décembre 2021 a généré une perte nette de 52 809 milliers d'euros. Au 31 décembre 2021, les capitaux propres s'élèvent à 107 440 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 31 décembre 2021, la Société détenait une filiale à 100% : Innate Pharma, Inc., constituée sous le régime des lois du Delaware en 2009.

Innate Inc. avait notamment vocation à commercialiser aux États-Unis les produits d'Innate Pharma et notamment Lumoxiti jusqu'à la fin de la période du plan de transition qui s'est terminée en date du 30 septembre 2021. Cette période de transition faisait suite à la notification en décembre 2020 par la Société du retour des droits commerciaux de Lumoxiti aux États-Unis et en Europe à AstraZeneca et à la signature de l'accord de résiliation et de transition signé entre les deux parties avec date d'effet au 30 juin 2021 (cf 1.a et 1.b)

Cette filiale est consolidée en intégration globale.

Afin de simplifier et de rationaliser la gestion et l'organisation du groupe, le Directoire a décidé le 22 octobre 2020 de dissoudre sans liquidation Innate Pharma France en application des dispositions de l'article 1844-5 alinéa 3 du Code civil. La dissolution a été réalisée par la voie d'une transmission universelle de patrimoine aux termes de laquelle Innate Pharma France a été dissoute et l'ensemble de son actif et de son passif ont été transmis automatiquement à Innate Pharma SA. La dissolution a pris effet le 30 novembre 2020. Cette transmission universelle du patrimoine n'a aucun impact sur les comptes consolidés du groupe au 31 décembre 2020.

Innate Pharma France SAS avait notamment pour objet :

- (i) d'exploiter toute licence commerciale accordée par un tiers ;
- (ii) de procéder, pour son compte ou pour le compte de tiers, à toutes opérations de recherche, de développement, d'études, de mise au point de procédés de production et de commercialisation de produits d'intérêt pharmaceutique et plus généralement relevant du secteur de la santé ;
- (iii) l'inscription ou la concession de tout brevet ou licence se rapportant directement ou indirectement à son activité ;
- (iv) de procéder à la fabrication, l'importation et la distribution des médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme ;
- (v) de procéder à la fabrication, à l'exploitation et à l'importation des médicaments et autres produits dont la vente est réservée aux pharmaciens.

Ces activités sont désormais assurées suite à la fusion par Innate Pharma S.A.

a) Principaux contrats

Accords relatifs à monalizumab conclus avec Novo Nordisk A/S et AstraZeneca

Accord de licence monalizumab conclu avec Novo Nordisk A/S en 2014

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 2,0 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 réglementaires 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 3,2 millions d'euros au 31 décembre 2021.

Se reporter aux notes 2.g, 2.h et 6 pour la description des traitements comptables.

Accord de collaboration et de licence monalizumab conclu avec AstraZeneca en 2015

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.

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.

En septembre 2020, la Société a signé un amendement à l'accord de collaboration et de licence conclu avec AstraZeneca en 2015. Suite à l'analyse d'un suivi plus long des patients ainsi que de la maturation des données de survie de la Cohorte 2, et après discussion avec AstraZeneca, la Société a accepté d'amender l'accord initial. Cet amendement a modifié les termes financiers relatifs au paiement d'étape prévu suite au traitement du premier patient par AstraZeneca dans le premier essai de Phase 3 évaluant monalizumab. L'accord initial signé en 2015 prévoyait un paiement d'étape de 100 millions de dollars. Suite à l'inclusion par AstraZeneca du premier patient dans le premier essai de Phase 3 évaluant monalizumab (INTERLINK-1) intervenu en octobre 2020, et conformément à l'amendement signé en septembre 2020, la Société a reçu un paiement de 50 millions dollars. Un paiement complémentaire de 50 millions dollars est désormais conditionné à une analyse intermédiaire.

En plus du paiement initial, du paiement perçu au titre de la levée de l'option par AstraZeneca, et du paiement perçu au titre de l'inclusion du premier patient dans le premier essai de Phase 3, la Société est éligible à recevoir jusqu'à 875 millions de dollars au total, conditionnés par la réalisation de certaines étapes de développement et réglementaires (450 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.

Se reporter aux notes 2.p et 13 pour la description des traitements comptables.

Accord de licence et contrat de résiliation et transition 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 était 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 courant jusqu'au 30 septembre 2020. A la suite de cette période de transition, la Société a pris en charge toute la commercialisation de Lumoxiti aux États-Unis.

Au titre de l'accord signé en 2018, 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 qu'un paiement d'étape de 15 millions d'euros qui a été payé en janvier 2020. La Société a remboursé à AstraZeneca les frais de développement, de production et de commercialisation qu'elle a engagé pendant et jusqu'à la fin de la période de transition (30 septembre 2020).

En décembre 2020, la Société a annoncé qu'elle ne poursuivra pas les activités de commercialisation de Lumoxiti aux États-Unis et en Europe et son intention de retourner les droits commerciaux liés à AstraZeneca. Conformément à l'accord signé en 2018, les sociétés ont développé un plan de transition courant 2021. Ainsi un accord de résiliation et de transition a été signé, avec effet au 30 juin 2021, résiliant l'accord Lumoxiti ainsi que les accords liés à Lumoxiti (y compris l'accord de fourniture, l'accord de qualité et d'autres accords connexes) et organisant le transfert de l'autorisation de mise sur le marché américain et la distribution de Lumoxiti à AstraZeneca à partir du 1er octobre 2021. L'autorisation de mise sur le marché a été effectivement

transférée à AstraZeneca par la FDA le 8 février 2022. AstraZeneca a remboursé Innate de tous les coûts et dépenses liés à Lumoxiti et a bénéficié des ventes nettes. Dans le cadre de la communication de ses résultats annuels 2020, la Société avait communiqué sur un passif éventuel estimé à un maximum de 12,8 millions de dollars dans ses états financiers consolidés, lié au partage de certains coûts de fabrication. Dans le cadre de l'accord de résiliation et de transition, les parties ont convenu de partager ces coûts de fabrication, et Innate paiera 6,2 millions de dollars (5,5 millions d'euros convertis au 31 décembre 2021) le 30 avril 2022.

Consécutivement à l'accord de résiliation et de transition signé en 2021, les activités Lumoxiti sont présentées en tant qu'activités abandonnées au 31 décembre 2021.

Se reporter aux notes 2.v et 17 pour la description des activités abandonnées en lien avec de l'accord de Licence Lumoxiti

Accord de collaboration et d'option relatif à 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 un paiement d'étape de 5 millions de dollars en juin 2020 suite au dosage du premier patient dans le premier essai de Phase 1 évaluant IPH5201, intervenu en mars 2020. AstraZeneca est tenue de lui verser des paiements d'étapes de développement à court terme pouvant aller jusqu'à 5 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 cofinancement, 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.

Au 31 décembre 2020, la Société ayant réalisé tous ses engagements sur les travaux précliniques en lien avec le démarrage de la Phase 1 du programme IPH5201, l'intégralité du paiement initial de 50,0 millions de dollars et du paiement d'étape de 5,0 millions de dollars ont été reconnu en chiffres d'affaires. Ainsi, la Société n'a constaté aucun revenu lié à l'accord avec AstraZeneca sur IPH5201 pour l'exercice clos au 31 décembre 2021.

Se reporter aux notes [2.p](#) et [13](#) pour la description des traitements comptables.

Accord d'option pour quatre actifs précliniques conclu avec AstraZeneca

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.

À l'exercice d'une option, la Société aurait droit à un paiement lié à l'exercice de l'option de 35 millions de dollars, ainsi qu'à des paiements d'étape de développement et de réglementation (320 millions de dollars) et à des paiements d'étape de commercialisation (500 millions de dollars) et échelonnés, et des redevances sur les ventes nettes du produit dont le taux varie entre *low double-digit et low-teen* pourcentage. Les redevances payables à la Société peuvent être réduites dans certaines circonstances, notamment par la perte d'exclusivité, l'absence de protection des brevets ou la nature spécifique du composé inclus dans le produit applicable. De plus, la Société aurait le droit de cofinancer certains frais de développement afin d'obtenir un partage des profits et pertes en Europe. Tant que la Société choisira de cofinancer ces coûts de développement, elle aura le droit de co-promouvoir des produits optionnels en Europe.

Se reporter aux notes [2.p](#) et [13](#) pour la description des traitements comptables.

Accords relatifs à avdoralimab conclus avec Novo Nordisk A/S et AstraZeneca.

Accord de licence avdoralimab conclu avec Novo Nordisk A/S en 2017

En juillet 2017, la Société a signé un accord de licence exclusive avec Novo Nordisk A/S concernant avdoralimab. 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 avdoralimab. 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. En 2020, la Société a effectué un paiement complémentaire de 1,0 million d'euros à Novo Nordisk A / S suite au lancement du premier essai de phase II d'avdoralimab., La Société est tenue de verser des paiements d'étapes de développement, réglementaires et commerciales jusqu'à un total de 369 millions d'euros et des redevances sur ventes nettes dont le taux varie entre *low double-digit et low-teen*.

Accord de collaboration avdoralimab conclu avec AstraZeneca en 2018

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 1/2 (STELLAR-001) visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité du durvalumab, un inhibiteur de point de contrôle anti-PD-L1, en association avec avdoralimab, 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 avdoralimab au profit d'AstraZeneca. Au premier semestre 2020, et sur la base des données des extensions de cohorte dans les deux premières cohortes, la Société a décidé d'arrêter le recrutement dans l'essai STELLAR-001.

Se reporter aux notes [2.p](#) et [13](#) pour la description des traitements comptables.

b) Événements significatifs survenus au cours de l'exercice 2021 ayant un impact sur les états financiers consolidés

Suite à l'annonce effectuée par la Société en décembre 2020, Innate et AstraZeneca ont signé avec succès l'accord de résiliation et de transition de Lumoxiti avec date d'effet au 30 juin 2021. Les sociétés sont entrées dans une période de transition, au cours de laquelle Innate est restée titulaire de l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis jusqu'au 30 septembre 2021. AstraZeneca a remboursé Innate pour tous les coûts et dépenses liés à Lumoxiti et a bénéficié des ventes nettes. Dans le cadre de la communication de ses résultats annuels 2020, la Société avait communiqué sur un passif éventuel estimé à un maximum de 12,8 millions de dollars dans ses états financiers consolidés, lié au partage de certains coûts de fabrication. Dans le cadre de l'accord de résiliation et de transition, les parties ont convenu de partager ces coûts de fabrication, et Innate

paiera 6,2 millions de dollars (5,5 millions d'euros convertis au 31 décembre 2021) le 30 avril 2022. Ce montant a été comptabilisée en tant que dette opérationnelle au 31 décembre 2021.

Le 6 juillet 2021, la Société a annoncé que l'essai clinique indépendant de Phase 2 nommé FORCE (FOR COVID-19 Elimination), évaluant la tolérance et l'efficacité d'avdoralimab chez les patients atteints d'une pneumonie sévère due au COVID-19, n'a atteint ses objectifs principaux dans aucune des trois cohortes de l'étude. Ces résultats traduisent l'échec technico-commercial du projet. Ainsi, la Société considère au 31 décembre 2021 l'ensemble des tranches d'avance remboursable perçues et restant à percevoir au 31 décembre 2021 d'un montant de 1 988 milliers d'euros comme non remboursable conformément aux termes précisés dans le contrat, au vu de l'échec technico-commercial du projet. Ce montant a été traité en tant que produit de subvention publique. Ce montant est décomposé entre le versement initial de 1 360 milliers d'euros et un montant restant à percevoir de 628 milliers au 31 décembre 2021. Pour rappel, le versement initial avait été réceptionné suite à la signature du contrat de financement BPI en août 2020. Ce contrat de financement a été signé dans le cadre du programme mis en place par le gouvernement Français pour aider au développement de solution thérapeutique avec une visée préventive ou curative contre la COVID-19

Le 19 juillet 2021, suite à la conversion de 85 «actions de préférence 2016» en 11 050 actions ordinaires de la Société et à l'exercice de 30 000 BSAAR 2011, le Directoire a constaté une augmentation de capital de 2 052,50€. Ainsi, (i) 11 050 actions ordinaires ont été créées avec une valeur nominale de 0,05€ par prélèvement sur la prime d'émission, et (ii) 30 000 actions ordinaires ont été créées avec une valeur nominale de 0,05€ et un prix d'émission de 2,04€, soit une augmentation de la prime d'émission de 59 700€.

Le 22 juillet 2021, suite à l'acquisition définitive de 48 362 actions gratuites, accordées le 13 juillet 2020 dans le cadre du plan « AGA Bonus Dirigeants 2020-1 » et l'exercice de 4 440 BSA 2011, le Directoire a constaté une augmentation de capital de 2 640,10€. Ainsi, (i) 48 362 actions ordinaires ont été créées avec une valeur nominale de 0,05€, émises à titre gratuit par prélèvement sur la prime d'émission, et (ii) 4 440 actions ordinaires ont été créées avec une valeur nominale de 0,05€ et un prix d'émission de 1,77€, soit une augmentation de la prime d'émission de 7 636,80€.

Le 22 juillet 2021, le Directoire a accordé 125 748 actions gratuites à des membres du management (« AGA Bonus Management 2021-1 »).

Le 1 octobre 2021, le Directoire a accordé 1 066 600 actions gratuites de performance à des membres du personnel salarié de la Société et de ses filiales (« AGA de Performance Salariés 2021-1 ») et 610 000 actions gratuites de performance à des dirigeants salariés, membres du Comité exécutif salariés, cadres supérieurs salariés et/ou mandataires sociaux de la Société et de ses filiales (« AGA de Performance Dirigeants 2021-1 »).

Le 3 janvier 2022, le Directoire a constaté au titre du second semestre 2021 une augmentation de capital de 23 100,15€ résultant de (i) la conversion de 282 «actions de préférence 2016» en 36 660 actions ordinaires de la Société, (ii) l'acquisition définitive de 103 125 «AGA de Performance Salariés 2018-1» ainsi que de 110 000 «AGA de Performance Dirigeants 2018-1», (iii) l'exercice de 12 500 BSA «2011-2», et (iii) l'exercice de 200 000 BSAAR 2011. Ainsi, (i) 36 660 actions ordinaires ont été créées avec une valeur nominale de 0,05€ par prélèvement sur la prime d'émission, (ii) 249 785 actions ordinaires avec une valeur nominale de 0,05€, émises à titre gratuit par prélèvement sur la prime d'émission, (iii) 12 500 actions ordinaires avec une valeur nominale de 0,05€ et un prix d'émission de 1,77€, soit une augmentation de la prime d'émission de 21 500€, et (iv) 200 000 actions ordinaires avec une valeur nominale de 0,05€ et un prix d'émission de 2,04€, soit une augmentation de la prime d'émission de 398 000€.

Le 16 décembre 2021, la Société a annoncé le lancement par Sanofi du premier essai clinique de Phase 1 lancé chez l'homme avec IPH6101/SAR443579 dans les LAM récidivantes ou réfractaires. Le début de l'essai a déclenché un paiement d'étape de Sanofi à la Société, prévu dans la collaboration de recherche entre les deux sociétés.

Le 5 janvier 2022, la Société a annoncé avoir obtenu un financement non dilutif de 28,7 millions d'euros sous la forme de deux Prêts Garantis par l'Etat (« PGE ») auprès de la Société Générale (20,0 millions d'euros) et de BNP Paribas (8,7 millions d'euros). Les fonds liés à ces deux PGE ont été encaissés par la Société respectivement les 27 et 30 décembre 2021.

2. Principes comptables

a) Base de préparation

Les états financiers consolidés de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2021 et 2020 ont été préparés sous la responsabilité de la direction de la Société conformément au principe sous-jacent de continuité d'exploitation, précisant que la situation déficitaire de la Société s'explique par le caractère innovant des produits développés, impliquant donc une phase pluriannuelle de recherche et développement.

Les conventions comptables générales ont été appliquées dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses sous-jacentes à savoir (i) la continuité d'exploitation, (ii) la permanence des méthodes comptables d'une année sur l'autre et (iii) l'indépendance des exercices, ceci conformément aux règles générales d'élaboration et de présentation des comptes consolidés selon les normes IFRS telles que définies ci-dessous.

À l'exception des données sur les actions et des montants par action, les états financiers consolidés sont présentés en milliers d'euros. Les montants sont arrondis vers le haut ou vers le bas au nombre entier le plus proche pour le calcul de certaines données financières et autres informations contenues dans ces comptes. En conséquence, les montants totaux présentés dans certains tableaux peuvent ne pas être la somme exacte des chiffres précédents

b) Déclaration de conformité

Les états financiers consolidés ont été préparés conformément aux Normes internationales d'information financière (« IFRS ») publiées par l'International Accounting Standard Board (« IASB ») et ont été arrêtés par le Directoire de la Société le 23 mars 2022. Ils seront approuvés par l'Assemblée générale de la Société du 20 mai 2022 qui a la faculté de les faire modifier.

En raison de la cotation des actions ordinaires de la Société sur Euronext Paris et conformément au règlement n° 1606/2002 de l'Union Européenne du 19 juillet 2002, les comptes consolidés de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2020 et 2021 sont également préparés conformément aux IFRS, telles qu'adoptées par l'Union européenne (UE). Pour les exercices clos les 31 décembre 2020 et 2021, toutes les IFRS publiées par l'IASB et obligatoires sont les mêmes que celles approuvées par l'UE et obligatoires dans l'UE. Par conséquent, les états financiers consolidés sont conformes aux normes internationales d'information financière publiées par l'IASB et adoptées par l'UE.

Les IFRS comprennent les Normes internationales d'information financière (IFRS), les Normes comptables internationales (« IAS »), ainsi que les interprétations émises par le Comité permanent d'interprétation (« SIC ») et le Comité international d'interprétation des rapports financiers (« IFRIC »). Les principales méthodes comptables utilisées pour préparer les états financiers consolidés sont décrites ci-dessous. Ces méthodes ont été utilisées pour toutes les périodes présentées.

c) Normes comptables et interprétations récemment émises

Les normes et interprétations récemment publiées et adoptées par l'UE et qui étaient d'application obligatoires au 31 décembre 2021 sont les suivantes :

- Amendements à IFRS16 : concessions de loyers liés à la COVID-19, publiés le 22 mai 2020.

- Amendements à IFRS 9, IAS 39, IFRS 7, IFRS 4 et IFRS 16 : Réforme de l'indice de référence des taux d'intérêt — Phase 2, publiés le 26 septembre 2019
- Avis IFRS IC (Comité d'interprétation des normes IFRS / IAS) adressé à l'IASB en mai 2021 et validé en juin 2021 proposant de modifier la manière dont sont calculés les engagements relatifs à certains régimes à prestations définies comportant une obligation de présence au moment du départ en retraite, un plafonnement des droits à partir d'un certain nombre d'années d'ancienneté et dépendant de l'ancienneté du salarié à la date de départ en retraite. Les changements de méthode de calcul présentés dans cet avis ont été retenus par la Société à compter de l'exercice clos ouvert au 1er janvier 2021 dans l'évaluation de ses engagements relatifs aux indemnités de départ à la retraite. Les détails relatifs à ce changement de méthode de calcul sont présentés en note 10 "Avantages au personnel".

Excepté l'application au 1er janvier 2021 de l'avis IFRS IC mentionné ci-avant, ces normes modifiées n'ont eu aucune incidence sur les comptes consolidés clos au 31 décembre 2021.

Les nouvelles normes, amendements à des normes existantes et interprétations suivantes ont été publiés mais ne sont pas applicables en 2021 ou n'ont pas encore été adoptées par l'Union Européenne, et n'ont pas été appliquées par anticipation :

- Amendement à IFRS 3 "Mise à jour d'une référence au cadre conceptuel"
- Amendement à IAS16 "Produits générés avant l'usage prévu"
- Amendement à IAS37 "Contrats onéreux - Coûts d'exécution d'un contrat"
- Amendement à IAS1 "Classification des passifs courants ou non-courants"

Les règles comptables et les principes d'évaluation retenus pour les états financiers au 31 décembre 2021 sont identiques à ceux retenus pour l'année comparative précédente.

d) Changement de méthode comptable

Aucun changement de méthode comptable autre que l'impact de l'avis IFRIC validé par l'IAS Board en juin 2021. Les détails relatifs à ce changement de méthode de calcul sont présentés en note 10 "Avantages au personnel".

e) Conversion des transactions libellées en monnaies étrangères

Conformément à IAS 21 « Effets des variations des taux de change », les transactions effectuées par les entités consolidées dans des devises autres que leur devise fonctionnelle sont converties au taux de change en vigueur à la date de transaction.

Les créances clients et les dettes et passifs libellés dans une devise autre que la devise fonctionnelle sont convertis au taux de change de fin de période. Les gains et pertes latents résultant de la conversion sont comptabilisés dans le résultat opérationnel net.

Les gains et pertes de change résultant de la conversion des transactions inter-Groupe ou des créances ou dettes libellées dans des devises autres que la devise fonctionnelle de l'entité sont comptabilisés dans la ligne « résultat financier net » des comptes de résultat consolidés.

Les transactions en devises étrangères sont converties dans la devise de présentation aux taux de change suivants :

	31 décembre 2021		31 décembre 2020	
	Taux moyen	Taux de clôture	Taux moyen	Taux de clôture
€1 égal à				
USD	1,1827	1,1326	1,1422	1,2271

f) Méthode de consolidation

Le Groupe applique IFRS 10 « États financiers consolidés ». IFRS 10 présente un modèle de consolidation unique identifiant le contrôle comme critère de consolidation d'une entité. Un investisseur détient le pouvoir sur une entité faisant l'objet d'un investissement lorsqu'il a des droits effectifs qui lui confèrent la capacité actuelle de diriger les activités pertinentes, à savoir les activités qui ont une incidence importante sur les rendements de l'entité faisant l'objet d'un investissement. Les filiales sont des entités sur lesquelles la Société exerce un contrôle. Elles sont consolidées par intégration globale à partir de la date à laquelle le Groupe obtient le contrôle et sont déconsolidées à partir de la date à laquelle le Groupe cesse d'exercer le contrôle. Les soldes et transactions intersociétés sont éliminés.

g) Instruments financiers

Actifs financiers

Les actifs financiers sont évalués initialement à la juste valeur, majorée ou minorée, dans le cas d'un actif financier ou d'un passif financier qui n'est pas à la juste valeur par le biais du résultat net, des coûts de transaction directement attribuables à l'acquisition ou à l'émission de l'actif ou du passif financier. Les coûts de transaction directement attribuables à des actifs financiers évalués à la juste valeur par le biais du compte de résultat sont comptabilisés dans le compte de résultat consolidé.

Selon IFRS 9, les actifs financiers sont classés en trois catégories :

- Les actifs financiers évalués au coût amorti,
- Les actifs financiers évalués à la juste valeur par le biais des autres éléments du résultat global,
- Les actifs financiers à la juste valeur par le biais du compte de résultat.

La classification dépend :

- Des caractéristiques contractuelles des flux de trésorerie de l'actif financier,
- Du modèle d'entreprise utilisé par le Groupe pour la gestion de ses actifs financiers.

Actifs financiers évalués au coût amorti

Les actifs financiers sont évalués au coût amorti quand (i) ils ne sont pas désignés comme actifs financiers évalués à la juste valeur par le biais du compte de résultat (ii) la détention de l'actif s'inscrit dans un business model dont l'objectif est de détenir des actifs afin de percevoir les flux de trésorerie contractuels et (iii) les conditions contractuelles de l'actif financier donnent lieu, à des dates spécifiées, à des flux de trésorerie qui correspondent uniquement à des remboursements de principal et à des versements d'intérêts sur le principal restant dû.

Ils sont par la suite évalués au coût amorti, en appliquant le taux d'intérêt effectif, diminué des dépréciations attendues relatives au risque de crédit. Les produits d'intérêt, les gains et pertes de change, les charges et reprises de dépréciation et les plus et moins-values de cession sont comptabilisés dans le compte de résultat consolidé.

Cette catégorie inclut principalement les créances d'exploitation. Les créances long terme qui ne portent pas d'intérêts (ou d'un niveau inférieur au taux de marché) sont actualisés lorsque les montants sont significatifs.

Actifs financiers à la juste valeur par le biais des autres éléments du résultat global

Les actifs financiers sont évalués à la juste valeur par le biais des autres éléments du résultat global quand (i) l'actif financier s'inscrit dans un *business model* dont l'objectif est atteint à la fois par la collecte des flux de trésorerie contractuels et la vente d'actifs financiers et (ii) les conditions contractuelles de l'actif financier

donnent lieu, à des dates spécifiées, à des flux de trésorerie qui correspondent uniquement à des remboursements de principal et à des versements d'intérêts sur le principal restant dû.

Les gains et pertes résultant des variations de juste valeur sont comptabilisés en capitaux propres dans l'état du résultat global consolidé. Lorsque ces actifs sont décomptabilisés, les gains et pertes cumulés préalablement comptabilisés en capitaux propres sont reclassés en compte de résultat dans les lignes « Produits financiers » et « Charges financières ». Le Groupe ne possédait pas de tels instruments au 1er janvier et au 31 décembre 2021.

Actifs financiers évalués à la juste valeur par le biais du compte du résultat

Les actifs financiers à la juste valeur par le biais du résultat net sont composés de :

- les instruments dont les flux de trésorerie contractuels représentent des paiements d'intérêts ou des remboursements de principal, mais qui sont gérés autrement qu'en vue de collecter des flux de trésorerie et / ou de vendre l'actif ; et
- les instruments que la direction a désignés comme « juste valeur par le biais du résultat net » lors de la comptabilisation initiale.

Les gains et les pertes résultant de variations de la juste valeur sont comptabilisés en résultat dans les produits financiers ou les charges financières.

Dépréciation des actifs financiers évalués au coût amorti

Il s'agit essentiellement des créances d'exploitation. Les créances d'exploitation sont comptabilisées lorsque la Société a un droit inconditionnel de recevoir un paiement de la part d'un client. Les charges de dépréciation sont évaluées sur la base des pertes de crédit attendues, de manière à appréhender le risque de défaut de paiement tout au long du cycle de vie de la créance. La perte de crédit attendue est estimée de façon globale à chaque date de clôture pour toutes les créances d'exploitation sur la base d'un taux de perte moyen, déterminé sur la base des taux de perte historique. Cependant, le taux de perte moyen peut être ajusté en cas d'indice d'existence d'une augmentation potentielle du risque de crédit. Si une créance est sujette à un risque de crédit, une charge de dépréciation spécifique est comptabilisée pour cette créance. Le montant des pertes attendues est comptabilisé au bilan comme une diminution du montant brute des créances d'exploitation. Les charges de dépréciation sur les créances d'exploitation sont comptabilisées en charges opérationnelles dans le compte de résultat consolidé.

Passifs financiers

Les passifs financiers concernent principalement les passifs de contrats, les dettes sur collaboration, les emprunts (dettes financières) et les dettes opérationnelles.

Les passifs financiers sont initialement comptabilisés à la date de transaction, qui est la date à laquelle la Société devient partie aux dispositions contractuelles de l'instrument. Ils sont décomptabilisés lorsque les obligations contractuelles de la Société sont acquittées, annulées ou expirent.

Les emprunts sont initialement évalués à la juste valeur de la contrepartie reçue, nette des coûts de transaction directement attribuables. Par la suite, ils sont évalués au coût amorti selon la méthode EIR. Tous les coûts liés à l'émission de prêts et toutes les différences entre le produit de l'émission, déduction faite des coûts de transaction et de la valeur au remboursement, sont comptabilisés dans les charges financières de l'état consolidé des résultats sur la durée de la dette en utilisant la méthode EIR.

Les autres passifs financiers comprennent les dettes opérationnelles, qui sont évalués à la juste valeur (qui correspond dans la plupart des cas à la valeur nominale) lors de la comptabilisation initiale, puis au coût amorti.

Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les équivalents de trésorerie sont les placements à court terme, très liquides qui sont facilement convertibles en un montant connu de trésorerie et qui sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ainsi, la trésorerie et les équivalents de trésorerie regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les placements de trésorerie en valeurs mobilières de placement ou les dépôts à terme dont l'échéance est inférieure à trois mois à l'origine et la sensibilité au risque de taux très faible.

Pour l'établissement du tableau des flux de trésorerie, la trésorerie et les équivalents de trésorerie se composent des dépôts à vue en banques, des placements à court terme très liquides, nets des découverts bancaires. Au bilan, les découverts bancaires sont inclus dans les passifs financiers courants.

Initialement comptabilisés à leur coût d'acquisition à la date de transaction, les équivalents de trésorerie sont valorisés à leur juste valeur. Les variations de juste valeur sont comptabilisées par le biais du compte de résultat

Juste valeur des actifs financiers

Selon IFRS 13 « Evaluation de la juste valeur » et IFRS 7 « Instruments financiers », les instruments financiers sont présentés selon trois catégories basées sur une hiérarchisation des méthodes utilisées pour déterminer la juste valeur :

- Niveau 1 : juste valeur déterminée sur la base de prix cotés sur des marchés actifs pour des actifs ou passifs identiques,
- Niveau 2 : juste valeur déterminée sur la base de données observable pour l'actif ou le passif concerné soit directement ou indirectement,
- Niveau 3 : juste valeur déterminée sur la base de techniques d'évaluation basées en toute ou partie sur des données non observables.

h) Immobilisations incorporelles

Frais de recherche et de développement

Conformément à IAS 38, « Immobilisations incorporelles », les frais de recherche sont inscrits en charge au cours de la période pendant laquelle ils sont engagés.

Les frais de développement sont comptabilisés en immobilisations incorporelles si et seulement si l'ensemble des critères suivants sont satisfaits :

- faisabilité technique nécessaire à l'achèvement de l'immobilisation en vue de sa mise en service ou de sa commercialisation ;
- intention de la Société d'achever le projet ;
- capacité de la Société à utiliser l'actif incorporel ;
- démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif ;
- disponibilité des ressources techniques financières et autres afin d'achever le projet ; et
- capacité à évaluer de façon fiable les dépenses attribuables à l'immobilisation incorporelle au cours de son développement.

Compte tenu de l'incertitude pesant sur la faisabilité technique de l'achèvement des recherches en cours, et sur la disponibilité des ressources techniques, financières et humaines nécessaires à cet achèvement, les dépenses de R&D de la Société ne respectent pas, les critères édictés par la norme IAS 38 et sont donc inscrites en charges au cours de la période pendant laquelle elles sont engagées, tant qu'une autorisation réglementaire de mise sur le marché n'a pas été obtenue.

En revanche, les frais de développement engagé pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché en Europe sont capitalisables remplissent les six critères d'immobilisation d'IAS 38, par conséquent ces frais sont inscrits à l'actif dès lors qu'ils sont encourus. Ces frais ne sont pas amortis tant que l'autorisation de mise sur le marché n'est pas obtenue.

Licences

Les paiements pour la recherche et le développement acquis séparément sont capitalisés dans les « Autres immobilisations incorporelles » à condition qu'ils répondent à la définition d'une immobilisation incorporelle : une ressource qui est (i) contrôlée par le Groupe, (ii) devrait fournir des avantages économiques futurs pour le Groupe et (iii) identifiables (c'est-à-dire séparables ou découlant de droits contractuels ou légaux).

Conformément au paragraphe 25 d'IAS 38, le premier critère de comptabilisation, relatif à la probabilité d'avantages économiques futurs générés par l'immobilisation incorporelle, est présumé être atteint pour les activités de recherche et développement lorsqu'elles sont acquises séparément.

Dans ce contexte, les montants versés à des tiers sous forme de paiements initiaux ou d'étapes relatifs à des produits candidats n'ayant pas encore obtenu l'agrément réglementaire sont comptabilisés en actifs incorporels. Ces droits sont amortis linéairement :

- après avoir obtenu l'approbation réglementaire, pendant leur durée de vie utile ; ou
- après avoir conclu un accord de collaboration de sous-licence avec un partenaire tiers, pendant leur durée de vie utile estimée. Cette durée de vie utile estimée tient compte de la période de protection des droits d'exclusivité concédés sous licence et de la période prévue pendant laquelle la Société bénéficiera des avantages économiques de l'actif.

Les droits non amortis (avant AMM) sont soumis à des tests de dépréciation selon la méthode définie en note 6.

Lorsque les immobilisations incorporelles acquises séparément sont acquises par le biais de paiements variables ou conditionnels, ces paiements sont comptabilisés comme une augmentation de la valeur comptable de l'immobilisation incorporelle lorsqu'ils deviennent exigibles. Les redevances dues par la Société liées aux licences acquises sont comptabilisées en charges d'exploitation lorsque la Société comptabilise des ventes soumises à redevances.

Estimation de la durée de vie des licences acquises : les immobilisations incorporelles sont amorties linéairement sur leur durée de vie utile (utilité) prévue. La durée de vie utile estimée est la période au cours de laquelle l'actif fournit des avantages économiques futurs. Il est estimé par la direction et est régulièrement révisé en tenant compte de la période de développement sur laquelle il s'attend à bénéficier d'avantages économiques tels que les revenus de collaboration, les redevances, le produit des ventes, etc. Cependant, compte tenu de l'incertitude entourant la durée des activités de R&D pour les programmes en développement et leur probabilité de générer des avantages économiques futurs pour la Société, la durée de vie utile estimée des droits liés à ces programmes est rarement plus longue que la phase de développement réelle du produit candidat. Lorsqu'un programme est en phase de commercialisation, la durée d'utilité tient compte de la protection des droits d'exclusivité et de la période de commercialisation prévue sans tenir compte de toute extension ou brevet supplémentaire. La modification prospective du plan d'amortissement de monalizumab, qui est modifié en fonction de la date de fin estimée de l'essai clinique de phase II, est décrite en note 6.

Autres actifs incorporels

Les autres immobilisations incorporelles sont constituées de logiciels acquis. Les coûts liés à l'acquisition de licences de logiciels sont comptabilisés à l'actif sur la base des coûts encourus pour acquérir et configurer les

logiciels associés. Les logiciels sont amortis selon la méthode de l'amortissement linéaire sur une période d'un à trois ans selon la période d'utilisation prévue

i) Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Les rénovations et les aménagements majeurs sont immobilisés, les frais de réparation, de maintenance et les coûts des autres travaux de rénovation sont comptabilisés en charges au fur et à mesure des dépenses.

Les immobilisations corporelles sont amorties selon la méthode linéaire sur la durée d'utilité estimée des biens. Les agencements de biens loués sont amortis sur la durée la plus courte entre leur durée d'utilité estimée et de la durée du contrat de location.

L'ensemble immobilier constitutif du siège social a été réparti selon plusieurs composants distincts (fondations, gros œuvre, second œuvre, système chaud / froid etc.) amortis sur des durées différentes en fonction de la durée de vie économique estimée de ces éléments.

Les durées d'utilité estimées retenues sont les suivantes :

Type d'immobilisations	Année
Bâtiments et aménagements des constructions	20 à 40 ans
Agencements	5 à 20 ans
Matériel de laboratoire	8 ans
Matériel et mobilier de bureau	5 ans
Matériel informatique	3 ans

Les immobilisations corporelles font l'objet d'un test de dépréciation en cas d'indice de perte de valeur. La valeur comptable d'un actif est immédiatement dépréciée pour le ramener à sa valeur recouvrable lorsque la valeur comptable de l'actif est supérieure à sa valeur recouvrable estimée.

Tout gain ou perte résultant de la décomptabilisation d'un actif (calculé sur la différence entre le produit de cession et la valeur comptable de cet actif) est inclus dans le résultat opérationnel de la période où la cession intervient.

j) Test de dépréciation des immobilisations incorporelles et corporelles

Le Groupe évalue à la fin de chaque période de reporting s'il existe une indication que des immobilisations incorporelles et corporelles peuvent être dépréciées. En cas d'indication, le Groupe estime la valeur recouvrable de l'actif concerné.

Qu'il y ait ou non un indice de perte de valeur, les actifs incorporels non encore disponibles pour utilisation sont soumis à un test de dépréciation annuel en comparant leur valeur comptable à leur valeur recouvrable.

Conformément à la norme IAS 36 - Dépréciation d'actifs, les critères d'évaluation de l'indication de perte de valeur peuvent notamment inclure des niveaux de performance inférieurs aux prévisions, un changement significatif des données de marché ou de l'environnement réglementaire, ou une obsolescence ou un dommage physique de l'actif non inclus dans l'amortissement / plan d'amortissement. La constatation d'une perte de valeur modifie le montant amortissable / amortissable et éventuellement le tableau d'amortissement / amortissement de l'actif concerné.

Les pertes de valeur sur immobilisations incorporelles, immobilisations corporelles doivent être reprises ultérieurement si la perte de valeur n'existe plus ou a diminué. Dans ce cas, la valeur recouvrable de l'actif doit être déterminée à nouveau afin que la reprise puisse être quantifiée. La valeur de l'actif après reprise de la perte de valeur ne peut excéder la valeur comptable nette des amortissements qui auraient été comptabilisés si aucune perte de valeur n'avait été comptabilisée au cours des périodes précédentes.

Le Groupe ne dispose d'aucune immobilisation incorporelle à durée d'utilité indéterminée. Cependant, comme expliqué dans la note 2.h, le Groupe a comptabilisé les immobilisations incorporelles en cours, qui seront amorties une fois l'autorisation de mise sur le marché reçue.

k) Avantages accordés aux salariés autres que les paiements en actions

Avantages à long terme du personnel

Les salariés de la Société bénéficient des prestations de retraites prévues par la loi en France :

- obtention d'une indemnité de départ à la retraite, versée par la Société, lors de leur départ en retraite (régime à prestations définies) ; et
- versement de pensions de retraite par les organismes de Sécurité Sociale, lesquelles sont financées par les cotisations des entreprises et des salariés (régime à cotisations définies).

Par ailleurs, la Société a mis en place une retraite complémentaire dite « article 83 » destinée initialement au collège cadre. Ce régime a été étendu au personnel « non-cadres » depuis le 1er janvier 2014, dans les mêmes conditions que pour le personnel « cadres ». Ce régime à cotisations définies est financé par une cotisation correspondant à 2,2% du salaire annuel, dont 1,4% pris en charge par l'employeur et 0,8% pris en charge par l'employé.

Pour les régimes à prestations définies, les coûts des prestations de retraite sont estimés en utilisant la méthode des unités de crédit projetées. Selon cette méthode, le coût des retraites est constaté dans le résultat de manière à le répartir uniformément sur la durée de service des employés, conformément aux conseils d'actuaire qualifiés effectuant une revue annuelle de la valorisation de ces plans. Les engagements de retraite sont évalués à la valeur actuelle des paiements futurs estimés en retenant le taux d'intérêts des obligations à long terme du secteur privé (« Euro zone AA rated corporate bonds + 10 years »). Les éventuels écarts actuariels liés à des changements d'hypothèses sont comptabilisés dans l'état du résultat global. Les engagements de régimes à prestations définies ne sont pas couverts par des actifs.

Les paiements de la Société pour les régimes à cotisations définies sont constatés en charges du compte de résultat de la période à laquelle ils sont liés.

Autres avantages à long terme du personnel

La Société verse également des primes d'ancienneté aux salariés atteignant 10, 15 et 20 ans d'ancienneté. Ces primes représentent des avantages à long terme au sens d'IAS 19R et font donc l'objet d'une provision en conséquence.

Avantages à court terme du personnel

Un passif est comptabilisé pour le montant que la Société s'attend à payer au titre des primes réglées en trésorerie à court terme si la Société a une obligation actuelle juridique ou implicite d'effectuer ces paiements en contrepartie de services passés rendus par le membre du personnel et que l'obligation peut être estimée de façon fiable.

l) Contrats de location

La Société détermine lors de sa signature si un contrat est un contrat de location. La Société comptabilise un droit d'utilisation et une dette locative au titre de l'ensemble de ces contrats, à l'exception de ceux relatifs à des biens de faible valeur (inférieurs à 8 milliers d'euros) et de ceux de courte durée (12 mois ou moins). Les paiements au titre de ces contrats non reconnus au bilan sont comptabilisés en charges opérationnelles de façon linéaire sur la durée du contrat

La dette est initialement évaluée à la valeur actualisée des paiements non décaissés à la date de commencement, en utilisant le taux implicite du contrat. Si ce taux ne peut être expressément déterminé, la Société utilise son taux d'emprunt marginal. Les paiements inclus dans l'évaluation de la dette incluent :

- les loyers fixes diminués des avantages à recevoir du bailleur,
- les loyers variables en fonction d'un taux ou d'un index, initialement évaluées à l'index ou au taux en vigueur à la date de début du contrat,
- les garanties de valeur résiduelle,
- le prix d'exercice de l'option d'achat, si le preneur est raisonnablement certain d'exercer l'option, et
- les pénalités de résiliation ou de non-renouvellement du contrat.

La dette locative est incluse dans les dettes financières du bilan consolidé. Elle est réévaluée à chaque période comptable selon la méthode du coût amorti au taux d'intérêt effectif.

La Société ré-évalue la dette locative (et procède à l'ajustement correspondant au droit d'utilisation correspondant) quand :

- la date de fin de la location change ou quand un événement significatif ou un changement des circonstances engendrer un changement d'estimation de l'exercice d'une option d'achat. Dans un tel cas, la dette locative est ré-évaluée en actualisant les paiements révisés avec un taux d'actualisation révisé,
- les paiements de loyers changent suite à un changement d'index ou de taux. Dans ces cas, la dette locative est ré-évaluée en discountant les paiements révisés en utilisant un taux d'actualisation inchangé (à moins que le changement des paiements résulte du changement d'un taux d'intérêt flottant, auquel cas le taux d'actualisation révisé est utilisé),
- un contrat de location est modifié et la modification n'est pas comptabilisée comme une location spécifique. Dans un tel cas, la dette locative est ré-évaluée sur la base de la date de fin de la location modifiée en actualisant les paiements locatifs révisés avec un taux d'actualisation révisé à la date effective de la modification.

La Société a révisé la dette locative relative au bâtiment « Le Virage » au cours de l'exercice 2020 suite à la signature d'un avenant au bail initial, ayant pour but d'étendre la surface des locaux loués.

Les actifs relatifs aux droits d'utilisation incluent le montant de l'évaluation initiale du passif locatif, le montant des loyers versés à la date de prise d'effet ou avant cette date, déduction faite des avantages incitatifs à la location reçus et les coûts directs initiaux qu'il a engagés.

Ils sont ensuite évalués au coût diminué des amortissements cumulés et des charges de dépréciation.

Lorsque la Société doit exposer des coûts de démantèlement et de déménagement d'un actif loué, procéder à une remise en état du site sur lequel il est situé ou remettre en état l'actif en lui-même conformément aux termes et conditions du contrat, une provision est comptabilisée et évaluée selon IAS 37. Dans la mesure où les coûts concernent un actif de droits d'utilisation, les coûts sont inclus dans l'actif concerné, à moins que ces coûts ne servent à la production de stocks.

Les actifs de droits d'utilisation sont amortis sur la période la plus courte entre la fin du contrat de location ou la durée de vie économique de l'actif sous-jacent. Si un contrat transfère la propriété de l'actif sous-jacent ou que le coût de l'actif de droit d'utilisation reflète que la Société s'attend à exercer une option d'achat, l'actif de droit d'utilisation concerné est amorti sur la durée de vie économique de l'actif sous-jacent. L'amortissement débute à la date de commencement du contrat de location.

Les actifs de droit d'utilisation sont inclus dans la ligne immobilisations corporelles du bilan consolidé.

La Société applique IAS 36 pour déterminer si un actif de droit d'utilisation est déprécié et comptabilisé toute perte de valeur identifiée.

Les loyers variables qui ne dépendent pas d'un index ou d'un taux ne sont pas inclus dans l'évaluation de la dette locative et de l'actif de droit d'utilisation.

Les paiements liés sont comptabilisés comme une dépense de la période durant laquelle l'évènement ou la condition qui déclenche ces paiements se matérialisent et sont inclus dans la ligne « Autres charges » du compte de résultat.

m) Provisions et passifs éventuels

Dans le cadre de ses activités, la Société pourrait être exposée à certains risques, résultant notamment d'engagements contractuels. La direction procède à une estimation de la probabilité et du montant d'éventuelles sorties de ressources associées à ces risques, ainsi que de l'information à fournir sur les passifs éventuels. Des provisions sont comptabilisées lorsque la Société a une obligation actuelle, juridique ou implicite, résultant d'évènements passés, il est probable que la société soit soumise à une sortie de ressources représentatives d'avantages économiques pour régler cette obligation et une estimation fiable du montant de l'obligation peut être effectuée. Lorsque la Société s'attend à recevoir un remboursement, par exemple dans le cadre d'un contrat d'assurance, le remboursement est constaté comme un actif distinct uniquement lorsqu'il est certain.

Par ailleurs, dans le cadre de ses activités, la Société peut évaluer une obligation potentielle à l'égard d'un tiers résultant d'évènements dont l'existence ne sera confirmée que par la survenance, ou non, d'un ou plusieurs évènements futurs incertains qui ne sont pas totalement sous le contrôle de la Société; ou une obligation à l'égard d'un tiers dont il n'est pas probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci. Ces éléments font l'objet d'une mention en note 18 des comptes consolidés du groupe en tant que passifs éventuels.

n) Capital

Les actions ordinaires sont classées en capitaux propres. Les coûts directement attribuables à l'émission d'actions sont comptabilisés dans les capitaux propres en déduction de la prime d'émission.

Les actions propres rachetées en vertu du contrat de liquidité souscrit par la Société sont inscrites en déduction des capitaux propres, jusqu'à leur annulation, réémission ou cession.

o) Paiements en actions

Depuis sa création la Société a mis en place plusieurs plans de rémunération versés en instruments de capitaux propres, sous forme d'actions gratuites (« Attributions gratuites d'actions » ou « AGA »), d'actions privilégiées gratuites convertibles en actions ordinaires (« Attributions gratuites d'actions de préférence convertibles en actions ordinaires » ou « AGAP »), actions gratuites de performance (« Attributions gratuites d'actions de performance » ou « AGA Perf »), bons de souscription d'actions (« Bons de souscription d'actions » ou « BSA »), bons de souscription d'actions remboursables (« Bons de souscription et / ou d'Acquisition d'Actions Remboursables », ou « BSAAR »), accordée à ses salariés, cadres, membres du Directoire et consultants scientifiques.

Conformément à IFRS 2 — « Paiement fondé sur des actions », ces attributions sont évaluées à leur juste valeur à la date d'octroi. La juste valeur est calculée avec la formule la plus pertinente concernant les conditions et le règlement de chaque plan.

Pour la rémunération en actions octroyée aux salariés, cadres, membres du Directoire et consultants scientifiques, la Société utilise les modèles de valorisation de l'approche Black-Scholes et Monte Carlo pour déterminer la juste valeur de la rémunération en actions. Pour les consultants scientifiques fournissant des

services similaires, la Société ne pouvant estimer de manière fiable la juste valeur des biens ou services reçus, elle mesure la valeur de la rémunération en actions et l'augmentation correspondante des capitaux propres, indirectement, par référence à la juste valeur des capitaux propres instruments accordés également en utilisant le modèle de valorisation de l'approche Black-Scholes. La juste valeur des actions gratuites incluses dans le modèle est déterminée à partir de la valeur des actions au moment de leur distribution.

Dans le calcul de la juste valeur de la rémunération fondée sur des actions, la Société tient également compte de la période d'acquisition et la probabilité (moyenne pondérée) de rotation du personnel. Les autres hypothèses utilisées sont également détaillées à la Note 11.

La Société comptabilise la juste valeur de ces attributions comme une charge de rémunération à base d'actions sur la période au cours de laquelle les services connexes sont reçus avec une augmentation correspondante des capitaux propres. La rémunération en actions est comptabilisée selon la méthode linéaire. La charge de rémunération en actions est basée sur les attributions qui devraient finalement être acquises et, est réduite des échéances prévues.

p) Produits d'exploitation

Reconnaissance du chiffre d'affaires et jugements s'y rapportant.

Accords de collaboration

À ce jour, les revenus de la Société correspondent essentiellement aux revenus générés par les accords de collaboration et conclus avec les partenaires pharmaceutiques pour le développement de candidats médicaments. Ces contrats incluent généralement des rémunérations à recevoir du partenaire sous diverses formes, telles que :

- des paiements initiaux à la signature du contrat et non remboursables ;
- des paiements au titre de l'exercice d'option d'acquisition de licences portant sur des candidats médicaments ;
- des paiements déclenchés par le franchissement de certaines étapes de développement (résultats scientifiques obtenus par la Société ou par le partenaire, obtention d'approbations réglementaires de commercialisation) ;
- des paiements liés à nos activités de R&D ;
- des paiements déclenchés par le démarrage de la commercialisation de produits issus des travaux de développement ou par le franchissement de seuils cumulés de ventes de produits, ainsi que et l'attribution des redevances sur les ventes futures des produits ou bien un partage des profits réalisés sur les ventes des produits.

Ces accords de collaboration nous conduisent à fournir à nos clients des licences portant sur la propriété intellectuelle de candidats médicaments, ainsi que des prestations de recherche et développement. Conformément à IFRS 15, nous devons déterminer si les différentes promesses incluses dans le contrat sont distinctes (auquel cas elles sont reconnues séparément en revenu) ou bien si elles doivent être combinées au sein d'une même obligation de performance pour la reconnaissance du revenu. Nous concluons que la licence n'est pas distincte des services de R&D lorsque les services de R&D font appel à une expertise propre à la Société, de telle sorte que le client ne puisse pas bénéficier de la licence à elle seule ou en combinaison avec des prestations fournies par des tiers, ou bien encore lorsque la propriété intellectuelle est à un stade de développement tel que les travaux de R&D ont pour effet de modifier significativement l'objet initial de la licence.

Lorsqu'il est conclu que la licence et les prestations de R&D doivent être combinées dans une obligation de performance unique, celle-ci est reconnue à l'avancement, ce dernier étant mesuré par le ratio des coûts

encourus pour exécuter le contrat rapporté aux coûts estimés à terminaison. Dans ce cas, les paiements initiaux non remboursables sont différés et reconnus en revenus au cours de la période durant laquelle la Société est engagée à rendre des services au co-contractant en fonction de l'avancement des coûts correspondants.

Conformément à IFRS 15, les contreparties variables ne peuvent être incluses dans l'estimation du prix de la transaction que dans la mesure où il est hautement probable que le revenu ne sera pas extourné ultérieurement au moment de la résolution des incertitudes. Compte tenu des incertitudes significatives attachées aux résultats des études précliniques et cliniques, et à l'obtention des autorisations réglementaires de commercialisation, les paiements conditionnés par ces événements sont exclus de l'estimation du prix de la transaction tant que le fait générateur n'est pas avéré. Lorsque le fait générateur survient, le paiement d'étape est ajouté au prix de la transaction auquel est appliqué le taux d'avancement du contrat, entraînant un ajustement cumulatif sur le revenu.

Les revenus liés aux redevances sur ventes, à l'atteinte d'étapes de commercialisation ou bien à des clauses de partage de profits réalisés sur les ventes, seront systématiquement reconnus lorsque les ventes de produits seront réalisées par les partenaires.

Lorsqu'un contrat de collaboration accorde à un partenaire la possibilité d'acquérir une propriété intellectuelle sous licence (« PI »), la Société détermine la date du transfert de contrôle sur la PI sous licence. Selon l'analyse de la Société, les revenus liés aux frais d'option seront comptabilisés (i) lorsque le contrôle sur les transferts IP sous licence (le paiement lié à l'exercice de l'option est donc considéré comme une contrepartie variable), ou, (ii) différé jusqu'à l'exercice de l'option ou sa période d'expiration.

Lorsqu'un accord ne promet que des services de développement, la Société comptabilisera les produits connexes lorsque les coûts seront engagés.

Les paiements et les frais initiaux et les jalons sont comptabilisés à titre de produits reportés à leur réception ou à leur échéance, et peuvent nécessiter le report de la constatation des produits à une période future jusqu'à ce que la Société s'acquitte de ses obligations en vertu de ces ententes. Les montants dus par la Société au titre du partage des coûts sont comptabilisés comme passif de collaboration. Les montants payables à la Société sont comptabilisés comme des débiteurs lorsque le droit de la Société à une contrepartie est inconditionnel.

Voir la note 13 pour la description comptable des accords importants.

Ventes

Les revenus résultant des ventes de produits pharmaceutiques sont présentés en chiffre d'affaires dans le compte de résultat du groupe. Les ventes comptabilisées en chiffres d'affaires concernaient exclusivement les ventes de produit Lumoxiti faisant suite à la fin de la période de transition avec AstraZeneca intervenue au 30 Septembre 2020. L'activité Lumoxiti est présentée dans le compte de résultat consolidé et les notes aux états financiers consolidés en tant qu'activité abandonnée.

Voir les notes 2.v et 17 pour la description des activités abandonnées.

q) Crédit d'impôt recherche et subventions

Crédit d'impôt recherche

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'Etat français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient de dépenses remplissant les critères requis reçoivent des subventions octroyées sous forme de crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants. Ces subventions sont présentées au sein des produits opérationnels sur la ligne « financements publics de dépenses de recherche », dès lors que les dépenses de recherche éligibles ont été réalisées.

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis son premier exercice fiscal.

La Société a reçu les remboursements des Crédits d'Impôt Recherche pour les années 2017 et 2018, respectivement en 2018 et 2019. Ces remboursements ont été effectués dans le cadre des règles fiscales de la Communauté européenne pour les petites et moyennes entreprises (« PME ») conformément à la réglementation en vigueur. Seules les entreprises répondant à la définition de PME selon les critères de l'Union européenne durant deux exercices comptables successifs sont éligibles au remboursement anticipé de leur CIR. La direction a veillé à ce que la Société soit une PME selon les critères de l'Union Européenne et puisse donc bénéficier de ce remboursement anticipé jusqu'au 31 décembre 2019. A cette date, la Société ne remplissait plus les critères d'éligibilité à ce statut (critères non respectés au 31 décembre 2018 et 2019). Ainsi, le CIR pour les années 2019 et 2020 représentent une créance sur le Trésor français qui sera en principe imputée sur l'impôt sur les sociétés français dû par la société au titre des trois années suivantes. La portion restante du crédit d'impôt non compensée à l'expiration d'une telle période pourra alors être remboursée à la Société.

Pour les exercices 2020 et 2021, la Société répondait de nouveau aux critères relatifs à la définition de PME selon les critères de l'Union européenne et peut donc bénéficier du remboursement anticipé du CIR en 2022 au titre de l'année d'imposition 2021.

Le CIR est présenté en « Produits opérationnels » dans le compte de résultat car il répond à la définition des subventions publiques telle que définie par IAS 20 « Comptabilisation des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique ».

Subventions

Les subventions publiques sont reconnues à l'actif lorsqu'il existe une assurance raisonnable que :

- la Société se conformera aux conditions attachées aux subventions ; et
- les subventions seront reçues.

Les subventions d'exploitation qui compensent des charges encourues par le Groupe sont comptabilisées en résultat sur la ligne « financements publics de dépense de recherche » au fur et à mesure de l'avancement des coûts engagés sur les programmes de recherche concernés.

Une subvention publique à recevoir soit en compensation de charges ou de pertes déjà encourues, soit au titre de soutien financier immédiat à la Société sans coûts futurs liés, est comptabilisée en produits de l'exercice au cours duquel la créance devient acquise.

Les subventions d'investissement liées à des actifs sont présentées au bilan en produits constatés d'avance, et reprises en produits au rythme de l'amortissement de l'immobilisation financée par la subvention.

Un prêt non remboursable sous conditions de l'Etat est traité comme une subvention publique s'il existe une assurance raisonnable que l'entreprise remplira les conditions relatives à la dispense de remboursement du prêt. Dans le cas contraire, il est classé en dettes.

r) Impôts sur les bénéfices

Les actifs d'impôts différés sont constatés selon la méthode du report variable, pour toutes les différences temporaires provenant de la différence entre la base fiscale et la base comptable des actifs et passifs figurant dans les états financiers. Les différences temporaires principales sont liées aux locations financement, aux provisions pour engagements de retraites et aux pertes fiscales reportables ainsi qu'aux impôts différés passifs/actifs générés par l'application de la norme IFRS 15 (voir note 2.a « Adoption IFRS 15 » des comptes

consolidés du Document de Référence 2018). Les taux d'impôts ayant été entérinés par un texte de loi à la date de clôture sont retenus pour déterminer les impôts différés.

Les actifs d'impôts différés ne sont comptabilisés que dans la mesure où il est probable que les bénéfices futurs seront suffisants pour recouvrer ces actifs d'impôt. Compte tenu de son stade de développement qui ne permet pas d'établir des projections de résultat taxable jugées suffisamment fiables, la Société comptabilise les impôts différés d'actifs à hauteur des impôts différés passifs.

Selon la législation en vigueur, la Société dispose de déficits fiscaux indéfiniment reportables pour un montant total cumulé de 392 359 milliers d'euros au 31 décembre 2021 (339 274 milliers d'euros au 31 décembre 2020).

s) Résultats par action

Conformément à IAS 33 « Résultat par action », le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat attribuable aux actionnaires du Groupe par le nombre moyen pondéré d'actions en circulation pour la période.

Le résultat dilué par action est mesuré en divisant le résultat attribuable aux détenteurs de capitaux propres et d'instruments dilutifs par le nombre moyen pondéré d'actions et d'instruments dilutifs en circulation pour la période.

Si dans le calcul du résultat dilué par action, les instruments donnant des droits différés au capital tels que les bons de souscription d'action génèrent un effet antidilutif, alors ces instruments ne sont pas pris en compte.

t) Autres éléments du résultat global

Les éléments de produits et de charges de la période qui sont comptabilisés directement en capitaux propres sont présentés dans les « autres éléments du résultat global ». Ces éléments se composent principalement :

- Des gains et pertes actuariels sur avantages au personnel ; et
- Des écarts de conversion.

u) Informations sectorielles

Pour ses besoins de gestion interne, et afin de répondre aux exigences d'information de la norme IFRS 8 « Secteurs opérationnels », le Groupe a réalisé une analyse de la répartition sectorielle de ses activités. Suite à ce travail, le Groupe considère qu'il opère sur un seul segment agrégé : la conduite de R&D sur des produits pharmaceutiques en vue de leur commercialisation future. Par ailleurs, l'intégralité de l'activité de R&D de la Société est localisée en France. Les principaux décideurs opérationnels (au cas particulier l'équipe de management de la Société) mesurent la performance de la Société au regard de la consommation de trésorerie de ses activités. Pour ces raisons, la direction du Groupe n'estime pas opportun de constituer de secteurs d'activité distincts dans son reporting interne. Par ailleurs, les ventes relatives à Lumoxiti étaient considérées historiquement comme peu significatives au regard des états financiers consolidés pris dans leur ensemble et sont par ailleurs désormais intégrées au compte de résultat dans la ligne 'résultat net des activités abandonnées' suite à la signature du contrat de résiliation et de transition avec AstraZeneca en 2021 (cf notes 1.a , 2.v et 17)

v) Actifs non courants détenus en vue de la vente et activités abandonnées

Une activité abandonnée est une composante d'une entité qui a été cédée ou qui est classée comme détenue en vue de la vente. Elle soit : représenter une ligne d'activité distincte majeure au regard des comptes consolidés ou une zone géographique d'opérations ; faire partie d'un plan d'élimination coordonné unique ; ou être une filiale acquise exclusivement en vue de la revente. Les transactions inter sociétés entre les activités poursuivies et abandonnées sont éliminées des activités abandonnées. Les actifs non courants et les groupes destinés à être cédés sont classés en actifs détenus en vue de la vente si leur valeur comptable doit être

recouvrée principalement par une transaction de vente plutôt que par une utilisation continue. Cette condition est considérée comme remplie uniquement lorsque la vente est hautement probable et que l'actif (ou le groupe destiné à être cédé) est disponible pour la vente immédiate dans son état actuel. Ils sont présentés au moindre de la valeur comptable et de la juste valeur diminuée des coûts de vente, toute perte de valeur en résultant étant comptabilisée. Les actifs liés aux activités abandonnées et les actifs du groupe destiné à être cédé ne sont pas amortis. Le bilan consolidé de l'exercice précédent n'est pas retraité.

En décembre 2020, la Société a annoncé qu'elle ne poursuivra pas les activités de commercialisation de Lumoxiti aux Etats-Unis et en Europe et son intention de retourner les droits commerciaux liés à AstraZeneca. Conformément à l'accord signé en 2018, les sociétés ont développé un plan de transition courant 2021. Ainsi un accord de résiliation et de transition a été discuté et exécuté, avec effet au 30 juin 2021, résiliant l'accord Lumoxiti ainsi que les accords liés à Lumoxiti (y compris l'accord de fourniture, l'accord de qualité et d'autres accords connexes) et organisant le transfert de l'autorisation de mise sur le marché américain et la distribution de Lumoxiti à AstraZeneca. AstraZeneca a remboursé Innate pour tous les coûts et dépenses liés à Lumoxiti et a bénéficié des ventes nettes.

Consécutivement, les activités liées à Lumoxiti sont présentées en tant qu'activité abandonnée à compter du 1er octobre 2021.

Ainsi, conformément à la norme IFRS5 "actifs non courants détenus en vue de la vente et activités abandonnées", l'activité Lumoxiti est présentée dans le compte de résultat consolidé et les notes aux états financiers consolidés en tant qu'activité abandonnée pour l'exercice 2021. Les éléments comparatifs 2020 ont été retraité par rapport aux publications antérieures, conformément à la même norme.

w) Estimations et jugements comptables déterminants

La préparation des états financiers consolidés selon les normes IFRS nécessite de la part de la direction d'avoir recours à des estimations, des hypothèses et des jugements qui affectent le montant des actifs, des dettes, des revenus et des charges au cours de la période. Les estimations et les jugements auxquels la direction procède dans la mise en œuvre des méthodes comptables sont fondés sur les informations historiques et sur d'autres facteurs, notamment les anticipations d'événements futurs jugés raisonnables au vu des circonstances.

Ces estimations et jugements sont principalement les suivants :

- **Comptabilisation des revenus des accords de collaboration et de licence** : les revenus résultent principalement de paiements basés sur plusieurs éléments (par exemple, des paiements initiaux, des paiements d'étape) reçus en relation avec des accords de recherche, de collaboration et de licence signés avec des sociétés pharmaceutiques ou d'autres sociétés. Lorsque la Société s'est engagée à fournir des services de R&D, les revenus sont répartis sur la période où la Société est engagée pour fournir ces services, plus particulièrement sur la base des intrants de la Société à la satisfaction d'une obligation de performance par rapport au total des intrants attendus à la satisfaction de cette obligation de prestation.

Les paiements d'étape dépendent de la réalisation de certains jalons scientifiques, réglementaires ou commerciaux. Ces paiements variables sont comptabilisés lorsque l'événement déclencheur s'est produit, qu'il n'y a pas d'autres imprévus ou services à fournir après cet événement et que la contrepartie n'a pas le droit de rembourser le paiement.

- **Evaluation de la valeur recouvrable des licences acquises et en cours de développement** : des tests de dépréciation sont effectués annuellement pour les actifs incorporels non amortis (tels que les actifs incorporels en cours). Les actifs incorporels amortissables sont soumis à un test de dépréciation lorsqu'il existe un indicateur de dépréciation. Les tests de dépréciation consistent à comparer la valeur recouvrable des licences à leur valeur nette comptable. La valeur recouvrable d'un actif est la plus élevée de sa juste valeur diminuée des coûts de vente et de sa valeur d'utilité. Si la valeur comptable d'un actif est supérieure à sa valeur recouvrable, une perte de valeur est comptabilisée pour réduire la valeur

comptable à la valeur recouvrable. Les principales hypothèses retenues pour le test de dépréciation comprennent (a) le montant des flux de trésorerie qui sont fixés sur la base des plans et budgets de développement et de commercialisation approuvés par la Direction, (b) les hypothèses liées à la réalisation des essais cliniques et au lancement de la commercialisation, (c) le taux d'actualisation, (d) les hypothèses de risque lié au développement et (e) la commercialisation, le prix de vente et le volume des ventes, tout changement de ces hypothèses pourrait conduire à la constatation d'une dépréciation cela pourrait avoir une incidence importante sur les états financiers consolidés de la société.

3. Gestion des risques financiers et juste valeur

Les principaux instruments financiers détenus par la Société sont la trésorerie, les équivalents de trésoreries et les instruments financiers courants et non courants. L'objectif de ces instruments est d'assurer le financement des activités de la Société. La Société n'investit pas pour des raisons spéculatives et n'a pas recours à des instruments dérivés.

Les principaux risques financiers auxquels la Société est exposée sont le risque de liquidité, le risque de change, le risque de taux et le risque de crédit.

Risque de liquidité

La gestion de trésorerie de la Société est effectuée par le département Finance qui gère le financement courant et prévisionnel et assure la capacité de la Société à faire face à ces engagements financiers en maintenant un niveau de disponibilités compatible avec ses échéances. Au 31 décembre 2021, la trésorerie et équivalents de trésorerie, constitués uniquement d'instruments financiers immédiatement disponibles, s'élevaient à 119,8 millions d'euros, ce qui représente plus d'un an de besoin de trésorerie pour les opérations de la Société.

Les principales caractéristiques (dont le caractère liquide) des instruments financiers détenus par la Société sont présentées en Note 4.

Risque de change

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 vu du développement des activités de la Société, en particulier aux États-Unis, l'exposition au risque de change devrait s'accroître.

Les revenus libellés en dollars américains ont représenté 78% et 88% des revenus pour les exercices clos les 31 décembre 2021 et 2020, respectivement. Les paiements en dollars américains représentaient environ 50% et 48% des paiements pour les exercices clos les 31 décembre 2021 et 2020, respectivement.

Afin de couvrir ce risque, la Société a conservé en dollar US une partie des paiements reçus d'AstraZeneca relatifs aux accords signés en 2015, 2018 et 2020.

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

Risque de taux d'intérêt

La Société est très peu exposée au risque de taux d'intérêt qui concerne essentiellement les parts de fonds monétaires et les dépôts bancaires. Les variations de taux d'intérêt ont un impact sur la rentabilité de ces placements. La Société n'a pas de facilités de crédit. Les remboursements des avances consenties par Bpifrance ainsi que des emprunts souscrits au cours de l'exercice 2017 ne sont pas soumis au risque de taux d'intérêt.

Risque de crédit

Le risque de crédit relatif à la trésorerie, aux équivalents de trésorerie et aux instruments financiers n'est pas significatif au regard de la qualité de signature des institutions financières co-contractantes. La Société considère qu'aucun instrument de son portefeuille n'est exposé au risque de crédit.

Juste valeur

La juste valeur d'instruments financiers négociés sur un marché actif est fondée sur le prix de marché au 31 décembre 2021. Les prix de marché utilisés pour les actifs financiers détenus par la Société sont les cours acheteurs en vigueur sur le marché à la date d'évaluation.

4. Trésorerie, équivalents de trésorerie et actifs financiers

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Trésorerie et équivalents de trésorerie	103 756	136 792
Actifs financiers courants	16 080	14 845
<i>Trésorerie, équivalents de trésorerie et actifs financiers courants</i>	<i>119 836</i>	<i>151 637</i>
Actifs financiers non courants	39 878	38 934
Trésorerie, équivalents de trésorerie et actifs financiers	159 714	190 570

La trésorerie et les équivalents de trésorerie sont principalement composés de comptes bancaires courants, de comptes portant intérêt et de comptes à terme.

Au 31 décembre 2021, la Société détient des actions de sept fonds communs de placement. Les profils de risque de ces fonds sont notés de 1 à 7 par l'institution financière qui gère et commercialise ces fonds (1 étant le profil de risque le plus faible). Lorsque l'échéance des actions des OPCVM est supérieure à un an, elles sont classées comme instruments financiers non courants.

Les autres actifs financiers non courants comprennent généralement une garantie de capital à l'échéance (qui est toujours supérieure à un an). Ces instruments sont définis par la Société comme des actifs financiers à la juste valeur par le biais du résultat net et classés comme non courants en raison de leur échéance.

Aux 31 décembre 2021 et 2020, le montant de la trésorerie, des équivalents de trésorerie et des actifs financiers libellés en dollars américains s'élevait respectivement à 47 164 milliers d'euros et 64 654 milliers d'euros.

La variation des actifs financiers (courants et non courants) pour les exercices 2020 et 2021 se présente ainsi :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2020	Acquisitions	Cessions	Variation de juste valeur par compte de résultat	Variation des intérêts courus	Variation de change	31 décembre 2021
Actifs financiers courants	14 845	—	—	99	—	1 136	16 080
Actifs financiers non courants	38 934	—	—	888	55	—	39 878
Total actifs financiers	53 779	—	—	987	55	1 136	55 958

(en milliers d'euros)	31 décembre 2019	Acquisitions	Cessions	Variation de juste valeur par compte de résultat	Variation des intérêts courus	Variation de change	31 décembre 2020
Actifs financiers courants	15 978	—	—	123	—	(1 256)	14 845
Actifs financiers non courants	37 005	3 000	—	(700)	(372)	—	38 934
Total actifs financiers	52 983	3 000	—	(577)	(372)	(1 256)	53 779

5. Créances courantes et non courantes

Les créances courantes et non courantes s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Autres créances	814	741
Crédit d'impôt recherche ⁽¹⁾	10 310	—
Autres crédits d'impôt	333	333
Charges constatées d'avance	2 582	6 833
Crédit de TVA	1 170	2 208
Créances clients ⁽²⁾	846	10 585
Avances et acomptes versés aux fournisseurs	2 364	1 114
Créances courantes	18 420	21 815
Crédit d'impôt recherche ⁽¹⁾	29 821	29 821
Créances non courantes	29 821	29 821
<i>Créances courantes et non courantes</i>	<i>48 241</i>	<i>51 635</i>

(1) Le CIR est comptabilisé en produits opérationnels au cours de l'exercice auquel se rapportent les dépenses de recherche éligibles. Le montant reconnu en créances non courantes au 31 décembre 2021 au titre du CIR pour les années d'imposition 2019 et 2020 et s'élève 29 821 milliers d'euros (13 084 milliers d'euros au titre de 2020 et 16 737 milliers d'euros au titre de 2019). Suite à la perte du statut de PME communautaire en 2019, le CIR pour les années 2019 et 2020 représente une créance non courante sur le Trésor français qui sera en principe imputée sur l'impôt sur les sociétés français dû par la société au titre des trois années suivantes. La portion restante du crédit d'impôt non compensée à l'expiration d'une telle période pourra alors être remboursée à la Société. Au 31 décembre 2021, la Société s'est assurée qu'elle répondait à nouveau aux critères PME communautaire. La Société peut donc bénéficier du remboursement anticipé du CIR en 2022 au titre de l'année d'imposition 2021 pour un montant de 10 302 milliers d'euros (voir note 2.q).

(2) Ce montant incluait au 31 décembre 2020 la créance de 8 400 milliers d'euros (dont 1 400 milliers d'euros de taxe sur la valeur ajoutée collectée) au titre de l'accord de collaboration et de licence signé avec Sanofi en janvier 2016. Cette créance faisait suite à l'information reçue de la part de Sanofi en de son intention de faire progresser IPH6101/SAR443579 vers les études précliniques réglementaires visant l'étude d'un nouveau médicament expérimental. Ce montant a été payé à la Société en janvier 2021.

6. Immobilisations incorporelles

(en milliers d'euros)	Licences acquises	Autres immobilisations incorporelles	Immobilisations incorporelles en cours	Total des immobilisations incorporelles
Exercice clos le 31 décembre 2020				
Solde net à l'ouverture	56 851	116	40 000 ⁽¹⁾	96 968
Acquisitions	—	264	—	264
Paielements variables	3 685 ⁽²⁾	—	—	3 685
Sorties	—	—	—	—
Amortissements	(10 904) ⁽³⁾	(195)	—	(11 099)
Dépréciation	(43 529) ⁽⁴⁾	—	—	—
Transferts	—	—	—	—
Solde net à la clôture	6 103	185	40 000	46 289
Exercice clos le 31 décembre 2021				
Solde net à l'ouverture	6 103	185	40 000	46 289
Acquisitions	—	13	—	13
Paielements variables	368 ⁽⁵⁾	—	—	368
Sorties	—	(39)	—	(39)
Amortissements	(2 310) ⁽³⁾	(130)	—	(2 440)
Transferts	—	—	—	—
Solde net à la clôture	4 161	29	40 000	44 192

(1) Ce montant correspond au paiement initial pour l'acquisition des droits avdoralimab dans le cadre de l'accord de licence signé en 2017 avec Novo Nordisk A/S.

(2) Ce montant comprend notamment : (i) un montant de 2 685 milliers d'euros au titre des deux paiements complémentaires effectués auprès d'Orega Biotech en avril 2020 (2 500 milliers d'euros) et juin 2020 (185 milliers d'euros) relatifs aux droits IPH5201 à la suite du premier dosage de Phase 1 intervenu en mars 2020 et (ii) un montant de de 1 000 milliers d'euros versé en octobre 2020 à Novo Nordisk A/S suite au lancement du premier essai de Phase II concernant avdoralimab.

(3) Ce montant incluait au 31 décembre 2020 l'amortissement des droits relatifs à monalizumab (2 844 milliers d'euros), IPH5201 (4 314 milliers d'euros) et Lumoxiti (3 746 milliers d'euros). A cette date, l'amortissement relatif aux droits Lumoxiti concernait la période antérieure à la décision de transfert des droits commerciaux à AstraZeneca dont l'incidence sur la valeur comptable desdits droits est présentée dans le point (4) ci-dessous. Au 31 décembre 2021, ce montant inclut l'amortissement des droits relatifs à monalizumab (1 942 milliers d'euros) et IPH5201 (368 milliers d'euros).

(4) Suite à la décision de la Société de retourner les droits de commercialisation de Lumoxiti aux Etats-Unis et en Europe intervenue fin novembre 2020, les droits relatifs à l'actif incorporel ont été intégralement dépréciés pour la valeur nette comptable de l'actif incorporel à la date de la décision, soit 43 529 milliers d'euros (cf note 17).

(5) Ce montant correspond au paiement complémentaire effectué à Orega Biotech en janvier 2022 à la suite de la décision d'arbitrage rendue en décembre 2021 relative à la propriété conjointe de certains brevets concernant IPH5201. Ce paiement complémentaire est totalement amorti au 31 décembre 2021.

Droits monalizumab relatif à l'accord monalizumab (NKG2A) signé en 2014 avec Novo Nordisk A/S

Depuis leur acquisition, les droits relatifs à monalizumab sont amortis selon la méthode linéaire sur la durée résiduelle prévue des essais de phase II. A la date du 31 décembre 2021, la Société a ainsi estimé que les droits liés à monalizumab seront totalement amortis à l'horizon 2023. Cette échéance tient compte conjointement de l'achèvement de certains essais cliniques et de la modification des dates de fin estimées relatives à certaines cohortes.

La valeur nette comptable des droits relatifs à monalizumab s'élevait respectivement à 3 155 milliers d'euros et 5 096 milliers d'euros au 31 décembre 2021 et au 31 décembre 2020.

Droits IPH5201 (anti-CD39) acquis auprès d'Orega Biotech

Le 4 janvier 2016, Innate Pharma et Orega Biotech ont annoncé la mise en place d'un accord de licence exclusive selon lequel Orega Biotech accorde à Innate Pharma l'intégralité des droits de développement, de

fabrication et de commercialisation de son anticorps anti-CD39. Le montant du paiement initial versé à Orega Biotech a été comptabilisé en actif incorporel dans les comptes clos au 31 décembre 2016. Les critères relatifs au premier jalon de développement ont été atteints en décembre 2016. En conséquence, les montants de ces paiements d'étape ont été payés à Orega Biotech et comptabilisés en actif incorporel en supplément du montant du paiement initial. En juin 2019, la Société a également versé à Orega Biotech 7,0 millions d'euros suite à l'accord de collaboration et d'option signé le 22 octobre 2018 avec AstraZeneca concernant IPH5201. Au titre de cet accord, la Société a également versé en avril et juin 2020, respectivement 2,5 et 0,2 millions d'euros à Orega Biotech à la suite du premier dosage de Phase 1 relatif à IPH5201.

Orega Biotech revendiquait la propriété conjointe de certains brevets concernant IPH5201. Conformément à l'accord signé, la Société et Orega Biotech ont résolu ce différend dans le cadre d'une procédure d'arbitrage, dont la décision a été rendue en décembre 2021. Suite à cette décision la Société sera tenue de verser un pourcentage *low-teen* des revenus de sous-licences que la Société percevra conformément à son accord avec AstraZeneca concernant IPH5201. Suite à cette décision d'arbitrage, la Société a versé en janvier 2022 un montant de 0,4 millions d'euros complémentaire à Orega.

La Société pourrait également être tenue de verser à Orega Biotech jusqu'à 48,8 millions d'euros au regard de la réalisation de certaines étapes de développement et réglementaires.

Cet actif était amorti selon la méthode linéaire depuis le 1er novembre 2018 (correspondant à la date de début effective de la collaboration) jusqu'à la date à laquelle la Société prévoyait de respecter son engagement de collaboration (fin de l'exercice 2020). Pour rappel, au 31 décembre 2020, ces engagements de collaboration étaient tous remplis. Ainsi, les droits relatifs à IPH5201 sont intégralement amortis au 31 décembre 2020 et 31 décembre 2021.

Droits anti-C5aR acquis auprès de Novo Nordisk A/S

Lors de la signature de l'accord, un paiement initial de 40,0 millions d'euros au titre des droits acquis a été enregistré en tant qu'immobilisation incorporelle. Dans le cadre de cet accord, un montant complémentaire de 1,0 million d'euros a été versé en Octobre 2020 à Novo Nordisk A/S suite au lancement du premier essai de Phase II concernant avdoralimab. Avdoralimab étant toujours en essai clinique, les droits acquis sont classés en immobilisation incorporelle en cours. Ils ont fait l'objet d'un test de dépréciation annuel. Ces droits acquis seront amortis lorsque la Société obtiendra des avantages économiques.

Les termes de l'accord avec Novo Nordisk A/S prévoient qu'Innate Pharma fera des paiements complémentaires en fonction de l'atteinte de jalons. Au 31 décembre 2021, compte tenu des incertitudes attachées à ces paiements conditionnels futurs, aucune dette n'a été reconnue.

Les frais de développement engagés par la Société sont comptabilisés en charges de recherche et développement.

La société a réalisé un test de dépréciation des droit avdoralimab au 31 décembre 2021 conformément à la norme IAS 36 "Dépréciation d'actifs

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 d'une immobilisation incorporelle comptabilisée.

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:

- les projections de flux de trésorerie sont établies sur la base des plans et budgets de développement et de commercialisation approuvés par la direction ;
- un taux d'actualisation de 11% est utilisé;

- le risque de développement est reflété par une pondération des flux de trésorerie en fonction des probabilités de succès des différentes phases de développement cliniques, sur la base de taux de succès publiés dans une revue scientifique de premier plan (Nature Biotechnology);
- pour la phase de commercialisation, les prix et volumes de ventes ont été estimés en tenant compte du marché potentiel ainsi que des performances observées par des médicaments comparables actuellement sur le marché. Un taux d'érosion est appliqué au chiffre d'affaires à partir de la date de fin de protection du brevet.

En cas d'échec des essais cliniques en cours, la Société pourrait être amenée à déprécier pour partie ou intégralement l'actif incorporel lié aux droits avdoralimab.

Sur la base de ses projections et au stade actuel d'avancée du développement, Innate Pharma n'a pas identifié de variations raisonnables des hypothèses clés pouvant conduire à constater une dépréciation au 31 décembre 2021.

Des tests de sensibilité portant sur ces hypothèses, dont le taux d'actualisation (+1%), le volume des ventes (-25%) et le taux de croissance à terminaison (-1%) ont été effectués. Ces tests n'ont pas révélé de perte de valeur.

Le droit de licence avdoralimab est un candidat-médicament en cours de développement qui ne génère pas encore d'avantage économique pour la société. Conformément à IAS 38, il sera amorti dès lors qu'il générera des avantages économiques, ceux-ci pouvant résulter :

- de la commercialisation du médicament si Innate Pharma réalise la totalité du développement par ses propres moyens ;
- ou d'un accord de partenariat (comme l'octroi d'une option de licence).

Dans l'hypothèse d'une commercialisation, Innate Pharma serait amené à déterminer la durée d'utilité (en considérant notamment la date de fin de protection des brevets) et le mode d'amortissement. L'amortissement d'un médicament est généralement réalisé linéairement sur la durée de commercialisation prévue.

Dans l'hypothèse d'un accord de partenariat, ce type d'accord pouvant être complexe, une analyse devra être réalisée par Innate Pharma afin de déterminer s'il génère un transfert des droits, et donc une sortie de l'actif, ou un amortissement de ceux-ci du fait de la génération d'avantages économiques.

Droits Lumoxiti acquis d'AstraZeneca suite à l'accord multi-termes signé en octobre 2018

La licence était initialement amortie linéairement jusqu'au 31 juillet 2031, date correspondant à l'expiration des brevets relatifs à la composition du produit (à l'exclusion des extensions de brevet ou brevets supplémentaires). La valeur comptable nette des droits de Lumoxiti s'élevait à 47 276 milliers d'euros au 31 décembre 2019.

Fin novembre 2020, la Société a décidé de retourner les droits de commercialisation de Lumoxiti aux Etats-Unis et en Europe. Suite à cette décision, la Société a appliqué la norme IAS 36 « Dépréciation d'actifs » et a évalué qu'il existait un indice de perte de valeur suffisamment important pour amener à la dépréciation intégrale de l'immobilisation incorporelle. Cette dépréciation a été comptabilisée au regard de l'estimation de la valeur recouvrable des actifs incorporels de Lumoxiti, basée sur flux de trésorerie futurs attendus à la date de la décision en novembre 2020, déterminés grâce au plan de commercialisation et au budget approuvés par la direction, et les dépenses futures à exposer notamment dans le cadre du plan de transition dont la négociation était en cours au 31 décembre 2020. Ainsi, à la date de la décision de retour des droits, les droits Lumoxiti ont été intégralement dépréciés pour leur valeur nette comptable en date du 31 octobre 2020, soit 43 529 milliers d'euros (cf note 17)

Pour rappel dans le cadre de la communication de ses résultats annuels 2020, la Société avait communiqué sur un passif éventuel estimé à un maximum de 12,8 millions de dollars dans ses états financiers consolidés au 31 décembre 2020, lié au partage de certains coûts de fabrication. Dans le cadre de l'accord de résiliation et de transition, Innate et AstraZeneca ont convenu de partager les coûts de fabrication, et Innate paiera 6,2 millions de dollars le 30 avril 2022 (cf note 8 et 17).

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 droit d'utilisation
Exercice clos le 31 décembre 2020					
Solde au 1er janvier 2020	5 356	5 947	369	11 672	6 270
Acquisitions	1 152	944	132	2 228	1 195
Cessions	—	(9)	—	(9)	—
Amortissements	(757)	(1 440)	—	(2 197)	(1 042)
Transferts	—	134	(134)	—	—
Solde net à la clôture	5 751	5 576	367	11 694	6 423
(en milliers d'euros)	Terrain et constructions	Matériel de laboratoire et autres immobilisations corporelles	Immobilisations en cours	Total des immobilisations corporelles	Dont droit d'utilisation
Exercice clos le 31 décembre 2021					
Solde à l'ouverture	5 751	5 576	367	11 694	6 423
Acquisitions	11	987	—	998	—
Cessions	—	(7)	—	(7)	—
Amortissements	(781)	(1 373)	—	(2 154)	—
Transferts	—	4	(361)	(357)	—
Solde net à la clôture	4 981	5 187	6	10 174	6 423

8. Dettes opérationnelles

Ce poste s'analyse comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Fournisseurs (hors fournisseurs d'immobilisations)	14 729	20 730
Dettes fiscales et sociales	7 463	8 325
Autres passifs (1)	6 380	463
Dettes opérationnelles hors dettes sur immobilisations	28 573	29 519
Fournisseurs d'immobilisations	—	20
Dettes opérationnelles	28 573	29 539

(1) Ce montant inclut au 31 décembre 2021 la dette constituée au titre du paiement d'un montant de 6 200 milliers de dollars (5 474 milliers d'euros au 31 décembre 2021) à effectuer à AstraZeneca le 30 avril 2022 dans le cadre de l'accord de résiliation et de transition Lumoxiti effectif au 30 juin 2021 (cf note 17).

La valeur nette comptable des dettes opérationnelles est considérée comme étant une proche approximation de la juste valeur.

9. Passifs financiers

L'analyse de ce poste au 31 décembre 2021 est la suivante :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2020	Encaissement d'emprunts	Dettes locatives et autres effets non cash	Remboursements	31 décembre 2021
BPI PTZI IPH41 ⁽¹⁾	150	—	—	(150)	—
BPI Avance Remboursable - FORCE (2)	1 454	—	(1 454)	—	—
Prêt Garanti par l'État Société Générale (3)	—	20 000	—	—	20 000
Prêt Garanti par l'État BNP Paribas (3)	—	8 700	—	—	8 700
Dettes locatives - Immeuble "Le virage"	2 387	—	—	(512)	1 875
Dettes locatives - Locaux Innate Inc.	447	—	(16)	(40)	391
Dettes locatives - Matériels de laboratoire	639	—	—	(175)	464
Dettes locatives - Véhicules	21	—	62	(30)	53
Dettes locatives - photocopieurs	41	—	—	(6)	35
Emprunt - Matériels	262	—	—	(53)	209
Emprunt - Immeuble (4)	13 687	—	—	(1 162)	12 525
Total des passifs financiers	19 087	28 700	(1 408)	(2 128)	44 251

Au 31 décembre 2020, l'analyse de ce poste était la suivante :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2019	Encaissement d'emprunts	Dettes locatives et autres effets non cash	Remboursements	31 décembre 2020
BPI PTZI IPH41 ⁽¹⁾	450	—	—	(300)	150
BPI Avance Remboursable - FORCE	—	1 360	94	—	1 454
Dettes locatives - Opération immobilière	418	—	—	(418)	—
Avance preneur	(74)	—	—	74	—
Dettes locatives - Immeuble "Le virage"	1 437	—	1 114	(164)	2 387
Dettes locatives - Locaux Innate Inc.	496	—	—	(49)	447
Dettes locatives - Matériels de laboratoire	815	—	—	(176)	639
Dettes locatives - Véhicules	37	—	—	(16)	21
Emprunt - Matériels	319	—	—	(57)	262
Emprunt - Immeuble (4)	14 826	—	—	(1 139)	13 687
Total des passifs financiers	18 723	1 360	1 249	(2 245)	19 087

(1) Au cours de l'année 2013, la Société avait reçu un Prêt à Taux Zéro Innovation (PTZI) d'un montant de 1,5 million d'euros relatif au programme IPH4102 (Iacutamab).

(2) Pour rappel, le 11 août 2020, la Société avait signé un contrat de financement auprès de Bpifrance Financement dans le cadre du programme mis en place par le gouvernement Français pour aider au développement de solution thérapeutique avec une visée préventive ou curative contre la COVID-19. Ce financement, d'un montant maximum de 6,8m€, consistait en (i) une avance remboursable uniquement en cas de succès technique et commercial et (ii) d'une subvention non remboursable. Ce financement devait être reçu en quatre tranches successives. La première tranche de 1,7 millions d'euros a été versée à la signature, et

les trois autres tranches devaient être reçues après réussite de certains points d'étapes cliniques, notamment autour de la Phase 2 de l'essai FORCE. La part relative à l'avance remboursable incluse dans cette première tranche s'élevait au 31 décembre 2020 à 1 454 milliers d'euros (1 360 milliers d'euros liés au versement initial et 94 milliers d'euros liés à l'actualisation de la dette au 31 décembre 2020). Ce financement est considéré au 31 décembre 2021 par la Société comme non remboursable conformément aux termes précisés dans le contrat, eu égard de l'échec technico-commercial constaté du projet d'après les résultats de l'essai de Phase 2 "Force" évaluant avdoralimab dans la COVID-19, publiés le 06 juillet 2021 (cf note 13.2 "Financements publics de dépenses de recherche").

(3) Le 5 janvier 2022, la Société a annoncé avoir obtenu un financement non dilutif de 28,7 millions d'euros sous la forme de deux Prêts Garantis par l'Etat (« PGE ») auprès de la Société Générale (20,0 millions d'euros) et de BNP Paribas (8,7 millions d'euros). Les fonds liés à ces deux PGE ont été encaissés par la Société respectivement les 27 et 30 décembre 2021. Ces deux prêts ont une maturité initiale d'un an avec une option d'extension jusqu'à cinq ans. Ils sont garantis à hauteur de 90% par l'Etat Français dans le cadre d'un dispositif mis en place pour soutenir les entreprises face à la crise sanitaire de COVID-19. La Société ne prévoit pas au 31 décembre d'utiliser les options d'extension de remboursement du capital des deux PGE Société Générale et BNP Paribas. Ainsi le taux intérêt effectif appliqué à ces contrats est le taux contractuel de remboursement à horizon un an, soit 0,5%.

(4) En date du 3 juillet 2017, la Société a souscrit à un prêt auprès de la Société Générale afin de financer la construction de son futur siège social. La période de déblocage de ce prêt était limitée au 30 août 2019. Le 30 août 2019, la Société a débloqué le solde du prêt de 15,2 millions pour un montant de 13,9 millions d'euros. Le remboursement du capital a débuté le 30 août 2019 et se poursuivra jusqu'au 30 août 2031 (soit une durée de 12 ans). Compte tenu du développement de son portefeuille et notamment du recentrage de ses activités sur la recherche et le développement, la Société a pour le moment suspendu le projet de construction de son nouveau siège social sur le terrain acquis à Luminy. En attendant, le prêt sera utilisé pour financer plusieurs projets structurants (amélioration du système d'information, développement d'une plateforme commerciale, aménagement de locaux additionnels pris en location...). Au 31 décembre 2021, le capital restant dû de ce prêt s'élevait à 12 525 milliers d'euros (13 687 milliers d'euros au 31 décembre 2020). En contrepartie de ce prêt, la Société a consenti un nantissement sur des instruments financiers souscrits auprès de la Société Générale pour un montant global équivalent à celui du prêt, soit 15,2m€. L'échéance de ces placements se décompose ainsi : 4,2m€ en juillet 2024, 5,0m€ en juillet 2027 et 6,0m€ en juillet 2031.

Ce prêt porte un taux d'intérêt fixe de 2,01%. Il est soumis à une clause restrictive basée sur l'hypothèse que la trésorerie, les équivalents de trésorerie et les actifs financiers courants et non courants sont au moins égaux au principal à la fin de l'exercice.

Le calendrier de remboursement des passifs financiers au 31 décembre 2021 (principal et intérêts à payer) est détaillé dans le tableau suivant :

(en milliers d'euros)	< 1 an	Entre 2 ans et 5 ans inclus	> 5 ans	Total
Prêt garanti par l'État Société Générale	20 100	—	—	20 100
Prêt garanti par l'État BNP Paribas	8 744	—	—	8 744
Dettes locatives - Immeuble "Le virage"	558	1 396	—	1 954
Dettes locatives - Locaux Innate Inc.	80	346	—	426
Dettes locatives - Matériels	179	289	—	468
Dette locatives - Véhicules	23	30	—	53
Emprunt - Matériels	57	156	—	213
Emprunt - Immeuble	1 427	5 706	6 538	13 671
Concours bancaires courants	31 177	7 950	6 538	45 668

10. Avantages au personnel

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Provision pour indemnités de départ à la retraite	2 544	3 713
Provision pour primes d'ancienneté	432	463
Avantages au personnel	2 975	4 177

La loi française prévoit également le paiement d'une indemnité forfaitaire lors du départ en retraite des salariés. Cette indemnité est basée à la fois sur le nombre d'années de service, des droits garantis par les conventions collectives et le montant de la rémunération au moment du départ à la retraite. Les prestations ne sont acquises qu'au moment de la retraite. La Société finance ce plan à prestation définie. Le montant de l'engagement est évalué à la valeur actuelle des indemnités futures estimées, en appliquant la méthode des unités de crédit projetées selon laquelle chaque période de service engendre une unité additionnelle de bénéfice, chaque unité étant évaluée de façon indépendante. L'IFRIC (ou "Comité d'interprétation des normes IFRS") a adressé en avril 2021 à l'IAS Board (*International Accounting Standards Board*) une proposition pour modifier la manière de calculer les engagements relatifs à certains régimes à prestations définies. L'IAS Board a validé cette position en juin 2021. Les impacts de ce changement de méthode d'évaluation sont détaillées ci-dessous.

Le 24 mars 2016, la Société a conclu un accord collectif de travail avec les représentants des salariés au terme duquel la Société s'engage à verser une prime au personnel justifiant d'une ancienneté de 15 et 20 ans. Cette prime d'ancienneté est payée à la date anniversaire de l'entrée dans les effectifs. Une prime similaire existe pour les employés dont l'ancienneté atteint 10 ans, mais aucune provision n'est comptabilisée à ce titre au regard de son caractère non significatif. La Société comptabilise donc une provision relative aux primes d'ancienneté en contrepartie d'une charge incluse en « Charges de personnel autres que les paiements en action » (voir Note 14). Ces primes entrent en effet dans la catégorie des autres avantages à long terme selon IAS 19. Le montant de cette provision, également calculée par un cabinet d'actuaire externe, s'élève à 432 milliers d'euros au 31 décembre 2021 (463 milliers d'euros au 31 décembre 2020).

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des avantages au personnel sont les suivantes :

	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Hypothèses économiques :		
Taux d'actualisation (iBoxx Corporate AA)	0,95%	0,50%
Taux d'augmentation annuel des salaires	3,00%	3,00%
Hypothèses démographiques :		
Type de départ à la retraite	A l'initiative du salarié	A l'initiative du salarié
Taux de mobilité annuel	4,20%	2,60%
Taux de charges sociales salariales	48,39%	45,17%
Taux de charges sociales patronales	24,18%	22,06%
Age de départ à la retraite :		
- Cadres	64 ans	64 ans
- Non cadres	62 ans	62 ans
Table de mortalité	TH-TF 00-02	TH-TF 00-02
16-24 ans	12,0%	6,0%
25-29 ans	9,0%	5,0%
30-34 ans	7,0%	3,7%
35-39 ans	4,5%	3,0%
40-44 ans	3,0%	2,0%
45-49 ans	1,5%	1,0%
+50 ans	0%	0%

Les montants constatés au bilan sont déterminés de la façon suivante (en milliers d'euros) :

Au 31 décembre 2019	3 760
Coût des services rendus	252
Charge d'intérêt	(35)
(Gain) / perte actuariel(le)	200
Au 31 décembre 2020	4 177
Retraitements liés au changement de méthode de calcul IAS19 - IFRIC (1)	(1 054)
Au 1 janvier, 2021 retraité	3 123
Coût des services rendus	484
Charge d'intérêt	(47)
(Gain) / perte actuariel(le)	(584)
Au 31 décembre 2021	2 976

(1) L'IFRIC a publié dans son update d'avril 2021 une décision définitive clarifiant la façon dont sont calculés les engagements relatifs à certains régimes à prestations définies comportant une obligation de présence au moment du départ en retraite, un plafonnement des droits à partir d'un certain nombre d'années d'ancienneté et dépendant de l'ancienneté du salarié à la date de départ en retraite. Selon cette décision, l'IFRIC a considéré que l'engagement devait être constitué uniquement sur les dernières années de services précédant le départ en retraite au titre desquels le salarié génère un droit à l'avantage. L'application de cette décision a conduit à un changement de méthode comptable dont les effets devraient être pris en compte de manière rétrospective conformément à la norme IAS 8. Toutefois, les impacts de ce changement de méthode sur les engagements et le compte de résultat étant jugés peu significatifs par la Société, ces impacts n'ont pas été

retraités sur les exercices antérieurs au 1er janvier 2021. Ainsi, les effets de ce changement de méthode sont pris en compte de manière rétrospective au 1er janvier 2021 au titre des engagements de l'exercice 2020 et antérieurs. L'ajustement à cette date correspond à une diminution des engagements de l'année 2020 pour un montant de 1 054 milliers d'euros. Cette reprise a été effectuée en contrepartie des réserves et reports à nouveau antérieurs.

Il n'y a pas d'actif couvrant cet engagement.

Conformément à IAS 19, l'impact des changements d'hypothèses actuarielles a été comptabilisé pour les exercices clos au 31 décembre 2021 et 2020 dans l'état du résultat global pour 584 milliers d'euros en 2021 (produit) et 200 milliers d'euros en 2020 (charge). Une hausse/baisse de +/- 50 points de base du taux d'actualisation aurait pour impact une baisse/hausse de l'engagement d'environ 188 milliers d'euros.

Les hypothèses actuarielles retenues pour la provision pour primes d'ancienneté sont les suivantes :

- Taux d'actualisation : 0,40 %
- Taux d'augmentation annuel des salaires : 3 %
- Taux de charges patronales : 48,39 %
- Taux de charges salariales : 24,18 %
- Age de départ à la retraite : 64 ans pour les cadres, 62 ans pour les non cadres
- Table de mortalité : TH-TF 00-02
- Taux de mobilité annuelle : 4,20 % en moyenne

Les pertes et gains actuariels liés à ces engagements (soit un gain de 584 milliers d'euros au 31 décembre 2021) sont comptabilisés en capitaux propres (voir « Tableau de variations des capitaux propres »).

Régime à cotisations définies

Les montants comptabilisés en charges au titre de la participation à des fonds de pensions qui constituent des régimes à cotisations définies s'élèvent respectivement à 1 420 milliers d'euros et 1 434 milliers d'euros au 31 décembre 2020 et 2021.

11. Capital

a) 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 31 décembre 2021, le capital social s'élevait à 3 977 836,10 euros divisés en (i) 79 542 627 actions ordinaires de 0,05 euro de valeur nominale chacune, (ii) 6 514 actions de préférences « 2016 » de 0,05 euro de valeur nominale chacune et (iii) 7 581 actions de préférences « 2017 » de 0,05 euro de valeur nominale chacune. Le capital social au 31 décembre 2021 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 21 octobre 2019 et le 30 décembre 2019, la période de rétention des « actions de préférence 2016 » est arrivée à échéance. Le nombre d'actions ordinaires auxquelles la conversion d'une action privilégiée donne droit a été déterminé en fonction du respect des critères de performance. Les titulaires des « actions de préférence 2016 » ont le droit de voter lors de nos assemblées générales, de recevoir des dividendes et des

droits préférentiels de souscription, en fonction du nombre d'actions ordinaires auxquelles ils ont droit s'ils convertissent leurs actions de préférence.

Le 3 avril 2021, la période de rétention des « actions de préférence 2017 » est arrivée à échéance. Le nombre d'actions ordinaires auxquelles la conversion d'une action privilégiée donne droit a été déterminé en fonction du respect des critères de performance. Selon ces mêmes critères de performance, le Directoire du 7 avril 2021 a constaté que les « actions de préférence 2017 » ne donnaient droit à aucune action ordinaire. Les « actions de préférence 2017 » ne seront pas rachetées par la Société et resteront incorporées au capital, sauf décision ultérieure du Directoire. La conversion étant nulle, les « actions de préférence 2017 » ne donnent plus droit de voter lors de nos assemblées générales, ni de recevoir des dividendes.

Les opérations sur le capital durant les exercices 2021 et 2020 sont décrites ci-dessous (en euro, à l'exception des données sur le nombre d'actions) :

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

Date	Nature de la transaction	Capital Social	Prime d'émission	Nombre d'		Valeur nominale
				Actions ordinaires	Actions de préférences	
	Balance au 1er janvier 2021	3 950 048	372 130 982	78 986 490	14 462	0
4 juin 2021	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires (exercice de bons de souscription d'actions)	1 500	59 700	30 000	—	0
7 juillet 2021	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires (exercice de bons de souscription d'actions)	222	7 637	4 440	—	0
19 juillet 2021	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires (conversion d'actions de préférences en actions ordinaires)	548	(548)	11 050	(85)	0
22 juillet 2021	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires et de préférences (acquisition définitive d'actions gratuites et d'actions gratuites de préférences)	2 418	(2 418)	48 362	—	0
22 juillet 2021	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires (exercice de bons de souscription d'actions)	625	21 500	12 500	—	0
6 août 2021	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires (exercice de bons de souscription d'actions)	10 000	398 000	200 000	—	0
31 décembre 2021	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires (conversion d'actions de préférences en actions ordinaires)	1 819	(1 819)	36 660	(282)	0
31 décembre 2021	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires et de préférences (acquisition définitive d'actions gratuites et d'actions gratuites de préférences)	10 656	(10 656)	213 125	—	0
31 décembre 2021	Paiements en action	—	2 617 289	—	—	—
	Balance au 31 décembre 2021	3 977 836	375 219 667	79 542 627	14 095	—

Date	Nature de la transaction	Capital Social	Prime d'émission	Nombre d'		Valeur nominale
				Actions ordinaires	Actions de préférences	
	Balance au 1er janvier 2020	3 941 281	369 617 017	78 811 114	14 507	0
15 janvier 2020	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires (exercice de bons de souscription d'actions)	75	2 985	1 500	—	0
27 janvier 2020	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires et de préférences (acquisition définitive d'actions gratuites et d'actions gratuites de préférences)	4 283	(4 283)	85 650	—	0
7 juillet 2020	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires (exercice de bons de souscription d'actions)	1 250	43 000	25 000	—	0
13 juillet 2020	émission d'actions ordinaires et de préférences (acquisition définitive d'actions gratuites et d'actions gratuites de	2 869	(2 869)	57 376	—	0
11 septembre 2020	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires (conversion d'actions de préférences en actions ordinaires)	32	(32)	650	(5)	0
24 septembre 2020	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires (conversion d'actions de préférences en actions ordinaires)	226	(226)	4 550	(35)	0
31 décembre 2020	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires (conversion d'actions de préférences en actions ordinaires)	32	(32)	650	(5)	0
31 décembre 2020	Paiements en action	—	2 475 422	—	—	0
	Balance au 31 décembre 2020	3 950 048	372 130 982	78 986 490	14 462	—

Détention par la Société d'actions propres

Le nombre d'actions propres détenues au 31 décembre 2021 et au 31 décembre 2020 est de 18 575.

b) Paiements en actions

La Société a émis les BSAs, BSAARs, AGAs et AGAPs suivantes :

Date	Types	Nombre de bons émis au 31/12/2021	Nombre de bons non exerçables au 31/12/2021	Nombre de bons exercés au 31/12/2021	Nombre de bon exerçables au 31/12/2021	Nombre maximal d'actions ordinaires potentielles à émettre au 31/12/2021	Prix d'exercice par action (en €)
9 Septembre 2011	BSAAR 2011	650 000	25 000	625 000	—	—	€2,04
27 Mai 2013	BSAAR 2012	146 050	—	85 950	60 100	60 100	€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	AGA de Préférence Dirigeants 2016-1	2 000	550	250	1 200	156 000	—
21 Octobre 2016	AGA de Préférence Salariés 2016-1	2 486	251	167	2 068	268 840	—
21 Octobre 2016	AGA Dirigeants 2016-1	50 000	—	50 000	—	—	—
30 Décembre 2016	AGA de Préférence Dirigeants 2016-2	3 000	—	—	3 000	333 000	—
30 Décembre 2016	AGA Dirigeants 2016-2	250 000	—	250 000	—	—	—
3 Avril 2018	AGA de Préférence Salariés 2017	5 725	5 725	—	—	0	—
3 Avril 2018	AGA de Préférence Dirigeants 2017	2 400	2 400	—	—	0	—
3 Avril 2018	AGA Salariés 2017	114 500	4 000	110 500	—	—	—
3 Juillet 2018	AGA Bonus 2018	67 028	469	66 559	—	—	—
20 Novembre 2018	AGA de Performance Salariés 2018	327 500	224 375	103 125	—	—	—
20 Novembre 2018	AGA Performance Dirigeants 2018	260 000	150 000	110 000	—	—	—
14 Janvier 2019	AGA Salariés 2018	90 650	5 000	85 650	—	—	—
29 Avril 2019	AGA Nouveaux Membres 2017-1	25 000	—	—	25 000	25 000	—
3 Juillet 2019	AGA Bonus 2019-1	57 376	—	57 376	—	—	—
4 Novembre 2019	AGA de Performance Salariés 2019	546 700	189 900	—	356 800	356 800	—
4 Novembre 2019	AGA de Performance Dirigeants 2019	355 000	30 000	—	325 000	325 000	—
13 juillet 2020	AGA Bonus 2020-1	79 861	17 885	48 362	13 614	13 614	—
5 août 2020	AGA de Performance Salariés 2020-1	766 650	249 826	—	516 824	516 824	—
5 août 2020	AGA de Performance Dirigeants 2020-1	710 000	30 000	—	680 000	680 000	—
22 juillet 2021	AGA Bonus 2021-1	125 748	—	—	125 748	125 748	—
1er Octobre 2021	AGA de Performance Salariés 2021-1	1 066 600	17 500	—	1 049 100	1 049 100	—
1er Octobre 2021	AGA de Performance Dirigeants 2021-1	610 000	30 000	—	580 000	580 000	—
21 juillet 2020	Stock Options 2020-1	102 000	102 000	—	—	—	—
29 Juillet 2011	BSA 2011-2	225 000	25 000	200 000	—	—	€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
Total au 31/12/2021		8 200 356	1 112 601	2 061 019	5 026 736	5 778 308	

Date	Types	Nombre de bons émis au 31/12/2020	Nombre de bons non exerçables au 31/12/2020	Nombre de bons exercés au 31/12/2020	Nombre de bons exerçables au 31/12/2020	Nombre maximal d'actions ordinaires potentielles à émettre au 31/12/2020	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	—	85 950	60 100	60 100	€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	AGA de Préférence Dirigeants 2016-1	2 000	550	—	1 450	188 500	—
21 Octobre 2016	AGA de Préférence Salariés 2016-1	2 486	251	50	2 185	284 050	—
21 Octobre 2016	AGA Dirigeants 2016-1	50 000	—	50 000	—	—	—
30 Décembre 2016	AGA de Préférence Dirigeants 2016-2	3 000	—	—	3 000	333 000	—
30 Décembre 2016	AGA Dirigeants 2016-2	250 000	—	250 000	—	0	—
3 Avril 2018	AGA de Préférence Salariés 2017	5 725	833	—	4 892	489 200	—
3 Avril 2018	AGA de Préférence Dirigeants 2017	2 400	800	—	1 600	160 000	—
3 Avril 2018	AGA Salariés 2017	114 500	4 000	110 500	—	—	—
3 Juillet 2018	AGA Bonus 2018	67 028	469	66 559	—	—	—
20 Novembre 2018	AGA de Performance Salariés 2018	327 500	85 000	—	242 500	242 500	—
20 Novembre 2018	AGA Performance Dirigeants 2018	260 000	60 000	—	200 000	200 000	—
14 Janvier 2019	AGA Salariés 2018	90 650	5 000	85 650	—	—	—
29 Avril 2019	AGA Nouveaux Membres 2017-1	25 000	—	—	25 000	25 000	—
3 Juillet 2019	AGA Bonus 2019-1	57 376	—	57 376	—	—	—
4 Novembre 2019	AGA de Performance Salariés 2019	546 700	86 100	—	460 600	460 600	—
4 Novembre 2019	AGA de Performance Dirigeants 2019	355 000	30 000	—	325 000	325 000	—
13 juillet 2020	AGA Bonus 2020-1	79 861	—	—	79 861	79 861	—
5 août 2020	AGA de Performance Salariés 2020-1	766 650	70 540	—	696 110	696 110	—
5 août 2020	AGA de Performance Dirigeants 2020-1	710 000	—	—	710 000	710 000	—
21 juillet 2020	Stock Options 2020-1	102 000	72 000	—	30 000	30 000	—
29 Juillet 2011	BSA 2011-2	225 000	—	183 060	41 940	41 940	€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
Total au 31/12/2020		6 398 008	418 263	1 552 225	4 427 520	5 869 143	

AGA

Détail des actions gratuites :

	AGAP Dirigeants 2016-1	AGAP Salariés 2016-1	AGA Dirigeants 2016-1	AGA Salariés 2016-1	AGAP Dirigeants 2016-2
Date d'émission	21 Octobre 2016	21 Octobre 2016	21 Octobre 2016	21 Octobre 2016	30 décembre 2016
Période d'acquisition (années)	1 an	1 an	3 ans	1 an	1 an
Période de non-transférabilité	2 ans après la période d'acquisition	2 ans après la période d'acquisition	néant	2 ans après la période d'acquisition	2 ans après la période d'acquisition
Nombre d'actions	2 000	2 486	50 000	99 932	3 000
Nombre de droits de vote par action	130 ⁽¹⁾	130 ⁽¹⁾	1	1	111 ⁽¹⁾
Juste valeur à l'émission	11 €	11 €	11 €	11 €	13 €
Dividende attendu	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
Conditions de performance	Oui	Oui	Néant	Néant	Oui
Rentabilité attendue (par an)	5%	5%	—	5%	9%
Volatilité	40%	40%	—	—	40%
Juste valeur par AGA à l'émission	911,00 €	911,00 €	10,55 €	10,55 €	956,00 €

(1) Le 21 octobre 2019 et le 30 décembre 2019, la période de rétention des « actions de préférence 2016 » est arrivée à échéance. Le nombre d'actions ordinaires auxquelles la conversion d'une action privilégiée donne droit a été déterminé en fonction du respect des critères de performance. Les titulaires des « actions de préférence 2016 » ont le droit de voter lors de nos assemblées générales, de recevoir des dividendes et des droits préférentiels de souscription, en fonction du nombre d'actions ordinaires auxquelles ils ont droit s'ils convertissent leurs actions de préférence.

	AGA Dirigeants 2016-2	AGA Salariés 2016-2	AGA Salariés 2017-1	AGA Bonus Dirigeants 2017-1	AGAP Salariés 2017-1
Date d'émission	30 Décembre 2016	30 Décembre 2016	3 Avril 2018	20 Septembre 2017	3 Avril 2018
Période d'acquisition (années)	3 ans	1 an	1 an	1 an	1 an
Période de non-transférabilité	néant	2 ans après la période d'acquisition	1 an après la période d'acquisition	1 an après la période d'acquisition	2 ans après la période d'acquisition
Nombre d'actions	250 000	149 943	114 500	28 556	5 725
Nombre de droits de vote par action	1	1	1	1	100
Juste valeur à l'émission	12,73 €	12,73 €	5,52 €	10,90 €	5,52 €
Dividende attendu	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
Conditions de performance	Néant	Néant	Néant	Oui	Oui
Rentabilité attendue (par an)	—	5%	3,70%	—	5%
Volatilité	—	—	55%	—	55%
Juste valeur par AGA à l'émission	14,61 €	10,55 €	5,83 €	10,30 €	90,00 €

	AGAP Dirigeants 2017-1	AGA Bonus 2018-1	AGAP Salariés 2018-1	AGAP Dirigeants 2018-1	AGA Nouveaux membres 2017-1
Date d'émission	3 Avril 2018	3 Juillet 2018	20 Novembre 2018	20 Novembre 2018	29 avril 2019
Période d'acquisition (années)	1 an	1 an	3 ans	3 ans	3 ans
	2 ans après la période	1 an après la période	Néant	Néant	Néant
Période de non-transférabilité	d'acquisition	d'acquisition			
Nombre d'actions	2 400	67 028	327 500	260 000	25 000
Nombre de droits de vote par action	100	1	1	1	1
Juste valeur à l'émission	5,52 €	5,06 €	8,00 €	8,00 €	5,74 €
Dividende attendu	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
Conditions de performance	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Rentabilité attendue (par an)	11%	—	4%	10%	10,00%
Volatilité	55%	—	45%	45%	—
Juste valeur par AGA à l'émission	90,00 €	4,69 €	3,81 €	3,81 €	5,74 €
	AGA Salariés 2018	AGA Bonus 2019-1	AGAP Salariés 2019-1	AGAP Dirigeants 2019-1	AGA Bonus 2020
Date d'émission	14 janvier 2019	3 juillet 2019	4 novembre 2019	4 novembre 2019	13 juillet 2020
Période d'acquisition (années)	1 an	1 an	3 ans	3 ans	1 an
	1 an après la période				
Période de non-transférabilité	d'acquisition	1 an	Néant	Néant	1 an
Nombre d'actions gratuites attribuées	90 650	57 376	546 700	355 000	79 861
Nombre de droits de vote par action	1	1	1	1	1
Juste valeur à l'émission	7,31 €	5,90 €	3,13 €	3,13 €	6,40 €
Dividende attendu	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
Conditions de performance	Non	Non	Oui	Oui	Non
Rentabilité attendue (par an)	4%	—	10%	10%	—
Volatilité	N/A	—	45%	45%	—
Juste valeur par AGA à l'émission	7,31 €	5,72 €	3,13 €	3,13 €	6,40 €

	AGAP Salariés 2020-1	AGAP Dirigeants 2020-1	AGA Bonus 2021-1	AGAP Salariés 2021-1	AGAP Dirigeants 2021-1
Date d'émission	5 août 2020	5 août 2020	22 juillet 2021	1 ^{er} Octobre 2021	1 ^{er} Octobre 2021
Période d'acquisition (années)	3,5 ans	3,5 ans	1 an	3,5 ans	3,5 ans
Période de non-transférabilité	Néant	Néant	1 an	Néant	Néant
Nombre d'actions gratuites attribuées	769 202	710 000	125 748	1 066 600	610 000
Nombre de droits de vote par action	1	1	1	1	1
Juste valeur à l'émission	2,94 €	2,94 €	3,43 €	1,76 €	1,76 €
Dividende attendu	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
Conditions de performance	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
Rentabilité attendue (par an)	10%	10%	—	13	13
Volatilité	45%	45%	—	50%	50%
Juste valeur par AGA à l'émission	2,94 €	2,94 €	3,43 €	1,76 €	1,76 €

Changements du nombre d'AGA/AGAP en circulation :

Nombre d'AGA/AGAP	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Solde au début de la période	2 752 198	1 607 345
Accordées au cours de la période	1 802 348	1 556 511
Perdues au cours de la période	(614 338)	(268 587)
Exercées au cours de la période	(261 854)	(143 071)
Expirées au cours de la période	—	—
Solde à la fin de la période	3 678 354	2 752 198

Répartition à la clôture :

Nombre d'AGA/AGAP	31 décembre 2021	31 décembre 2020
AGAP Dirigeants 2016-1	1 200	1 450
AGAP Salariés 2016-1	2 068	2 185
AGAP Dirigeants 2016-2	3 000	3 000
AGAP Salariés 2017-1	—	4 892
AGAP Dirigeants 2017-1	—	1 600
AGA de Performance Salariés 2018-1	—	242 500
AGA de Performance Dirigeants 2018-1	—	200 000
AGA New Members 2017-1	—	25 000
AGA de Performance Salariés 2019-1	—	460 600
AGA de Performance Dirigeants 2019-1	356 800	325 000
AGA Bonus 2020-1	325 000	79 861
AGA de Performance Salariés 2020-1	516 824	696 110
AGA de Performance Dirigeants 2020-1	680 000	710 000
AGA Bonus 2021-1	125 748	—
AGA de Performance Salariés 2021-1	1 049 100	—
AGA de Performance Dirigeants 2021-1	580 000	—
Total	3 678 354	2 752 198

- *Actions gratuites de performance 2018 (AGA Perf. Salariés 2018 et AGA Perf. Dirigeants 2018) :*

Les actions de performance gratuites attribuées en 2018 étaient soumises à des conditions de cours et à un « kicker » déclenché par la réalisation d'une condition interne, qui était relative au succès de certains essais cliniques.

La juste valeur de ces actions de performance gratuites était basée sur un rapport d'évaluation tiers. La méthode d'évaluation utilisée pour estimer la juste valeur de ces actions gratuites de performance est présentée ci-dessous :

- Estimation de l'anticipation de gain liée aux conditions internes et de cours de bourse, réalisée sur la base d'un modèle Capital Asset Pricing (« CAPM ») du cours de bourse en utilisant une approche « Monte Carlo » ;
- Ajustement de l'estimation en appliquant les taux de rotation attendus.

Les modifications des conditions internes étaient prises en compte dans la révision du nombre estimé d'actions de performance gratuites devant être acquises au cours de la période d'acquisition.

Le 3 janvier 2022, le Directoire a déterminé l'atteinte des conditions de performance et l'acquisition définitive des actions gratuites de performance 2018 en date du 20 novembre 2021. Les conditions de performances sous-jacentes ont ainsi été atteintes à 55%, constatant à la date du 20 novembre 2021 l'acquisition définitive de 103 125 «AGA de Performance Salariés 2018-1» ainsi que de 110 000 «AGA de Performance Dirigeants 2018-1».

Les charges relatives à ces plans se sont élevées à 618 milliers d'euros contre un produit de 232 milliers d'euros pour les exercices clos au 31 décembre 2020 et 2021, respectivement. Le produit relatif à l'exercice 2021 est expliquée par la revue des conditions de performance au cours de l'exercice 2021 eu égard de l'atteinte définitive à l'acquisition.

- AGA Salariés 2018-1

La charges relative à ce plan s'est élevée à 23 milliers d'euros pour l'exercice clos au 31 décembre 2020. Aucune charge n'a été constatée sur l'exercice 2021 au titre de ce plan.

- AGA 2017-1 Nouveaux membres

Les charges relatives à ce plan se sont élevées à 43 milliers d'euros et 71 milliers d'euros pour les exercices clos au 31 décembre 2020 et 2021, respectivement.

- *Actions gratuites de performance 2019 (AGA Perf. Salariés 2019-1 et AGA Perf. Dirigeants 2019) :*

Les actions de performance gratuites attribuées en 2019 sont soumises à des conditions de cours et à un « kicker » déclenché par la réalisation d'une condition interne, qui est le taux de pénétration du marché de Lumoxiti aux États-Unis.

La juste valeur de ces actions de performance gratuites est basée sur un rapport d'évaluation tiers. La méthode d'évaluation utilisée pour estimer la juste valeur de ces actions gratuites de performance est présentée ci-dessous :

- Estimation de l'anticipation de gain liée aux conditions internes et de cours de bourse, réalisée sur la base d'un modèle Capital Asset Pricing (« CAPM ») du cours de bourse en utilisant une approche « Monte Carlo » ;
- Ajustement de l'estimation en appliquant les taux de rotation attendus ;

Les charges relatives à ces plans se sont élevées à 867 milliers d'euros et 649 milliers d'euros pour les exercices clos au 31 décembre 2020 et 2021, respectivement.

- *Actions gratuites de performance 2020 (AGA Perf. Salariés 2020-1 et AGA Perf. Dirigeants 2020-1) :*

Les actions de performance gratuites attribuées en 2020 sont soumises à des conditions de cours et à deux « kicker » déclenché par la réalisation de deux conditions internes, qui sont :

- Un seuil de rentabilité commerciale de Lumoxiti aux US atteint à l'issue de l'exercice 2023 (ce critère ne sera pas atteint au regard du retour des droits commerciaux notifiés à AstraZeneca en décembre 2020).
- Des produits issus d'accords de collaboration et de licence cumulés entre la date d'attribution et la date d'acquisition définitive (excluant le paiement par AstraZeneca pour le premier patient en Phase III pour monalizumab), atteignant 100 millions de dollars.

La juste valeur de ces actions de performance gratuites est basée sur un rapport d'évaluation tiers. La méthode d'évaluation utilisée pour estimer la juste valeur de ces actions gratuites de performance est présentée ci-dessous :

- Estimation de l'anticipation de gain liée aux conditions internes et de cours de bourse, réalisée sur la base d'un modèle Capital Asset Pricing (« CAPM ») du cours de bourse en utilisant une approche « Monte Carlo » ;
- Ajustement de l'estimation en appliquant les taux de rotation attendus ;

Les charges relatives à ces plans se sont élevées à 502 et 1 253 milliers, respectivement pour l'exercice clos au 31 décembre 2020 et 2021.

- *AGA Bonus 2020 :*

Les AGA Bonus 2020 ont été accordées aux membres du comité exécutif qui ont opté pour ces plans de rémunération. Pour chaque bénéficiaire, le nombre d'actions définitivement acquises est égal à l'équivalent en numéraire de 50% de leur rémunération variable annuelle majorée d'une prime de 30%. En cas de surperformance (c'est-à-dire objectif atteint supérieur à 100%), l'excédent est payé en numéraire.

La charge relatives à ce plan s'est élevée à 394 milliers d'euros pour l'exercice clos au 31 décembre 2020. Aucune charge n'a été constatée sur l'exercice 2021 au titre de ce plan.

- *Actions gratuites de performance 2021 (AGA Perf. Salariés 2021-1 et AGA Perf. Dirigeants 2021-1) :*

Les actions de performance gratuites attribuées en 2021 sont soumises à des conditions de cours et à deux « kicker » déclenché par la réalisation de trois conditions internes, qui sont :

- Une analyse intérimaire démontre un seuil prédéfini d'activité clinique dans l'étude INTERLINK-1 (étude de phase 3 évaluant monalizumab en combinaison avec cetuximab chez des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou et préalablement traités par une chimiothérapie).
- L'obtention de résultats de Phase 2 positifs concernant un produit du portefeuille de la Société.
- Le démarrage d'un premier essai clinique concernant un produit du portefeuille de la Société

La juste valeur de ces actions de performance gratuites est basée sur un rapport d'évaluation tiers. La méthode d'évaluation utilisée pour estimer la juste valeur de ces actions gratuites de performance est présentée ci-dessous :

- Estimation de l'anticipation de gain liée aux conditions internes et de cours de bourse, réalisée sur la base d'un modèle Capital Asset Pricing (« CAPM ») du cours de bourse en utilisant une approche « Monte Carlo » ;
- Ajustement de l'estimation en appliquant les taux de rotation attendus ;

Les charges relatives à ces plans se sont élevées à 473 milliers, pour l'exercice clos au 31 décembre 2021.

- *AGA Bonus 2021 :*

Les AGA Bonus 2020 ont été accordées aux membres du comité exécutif qui ont opté pour ces plans de rémunération. Pour chaque bénéficiaire, le nombre d'actions définitivement acquises est égal à l'équivalent en numéraire de 50% de leur rémunération variable annuelle majorée d'une prime de 50%. En cas de surperformance (c'est-à-dire objectif atteint supérieur à 100%), l'excédent est payé en numéraire.

La charge relatives à ce plan s'est élevée à 432 milliers d'euros pour l'exercice clos au 31 décembre 2021.

BSA

Détail des BSA

	BSA 2013	BSA 2014	BSA 2015-1	BSA 2015-2	BSA 2017
					20 septembre
Date d'émission	17 juillet 2013	16 juillet 2014	27 avril 2015	1er juillet 2015	2017
Période d'acquisition (années)	2 ans	2 ans	2 ans	2 ans	2 ans
					20 septembre
Date d'expiration du plan	17 juillet 2023	16 juillet 2024	26 avril 2025	30 juin 2025	2027
Nombre de BSA émis	237 500	150 000	70 000	14 200	37 000
Nombre d'action(s) par BSA	1	1	1	1	1
Prix d'exercice	2,36 €	8,65 €	9,59 €	14,05 €	11,00 €
Méthode d'évaluation	Black & Scholes	Black & Scholes	Black & Scholes	Black & Scholes	Black & Scholes
Juste valeur par BSA à l'émission	2,45 €	6,85 €	13,65 €	13,64 €	10,41 €
Volatilité	31,83%	46,72%	54,08%	47,83%	61,74%
Durée de vie moyenne	5,5 ans	5,5 ans	5,5 ans	5,5 ans	6 ans
Taux d'intérêt sans risque	2,42 %	1,00 %	0,25 %	0,25 %	0,20 %
Dividende attendu	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
Conditions de performance	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
Juste valeur par BSA	0,87 €	2,51 €	6,59 €	4,73 €	0,57 €

Changements du nombre de BSA en circulation :

Nombre de BSA	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Solde au début de la période	284 500	309 500
Accordées au cours de la période	—	—
Perdues au cours de la période	—	—
Exercées au cours de la période	(16 940)	(25 000)
Expirées au cours de la période	(25 000)	—
Solde à la fin de la période	242 560	284 500

Répartition à la clôture :

NN	31 décembre 2021		31 décembre 2020	
	Solde	Exerçables	Solde	Exerçables
BSA 2011-2	0	0	41 940	41 940
BSA 2013	46 360	46 360	46 360	46 360
BSA 2014	75 000	75 000	75 000	75 000
BSA 2015-1	70 000	70 000	70 000	70 000
BSA 2015-2	14 200	14 200	14 200	14 200
BSA 2017	37 000	37 000	37 000	37 000
TOTAL	242 560	242 560	284 500	284 500

BSAAR

Les BSAAR sont des titres dont le prix de souscription et le prix d'exercice sont fixés à leur juste valeur telle que déterminée par un expert. La souscription BSAAR représente donc un investissement de la part du bénéficiaire. A la fin de la période d'exercice, s'ils n'ont pas été exercés, le BSAAR devient nul. La Société bénéficie d'une clause dite de « forcing » permettant d'inciter les porteurs à exercer leurs BSA rachetables lorsque le cours de bourse dépasse le prix d'exercice et atteint un seuil défini dans la convention d'émission BSAAR. La Société pourra alors, sous réserve d'un délai pour notifier aux porteurs qui leur permettront d'exercer le BSAAR, décider de rembourser les warrants non exercés à un prix unitaire égal au prix d'acquisition du BSAAR payé par son porteur.

Détail des BSAAR :

La méthodologie utilisée pour estimer la juste valeur du BSAAR est similaire à celle utilisée pour estimer la juste valeur du BSAAR, à l'exception des éléments suivants :

- Durée prévue. Contrairement aux BSA, la Société ne possède pas d'expérience historique suffisante pour la BSAAR. Par conséquent, le terme attendu utilisé pour l'évaluation de la juste valeur est la maturité légale de l'instrument (10 ans).
- Aucune charge de rémunération au titre du paiement en actions n'a été comptabilisée concernant les BSAAR car le montant versé par les bénéficiaires est égal à la juste valeur.

	BSAAR 2015
Date d'émission	1er juillet 2015
Période d'acquisition (années)	2 ans
Date d'expiration du plan	30 juin 2025
Nombre de BSAAR émis	1 050 382
Nombre d'action(s) par BSAAR	1
Prix d'exercice	7,20 €
Méthode d'évaluation	Black & Scholes
Juste valeur par BSA à l'émission	13,77 €
Volatilité	41%
Durée de vie moyenne	10 ans
Taux d'intérêt sans risque	1,22%
Dividende attendu	Néant
Conditions de performance	Néant
Juste valeur par BSA	1,15 €

Changements du nombre de BSAAR en circulation :

Nombre de BSAAR	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Solde au début de la période	1 360 822	1 362 322
Accordées au cours de la période	—	—
Perdues au cours de la période	—	—
Exercées au cours de la période	(230 000)	-1 500
Expirées au cours de la période	(25 000)	—
Solde à la fin de la période	1 105 822	1 360 822

Répartition à la clôture :

Nombre de BSAAR	31 décembre 2021		31 décembre 2020	
	Solde	Exerçables	Solde	Exerçables
BSAAR 2011	0	0	255 000	255 000
BSAAR 2012	60 100	60 100	60 100	60 100
BSAAR 2015	1 045 722	1 045 722	1 045 722	1 045 722
TOTAL	1 105 822	1 105 822	1 360 822	1 360 822

Répartition des dépenses par exercices

Les charges relatives aux paiements en actions se décomposent de façon suivante pour les exercices clos au 31 décembre 2021 et 2020, respectivement :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
AGA Dirigeants 2016-1 et 2	—	—
AGA Salariés 2017	—	—
AGAP Dirigeants 2017 / AGAP Salariés 2017	—	—
AGA Bonus 2017 / AGA Bonus 2018	—	—
AGA Perf Dirigeants 2018 / AGA Perf Salariés 2018	(232)	618
AGA 2018-1 Salariés	—	23
AGA 2017-1 Nouveaux membres	71	43
AGA Perf Dirigeants 2019 / AGA Perf Salariés 2019	649	867
AGA Bonus 2019-1	—	—
AGA Bonus 2020-1	—	394
AGA Perf Dirigeants 2020 / AGA Perf Salariés 2020	1 253	502
Stock Options 2020	(28)	28
AGA Bonus 2020-1	432	—
AGA Perf Dirigeants 2021 / AGA Perf Salariés 2020	473	—
Total	2 617	2 475

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 31 décembre 2021 (en milliers d'euro)	Valeur comptable au bilan	Juste valeur par le compte de résultat ⁽¹⁾	Coût amorti ⁽²⁾	Juste valeur
Actifs financiers				
Actifs financiers non courants	39 878	39 878	—	39 878
Créances courantes et non courantes	48 241	—	48 241	48 241
Actifs financiers courants	16 080	16 080	—	16 080
Trésorerie et équivalents de trésorerie	103 756	103 756	—	103 756
Total actifs financiers	207 955	159 714	48 241	207 955
Dettes financières				
Passifs financiers non courants	13 503	—	13 503	13 503
Passifs financiers courants	30 748	—	30 748	30 748
Dettes opérationnelles	28 573	—	28 573	28 573
Total dettes financières	72 824	—	72 824	72 824

Au 31 décembre 2020 (en milliers d'euro)	Valeur comptable au bilan	Juste valeur par le compte de résultat(1)	Coût amorti(2)	Juste valeur
Actifs financiers				
Actifs financiers non courants	38 934	38 934	—	38 934
Créances courantes et non courantes	51 635	—	51 635	51 635
Actifs financiers courants	14 845	14 845	—	14 845
Trésorerie et équivalents de trésorerie	136 792	136 792	—	136 792
Total actifs financiers	242 206	190 571	51 635	242 206
Dettes financières				
Passifs financiers non courants	16 945	—	16 945	16 945
Passifs financiers courants	2 142	—	2 142	2 142
Dettes opérationnelles	29 539	—	29 539	29 539
Total dettes financières	48 626	—	48 624	48 624

- (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 juste valeur des actifs financiers à la juste valeur par les capitaux propres correspond à la valeur de marché de ces actifs, correspondant à une évaluation de niveau 1.
- (3) 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.

Conformément aux amendements d'IFRS 7, les instruments financiers sont présentés en trois catégories selon une hiérarchie de méthodes utilisées pour déterminer la juste valeur :

Niveau 1 : juste valeur déterminée sur la base de prix cotés sur des marchés actifs pour des actifs ou des passifs ;

Niveau 2 : juste valeur déterminée dans la base de données observable pour l'actif ou le passif concerné, directement ou indirectement ;

Niveau 3 : juste valeur déterminée sur la base de techniques d'évaluation basées en tout ou en partie sur des données non observables.

13. Produits opérationnels et financements publics

13.1 Revenus des accords de collaboration et de recherche

Les revenus des accords de collaboration et de recherches de la Société se sont élevés à 56 155 milliers d'euros et 12 112 milliers d'euros au 31 décembre 2020 et 2021, respectivement.

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Produits des accords de collaboration et de licence	10 497	54 038
<i>dont accord monalizumab</i>	7 497	33 620
<i>dont accord IPH5201</i>	—	13 418
<i>dont accord Sanofi</i>	3 000	7 000
Refacturation de frais de R&D (accords IPH5201 et avdoralimab)	1 613	2 531
Gains (Perte) de change sur accords de collaboration	—	(602)
Autres	—	188
Revenus des accords de collaboration et de licence	12 112	56 155

a) Revenu lié aux accords avec AstraZeneca sur monalizumab

La Société a identifié les engagements suivants en vertu des accords monalizumab signés avec AstraZeneca : (i) une licence non exclusive liée à monalizumab limitée à deux applications, avec une option pour une licence

exclusive liée à monalizumab incluant toutes les applications, (ii) la performance de certaines études initiales liées aux essais de phases I / II et la participation à certaines études d'essais de Phases 1 / 2 et d'essais cliniques de Phase 3 par le biais d'un cofinancement.

Cependant, la Société a déterminé que la licence n'était pas distincte de la réalisation des études initiales et de la participation aux essais cliniques de Phase 3, car elles augmentaient l'utilité de la propriété intellectuelle (PI) sous licence. Ainsi, la PI sous licence, la performance des études initiales et la participation aux essais cliniques de phase III sont combinés en une seule obligation de performance.

Cette obligation de performance a été considérée comme satisfaite au fil du temps, car AstraZeneca contrôle la propriété intellectuelle sous licence qui est améliorée au cours de l'accord. Les revenus sont comptabilisés dans le temps, sur la base de la méthode d'entrée (coûts encourus). Par conséquent, la Société comptabilise le prix de la transaction comme un revenu sur la base de l'avancement des études que la Société s'est engagée à réaliser dans le cadre de l'accord. La progression est évaluée en fonction des coûts réels encourus par rapport au total des coûts budgétés pour remplir l'obligation.

Le prix de transaction était initialement estimé au paiement initial de 250 000 milliers de dollars, moins les montants que la société s'attendait à payer à AstraZeneca pour le cofinancement des études cliniques de Phase 1 / 2. Le paiement supplémentaire de 100 000 milliers de dollars déclenché par l'exercice de l'option d'exclusivité par AstraZeneca a été traité comme une modification de l'estimation du prix de la transaction. Par ailleurs, l'amendement au contrat, qui a modifié le périmètre et le budget des études à réaliser par la Société ainsi que les modalités de partage du coût des autres études, a conduit à une révision du niveau d'avancement et du prix de transaction. Ainsi, l'exercice de l'option par AstraZeneca et l'amendement du contrat en résultant ont conduit à constater un ajustement cumulatif favorable de 38 321 milliers d'euros de chiffre d'affaires au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

Le paiement supplémentaire de 50 000 milliers de dollars déclenché par le traitement du premier patient dans l'essai de Phase 3 évaluant monalizumab a été traité intégralement en engagement de collaboration ("dettes de collaboration" dans le bilan consolidé) au regard de l'engagement prévu au contrat sur les études de Phase I/II (co-financement prévu par le contrat initial) et de Phase 3 (amendement signé en septembre 2020). Ainsi l'effet de ce paiement d'étape est nul sur le prix de la transaction.

Les paiements d'étapes ultérieurs sont exclus du prix de la transaction en raison des incertitudes des résultats des essais cliniques.

La société a utilisé le montant le plus probable pour déterminer la contrepartie variable. La contrepartie variable des frais partagés liés à certaines études des essais de Phases 1 / 2 et de Phase 3 est incluse dans le prix de transaction le cas échéant.

Comme décrit dans la note 2.a, les paiements prévus à AstraZeneca dans le cadre du contrat sont classés comme des dettes de collaboration dans le bilan consolidé. Les factures trimestrielles reçues d'AstraZeneca réduisent cette dette de collaboration et n'ont aucune incidence sur le compte de résultat consolidé.

Variations du passif de contrat relatif à l'accord monalizumab (en milliers d'euros) :

(en milliers d'euros)	Total
Au 31 décembre 2019	62 657
Reconnaissance en compte de résultat pour l'exercice 2020	(33 620)
Transfert vers la / (depuis la) dette sur collaboration	(2 465)
Au 31 décembre 2020	26 572
Au 31 décembre 2020	26 572
Reconnaissance en compte de résultat pour l'exercice 2021	(7 497)
Transfert vers la / (depuis la) dette sur collaboration	1 084
Au 31 décembre 2021	20 159

Variations de la dette sur collaboration relative à l'accord monalizumab (en milliers d'euros) :

(en milliers d'euros)	Total
Au 31 décembre 2019	21 304
Augmentation(1)	46 320
Diminution	(20 938)
Au 31 décembre 2020	46 686
Au 31 décembre 2020	46 686
Augmentation	4 262
Diminution	(10 534)
Au 31 décembre 2021	40 415

(1) Dont 41 227 milliers d'euros (50 000 milliers de dollars) relatif à l'engagement de collaboration suite au paiement d'étape lié traitement du premier patient dans l'essai de Phase 3 évaluant monalizumab.

b) Revenu lié à l'accord avec AstraZeneca sur IPH5201

La Société a déterminé que l'accord de collaboration et d'option IPH5201 AstraZeneca est un contrat exécutoire en vertu de la norme IFRS 15, car le paiement initial n'est pas remboursable et AstraZeneca subira donc une perte importante s'il n'exerce pas son option sous licence. La Société a considéré que le prix d'exercice de l'option octroyée à AstraZeneca pour une licence exclusive est une contrepartie variable.

La Société a identifié les obligations suivantes dans le cadre de l'accord de collaboration et d'options IPH5201 signé avec AstraZeneca : (1) une option pour une licence exclusive liée à IPH5201 combinée à la performance des services rendus par la Société au titre des études précliniques et (2) la performance des services de recherche et développement rendus par la Société conformément au plan de développement défini pour les études cliniques.

La Société a déterminé que l'option et la performance des services de recherche et développement rendus au titre des études précliniques était distincte de la performance des services de recherche et développement rendus conformément au plan de développement défini pour les études cliniques dans la mesure où les services rendus en phase clinique pourraient être réalisés (en propre ou non) par AstraZeneca et qu'ils ne transforment pas significativement la propriété intellectuelle sous-jacente à la licence. Ainsi, l'option et la performance des services de recherche et développement en phase préclinique sont combinées en une obligation de performance commune, distincte des services de recherche et développement en phase préclinique. Cette obligation de performance était intégralement dénouée au 31 décembre 2020, la Société n'intervenant plus dans le plan de développement préclinique relatif à IPH5201, suite au lancement du premier essai clinique de Phase 1 évaluant IPH5201 par AstraZeneca en mars 2020, et le transfert à AstraZeneca en

2020 par la Société de toutes les expertises propriétaires critiques liées à IPH5201. Le passif de contrat relatif à l'accord IPH5201 est ainsi intégralement reconnu depuis le 31 décembre 2020.

Le prix de transaction a été initialement estimé au paiement initial de 50 000 milliers de dollars (reçu en octobre 2018 pour 26 000 milliers de dollars et en janvier 2019 pour 24 000 milliers de dollars) auquel est venu s'ajouter en cours d'exercice 2020 un paiement d'étape de 5 millions de dollars (réceptionné en juin 2020) suite au dosage du premier patient dans le premier essai de Phase I évaluant IPH5201. A cela s'ajoute le financement des travaux de recherche et développement liés aux études précliniques.

Le prix d'exercice de l'option et les paiements d'étapes ultérieurs sont exclus du prix de la transaction en raison de leur incertitude liés aux résultats des études cliniques. De même, le financement des travaux de recherche et développement liés aux études cliniques est exclu également du prix de la transaction.

L'obligation de performance est considérée comme satisfaite au fil du temps car la propriété intellectuelle en cours de développement n'a pas d'autre utilisation pour la société, car il s'agit d'une licence exclusive et que la société a un droit exécutoire au paiement concernant les services de recherche et développement terminés.

La société utilise la méthode fondée sur les jalons internes et comptabilisé le prix de la transaction en revenu au fur et à mesure de la réalisation des coûts des études précliniques.

Variations du passif de contrat relatif à l'accord IPH5201 (en milliers d'euros) :

(en milliers d'euros)	Total
Au 31 décembre 2019	9 053
Hausse du passif de contrat résultant du milestone de 5m\$ relatif au dosage du premier patient de phase I	4 365
Reconnaissance en compte de résultat pour l'exercice 2020	(13 418)
31 décembre 2020	—

c) Revenus liés à la collaboration et à l'accord d'option liés à quatre molécules précliniques

La Société a déterminé que l'option d'acquiescer une licence exclusive confère à AstraZeneca un droit important qu'elle ne recevrait pas sans conclure ce contrat. La Société comptabilisera les revenus lorsque ces biens ou services futurs seront transférés ou lorsque l'option expirera. Ainsi, le paiement initial est comptabilisé en passif de contrat pour un montant de 17 400 milliers d'euros au 31 décembre 2021.

d) Reconnaissance des revenus relatifs à l'accord avdoralimab conclu avec AstraZeneca

La Société constate des produits au fur et à mesure que des frais de recherche et développement sont engagés (voir la note 1 pour la description de l'accord).

e) Tableau de variation des passifs de contrat

Les variations des passifs de contrats sont présentées dans le tableau ci-dessous (en milliers d'euros) :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2020	Reconnu en compte de résultat	Encaissements et autres augmentations	Transféré en dette sur collaboration	31 décembre 2021
Monalizumab	26 572	(7 497)	—	1 084	20 159
Preclinical molécules	17 400	—	—	—	17 400
Autres	—	—	353	—	353
Total	43 973	(7 497)	353	1 084	37 913

(en milliers d'euros)	31 décembre 2019	Reconnu en compte de résultat	Encaissements	Transféré en dette sur collaboration	31 décembre 2020
Monalizumab	62 657	(33 620)	—	(2 465)	26 572
IPH5201	9 054	(13 418)	4 365	—	—
Preclinical molécules	17 400	—	—	—	17 400
Total	89 112	(47 038)	4 365	(2 465)	43 973

13.2 Financements publics de dépenses de recherche

La Société reçoit des aides de l'Etat français, de l'Union européenne et des collectivités publiques locales françaises qui sont comptabilisés en produits opérationnels. Ces financements publics sont de plusieurs formes :

- Subventions d'exploitation ; et
- Crédits d'impôt recherche.

Le montant des subventions d'exploitation et du crédit d'impôt recherche présentés au compte de résultat, en produits opérationnels sur la ligne « Financements publics de dépenses de recherche » s'analyse comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Crédit d'impôt recherche	10 310	13 084
Subventions (1)	2 281	534
Revenus des accords de collaboration et de licence	12 591	13 618

(1) Le 6 juillet 2021, la Société a annoncé que l'essai clinique indépendant de Phase 2 nommé FORCE (FOR COVID-19 Elimination), évaluant la tolérance et l'efficacité d'avdoralimab chez les patients atteints d'une pneumonie sévère due au COVID-19, n'a atteint ses objectifs principaux dans aucune des trois cohortes de l'étude. Ces résultats traduisent l'échec technico-commercial du projet. Ainsi, la Société considère au 31 décembre 2021 que l'ensemble des tranches d'avance remboursable perçues et restant à percevoir au 31 décembre 2021 d'un montant de 1 988 milliers d'euros comme non remboursable conformément aux termes précisés dans le contrat, au vu de l'échec technico-commercial du projet. Ce montant a été traité en tant que produit de subvention publique. Ce montant est décomposé entre le versement initial de 1 360 milliers d'euros et un montant restant à percevoir de 628 milliers au 31 décembre 2021. Pour rappel, le versement initial avait été réceptionné suite à la signature du contrat de financement BPI en août 2020. Ce contrat de financement a été signé dans le cadre du programme mis en place par le gouvernement Français pour aider au développement de solution thérapeutique avec une visée préventive ou curative contre la COVID-19.

14. Charges opérationnelles courantes

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021			31 décembre 2020 (1)		
	R&D	G&A	Total	R&D	G&A	Total
Sous-traitance ⁽²⁾	(24 189)	(101)	(24 290)	(19 866)	4	(19 862)
Achats consommés de matières, produits et fournitures	(2 533)	(532)	(3 065)	(3 590)	32	(3 558)
Charges de personnel autres que les paiements en actions	(14 859)	(8 616)	(23 475)	(13 825)	(6 611)	(20 436)
Paiements en actions	(349)	(2 267)	(2 617)	(836)	(1 639)	(2 475)
<i>Charges de personnel</i>	<i>(15 208)</i>	<i>(10 883)</i>	<i>(26 092)</i>	<i>(14 661)</i>	<i>(8 250)</i>	<i>(22 911)</i>
Honoraires non scientifiques ⁽³⁾	(161)	(5 108)	(5 269)	(342)	(4 441)	(4 783)
Locations, maintenance et charges d'entretien	(260)	(1 754)	(2 014)	(559)	(1 605)	(2 164)
Frais de déplacements	(103)	(170)	(273)	(146)	(138)	(284)
Marketing, communication et relations publiques	(79)	(393)	(472)	(96)	(408)	(504)
Honoraires scientifiques ⁽⁴⁾	(288)	—	(288)	(962)	—	(962)
Autres achats et charges externes	(30)	(2 395)	(2 425)	(46)	(2 007)	(2 053)
Amortissements et dépréciations	(3 153)	(1 416)	(4 569)	(8 231)	(1 154)	(9 385)
Frais de propriété intellectuelle	(1 279)	(305)	(1 584)	(877)	(393)	(1 270)
Autres produits et charges, nets	279	(2 467)	(2 188)	(332)	(626)	(958)
Total charges opérationnelles	(47 004)	(25 524)	(72 528)	(49 708)	(18 986)	(68 694)

- (1) Les éléments relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2020 ont été retraités pour tenir compte de l'impact du classement des activités de Lumoxiti en tant qu'activités abandonnées en 2021 (cf note 17).
- (2) 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.) à des tiers. Les coûts associés sont comptabilisés dans la sous-traitance sur la base de la facturation des prestataires.
- (3) 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.
- (4) Les honoraires de conseils scientifiques, médicaux et réglementaires se rapportent aux services de consultants auxquels la Société fait appel pour ses activités de R&D.

Le tableau ci-dessous détaille par cabinet d'audit les honoraires au titre de l'exercice 2021 et 2020.

(en milliers d'euros)						
	31 décembre 2021			31 décembre 2020 (1)		
	Odycé - Nexia	Deloitte & Associés	Total	Odycé - Nexia	Deloitte & Associés	Total
Audit Légal	186	702	888	158	684	842
SACC(1)	2	78	80	2	115	117
Total	188	780	968	160	799	959

- * SACC : Services Autres que la Certification des Comptes : ces honoraires correspondent à des prestations de services liées à la production d'attestations portant sur la déclaration de dépenses dans le cadre d'octroi de subventions, d'un rapport de vérification des informations sociales, environnementales et sociétales, de rapports spéciaux dans le cadre d'opérations sur le capital d'Innate Pharma.

Charges de personnel autres que les paiements en action

Le poste s'élève respectivement à 23 475 milliers d'euros et 20 436 milliers d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2021 et 2020. Ces éléments n'intègrent pas les charges de personnel en lien avec l'activité abandonnée Lumoxiti² (cf note 17). Le Groupe employait 214 personnes au 31 décembre 2021, contre 237 au 31 décembre 2020.

² Les charges de personnel autres que les paiements en actions relatives à l'activité abandonnée Lumoxiti s'élèvent respectivement à 2 242 milliers d'euros au 31 décembre 2021 et 5 033 milliers d'euros au 31 décembre 2020.

Amortissements et dépréciations

Le poste se compose essentiellement de l'amortissement des actifs incorporels monalizumab (acquis auprès de Novo Nordisk), anti-CD39 (acquis auprès d'Orega Biotech) (voir Note 6) pour les exercices clos les 31 décembre 2021 et 2020.

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. Résultat financier (net)

Les produits et charges financiers s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Produits sur actifs financiers	327	564
Variation de juste valeur des actifs financiers	1 177	313
Gains de change	4 839	3 978
Autres produits financiers	—	—
Produits financiers	6 344	4 855
Pertes de change	(3 591)	(5 557)
Variation de juste valeur des actifs financiers	(95)	(865)
Intérêts nets payés sur les emprunts	(312)	(341)
Autres charges financières	—	—
Charges financières	(3 997)	(6 763)
Résultat financier net	2 347	(1 908)

Pour les exercices 2020 et 2021, les gains et pertes de change résultent essentiellement des fortes variations des taux de changes euros / dollars.

Les pertes latentes sur actifs financiers sont relatives à des instruments non cotés dont la juste valeur est déterminée selon des méthodes de niveau 2.

16. Impôts sur les bénéfices

Compte tenu de son stade de développement, il apparaît peu probable que des bénéfices fiscaux soient à moyen court terme imputés sur les pertes reportables de la Société. En ce sens, les actifs d'impôts différés sont reconnus à hauteur des passifs d'impôts différés. Les différences temporaires principales sont liées aux locations financement, aux provisions pour engagements de retraites et aux pertes fiscales reportables

Au 31 décembre 2021, et selon la législation en vigueur, Innate Pharma S.A dispose de déficits fiscaux indéfiniment reportables pour un montant total cumulé de 392 359 milliers d'euros au 31 décembre 2021 (339 274 milliers d'euros au 31 décembre 2020). Au 31 décembre 2021, et selon la législation en vigueur aux États-Unis, Innate Inc dispose de déficits fiscaux d'un montant cumulé de 14 198 milliers d'euros ou 16 081 milliers de dollars (11 955 milliers d'euros ou 14 670 milliers de dollars au 31 décembre 2020).

Preuve d'impôt

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Résultat avant impôt	(52 809)	(63 984)
Taux d'imposition statutaire	26,50%	28,00%
Produit d'impôt théorique	13 994	17 916
<i>Augmentations / Diminution de la charge d'impôt provenant de :</i>		
Différences de taux d'imposition	62	128
Crédit d'impôt recherche et CICE	3 091	3 961
Provision indemnités de départ à la retraite	39	(117)
Palements en actions	(694)	(693)
Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients	(3 313)	8 824
Impôts différés actifs relatifs aux pertes fiscales et aux autres différences temporaires non comptabilisés	(14 433)	(15 746)
Impact liés à des opérations de fusion intra-groupe	—	(16 288)
Impact lié à la levée d'option de crédit-bail immobilier	—	(1 103)
Autres différences	1 254	3 118
Produit / (Charge) d'impôt réel (a)	—	—
Taux d'imposition réel	0,00%	0,00%
Produit / (Charge) d'impôt différé (b)	—	—
Produit / (Charge) d'impôt réel (a) + (b)	—	—

17. Activités abandonnées

En décembre 2020, la Société a annoncé qu'elle ne poursuivra pas les activités de commercialisation de Lumoxiti aux Etats-Unis et en Europe et son intention de retourner les droits commerciaux liés à AstraZeneca. Conformément à l'accord signé en 2018, les sociétés ont développé un plan de transition courant 2021. Ainsi un accord de résiliation et de transition a été discuté et exécuté, avec effet au 30 juin 2021, résiliant l'accord Lumoxiti ainsi que les accords liés à Lumoxiti (y compris l'accord de fourniture, l'accord de qualité et d'autres accords connexes) et organisant le transfert de l'autorisation de mise sur le marché américain et la distribution de Lumoxiti à AstraZeneca. En vertu de l'accord de résiliation et de transition, Innate et AstraZeneca ont notifié à la FDA que l'autorisation de mise sur le marché américain devrait être transférée à AstraZeneca. AstraZeneca a remboursé Innate pour tous les coûts et dépenses liés à Lumoxiti et a bénéficié des ventes nettes

Consécutivement, les activités liées à Lumoxiti sont présentées en tant qu'activité abandonnée à compter du 1er octobre 2021.

Dans le cadre de la communication de ses résultats annuels 2020, la Société avait communiqué sur un passif éventuel estimé à un maximum de 12,8 millions de dollars dans ses états financiers consolidés, lié au partage de certains coûts de fabrication. Dans le cadre de l'accord de résiliation et de transition, Innate et AstraZeneca ont convenu de partager les coûts de fabrication, et Innate paiera 6,2 millions de dollars le 30 avril 2022. Ce montant de 6,2 millions de dollars (5,5 millions d'euros) a été comptabilisée en tant que dette opérationnelle au 31 décembre 2021 (cf note 8).

a) Performance financière

En milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Revenus des accords de collaboration et de licence	926	—
Ventes	874	678
Produits opérationnels	1 800	678
Recherche et développement	(624)	(8 905)
Frais généraux	(8 507)	(12 260)
Charges opérationnelles courantes nettes	(9 131)	(21 165)
Produit (charge) net(te) provenant d'accords de distribution	—	861
Résultat opérationnel courant	(7 331)	(19 626)
Dépréciation des actifs incorporels	—	(43 529)
Résultat opérationnel	(7 331)	(63 155)
Produits financiers	—	—
Charges financières	—	—
Résultat financier (net)	—	—
Résultat avant impôts sur le résultat	(7 331)	(63 155)
Charge d'impôt sur le résultat	—	—
Résultat net des activités abandonnées	(7 331)	(63 155)

b) Flux de trésorerie

En milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	(3 552)	(22 391)
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements	—	(6 620)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	—	—
Flux de trésorerie nets des activités abandonnées	(3 552)	(29 011)

18. Engagements, passifs éventuels et litiges**a) Engagements****Engagements auprès de diverses CMO**

Au 31 décembre 2021, la Société a souscrit des engagements d'achats non annulables d'un montant total de 7 134 millions d'euros auprès de plusieurs CMO.

b) Passifs éventuels et 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.

c) Provisions

Au 31 décembre 2021, le poste s'élève à 900 milliers d'euros (897 milliers d'euros au 31 décembre 2020).

Au 31 décembre 2021 elles se composent principalement de provisions pour départs salariés et de la contribution patronale au titre des attributions des instruments de capitaux propres aux salariés.

Conformément à IFRS 2, lorsqu'une entreprise décide de remettre à ses salariés des actions rachetées sur le marché, elle doit donc comptabiliser une provision dès la décision d'attribution des actions gratuites qui sont à étaler sur la période d'acquisition des droits lorsque le plan conditionne des actions aux salariés à leur présence dans l'entreprise à l'issue du plan.

19. Transactions avec les parties liées

Les rémunérations présentées ci-après, octroyées aux membres du Comité exécutif de la Société, ont été comptabilisées en charges au cours des exercices présentés :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Salaires et autres avantages à court terme	3 456	3 131
Cotisations de retraite complémentaire	11	—
Paievements en action	2 067	1 363
Rémunérations des membres du directoire et d'autres membres executifs	5 534	4 494

Au 31 décembre 2021, deux des membres du Comité exécutif étaient également membres du directoire.

Les montants payés au titre des salaires et autres avantages à court terme correspondent aux montants effectivement versés durant l'année calendaire à laquelle ils se rapportent.

Les modalités d'évaluation de l'avantage relatif à des paiements fondés sur des actions sont présentées en Note 11.b.

Membres du Conseil de surveillance

La Société a comptabilisé une provision de 338 milliers d'euros pour les jetons de présence relatifs à l'exercice 2021 qui ont été versés au cours du premier trimestre 2022. Ce montant inclut la rémunération du Président du Conseil de surveillance.

Parties liées

Novo Nordisk A/S est actionnaire et a conclu avec la Société trois contrats de licence sur les candidat-médicaments lirilumab, monalizumab et avdoralimab. En vertu des dispositions contractuelles, la Société versera des paiements d'étapes ainsi que des royalties sur vente de ces candidat-médicaments.

Au 31 décembre 2021 et 2020, respectivement, la société n'avait aucune dette comptabilisée envers Novo Nordisk A/S.

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, avdoralimab, IPH5201 et molécules précliniques) et par un contrat de résiliation et de transition relatif aux droits du médicament Lumoxiti. Les paiements entre les deux sociétés ainsi que les dettes et créances au 31 décembre 2021 se présentent ainsi ;

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	
	Paielements	Bilan
Encaissements (AstraZeneca envers Innate Pharma) / Créances	5 317	988
Paielements (Innate Pharma envers AstraZeneca) / Dettes	(13 030)	(9 522)
Total	(7 713)	(8 534)

BPI est membre du conseil d'administration et a consenti à la Société un prêt (PTZI) et une avance remboursable sans intérêts. Le prêt (PTZI) est intégralement remboursé au 31 décembre 2021. Concernant l'avance remboursable, celle-ci est considérée comme non-remboursable par la Société au 31 décembre 2021 conformément aux termes précisés dans le contrat de financement signé avec BPI en août 2020, au vu de l'échec technico-commercial du projet, eu égard des résultats de l'essai de Phase 2 "Force" évaluant avdoralimab dans la COVID-19, publiés le 6 juillet 2021 (cf note 9 et 13.2).

Hervé Brailly est Président du Conseil de surveillance de la Société et a été membre du Comité stratégique de Mi-mAbs jusqu'en décembre 2021. Mi-mAbs est une société avec laquelle la Société a conclu le 2 février 2021 un contrat cadre de prestation de services pour la fourniture par Mi-mAbs de services dans le cadre de la génération d'anticorps monoclonaux, la production d'anticorps monoclonaux ou d'anticorps conjugués, ou de la caractérisation pharmacologique in vitro ou in vivo de potentiels candidats médicaments appartenant à la Société. Le montant maximal des sommes versées par la Société au titre de ce contrat est plafonné à 600 milliers d'euros. Le contrat a été initialement conclu le 2 février 2021, avec effet rétroactif, pour une durée d'un an, du 1er janvier 2021 au 31 décembre 2021. Celui-ci a été renouvelé le 17 décembre 2021 pour une durée d'un an à compter du 1er janvier 2022. Un avenant du 23 mars 2022 a modifié le montant maximum du contrat, pour le plafonner à un 1,0 million d'euros pour la totalité de la durée du contrat (soit 2021 et 2022).

Filiales

La Société est liée à sa filiale Innate Pharma Inc. par des contrats de gestion des relations intra-groupe. Ces relations sont réalisées à des conditions normales de marché.

20. Résultat par action

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 l'exercice.

	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Résultat de la période (en milliers d'euros)	(52 809)	(63 984)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	79 542 627	78 934 960
Résultat de base par action (€ par action)	(0,66)	(0,81)

Les instruments donnant droit au capital de façon différée (BSAs, BSAAR, AGAs and AGAPs) sont considérés comme anti-dilutifs car ils induisent une augmentation du résultat par action (2 166 829 instruments en 2021 et 1 564 662 instruments en 2020). Ces instruments sont présentés de manière détaillée en note 11.

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.

	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Résultat de la période (en milliers d'euros)	(52 809)	(63 984)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	79 542 627	78 934 960
Ajustement pour effet dilutif des bons, options de souscription d'actions et actions gratuites	—	—
Résultat dilué par action (€ par action)	(0,66)	(0,81)

21. Evènements postérieurs à la clôture

Le 16 mars 2022, la société a reçu un avis de vérification de comptabilité de l'administration fiscale française portant sur les exercices 2019 et 2020 ainsi que sur le crédit d'impôt recherche et l'exactitude de son calcul pour les exercices 2018 à 2020. A la date d'arrêté des comptes la Société, le contrôle n'avait pas été démarré par l'administration et la Société n'a pas identifié de risques spécifiques. Le risque concernant les contrôles fiscaux et notamment les contrôles liés au calcul du crédit impôt recherche et son exactitude par l'administration est abordé déjà dans la section [3.4.1](#) du présent document.

Entre le 31 décembre 2021, date de clôture de l'exercice, et le 23 mars 2022, date d'arrêté des comptes par le Directoire, sont survenues les opérations militaires en Ukraine qui ont commencé le 24 février 2022 et les sanctions prises contre la Russie par de nombreux Etats ayant des incidences sur l'activité de nombreux groupes internationaux et qui auront une incidence sur l'économie mondiale. A la date d'arrêté des comptes du 23 mars 2022, les impacts potentiels de cette crise, en général et plus spécifiquement sur l'activité et le financement de la Société sont inconnus. La Société suit attentivement l'évolution de la situation et examine les mesures appropriées à mettre en place. Il n'y a pas d'impact sur les états financiers au 31 décembre 2021.

18.2 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDES POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2021

INNATE PHARMA

Société anonyme

117, avenue de Luminy

13009 Marseille

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Exercice clos le 31 décembre 2021

A l'Assemblée générale de la société INNATE PHARMA,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos Assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société INNATE PHARMA relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2021, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au Comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le code de commerce et par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes, sur la période du 1er janvier 2021 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n°537/2014.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes de cet exercice. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

C'est dans ce contexte complexe et évolutif que, en application des dispositions des articles L.823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes consolidés pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes consolidés pris isolément

Présentation et évaluation des droits Lumoxiti en activités abandonnées <i>(Voir notes 1, 2v et 17 de l'annexe aux comptes consolidés au 31 décembre 2021)</i>	
En décembre 2020, la Société a annoncé qu'elle retournait à AstraZeneca les droits commerciaux de Lumoxiti (moxetumomab pasudotox-tdfk) aux Etats-Unis et en Europe. Innate Pharma avait pris en licence les droits commerciaux de Lumoxiti aux Etats-Unis et en Europe auprès d'AstraZeneca en octobre 2018. Conformément à l'accord signé en 2018, les sociétés ont développé un plan de transition courant 2021. Ainsi un accord de résiliation et de transition a été signé, avec effet au 30 juin 2021, résiliant l'accord Lumoxiti ainsi que les accords liés à Lumoxiti (y compris l'accord de fourniture, l'accord de qualité et d'autres accords connexes) et organisant le transfert de l'autorisation de mise sur le marché américain et la distribution de Lumoxiti à AstraZeneca à partir du 1er octobre 2021. L'autorisation de mise sur le marché a été effectivement transférée à AstraZeneca par la FDA le 8 février 2022. AstraZeneca a remboursé Innate de tous les coûts et dépenses liés à Lumoxiti et a bénéficié des ventes nettes. Dans le cadre de la communication de ses résultats annuels 2020, la Société avait communiqué sur un passif éventuel estimé à un maximum de 12,8 millions d'euros dans ses états financiers consolidés, lié au partage de certains coûts de fabrication. Dans le cadre de l'accord de résiliation et de transition, les parties ont convenu de partager ces coûts de fabrication, et Innate paiera 6,2 millions de dollars (5,5 millions d'euros convertis au 31 décembre 2021) le 30 avril 2022. Consécutivement à l'accord de résiliation et de transition signé en 2021, les activités Lumoxiti sont présentées en tant qu'activités abandonnées au 31 décembre 2021. Compte tenu de l'importance des droits commerciaux de Lumoxiti dans les comptes consolidés et de la part de jugement nécessaire au recensement et à l'évaluation de l'intégralité des flux et impacts liés à l'accord de résiliation et de transition exécuté (y compris l'accord de fourniture, l'accord de qualité et d'autres accords connexes), nous avons estimé que l'évaluation, l'exhaustivité, ainsi que la présentation des activités abandonnées de Lumoxiti étaient un point clé de l'audit.	Nos procédures d'audit ont consisté notamment à : Revoir les accords et amendements historiques conclus entre Innate Pharma et AstraZeneca afin d'identifier l'ensemble des opérations relatives à l'accord de résiliation et de transition ; Apprécier le caractère approprié de l'application d'IFRS5 à cette transaction ; Rapprocher les données issues de la comptabilité analytique avec la comptabilité générale afin de confirmer l'exhaustivité et la validité des opérations identifiées en activités abandonnées ; Nous avons enfin examiné au regard des dispositions de la norme IFRS 5 la présentation de l'ensemble des éléments constitutifs du tableau de flux de trésorerie et du résultat net après impôt des activités de Lumoxiti, en résultat et flux de trésorerie des activités abandonnées. Nous avons à ce titre apprécié le caractère approprié des informations fournies dans la note 17 des comptes consolidés.

Revenus des accords de collaboration et de recherche - Contrats avec AstraZeneca relatifs à monalizumab (Voir notes 1, 2p, 2w, et 13 de l'annexe aux comptes consolidés au 31 décembre 2021)	
La Société a comptabilisé, au titre de l'exercice 2021, des produits s'élevant à 7,5 millions d'euros et représentant 30,4% des produits opérationnels, ainsi qu'un passif de contrat de 40 millions d'euros suite aux accords de collaboration monalizumab signés avec AstraZeneca. Innate Pharma a conclu en avril 2015 avec AstraZeneca un accord de co-développement et de commercialisation du produit monalizumab, en vertu duquel la Société est responsable de la réalisation de plusieurs études de phase I/II et s'est engagée à en supporter les coûts. De plus, Innate Pharma a conclu le 22 octobre 2018 un accord multi-termes avec AstraZeneca, qui accorde notamment à Innate Pharma l'intégralité des droits en oncologie du produit monalizumab, étendant ainsi l'accord d'avril 2015. Innate Pharma a reçu, dans le cadre de l'accord initial d'avril 2015, un versement d'avance de 250 millions de dollars US le 30 juin 2015. Par ailleurs, la Société a reçu un montant de 100 millions de dollars US en janvier 2019. Ces versements ont pour objet de rémunérer les services rendus par la Société sur la durée des études. Le 26 septembre 2019, la Société a annoncé qu'AstraZeneca a décidé de tester monalizumab dans un essai clinique randomisé de Phase III qui évaluera la combinaison de monalizumab avec cetuximab chez des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en rechute ou métastatique. Cet essai sera cofinancé par les deux partenaires. Son démarrage a eu lieu en Octobre 2020. Le traitement du premier patient dans cet essai a déclenché un paiement d'étape de 50 millions de dollars US d'AstraZeneca à Innate Pharma. La Société est éligible à un paiement d'étape additionnel de 50 millions de dollars après une analyse intermédiaire démontrant que la combinaison atteint un seuil prédéfini d'activité clinique. Pour déterminer le traitement comptable de la transaction, la Société a conclu que la phase III ne constituait pas une obligation de performance distincte de la réalisation des études de phase I/II. Cette obligation de performance unique a été considérée comme satisfaite au fil du temps. Par conséquent, la Société comptabilise le prix de la transaction en passif de contrat (produits constatés d'avance), puis en produits opérationnels dans le temps, sur la base de la réalisation de travaux de R&D, selon la méthode d'entrée (coûts encourus), au prorata de l'avancement des coûts engagés. L'analyse des engagements prévus dans l'accord de collaboration, afin de déterminer les différentes obligations de performance, et la mesure de l'avancement des études par rapport aux budgets estimés par la direction, qui sous-tendent les modalités de comptabilisation en produits opérationnels, sont complexes et nécessitent des jugements importants. Dans ce contexte, la comptabilisation des revenus des accords de collaboration et de recherche avec AstraZeneca relatifs à monalizumab constitue un point clé de l'audit.	Nos procédures d'audit ont consisté notamment à : - Evaluer la conception et la mise en œuvre des contrôles réalisés par la société sur la comptabilisation du contrat AstraZeneca, - Prendre connaissance des accords et amendements conclus entre Innate Pharma et AstraZeneca afin : - o d'apprécier la conformité à la norme IFRS 15 - Produits des activités ordinaires tirés de contrats conclus avec des clients de la méthode de comptabilisation en produits des montants reçus d'Astra Zeneca à l'avancement sur la base des dépenses supportées ; - o d'évaluer si le traitement comptable retenu par la direction tient compte de tous les faits et éléments pertinents inclus dans l'accord et les amendements. - Apprécier le caractère approprié des dépenses encourues (y compris leur allocation à la bonne étude) et prévisionnelles prises en compte pour mesurer l'avancement des études. Nos travaux ont consisté notamment à remonter à la preuve de facturation des coûts reconnus et à vérifier les hypothèses (taux d'équivalent temps pleins, taux de frais généraux et administratifs, ...) appliquées au calcul des coûts de sous-traitance clinique. - Evaluer la fiabilité du taux d'avancement retenu, en lien avec les éléments contractuels, et recalculé la part du revenu comptabilisé en produits opérationnels et la part enregistrée en passifs de contrat, ou en dette de collaboration.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion du Directoire.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

Format de présentation des comptes consolidés destinés à être inclus dans le rapport financier annuel

Nous avons également procédé, conformément à la norme d'exercice professionnel sur les diligences du commissaire aux comptes relatives aux comptes annuels et consolidés présentés selon le format d'information électronique unique européen, à la vérification du respect de ce format défini par le règlement européen délégué n° 2019/815 du 17 décembre 2018 dans la présentation des comptes consolidés destinés à être inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L. 451-1-2 du code monétaire et financier, établis sous la responsabilité du président du Directoire. S'agissant de comptes consolidés, nos diligences comprennent la vérification de la conformité du balisage de ces comptes au format défini par le règlement précité.

Sur la base de nos travaux, nous concluons que la présentation des comptes consolidés destinés à être inclus dans le rapport financier annuel respecte, dans tous ses aspects significatifs, le format d'information électronique unique européen.

Il ne nous appartient pas de vérifier que les comptes annuels qui seront effectivement inclus par votre société dans le rapport financier annuel déposé auprès de l'AMF correspondent à ceux sur lesquels nous avons réalisé nos travaux.

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société INNATE PHARMA par l'Assemblée générale du 29 juin 2000 pour le cabinet Odycé Nexia SAS (anciennement Audit Conseil Expertise SAS), membre de Nexia International et du 27 mars 2014 pour le cabinet Deloitte et Associés.

Au 31 décembre 2021, le cabinet Odycé Nexia SAS, membre de Nexia International était dans la 22ème année de sa mission sans interruption et le cabinet Deloitte et Associés dans la 8ème année, dont respectivement 16 et 8 années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au Comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le Directoire.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;
- concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons au Comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au Comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au Comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L.822-10 à L.822-14 du code de commerce et dans le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le Comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

A Marseille et Paris-La Défense, le 1^{er} avril 2022

Les commissaires aux comptes

Odyce Nexia SAS

Deloitte & Associés

Membre de Nexia International

Guy CASTINEL

Stéphane MENARD

18.3 COMPTES ANNUELS DE LA SOCIETE INNATE PHARMA S.A AUX 31 DÉCEMBRE 2021

Bilan (en milliers d'euros, normes françaises)

En milliers d'euros	Note	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Actif			
Actif immobilisé			
Immobilisations incorporelles	3	44 196	46 242
Constructions	4	490	492
Installations techniques, matériel et outillage	4	3 510	3 826
Autres immobilisations corporelles	4	695	847
Immobilisations financières	5	39 456	38 670
Total actif immobilisé		88 347	90 077
Actif circulant			
Clients et comptes rattachés	6	1 342	10 735
Autres créances	7	44 808	33 399
Valeurs mobilières de placement	8	14 745	13 609
Disponibilités	8	102 781	134 936
Total actif circulant		163 676	192 679
Comptes de régularisation			
Charges constatées d'avances	9	2 389	6 305
Total comptes de régularisation		2 389	6 305
Total de l'actif		254 412	289 061
Passif			
Capitaux propres			
Capital	10	3 978	3 950
Prime d'émission	10	344 927	344 455
Report à nouveau		(221 355)	(103 141)
Résultat de l'exercice		(42 295)	(119 269)
Provisions règlementées	12	1 328	1 164
Total capitaux propres		86 583	127 159
Passif non courant			
Provisions pour risques et charges	12	825	822
Pensions et obligations similaires	12	2 975	4 177
Total provisions pour risques et charges		3 800	4 999
Dettes			
Emprunts et dettes	13	43 422	15 461
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	14	18 938	22 007
Dettes fiscales et sociales	15	6 325	6 776
Autres dettes	14	6 070	458
Produits constatés d'avance	16	89 275	112 202
Total des dettes		164 030	156 904
Total du passif		254 412	289 061

Compte de résultat (en milliers d'euros, normes françaises)

En milliers d'euros	Note	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Chiffre d'affaires provenant des accords de collaboration	17	29 693	22 700
Subventions d'exploitation	11	260	534
Reprises sur amortissements, provisions, transfert de charges		1 098	456
Autres produits		382	1 454
Total des produits d'exploitation		31 434	25 144
Achats de matières premières et autres approvisionnements	18	(3 413)	(3 607)
Autres achats et charges externes	19	(52 791)	(36 504)
Impôts taxes et versements assimilés	20	(828)	(511)
Salaires et traitements	21	(14 604)	(13 897)
Charges sociales	21	(6 999)	(6 480)
Dotations aux amortissements et provisions sur immobilisations	22	(3 461)	(8 460)
Dotations aux provisions pour risques et charges	12	(773)	(1 329)
Autres charges		(615)	(1 588)
Total des charges d'exploitation		(83 484)	(72 376)
Résultat d'exploitation		(52 050)	(47 232)
Produits / (charges) financiers, nets	23	5 053	(85 102)
Résultat courant avant impôt		(46 997)	(132 334)
Produits / (charges) exceptionnels, nets	24	(5 641)	(19)
Crédit d'impôt recherche	25	10 343	13 084
Impôt sur les sociétés	25	—	—
Résultat de l'exercice		(42 295)	(119 269)

Tableau des flux de trésorerie (en milliers d'euros, normes françaises)

En milliers d'euros	Note	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Flux de trésorerie liés à l'activité			
Résultat comptable		(42 295)	(119 269)
<i>Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité :</i>			
Amortissements et dépréciation d'immobilisations	22	3 461	8 460
Dotations / (reprises) sur provisions et amortissements dérogatoires	12	21	11 380
Dépréciations / (reprises), écarts de change et intérêts courus sur actifs financiers et immobilisations financières	4,5,12	(223)	525
(Plus) / moins-values sur cession et mises en rebut d'actifs		4	9
Produits sur actifs et autres actifs financiers	23	(466)	(1 046)
Autres éléments sans effet de trésorerie			71 996
Marge brute d'autofinancement		(39 498)	(27 945)
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité		(18 936)	(5 357)
Flux de trésorerie généré par l'activité		(58 434)	(33 302)
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement			
Acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	3,4	(948)	(4 804)
Acquisition ou cession nette d'actifs financiers	5	—	(24 716)
Augmentation des créances sur participations	5	(508)	—
Produits sur actifs et autres actifs financiers	23	411	1 046
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement		(1 045)	(28 474)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement			
Produits de l'exercice ou de la souscription d'instruments de capitaux propres	10	499	47
Augmentation de capital	10	—	—
Remboursements d'emprunts	13	(1 367)	(1 493)
Encaissement nouveaux emprunts	13	29 328	1 360
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement		28 460	(86)
Variation de la trésorerie		(31 019)	(61 862)
Trésorerie à l'ouverture		148 545	210 407
Trésorerie à la clôture		117 526	148 545
Dont :			
Disponibilités		102 781	134 936
Valeurs mobilières de placement		14 745	13 609
Total de la trésorerie à la clôture		117 526	148 545

(en milliers d'euros)	Note	2021	2020	Variation
Clients et comptes rattachés et charges constatées d'avance	6,7,9	48 540	50 439	1 900
Produits constatés d'avance	16	(89 275)	(112 202)	(22 928)
Dettes opérationnelles	14,15	(31 333) ⁽¹⁾	(29 241) ⁽²⁾	2 092
Variation du besoin en fonds de roulement		(72 068)	(91 004)	(18 936)

(1) Les dettes opérationnelles se composent au 31 décembre 2021 de dettes fournisseurs hors dettes sur immobilisations soit 18,9 millions d'euros, de dettes fiscales et sociales pour 6,8 millions d'euros et d'autres dettes pour 5,6 million d'euros.

(2) Les dettes opérationnelles se composent au 31 décembre 2020 de dettes fournisseurs hors dettes sur immobilisations soit 22,0 millions d'euros, de dettes fiscales et sociales pour 7,4 millions d'euros et d'autres dettes pour 0,2 million d'euros.

(en milliers d'euros)	Note	2020	2019	Variation
Clients et comptes rattachés et charges constatées d'avance	6,7,9	50 439	27 650	(22 789)
Produits constatés d'avance	16	(112 202)	(78 172)	34 030
Dettes opérationnelles	14,15	(29 241)	(45 839)	(16 598)
Variation du besoin en fonds de roulement		(91 004)	(96 361)	(5 357)

Tableau de variation des capitaux propres (en milliers d'euros, normes françaises)

En milliers d'euros, hors nombres d'actions en milliers d'actions	Note	Actions ordinaires	Actions de préférences	Capital social	Prime d'émission	Réserves et report à nouveau	Résultat de l'exercice	Provisions réglementées	Total des capitaux propres
Solde au 31 décembre 2019		78 811	15	3 941	344 417	(125 263)	22 122	1 154	246 371
Affectation du résultat 2019		—	—	—	—	22 122	(22 122)	—	—
Résultat de l'exercice 2020		—	—	—	—	—	(119 269)	—	(119 269)
Souscriptions et exercices d'instruments de participation	10	175	—	9	39	—	—	10	57
Augmentation de capital AstraZeneca	10	—	—	—	—	—	—	—	—
Dotation nette aux amortissements dérogatoires	12	—	—	—	—	—	—	—	—
Solde au 31 décembre 2020		78 986	14	3 950	344 456	(103 141)	(119 269)	1 164	127 159
Affectation du résultat 2020		—	—	—	—	(119 269)	119 269	—	—
recommandation ANC n°2013-02 modifiée le 5 novembre 2021	12	—	—	—	—	1 054	—	—	1 054
Résultat de l'exercice 2021		—	—	—	—	—	(42 295)	—	(42 295)
Souscriptions et exercices d'instruments de participation	10	556	—	28	472	—	—	165	665
Augmentation de capital AstraZeneca	10	—	—	—	—	—	—	—	—
Dotation nette aux amortissements dérogatoires	12	—	—	—	—	—	—	—	—
Solde au 31 décembre 2021		79 543	14	3 978	344 927	(221 355)	(42 295)	1 328	86 583

18.3.1 Notes aux états financiers (normes françaises)

1.	Faits caractéristiques de l'exercice.....	232
2.	Principes comptables.....	233
3.	Immobilisations incorporelles.....	238
4.	Immobilisations corporelles.....	241
5.	Immobilisations financières.....	241
6.	Clients et comptes rattachés.....	242
7.	Autres créances.....	242
8.	Disponibilités et valeurs mobilières de placement.....	243
9.	Charges constatées d'avance.....	243
10.	Capital.....	243
11.	Subventions et financements publics.....	247
12.	Provisions.....	247
13.	Emprunts et dettes.....	249
14.	Dettes fournisseurs et comptes rattachés et autres dettes.....	251
15.	Dettes fiscales et sociales.....	251
16.	Produits constatés d'avance.....	252
17.	Chiffre d'affaires.....	252
18.	Achats de matières premières et autres approvisionnements.....	253
19.	Autres achats et charges externes.....	253
20.	Impôts, taxes et versements assimilés.....	254
21.	Coûts de personnel.....	254
22.	Dotations aux amortissements et provisions sur immobilisations.....	254
23.	Produits et charges financiers, nets.....	254
24.	Produits et charges exceptionnels, nets.....	255
25.	Impôts sur les bénéfices.....	255
26.	Engagements hors bilan, litiges et passifs éventuels.....	256
27.	Evènements postérieurs à la clôture.....	257
28.	Tableau des filiales et participations.....	257
29.	Parties liées.....	257
30.	Honoraires versés aux contrôleurs légaux.....	259

1. Faits caractéristiques de l'exercice

Suite à l'annonce effectuée par la Société en décembre 2020, Innate et AstraZeneca ont signé avec succès l'accord de résiliation et de transition de Lumoxiti avec date d'effet au 30 juin 2021. Les sociétés sont entrées dans une période de transition, au cours de laquelle Innate est restée titulaire de l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis jusqu'au 30 septembre 2021. AstraZeneca a remboursé Innate pour tous les coûts et dépenses liés à Lumoxiti et a bénéficié des ventes nettes. Dans le cadre de la communication de ses résultats annuels 2020, la Société avait communiqué sur un passif éventuel estimé à un maximum de 12,8 millions de dollars dans ses états financiers consolidés, lié au partage de certains coûts de fabrication. Dans le cadre de l'accord de résiliation et de transition, les parties ont convenu de partager ces coûts de fabrication, et Innate paiera 6,2 millions de dollars (5,5 millions d'euros convertis au 31 décembre 2021) le 30 avril 2022. Ce montant a été comptabilisé en tant que charge à payer (dettes fournisseurs et comptes rattachés) au 31 décembre 2021.

Le 19 juillet 2021, suite à la conversion de 85 «actions de préférence 2016» en 11 050 actions ordinaires de la Société et à l'exercice de 30 000 BSAAR 2011, le Directoire a constaté une augmentation de capital de 2 052,50€. Ainsi, (i) 11 050 actions ordinaires ont été créées avec une valeur nominale de 0,05€ par prélèvement sur la prime d'émission, et (ii) 30 000 actions ordinaires ont été créées avec une valeur nominale de 0,05€ et un prix d'émission de 2,04€, soit une augmentation de la prime d'émission de 59 700€.

Le 22 juillet 2021, suite à l'acquisition définitive de 48 362 actions gratuites, accordées le 13 juillet 2020 dans le cadre du plan « AGA Bonus Dirigeants 2020-1 » et l'exercice de 4 440 BSA 2011, le Directoire a constaté une augmentation de capital de 2 640,10€. Ainsi, (i) 48 362 actions ordinaires ont été créées avec une valeur nominale de 0,05€, émises à titre gratuit par prélèvement sur la prime d'émission, et (ii) 4 440 actions ordinaires ont été créées avec une valeur nominale de 0,05€ et un prix d'émission de 1,77€, soit une augmentation de la prime d'émission de 7 636,80€.

Le 22 juillet 2021, le Directoire a accordé 125 748 actions gratuites à des membres du management (« AGA Bonus Management 2021-1 »).

Le 1 octobre 2021, le Directoire a accordé 1 066 600 actions gratuites de performance à des membres du personnel salarié de la Société et de ses filiales (« AGA de Performance Salariés 2021-1 ») et 610 000 actions gratuites de performance à des dirigeants salariés, membres du Comité exécutif salariés, cadres supérieurs salariés et/ou mandataires sociaux de la Société et de ses filiales (« AGA de Performance Dirigeants 2021-1 »).

Le 3 janvier 2022, le Directoire a constaté au titre du second semestre 2021 une augmentation de capital de 23 100,15€ résultant de (i) la conversion de 282 «actions de préférence 2016» en 36 660 actions ordinaires de la Société, (ii) l'acquisition définitive de 103 125 «AGA de Performance Salariés 2018-1» ainsi que de 110 000 «AGA de Performance Dirigeants 2018-1», (iii) l'exercice de 12 500 BSA «2011-2», et (iv) l'exercice de 200 000 BSAAR 2011. Ainsi, (i) 36 660 actions ordinaires ont été créées avec une valeur nominale de 0,05€ par prélèvement sur la prime d'émission, (ii) 249 785 actions ordinaires avec une valeur nominale de 0,05€, émises à titre gratuit par prélèvement sur la prime d'émission, (iii) 12 500 actions ordinaires avec une valeur nominale de 0,05€ et un prix d'émission de 1,77€, soit une augmentation de la prime d'émission de 21 500€, et (iv) 200 000 actions ordinaires avec une valeur nominale de 0,05€ et un prix d'émission de 2,04€, soit une augmentation de la prime d'émission de 398 000€.

Le 16 décembre 2021, la Société a annoncé le lancement par Sanofi du premier essai clinique de Phase 1 lancé chez l'homme avec IPH6101/SAR443579 dans les LAM récidivantes ou réfractaires. Le début de l'essai a déclenché un paiement d'étape de Sanofi à la Société, prévu dans la collaboration de recherche entre les deux sociétés.

Le 5 janvier 2022, la Société a annoncé avoir obtenu un financement non dilutif de 28,7 millions d'euros sous la forme de deux Prêts Garantis par l'Etat (« PGE ») auprès de la Société Générale (20,0 millions d'euros) et de

BNP Paribas (8,7 millions d'euros). Les fonds liés à ces deux PGE ont été encaissés par la Société respectivement les 27 et 30 décembre 2021.

2. Principes comptables

a) Base de préparation

Les comptes de l'exercice ont été élaborés et présentés conformément aux règles comptables en vigueur en France dans le respect du principe de prudence et d'indépendance des exercices et en présumant la continuité d'exploitation.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du Code de commerce ainsi que du règlement ANC n°2018-01 du 20 avril 2018 relatif au plan comptable général (« PCG ») homologué par l'arrêté du 8 octobre 2018 (JO du 9 octobre 2018).

b) Changements de réglementation et de méthodes comptables

La Société a appliqué à compter du 1er janvier 2021 la nouvelle méthode relative à la répartition des droits à prestations pour les régimes à prestations définies conditionnant l'octroi d'une prestation à la fois en fonction de l'ancienneté, pour un montant maximal plafonné et au fait qu'un membre du personnel soit employé par l'entité lorsqu'il atteint l'âge de la retraite selon la recommandation ANC n° 2013-02 modifiée le 5 novembre 2021 qui fait suite à une décision de l'IFRS IC d'avril 2021. La Société a donc décidé de changer la modalité de répartition des droits à prestations et de ne plus les étaler à partir de la date de prise de service du membre du personnel mais à partir de la date à partir de laquelle chaque année de service compte pour l'acquisition des droits à prestation. Ce changement de méthode comptable est assimilé à un changement de réglementation comptable. Les impacts de ce changement de méthode comptables sont retranscrits dans le tableau de variation des capitaux propres ainsi que dans la note 12 - Provisions.

Il n'y a pas d'autre changement de méthode comptable intervenu pour l'exercice clos au 31 décembre 2021.

c) Traitement des produits consommés

La Société a déterminé que selon la réglementation comptable française sur les actifs, ne peuvent être inscrits dans cette rubrique que les éléments destinés à être vendus en l'état ou à l'issue d'un processus de production. Ceci exclut que soient qualifiés de stocks les produits qu'elle consomme dans le cadre de ses activités de R&D. Le stock des produits consommés par la Société dans le cadre de ses activités de R&D ne sont pas destinés à être vendus et sont donc constatés en charges à la clôture de l'exercice.

d) Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Les rénovations et les aménagements majeurs sont immobilisés, les frais de réparation, de maintenance et les coûts des autres travaux de rénovation sont comptabilisés en charges au fur et à mesure des dépenses.

Amortissement économique pour dépréciation

Les immobilisations corporelles sont amorties selon la méthode linéaire sur la durée d'utilisation estimée des biens. Les agencements de biens loués sont amortis sur la durée la plus courte de leur durée d'utilisation propre ou de la durée du contrat de location.

Les durées d'amortissement retenues sont les suivantes :

Type d'immobilisations	Années
Installations	5 à 20 ans
Matériel de laboratoire	8 ans
Matériel et mobilier de bureau	5 ans
Matériel informatique	3 ans

Amortissement dérogatoire

Un amortissement fiscal avec application d'un coefficient dégressif majoré est constaté sur le matériel et outillage affecté à la recherche.

En application de la réglementation comptable française, l'avantage fiscal correspondant à l'excédent de l'amortissement fiscal sur l'amortissement économique est porté au passif au compte amortissement dérogatoire, qui est présenté au bilan dans les capitaux propres en « Provisions réglementées ».

e) Immobilisations incorporelles

En application de la réglementation comptable sur les actifs, une immobilisation incorporelle est comptabilisée si, et seulement si :

- il est probable que les avantages économiques futurs attribuables à l'actif iront à la Société ; et
- le coût de cet actif peut être évalué de façon fiable.

Pour apprécier le degré de certitude attaché aux flux d'avantages économiques futurs attribuables à l'utilisation de l'actif, la direction exerce son jugement sur la base des indications disponibles lors de la comptabilisation initiale de cet actif.

En accord avec cette réglementation, les dépenses de propriété intellectuelle sont comptabilisées en charges en raison de la difficulté d'évaluer avec fiabilité le coût de ces dépenses au moment de la signature du contrat.

Estimation de la durée de vie des licences acquises : les immobilisations incorporelles sont amorties linéairement sur leur durée de vie utile (utilité) prévue. La durée de vie utile estimée est la période au cours de laquelle l'actif fournit des avantages économiques futurs. Il est estimé par la direction et est régulièrement révisé en tenant compte de la période de développement sur laquelle il s'attend à bénéficier d'avantages économiques tels que les revenus de collaboration, les redevances, le produit des ventes, etc. Cependant, compte tenu de l'incertitude entourant la durée des activités de R&D pour les programmes en développement et leur probabilité de générer des avantages économiques futurs pour la Société, la durée de vie utile estimée des droits liés à ces programmes est rarement plus longue que la phase de développement réelle du produit candidat. Lorsqu'un programme est en phase de commercialisation, la durée d'utilité tient compte de la protection des droits d'exclusivité et de la période de commercialisation prévue sans tenir compte de toute extension ou brevet supplémentaire. La modification prospective du plan d'amortissement de monalizumab, qui est modifié en fonction de la date de fin estimée de l'essai clinique de phase II, est décrite à la note 3.

Frais de recherche et développement

En application de l'article 2-6 du Règlement CRC n° 2004-06, les travaux de recherche sont comptabilisés en charges de la période au cours de laquelle ils sont engagés. Cette méthode est conforme au traitement comptable adopté par la Société antérieurement au changement de réglementation.

La Société sous-traite une partie importante de ses activités de R&D à des partenaires externes. Ces dépenses sont comptabilisées en fonction de l'avancement des travaux. Le degré d'avancement est déterminé sur la base des informations communiquées par les partenaires externes, corroborées par des analyses internes.

Autres immobilisations incorporelles

Les brevets, concessions et autres valeurs incorporelles immobilisées sont évalués à leur coût d'acquisition, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition. Ces éléments sont amortis sur la durée d'utilité estimée par la Société :

Type d'immobilisations	Années
Brevets	5 ans
Logiciels	2 ans

Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont constituées par les titres de participation dans les filiales et participations de la Société, des actions propres, des dépôts et cautionnement divers et des autres titres immobilisés acquis dans le cadre de la gestion de trésorerie.

Participations

La valeur d'entrée dans le patrimoine est constituée par le coût d'acquisition, y compris les droits de mutation, honoraires ou commissions et frais d'actes. Une revue des indicateurs internes et externes de perte de valeur (traduisant l'évolution au regard de l'exercice précédent) est menée annuellement pour chaque participation. En cas d'indice de perte de valeur, les évaluations sont mises à jour à partir de méthodes d'évaluation en adéquation avec l'activité de l'entité. Les méthodes d'évaluation retenues pour ces sociétés sont déterminées au regard de leur activité et sont fondées sur les flux de trésorerie futurs actualisés. Lorsque la nouvelle valeur d'inventaire devient inférieure à la valeur nette comptable, une dépréciation est constituée pour la différence.

Autres actifs immobilisés

La valeur d'entrée dans le patrimoine est constituée par le coût d'acquisition. Lorsque la valeur d'inventaire (valeur de marché pour les OPCVM) est inférieure à la valeur d'acquisition, une dépréciation est constituée pour la différence. La valeur d'inventaire est elle-même déterminée conformément aux principes prévus par le Plan Comptable Général. .

f) Disponibilités et placements

Les disponibilités comprennent les espèces et toutes les valeurs qui, en raison de leur nature, sont immédiatement convertibles en espèces pour leur montant nominal.

Les valeurs mobilières de placement détenues par la Société sont des titres non représentatifs d'une quote-part de capital, dont l'achat constitue un placement de trésorerie transitoire ou permanent, non spéculatif. L'objectif de la Société est d'obtenir une rentabilité minimale tout en respectant les principes de la stratégie de placement édictée par le comité d'audit (niveau de risque et volatilité faibles, disponibilité, échéances cohérentes avec les besoins de trésorerie, diversification des partenaires financiers).

La Société compare lors de chaque clôture le coût d'acquisition des valeurs mobilières de placement à leur valeur d'inventaire.

Seules les moins-values latentes affectent le résultat de l'exercice. Elles font l'objet d'une dépréciation. Les plus-values latentes ne sont pas comptabilisées mais sont néanmoins soumises à l'impôt sur les bénéfices.

g) Impôts sur les bénéfices et crédit d'impôt recherche

L'impôt sur les bénéfices est comptabilisé selon la méthode de l'impôt exigible. Dans cette méthode, la charge d'impôt de l'exercice est le montant dû à l'Etat, le produit d'impôt de l'exercice est le crédit d'impôt octroyé par l'Etat au titre de l'exercice.

Au 31 décembre 2021, et selon la législation en vigueur, la Société dispose de déficits fiscaux indéfiniment reportables pour un montant total cumulé de 392 359 milliers d'euros au 31 décembre 2021 (339 274 milliers d'euros au 31 décembre 2020).

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis son premier exercice fiscal. Depuis l'exercice 2011, compte tenu de la possibilité offerte pour les sociétés répondant aux critères de PME communautaires de demander le remboursement anticipé immédiat des créances de crédit d'impôt recherche, la créance de crédit d'impôt recherche de la Société était présentée en « Autres créances – part à court terme ».

Le statut de PME communautaire est perdu lorsque les critères d'éligibilité sont dépassés sur deux exercices consécutifs. La Société était dans cette situation au 31 décembre 2019 après avoir dépassé les seuils au cours des exercices 2018 et 2019. Au cours de l'exercice 2020 et 2021, la société n'a pas dépassé ces mêmes seuils et est donc de nouveau éligible au statut de PME communautaire.

La Société peut donc bénéficier du remboursement anticipé du CIR en 2022 au titre de l'année d'imposition 2021. La créance de crédit impôt recherche de la Société est présentée en « Autres créances – part à court terme » pour l'exercice clos au 31 décembre 2021. Les créances de crédit impôt recherche de la Société au titre des exercices clos au 31 décembre 2020 et 2019 sont présentés en « Autres créances – part à long terme »

h) Aides publiques

La Société bénéficie d'un certain nombre d'aides publiques, sous forme de subventions ou d'avances remboursables.

Les subventions publiques sont inscrites à l'actif lorsqu'il existe une assurance raisonnable que :

- la Société se conformera aux conditions attachées aux subventions ; et
- les subventions seront reçues.

Une subvention publique à recevoir soit en compensation de charges ou de pertes déjà encourues, soit à titre de soutien financier immédiat à la Société sans coûts futurs liés, est comptabilisée en produits de l'exercice au cours duquel la créance devient acquise.

i) Provisions

Des provisions sont comptabilisées lorsque la Société a une obligation actuelle, juridique ou implicite, résultant d'événements passés, qu'il est probable que le versement d'avantages économiques sera nécessaire pour régler cette obligation et qu'une estimation fiable du montant de l'obligation peut être effectuée. Lorsque la Société s'attend à ce qu'une provision soit remboursée, par exemple dans le cadre d'un contrat d'assurance, le remboursement est constaté comme un actif distinct uniquement lorsqu'il est virtuellement certain.

Par ailleurs, dans le cadre de ses activités, la Société peut évaluer une obligation potentielle à l'égard d'un tiers résultant d'événements dont l'existence ne sera confirmée que par la survenance, ou non, d'un ou plusieurs événements futurs incertains qui ne sont pas totalement sous le contrôle de la Société; ou une obligation à l'égard d'un tiers dont il n'est pas probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci. Ces éléments font l'objet d'une mention en note 26 des comptes annuels de la Société en tant que passifs éventuels.

j) Reconnaissance du chiffre d'affaires

À ce jour, le chiffre d'affaires de la Société correspond essentiellement aux revenus générés par les accords de collaboration et de licence et aux projets de R&D conclus avec les sociétés pharmaceutiques (Note 17). Ces contrats incluent généralement diverses composantes, telles que des montants facturables à la signature et des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis, des

paiements forfaitaires de financement de frais de R&D et l'attribution de redevances sur les ventes futures de produits.

Les montants facturables au titre de la signature du contrat, qui rémunèrent un accès à la technologie, sont immédiatement enregistrés en chiffre d'affaires lors de la prise d'effet du contrat lorsque les montants reçus sont non remboursables et que la Société n'a pas d'engagement de développement futur. Dans tous les autres cas, ils sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication de la Société dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques. Les montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis sont enregistrés en chiffre d'affaires lors de l'atteinte effective de ces objectifs. Les revenus liés au financement de frais de R&D sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication de la Société dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques.

k) Reconnaissance des provisions pour pensions et obligations similaires et primes d'ancienneté

Des provisions pour indemnités de départ à la retraite et primes d'ancienneté sont calculées lors de chaque clôture annuelle. Le montant total de ces provisions est comptabilisé au bilan, la variation entre deux périodes étant comptabilisée en compte de résultat (voir Note 12.c).

l) Estimations et jugements comptables déterminants

La préparation des états financiers selon les normes françaises nécessite de la part de la direction d'avoir recours à des estimations, des hypothèses et des jugements qui affectent le montant des actifs, des dettes, des revenus et des charges au cours de la période. Les estimations et les jugements auxquels la direction procède dans la mise en œuvre des méthodes comptables sont fondés sur les informations historiques et sur d'autres facteurs, notamment les anticipations d'événements futurs jugés raisonnables au vu des circonstances. Ces estimations et jugements sont principalement les suivants :

- **Comptabilisation des revenus des accords de collaboration et de licence** : lorsque la Société est engagée à la réalisation de travaux de R&D dans le cadre d'un accord, le revenu est différé sur la base de la durée estimée de cet engagement de façon linéaire ou au prorata de l'avancement des coûts engagés. Dans le premier cas, la comptabilisation repose sur l'estimation de la durée des travaux, celle-ci étant réévaluée lorsque nécessaire afin de prendre en considération l'avancement des travaux. Dans le deuxième cas, la comptabilisation repose sur l'avancement des coûts.
- **Evaluation de la valeur recouvrable des licences acquises et en cours de développement** : des tests de dépréciation sont effectués annuellement pour les actifs incorporels non amortis (tels que les actifs incorporels en cours). Les actifs incorporels amortissables sont soumis à un test de dépréciation lorsqu'il existe un indicateur de dépréciation. Les tests de dépréciation consistent à comparer la valeur recouvrable des licences à leur valeur nette comptable. La valeur recouvrable d'un actif est la plus élevée de sa juste valeur diminuée des coûts de vente et de sa valeur d'utilité. Si la valeur comptable d'un actif est inférieure à sa valeur recouvrable, une perte de valeur est comptabilisée pour réduire la valeur comptable à la valeur recouvrable. Les principales hypothèses retenues pour le test de dépréciation comprennent (a) le montant des flux de trésorerie qui sont fixés sur la base des plans et budgets de développement et de commercialisation approuvés par la Direction, (b) les hypothèses liées à la réalisation des essais cliniques et au lancement de la commercialisation, (c) le taux d'actualisation, (d) les hypothèses de risque lié au développement et (e) la commercialisation, le prix de vente et le volume des ventes. Tout changement de ces hypothèses pourrait conduire à la constatation d'une dépréciation cela pourrait avoir une incidence importante sur les états financiers consolidés de la société.

3. Immobilisations incorporelles

Les variations des immobilisations incorporelles s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	Logiciels	Brevets	En cours	Total
Exercice clos le 31 décembre 2021				
Solde net à l'ouverture	146	46 097	—	46 242
Acquisitions	13	368 ⁽¹⁾	—	381
Cessions	—	—	—	—
Amortissements et provisions	(117)	(2 310) ⁽²⁾	—	(2 427)
Transfert	—	—	—	—
Solde net à la clôture	42	44 155	0	44 196

(1) Ce montant correspond au paiement complémentaire effectué à Orega Biotech en janvier 2022 à la suite de la décision d'arbitrage rendue en décembre 2021 relative à la propriété conjointe de certains brevets concernant IPH5201. Ce paiement complémentaire est totalement amorti au 31 décembre 2021.

(2) Ce montant inclus l'amortissement des droits relatifs à monalizumab (1 942 milliers d'euros) et IPH5201 (368 milliers d'euros).

a) Droits monalizumab relatif à l'accord monalizumab (NKG2A) signé en 2016 avec Novo Nordisk

La Société est entrée dans une alliance stratégique avec Novo Nordisk A/S en 2006 en lien avec monalizumab. Le 5 février 2014, la Société a acquis les droits de développement et de commercialisation pour monalizumab auprès de Novo Nordisk A/S. Novo Nordisk A/S a reçu 2 000 milliers d'euros et 600 000 actions Innate Pharma et est éligible à un total de 20 millions d'euros à l'enregistrement du produit et à des redevances assises sur les ventes futures. La contrepartie financière de 7 000 milliers d'euros a été comptabilisée en actif incorporel. L'actif incorporel est amorti linéairement sur la durée des études de Phase II planifiées par la Société. L'accord signé avec AstraZeneca en 2015 a conduit la Société à reconnaître le transfert de contrôle progressif d'une obligation de performance unique comprenant une licence sur les indications oncologiques de Monalizumab ainsi que les études cliniques de phase I/II. La durée d'amortissement de l'actif incorporel a été révisée en fonction de la durée des études à réaliser par Innate Pharma pour exécuter son obligation de performance.

L'accord avec Novo Nordisk A/S mentionné précédemment prévoyait des paiements complémentaires conditionnels. L'accord signé avec AstraZeneca en avril 2015, a conduit Innate Pharma à payer un supplément de prix de 6 490 milliers d'euros (payé en avril 2016). Par ailleurs, l'exercice par AstraZeneca de l'option d'exclusivité en octobre 2018 a déclenché l'exigibilité d'un second et dernier complément de prix de 15 000 milliers d'USD (13 050 milliers d'euros), qui a été comptabilisé en dette à la clôture de l'exercice 2018. Au 31 décembre 2021, il n'existe aucun autre complément de prix éventuel payable à Novo Nordisk A/S au titre de la licence monalizumab. Au moment où ils ont été reconnus en dette, ces compléments de prix ont été comptabilisés en contrepartie de l'actif incorporel et sont amortis selon le même plan d'amortissement que le paiement initial de 7 000 milliers d'euros effectué en 2014.

Depuis leur acquisition, les droits relatifs à monalizumab sont amortis selon la méthode linéaire sur la durée résiduelle prévue des essais de Phase 2. La Société a réévalué la durée résiduelle prévue des essais de Phase 2 au 31 décembre 2021. La Société a ainsi estimé que les droits liés à monalizumab seront totalement amortis à l'horizon 2023 conformément à l'estimation faite au 31 décembre 2020. Cette échéance tient compte conjointement de l'achèvement de certains essais cliniques et de la modification des dates de fin estimées relatives à certaines cohortes.

La valeur nette comptable des droits relatifs à monalizumab s'élevait respectivement à 3 155 milliers d'euros et 5 096 milliers d'euros au 31 décembre 2021 et au 31 décembre 2020.

b) Droits IPH5201 (anti-CD39) acquis auprès d'Orega Biotech

Le 4 janvier 2016, Innate Pharma et Orega Biotech ont annoncé la mise en place d'un accord de licence exclusive selon lequel Orega Biotech accorde à Innate Pharma l'intégralité des droits de développement, de fabrication et de commercialisation de son anticorps anti-CD39. Le montant du paiement initial versé à Orega Biotech a été comptabilisé en actif incorporel dans les comptes clos au 31 décembre 2016. Les critères relatifs au premier jalon de développement ont été atteints en décembre 2016. En conséquence, les montants de ces paiements d'étape ont été payés à Orega Biotech et comptabilisés en actif incorporel en supplément du montant du paiement initial. En juin 2019, la Société a également versé à Orega Biotech 7,0 millions d'euros suite à l'accord de collaboration et d'option signé le 22 octobre 2018 avec AstraZeneca concernant IPH5201. Au titre de cet accord, la Société a également versé en avril et juin 2020, respectivement 2,5 et 0,2 millions d'euros à Orega Biotech à la suite du premier dosage de Phase 1 relatif à IPH5201.

Orega Biotech revendiquait la propriété conjointe de certains brevets concernant IPH5201. Conformément à l'accord signé, la Société et Orega Biotech ont résolu ce différend dans le cadre d'une procédure d'arbitrage, dont la décision a été rendue en décembre 2021. Suite à cette décision la Société sera tenue de verser un pourcentage *low-teen* des revenus de sous-licences que la Société percevra conformément à son accord avec AstraZeneca concernant IPH5201. Suite à cette décision d'arbitrage, la Société a versé en janvier 2022 un montant de 0,4 millions d'euros complémentaire à Orega.

La Société pourrait également être tenue de verser à Orega Biotech jusqu'à 48,8 millions d'euros au regard de la réalisation de certaines étapes de développement et réglementaires.

Cet actif était amorti selon la méthode linéaire depuis le 1er novembre 2018 (correspondant à la date de début effective de la collaboration) jusqu'à la date à laquelle la Société prévoyait de respecter son engagement de collaboration (fin de l'exercice 2020). Pour rappel, au 31 décembre 2020, ces engagements de collaboration étaient tous remplis. Ainsi, les droits relatifs à IPH5201 sont intégralement amortis au 31 décembre 2020 et 31 décembre 2021.

c) Droits anti-C5aR acquis auprès de Novo Nordisk A/S

Lors de la signature de l'accord, un paiement initial de 40,0 millions d'euros au titre des droits acquis a été enregistré en tant qu'immobilisation incorporelle. Dans le cadre de cet accord, un montant complémentaire de 1,0 million d'euros a été versé en Octobre 2020 à Novo Nordisk A/S suite au lancement du premier essai de Phase II concernant avdoralimab. Avdoralimab étant toujours en essai clinique, les droits acquis sont classés en immobilisation incorporelle en cours. Ils ont fait l'objet d'un test de dépréciation annuel. Ces droits acquis seront amortis lorsque la Société obtiendra des avantages économiques.

Les termes de l'accord avec Novo Nordisk A/S prévoient qu'Innate Pharma fera des paiements complémentaires en fonction de l'atteinte de jalons. Au 31 décembre 2021, compte tenu des incertitudes attachées à ces paiements conditionnels, aucune dette n'a été reconnue.

Les frais de développement engagés par la Société sont comptabilisés en charges de recherche et développement.

La société a réalisé un test de dépréciation des droit avdoralimab au 31 décembre 2021 afin d'identifier s'il existait un indice quelconque de perte de valeur pouvant amener à la dépréciation d'une immobilisation incorporelle comptabilisée.

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 :

- les projections de flux de trésorerie sont établies sur la base des plans et budgets de développement et de commercialisation approuvés par la direction ;
- un taux d'actualisation de 11% est utilisé ;

- le risque de développement est reflété par une pondération des flux de trésorerie en fonction des probabilités de succès des différentes phases de développement cliniques, sur la base de taux de succès publiés dans une revue scientifique de premier plan (Nature Biotechnology) ;
- pour la phase de commercialisation, les prix et volumes de ventes ont été estimés en tenant compte du marché potentiel ainsi que des performances observées par des médicaments comparables actuellement sur le marché. Un taux d'érosion est appliqué au chiffre d'affaires à partir de la date de fin de protection du brevet.

En cas d'échec des essais cliniques en cours, la Société pourrait être amenée à déprécier pour partie ou intégralement l'actif incorporel lié aux droits anti-avdoralimab.

Sur la base de ses projections et au stade actuel d'avancée du développement, Innate Pharma n'a pas identifié de variations raisonnables des hypothèses clés pouvant conduire à constater une dépréciation au 31 décembre 2021.

Des tests de sensibilité portant sur ces hypothèses, dont le taux d'actualisation (+1%), le volume des ventes (-25%) et le taux de croissance à terminaison (-1%) ont été effectués. Ces tests n'ont pas révélé de perte de valeur.

Le droit de licence anti-C5aR est un candidat-médicament en cours de développement qui ne génère pas encore d'avantage économique pour la société. Conformément à IAS 38, il sera amorti dès lors qu'il générera des avantages économiques, ceux-ci pouvant résulter :

- de la commercialisation du médicament si Innate Pharma réalise la totalité du développement par ses propres moyens ;
- ou d'un accord de partenariat (comme l'octroi d'une option de licence).

Dans l'hypothèse d'une commercialisation, Innate Pharma serait amené à déterminer la durée d'utilité (en considérant notamment la date de fin de protection des brevets) et le mode d'amortissement. L'amortissement d'un médicament est généralement réalisé linéairement sur la durée de commercialisation prévue.

Dans l'hypothèse d'un accord de partenariat, ce type d'accord pouvant être complexe, une analyse devra être réalisée par Innate Pharma afin de déterminer s'il génère un transfert des droits, et donc une sortie de l'actif, ou un amortissement de ceux-ci du fait de la génération d'avantages économiques.

4. Immobilisations corporelles

Les variations des immobilisations corporelles s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	Terrains et constructions	Matériel de laboratoire	Autres immobilisations corporelles	En cours	Total
Exercice clos le 31 décembre 2021					
Solde net à l'ouverture	492	3 826	477	370	5 166
Acquisitions	—	612	313	—	925
Cessions	—	(4)	—	—	(4)
Transferts	—	—	4	(361)	(358)
Amortissements et provisions	(2)	(816)	(216)	—	(1 034)
Solde net à la clôture	490	3 618	579	9	4 696

Les acquisitions de l'année concernent essentiellement du matériel de laboratoire.

5. Immobilisations financières

(en milliers d'euros)	Titres de participations	Créances sur participations	Contrat AG2R	Cautions	Actions propres	Autres immobilisations financières	Total
Exercice clos le 31 décembre 2021							
Solde net à l'ouverture	—	—	—	142	64	38 464	38 670
Valeurs brutes à l'ouverture							
	8 724	6 830	—	142	224	39 811	55 731
Acquisitions et autres augmentations	—	6 982 ⁽¹⁾	—	—	—	—	6 982
Cessions et autres diminutions	—	(6 474)	—	—	—	—	(6 474)
Variation des intérêts courus	—	—	—	—	—	55	55
Variation de change	—	—	—	—	—	—	—
Valeurs brutes à la clôture	8 724	7 338	—	142	224	39 866	56 294
Dépréciations à l'ouverture							
	(8 724)	(6 830)	—	—	(160)	(1 347)	(17 061)
Dotations	—	(508) ⁽²⁾	—	—	—	—	(508)
Cessions, reprise et apports	—	—	—	—	18	713	731
Dépréciations à la clôture	(8 724)	(7 338)	—	—	(142)	(634)	(16 838)
Solde net à la clôture	—	—	0	142	82	39 232	39 456

(1) Ce montant correspond aux avances de trésorerie consentie à la filiale Innate Inc durant l'exercice 2021.

(2) Ce montant correspond à la dépréciation

(3) des avances de trésorerie consenties à la filiale américaine Innate Inc durant l'exercice 2021.

6. Clients et comptes rattachés

Au 31 décembre 2021, le poste se compose majoritairement des créances envers AstraZeneca relatives aux refacturations de coûts dans le cadre des programmes monalizumab et avdoralimab. Ces créances s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Refacturation de coûts à AstraZeneca	988	2 324
Milestone Sanofi IPH6101	—	8 411
Autres créances	354	—
Total Créance clients	1 342	10 735

7. Autres créances

Les autres créances s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Autres créances - part à court terme	14 720	3 278
Autres créances - part à long terme (1)	30 088	30 121
Total Autres créances	44 808	33 399

- (1) La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis son premier exercice fiscal. Depuis l'exercice 2011, compte tenu de la possibilité offerte pour les sociétés répondant aux critères de PME communautaires de demander le remboursement anticipé immédiat des créances de crédit d'impôt recherche, la créance de crédit d'impôt recherche de la Société était présentée en « Autres créances – part à court terme ». Le statut de PME communautaire est perdu lorsque les critères d'éligibilité sont dépassés sur deux exercices consécutifs. La Société était dans cette situation au 31 décembre 2019 après avoir dépassé les seuils au cours des exercices 2018 et 2019. Au cours de l'exercice 2020, la société n'a pas dépassé ces mêmes seuils. Le crédit d'impôt recherche 2020, s'il n'est pas imputé d'ici là, sera donc remboursé au cours de l'année 2022. La créance d'impôt recherche de la Société est présentée en « Autres créances – part à long terme » pour l'exercice clos au 31 décembre 2020, au même titre que le crédit d'impôt recherche 2019. La Société avait dépassé les seuils au cours des exercices 2018 et 2019 mais n'est plus dans cette situation depuis le 31 décembre 2020. Au 31 décembre 2021, la Société s'est assurée qu'elle répondait à nouveau aux critères définissant une PME communautaire et pourra donc bénéficier du remboursement anticipé du crédit d'impôt recherche 2021 d'un montant 10 310 milliers d'euros au cours de l'année 2022. La créance d'impôt recherche de la Société est présentée en « Autres créances – part à long terme » pour l'exercice clos au 31 décembre 2020, au même titre que le crédit d'impôt recherche 2019.

Les autres créances - part à court terme s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Crédit d'impôt recherche (CIR) ⁽¹⁾	10 343	—
Crédit de TVA	264	813
TVA déductible	906	1 284
Avance et acomptes versés aux fournisseurs ⁽²⁾	1 657	293
Subventions et aides publiques ⁽³⁾	785	32
Avoirs à recevoir fournisseurs	707	543
Autres	57	312
Autres créances - part à court terme	14 720	3 278

- (1) Au 31 décembre 2021, la Société s'est assurée qu'elle répondait à nouveau aux critères définissant une PME communautaire et pourra donc bénéficier du remboursement anticipé du crédit d'impôt recherche 2021 d'un montant 10 310 millions d'euros au cours de l'année 2022.
- (2) Au 31 décembre 2021, le poste est composé principalement d'avances versées au Contract Research Organization (CRO) pour payer directement les centres hospitaliers lors du recrutement des patients, notamment dans le cadre du programme lacutamab pour 1 199 milliers d'euros.
- (3) Au 31 décembre 2021, le poste est composé principalement de 628 milliers d'euros correspondant aux tranches 2 et 3 de la part Avance Remboursable du contrat de financement signé le 11 août 2020 auprès de Bpifrance Financement dans le cadre du programme mis en place par le gouvernement Français pour aider au développement de solution thérapeutique avec une visée préventive ou curative contre la COVID-19. Pour rappel, le 6 juillet 2021, la Société a annoncé que l'essai clinique indépendant de Phase 2 nommé FORCE (FOR COVID-19 Elimination), évaluant la tolérance et l'efficacité d'avdoralimab chez les patients atteints d'une pneumonie sévère due au COVID-19, n'a atteint ses objectifs principaux dans aucune des trois cohortes

de l'étude. Ces résultats traduisent l'échec technico-commercial du projet. Bpifrance Financement n'a cependant pas constaté l'échec "technico-commercial" tel que précisé au contrat initial au 31 décembre 2021.

8. Disponibilités et valeurs mobilières de placement

Au 31 décembre 2021, le poste se compose essentiellement de comptes courants, de comptes d'épargne, de comptes à terme et de parts de SICAV (à échéance court terme) souscrits auprès de différents établissements bancaires.

En milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Comptes bancaires courants et comptes d'épargne	84 498	112 004
Comptes à terme	13 737	18 737
SICAV	4 546	4 195
Disponibilités	102 781	134 936
SICAV et FCP monétaires	14 745	13 609
Valeurs mobilières de placement	14 745	13 609
Disponibilités et valeurs mobilières de placement	117 526	148 545

Au 31 décembre 2021, la part des disponibilités et VMP détenues en USD s'élevait à 44 854 milliers d'euros (soit 50 802 milliers de dollars au taux de conversion du 31 décembre 2021).

9. Charges constatées d'avance

Les charges constatées d'avance s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Produits approvisionnés et non encore consommés par les activités de recherche	628	3 934
Autres charges constatées d'avance	1 762	2 371
Total des charges constatées d'avance	2 389	6 305

10. Capital

a) 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 31 décembre 2021, le capital social s'élevait à 3 977 836 euros divisés en (i) 79 542 627 actions ordinaires de 0,05 euro de valeur nominale chacune, (ii) 6 514 actions de préférences « 2016 » de 0,05 euro de valeur nominale chacune et (iii) 7 581 actions de préférences « 2017 » de 0,05 euro de valeur nominale chacune. Le capital social au 31 décembre 2021 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 21 octobre 2019 et le 30 décembre 2019, la période de rétention des « actions de préférence 2016 » est arrivée à échéance. Le nombre d'actions ordinaires auxquelles la conversion d'une action privilégiée donne droit a été déterminé en fonction du respect des critères de performance. Les titulaires des « actions de préférence 2016 » ont le droit de voter lors de nos assemblées générales, de recevoir des dividendes et des droits préférentiels de souscription, en fonction du nombre d'actions ordinaires auxquelles ils ont droit s'ils convertissent leurs actions de préférence.

Le 3 avril 2021, la période de rétention des « actions de préférence 2017 » est arrivée à échéance. Le nombre d'actions ordinaires auxquelles la conversion d'une action privilégiée donne droit a été déterminé en fonction

du respect des critères de performance. Selon ces mêmes critères de performance, le Directoire du 7 avril 2021 a constaté que les « actions de préférence 2017 » ne donnaient droit à aucune action ordinaire. Les « actions de préférence 2017 » ne seront pas rachetées par la Société et resteront incorporées au capital, sauf décision ultérieure du Directoire. La conversion étant nulle, les « actions de préférence 2017 » ne donnent plus droit de voter lors de nos assemblées générales, ni de recevoir des dividendes.

Les opérations sur le capital durant l'exercice 2021 sont décrites ci-dessous (en euro, à l'exception des données sur le nombre d'actions) :

La décomposition du capital social au 31 décembre 2021 s'analyse comme suit (en euros, nombre d'actions de valeur nominale 0,05 euros par action en nombre d'actions) :

Date	Nature de la transaction	Capital Social	Prime d'émission	Nombre d'		Valeur nominale
				Actions ordinaires	Actions de préférences	
	Balance au 1er janvier 2021	3 950 048	344 455 267	78 986 490	14 462	€0.05
4 juin 2021	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires (exercice de bons de souscription d'actions)	1 500	59 700	30 000	—	0,05
7 juillet 2021	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires (exercice de bons de souscription d'actions)	222	7 637	4 440	—	0,05
19 juillet 2021	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires (conversion d'actions de préférences en actions ordinaires)	548	(548)	11 050	-85	0,05
22 juillet 2021	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires et de préférences (acquisition définitive d'actions gratuites et d'actions gratuites de préférences)	2 418	(2 418)	48 362	—	0,05
22 juillet 2021	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires (exercice de bons de souscription d'actions)	625	21 500	12 500	—	0,05
6 août 2021	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires (exercice de bons de souscription d'actions)	10 000	398 000	200 000	—	0,05
31 décembre 2021	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires (conversion d'actions de préférences en actions ordinaires)	1 819	(1 819)	36 660	(282)	0,05
31 décembre 2021	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires et de préférences (acquisition définitive d'actions gratuites et d'actions gratuites de préférences)	10 656	(10 656)	213 125	—	0,05
	Balance au 31 décembre 2021	3 977 836	344 926 663	79 542 627	14 095	€0.05

b) AGA, AGAP, BSA et BSAAR en circulation

La société a attribué des Actions Gratuites (AGA) et des Actions Gratuites de Performances (AGAP). La société a également émis des Bons de Souscription d'Actions (BSA) et des Bons de Souscription d'Actions Remboursables (BSAAR). Au 31 décembre 2021, ces instruments s'analysent comme suit :

Date	Types	Nombre de bons émis au 31/12/2021	Nombre de bons non exerçables au 31/12/2021	Nombre de bons exerçés au 31/12/2021	Nombre de bon exerçables au 31/12/2021	Nombre maximal d'actions ordinaires potentielles à émettre au 31/12/2021	Prix d'exercice par action (en €)
9 Septembre 2011	BSAAR 2011	650 000	25 000	625 000	—	—	€2,04
27 Mai 2013	BSAAR 2012	146 050	—	85 950	60 100	60 100	€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	AGA de Préférence Dirigeants 2016-1	2 000	550	250	1 200	156 000	—
21 Octobre 2016	AGA de Préférence Salariés 2016-1	2 486	251	167	2 068	268 840	—
21 Octobre 2016	AGA Dirigeants 2016-1	50 000	—	50 000	—	—	—
30 Décembre 2016	AGA de Préférence Dirigeants 2016-2	3 000	—	—	3 000	333 000	—
30 Décembre 2016	AGA Dirigeants 2016-2	250 000	—	250 000	—	—	—
3 Avril 2018	AGA de Préférence Salariés 2017	5 725	5 725	—	—	0	—
3 Avril 2018	AGA de Préférence Dirigeants 2017	2 400	2 400	—	—	0	—
3 Avril 2018	AGA Salariés 2017	114 500	4 000	110 500	—	—	—
3 Juillet 2018	AGA Bonus 2018	67 028	469	66 559	—	—	—
20 Novembre 2018	AGA de Performance Salariés 2018	327 500	224 375	103 125	—	—	—
20 Novembre 2018	AGA Performance Dirigeants 2018	260 000	150 000	110 000	—	—	—
14 Janvier 2019	AGA Salariés 2018	90 650	5 000	85 650	—	—	—
29 Avril 2019	AGA Nouveaux Membres 2017-1	25 000	—	—	25 000	25 000	—
3 Juillet 2019	AGA Bonus 2019-1	57 376	—	57 376	—	—	—
4 novembre 2019	AGA de Performance Salariés 2019	546 700	189 900	—	356 800	356 800	—
4 Novembre 2019	AGA de Performance Dirigeants 2019	355 000	30 000	—	325 000	325 000	—
13 juillet 2020	AGA Bonus 2020-1	79 861	17 885	48 362	13 614	13 614	—
5 août 2020	AGA de Performance Salariés 2020-1	766 650	249 826	—	516 824	516 824	—
5 août 2020	AGA de Performance Dirigeants 2020-1	710 000	30 000	—	680 000	680 000	—
22 juillet 2021	AGA Bonus 2021-1	125 748	—	—	125 748	125 748	—
1er Octobre 2021	AGA de Performance Salariés 2021-1	1 066 600	17 500	—	1 049 100	1 049 100	—
1er Octobre 2021	AGA de Performance Dirigeants 2021-1	610 000	30 000	—	580 000	580 000	—
21 juillet 2020	Stock Options 2020-1	102 000	102 000	—	—	—	—
29 Juillet 2011	BSA 2011-2	225 000	25 000	200 000	—	—	€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
Total au 31/12/2021		8 200 356	1 112 601	2 061 019	5 026 736	5 778 308	

c) Actions propres

La Société détenait au 31 décembre 2021, 18 575 actions propres valorisées à 82 milliers d'euros.

11. Subventions et financements publics

La Société reçoit des aides de l'Etat français, de l'Union européenne et des collectivités publiques locales françaises sous plusieurs formes :

- subventions d'exploitation ; et
- crédits d'impôt recherche.

a) Subventions et financements publics

Depuis sa création, la Société reçoit, en raison de son caractère innovant, un certain nombre d'aides ou subventions de l'Etat ou des collectivités publiques destinées à financer son fonctionnement ou des recrutements spécifiques.

À la différence des avances remboursables :

- la Société a l'assurance de se conformer aux conditions attachées à ces subventions ; et
- ces subventions ne sont pas remboursables.

Ces subventions sont comptabilisées dans le compte de résultat sur l'exercice de rattachement aux charges ou dépenses correspondantes.

b) Crédits d'impôt recherche

Les crédits d'impôt recherche sont décrits en Note 25.

12. Provisions

Les provisions et variations de provisions s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

Provisions réglementées	Montant au 01/01/2021	Augmentations (dotations)	Diminutions (reprises)	Diminutions montants non utilisés	Montant au 31/12/2021
Amortissements dérogatoires	1 164	346	(181)	—	1 329
Total	1 164	346	(181)	—	1 329

Provisions pour risques et charges	Montant au 01/01/2021	Augmentations (dotations)	Diminutions (reprises)	Diminutions montants non utilisés	Montant au 31/12/2021
Pensions et obligations similaires	4 177	—	(147)	(1 054) ⁽¹⁾	2 976
Contribution patronale instruments de participation	188	317	—	(135)	370
Autres provisions	634	456	(634)	—	456
Total	4 999	773	(781)	(1 189)	3 800

(1) L'IFRIC(ou "Comité d'interprétation des normes IFRS") a publié dans son update d'avril 2021 une décision définitive clarifiant la façon dont sont calculés les engagements relatifs à certains régimes à prestations définies comportant une obligation de présence au moment du départ en retraite, un plafonnement des droits à partir d'un certain nombre d'années d'ancienneté et dépendant de l'ancienneté du salarié à la date de départ en retraite. Selon cette décision, l'IFRIC a considéré que l'engagement devait être constitué uniquement sur les dernières années de services précédant le départ en retraite au titre desquels le salarié génère un droit à

l'avantage. L'ANC a rendu son avis le 5 novembre 2021 en indiquant que les sociétés qui publient leurs comptes selon les normes françaises peuvent, si elles le souhaitent, adopter la nouvelle méthode d'évaluation préconisée par l'IFRIC. L'application de cette décision a conduit à un changement de méthode comptable dont les effets sont pris en compte de manière rétrospective au 1er janvier 2021 au titre des engagements de l'exercice 2020. L'ajustement à cette date correspond à une diminution des engagements de l'année 2020 pour un montant de 1 054 milliers d'euros. Cette reprise a été effectuée en contrepartie des réserves et reports à nouveau antérieurs.

Provision pour dépréciation	Montant au 01/01/2021	Augmentations (dotations)	Diminutions (reprises)	Diminutions montants non utilisés	Montant au 31/12/2021
Dépréciation des immobilisations financières	17 467	581	(803)	—	17 244
Dépréciation des produits à recevoir (créances)	310	—	(310)	—	—
Total	17 777	581	(1 113)	—	17 244
Total Général	23 940	1 700	(2 076)	(1 189)	22 373
Dont dotations et reprises					
D'exploitation		773	(1 091)		
Financières		581	(803)		
Exceptionnelles		346	(181)		

a) Provision pour amortissement dérogatoire

Les amortissements dérogatoires sont comptabilisés en application des principes décrits en note 2.d.

b) Provision pour risques et charges (hors pensions et obligations similaires)

Les provisions pour risques et charges s'élèvent à 825 milliers d'euros au 31 décembre 2021 (822 milliers d'euros au 31 décembre 2020). Elles se composent essentiellement :

- d'une provision afférente à la contribution patronale qui sera due au titre des actions gratuites et actions gratuites de préférence à l'issue des périodes d'acquisition (370 milliers d'euros) ;
- d'une provision afférente aux indemnités de départ des salariés pour un montant de 456 milliers d'euros, versées début 2022.

c) Pensions et obligations similaires

La loi française prévoit également le paiement d'une indemnité forfaitaire lors du départ en retraite des salariés. Cette indemnité est basée sur le nombre d'années de service et le montant de la rémunération au moment du départ à la retraite. Les prestations ne sont acquises qu'au moment de la retraite. La Société finance ce plan à prestation définie. Il est évalué à la valeur actuelle des indemnités futures estimées, en appliquant la méthode des unités de crédit projetées selon laquelle chaque période de service engendre une unité additionnelle de bénéfice, chaque unité étant évaluée de façon indépendante.

Le 24 mars 2016, la Société a conclu un accord collectif de travail avec les représentants des salariés au terme duquel la Société s'engage à verser une prime au personnel justifiant d'une ancienneté de 15 et 20 ans. Cette prime d'ancienneté est payée à la date anniversaire de l'entrée dans les effectifs. Une prime similaire existe pour les employés dont l'ancienneté atteint 10 ans, mais aucune provision n'est comptabilisée à ce titre au regard de son caractère non significatif. La Société comptabilise donc une provision relative aux primes d'ancienneté en contrepartie d'une charge incluse en «provision pour risques et charges». Le montant de cette

provision, également calculée par un cabinet d'actuaire externe, s'élève à 432 milliers d'euros au 31 décembre 2021 (463 milliers d'euros au 31 décembre 2020).

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des pensions et obligations similaires sont les suivantes :

	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Hypothèses économiques :		
Taux d'actualisation (iBoxx Corporate AA)	0,95 %	0,50 %
Taux d'augmentation annuel des salaires	3,0%	3,0%
Hypothèses démographiques :		
Type de départ à la retraite	A l'initiative du salarié	A l'initiative du salarié
Taux de mobilité annuel	4,20 %	2,60 %
Taux de charges sociales et fiscales	24,18 %	45,17 %
Taux de charges patronales	48,39 %	45,17 %
Age de départ à la retraite		
- Cadres	64 ans	64 ans
- Non cadres	62 ans	62 ans
Table de mortalité	TH-TF 00-02	TH-TF 00-02
16-24 ans	12,0%	6,0%
25-29 ans	9,0%	5,0%
30-34 ans	7,0%	3,7%
35-39 ans	4,5%	3,0%
40-44 ans	3,0%	2,0%
45-49 ans	1,5%	1,0%
+50 ans	0%	0%

Les montants constatés au bilan sont déterminés de la façon suivante :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Valeur actualisée des obligations financées	—	—
Juste valeur des actifs du régime	—	—
Valeur actualisée des obligations non financées	2 975	4 177
Pertes actuarielles non reconnues	—	—
Coût des services passés non reconnu	—	—
Provision inscrite au bilan	2 975	4 177

Le tableau ci-après indique les montants comptabilisés au compte de résultat :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Incidence de l'application de la décision IFRIC reprise dans la recommandation ANC n°2013-02 modifiée le 5 novembre 2021 ⁽¹⁾	(1 054)	—
Coût des services rendus	484	252
Perte/(gain) actuariel nette comptabilisée durant l'exercice	(584)	200
Coût financier	(47)	(35)
Total	(1 201)	417

(1) cf ci-dessus.

13. Emprunts et dettes

L'analyse par échéance de ce poste est la suivante :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
BPI PTZI IPH41	—	150
BPI Avance Remboursable ⁽¹⁾	1 988	—
Prêt Garanti par l'État Société Générale ⁽²⁾	20 000	—
Prêt Garanti par l'État BNP Paribas ⁽²⁾	8 700	—
Emprunt matériel R&D	55	55
Emprunt bâtiment ⁽³⁾	1 187	1 162
Total à court terme	31 930	1 367
BPI Avance Remboursable ⁽¹⁾	—	1 360
Emprunt matériel R&D	154	209
Emprunt bâtiment ⁽³⁾	11 338	12 525
Total à long terme	11 492	14 094
Total des emprunts et dettes	43 422	15 461

(1) Le 11 août 2020, la Société a signé un contrat de financement auprès de Bpifrance Financement dans le cadre du programme mis en place par le gouvernement Français pour aider au développement de solution thérapeutique avec une visée préventive ou curative contre la COVID-19. Ce financement, d'un montant maximum de 6,8m€, consiste en (i) une avance remboursable uniquement en cas de succès technique et commercial et (ii) d'une subvention non remboursable. Ce financement était destiné à être en quatre tranches successives. La première tranche de 1,7 millions d'euros a été versée à la signature, et les trois autres tranches devaient être reçues après réussite de certains points d'étapes cliniques, notamment autour de la Phase 2 de l'essai FORCE. La part relative à l'avance remboursable incluse dans cette première tranche s'élevait au 31 décembre 2020 à 1 360 milliers d'euros et était classée à horizon long terme au regard de l'absence d'indication précise sur le dénouement de cette avance remboursable au regard des essais alors en cours évaluant avdoralimab dans la COVID-19. Le 6 juillet 2021, la Société a annoncé que l'essai clinique indépendant de Phase 2 nommé FORCE (FOR COVID-19 Elimination), évaluant la tolérance et l'efficacité d'avdoralimab chez les patients atteints d'une pneumonie sévère due au COVID-19, n'a atteint ses objectifs principaux dans aucune des trois cohortes de l'étude. Ces résultats traduisent l'échec technico-commercial du projet. L'ensemble des tranches d'avance remboursable perçues et restant à percevoir au 31 décembre 2021 d'un montant de 1 988 milliers d'euros sont maintenues en dette court-terme dans l'attente du constat par Bpifrance Financement du constat d'échec technico-commercial du projet, tel que précisé au contrat initial (i.e constat de l'abandon de créance lié).

(2) Le 5 janvier 2022, la Société a annoncé avoir obtenu un financement non dilutif de 28,7 millions d'euros sous la forme de deux Prêts Garantis par l'Etat (« PGE ») auprès de la Société Générale (20,0 millions d'euros) et de BNP Paribas (8,7 millions d'euros). Les fonds liés à ces deux PGE ont été encaissés par la Société respectivement les 27 et 30 décembre 2021. Ces deux prêts ont une maturité initiale d'un an avec une option d'extension jusqu'à cinq ans. Ils sont garantis à hauteur de 90% par l'État Français dans le cadre d'un dispositif mis en place pour soutenir les entreprises face à la crise sanitaire de COVID-19. La Société ne prévoit pas au 31 décembre d'utiliser les options d'extension de remboursement du capital des deux PGE Société Générale et BNP Paribas. Ainsi le taux intérêt effectif appliqué à ces contrats est le taux contractuel de remboursement à horizon un an, soit 0,5%. Consécutivement et au 31 décembre 2021, le capital restant dû au titre de ces prêts s'élevaient à 20 000 et 8 700 milliers d'euros.

(3) En date du 3 juillet 2017, la Société a souscrit à un prêt auprès de la Société Générale afin de financer la construction de son futur siège social. La période de déblocage de ce prêt était limitée au 30 août 2019. Le 30 août 2019, la Société a débloqué le solde du prêt de 15,2 millions pour un montant de 13,9 millions d'euros. Le remboursement du capital a débuté le 30 août 2019 et se poursuivra jusqu'au 30 août 2031 (soit une durée de 12 ans). Compte tenu du développement de son portefeuille et notamment du recentrage de ses activités sur la recherche et le développement, la Société a pour le moment suspendu le projet de construction de son nouveau siège social sur le terrain acquis à Luminy. En attendant, le prêt sera utilisé pour financer plusieurs projets structurants (amélioration du système d'information, développement d'une plateforme commerciale, aménagement de locaux additionnels pris en location...). Au 31 décembre 2021, le capital restant dû de ce prêt s'élevait à 12 525 milliers d'euros (13 687 milliers d'euros au 31 décembre 2020). En contrepartie de ce prêt, la Société a consenti un nantissement sur des instruments financiers souscrits auprès de la Société Générale pour un montant global équivalent à celui du prêt, soit 15,2m€. L'échéance de ces placements se décompose ainsi : 4,2m€ en juillet 2024, 5,0m€ en juillet 2027 et 6,0m€ en juillet 2031.

14. Dettes fournisseurs et comptes rattachés et autres dettes

Le poste s'analyse comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Fournisseurs	8 420	6 180
Factures non parvenues	10 518	15 827
Total dettes fournisseurs	18 938	22 007
Autres dettes	6 070	458
Dettes fournisseurs et comptes rattachés et autres dettes	25 008	22 465

Les autres dettes s'élèvent à 6 070 milliers d'euros au 31 décembre 2021 (458 milliers d'euros au 31 décembre 2020). Ce poste se compose essentiellement au 31 décembre 2021 pour 5 474 milliers d'euros (6, 200 milliers de dollars) de la somme à payer le 30 avril 2022 à AstraZeneca au titre l'accord de résiliation et de transition (cf note 26).

15. Dettes fiscales et sociales

Les dettes fiscales et sociales s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Dettes sociales	6 135	4 890
Dettes fiscales	724	1 886
Dettes fiscales et sociales	6 859	6 776

Le montant des charges à payer s'élève au 31 décembre 2021 à 4 187 milliers d'euros contre 3 430 milliers d'euros au 31 décembre 2020.

16. Produits constatés d'avance

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Collaboration monalizumab	18 213	10 794
Autres collaborations	353	—
Produits constatés d'avance court terme	18 566	10 794
Collaboration monalizumab	53 308	84 008
Collaboration programmes futurs	17 400	17 400
Produits constatés d'avance long terme	70 709	101 408
Produits constatés d'avance	89 275	112 202

17. Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires se décompose de la manière suivante :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Accord monalizumab – Reconnaissance du paiement initial et de la levée d'option	23 281	(786)
Accord IPH5201 – Paiement initial	—	13 418
Accord IPH6101 - Milestone	3 000	7 000
Accords IPH5201 et avdoralimab - Refacturations	3 370	3 060
Ventes nettes Lumoxiti	—	—
Autres	43	8
Chiffre d'affaires	29 693	22 700

Le chiffre d'affaires se compose principalement :

- du revenu lié à l'accord signé avec AstraZeneca en 2015 relatif à monalizumab. Il s'agit de l'étalement du paiement initial encaissé en juin 2015 ainsi que du paiement de l'option de 100 millions de dollars suite à la signature en octobre 2018 d'un amendement au contrat de collaboration signé en 2015 avec AstraZeneca : un revenu positif de 23 281 milliers d'euros pour l'exercice 2021 contre un revenu négatif de 786 milliers d'euros pour l'exercice 2020. La Société a encaissé un paiement forfaitaire à la signature de l'accord pour un montant non remboursable de 250 millions de dollars US (soit 223,5 millions d'euros), reçu intégralement en juin 2015, mais dont la comptabilisation est étalée sur la base des coûts qu'Innate Pharma s'est engagé à supporter dans le cadre de l'accord au rythme des dépenses encourues. En octobre 2018, la Société a reconnu une créance de 100 millions de dollars déclenchée par l'exercice de l'option d'exclusivité par AstraZeneca. Ce montant a été encaissé en janvier 2019. Par ailleurs, en octobre 2020, la Société a reconnu une créance de 50 millions de dollars déclenché par le traitement du premier patient dans l'essai de Phase 3 évaluant monalizumab. Ce montant a été encaissé en décembre 2020. Ces paiements additionnels sont étalés sur la base des coûts qu'Innate Pharma s'est engagé à supporter dans le cadre de l'accord au rythme des dépenses encourues.
- le revenu lié à l'accord signé avec AstraZeneca en octobre 2018 relatif à IPH5201 est nul au 31 décembre 2021 à comparer avec un montant de 13,4 millions d'euros reconnu en chiffre d'affaires au titre de l'exercice 2020. Au 31 décembre 2020, la Société ayant réalisé tous ses engagements sur les travaux précliniques en lien avec le démarrage de la Phase 1 du programme IPH5201, l'intégralité du paiement initial de 50,0 millions de dollars et du paiement d'étape de 5,0 millions de dollars ont été reconnu en chiffres d'affaires.
- du revenu de 3,0 millions d'euros en 2021 au titre de l'accord de collaboration et de recherche signé avec Sanofi en janvier 2016. En janvier 2021, une étude de toxicologie selon les Bonnes Pratiques de

Laboratoires a été initiée pour le programme IPH6101/SAR443579 par Sanofi. Par ailleurs, le 16 décembre 2021, la Société a annoncé le lancement par Sanofi du premier essai clinique de Phase 1 lancé chez l'homme avec IPH6101/SAR443579 dans les LAM récidivantes ou réfractaires. Ces essais ont déclenché deux paiements d'étape de Sanofi à Innate, prévus dans la collaboration de recherche entre les deux sociétés intégralement reconnus en chiffre d'affaires au 31 décembre 2021.

18. Achats de matières premières et autres approvisionnements

Les achats de matières premières et autres approvisionnements comprennent les coûts d'achat auprès de tiers des produits développés par la Société, qui n'a pas de capacité de production. Ces coûts comprennent également les coûts d'achat des produits et substances pharmaceutiques achetés par la Société à des tiers et utilisés dans son activité de R&D. Ces coûts s'élèvent à 3 413 milliers d'euros pour l'exercice 2021 en comparaison de 3 607 milliers d'euros pour l'exercice 2020.

19. Autres achats et charges externes

Les autres achats et charges externes s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Sous-traitance(1)	(36 022)	(22 860)
Location, maintenance et charges d'entretien(2)	(2 785)	(2 884)
Honoraires non scientifiques(3)	(7 659)	(4 853)
Frais de déplacements et de congrès	(347)	(291)
Coûts de propriété intellectuelle(4)	(1 279)	(1 402)
Honoraires de conseils scientifiques, médicaux et réglementaires(5)	(314)	(398)
Marketing, communication et relations publiques(6)	(359)	(409)
Assurance	(2 425)	(1 831)
Autres(7)	(1 601)	(1 577)
Autres achats et charges externes	(52 791)	(36 504)

- (1) La Société sous-traite une part significative des études précliniques (développement pharmaceutique pilote, études de tolérance et autres expériences et modèles, etc.) et cliniques (coordination des essais, coûts des forfaits hospitaliers, etc.).
- (2) La Société est locataire (par crédit-bail ou bail commercial) de ses bureaux (cf. Note 26 et encourt des coûts externes de fourniture d'utilités ainsi que pour l'entretien de son laboratoire et de ses bureaux. Par ailleurs, la Société loue une partie de son parc informatique.
- (3) 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.
- (4) Les frais de propriété intellectuelle comprennent, d'une part, les dépenses liées aux brevets et demandes de brevets sur les inventions de la Société ainsi que sur les inventions de tiers et, d'autre part, les coûts liés aux options sur licences et licences sur les inventions desdits tiers.
- (5) Les honoraires de conseils scientifiques, médicaux et réglementaires se rapportent aux services de consultants auxquels la Société fait appel pour ses activités de recherche.
- (6) Les services de marketing, communication et relations publiques sont pour une bonne part externalisés.
- (7) Pour les exercices clos les 31 décembre 2020 et 2021, la rubrique « Autres » comporte essentiellement des cotisations professionnelles, des charges de télécommunications, des frais bancaires, des coûts de formation du personnel et du personnel intérimaire.

20. Impôts, taxes et versements assimilés

Le poste s'élève respectivement à 511 milliers d'euros et 828 milliers d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2020 et 2021.

21. Coûts de personnel

Le poste s'élève respectivement à 20 377 milliers d'euros et 21 603 milliers d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2020 et 2021. La Société employait 222 personnes au 31 décembre 2020, contre 209 personnes au 31 décembre 2021.

22. Dotations aux amortissements et provisions sur immobilisations

Les dotations aux amortissements et aux provisions s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Dotations aux amortissements sur immobilisations incorporelles(1)	(2 427)	(7 339)
Dotations aux amortissements sur immobilisations corporelles(2)	(1 034)	(1 121)
Dotations aux amortissements et provisions sur immobilisations	(3 461)	(8 460)

(1) Dont 7 160 et 2 310 milliers d'euros d'amortissements de brevets (monalizumab, IPH5201 et Lumoxiti³) pour les exercices 2020 et 2021.

(2) Dont 816 et 608 milliers d'euros d'amortissements de matériel de laboratoire pour les exercices 2020 et 2021.

23. Produits et charges financiers, nets

Les produits / (charges) financiers, nets s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Revenus de placement	327	522
Gains / (pertes) de change(1)	4 770	(2 864)
Reprise / (provision) pour dépréciation des instruments financiers	223	(10 261)
Mali de fusion - Innate Pharma France SAS(2)	—	(72 209)
Autres gains / (pertes) financiers	(266)	(290)
Produits / (Charges) financiers, nets	5 053	(85 102)

(1) Les gains et pertes de change résultent essentiellement de la conversion de la trésorerie détenue en USD (voir Note 8). Des gains et pertes de change sont également constatés sur les placements en dollars U.S de la Société.

(2) Pour rappel, la société Innate Pharma France SAS a été fusionnée fin novembre 2020 par transmission universelle de son patrimoine (TUP) avec la société mère Innate Pharma S.A, le résultat de cette fusion représentait un mali de fusion dans les comptes Sociaux d'un montant de 72,2 millions d'euros présenté en résultant financier. Ce montant était majoritairement composé de la dépréciation intégrale des droits relatifs à l'actif incorporel Lumoxiti constaté à fin novembre 2020 et initialement comptabilisée dans la filiale fusionnée (48,7 millions d'euros), ainsi que des pertes résultant des avances effectuées en compte courant non dépréciées avant l'opération juridique.

³ Uniquement sur l'exercice 2020.

24. Produits et charges exceptionnels, nets

Les produits et charges exceptionnels s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Produits exceptionnels		
Prix de cession des immobilisations cédées	—	—
Produits exceptionnels sur exercices antérieurs	—	—
Reprise sur amortissements dérogatoires	181	149
Charges exceptionnelles		
Valeur nette comptable des immobilisations cédées ou mises au rebut	(4)	(9)
Dotation aux amortissements dérogatoires	(346)	(159)
Intérêts de retard régularisation retenue à la source	—	—
Autres charges exceptionnelles(1)	(5 474)	—
Produits / (charges) exceptionnels, nets	(5 641)	(19)

(1) Ce montant correspond à la somme de 6, 200 milliers de dollars (5 474 milliers d'euros) à payer le 30 avril 2022 à AstraZeneca au titre l'accord de résiliation et de transition (cf notes 14 et 26).

25. Impôts sur les bénéfices

La Société n'a pas comptabilisé de charges d'impôt sur l'exercice.

Les charges considérées en 2021 comme somptuaires (article 39.4 du Code Général des Impôts) et non déductibles pour l'assiette de l'impôt sur les sociétés se sont élevées à 241 milliers d'euros et concernent essentiellement la part non-déductible des jetons de présence.

Exercice clos le 31 décembre 2021 (en milliers d'euros)	Avant IS	IS* (26,50%)	Après IS
Résultat courant	(36 654)	—	(36 654)
Résultat exceptionnel	(5 641)	—	(5 641)
Résultat comptable	(42 295)	—	(42 295)

Exercice clos le 31 décembre 2020 (en milliers d'euros)	Avant IS	IS* (28,00%)	Après IS
Résultat courant	(119 250)	—	(119 250)
Résultat exceptionnel	(19)	—	(19)
Résultat comptable	(119 269)	—	(119 269)

Résultat hors évaluations fiscales dérogatoires

La charge nette de dotation aux amortissements dérogatoires s'élève à 165 milliers d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 (9 milliers d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2020).

Résultat hors évaluations fiscales dérogatoires

Le résultat fiscal de l'exercice clos le 31 décembre 2021 comporte des éléments qui généreront une économie future d'impôt. Il s'agit principalement de la dotation aux provisions pour indemnités de départ à la retraite et primes d'ancienneté.

Déficits reportables

Au 31 décembre 2021, et selon la législation en vigueur, la Société dispose de déficits fiscaux indéfiniment reportables pour un montant total cumulé de 392 359 milliers d'euros au 31 décembre 2021 (339 274 milliers d'euros au 31 décembre 2020).

Crédit d'impôt recherche

La Société bénéficie des dispositions des articles 244 quater B et 49 septies du Code Général des Impôts relatives au Crédit d'Impôt Recherche. Conformément au principe décrit en Note 2.g, le Crédit d'Impôt Recherche est comptabilisé au cours de l'année à laquelle se rattachent les dépenses de recherche éligibles.

Le tableau suivant présente l'évolution de ce crédit d'impôt et de sa comptabilisation au cours des deux derniers exercices :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2020	—	13 084
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2021	10 343	—
Crédit d'impôt recherche	10 343	13 084

26. Engagements hors bilan, litiges et passifs éventuels

a) Locations de voitures de société

La Société a souscrit des contrats de location pour ses voitures de société. Au 31 décembre 2021, l'ensemble de ces engagements s'élève à 26 milliers d'euros.

b) Locations immobilières

En 2008, la Société a contracté avec Sogébaïl, filiale de crédit-bail immobilier de la Société Générale, un contrat de crédit-bail pour le financement de l'acquisition et la rénovation de son siège social et de ses principaux laboratoires. D'une durée de 12 ans, le montant de financement ainsi obtenu s'élève à 6 551 milliers d'euros hors taxes. Ce contrat de crédit-bail est arrivé à échéance en 2020 et l'option d'achat a été levée. La société est désormais propriétaire de son siège social et des laboratoires liés sur le site de Luminy, à Marseille

Au cours de l'exercice 2018, la Société a signé un avenant avec Sogébaïl afin de financer par crédit-bail des aménagements effectués dans le bâtiment. D'une durée de 4 ans, le montant de financement obtenu s'élève à 846 milliers d'euros. Ce contrat de crédit-bail est également arrivé à échéance en 2020.

En raison de l'accroissement des équipes, la Société a signé en juin 2017 un bail afin de louer des locaux supplémentaires. Un avenant au bail intégrant une extension des locaux loués a été signé en janvier 2020. Ce bail porte sur une période de 9 ans faisant suite à la signature du bail initial. Au 31 décembre 2021, le montant de l'engagement relatif au loyer jusqu'au 30 juin 2025 s'élève à 1 936 milliers d'euros.

c) Passifs éventuels et 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.

En décembre 2020, la Société a annoncé qu'elle ne poursuivrait pas les activités de commercialisation de Lumoxiti aux Etats-Unis et en Europe et qu'elle retournerait les droits commerciaux liés à Lumoxiti à AstraZeneca. Conformément au contrat de licence de 2018, les sociétés ont négocié un plan de transition en 2021. Un accord de résiliation et de transition a été négocié et signé, avec effet au 30 juin 2021, résiliant le contrat de licence Lumoxiti ainsi que les accords liés (y compris le contrat de fourniture, le Quality Agreement et d'autres contrats connexes) et organisant le transfert de l'autorisation de mise sur le marché américaine et la distribution de Lumoxiti à AstraZeneca.

Dans le cadre de la communication de ses résultats annuels 2020, la Société avait communiqué sur un passif éventuel estimé à un maximum de 12,8 millions dollars dans ses états financiers consolidés, lié au partage de certains coûts de fabrication déjà engagés. Dans le cadre de l'accord de résiliation et de transition, Innate et

AstraZeneca ont convenu de partager ces coûts, et Innate paiera 6 200 milliers de dollars le 30 avril 2022. Ce montant de 6 200 milliers de dollars (5 474 milliers d'euros) a été comptabilisée dans le poste "autres dettes" au 31 décembre 2021 (cf note 14).

27. Evénements postérieurs à la clôture

Le 16 mars 2022, la société a reçu un avis de vérification de comptabilité de l'administration fiscale française portant sur les exercices 2019 et 2020 ainsi que sur le crédit d'impôt recherche et l'exactitude de son calcul pour les exercices 2018 à 2020. A la date d'arrêté des comptes la Société, le contrôle n'avait pas été démarré par l'administration et la Société n'a pas identifié de risques spécifiques. Le risque concernant les contrôles fiscaux et notamment les contrôles liés au calcul du crédit impôt recherche et son exactitude par l'administration est abordé déjà dans la section [3.4.1](#) du présent document.

Entre le 31 décembre 2021, date de clôture de l'exercice, et le 23 mars 2022, date d'arrêté des comptes par le Directoire, sont survenues les opérations militaires en Ukraine qui ont commencé le 24 février 2022 et les sanctions prises contre la Russie par de nombreux Etats ayant des incidences sur l'activité de nombreux groupes internationaux et qui auront une incidence sur l'économie mondiale. A la date d'arrêté des comptes du 23 mars 2022, les impacts potentiels de cette crise, en général et plus spécifiquement sur l'activité et le financement de la Société sont inconnus. La Société suit attentivement l'évolution de la situation et examine les mesures appropriées à mettre en place. Il n'y a pas d'impact sur les états financiers au 31 décembre 2021.

28. Tableau des filiales et participations

Filiales / participations	Société	Capitaux propres (en milliers d'euros)	Quote-part du capital détenue	Résultat du dernier exercice clos (en milliers d'euros)
Filiale	Innate Pharma Inc.	(6 980)	100%	(1 502)

29. Parties liées

a) Membres du Directoire et Comité exécutif

(en milliers d'euros)	2021	2020
Salaires et autres avantages court terme	2 790	2 588
Avantages liés à la retraite	29	19
Honoraires	—	—
Rémunération des membres du Directoire et du Comité exécutif	2 819	2 607

Au 31 décembre 2021, deux des membres du Comité exécutif étaient également membres du directoire.

Les montants payés au titre des salaires et autres avantages à court terme correspondent aux montants effectivement versés durant l'année calendaire à laquelle ils se rapportent.

b) Membres du Conseil de surveillance

La Société a comptabilisé une provision de 305 milliers d'euros pour les jetons de présence relatifs à l'exercice 2021 ont été versés au cours du premier trimestre 2022.

c) Parties liées

Novo Nordisk A/S est actionnaire et a conclu avec la Société trois contrats de licence sur les candidat-médicaments lirilumab, monalizumab et avdoralimab. En vertu des stipulations contractuelles, la Société versera des paiements d'étapes ainsi que des royalties sur vente de ces candidat-médicaments.

Au 31 décembre 2021 et 2020, respectivement, la société n'avait aucune dette comptabilisée envers Novo Nordisk A/S.

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, avdoralimab, 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 31 décembre 2021 se présentent ainsi !

Au 31 décembre 2021		
(en milliers d'euros)	Paiements	Bilan
Encaissements (AstraZeneca envers Innate Pharma) / Créances	5 317	988
Paiements (Innate Pharma envers AstraZeneca) / Dettes	(13 030)	(9 522)
Total	(7 713)	(8 534)

BPI est membre du conseil d'administration et a consenti à la Société un prêt (PTZI) et une avance remboursable sans intérêts. Le prêt (PTZI) est intégralement remboursé au 31 décembre 2021. L'ensemble des tranches d'avance remboursable perçues et restant à percevoir au 31 décembre 2021 d'un montant de 1 988 milliers d'euros sont maintenues en dette court-terme dans l'attente du constat par Bpifrance Financement du constat d'échec technico-commercial du projet, tel que précisé au contrat initial (i.e constat de l'abandon de créance lié). Ce constat devrait intervenir au cours de l'exercice 2022, eu égard des résultats de l'essai de Phase 2 "Force" évaluant avdoralimab dans la COVID-19, publiés le 6 juillet 2021 (cf notes 7 et 14).

Hervé Brailly est Président du Conseil de surveillance de la Société et a été membre du Comité stratégique de Mi-mAbs jusqu'en décembre 2021. Mi-mAbs est une société avec laquelle la Société a conclu le 2 février 2021 un contrat cadre de prestation de services pour la fourniture par Mi-mAbs de services dans le cadre de la génération d'anticorps monoclonaux, la production d'anticorps monoclonaux ou d'anticorps conjugués, ou de la caractérisation pharmacologique in vitro ou in vivo de potentiels candidats médicaments appartenant à la Société. Le montant maximal des sommes versées par la Société au titre de ce contrat est plafonné à 600 milliers d'euros. Le contrat a été initialement signé le 2 février 2021, pour une durée de un an, du 1er janvier 2021 au 31 décembre 2021. Celui-ci a été renouvelé le 17 décembre 2021 pour une durée d'un an à compter du 1er janvier 2022. Un avenant du 23 mars 2022 a augmenté le plafond de 600 milliers d'euros à 1,0 million d'euros pour toute la durée du contrat (soit 2021 et 2022).

d) Filiales

La Société est liée à sa filiale Innate Pharma Inc. par des contrats de gestion des relations intra-groupe. Ces relations sont réalisées à des conditions normales de marché.

e) Participations

Néant.

f) Divers

Au 31 décembre 2020 et 2021, la Société n'a pas observé de lien de direction et/ou capitalistique entre les principaux fournisseurs utilisés en 2020 et 2021 et les membres de son Conseil de surveillance, de son Directoire et de son Comité exécutif à l'exception de Novo Nordisk A/S.

30. Honoraires versés aux contrôleurs légaux

Les honoraires relatifs aux commissaires aux comptes se sont élevés respectivement à 959 et 968 milliers d'euros pour les exercices clos le 31 décembre 2020 et 2021 et se répartissent ainsi.

(en milliers d'euros)						
2021			2020			
	Odycé - Nexia	Deloitte & Associés	Total	Odycé - Nexia	Deloitte & Associés	Total
Audit Légal	186	702	888	158	684	842
SACC*	2	78	80	2	115	117
Total	188	780	968	160	799	959

*Services autres que la certification des comptes

18.4 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2021

INNATE PHARMA

Société anonyme

117, avenue de Luminy

13009 Marseille

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2021

A l'Assemblée générale de la société INNATE PHARMA,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos Assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société INNATE PHARMA relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2021, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au Comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le code de commerce et par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes, sur la période du 1er janvier 2021 à la date d'émission de notre rapport, et, notamment, nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n°537/2014.

Observation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur le point exposé dans la note 12 de l'annexe des comptes annuels concernant le changement de méthode comptable survenu au cours de l'exercice relatif à la comptabilisation des engagements de retraite.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes de cet exercice. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

C'est dans ce contexte complexe et évolutif que, en application des dispositions des articles L.823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques. Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

Chiffre d'affaires provenant des accords de collaboration avec AstraZeneca relatifs à monalizumab	
<i>(Voir notes 2j, 2l, 16 et 17 de l'annexe aux comptes annuels au 31 décembre 2021)</i>	
La Société a comptabilisé, au titre de l'exercice 2021, un revenu positif de 23 millions d'euros et des produits constatés d'avance de 72 millions d'euros, suite aux accords de collaboration monalizumab signés avec AstraZeneca. Innate Pharma a conclu en avril 2015 avec AstraZeneca un accord de co-développement et de commercialisation du produit monalizumab, en vertu duquel la Société est responsable de la réalisation de plusieurs études et s'est engagée à en supporter les coûts. De plus, Innate Pharma a conclu en octobre 2018 un amendement au contrat de collaboration signé en 2015 avec AstraZeneca. La Société a encaissé un paiement forfaitaire à la signature de l'accord pour un montant non remboursable de 250 millions de dollars US (soit 223,5 millions d'euros), reçu intégralement en juin 2015, mais dont la comptabilisation est étalée sur la base des coûts qu'Innate Pharma s'est engagé à supporter dans le cadre de l'accord au rythme des dépenses encourues. En octobre 2018, la Société a reconnu une créance de 100 millions de dollars déclenchée par l'exercice de l'option d'exclusivité par AstraZeneca. Ce montant a été encaissé en janvier 2019.	Nos procédures d'audit ont consisté notamment à : – Evaluer la conception et la mise en œuvre des contrôles réalisés par la société sur la comptabilisation du contrat AstraZeneca, – Prendre connaissance des accords et amendements conclus entre Innate Pharma et AstraZeneca afin d'évaluer si le traitement comptable retenu par la direction tient compte de tous les faits et éléments pertinents inclus dans l'accord et les amendements. – Apprécier le caractère approprié des dépenses encourues (y compris leur allocation à la bonne étude) et prévisionnelles prises en compte pour mesurer l'avancement des études. Nos travaux ont consisté notamment à remonter à la preuve de facturation des coûts reconnus et à vérifier la pertinence des hypothèses (taux d'équivalent temps pleins, taux de frais généraux et administratifs, ...) appliquées au calcul des coûts de sous-traitance clinique.

Par ailleurs, en octobre 2020, la Société a reconnu une créance de 50 millions de dollars déclenchée par le traitement du premier patient dans l'essai de Phase III évaluant monalizumab. Ce montant a été encaissé en décembre 2020. Ces paiements additionnels sont étalés sur la base des coûts qu'Innate Pharma s'est engagé à supporter dans le cadre de l'accord au rythme des dépenses encourues. Les versements ci-dessus ont pour objet de rémunérer les services rendus par la Société sur la durée des études. Ils sont comptabilisés en chiffre d'affaires à l'avancement, sur la base des coûts comptabilisés au compte de résultat par rapport aux coûts totaux devant être engagés pour les études concernées. L'analyse des engagements prévus dans l'accord de collaboration et la mesure de l'avancement des études par rapport aux budgets estimés par la direction, qui sous-tendent les modalités de comptabilisation en chiffre d'affaires, sont complexes et nécessitent des jugements importants. Dans ce contexte, la comptabilisation du chiffre d'affaires provenant des accords de collaboration avec AstraZeneca relatifs à monalizumab constitue un point clé de l'audit.	- Evaluer la fiabilité du taux d'avancement retenu, en lien avec les éléments contractuels et recalculé la part du chiffre d'affaires comptabilisé et la part enregistrée en produits constatés d'avance.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires.

Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du directoire et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnées à l'article D.441-6 du code de commerce.

Rapport sur le gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans la section du rapport de gestion du directoire consacrée au gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L.225-37-4, L.22-10-10 et L.22-10-9 du code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L.22-10-9 du code de commerce sur les rémunérations et avantages versés ou attribués aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des entreprises contrôlées par elle qui sont comprises dans le périmètre de consolidation. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

Concernant les informations relatives aux éléments que votre société a considéré susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique d'achat ou d'échange, fournies en application des dispositions de l'article L.22-10-11 du code de commerce, nous avons vérifié leur conformité avec les documents dont elles sont issues et qui nous ont été communiqués. Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur ces informations.

Autres informations

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

Format de présentation des comptes annuels destinés à être inclus dans le rapport financier annuel

Nous avons également procédé, conformément à la norme d'exercice professionnel sur les diligences du commissaire aux comptes relatives aux comptes annuels et consolidés présentés selon le format d'information électronique unique européen, à la vérification du respect de ce format défini par le règlement européen délégué n° 2019/815 du 17 décembre 2018 dans la présentation des comptes annuels destinés à être inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L. 451-1-2 du code monétaire et financier, établis sous la responsabilité du président du directoire.

Sur la base de nos travaux, nous concluons que la présentation des comptes annuels destinés à être inclus dans le rapport financier annuel respecte, dans tous ses aspects significatifs, le format d'information électronique unique européen.

Il ne nous appartient pas de vérifier que les comptes annuels qui seront effectivement inclus par votre société dans le rapport financier annuel déposé auprès de l'AMF correspondent à ceux sur lesquels nous avons réalisé nos travaux.

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société INNATE PHARMA par l'Assemblée générale du 29 juin 2000 pour le cabinet Odycé Nexia SAS (anciennement Audit Conseil Expertise SAS), membre de Nexia International et du 27 mars 2014 pour le cabinet Deloitte et Associés.

Au 31 décembre 2021, le cabinet Odycé Nexia SAS, (anciennement Audit Conseil Expertise SAS), membre de Nexia International était dans la 22ème année de sa mission sans interruption et le cabinet Deloitte et Associés dans la 8ème année, dont respectivement 16 et 8 années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au Comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le Directoire.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;

- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons au Comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au Comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au Comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L.822-10 à L.822-14 du code de commerce et dans le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le Comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

A Marseille et Paris-La Défense, le 1^{er} avril 2022

Les Commissaires aux comptes

Odyce Nexia SAS

Deloitte & Associés

Membre de Nexia International

Guy CASTINEL

Stéphane MENARD

18.5 DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES

31 décembre 2021.

18.6 INFORMATIONS FINANCIERES ET AUTRES

Néant.

18.7 POLITIQUE DE DISTRIBUTION DE DIVIDENDES

Depuis sa création, à l'exception des exercices 2016 et 2018 pour lesquels elle n'a distribué aucun dividende, la Société n'a réalisé aucun bénéfice.

18.7.1. Politique de distribution

La Société prévoit de continuer à réaliser des pertes substantielles pour les prochaines années, au fur et à mesure que ses activités de recherche et de développement se poursuivent. Elle ne prévoit en conséquence pas de distribuer des dividendes dans un futur proche.

18.7.2. Délais de prescription

Les dividendes non réclamés sont, dans un délai de cinq ans à compter de la date de leur mise en paiement, prescrit au profit de l'Etat.

18.8 PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

Orega Biotech revendiquait la propriété conjointe de certains brevets concernant IPH5201. Conformément à l'accord signé, la Société et Orega Biotech ont résolu ce différend dans le cadre d'une procédure d'arbitrage, dont la décision a été rendue en décembre 2021. Suite à cette décision la Société sera tenue de verser un pourcentage *low-teen* des revenus de sous-licences que la Société percevra conformément à son accord avec AstraZeneca concernant IPH5201.

A l'exception d'éventuels contentieux prud'hommes et de ces éléments la Société n'est partie à aucune procédure gouvernementale, judiciaire ou arbitrale, y compris toute procédure dont la Société aurait connaissance, qui serait en suspens, ou qui aurait eu, au cours des 12 derniers mois, des effets significatifs sur son activité, sa situation financière, ses perspectives, son résultat et son développement.

18.9. CHANGEMENTS SIGNIFICATIFS DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE

Depuis le 31 décembre 2021, aucun changement significatif dans la situation financière ou commerciale de la Société n'est intervenu jusqu'à la date du présent Document de Référence.

SECTION 19. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**19.1 RENSEIGNEMENTS DE CARACTERE GENERAL CONCERNANT LE CAPITAL SOCIAL****19.1.1. Capital social**

Au 18 mars 2022, date de dépôt au greffe des statuts en vigueur au 14 février 2022, le capital social est fixé à 3 987 137,60 euros. Il est divisé en 79 728 657 actions ordinaires de 0,05 euro de valeur nominale chacune, 6 514 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 ont un droit de vote proportionnel au nombre d'actions ordinaires auquel la conversion de chaque Action de Préférence 2016 donne droit, à savoir 130 pour les Actions de Préférence 2016 issues des AGAP 2016-1 et 111 pour les Actions de Préférence 2016 issues des AGAP 2016-2. Les Actions de Préférence 2016 ont droit aux dividendes selon la même proportionnalité. Elles n'ont pas de droit préférentiel de souscription pour toute augmentation de capital ou opération avec droit sur les actions ordinaires. Les Actions de Préférence 2017 n'ayant pas rempli leur condition de performance, elles ne donnent droit à aucune action ordinaire et par conséquent à aucun droit de vote. 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 18.1 et 18.3 du présent document d'enregistrement universel (tableau de variation des capitaux propres) ainsi que dans la Note 11 Capital au Comptes Consolidés.

19.1.2. Titres non représentatifs du capital

Néant

19.1.3. Titres détenus par la Société

En vertu d'une autorisation de l'Assemblée générale mixte des actionnaires de la Société du 28 mai 2021, le Directoire peut mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société, dans le cadre des dispositions des articles L. 22-10-62 et suivants du Code de commerce et conformément au Règlement général de l'AMF.

Pour ce programme de rachat d'actions, le prix maximal d'achat par action était fixé à 20,00 euros et le montant maximal des fonds destinés à la réalisation de ce programme ne peut pas dépasser 1 000 000 d'euros.

Par ailleurs le nombre maximal d'actions pouvant être achetées en vertu de cette autorisation ne peut pas excéder 10% du nombre total d'actions composant le capital social de la Société. L'autorisation de mise en œuvre du programme de rachat d'actions a été donnée au Directoire pour une durée de 18 mois à compter de l'Assemblée générale mixte du 28 mai 2021. A la date du présent rapport, cette autorisation n'a pas été utilisée.

Un contrat de liquidité avait été conclu le 27 juillet 2012 avec la société Gilbert Dupont avec effet au 31 août 2012. Ce contrat de liquidité a été résilié le 16 mai 2016. A la suite de la résiliation du contrat de liquidité, la Société détient, depuis le 16 mai 2016, 18 575 actions propres, d'une valeur nominale de 0,05 euros et d'une valeur d'achat de 12,11 euros au 13 mai 2016.

19.1.4. Autres titres donnant accès au capital

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

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 31 décembre 2021, 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 31 décembre 2021, 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 31 décembre 2021, 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 31 décembre 2021, 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 31 décembre 2021, 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 31 décembre 2021, il reste 37 000 BSA 2017-1 en circulation représentant un total de 37 000 actions ordinaires.

Au 31 décembre 2021, il reste un total de 242 560 BSA, pouvant être exercés à un prix moyen pondéré de 7,87€, permettant de souscrire au total 242 560 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,05 euro, représentant environ 0,30 % du capital de la Société sur la base du nombre d'actions existantes au 31 décembre 2021.

Le tableau ci-dessous présente les BSA en circulation au 31 décembre 2021 :

Date d'émission	BSA autorisés	BSA émis	Bénéficiaires	BSA exercés	BSA en circulation au 31 décembre 2021	Nombre d'actions pouvant être émises (1)	Prix de souscription par action	Date d'expiration
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, et membres du Scientific Advisory Board	0	70 000	70 000	9,59€	26/04/25
01/07/15 (BSA 2015-2)		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 :	750 000	508 700		266 140	242 560	242 560	N/A	N/A

(1) D'une valeur nominale de 0,05€.

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

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 31 décembre 2021, il reste 60 100 BSAAR 2012 en circulation pouvant donner lieu à l'émission de 60 100 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 31 décembre 2021, 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 31 décembre 2021, il reste un total de 1 105 822 BSAAR, pouvant être exercés à un prix moyen pondéré de 6,92€, permettant de souscrire au total 1 105 822 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,05 euro,

représentant environ 1,39 % du capital de la Société sur la base du nombre d'actions existantes au 31 décembre 2021.

Le tableau ci-dessous présente les BSAAR en circulation au 31 décembre 2021 :

Date d'émission	BSAAR émis	Bénéficiaires	Prix du bon	BSAAR exercés	BSAAR rachetés	circulation au 31 décembre 2021	Nombre d'actions pouvant être émises(1)	Prix de souscription par action	Date d'expiration
27/05/13 (BSAAR 2012)	146 050	Salariés	0,11€	85 950		60 100	60 100	2,04€	27/05/23
01/07/15 (BSAAR 2015)	1 050 382	Salariés et Mandataires sociaux	1,15€	1 940	2 720	1 045 722	1 045 722	7,20€	30/06/25
Total	1 196 432	—	—	87 890	2 720	1 105 822	1 105 822	—	—

(1) D'une valeur nominale de 0,05€.

- 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 Actions de Préférence 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 29 octobre 2019 a constaté que 4 membres du Comité exécutif salariés et/ou mandataires sociaux de la Société ainsi que 127 salariés sur les 137 ayant acquis définitivement les AGAP 2016-1 le 21 octobre 2017 étaient présents en qualité de salarié ou mandataire social de la Société le 21 octobre 2019 et remplissaient ainsi la condition de présence leur permettant de convertir les AGAP 2016-1 en actions ordinaires de la Société. Le Directoire a également constaté que le ratio de conversion des AGAP 2016-1 était égal à 130, chaque AGAP 2016-1 donnant droit, en cas de conversion, à 130 actions ordinaires de la Société.

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 Actions de Préférence 2016, libérées par incorporation au capital de réserves.

Le Directoire lors de sa réunion du 27 janvier 2020 a constaté que l'unique bénéficiaire des AGAP Dirigeants 2016-2 ayant acquis définitivement les AGAP Dirigeants 2016-2 le 30 décembre 2017 était présent en qualité de mandataire social de la Société le 30 décembre 2019 et remplissait ainsi la condition de présence lui permettant de convertir les AGAP Dirigeants 2016-2 en actions ordinaires de la Société. Le Directoire a également constaté que le ratio de conversion des AGAP Dirigeants 2016-2 était égal à 111, chaque AGAP Dirigeants 2016-2 donnant droit, en cas de conversion, à 111 actions ordinaires de la Société.

Le Directoire du 27 janvier 2020 a également constaté la conversion, le 3 décembre 2019, de 5 AGAP 2016-1 en 650 actions ordinaires. Le Directoire du 14 janvier 2021 a constaté la conversion de 45 Actions de Préférence 2016 en 5 850 actions ordinaires, le Directoire du 19 juillet 2021 a constaté la conversion de 85 Actions de Préférence 2016 en 11 050 actions ordinaires et le Directoire du 3 janvier 2022 a constaté la conversion de 282 Actions de Préférence 2016 en 36 660 actions ordinaires.

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 7 581 AGAP 2017 :

- 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 de Préférence 2017 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 de Préférence 2017 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, les AGAP 2016-1 et les AGAP 2016-2 sont librement cessibles, depuis la fin de la période conservation, soit le 21 et le 30 décembre 2019. Elles ne peuvent pas être admises sur un marché réglementé.

Le Directoire du 7 avril 2021 a constaté que le ratio de conversion des AGAP 2017 (dont la Période d'Observation de la Performance a pris fin le 3 avril 2021) était égal à zéro, le critère de performance boursière n'ayant pas été atteint. En conséquence, les AGAP 2017 ne peuvent être converties en actions ordinaires et ne bénéficient plus du droit de vote aux assemblées générales ni du droit aux dividendes.

Le tableau ci-dessous présente les AGAP attribuées et convertibles au 31 décembre 2021 :

Date d'attribution	AGAP attribuées	Date d'acquisition définitive	Bénéficiaires	Nombre d'AGAP définitivement acquises	Nombre d'AGAP annulées (2)	Nombre d'AGAP converties au 31 décembre 2021	Nombre maximum d'AGAP convertibles en actions ordinaires au 31 décembre 2021	Nombre d'actions pouvant être émises(1) (en cas de conversion maximale des AGAP)
21/10/2016	2 486	21/10/2017	Salariés	2 381	146	167	2 068	268 840
21/10/2016	2 000	21/10/2017	Membres du Comité exécutif et mandataires sociaux	1 550	100	250	1 200	156 000
30/12/2016	3 000	30/12/2017	Membres du Comité exécutif et mandataires sociaux	3 000			3 000	333 000
Total	—	—	—	6 931	246	417	6 268	757 840

(1) D'une valeur nominale de 0,05€.

(2) Condition de présence non remplie à la date de constatation du ratio de conversion ou au 31 décembre 2021

- Actions gratuites de Performance (AGA de Performance)
- AGA de Performance 2019

L'Assemblée générale extraordinaire du 22 mai 2019 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 et de ses filiales (AGA Performance Dirigeants 2019). À cette fin, l'Assemblée générale extraordinaire du 22 mai 2019 a autorisé l'émission de 400 000 AGA Performance Dirigeants 2019 au profit des dirigeants salariés, des membres du Comité exécutif salariés, des cadres supérieurs salariés et/ou des mandataires sociaux de la Société et de ses filiales.

Le Directoire, lors de sa réunion du 4 novembre 2019, a attribué 355 000 AGA Performance Dirigeants 2019 aux dirigeants salariés, aux membres du Comité exécutif salariés, aux cadres supérieurs salariés et/ou aux mandataires sociaux de la Société et de ses filiales.

L'Assemblée générale extraordinaire du 22 mai 2019 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 et de ses filiales (AGA Performance Salariés 2019). À cette fin, l'Assemblée générale extraordinaire du 22 mai 2019 a autorisé l'émission de 675 000 AGA Performance Salariés 2019 au profit du personnel de la Société et de ses filiales.

Le Directoire, lors de sa réunion du 4 novembre 2019, a attribué 546 700 AGA Performance Salariés 2019 au personnel de la Société et de ses filiales.

Les AGA Performance Dirigeants 2019 attribuées en 2019 aux dirigeants salariés, aux membres du Comité exécutif salariés, aux cadres supérieurs salariés et/ou aux mandataires sociaux de la Société et de ses filiales et les AGA Performance Salariés 2019 attribuées en 2019 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 4 novembre 2022.

Le tableau ci-dessous présente les AGA Performance 2019 attribuées au 31 décembre 2021 :

Date d'attribution	AGA Performance attribuées	Date d'acquisition définitive	Bénéficiaires	Nombre d'AGA Performance définitivement acquises	Nombre d'AGA Performance en circulation au 31 décembre 2021	Nombre d'actions pouvant être émises(1) (en cas d'acquisition de 100% des AGA Performance)
04/11/19	355 000	04/11/22	Dirigeants salariés, membres du Comité exécutif salariés, cadres supérieurs salariés et/ou aux mandataires sociaux	0	325 000	325 000
04/11/19	546 700	04/11/22	Salariés	0	356 800	356 800
Total	901 700	—	—	0	681 800	681 800

(1) D'une valeur nominale de 0,05€.

- AGA de Performance 2020

L'Assemblée générale extraordinaire du 19 mai 2020 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 et de ses filiales (AGA de Performance 2020). À cette fin, l'Assemblée générale extraordinaire du 19 mai 2020 a autorisé l'émission de 770 000 AGA Performance Dirigeants 2020 au profit des dirigeants salariés, des membres du Comité exécutif salariés, des cadres supérieurs salariés et/ou des mandataires sociaux de la Société et de ses filiales.

Le Directoire, lors de sa réunion du 5 août 2020, a attribué 710 000 AGA Performance Dirigeants 2020 aux dirigeants salariés, aux membres du Comité exécutif salariés, aux cadres supérieurs salariés et/ou aux mandataires sociaux de la Société et de ses filiales.

L'Assemblée générale extraordinaire du 19 mai 2020 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 et de ses filiales (AGA Performance Salariés 2020). À cette fin, l'Assemblée générale extraordinaire du 19 mai 2020 a autorisé l'émission de 910 000 AGA Performance Salariés 2020 au profit du personnel de la Société et de ses filiales.

Le Directoire, lors de sa réunion du 5 août 2020, a attribué 766 650 AGA Performance Salariés 2020 au personnel de la Société et de ses filiales.

Les AGA Performance Dirigeants 2020 attribuées en 2020 aux dirigeants salariés, aux membres du Comité exécutif salariés, aux cadres supérieurs salariés et/ou aux mandataires sociaux de la Société et de ses filiales et les AGA Performance Salariés 2020 attribuées en 2020 au personnel de la Société et de ses filiales ne seront définitivement acquises, sous réserve de l'atteinte des critères de performance, qu'à l'issue d'une période d'acquisition prenant fin le 31 décembre 2023.

Le tableau ci-dessous présente les AGA Performance 2020 attribuées au 31 décembre 2021 :

Date d'attribution	AGA Performance attribuées	Date d'acquisition définitive	Bénéficiaires	Nombre d'AGA Performance définitivement acquises	Nombre d'AGA Performance en circulation au 31 décembre 2021	Nombre d'actions pouvant être émises(1) (en cas d'acquisition de 100% des AGA Performance)
05/08/20	710 000	31/12/23	Dirigeants salariés, membres du Comité exécutif salariés, cadres supérieurs salariés et/ou aux mandataires sociaux	0	710 000,00	710 000,00
05/08/20	766 650	31/12/23	Salariés	0	516 824,00	516 824,00
Total	1 476 650			—	1 226 824	1 226 824

(1) D'une valeur nominale de 0,05€.

- AGA de Performance 2021

L'Assemblée générale extraordinaire du 28 mai 2021 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 et de ses filiales (AGA de Performance 2021). À cette fin, l'Assemblée générale extraordinaire du 28 mai 2021 a autorisé l'émission de 700 000 AGA Performance Dirigeants 2021 au profit des dirigeants salariés, des membres du Comité exécutif salariés, des cadres supérieurs salariés et/ou des mandataires sociaux de la Société et de ses filiales.

Le Directoire, lors de sa réunion du 1er octobre 2021, a attribué 610 000 AGA Performance Dirigeants 2021 aux dirigeants salariés, aux membres du Comité exécutif salariés, aux cadres supérieurs salariés et/ou aux mandataires sociaux de la Société et de ses filiales.

L'Assemblée générale extraordinaire du 28 mai 2021 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 et de ses filiales (AGA Performance Salariés 2021). À cette fin, l'Assemblée générale extraordinaire du 28 mai 2021 a autorisé l'émission de 1 400 000 AGA Performance Salariés 2021 au profit du personnel de la Société et de ses filiales.

Le Directoire, lors de sa réunion du 1er octobre 2021, a attribué 1 066 600 AGA Performance Salariés 2021 au personnel de la Société et de ses filiales.

Les AGA Performance Dirigeants 2021 attribuées en 2021 aux dirigeants salariés, aux membres du Comité exécutif salariés, aux cadres supérieurs salariés et/ou aux mandataires sociaux de la Société et de ses filiales et les AGA Performance Salariés 2021 attribuées en 2021 au personnel de la Société et de ses filiales ne seront définitivement acquises, sous réserve de l'atteinte des critères de performance, qu'à l'issue d'une période d'acquisition prenant fin le 31 décembre 2024.

Le tableau ci-dessous présente les AGA Performance 2021 attribuées au 31 décembre 2021 :

Date d'attribution	AGA Performance attribuées	Date d'acquisition définitive	Bénéficiaires	Nombre d'AGA Performance définitivement acquises	Nombre d'AGA Performance en circulation au 31 décembre 2021	Nombre d'actions pouvant être émises(1) (en cas d'acquisition de 100% des AGA Performance)
01/10/21	610 000	31/12/2024	Dirigeants salariés, membres du Comité exécutif salariés, cadres supérieurs salariés et/ou aux mandataires sociaux	0	580 000,00	580 000,00
01/10/21	1 066 600	31/12/2024	Salariés	0	1 049 100,00	1 049 100,00
Total	1 676 600			—	1 629 100	1 629 100

- Actions Gratuites (« AGA »)
- AGA Nouveaux Membre 2017

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.

- AGA Bonus 2020

L'Assemblée générale extraordinaire du 19 mai 2020 a autorisé le Directoire à attribuer des actions gratuites aux membres du Comité exécutif salariés, de cadres supérieurs salariés et/ou aux mandataires sociaux au titre de leur rémunération variable annuelle. À cette fin, l'Assemblée générale extraordinaire du 19 mai 2020 a autorisé l'émission de 200 000 AGA Bonus au profit des membres du Comité exécutif salariés, de cadres supérieurs salariés et/ou des mandataires sociaux de la Société.

Le Directoire lors de sa réunion du 13 juillet 2020, a attribué 79 861 AGA Bonus 2020 aux membres du Comité exécutif et du Directoire.

Les AGA Bonus attribuées en 2020 ne seront définitivement acquises qu'à l'issue d'une période d'acquisition d'un an pour les AGA Bonus 2020-1, soit le 13 juillet 2021 ou de deux ans pour les AGA Bonus 2020-2, soit le 13 juillet 2022.

Le Directoire, lors de sa réunion du 22 juillet 2021 a constaté l'acquisition définitive de 48 362 AGA Bonus 2020-1.

A la date du présent rapport, 13 614 AGA Bonus 2020-2 sont en circulation et seront définitivement acquises le 13 juillet 2022.

- **AGA Bonus 2021**

L'Assemblée générale extraordinaire du 28 mai 2021 a autorisé le Directoire à attribuer des actions gratuites aux membres du Comité exécutif salariés, de cadres supérieurs salariés et/ou aux mandataires sociaux au titre de leur rémunération variable annuelle. À cette fin, l'Assemblée générale extraordinaire du 28 mai 2021 a autorisé l'émission de 200 000 AGA Bonus au profit des membres du Comité exécutif salariés, de cadres supérieurs salariés et/ou des mandataires sociaux de la Société.

Le Directoire lors de sa réunion du 22 juillet 2021, a attribué 125 748 AGA Bonus 2021 aux membres du Comité exécutif et du Directoire.

Les AGA Bonus attribuées en 2021 ne seront définitivement acquises qu'à l'issue d'une période d'acquisition d'un an, soit le 22 juillet 2022 et au prorata de l'atteinte pour chaque bénéficiaire de ses objectifs annuels.

Le tableau ci-dessous présente les Actions Gratuites attribuées au 31 décembre 2021 :

Date d'attribution	Actions gratuites attribuées	Bénéficiaires	Nombre d'actions pouvant être émises(1)	Actions définitivement acquises et émises	Droits à actions gratuites en circulation au 31 décembre 2021
29/04/19	25 000	Nouveaux cadres	25 000	—	25 000
04/11/19	355 000	Membres du Comité exécutif	355 000	—	325 000
04/11/19	546 700	Salariés	546 700	—	356 800
13/07/20	79 861	Membres du Comité exécutif	79 861	48 362	13 614
05/08/20	766 650	Salariés	766 650		516 824
05/08/20	710 000	et mandataires sociaux	710 000		710 000
22/7/2021	125 748	Membres du Comité exécutif et mandataires sociaux	125 748		125 748
1/10/2021	610 000	Membres du Comité exécutif et mandataires sociaux	610 000		580 000
1/10/2021	1 066 600	Salariés	1 066 600		1 049 100
Total	4 285 559	—	4 285 559	48 362	3 702 086

(1) D'une valeur nominale de 0,05€

- **Récapitulatif du capital potentiel**

Au 31 décembre 2021, le nombre total d'actions susceptibles d'être émises par exercice des BSA émis (242 560 bons donnant droit à la souscription de 242 560 actions), des BSAAR (1 105 822 bons donnant droit à la souscription de 1 105 822 actions), des AGAP 2016 Dirigeants et Salariés (6 268 AGAP 2016 Dirigeants et Salariés donnant droit, en cas de conversion maximale, à un maximum de 757 840 actions), des AGA Performance Dirigeants et Salariés (3 537 724 AGA Performance Dirigeants et Salariés donnant droit à 3 537 724 actions ordinaires) et des AGA Dirigeants et Salariés (164 362 AGA Dirigeants et Salariés donnant droit à 164 362 actions ordinaires), s'élève à 5 808 308 actions représentant environ 7,30 % du capital de la Société sur une base totalement diluée (soit un nombre total d'actions composant le capital dilué de la Société de 85 350 935 actions ordinaires).

Les tableaux suivants présentent l'ensemble des BSA, BSAAR, AGA, AGAP, AGA Performance encore en circulation au 31 décembre 2021 :

	BSA				
	BSA 2013	BSA 2014	BSA 2015-1	BSA 2015-2	BSA 2017-1
Date de l'Assemblée générale	28/06/13	27/03/14	27/04/15	27/04/15	02/06/16
Date du Directoire	17/07/13	16/07/14	27/04/15	01/07/15	20/09/17
Nombre de bons/actions autorisés par l'Assemblée	300 000	150 000	150 000	150 000	150 000
Nombre de bons/actions attribués et souscrits	237 500	150 000	70 000	14 200	37 000
Nombre théorique d'actions ordinaires pouvant être souscrites	237 500	150 000	70 000	14 200	37 000
Date de début d'exercice/ d'acquisition définitive	17/07/13	16/07/14	27/04/15	01/07/15	20/09/19
Date de fin d'exercice/fin de la période de conversion	17/07/23	16/07/24	26/04/25	30/06/25	20/09/27
Prix d'exercice (€)	2,36	8,65	9,59	14,05	11,00
Nombre de membres d'un organe d'administration concernés	2	2	4	1	4
Nombre d'instruments caducs ou annulés	—	—	—	—	—
Nombre d'instruments souscrits/acquis	—	—	—	—	—
Nombre théorique d'actions pouvant être souscrites à la suite de la période d'acquisition	237 500	150 000	70 000	14 200	37 000
Mise à jour des départs au 31 décembre 2021					
Nombre d'instruments exercés	191 140	75 000	0	0	0
Actions souscrites	191 140	75 000	0	0	0
Nombre d'instruments caducs ou annulés	0	0	0	0	0
Actions caduques ou annulées	0	0	0	0	0
Instruments restants pouvant être exercés	46 360	75 000	70 000	14 200	37 000
Actions restantes pouvant être exercées	46 360	75 000	70 000	14 200	37 000

BSAAR		
	BSAAR 2012	BSAAR 2015
Date de l'Assemblée générale	28/06/12	27/04/15
Date du Directoire	27/05/13	01/07/15
Nombre de bons/actions autorisés par l'Assemblée	200 000	1 500 000
Nombre de bons/actions attribués et souscrits	146 050	1 050 382
Nombre théorique d'actions ordinaires pouvant être souscrites	146 050	1 050 382
Date de début d'exercice/d'acquisition définitive	27/05/13	01/07/15
Date de fin d'exercice/fin de la période de conversion	27/05/23	30/06/25
Prix d'exercice (€)	2,04	7,20
Nombre de membres d'un organe d'administration concernés	0	2
Nombre d'instruments caducs ou annulés	—	—
Nombre d'instruments souscrits/acquis	—	—
Nombre théorique d'actions pouvant être souscrites à la suite de la période d'acquisition	146 050	1 050 382
Mise à jour des départs au 31 décembre 2021		
Nombre d'instruments exercés	85 950	1 940
Actions souscrites	85 950	1 940
Nombre d'instruments caducs ou annulés	0	2 720
Actions caduques ou annulées	0	2 720
Instruments restants pouvant être exercés	60 100	1 045 722
Actions restantes pouvant être exercées	60 100	1 045 722

AGAP			
	AGAP 2016-1 Dirigeants	AGAP 2016-1 Salariés	AGAP 2016-2 Dirigeants
Date de l'Assemblée générale	2/6/2016	2/6/2016	2/6/2016
Date du Directoire	21/10/16	21/10/16	30/12/16
Nombre de bons/actions autorisés par l'Assemblée	7 500	7 500	7 500
Nombre de bons/actions attribués et souscrits	2 000	2 486	3 000
Nombre théorique d'actions ordinaires pouvant être souscrites	260 000	323 180	333 000
Date de début d'exercice/d'acquisition définitive	21/10/17	21/10/17	30/12/17
Date de fin d'exercice/fin de la période de conversion	21/04/26	21/04/26	30/06/26
Prix d'exercice (€)	-	-	-
Nombre de membres d'un organe d'administration concernés	4	-	1
Nombre d'instruments caducs ou annulés	450	105	0
Nombre d'instruments souscrits/acquis	1 550	2 381	3 000
Nombre théorique d'actions pouvant être souscrites à la suite de la période d'acquisition	201 500	309 530	333 000
Mise à jour des départs au 31 décembre 2021			
Nombre d'instruments exercés	250	167	0
Actions souscrites	32 500	21 710	0
Nombre d'instruments caducs ou annulés	100	146	0
Actions caduques ou annulées	13 000	18 980	0
Instruments restants pouvant être exercés	1 200	2 068	3 000
Actions restantes pouvant être exercées	156 000	268 840	333 000

	AGA 2017-1 Nouveaux Membres	AGA Perf 2019 Salariés	AGA Perf 2019 Dirigeants	AGA Perf 2020 Salariés	AGA Perf 2020 Dirigeants	AGA Bonus 2020 ⁴	AGA Bonus 2021	AGA Perf 2021 Salariés	AGA Perf 2021 Dirigeants
Date de l'Assemblée générale	23/06/17	22/05/19	22/05/19	19/05/20	19/05/20	19/05/20	28/05/2021	28/05/2021	28/05/2021
Date du Directoire	29/04/19	4/11/2019	4/11/2019	05/08/20	05/08/2020	13/07/20	22/07/2021	01/10/2021	01/10/2021
Nombre de bons/ actions autorisés par l'Assemblée	50 000	675 000	400 000	910 000	770 000	200 000	200 000	1 400 000	700 000
Nombre de bons/ actions attribués et souscrits	25 000	546 700	355 000	766 650	710 000	79 861	125 748	1 066 600	610 000
Nombre théorique d'actions ordinaires pouvant être souscrites	25 000	546 700	355 000	766 650	710 000	79 861	125 748	1 066 600	610 000
Date de début d'exercice/ d'acquisiti on définitive	29/04/22	4/11/2022	4/11/2022	31/12/23	31/12/23	13/7/2021 or 22	21/7/2022	31/12/2024	31/12/2024
Date de fin d'exercice/ fin de la période de conversion	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Prix d'exercice (€)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nombre de membres d'un organe d'administr ation concernés	1	0	9	0	10	8	6	0	10
Nombre d'instrumen ts souscrits/ acquis	-	-	-	-	-	-	-	-	-

⁴ La colonne concerne à la fois les AGA Bonus 2020-1 et 2020-2. La date du 13/07/2022 ne concerne que les AGA Bonus 2020-2, les AGA Bonus 2020-1 ayant été définitivement acquises le 13/07/2021.

	AGA 2017-1 Nouveaux Membres	AGA Perf 2019 Salariés	AGA Perf 2019 Dirigeants	AGA Perf 2020 Salariés	AGA Perf 2020 Dirigeants	AGA Bonus 2020 ⁴	AGA Bonus 2021	AGA Perf 2021 Salariés	AGA Perf 2021 Dirigeants
Nombre théorique d'actions pouvant être souscrites à la suite de la période d'acquisitio n	25 000	546 700	355 000	766 650	710 000	79 861	125 748	1 066 600	610 000
Mise à jour des départs au 31 décembre 2021									
Nombre d'instrumen ts exercés	-	-	-	-	-	-	-	-	
Actions souscrites	-	-	-	-	-	48 362	-	-	
Nombre d'instrumen ts caducs ou annulés	0	189 900	30 000	249 826	0	17 885		17 500	30 000
Actions caduques ou annulées	0	189 900	30 000	249 826	0	17 885	0	62 361	30 000
Instruments restants pouvant être exercés	25 000	356 800	325 000	516 824	710 000	13 614	125 748	62 361	580 000
Actions restantes pouvant être exercées	25 000	356 800	325 000	516 824	710 000	13 614	125 748	1 049 100	580 000

L'annexe 2 présente les tableaux récapitulatifs des rémunérations, selon la recommandation de l'AMF n°2021-02 : rémunération, avantages en nature, options et actions gratuites attribués aux mandataires sociaux.

19.1.5. Historique du capital social

Le tableau i-dessous présente l'évolution du capital social de la Société durant les trois derniers exercices :

Date de constatation par le Directoire de l'opération	Opération	Qualité des actionnaires	Nombre d'actions émises	Valeur nominale des actions émises	Valorisation unitaire des actions émises	Montant nominal de l'augmentation de capital	Prime globale d'émission	Montants successifs du capital	Nombre cumulé successif d'actions composant le capital		
									Actions ordinaires	Actions de préférence 2016	Actions de préférence 2017
18 avril 2019	Constatation acquisition définitive AGA	Salariés	110 500	0,05	6,20 €	5 525	-5 525	3 202 504 €	64 043 155	6 931	
18 avril 2019	Constatation acquisition définitive AGAP 2017	Salariés	5 581	0,05	5,60 €	279	-279	3 202 783 €	64 043 155	6 931	5581
18 avril 2019	Constatation acquisition définitive AGAP 2017	Dirigeants	2 000	0,05	5,60 €	100	-100	3 202 883 €	64 043 155	6 931	7581
18 avril 2019	Exercice de BSAAR	Salariés	750	0,05	Divers	38	1 493	3 202 921 €	64 043 905	6 931	7581
17 juillet 2019	Acquisition définitive AGA	Dirigeants	66 559	0,05	5,67 €	3 328	-3 328	3 206 249 €	64 110 464	6 931	7581
17 juillet 2019	Exercice BSA	Dirigeants	25 000	0,05	Divers	1 250	43 000	3 207 499 €	64 135 464	6 931	7581
29 octobre 2019	Augmentation de capital	Tiers	14 375 000	0,05	4,97 €	718 750	70 731 232	3 926 249 €	78 510 464	6 931	7581
29 octobre 2019	Acquisition définitive AGA	Dirigeants	50 000	0,05	5,60 €	2 500	-2 500	3 928 749 €	78 560 464	6 931	7581
27 janvier 2020	Conversion de 5 actions de Préférence 2016 en 650 actions ordinaires	Salariés	645	0,05	Divers	32	-32	3 928 781 €	78 561 114	6 926	7581
27 janvier 2020	Acquisition définitive (1)AGA	Dirigeants	250 000	0,05	5,95 €	12 500	-12 500	3 941 281 €	78 811 114	6 926	7581
27 janvier 2020	Exercice BSAAR	Salariés	1 500	0,00	Divers	75,00	2 985,00	3 941 356 €	78 812 614	6 926	7581
28 janvier 2020	Acquisition définitive AGA Salariés 2018	Salariés	85 650	0,05	6,51 €	4 282,50	-4 282,50	3 945 639 €	78 898 264	6 926	7581
13 juillet 2020	Acquisition définitive AGA Bonus 2019	Dirigeants	57 376	0,05	5,48 €	2 868,80	-2 868,80	3 948 508 €	78 955 640	6 926	7581
13 juillet 2020	Exercice BSA	Dirigeants	25 000	0,05	Divers	1 250,00	43 000,00	3 949 758 €	78 980 640	6 926	7581
14 janvier 2021	Conversion de 45 Actions de Préférence 2016 en 5 850 actions ordinaires	Salariés	5 850	0,05	Divers	290,25	-290,25	3 950 048 €	78 986 490	6 881	7581
19 juillet 2021	Conversion de 85 Actions de préférence 2016 en 11 050 actions ordinaires	Salariés	11 050	0,05	Divers	548,25	-548,25	3 950 596 €	78 997 540	6 796	7581

Date de constatation par le Directoire de l'opération	Opération	Qualité des actionnaires	Nombre d'actions émises	Valeur nominale des actions émises	Valorisation unitaire des actions émises	Montant nominal de l'augmentation de capital	Prime globale d'émission	Montants successifs du capital	Nombre cumulé successif d'actions composant le capital		
19 juillet 2021	Exercice BSAAR	Tiers	30 000	0,05	2,04	1 500,00	59 700,00	3 952 096 €	79 027 540	6 796	7581
22 juillet 2021	Acquisition définitive AGA Bonus 2020	Dirigeants	48 362	0,05	2,82 €	2 418,10	-2 418,10	3 954 514 €	79 075 902	6 796	7581
22 juillet 2021	Exercice BSA	Tiers	4 440	0,05	1,77€	222,00	7 636,80	3 954 736 €	79 080 342	6 796	7581
3 janvier 2022	Conversion de 282 Actions de préférence 2016 en 36 660 actions ordinaires	Salariés et Tiers	36 660	0,05	Divers	1 819,90	-1 819,90	3 956 556 €	79 117 002	6 514	7581
3 janvier 2022	Exercice BSAAR	Dirigeants	200 000	0,05	2,04	10 000,00	398 000	3 966 556 €	79 317 002	6 514	7581
3 janvier 2022	Exercice BSA	Tiers	12 500	0,05	1,77€	625	21 500	3 967 181 €	79 329 502	6 514	7581
3 janvier 2022	Acquisition définitive AGA de Performance 2018	Salariés et Dirigeants	213 125	0,05	4,38 €	10 656,25	-10656,25	3 977 836 €	79 542 627	6 514	7581
14 février 2022	Exercice BSAAR 2012	Salariés	750	0,05	2,04 €	38	1 493	3 977 874 €	79 543 377	6 514	7581
14 février 2022	Plan Epargne Entreprise	Salariés	185 280	0,05	4,10 €	9 264	180 648	3 987 138 €	79 728 657	6 514	7581

19.2. ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

Les statuts de la Société sont disponibles sur le site internet de la Société.

19.2.1. Objet social (article 4 des statuts)

La Société a pour objet directement ou indirectement, tant en France qu'à l'étranger :

- de procéder, pour son compte ou pour le compte de tiers, à toutes opérations de recherche, de développement, d'études, de mise au point de procédés de production et de commercialisation de produits d'intérêt pharmaceutique ;
- l'inscription ou la concession de tout brevet ou licence se rapportant directement ou indirectement à son activité ;
- plus généralement, toutes opérations de quelque nature qu'elles soient, économiques ou juridiques, financières, civiles ou commerciales, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'objet social ou à tous objets similaires, connexes ou complémentaires.

19.2.2. Organes de direction d'administration, de surveillance et de direction générale (articles 14 à 24 des statuts)

- DIRECTOIRE (ARTICLES 14 A 16 DES STATUTS)

L'administration de la Société est confiée à un Directoire composé de deux membres au minimum et de cinq membres au maximum, qui exercent leurs fonctions sous le contrôle du Conseil de surveillance.

- Membres du Directoire

Les membres du Directoire sont nommés ou renouvelés dans leurs fonctions par le Conseil de surveillance. Les membres du Directoire sont obligatoirement des personnes physiques. Ils peuvent être choisis en dehors des actionnaires. Ils peuvent être de nationalité française ou étrangère.

La limite d'âge pour l'exercice des fonctions du Directoire et leur cumul avec un autre mandat social dans une autre société sont soumis aux dispositions légales et réglementaires en vigueur.

La durée du mandat des membres du Directoire est de trois ans renouvelable. En cas de vacance, le Conseil de surveillance doit pourvoir le poste vacant dans un délai de deux mois. Le remplaçant est nommé pour le temps qui reste à courir jusqu'au renouvellement du Directoire.

- Président du Directoire

Le Directoire élit parmi ses membres un Président pour la durée de son mandat de membre du Directoire. Le Président du Directoire représente la Société dans ses rapports avec les tiers.

Le Conseil de surveillance peut attribuer le même pouvoir de représentation à un ou plusieurs autres membres du Directoire, qui portent alors le titre de directeur général.

- Réunions et pouvoirs du Directoire

Le Directoire se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins une fois par trimestre, sur la convocation de son Président ou du membre du Directoire délégué à cet effet.

Le Directoire est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la Société ; il les exerce dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux expressément attribués par la loi au Conseil de surveillance et aux Assemblées générales ; de même, le cas échéant, que dans la limite des restrictions de pouvoirs arrêtées par le Conseil de surveillance.

- CONSEIL DE SURVEILLANCE (ARTICLES 17 A 21 DES STATUTS)
- Membres du Conseil de surveillance

Le Directoire est contrôlé par un Conseil de surveillance composé de trois membres au moins et de dix-huit au plus. Les membres du Conseil de surveillance sont nommés pour une durée de deux ans renouvelables parmi les personnes physiques ou morales actionnaires par l'Assemblée générale ordinaire qui peut les révoquer à tout moment. Chaque membre doit posséder au minimum une action INNATE PHARMA pendant toute la durée de son mandat.

La limite d'âge pour l'exercice des fonctions du membre du Conseil de surveillance et leur cumul avec un autre mandat social dans une autre société sont soumis aux dispositions légales et réglementaires en vigueur.

- Président du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance nomme, parmi ses membres personnes physiques, un Président et un Vice-président qui sont chargés de convoquer le Conseil de surveillance et d'en diriger les débats.

- Réunions et pouvoirs du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins une fois par trimestre, sur convocation de son Président ou de son Vice-président, et dans les circonstances et sous les conditions précisées par les statuts, par un membre du Directoire ou le tiers au moins des membres du Conseil.

Le Conseil de surveillance exerce un contrôle permanent de la gestion de la Société par le Directoire. Il est seul compétent pour autoriser certaines opérations significatives.

- Comité

Le Conseil de surveillance peut décider la création de comités chargés d'étudier les questions que lui-même ou son Président voudrait soumettre, pour avis, à leur examen.

- CENSEURS (ARTICLE 23 DES STATUTS)

L'Assemblée générale ordinaire peut nommer, à sa discrétion, un ou plusieurs censeurs, personnes morales ou personnes physiques, actionnaires ou non, pour un mandat expirant à l'issue de l'Assemblée des actionnaires appelée à statuer sur les derniers comptes sociaux après le premier anniversaire de leur nomination.

Les censeurs sont convoqués et participent à toutes les réunions du Conseil de surveillance, avec voix consultative.

19.2.3. Droits et obligations attachés aux actions (article 7 et 12 des statuts)

Le capital est composé d'actions ordinaires, d'Actions de Préférence 2016 et d'Actions de Préférence 2017.

19.2.4. Droits et obligations attaches aux actions ordinaires, aux actions de préférence 2016 et aux actions de préférence 2017

I. Droits attachés aux actions ordinaires, aux Actions de Préférence 2016 et aux Actions de Préférence 2017

Sans préjudice des droits attachés aux Actions de Préférence 2016 et aux Actions de Préférence 2017, chaque action ordinaire donne droit, dans les bénéfices et dans l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

En outre, chaque action ordinaire donne droit au vote et à la représentation dans les Assemblées générales dans les conditions légales et statutaires. Les actions ordinaires, les Actions de Préférence 2016 et les Actions de Préférence 2017 (y compris les actions de la société qui pourraient être attribuées gratuitement dans le

cadre d'une augmentation du capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission) ne bénéficient pas de droit de vote double conformément à l'article L.22-10-46 du Code de commerce.

Les actionnaires détenteurs d'actions ordinaires, d'Actions de Préférence 2016 et d'Actions de Préférence 2017 ne sont responsables que jusqu'à concurrence du montant nominal des actions qu'ils possèdent ; au-delà, tout appel de fonds est interdit.

La propriété des actions ordinaires, des Actions de Préférence 2016 et des Actions de Préférence 2017 comporte de plein droit adhésion aux Statuts de la Société et aux décisions de l'Assemblée Générale.

Les héritiers, créanciers, ayants droit, ou autres représentants d'un actionnaire détenteur d'actions ordinaires, d'Actions de Préférence 2016 ou d'Actions de Préférence 2017, ne peuvent requérir l'apposition des scellés sur les biens et valeurs de la Société, ni en demander le partage ou la licitation, ni s'immiscer dans les actes de son administration ; ils doivent, pour l'exercice de leurs droits, s'en reporter aux inventaires sociaux et aux décisions de l'Assemblée Générale.

Chaque fois qu'il sera nécessaire de posséder plusieurs actions ordinaires, Actions de Préférence 2016 ou Actions de Préférence 2017 pour exercer un droit quelconque, en cas d'échange, de regroupement ou d'attribution de titres, ou en conséquence d'augmentation ou de réduction de capital, de fusion ou autre opération sociale, les propriétaires de titres isolés ou en nombre inférieur à celui requis ne peuvent exercer ces droits qu'à condition de faire leur affaire personnelle du groupement et, éventuellement, de l'achat ou de la vente de titres nécessaires.

Toutefois, la Société pourra, en cas d'échanges de titres consécutifs à une opération de fusion ou de scission, de réduction de capital, de regroupement ou de division et de conversion obligatoire de titres aux porteur nominatifs, soit des distributions de titres imputées sur les réserves ou liées à une réduction de capital, soit des distributions ou attributions de titres de capital gratuites, sur simple décision du Directoire, vendre les titres dont les ayants droit n'ont pas demandé la délivrance, à la condition d'avoir procédé, deux ans au moins à l'avance, aux formalités de publicité prévues par la réglementation.

A dater de cette vente, les titres anciens ou les anciens droits aux distributions ou attributions sont, en tant que de besoin, annulés et leurs titulaires ne peuvent plus prétendre qu'à la répartition en numéraire du produit net de la vente de titres non réclamés.

II. Actions de Préférence 2016

A. Droits attachés aux Actions de Préférence 2016

Les Actions de Préférence 2016 et les droits de leurs titulaires sont régis par les dispositions applicables du Code de commerce, notamment ses articles L. 228-11 et suivants.

Le nombre d'Actions de Préférence 2016 pouvant être attribuées est de 7 500.

Seules les Actions de Préférence 2016 pouvant être converties en actions ordinaires selon les conditions et modalités définies ci-après bénéficient d'un dividende et donnent droit aux réserves, et ce uniquement à compter de la date à laquelle elles deviennent convertibles. Les Actions de Préférence 2016 devenues convertibles porteront jouissance à compter du premier jour de l'exercice social précédent celui au cours duquel elles deviennent convertibles. Le montant du dividende (et, le cas échéant, des réserves) auquel chaque Action de Préférence 2016 donne droit est égal au montant dû au titre d'une action ordinaire, multiplié par le nombre d'actions ordinaires auquel la conversion de chaque Action de Préférence 2016 donne droit.

Les Actions de Préférence 2016 n'ont pas de droit préférentiel de souscription pour toute augmentation de capital ou opération avec droit sur les actions ordinaires.

En cas d'opérations intervenant avant que les Actions de Préférence 2016 ne soient converties dans les conditions prévues au paragraphe II.B ci-après, le ratio de conversion sera ajusté en application des dispositions de l'article L. 228-99 alinéa 2, 3° et alinéa 5 du Code de commerce.

S'agissant de la propriété de l'actif social, l'Action de Préférence 2016 donne droit, dans le boni de liquidation, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

Seules les Actions de Préférence 2016 pouvant être converties en actions ordinaires selon les conditions et modalités définies ci-après disposent du droit de vote lors des assemblées ordinaires et extraordinaires des titulaires d'actions ordinaires, et ce uniquement à compter de la date à laquelle elles deviennent convertibles. Le nombre de droit de vote auquel chaque Action de Préférence 2016 donne droit est égal au nombre d'actions ordinaires auquel la conversion de chaque Action de Préférence 2016 donne droit.

Elles disposent du droit de vote en assemblée spéciale des titulaires d'Actions de Préférence 2016. Les titulaires d'Actions de Préférence 2016 sont réunis en assemblée spéciale pour tout projet de modification des droits attachés aux Actions de Préférence 2016. Par ailleurs, conformément aux dispositions de l'article L. 228-17 du Code de commerce, sera soumis à l'approbation de toute assemblée spéciale concernée, tout projet de fusion ou scission de la Société dans le cadre duquel les Actions de Préférence 2016 ne pourraient pas être échangées contre des actions comportant des droits particuliers équivalents.

Les assemblées spéciales ne délibèrent valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins, sur première convocation, le tiers et, sur deuxième convocation, le cinquième des Actions de Préférence 2016 ayant le droit de vote. En cas de modification ou d'amortissement du capital, les droits des titulaires d'Actions de Préférence 2016 sont ajustés de manière à préserver leurs droits en application de l'article L. 228-99 du Code de commerce. Les autres droits attachés aux Actions de Préférence 2016 sont précisés au paragraphe suivant.

B. Conversion des Actions de Préférence 2016 en actions ordinaires

L'émission d'Actions de Préférence 2016 ne pourra être décidée que dans le cadre d'une attribution gratuite d'actions aux salariés et mandataires sociaux de la Société conformément aux dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants et L22-10-60 et suivants du Code de commerce.

Les Actions de Préférence 2016 seront définitivement acquises par les attributaires au terme d'une période d'acquisition d'une durée d'un an à compter de leur attribution par le Directoire et sous réserve de la présence de l'intéressé au sein de la Société ou de ses filiales consolidées en qualité de salarié ou de mandataire social ou de membre d'un organe d'administration ou de contrôle (conseil d'administration ou de surveillance ou, le cas échéant, leur équivalent en droit étranger). La « **Date d'Acquisition** » est définie comme la fin de la période d'acquisition des Actions de Préférence.

Toutefois, dans l'hypothèse de l'invalidité du bénéficiaire correspondant au classement dans la deuxième ou troisième des catégories prévues à l'article 341-4 du Code de la sécurité sociale (ou leur équivalent dans un droit étranger applicable), les Actions de Préférence 2016 seront attribuées définitivement avant la Date d'Acquisition.

Les Actions de Préférence 2016 deviennent convertibles en actions ordinaires nouvelles ou existantes (au choix de la Société) au terme de la période d'acquisition d'une durée d'un an à compter de leur attribution par le Directoire mentionnée ci-dessus puis d'une période de conservation d'une durée de deux ans à compter de cette attribution définitive (la « **Période de Conservation** »), dans les conditions prévues aux paragraphes 2 à 10 ci-après. La « **Date d'Echéance de la Période de Conservation** » est définie comme la fin de la Période de Conservation.

1. A compter du premier anniversaire de la Date d'Acquisition, les Actions de Préférence 2016 seront librement cessibles au profit d'établissements de crédit dans le cadre d'une convention de nantissement.

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-197-1 I alinéa 6 du Code de commerce, les Actions de Préférence 2016 seront librement cessibles en cas d'invalidité du bénéficiaire correspondant à son classement dans la deuxième ou la troisième des catégories prévues à l'article L. 341-4 du Code de la sécurité sociale, que l'invalidité intervienne avant ou après la Date d'Acquisition.

2. Les Actions de Préférence 2016 ne pourront être converties que pendant une période de conversion de six années et six mois à compter de la Date d'Echéance de la Période de Conservation (la « **Période de Conversion** »).
3. Durant la Période de Conversion, chaque titulaire d'Actions de Préférence 2016 disposera du droit de convertir chacune de ses Actions de Préférence 2016 en actions ordinaires nouvelles ou existantes (au choix de la Société). Le nombre d'Actions A auquel la conversion d'une Action de Préférence 2016 donnera droit sera égale à la somme : (i) d'un nombre d'Actions A déterminées en fonction de la réalisation d'une condition interne (la « **Condition Interne** »), et (ii) d'un nombre d'Actions A déterminé en fonction de la réalisation d'une condition de cours (la « **Condition de Cours** ») (ensemble les « **Critères de Performance** »).

La réalisation des Critères de Performance donnera le droit de convertir chaque Action de Préférence 2016 en un maximum de 200 actions ordinaires, à savoir un maximum de 100 actions ordinaires au titre de la Condition Interne et un maximum de 100 actions ordinaires au titre de la Condition de Cours.

Il est précisé que le ratio de conversion ainsi déterminé sera ajusté pour tenir compte des actions à émettre pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société et des titulaires d'Actions de Préférence 2016, conformément aux dispositions légales et réglementaires applicables et au paragraphe II. ci-dessus.

4. La Condition Interne permettant de calculer le ratio de conversion des Actions de Préférence 2016 pouvant être converties sera déterminée en fonction du plus élevé des deux critères alternatifs suivants :
 - a) Le premier critère est fonction du chiffre d'affaires encaissé consolidé de la Société provenant d'un accord de collaboration ou de licence présent ou futur, cumulé sur la période allant du 1er juillet 2016 au 30 juin 2019 (le « **CA** ») :
 - i) Si le CA est strictement inférieur à 50 millions d'euros, le ratio de conversion au titre de la Condition Interne sera égal à 0 ;
 - ii) Si le CA est égal ou supérieur à 50 millions d'euros et inférieur à 150 millions d'euros, le ratio de conversion au titre de la Condition Interne sera égal à :

$$[(CA - 50) / 100] \times 100$$
 - iii) Si le CA est égal ou supérieur à 150 millions d'euros, le ratio de conversion au titre de la Condition Interne sera égal à 100 ;
 - b) Le second critère est fonction de la maturité du portefeuille de candidats-médicaments développés par la Société au cours des trois années précédant la Date d'Echéance de la Période de Conservation. On entend par « **candidats-médicaments développés par la Société** » Lirilumab, monalizumab et lacutamab. Pour l'un ou l'autre de ces produits :
 - i) En cas d'octroi à la Société ou l'un de ses partenaires par une autorité réglementaire compétente aux États-Unis ou en Europe d'une autorisation à mener un essai de Phase 3 ou un essai clinique à visée d'enregistrement pour un produit, le ratio de conversion au titre de la Condition Interne sera égal à 50 ; ou

- ii) En cas d'octroi à la Société ou l'un de ses partenaires par une autorité réglementaire compétente aux États-Unis ou en Europe d'autorisations à mener deux essais de Phase 3 ou deux essais cliniques à visée d'enregistrement pour deux produits et/ou deux indications différentes pour un même produit, le ratio de conversion au titre de la Condition Interne sera égal à 75 ; ou
- iii) En cas de soumission par la Société ou l'un de ses partenaires d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché acceptée pour examen par l'European Medicines Agency (EMA) en Europe ou par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis, le ratio de conversion au titre de la Condition Interne sera égal à 100.

5. La Condition de Cours permettant de calculer le ratio de conversion des Actions de Préférence 2016 en actions ordinaires sera déterminée en fonction du cours de bourse de l'action Innate Pharma :

Les termes « **Cours Initial** » signifient la moyenne des cours de clôture de l'action Innate Pharma sur Euronext Paris des soixante dernières séances de bourse précédant la date d'attribution des Actions de Préférence 2016 par le Directoire.

Les termes « **Cours Final** » signifient la plus haute moyenne des cours de clôture de l'action Innate Pharma sur Euronext Paris des séances de bourse prises sur une période de soixante jours consécutifs, calculée à tout moment au cours des trois années précédant la Date d'Echéance de la Période de Conservation.

Les termes « **Cours Plafond** » correspondent au Cours Initial multiplié par deux.

- a) Si le Cours Final est strictement inférieur au Cours Initial, le ratio de conversion au titre de la Condition de Cours sera égal à 0 ;
- b) Si le Cours Final est compris entre (i) une valeur égale ou supérieure au Cours Initial et (ii) une valeur inférieure au Cours Plafond, le ratio de conversion au titre de la Condition de Cours sera égal à :

$$[(\text{Cours Final} / \text{Cours Initial}) - 1] \times 100$$

- c) Si le Cours Final est égal ou supérieur au Cours Plafond, le ratio de conversion au titre de la Condition de Cours sera égal à 100 ;
6. Le droit de convertir les Actions de Préférence 2016 en actions ordinaires, ainsi que le droit de vote dans les assemblées générales des porteurs d'actions ordinaires et le droit au dividende et aux réserves attachés aux Actions de Préférence 2016 devenues convertibles conformément au paragraphe II.A. ci-dessus, sont conditionnés à la présence du bénéficiaire au sein de la Société ou de ses filiales consolidées en qualité de salarié ou de mandataire social ou de membre d'un organe d'administration ou de contrôle (conseil d'administration ou de surveillance ou, le cas échéant, leur équivalent en droit étranger) à la Date d'Echéance de la période de Conservation. Dans l'hypothèse où cette condition ne serait plus remplie, la Société pourra procéder à tout moment au rachat des Actions de Préférence 2016 dans les conditions prévues au paragraphe 8. ci-dessous. Il est précisé que les dispositions du présent paragraphe ne s'appliquent pas lorsque la présence du bénéficiaire au sein de la Société ou de ses filiales consolidées cesse en cas de décès, d'invalidité ou de départ à la retraite.
 7. La réalisation des Critères de Performance sera constatée lors d'une réunion du Directoire le plus rapidement possible après la Date d'Echéance de la Période de Conservation.
 8. Les Actions de Préférence 2016 qui ne pourront pas être converties en actions ordinaires en fonction du degré de réalisation des Critères de Performance ou en cas de non-respect de la condition de présence à la Date d'Echéance de la Période de Conservation et les Actions de Préférence 2016 pouvant être converties mais qui ne l'auront pas été au terme de la Période de Conversion, pourront

(sans que cela ne soit en aucun cas une obligation pour la Société) être achetées à tout moment par la Société à leur valeur nominale.

9. A l'issue de la Période de Conversion, la Société pourra procéder, en application des dispositions légales et réglementaires applicables, à l'annulation des Actions de Préférence 2016 non encore converties, y-compris celles qu'elle aura rachetées. Le capital social sera alors corrélativement réduit, les créanciers disposant d'un droit d'opposition dans les conditions prévues à l'article L. 225-205 du Code de commerce.
10. Les actions ordinaires nouvelles issues de la conversion des Actions de Préférence 2016 seront assimilées aux actions ordinaires en circulation et porteront jouissance à compter du premier jour de l'exercice social précédant celui au cours duquel les Actions de Préférence 2016 seront converties et conféreront à leurs titulaires, dès leur livraison, tous les droits attachés aux actions ordinaires. Elles feront l'objet d'une demande d'admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris sur la même ligne de cotation que les actions ordinaires.

Par dérogation à ce qui précède, l'attribution des Actions de Préférence 2016 pourra intervenir avant la Date d'Acquisition à compter de la date d'attribution des Actions de Préférence 2016 par le Directoire, en cas d'invalidité du bénéficiaire correspondant au classement dans la deuxième et la troisième des catégories prévues à l'article L. 341-4 du Code de la sécurité sociale, à la demande du bénéficiaire.

Le Directoire constatera la conversion des Actions de Préférence 2016 en actions ordinaires pour lesquelles la conversion est conforme aux conditions prévues ci-dessus, prendra acte du nombre d'Actions A issues des conversions d'Actions B intervenues et apportera les modifications nécessaires aux statuts notamment en ce qui concerne la répartition des actions par catégorie. Cette faculté pourra être déléguée au Président du Directoire dans les conditions fixées par la loi.

Si la conversion des Actions de Préférence 2016 en actions ordinaires entraîne une augmentation de capital, elle sera libérée par incorporation de réserves, bénéfices ou primes à due concurrence.

Les actionnaires seront informés des conversions réalisées par les rapports du Directoire et des Commissaires aux Comptes prévus à l'article R. 228-18 du Code de commerce. Ces rapports complémentaires seront mis à la disposition des actionnaires au siège social à compter de la date de la convocation de chaque assemblée.

III. Actions de Préférence 2017

A. Droits attachés aux Actions de Préférence 2017

Les Actions Préférence 2017 et les droits de leurs titulaires sont régis par les dispositions applicables du Code de commerce, notamment ses articles L. 228-11 et suivants.

Le nombre d'Actions de Préférence 2017 pouvant être attribuées est de 12 500.

A compter de leur attribution définitive et jusqu'à ce qu'elles deviennent convertibles, les Actions de Préférence 2017 disposent du droit de vote lors des assemblées ordinaires et extraordinaires des titulaires d'actions ordinaires à raison d'un droit de vote par Action de Préférence 2017. A compter de la date à laquelle elles deviennent convertibles, le nombre de droits de vote auquel chaque Action de Préférence 2017 donne droit devient égal au nombre d'actions ordinaires auquel la conversion de chaque Action de Préférence 2017 donne droit.

Les Actions de Préférence 2017 disposent du droit de vote en assemblée spéciale des titulaires d'Actions de Préférence 2017. Les titulaires d'Actions de Préférence 2017 sont réunis en assemblée spéciale pour tout projet de modification des droits attachés aux Actions de Préférence 2017. Par ailleurs, conformément aux dispositions de l'article L. 228-17 du Code de commerce, sera soumis à l'approbation de toute assemblée spéciale concernée, tout projet de fusion ou scission de la Société dans le cadre duquel les Actions de

Préférence 2017 ne pourraient pas être échangées contre des actions comportant des droits particuliers équivalents.

Les assemblées spéciales ne délibèrent valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins, sur première convocation, le tiers et, sur deuxième convocation, le cinquième des Actions de Préférence 2017 ayant le droit de vote.

A compter de leur attribution définitive et jusqu'à ce qu'elles deviennent convertibles, les Actions de Préférence 2017 bénéficient d'un dividende et donnent droit aux réserves. Le montant du dividende (et, le cas échéant, des réserves) auquel chaque Action de Préférence 2017 donne droit est égal au montant dû au titre d'une action ordinaire. A cet effet, les Actions de Préférence 2017 porteront jouissance à compter du premier jour de l'exercice social précédent celui au cours duquel elles sont définitivement acquises. A compter de la date à laquelle elles deviennent convertibles, le montant du dividende (et, le cas échéant, des réserves) auquel chaque Action de Préférence 2017 donne droit devient égal au montant dû au titre d'une action ordinaire, multiplié par le nombre d'actions ordinaires auquel la conversion de chaque Action de Préférence 2017 donne droit.

S'agissant de la propriété de l'actif social, l'Action de Préférence 2017 donne droit, dans le boni de liquidation, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

Les Actions de Préférence 2017 bénéficient du droit préférentiel de souscription pour toute augmentation de capital ou opération avec droit sur les actions ordinaires, à raison d'un droit préférentiel de souscription par Action de Préférence 2017.

En cas d'amortissement ou de réduction du capital, de modification de la répartition des bénéfices, d'attribution gratuite d'actions, d'incorporation au capital de réserves, bénéfices ou primes d'émission, de distribution de réserves ou de toute émission de titres de capital ou de titres donnant droit à l'attribution de titres de capital comportant un droit de souscription réservé aux actionnaires avant que les Actions de Préférence 2017 ne soient convertibles dans les conditions prévues ci-après, le nombre maximum d'actions d'ordinaires auquel les Actions de Préférence pourront donner droit par conversion sera ajusté pour tenir compte de cette opération conformément aux dispositions de l'article L. 228-99 alinéa 2, 3° et alinéa 5 du Code de commerce.

B. Conversion des Actions de Préférence 2017 en actions ordinaires

L'émission d'Actions de Préférence 2017 ne pourra être décidée que dans le cadre d'une attribution gratuite d'actions aux salariés et mandataires sociaux de la Société conformément aux dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants et L.22-10-60 et suivants du Code de commerce.

Les Actions de Préférence 2017 seront définitivement acquises par les bénéficiaires au terme d'une période d'acquisition d'une durée d'un an à compter de leur attribution par le Directoire et sous réserve de la présence de l'intéressé au sein de la Société ou de ses filiales consolidées en qualité de salarié ou de mandataire social ou de membre d'un organe d'administration ou de contrôle (conseil d'administration ou de surveillance ou, le cas échéant, leur équivalent en droit étranger). La « **Date d'Acquisition** » est définie comme la fin de la période d'acquisition des Actions de Préférence 2017.

Toutefois, dans l'hypothèse de l'invalidité du bénéficiaire correspondant au classement dans la deuxième ou troisième des catégories prévues à l'article 341-4 du Code de la sécurité sociale (ou leur équivalent dans un droit étranger applicable), les Actions de Préférence 2017 seront attribuées définitivement avant la Date d'Acquisition. En cas de décès du bénéficiaire, conformément aux dispositions de l'article L. 225-197-3 du Code de commerce, les héritiers ou ayant-droits du bénéficiaire pourront, s'ils le souhaitent, demander l'attribution définitive des Actions de Préférence 2017 à leur profit dans un délai de six mois à compter de la date du décès. En cas de retraite, les bénéficiaires conserveront leur droit à l'attribution définitive des Actions de Préférence 2017 bien que n'étant plus liés par un contrat de travail.

1. Les Actions de Préférence 2017 deviennent convertibles en actions ordinaires nouvelles ou existantes (au choix de la Société) au terme de la période d'acquisition d'une durée d'un an à compter de leur attribution par le Directoire mentionnée ci-dessus puis d'une période de conservation d'une durée de deux ans à compter de cette attribution définitive (la « **Période de Conservation** »), dans les conditions prévues aux paragraphes 2 à 13 ci-après. La « **Date d'Échéance de la Période de Conservation** » est définie comme la fin de la Période de Conservation.

Par exception à ce qui précède, en cas d'offre publique d'achat ou d'échange dont les résultats définitifs sont annoncés au plus tard à la Date d'Échéance de la Période de Conservation telle que définie ci-dessus, les Actions de Préférence 2017 deviendront convertibles le plus tard (i) du premier anniversaire de l'Acquisition Définitive (si une telle offre intervient avant cet anniversaire et de manière à ce que la Période de Conservation dure au moins une année), ou (ii) de la date d'annonce des résultats définitifs d'une telle offre (si une telle offre intervient après cet anniversaire) (la « **Date d'Échéance de la Période de Conservation Modifiée** »).

2. A compter du premier anniversaire de la Date d'Acquisition, les Actions de Préférence 2017 seront librement cessibles au profit d'établissements de crédit dans le cadre d'une convention de nantissement.

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-197-1 I alinéa 6 du Code de commerce, les Actions de Préférence 2017 seront librement cessibles en cas d'invalidité du bénéficiaire correspondant à son classement dans la deuxième ou la troisième des catégories prévues à l'article L. 341-4 du Code de la sécurité sociale (ou de leur équivalent en droit étranger), que l'invalidité intervienne avant ou après la Date d'Acquisition.

En cas de décès du bénéficiaire, que celui-ci intervienne pendant la période d'acquisition ou la Période de Conservation, ses héritiers ne seront plus tenus au respect de cet engagement d'incessibilité, de sorte que les Actions de Préférence 2017 dont ils auront demandé l'attribution définitive deviendront librement cessibles.

3. Les Actions de Préférence 2017 ne pourront être converties que pendant une période de convertibilité de six années et six mois à compter de la Date d'Échéance de la Période de Conservation (la « **Période de Convertibilité** »), étant entendu, toutefois, qu'en cas d'offre publique d'achat ou d'échange dont les résultats définitifs sont annoncés au plus tard à la Date d'Échéance de la Période de Conservation, la Période de Convertibilité commencera à compter de la Date d'Échéance de la Période de Conservation Modifiée et ce pour une durée telle qu'elle représente, avec la Période de Conservation, une durée totale de huit années et six mois à compter de la Date d'Acquisition.
4. Durant la Période de Convertibilité, chaque titulaire d'Actions de Préférence 2017 disposera du droit de convertir chacune de ses Actions de Préférence 2017 en Actions Ordinaire nouvelles ou existantes (au choix de la Société). Le nombre d'Actions Ordinaire auquel la conversion d'une Action de Préférence 2017 donnera droit sera égale à un nombre d'Actions Ordinaire déterminé en fonction de la réalisation d'une condition de cours (la « **Condition de Cours** »).
5. La Condition de Cours permettant de calculer le ratio de conversion des Actions de Préférence 2017 en actions ordinaires sera déterminée en fonction de la performance relative de l'action Innate Pharma.

Les termes « **Cours Initial** » signifient la moyenne des cours de clôture de l'action Innate Pharma sur Euronext Paris des soixante dernières séances de bourse précédant la présente Assemblée.

Les termes « **Cours Final** » signifient (i) la plus haute moyenne des cours de clôture de l'action Innate Pharma sur Euronext Paris sur une période de soixante séances de bourse consécutives, calculée à tout moment au cours des douze mois précédant la Date d'Échéance de la Période de Conservation, ou (ii) en cas d'offre publique d'achat ou d'échange dont les résultats définitifs sont annoncés au plus tard à la Date d'Échéance de la Période de Conservation, le prix auquel cette offre publique d'achat est réalisée (ou, dans le cas d'une offre

publique d'échange exclusivement, le prix par transparence en appliquant le ratio d'échange au cours de clôture de l'action de l'initiateur de l'offre la veille de la Date d'Échéance de la Période de Conservation Modifiée).

- a) Si le Cours Final est inférieur ou égal au Cours Initial, le ratio de conversion sera égal à 0 ;
- b) Si le Cours Final est compris entre le Cours Initial et 30 euros, le ratio de conversion sera égal à :

$$100 \times \left[\frac{\text{Cours Final} - \text{Cours Initial}}{30 - \text{Cours Initial}} \right], \text{ arrondi au nombre entier supérieur}$$
- c) Si le Cours Final est supérieur ou égal à 30 euros, le ratio de conversion sera égal à 100.

Toutefois, dans l'hypothèse où, entre la date de la présente Assemblée et la Date d'Échéance de la Période de Conservation (ou, le cas échéant, la Date d'Échéance de la Période de Conservation Modifiée), un des Indices de Référence (tel que ce terme est défini ci-dessous) enregistrerait une Variation Substantielle (tel que ce terme est défini ci-dessous), alors le Directoire de la Société aura la possibilité d'ajuster le Cours Initial et/ou le Cours Final de manière à neutraliser l'impact extérieur d'une telle Variation Substantielle. Le Directoire devra, dans cette hypothèse, nommer un cabinet d'expertise financière reconnu, avec la mission de l'assister dans la détermination de ces ajustements.

Les termes « **Indices de Référence** » signifient les indices boursiers SBF 120, CAC 40, Next Biotech et NBI (NASDAQ Biotechnology Index). Dans la mesure où l'un de ces indices viendrait à n'être plus disponible, le Directoire pourra déterminer un indice de remplacement.

Les termes « **Variation Substantielle** » signifient l'un ou l'autre des événements suivants pour l'indice concerné :

- la moyenne des valeurs de clôture de l'indice prises sur les soixante séances de bourse consécutives précédant la Date d'Échéance de la Période de Conservation (ou, le cas échéant, la Date d'Échéance de la Période de Conservation Modifiée) est inférieure ou égale à 90% de la moyenne des valeurs de clôture de l'indice sur la période de soixante séances de bourse consécutives précédant la date de la présente Assemblée ;
 - la moyenne des valeurs de clôture de l'indice prises sur une période de soixante séances de bourse consécutives incluse entre la date de la présente Assemblée et la Date d'Échéance de la Période de Conservation (ou, le cas échéant, la Date d'Échéance de la Période de Conservation Modifiée) est inférieure ou égale à 80% de la moyenne des valeurs de clôture de l'indice prises sur une autre période de soixante séances de bourse consécutives incluse entre la date de la présente Assemblée et la Date d'Échéance de la Période de Conservation (ou, le cas échéant, la Date d'Échéance de la Période de Conservation Modifiée).
6. Le droit de convertir les Actions de Préférence 2017 en actions ordinaires, ainsi que le droit de vote dans les assemblées générales des porteurs d'actions ordinaires et le droit au dividende et aux réserves attachés aux Actions de Préférence 2017 devenues convertibles conformément au paragraphe III.A. ci-dessus, sont conditionnés à la présence du bénéficiaire au sein de la Société ou de ses filiales consolidées en qualité de salarié ou de mandataire social ou de membre d'un organe d'administration ou de contrôle (conseil d'administration ou de surveillance ou, le cas échéant, leur équivalent en droit étranger) à la Date d'Échéance de la période de Conservation (ou, le cas échéant, la Date d'Échéance de la Période de Conservation Modifiée). Dans l'hypothèse où cette condition ne serait plus remplie, la Société pourra procéder à tout moment au rachat des Actions de Préférence 2017 dans les conditions prévues au paragraphe 8 ci-dessous. Il est précisé que les dispositions du présent paragraphe ne s'appliquent pas lorsque la présence du bénéficiaire au sein de la Société ou de ses filiales consolidées cesse en cas de décès, d'invalidité ou de départ à la retraite.

7. La réalisation de la Condition de Cours sera constatée lors d'une réunion du Directoire le plus rapidement possible après la Date d'Echéance de la Période de Conservation (ou, le cas échéant, la Date d'Echéance de la Période de Conservation Modifiée).
8. Les Actions de Préférence 2017 qui ne pourront pas être converties en actions ordinaires en fonction du degré de réalisation de la Condition de Cours ou en cas de non-respect de la condition de présence à la Date d'Echéance de la Période de Conservation (ou, le cas échéant, la Date d'Echéance de la Période de Conservation Modifiée) et les Actions de Préférence 2017 pouvant être converties mais qui ne l'auront pas été au terme de la Période de Convertibilité, pourront (sans que cela ne soit en aucun cas une obligation pour la Société) être achetées à tout moment par la Société à leur valeur nominale.
9. A l'issue de la Période de Convertibilité, la Société pourra procéder, en application des dispositions légales et réglementaires applicables, à l'annulation des Actions de Préférence 2017 non encore converties, y-compris celles qu'elle aura rachetées. Le capital social sera alors corrélativement réduit, les créanciers disposant d'un droit d'opposition dans les conditions prévues à l'article L. 225-205 du Code de commerce.
10. Les actions ordinaires nouvelles issues de la conversion des Actions de Préférence 2017 seront assimilées aux actions ordinaires en circulation et porteront jouissance à compter du premier jour de l'exercice social précédent celui au cours duquel les Actions de Préférence 2017 seront converties et conféreront à leurs titulaires, dès leur livraison, tous les droits attachés aux actions ordinaires. Elles feront l'objet d'une demande d'admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris sur la même ligne de cotation que les actions ordinaires.
11. Par dérogation à ce qui précède, l'attribution des Actions de Préférence 2017 pourra intervenir avant la Date d'Acquisition à compter de la date d'attribution des Actions de Préférence 2017 par le Directoire, en cas d'invalidité du bénéficiaire correspondant au classement dans la deuxième et la troisième des catégories prévues à l'article L. 341-4 du Code de la sécurité sociale, à la demande du bénéficiaire.
12. Le Directoire constatera la conversion des Actions de Préférence 2017 en actions ordinaires pour lesquelles la conversion est conforme aux conditions prévues ci-dessus, prendra acte du nombre d'actions ordinaires issues des conversions d'Actions de Préférence 2017 intervenues et apportera les modifications nécessaires aux statuts notamment en ce qui concerne la répartition des actions par catégorie. Cette faculté pourra être déléguée au Président du Directoire dans les conditions fixées par la loi.
13. Si la conversion des Actions de Préférence 2017 en actions ordinaires entraîne une augmentation de capital, elle sera libérée par incorporation de réserves, bénéfices ou primes à due concurrence.
14. Les actionnaires seront informés des conversions réalisées par les rapports du Directoire et des Commissaires aux Comptes prévus à l'article R. 228-18 du Code de commerce. Ces rapports complémentaires seront mis à la disposition des actionnaires au siège social à compter de la date de la convocation de chaque assemblée.

19.2.5. Assemblées générales (articles 26 à 34 des statuts)

Les Assemblées sont convoquées par le Directoire ou, à défaut, par le Conseil de surveillance. Elles peuvent être également convoquées par le ou les commissaires aux comptes ou par un mandataire désigné en justice à la demande, soit de tout intéressé ou du Comité d'entreprise en cas d'urgence, soit d'un ou plusieurs actionnaires détenant au moins 5% des actions de la Société soit d'une association d'actionnaires de la Société.

Un avis préalable de convocation est publié au Bulletin des Annonces Légales Obligatoires (« BALO ») au moins trente-cinq jours avant la réunion d'une Assemblée. Outre les mentions relatives à la Société, il indique notamment l'ordre du jour de l'Assemblée et le texte des projets de résolutions qui y seront présentées.

Dans un délai de vingt et un jour précédant l'Assemblée, la Société publie sur son site internet les informations et documents relatifs à l'Assemblée.

La convocation est faite conformément à l'article R.225-73 du Code du commerce, quinze jours au moins avant la date de l'Assemblée, par un avis inséré, d'une part, dans un journal d'annonces légales du département du siège social et, d'autre part, dans le BALO. Les titulaires d'actions nominatives depuis un mois au moins à la date de la dernière en date des insertions de l'avis de convocation sont convoqués individuellement. Lorsqu'une Assemblée n'a pu délibérer faute de réunir le quorum requis, la deuxième Assemblée est convoquée six jours au moins à l'avance, dans les mêmes formes que la première.

L'Assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas inscrite à l'ordre du jour. Elle peut, toutefois, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs membres du Conseil de surveillance et procéder à leur remplacement. Un ou plusieurs actionnaires représentant au moins la quotité du capital social fixée par la loi et agissant dans les conditions et délais légaux, a/ont la faculté de requérir l'inscription à l'ordre du jour de l'Assemblée de projets de résolutions.

Tout actionnaire a le droit d'assister, personnellement ou en s'y faisant représenter conformément aux dispositions légales et statutaires, aux Assemblées et de participer aux délibérations sur simple justification de son identité et de la propriété de ses actions, à la condition :

- pour les titulaires d'actions nominatives, d'une inscription nominative dans les registres de la Société trois jours ouvrés au moins avant la réunion de l'Assemblée ;
- pour les titulaires d'actions au porteur, du dépôt, dans les conditions prévues par la loi, de l'attestation de participation délivrée par un intermédiaire habilité trois jours avant la date de l'Assemblée.

19.2.6. Identification des actionnaires (article 9 des statuts)

Les actions ordinaires sont nominatives ou, si la législation le permet, au porteur, selon le choix de l'actionnaire. Les Actions de Préférence 2016 entièrement libérées sont nominatives. Les Actions de Préférence 2017 entièrement libérées sont nominatives.

Les actions ordinaires, les Actions de Préférence 2016 et les Actions de Préférence 2017 donnent lieu à une inscription en compte individuels ouverts par la Société ou tout intermédiaire habilité, au nom de chaque actionnaire et tenus dans les conditions et selon les modalités prévues par les dispositions législatives et réglementaires.

En vue de l'identification des détenteurs des titres au porteur, la Société est autorisée, conformément aux conditions légales et réglementaires en vigueur, à demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, au dépositaire central qui assure la tenue du compte de ses titres, selon le cas, le nom ou la dénomination, l'année de naissance ou l'année de constitution, l'adresse et la nationalité des détenteurs de titres ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et donnant accès au capital, ainsi que les restrictions dont les titres peuvent être frappés.

19.2.7. Droits de vote (article 32 des statuts)

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité de capital qu'elles représentent et chaque action donne droit à une voix.

19.2.8. Droits de vote double

Néant.

19.2.9. Limitation des droits de vote

Néant.

19.2.10. Modification des statuts (article 36 des statuts)

La modification des statuts de la Société relève de la compétence de l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société.

19.2.11. Franchissement de seuil statutaire (article 11 des statuts)

Sans préjudice des déclarations légales ou réglementaires, toute personne physique ou morale venant à franchir à la hausse ou à la baisse, directement ou indirectement, seule ou de concert, une fraction du capital ou des droits de vote de la Société supérieure ou égale à 1% ou à un multiple de ce pourcentage, doit informer la Société du nombre total d'actions, de droits de vote et de titres donnant accès au capital ou de droits de vote qu'elle possède immédiatement ou à terme, dans les formes prévues par les Statuts et dans un délai de cinq jours de bourse à compter du franchissement du ou desdits seuils de participation.

SECTION 20. CONTRATS IMPORTANTS

Les informations relatives aux contrats importants figurent au paragraphe 5.4 « 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,
- 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 d'Enregistrement Universel 2021 de la Société (conformes aux rubriques des Annexes I et II du Règlement délégué (UE) n°2019/980 en date du 14 mars 2019).

Annexe I du Règlement délégué (UE) n°2019/980		Document d'enregistrement universel
1.	Personnes responsables	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	1.3
1.4	Informations provenant de tiers	1.4
1.5	Déclaration de l'autorité compétente	Page de couverture
2.	Contrôleurs légaux des comptes	Section 2
2.1	Commissaires aux comptes titulaires	2.1
2.2	Commissaires aux comptes suppléants	2.2
2.3	Changements éventuels	NA
3.	Facteurs de risques	Section 3
4.	Informations concernant l'émetteur	Section 4
4.1	Dénomination sociale et nom commercial de la société	4.1
4.2	Lieu, numéro d'enregistrement et LEI de la société	4.2
4.3	Date de constitution et durée de vie de l'émetteur	4.3
4.4	Siège social de la société, forme juridique, législation applicable et site internet	4.4
5.	Aperçu des activités	Section 5
5.1	Principales activités	5.1
5.1.1	Nature des activités	5.1
5.1.2	Nouveaux produits ou services significatifs	N/A
5.2	Principaux marchés	5.2

Annexe I du Règlement délégué (UE) n°2019/980		Document d'enregistrement universel
5.3	Événements importants	5.1.1.2
5.4	Stratégie et objectifs	5.3
5.5	Dépendance de l'émetteur à l'égard de brevets, licences, contrats et procédés de fabrication	5.4
5.6	Position concurrentielle de l'émetteur	5.2
5.7	Investissements	5.5
5.7.1	Investissements importants	5.5.1
5.7.2	Investissements importants pour lesquels des engagements fermes ont été pris	5.5.2
5.7.3	Investissements dans les entreprises dans lesquelles l'émetteur détient une participation	N/A
5.7.4	Question environnementale pouvant influencer l'utilisation, faite par l'émetteur, de ses immobilisations corporelles	N/A
6.	Structure organisationnelle	Section 6
6.1	Description sommaire du groupe	6
6.2	Liste des filiales importantes	6
7.	Examen de la situation financière et du résultat	Section 7
7.1	Situation financière	7.1
7.1.1	Évolution des résultats de l'émetteur	7.1.1
7.1.2	Évolution probable des activités de l'émetteur et de ses activités en matière de R&D	7.1.1
7.2	Résultats d'exploitation	7.1.1
7.2.1	Facteurs importants, y compris inhabituels, influant sensiblement sur le revenu d'exploitation de l'émetteur	7.1.1
7.2.2	Explication des changements importants du chiffre d'affaires ou des produits nets	7.1.1
8.	Trésorerie et capitaux	Section 8
8.1	Informations sur les capitaux de l'émetteur	8.1
8.2	Source, montant et description des flux de trésorerie de l'émetteur	8.2
8.3	Besoins en financement et structure de financement de l'émetteur	8.3
8.4	Restrictions à l'utilisation des capitaux de l'émetteur	8.4
8.5	Sources de financement des flux de trésorerie attendus	8.5
9.	Environnement réglementaire	Section 9
9.1	Facteurs de l'environnement réglementaire ayant un impact potentiel sur les activités de la Société	Section 9
10	Information sur les tendances	Section 10
10.1	Changements récents dans la performance financière du groupe et tendances relatives à l'activité économique	Section 5
10.2	Informations concernant les tendances et risques susceptibles d'affecter les évolutions prévisibles	Section 5
11.	Prévisions ou estimations du bénéfice	N/A

Annexe I du Règlement délégué (UE) n°2019/980		Document d'enregistrement universel
11.1	Prévisions ou estimations publiées et, le cas échéant, raisons pour lesquelles lesdites prévisions ne seraient plus valides	N/A
11.2	Nouvelle estimation du bénéfice	N/A
11.3	Déclaration sur la conformité avec l'historique financier et la politique comptable	N/A
12.	Organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale	Section 12 (renvoi Annexe 1 - Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise)
12.1	Composition des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale	-
12.2	Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale	-
13.	Rémunération et avantages	Section 13 (renvoi Annexe 1 - Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise)
13.1	Rémunération, avantages en nature, options et actions gratuites attribués aux mandataires sociaux	-
13.2	Montant total des sommes provisionnées aux fins de versement de pensions, retraites ou d'autres avantages	-
14.	Fonctionnement des organes d'administration et de direction	Section 14 (renvoi Annexe 1 - Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise)
14.1	Date d'expiration des mandats	-
14.2	Contrat de service liant les organes d'administration, de direction ou de surveillance de la société	-
14.3	Comités, comité scientifique et censeur	-
14.4	Déclaration relative au gouvernement d'entreprise	-
14.5	Incidences de modifications futures de la composition des organes	-
15.	Salariés	Section 15
15.1	Nombre de salariés	15.1
15.2	Participations et stock-options	15.2
15.3	Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital	15.3
16.	Principaux actionnaires	Section 16
16.1	Actionnaires détenant plus de 5% du capital social ou des droits de vote	16.1
16.2	Existence de droits de vote différents	16.2 (N/A)

Annexe I du Règlement délégué (UE) n°2019/980		Document d'enregistrement universel
16.3	Contrôle de la société par les principaux actionnaires	16.3 (renvoi Annexe 1 - Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise)
16.4	Pactes d'actionnaires	16.3 (renvoi Annexe 1 - Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise)
17.	Transactions avec des parties liées	Section 17
17.1	Conventions conclues au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021	17.1
18.	Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la société	Section 18
18.1	Informations financières historiques	-
18.1.1	Comptes consolidés au 31 décembre 2021 et rapport des commissaires aux comptes	18.1. et 18.2
18.1.2	Changement de date de référence comptable	N/A
18.1.3	Normes comptables	18.1
18.1.4	Changement de référentiel comptable	N/A
18.1.5	Etats financiers	18.1 et 18.3
18.1.6	Etats financiers consolidés	18.1
18.1.7	Date des dernières informations financières	18.5
18.2	Informations financières intermédiaires et autres	18.6
18.3	Audit des informations financières annuelles historiques	18.2 et 18.4
18.4	Informations financières pro forma	N/A
18.5	Politique en matière de dividendes	18.7
18.6	Procédures judiciaires et d'arbitrage	18.8
18.7	Changement significatif de la situation financière de l'émetteur	18.9
19.	Informations supplémentaires	Section 19
19.1	Renseignements de caractère général concernant le capital social	19.1
19.1.1	Montant total du capital émis	19.1
19.1.2	Titres non représentatifs du capital	19.1.2
19.1.3	Titres détenus par la Société	19.1.3
19.1.4	Autres titres donnant accès au capital	19.1.4
19.1.5	Capital autorisé mais non-émis	Annexe 1 - Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise, section 1.9
19.1.6	Informations sur le capital ou les membres du groupe sous option	N/A

Annexe I du Règlement délégué (UE) n°2019/980		Document d'enregistrement universel
19.1.7	Historique du capital	19.1.5
19.2	Actes constitutifs et statuts	19.2
19.2.1	Objet social	19.2.1
19.2.2	Droits et obligations attachés aux actions de différentes classes	19.2.3 à 19.2.6
19.2.3	Dispositions statutaires et autres qui pourraient avoir pour effet de retarder, de différer, d'empêcher un changement de contrôle	Annexe 1 - Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise, section 1.7
20.	Contrats importants	Sections 20, 5 et 7
21.	Documents disponibles	Section 21

ELEMENTS CONSTITUTIFS DU RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE 2021

Table de concordance ci-dessous non-exhaustive - le Rapport de Gestion sera déposé séparément au Greffe du Tribunal de Commerce de Marseille et publié sur le Site Internet de la Société

RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

Code de gouvernement d'entreprise	
Déclaration de conformité au régime de gouvernement d'entreprise en vigueur en France, lieu où ce code peut être consulté et, le cas échéant, règles retenues en complément des exigences requises par la loi	Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement et d'Entreprise 2021 : Section 1
Composition et organisation des travaux du Conseil de surveillance et du Directoire	
Organe choisi pour exercer la Direction Générale de la Société	Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement et d'Entreprise 2021 : Section 1
Éventuelles limitations que le Conseil de surveillance apporte aux pouvoirs des membres du Directoire	N.A.
Liste de l'ensemble des mandats et fonctions exercés dans toute société par chacun de ces mandataires durant l'exercice	Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement et d'Entreprise 2021 : Section 1.1
Composition et conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil	Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement et d'Entreprise 2021 : Section 1
Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la Direction Générale	Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement et d'Entreprise 2021 : Sections 1.2.1.1 et Section 1.4.1.6
Les Comités du Conseil/composition et conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil	Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement et d'Entreprise 2021 : Section 1.2.3

Application du principe de diversité au sein du Conseil (représentation équilibrée des femmes et des hommes, nationalités, âge, qualifications et expériences professionnelles)	Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement et d'Entreprise 2021 : Section 1.4.4
Représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein des instances dirigeantes assistant régulièrement la Direction Générale dans l'exercice de ses missions et sur les résultats en matière de mixité dans les 10 % de postes à plus forte responsabilité	Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement et d'Entreprise 2021 : Section 1.4.4
Contrats de service liant les membres des organes d'administration et de direction à l'émetteur ou à l'une quelconque de ses filiales et prévoyant l'octroi d'avantages	Section 17.1 de l'URD
Procédure d'évaluation des conventions portant sur des opérations courantes conclues à des conditions normales	Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement et d'Entreprise 2021 : Section 1.6
Conventions intervenues, directement ou par personne interposée, entre les mandataires sociaux ou un actionnaire détenant plus de 10 % des droits de vote de la Société et une autre société contrôlée par la première, à l'exception des conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales	Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement et d'Entreprise 2021 : Section 1.6
Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité accordées par l'Assemblée générale des actionnaires au directoire dans le domaine des augmentations de capital et utilisation faite de ces délégations au cours de l'exercice	Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement et d'Entreprise 2021 : Section 1.9
Modalités particulières relatives à la participation des actionnaires à l'Assemblée générale ou renvoi aux dispositions des statuts qui prévoient ces modalités	Section 19.2.5 de l'URD
Éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique	Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement et d'Entreprise 2021 : Section 1.7
Les observations du Conseil de surveillance sur le rapport de gestion établi par le Directoire ainsi que sur les comptes de l'année écoulée	Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement et d'Entreprise 2021
Rémunération des dirigeants et mandataires sociaux	

Rémunération totale et avantages de toute nature versés durant l'exercice à chaque mandataire social par la Société, les sociétés qu'elle contrôle ou la société qui la contrôle	Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement et d'Entreprise 2021 : Section 2.2
Éléments variables de la rémunération des membres des organes d'administration et de direction à partir de l'application de critère de performance extra-financière	Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement et d'Entreprise 2021 : Section 2.1.1.4
Engagements de toutes natures, pris par la Société au bénéfice de ses mandataires sociaux, correspondant à des éléments de rémunération, des indemnités ou des avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la prise, de la cessation ou du changement de ces fonctions ou postérieurement à celles-ci, notamment les engagements de retraite et autres avantages viagers	Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement et d'Entreprise 2021 : Section 2.1.1.6
Principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature, attribuables aux membres du Directoire	Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement et d'Entreprise 2021 : Section 2.1.1.3 et Section 2.2.1.5
Niveau de rémunération des membres du Directoire au regard de la rémunération moyenne des salariés de la Société autres que les mandataires sociaux, et évolution de ce ratio au cours des cinq derniers exercices	Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement et d'Entreprise 2021 : Section 2.2.1.2
Niveau de rémunération de chaque membre du Directoire au regard de la rémunération médiane des salariés de la Société et des mandataires sociaux, ainsi que l'évolution de ce ratio au cours des cinq derniers exercices	Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement et d'Entreprise 2021 : Section 2.3.2
Montant de la rémunération totale versée et avantages de toute nature des membres des organes d'administration et de direction, y compris sous forme de titres de capital, de titres de créance ou de titres donnant accès au capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créance	Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement et d'Entreprise 2021 : Section 2.1
Projets de résolution établis par le Conseil de surveillance afin que soient approuvés les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables aux membres du Directoire en raison de leur mandat (say on pay)	Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement et d'Entreprise 2021 : Section 2.2.2

Éléments de rémunération variables ou exceptionnels attribués au cours de l'exercice écoulé à ces mêmes dirigeants	Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement et d'Entreprise 2021 : Section 2.2
Montant total des sommes provisionnées ou constatées par ailleurs par l'émetteur ou ses filiales aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages	Section 18 de l'URD

Annexe 1 – Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise 2021

INNATE PHARMA S.A.

Société anonyme à Directoire et Conseil de surveillance

au capital social de 3 987 137,60 euros

réparti en 79 728 657 actions ordinaires, 6 514 Actions de Préférence 2016 et 7 581 Actions de Préférence
2017 de nominal 0,05 euro

424 365 336 RCS Marseille

**RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT
D'ENTREPRISE
2021**

SECTION 1. GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

Innate Pharma (la « Société ») est une société anonyme à Directoire et Conseil de surveillance. A ce titre, elle relève des dispositions des articles L. 225-57 à L. 225-93 du Code de commerce et des articles L. 22-10-18 à L. 22-10-30 du Code de commerce et des dispositions réglementaires y afférentes.

La Société se réfère au Code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées AFEP/MEDEF révisé le 30 janvier 2020 (« Code AFEP/MEDEF ») consultable sur le site www.medef.com et en applique les principes sauf exceptions (voir paragraphe 1.8 du présent rapport). Conformément aux recommandations de ce code, les raisons d'une éventuelle non-application de principes recommandés sont expliquées dans le présent rapport.

Il est précisé que les tableaux issus de la position-recommandation AMF n°2021-02 du 8 janvier 2021 sur le guide d'élaboration des documents d'enregistrement universels sont intégrés en annexe 2 du Document d'Enregistrement Universel (URD) 2021.

1.1. PRESENTATION DES MEMBRES DES ORGANES DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE AU 31 DECEMBRE 2021

1.1.1. Changements intervenus dans la composition du Directoire et du Conseil de surveillance et présentation synthétique des membres du Directoire et du Conseil de surveillance

- Changements intervenus dans la composition du Conseil de surveillance et des comités entre le 1^{er} janvier 2021 et la date du présent rapport :
 - L'Assemblée Générale du 28 mai 2021 a décidé de renouveler tous les mandats des membres du Conseil de surveillance venant à échéance à l'exception du mandat de Novo Nordisk A/S. Les mandats de Mesdames Véronique Chabernaud et Irina Staatz-Granzer, de Messieurs Hervé Brailly, Gilles Brisson, Patrick Langlois et Jean-Yves Blay, et de la société Bpifrance Participations ont été renouvelés pour une durée de deux années prenant fin à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire appelée à statuer en 2023 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022.
 - **Olivier Martinez**, censeur au sein du Conseil de surveillance, a démissionné de ses fonctions de censeur le 30 juin 2021.
 - **Maïlys Ferrère** a été remplacée le 30 juin 2021 par Olivier Martinez, nouveau représentant permanent de Bpifrance Participations en qualité de membre du Conseil de surveillance.
- Changements intervenus dans la composition du Directoire et du Comité exécutif entre le 1^{er} janvier 2021 et la date du présent rapport :
 - **Laure-Hélène Mercier**, Vice-Président Exécutif, Directeur Financier et membre du Directoire a démissionné de ses fonctions de membre du Directoire le 16 février 2021⁵ ;
 - **Frédéric Lombard**, Directeur Financier, a été nommé membre du Comité exécutif le 1^{er} avril 2021 ;
 - **Jennifer Butler**, Membre du Comité exécutif, Vice-Président Exécutif et US General Manager, a quitté ses fonctions le 1^{er} novembre 2021 ;
 - **Frédérique Brune**, Membre du Comité exécutif, Vice-Président Développement, Chimie, Fabrication et Contrôle et Chaîne Logistique, a quitté ses fonctions le 11 février 2022 ;

⁵ Laure-Hélène Mercier a assuré jusqu'au 31 décembre 2021 la transition avec Frédéric Lombard et a quitté la société le 3 janvier 2022.

- **Nicola Beltraminelli**, Vice-Président, Directeur Développement a été nommé membre du Comité exécutif le 21 janvier 2022.
- **Tracy Rossin**, Membre du Comité exécutif, Vice-présidente et Head of Global communications a quitté ses fonctions le 25 février 2022.

• Présentation synthétique des membres du Directoire et du Conseil de surveillance à la date du présent rapport													
Informations personnelles				Expérience			Position au sein du conseil			Participation à des comités de conseil			
	Age	Sexe	Nationalité	Nombre d'actions ordinaires librement négociables au 31 décembre 2021	Fonction principale exercée hors de la société	Mandats dans des sociétés cotées	Indépendance	Date initiale de nomination	Échéance du mandat	Ancienneté ⁽¹⁾	Audit	Rémunérations et nominations	Transactions
Membres du Directoire													
Mondher Mahjoubi	63	H	Française	402 921	-	N/A	N/A	30/12/16	30/01/25	5 ans	N/A	N/A	N/A
Yannis Morel	48	H	Française	107 839	-	N/A	N/A	25/06/15	30/01/25	6 ans	N/A	N/A	N/A
Membres du Conseil de surveillance													
Hervé Brailly	60	H	Française	919 784	Voir 1.1.3	Voir 1.1.3	✓	30/12/16	AGO 2023	5 ans	✗	✓	✗
Gilles Brisson	70	H	Française	73 059	Voir 1.1.3	N/A	✗	26/06/07	AGO 2023	14 ans	✗	✗	✓
Patrick Langlois	76	H	Française	22 141	Voir 1.1.3	Voir 1.1.3	✓	25/05/10	AGO 2023	11 ans	✓	✓	✗
Irina Staatz-Granzer	61	F	Allemande	25 100	Voir 1.1.3	N/A	✓	23/06/09	AGO 2023	12 ans	✓	✗	✓
Bpifrance Participations ⁽²⁾	51	H	Française	6 389 406	Directeur d'Investissements Senior au sein du Pôle Investissement Biotech de la Direction de l'Innovation de Bpifrance	Voir 1.1.3	✗	23/06/17	AGO 2023	4 ans	✗	✗	✗
Véronique Chabernaud	60	F	Française	10	Fondatrice de la société "Créer la vitalité"	N/A	✓	27/04/15	AGO 2023	6 ans	✗	✓	✗
Jean-Yves Blay	59	H	Française	50	Directeur Général du centre Léon Bérard	N/A	✓	13/12/17	AGO 2023	4 ans	✗	✓	✗
Pascale Boissel	55	F	Française	1 000	Voir 1.1.3	Voir 1.1.3	✓	19/05/20	AGO 2022	1 an	✓	✗	✗
(1) Au sein du Directoire/Conseil de surveillance (2) Représentant permanent: Olivier Martinez depuis le 30 juin 2021													

1.1.2. Membres du Directoire et du Comité Exécutif à la date du présent rapport

Mondher Mahjoubi, M.D.



Président du Directoire

Né le 16 septembre 1958 – Nationalité française

1^{ère} nomination le 30 décembre 2016

Échéance du mandat : 30 janvier 2025

Actions et instruments de participation détenus au 31 décembre 2021 ⁽¹⁾

Actions	AGAP 2016-2	AGA de Performance 2019-1	AGA de Performance 2020-1	AGA de Performance 2021-1	AGA Bonus 2021-1
402 921	3 000	100 000	300 000	200 000	61 619

Expertise et expérience

Mondher Mahjoubi a été nommé Président du Directoire le 30 décembre 2016. Le Dr Mahjoubi est également actuellement membre indépendant et Président du conseil d'administration de PDC*line Pharma, une société de biotechnologie au stade clinique développant une nouvelle classe de vaccins anti-cancer. Avant de rejoindre Innate Pharma, le Dr Mahjoubi dirigeait la franchise oncologie chez AstraZeneca jouant un rôle déterminant dans le développement et l'exécution de sa stratégie produits en oncologie de 2013 à 2016. Il était auparavant Senior Vice Président chez Genentech en charge de la stratégie globale du portefeuille produits en oncologie de 2010 à 2013. Il a également occupé plusieurs fonctions de Vice President marketing et des affaires médicales chez Roche, Sanofi-Aventis et Rhone Poulenc Rorer. Le Dr Mahjoubi est médecin oncologue, titulaire d'un doctorat en médecine de l'Université de Tunis, d'un DU en oncologie médicale de la faculté de médecine Paris Sud ainsi qu'un DU en recherche et méthodologie clinique de l'université de Lariboisière-Saint Louis-Paris. Il a été médecin résident de la faculté de médecine de Tunis et de l'institut Gustave-Roussy à Villejuif Il est membre de la Société américaine d'oncologie clinique et de la Société européenne d'oncologie médicale.

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

- Membre indépendant et Président du conseil d'administration de PDC*line Pharma

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

- Senior Vice-President « head of oncology TA » chez AstraZeneca

(1) Voir Annexe C sur les instruments de participation au capital

Yannis Morel, PhD

Membre du Directoire, Vice-président Exécutif, Stratégie Produits & Business Development

Né le 02 novembre 1973 – Nationalité française

1^{ère} nomination le 25 juin 2015

Échéance du mandat : 30 janvier 2025

Actions et instruments de participation détenus au 31 décembre 2021 ⁽¹⁾

Actions	BSAAR	AGAP 2016-1	AGA de Performance 2019-1	AGA de Performance 2020-1	AGA de Performance 2021-1	AGA Bonus 2021-1
107 839	88 000	450	50 000	100 000	100 000	20 976

Expertise et expérience

Yannis Morel a rejoint Innate Pharma en décembre 2001. De 2001 à 2007, il a occupé plusieurs postes au sein de la R&D de la Société, de chercheur en immunologie à chef d'équipe, puis responsable de programmes de R&D. Depuis 2007, il est responsable du business development pour la Société. Doté d'une formation initiale en physico-chimie moléculaire, Yannis Morel a un doctorat en oncologie (de l'Université d'Aix-Marseille) et il est diplômé de l'École Normale Supérieure de Cachan.

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

(1) Voir Annexe C sur les instruments de participation au capital

Joyson Karakunnel

Membre du Comité Exécutif, Vice-président Exécutif, Directeur Médical

Né le 10 mars 1970 – Nationalité américaine

1^{ère} nomination le 16 juillet 2020

Actions et instruments de participation détenus au 31 décembre 2021 :

Néant

Expertise et expérience

Joyson Karakunnel a rejoint Innate Pharma en tant que Vice-président exécutif et Directeur Médical (Chief Medical Officer – CMO) en juillet 2020. Il exerce cette fonction en tant que consultant depuis fin juin 2021. Dr Karakunnel est un médecin oncologue et hématologue expérimenté, avec plus de 15 ans d'expertise dans le développement de médicaments, tant dans le milieu académique que dans l'industrie biopharmaceutique. Dernièrement, Dr Karakunnel a occupé le poste de Vice-président senior et CMO chez Tizona Therapeutics, où il a dirigé le développement du portefeuille de biothérapies de la société. Avant de rejoindre Tizona, il a occupé plusieurs postes au sein d'Arcus Biosciences et AstraZeneca/MedImmune. Il a mis en place les départements clinique, réglementaire et de sécurité patients chez Arcus Biosciences ; il était en charge des cancers du poumon au stade précoce et a contribué au dépôt des dossiers réglementaires de l'IMFINZI® (durvalumab) chez AstraZeneca/MedImmune. Avant de rejoindre l'industrie biopharmaceutique, il a été investigateur d'essai clinique au National Cancer Institute (NCI) et chef d'équipe pour le groupe hématologique au Walter Reed National Military Medical Center. Il a également été professeur associé aux services en oncologie de l'Université des sciences de la santé et examinateur médical à l'agence américaine du médicament (FDA, Food and Drug Administration). Dr Karakunnel a occupé le poste d'enseignant-chercheur en oncologie et hématologie au NCI. Il a obtenu son doctorat en médecine à l'Université Annamalai en Inde et est titulaire d'une maîtrise en pharmacologie de l'université du Maryland.

Autres mandats et fonctions au sein de sociétés cotées

- Néant

Autres mandats et fonctions au sein de sociétés non cotées

- Membre du SAB et du Conseil d'Administration - Primevax

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

(1) Voir Annexe C sur les instruments de participation au capital

Odile Belzunce

Membre du Comité Exécutif, Vice-président Conformité et Opérations

Née le 24 octobre 1980 – Nationalité française

1^{ère} nomination le 31 janvier 2019

Actions et instruments de participation détenus au 31 décembre 2021 ⁽¹⁾

Actions	BSAAR	AGAP 2016-1	AGA de Performance 2019-1	AGA de Performance 2020-1	AGA de Performance 2021-1	AGA Bonus 2021-1
16 858	15 000	50	30 000	30 000	30 000	7 538

Expertise et expérience

Odile Belzunce a rejoint Innate Pharma en février 2005.

Elle était Responsable Qualité pendant dix ans avant de devenir Directeur de la Conformité. Durant sa carrière chez Innate, Odile Belzunce a contribué à la structuration des process accompagnant la croissance de la Société dans le développement de son portefeuille et de ses activités.

Odile Belzunce a été nommée au comité exécutif en janvier 2019 et occupe actuellement la fonction de VP, Compliance and Operations.

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

(1) Voir Annexe C sur les instruments de participation au capital

Nicola Beltraminelli

Membre du Comité exécutif, Vice Président, Directeur Développement,

Né le 16 octobre 1969 – Nationalité suisse

1^{ère} nomination le 21 janvier 2022

Actions et instruments de participation détenus

Néant

Expertise et expérience

Le Docteur Nicola Beltraminelli a rejoint Innate Pharma en tant que Chief Development Officer en janvier 2022. Le Dr Beltraminelli a plus de 20 ans d'expérience dans le domaine des biotechnologies, et plus particulièrement dans le développement de produits biologiques, de la découverte précoce à la production selon les normes GMP.

Dernièrement, le Dr Beltraminelli a occupé le poste de Directeur des opérations chez Lysogene, où il a dirigé les activités CMC pour deux actifs en phase de développement avancée. Avant de rejoindre Lysogene, il a occupé des postes de direction chez HiFiBio Therapeutics et BliNK Biomedical SAS. Au sein de la société HiFiBio, il a dirigé les activités R&D du site français, ainsi que les activités CMC globales menant 3 projets au stade clinique.

Le Dr Beltraminelli est titulaire d'un PhD en biologie moléculaire de l'Université de Lausanne (Suisse), et est actuellement membre du Conseil d'Administration de MabDesign.

Autres mandats et fonctions au sein de sociétés cotées

- Néant

Autres mandats et fonctions au sein de sociétés non cotées

- Membre du SAB et du Conseil d'administration - MabDesign

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

- CTO chez Lysogène de septembre à décembre 2021
- Responsable de la recherche France, Responsable mondial CMC, VP chez HiFiBio Therapeutics d'avril 2018 à août 2021
- CSO chez BliNK Biomedical de janvier 2015 à mars 2018

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

- Néant

Odile Laurent

Membre du Comité exécutif, Vice-président Directrice des Ressources Humaines

Née le 02 janvier 1962 – Nationalité française

1^{ère} nomination le 22 janvier 2020

Actions et instruments de participation détenus au 31 décembre 2021 ⁽¹⁾

Actions	AGA de Performance 2019-1	AGA de Performance 2020-1	AGA de Performance 2021-1	AGA Bonus 2021-1
8 956	6 500	30 000	30 000	7 920

Expertise et expérience

Odile Laurent a été nommée Vice-président Directrice des Ressources Humaines en janvier 2020.

Odile Laurent a rejoint Innate Pharma en qualité de Directrice des Ressources Humaines en septembre 2017. Avant de rejoindre Innate Pharma, Odile Laurent a occupé le poste de Directeur des Ressources Humaines Groupe au sein du groupe de vins et spiritueux Marie Brizard Wine&Spirits entre 2015 et 2017. Auparavant, Odile Laurent a été Directrice des Ressources Humaines chez Areva T&D pour la business unit « Power transformers » et des forces commerciales monde d'Alstom grid. Odile Laurent a débuté sa carrière chez Sanofis-Aventis où elle a eu la responsabilité, à compter de 2005, successivement de la Direction des Ressources Humaines multi-sites et Europe de la business unit « Mature Products et OTC » puis de celle de la Supply Chain au plan mondial.

Odile Laurent est titulaire d'une thèse de Doctorat en sciences physiques délivré par l'Institut National Polytechnique de Toulouse et d'un Master of Business Administration en Ressources Humaines obtenu à l'Institut d'Administration des Entreprises de Toulouse.

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

(1) Voir Annexe C sur les instruments de participation au capital

Eric Vivier, DVM, PhD

Invité permanent au Comité Exécutif, Vice-président Senior, Directeur Scientifique

Né le 06 avril 1964 – Nationalité française

1^{ère} nomination le 4 janvier 2018

Actions et instruments de participation détenus au 31 décembre 2021 ⁽¹⁾

Actions	AGA de Performance 2019-1	AGA de Performance 2020-1	AGA de Performance 2021-1	AGA Bonus Dirigeants 2021-1
149 041	30 000	30 000	30 000	19 665

Expertise et expérience

Eric Vivier est docteur en médecine vétérinaire (DVM), diplômé de l'école nationale vétérinaire de Maisons-Alfort, et titulaire d'un doctorat d'immunologie de l'Université Paris XI. En 1993, après avoir été chercheur postdoctoral à Harvard Medical School (au sein du Dana Farber Cancer Institute), il a rejoint le Centre d'immunologie de Marseille-Luminy (CIML), qu'il a dirigé de 2008 jusqu'à fin décembre 2017. Pionnier dans le domaine de l'immunité innée, il est l'un des quatre immunologistes dont les recherches ont conduit à la création d'Innate Pharma.

Le Professeur Vivier a été deux fois lauréat du prestigieux financement européen ERC (Conseil Européen de la recherche). Durant sa carrière, le Professeur Vivier a été professeur invité au Scripps Research Institute, à la Rockefeller University, et au Walter and Elisa Hall Institute. Il est membre de l'Académie nationale de médecine, de l'Institut universitaire de France et de l'Académie Royale de Médecine de Belgique. Il est membre de nombreux comités et a reçu plusieurs prix et distinctions, dont le prix de l'European Federation of Immunological Society et le Grand Prix Charles Oberling d'oncologie. Il est également Chevalier de la Légion d'Honneur et officier de l'Ordre National du Mérite.

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

- Membre de l'Académie nationale de médecine
- Membre de l'Institut universitaire de France
- Membre de l'European Molecular Biology Organization
- Membre de la Société Philomathique de Paris
- Membre de l'Académie royale de médecine de Belgique
- SAB Member - Signal – Nanyang Technological University (Singapour)
- SAB Member – Smart Immune (Biotech française)
- Expert-Oddo
- Membre du Comité Stratégique de Nov'Santé Eurazeo
- Président, Paris Saclay Cancer Cluster

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

- SAB member de l'Institut Pasteur de Shanghai
- SAB member du Shanghai Institute of Immunology
- SAB member de Humanitas Milano
- Membre du Research Advisory Board de Sanofi-Pasteur
- Membre du Conseil Scientifique de la Fondation Bettencourt Schueller
- Membre du Conseil Scientifique du RHU LUMIERE, Institut Gustave Roussy
- Advisory board member, Universal Scientific Education and Research Network
- SAB de Future of Immunology @Charité-Berlin

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

- Néant

(1) Voir Annexe C sur les instruments de participation au capital

Frédéric Lombard, MBA

Membre du Comité Exécutif, Directeur Financier

Né le 28 octobre 1974 – Nationalité française

1^{ère} nomination le 1^{er} avril 2021

Actions et instruments de participation détenus au 31 décembre 2021 ⁽¹⁾

AGA de Performance 2021-1

30 000

Expertise et expérience

Frédéric Lombard, Directeur Financier, a rejoint Innate Pharma en avril 2021.

M. Lombard a plus de 20 ans d'expérience à des postes financiers dans le secteur pharmaceutique. Il a notamment occupé des postes à responsabilités chez Ipsen, AstraZeneca et Novartis.

Tout au long de sa carrière, M. Lombard a développé des équipes finance internationales avec pour objectif de renforcer les compétences internes et positionner cette fonction comme un partenaire majeur pour le business. Il est également spécialisé en gestion de projet, menant avec succès d'importants projets de transformation dans des environnements multiculturels.

Préalablement à sa carrière dans le secteur de la santé, M. Lombard a travaillé dans le secteur des technologies de l'information, où il s'est familiarisé avec les normes des systèmes d'information dans des environnements en évolution rapide.

Il est titulaire d'une licence en économie et finance de l'Université Lyon 2 ainsi qu'un MBA de l'EM Lyon Business School.

Autres mandats et fonctions au sein de sociétés cotées

- Néant

Autres mandats et fonctions au sein de sociétés 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

(1) Voir annexe C sur les instruments de participation au capital

1.1.3. Membres du Conseil de Surveillance

Hervé Brailly, PhD



Président du Conseil de surveillance – Membre indépendant (depuis janvier 2022)

Membre du Comité des rémunérations et des nominations

Né le 16 décembre 1961 – Nationalité française

1^{ère} nomination le 30 décembre 2016

Échéance du mandat : AGO 2023

Actions et instruments de participation détenus au 31 décembre 2021 ⁽¹⁾

Actions	BSAAR	AGAP 2016-1
919 784,00 (détenues directement ou indirectement)	150 000	500

Expertise et expérience

Hervé Brailly, PhD. est entrepreneur en biotechnologie. Il a fondé la Société en 1999 et l'a dirigée de 1999 à 2016 en tant que Directeur Général, puis Président du Directoire, avant d'en devenir le Président du conseil de surveillance en 2017. Hervé Brailly est également Président et co-fondateur de Kalsiom (immunologie, Brest), de Systol Dynamics SA (cardiologie, Marseille) et co-fondateur en 2020 de MI-MAbs SAS (immuno-technologie, Marseille). Il préside le conseil de NH Theraguix (oncologie, Grenoble) et est membre du conseil d'administration de Deinove (microbiologie, Montpellier).

Hervé Brailly est diplômé de l'Ecole des Mines de Paris (1983) et docteur en immunologie, avec une spécialisation en immuno-pharmacologie. Au cours de sa carrière, Hervé Brailly a également été impliqué dans la gouvernance de plusieurs entités publiques et universitaires dans les domaines de l'enseignement supérieur, de la recherche et du transfert de technologie. Il préside actuellement le conseil de l'école d'ingénieur Polytech d'Aix-Marseille-Université (AMU).

Autres mandats et fonctions au sein de sociétés cotées

- Membre du Conseil d'administration de Deinove SA [ALDEI]

Autres mandats et fonctions au sein de sociétés non cotées

- Président du Conseil d'Administration de NH Theraguix
- Président du Conseil d'Administration de Systol Dynamics SA (anciennement Harobase SA)
- Président du conseil & acting CEO de KALSIOM
- Président de Kervrant Biotech SAS
- Membre du comité stratégique du fonds Innobio2 (BPI)
- Président de l'Ecole d'Ingénieur Polytech-Marseille (Aix-Marseille Université)

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

- Membre du Comité d'investissement de la SATT Sud-Est (fini au 1er janvier 2019)
- Membre du bureau et trésorier d'Eurobiomed (fini en 2019)
- Partenaire du fonds Asajes Ventures (Tokyo)
- Président de Mi-Start (pendant deux mois en 2020, désormais Mi-MAbs)
- Membre du Comité Stratégique de Swenson Global SA
- Membre du Comité Stratégie et Prospective d'Aix Marseille Université
- Membre du Comité Stratégique de Mi-MAbs SAS (démission en novembre 2021)

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

- Néant

(1) Voir Annexe C sur les instruments de participation au capital

Gilles Brisson, HEC

Membre du Conseil de surveillance – Membre non indépendant

Membre du Comité des transactions

Né le 08 janvier 1952 – Nationalité française

1^{ère} nomination le 26 juin 2007

Échéance du mandat : AGO 2023

Actions et instruments de participation détenus au 31 décembre 2021 ⁽¹⁾

Actions	BSA
73 059	25 000

Expertise et expérience

Gilles Brisson est membre du Conseil de Surveillance depuis 2007. Il en a été le Président jusqu'au 30 décembre 2016.

M. Brisson a exercé des fonctions de direction chez Rhône Poulenc puis chez Aventis Pharma (Sanofi), en tant que Président du Directoire, Président du Conseil de Surveillance puis responsable Europe. M. Brisson a également été membre des Conseils de Surveillance de Mutabilis Holding et Groupe Carso et Président du Conseil d'Administration de Mauna Kea Technologie.

M. Brisson est diplômé des Hautes Etudes Commerciales de Paris.

Autres mandats et fonctions au sein de sociétés cotées

- Néant

Autres mandats et fonctions au sein de sociétés non cotées

- Membre du Conseil de Surveillance de Financière Verdi III
- Membre du Conseil d'Administration de LFB

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

- Membre du Comité de surveillance du groupe Carso

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

- Président du Conseil d'administration de Mauna Kea Technologies [MKEA]

(1) Voir Annexe C sur les instruments de participation au capital

Patrick Langlois

Membre du Conseil de surveillance – Membre indépendant

Président du Comité d'audit et Membre du Comité des rémunérations et des nominations

Né le 09 décembre 1945 - Nationalité française

1^{ère} nomination le 25 mai 2010

Échéance du mandat : AGO 2023

Actions et instruments de participation détenus au 31 décembre 2021 ⁽¹⁾

Actions	BSA
22 141,00 (détenues directement ou indirectement)	7 000

Expertise et expérience

Patrick Langlois a été nommé en 2010 sur proposition du Fonds Stratégique d'Investissement (« FSI »), actionnaire. M. Langlois est Associé-Gérant de PJL CONSEILS depuis 2005. M. Langlois est entré dans le Groupe Rhône Poulenc en 1975 et a notamment été nommé Directeur Financier du groupe en 1997, fonction qu'il a exercée jusqu'en 1999. De 2000 à 2004, il a été directeur financier et vice-président exécutif d'Aventis.

M. Langlois a un PhD en Economie de l'Université de Rennes.

Autres mandats et fonctions au sein de sociétés cotées

- Administrateur, membre du Comité des rémunérations et Président du Comité d'audit de Newron [NWRN]

Autres mandats et fonctions au sein de sociétés non cotées

- Président du Conseil d'Administration de la société B Cell Design
- Associé Gérant - DFC Langlois

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

- Membre indépendant du Conseil d'Administration, Président du Comité d'audit et membre du Comité des rémunérations de Stallergenes Greer PLC [STAGR]
- Administrateur et Président du Comité d'audit et membre du Comité des rémunérations de Scynexis [SCYX] (non renouvelé en 2017)
- Président du Conseil d'Administration et du Comité des rémunérations et nominations de Sensorion SA (FR) [ALSEN] (non renouvelé en 2020)

(1) Voir Annexe C sur les instruments de participation au capital

Irina Staatz-Granzer

Vice-Président du Conseil de surveillance – Membre indépendant

Président du Comité des transactions et membre du Comité d'audit

Née le 25 mai 1960 – Nationalité allemande

1^{ère} nomination le 23 juin 2009

Échéance du mandat : AGO 2023

Actions et instruments de participation détenus au 31 décembre 2021⁽¹⁾

Actions	BSA
25 100	20 000

Expertise et expérience

Irina Staatz-Granzer est Vice-Présidente du Conseil de Surveillance depuis 2009.

Irina Staatz-Granzer a exercé des fonctions dans le développement des affaires de plusieurs entreprises pharmaceutiques et de biotechnologie, notamment en développement commercial chez Hermal (filiale de Merck KGaA), Boots Healthcare International, Knoll (BASF Pharma, puis Abbott) et en qualité de CEO auprès de Scil Technology GmbH, d'U3 Pharma AG et de Blink Biomedical SAS. Elle est également Présidente du PLCD (Club allemand de Licence Pharmaceutique). Elle a fondé et dirige aujourd'hui le cabinet de conseil Staatz Business Development & Strategy. Le Dr Staatz-Granzer est également présidente de Emergence Therapeutics AG et membre du Conseil de surveillance d'Aelis Farma SAS. Madame Staatz-Granzer a un doctorat en pharmacie de la Philipps-Universität Marburg et de l'Université de Tübingen (Allemagne).

Autres mandats et fonctions au sein de sociétés cotées

- Néant

Autres mandats et fonctions au sein de sociétés non cotées

- Fondateur et dirigeant de Staatz Business Development & Strategy depuis 2006
- Chairman de Emergence Therapeutics AG depuis 2019
- Membre du Conseil de surveillance d'Aelis Farma SAS depuis 2022
- Président de PLCD (German Pharma Licensing Club) depuis 2013

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

- Chairman de Talix Therapeutics NV (non renouvelé en 2021)
- Chairman de Blink Biomedical SAS (non renouvelé en 2018)
- Chairman de Blink Therapeutics Ltd (non renouvelé en 2017)

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

- Néant

(1) Voir Annexe C sur les instruments de participation au capital

Bpifrance Participations représentée par Olivier Martinez

Membre du Conseil de surveillance - Membre non indépendant

Né le 18 septembre 1970 – Nationalité française

1^{ère} nomination le 30 juin 2021

Échéance du mandat : AGO 2023

Actions et instruments de participation détenus par Bpifrance Participations au 31 décembre 2021 ⁽¹⁾

6 389 406 actions

Expertise et expérience

Olivier Martinez est Directeur d'Investissements Senior au sein de Bpifrance. Avant cela, Monsieur Martinez a été Directeur d'Investissements chez CDC Entreprises (2010-2013) et Partner de Bioam Gestion (2000-2010). Auparavant, il a travaillé pour le groupe Sciences de la vie de Gemini Consulting (Cap Gemini). Monsieur Martinez est ancien élève de l'Ecole Normale Supérieure et détient un Doctorat en biologie cellulaire de l'Université Paris XI et un MBA du Collège des Ingénieurs.

Autres mandats et fonctions au sein de sociétés cotées

- Censeur au Conseil d'Administration d'Abionyx Pharma [ABNC] (représentant permanent de Bpifrance Participations)
- Membre du Conseil d'Administration d'Adocia [ADOC]

Autres mandats et fonctions au sein de sociétés non cotées

- Censeur au Conseil d'Administration d'Amolyt Pharma (représentant permanent de Bpifrance Investissement)
- Membre du Conseil de Surveillance d'Emergence Therapeutics AG

Mandats et fonctions d'Olivier Martinez expirés au cours des cinq dernières années dans des sociétés cotées

- Membre du Conseil de surveillance de Gentisel (représentant permanent de Bpifrance Investissement, démission en février 2017)
- Membre du Conseil d'Administration de Poxel (représentant permanent de Bpifrance Investissement, démission en 2017)
- Censeur au Conseil d'Administration de Poxel [POXEL] (représentant permanent de Bpifrance Investissement, démission en 2020)
- Censeur au Conseil de surveillance d'Innate Pharma SA (démission le 30 juin 2021)

Mandats et fonctions d'Olivier Martinez expirés au cours des cinq dernières années dans des sociétés non cotées

- Membre du Comité de Direction de Fab Pharma (fin du mandat en 2017)
- Membre du Conseil d'Administration d'Alizé Pharma (démission en 2017)

- Membre du Conseil d'Administration d'HalioDX (représentant permanent de Bpifrance Investissement, démission en 2021)

(1) Voir Annexe C sur les instruments de participation au capital

Véronique Chabernaud

Membre du Conseil de surveillance – Membre indépendant

Présidente du Comité des rémunérations et des nominations

Née le 18 novembre 1961 - Nationalité française

1^{ère} nomination le 27 avril 2015

Échéance du mandat : AGO 2023

Actions et instruments de participation détenus au 31 décembre 2021 ⁽¹⁾

Actions	BSA
10	24 200

Expertise et expérience

Véronique Chabernaud, médecin cancérologue et diplômée de l'ESSEC, a occupé durant une vingtaine d'années des postes de haut niveau, à l'échelle nationale et internationale, dans l'industrie pharmaceutique. Directeur de l'unité opérationnelle d'oncologie France chez Sanofi Aventis, Vice-président Marketing Vente chez Aventis Intercontinental et Europe et Directeur des Affaires médicales Globales en oncologie chez Rhône-Poulenc Rorer. Elle exerce également en tant que consultante auprès d'entreprises dans le domaine des technologies innovantes à fort impact de santé publique, sur un plan national et international (Genomic Health, BioSystems International, Mauna Kea Technologies, Ariana Pharma, Qynapse, Omicure...). En 2007, elle a créé sa société « Créer la Vitalité » qui accompagne les entreprises et les organisations vers le développement d'innovations et de prévention en santé. Véronique Chabernaud a été diplômée en 2017 du Certificat d'Administrateur de Société par l'Institut Français des Administrateurs et Sciences Po Paris et intervient dans ce cursus depuis 2017. Véronique Chabernaud a également créé une association, « Enfance et Vitalité », qui propose des ateliers Santé destinés aux enfants. Elle est également co-auteur du livre « Capital Humain versus Humain Capital ». De 2019 à 2020, Véronique Chabernaud a été membre du Conseil d'administration et Président du Comité des rémunérations du Groupe Bastide le Confort Médical.

Autres mandats et fonctions au sein de sociétés cotées

- Néant

Autres mandats et fonctions au sein de sociétés non cotées

- Fondatrice de la société « Créer la Vitalité »

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

- Membre du Conseil d'administration et président du Comité des rémunération du Groupe Bastide le Confort Médical [BLC] (non renouvelé en 2020)

(1) Voir Annexe C sur les instruments de participation au capital

Jean-Yves Blay

Membre indépendant du Conseil de surveillance

Membre du Comité des rémunérations et des nominations

Né le 02 novembre 1962– Nationalité française

1^{ère} nomination le 13 décembre 2017

Échéance du mandat : AGO 2023

Actions et instruments de participation détenus au 31 décembre 2021

50 actions

Expertise et expérience

Le Professeur Blay est Directeur Général du Centre Léon Bérard à Lyon depuis 2014, renouvelé en 2019, et est devenu Président d'Unicancer en 2019. Il occupe le poste de Président du groupe français Sarcoma, et est Directeur du Réseau européen de référence pour les cancers rares de l'adulte (EURACAN). Il a été nommé Secrétaire de la Commission Oncologie de l'Académie Française de Médecine en 2016.

Il a également été Président de l'EORTC (Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer) de 2009 à 2012. Le Professeur Blay occupe actuellement plusieurs postes au sein d'universités et d'hôpitaux. Il est membre des groupes d'experts de la Commission européenne sur les maladies rares et sur la santé. Il a été coordinateur du groupe sarcome pour l'ESMO (Société Européenne d'Oncologie Médicale) de 2012 à 2016.

Médecin oncologue, le Professeur Blay a obtenu son doctorat à l'Université Claude Bernard Lyon 1. Ses activités de recherche sont centrées sur le rôle des cellules immunitaires effectrices et des cytokines dans le cancer. Le Professeur Blay est membre de plusieurs groupes scientifiques d'experts académiques, a reçu de nombreux prix et est l'auteur de plus de 200 publications au cours des trois dernières années.

Autres mandats et fonctions

- Directeur Général du Centre Léon Bérard à Lyon
- Président d'Unicancer (2019)
- Président du French Sarcoma Group
- Network Director of the European Reference Network for rare adult cancers (EURACAN)

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

- Néant

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

- Néant

Pascale Boissel, MBA (HEC Paris)*Membre indépendant du Conseil de surveillance**Membre du comité d'audit***Née le 15 octobre 1966 – Nationalité française****1^{ère} nomination le 19 mai 2020****Échéance du mandat : AGO 2022****Actions et instruments de participation détenus au 31 décembre 2021**

1 000 actions

Expertise et expérience

Pascale Boissel est spécialiste des finances, de l'audit, du contrôle interne, de la gestion de la croissance et des opérations de restructuration. Elle a acquis une expérience de plus de 30 ans dans un large panel d'activités : audit, transactions, alimentation et boissons (Danone), matériaux de construction (Lafarge Holcim), enseignement et, depuis plus de 10 ans maintenant, en santé et biotechnologie.

Auparavant, Pascale Boissel était directrice financière d'ENYO Pharma. Pascale Boissel a été Directrice Générale Adjointe et Directrice Administrative et Financière de l'Institut BIOASTER (IRT) dans le domaine des maladies infectieuses et de la microbiologie.

En 2009, Madame Boissel a rejoint Ipsogen, une société cotée développant et commercialisant des produits diagnostiques moléculaires, en tant que Directeur Financier.

Pascale Boissel a débuté sa carrière dans l'audit et la finance d'entreprise chez PricewaterhouseCoopers Paris.

Autres mandats et fonctions au sein de sociétés cotées

- Membre du Conseil d'Administration et Présidente du Comité d'audit de Poxel [POXEL]
- Membre du Conseil d'Administration et Présidente du Comité d'audit de Sartorius Stedim B. [DIM]

Autres mandats et fonctions au sein de sociétés non cotées

- Consultante en finance et ressources humaines au sein de Novadiscovery et des société Pheal et E-ophtalmo

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

- Néant

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

- Directrice financière à temps partiel d'Enyo Pharma (fin en juin 2019)
- Directrice financière à temps partiel de M2Care (fin en juin 2019)

1.2. ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT DES ORGANES DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE

La Société, constituée initialement en SAS, a été transformée en 2005 en société anonyme à Conseil de surveillance et Directoire. Cette organisation permet de distinguer les fonctions de direction et de gestion, assumées par le Directoire, et les fonctions de contrôle, dévolues au Conseil de surveillance. Cette séparation répond aux préoccupations d'équilibre des pouvoirs entre les fonctions exécutives et les fonctions de contrôle qui inspirent les principes du gouvernement d'entreprise.

Aucune condamnation pour fraude, faillite, mise sous séquestre, liquidation ou placement d'entreprise sous administration judiciaire, ni aucune mise en cause et/ou sanction publique officielle n'a été prononcée à l'encontre des membres du Directoire ou du Conseil de surveillance au cours des cinq dernières années. Aucun membre du Directoire ou du Conseil de surveillance n'a été déchu par un tribunal du droit d'exercer la fonction de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années.

En droit français, les dispositions statutaires limitant la responsabilité des membres du Directoire et du Conseil de surveillance sont prohibées. Toutefois, il est permis 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, 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 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 conclu 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 prévoient 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 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.

1.2.1 Organisation du Conseil de surveillance

1.2.1.1. Membres du Conseil de surveillance

- Le Conseil de surveillance en quelques chiffres clés

8 
membres

7,13 ans 
Ancienneté des mandats

0,75 
Mandat / membre
(autres sociétés cotées)

5 hommes
3 femmes 
mixité

12,5 % 
Membres extranationaux

61 ans
Moyenne d'âge

8 
Réunions en 2021

97 % 
Assiduité aux
réunions en 2021

*moyennes - données au 31 décembre 2021

- Composition du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance est composé de trois membres au minimum et de dix-huit au plus. Ses membres sont nommés pour une durée de deux ans renouvelables parmi les personnes physiques ou morales actionnaires par l'Assemblée Générale Ordinaire qui peut les révoquer à tout moment. Chaque membre doit posséder au minimum une action Innate Pharma pendant toute la durée de son mandat. La limite d'âge pour l'exercice des fonctions de membre du Conseil de surveillance et le cumul avec un autre mandat social dans une autre société sont soumis aux dispositions légales et réglementaires en vigueur. Le Conseil de surveillance nomme, parmi ses membres personnes physiques, un Président et un Vice-Président.

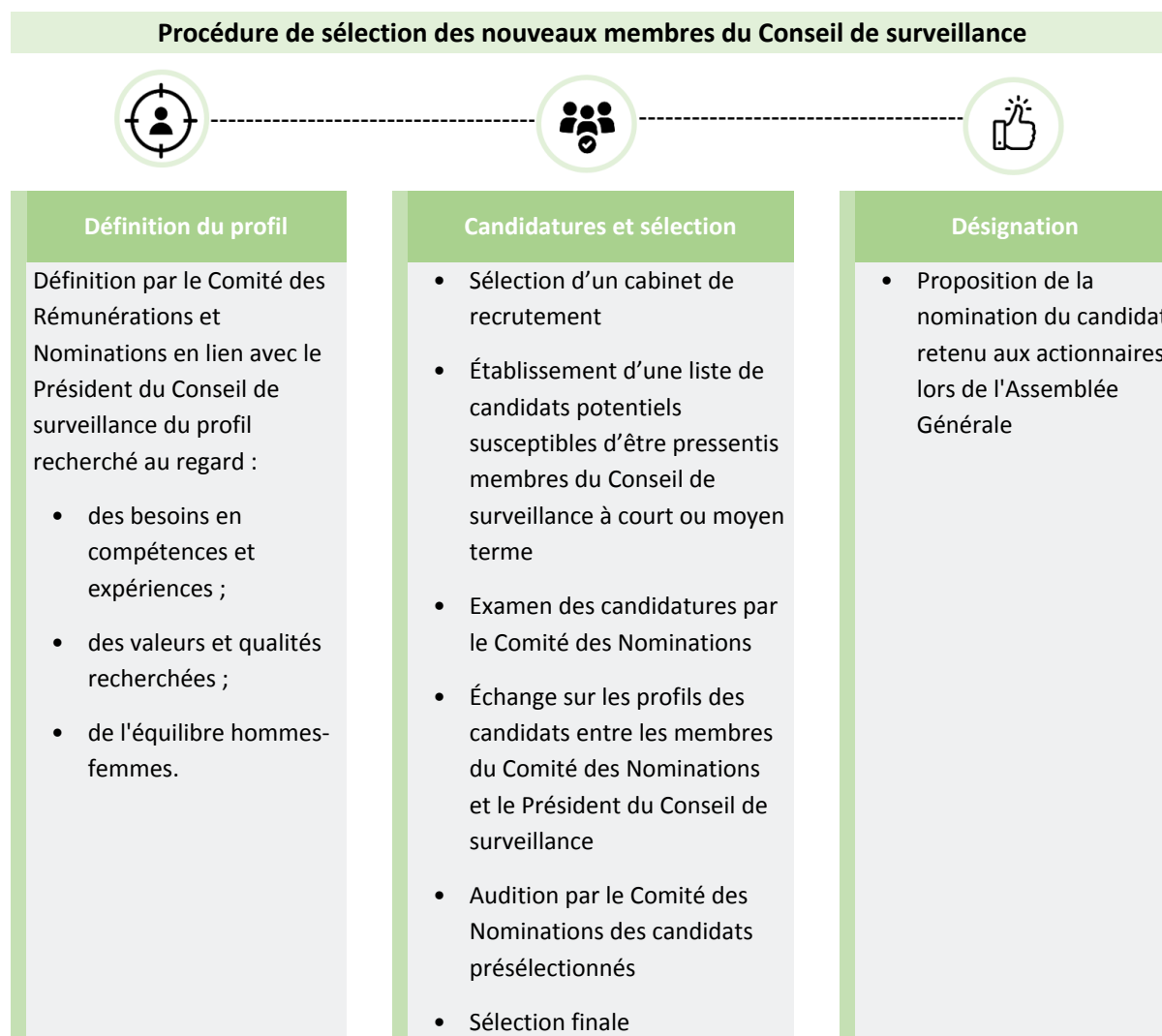
Depuis l'Assemblée Générale du 28 mai 2021, le Conseil de surveillance d'Innate Pharma compte huit membres, six de ces membres sont indépendants au sens des règles édictées par le Code AFEP/MEDEF. Tous les membres du Conseil de surveillance ont été nommés en vertu des dispositions des articles L. 225-69 et suivants du Code de commerce.

Avec Mesdames Irina Staatz-Granzer, Véronique Chabernaud et Pascale Boissel, le Conseil compte trois femmes sur huit membres. La proportion des membres de chaque sexe au sein du Conseil de surveillance est conforme aux exigences des articles L. 225-69-1 et L.22-10-21 du Code de commerce.

• **Politique de sélection des membres du Conseil de surveillance**

Le Conseil de surveillance, sur proposition du Comité des Rémunérations et Nominations du 14 janvier 2022, a adopté une politique de sélection des futurs membres du Conseil de surveillance laquelle a été établie conformément à la recommandation 17.2.1 du Code AFEP/MEDEF qui prévoit que le Comité des Rémunérations et Nominations organise une procédure destinée à sélectionner les futurs membres du Conseil de surveillance indépendants.

Le contenu de cette procédure de sélection est décrit dans le schéma ci-dessous.



• **Compétence du Conseil de surveillance**

Le Conseil de surveillance veille à ce que sa composition soit conforme aux besoins de la Société en étant en adéquation avec les activités de la Société (expérience dans l'industrie biopharmaceutique, dans le marketing et la vente de médicaments ainsi que dans la direction de sociétés cotées) et adaptée à ses enjeux (expertise médicale et scientifique, expertise en finances et comptabilité et dans le domaine des fusions/acquisitions et partenariats).

Lors de l'évaluation de sa composition, le Conseil de surveillance tient compte des nouveaux enjeux de la stratégie adoptée par la Société ; il détermine alors si les qualités des membres présents en son sein lui permettent de mener à bien cette mission.

La matrice ci-dessous présente les compétences clés des membres du Conseil de surveillance en exercice au cours de l'exercice 2021.

	H. Brailly	G. Brisson	P. Langlois	I. Staatz-Granzer	O. Martinez (Bpifrance Participations)	V. Chabernaud	J.-Y. Blay	P. Boissel	
Expérience dans l'industrie biopharmaceutique (R&D, fabrication, aspects réglementaires...)	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	88 %
Direction générale de sociétés cotées	✓	✓	✓		✓	✓		✓	75 %
Business Development et M&A	✓	✓	✓	✓	✓			✓	75 %
Expertise médicale et scientifique	✓				✓	✓	✓		50 %
Finances/Comptabilité (Financement, Taxe, Contrôle, Audit...)		✓	✓	✓	✓			✓	63 %
Expérience dans le marketing et la vente de médicaments		✓	✓			✓			38 %

- Indépendance des membres du Conseil de surveillance

Conformément au Code AFEP/MEDEF, l'article 2.2 du règlement intérieur modifié par le Conseil de surveillance le 12 décembre 2018 prévoit qu'un membre du Conseil de surveillance est un membre indépendant lorsque :	H. Brally	G. Brisson	P. Langlois	I. Staatz-Granzer	O. Martinez (Bpifrance Participations)	V. Chabernaud	J.-Y. Blay	P. Boissel
Il n'entretient aucune relation de quelque nature que ce soit avec la Société, son groupe ou sa direction, qui puisse compromettre l'exercice de sa liberté de jugement	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Il ne représente pas un actionnaire détenant plus de 10% des droits de vote de la Société	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ainsi, le membre indépendant ne doit pas être ou ne pas avoir été au cours des cinq années précédentes :								
salarié ou dirigeant mandataire social ^[1] exécutif de la Société	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
salarié, dirigeant mandataire social exécutif ou administrateur d'une société que la Société consolide	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
salarié, dirigeant mandataire social exécutif ou administrateur de la société mère de la Société ou d'une société consolidée par cette société mère	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ne pas être dirigeant mandataire social d'une société dans laquelle la Société détient directement ou indirectement un mandat d'administrateur ou dans laquelle un salarié désigné en tant que tel ou un mandataire social exécutif de la Société (actuel ou l'ayant été depuis moins de cinq ans) détient un mandat d'administrateur	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ne pas être un client ^[2] , fournisseur, banquier d'affaires, banquier de financement significatif de la Société ou, le cas échéant, de ses filiales ou pour lequel la Société ou l'une de ses filiales représente une part significative de l'activité	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ne pas avoir un lien familial proche avec un mandataire social de la Société ou, le cas échéant, de ses filiales ;	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ne pas avoir été commissaire aux comptes de la Société, ou, le cas échéant de l'une de ses filiales au cours des cinq dernières années	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ne pas être membre du Conseil de surveillance de la Société depuis plus de douze ans, la perte de la qualité de membre indépendant intervient à la date des douze ans	✓	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✓
ne pas percevoir une rémunération variable en numéraire ou des titres ou toute rémunération liée à la performance de la Société ou du groupe.	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Résultat	✓	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✓

[1] Les mandataires sociaux exécutifs s'entendent ici du Président et des membres du directoire dans les sociétés à Conseil de surveillance et directoire, du Président, du directeur général, du ou des directeurs généraux délégués dans les sociétés à conseil d'administration.

[2] Ou lui être lié directement ou indirectement.

Chaque année, le Conseil de Surveillance procède à un examen de l'indépendance de l'ensemble de ses membres. Le Conseil peut estimer qu'un membre du Conseil, bien que remplissant les critères du Code AFEP/MEDEF, ne doit pas être qualifié d'indépendant compte tenu de sa situation particulière ou de celle de la Société, eu égard à son actionnariat, ou pour tout autre motif.

A ce titre, le Conseil de surveillance du 26 janvier 2022 a statué sur l'indépendance des membres du Conseil de surveillance au regard des critères précités et de leurs relations avec la Société et a détaillé son évaluation dans le ci-dessous :

Indépendance des membres du Conseil de surveillance à la date du présent rapport		
Hervé Brailly	Indépendant	Conformément aux critères ci-dessus, le Conseil de surveillance du 26 janvier 2022 a estimé que M. Hervé Brailly, n'étant plus dirigeant de la société depuis plus de cinq ans, est désormais indépendant.
Irina Staatz-Granzer	Indépendante	A la suite de son renouvellement en tant que membre du Conseil de surveillance, il a été considéré que le fait que Mme. Irina Staatz-Granzer soit membre du Conseil de surveillance depuis plus de douze ans ne remettait pas en cause son indépendance et que Mme. Irina Staatz-Granzer était dès lors considérée comme un membre indépendant du Conseil de surveillance.
Patrick Langlois	Indépendant	—
Gilles Brisson	Non indépendant	Membre du Conseil de surveillance depuis le 26 juin 2007
Véronique Chabernaud	Indépendante	—
Pascale Boissel	Indépendante	—
Jean-Yves Blay	Indépendant	—
Olivier Martinez (Bpifrance Participations)	Non indépendant	Après discussion avec Bpifrance Participations et compte tenu de sa détention de 8,09 % du capital et des droits de vote de la Société, il a été décidé que Bpifrance Participations ne serait pas considéré comme membre indépendant.

Les mandats éventuellement détenus par les membres du Conseil de surveillance dans d'autres sociétés sont indépendants de leurs fonctions au sein du Conseil de surveillance de la Société. Les membres du Conseil de surveillance d'Innate Pharma SA ne siègent pas dans les filiales de la Société.

Il n'existe à la date du présent rapport, aucun contrat de service liant les membres du Conseil de surveillance à la Société ou à ses filiales.

Les membres du Conseil de surveillance ne sont pas liés par des liens familiaux, ni avec aucun membre du Directoire, du Comité Exécutif, des Comités d'Audit, des Rémunérations et des Nominations ou des Transactions ni avec les membres du Strategic Advisory Board.

- Appréciation du caractère significatif des relations d'affaires susceptibles d'être entretenues par les membres du Conseil de Surveillance

A la date du présent rapport et à l'exception de ce qui est décrit ci-dessus et des relations entre la Société Bpifrance Financement (société sœur de Bpifrance Participations), décrites dans le Document d'Enregistrement Universel de la Société, aucun membre du Conseil de Surveillance n'entretient, ou n'a entretenu, de relations d'affaires (c'est-à-dire être client, banquier d'affaires, banquier de financement) avec la Société.

- Nomination et renouvellement des membres du Conseil de surveillance

A l'exception de Novo Nordisk A/S, dont le siège n'a pas été renouvelé, et de Pascale Boissel, dont le mandat sera proposé au renouvellement lors de l'Assemblée Générale 2022, tous les membres du Conseil de surveillance ont été renouvelés lors de l'Assemblée Générale du 28 mai 2021 pour deux ans, et leur mandat prendra fin lors de l'Assemblée Générale statuant en 2023 sur les comptes annuels clos au 31 décembre 2022.

- **Détention d'actions du Conseil de surveillance**

Le Règlement Intérieur du Conseil de surveillance recommande à chaque membre du Conseil de surveillance de détenir, pendant toute la durée de leur mandat, au moins l'équivalent de 10% de leur rémunération annuelle en actions ordinaires de la Société.

Au titre des statuts de la Société, les membres du Conseil de surveillance ont par ailleurs l'obligation de détenir au moins une action de la Société.

La détention d'actions par les membres du Conseil de surveillance à la date du présent rapport est détaillée en 1.1.

- **Conflits d'intérêts**

Trois membres du Conseil de surveillance, Irina Staatz-Granzer, Olivier Martinez et Hervé Brailly présentent un conflit d'intérêt en raison de leur lien avec la société Emergence Therapeutics AG.

Le Conseil de surveillance est au fait de cette situation et les procédures adéquates sont mises en place, notamment en termes de conventions règlementées le cas échéant.

Il n'existe aucun arrangement ou accord conclu avec les principaux actionnaires ou avec des clients, fournisseurs ou autres, en vertu duquel un des membres du Conseil de surveillance a été sélectionné en cette qualité.

- **Censeurs**

Les statuts de la Société prévoient la faculté pour l'Assemblée générale ordinaire de nommer, à sa discrétion, un ou plusieurs censeurs, personnes morales ou personnes physiques, actionnaires ou non, pour un mandat d'une année expirant lors de l'Assemblée des actionnaires appelée à statuer sur les derniers comptes sociaux clos après la première date anniversaire de leur nomination. Ce mandat est renouvelable sans limite.

Les censeurs participent à toutes les réunions du Conseil de surveillance, avec voix consultative, selon des modalités identiques à celles prévues à l'égard des membres du Conseil de surveillance. Ils bénéficient des mêmes informations et communications que ces derniers et sont tenus aux mêmes obligations de confidentialité et de discrétion. Les obligations de déontologie mentionnées dans le règlement intérieur du Conseil de surveillance leur sont également applicables.

Les censeurs ne participent pas aux comités d'audit, des rémunérations et des nominations, ou des transactions.

Les censeurs sont soumis aux mêmes obligations en matière de déontologie boursière que les membres du Conseil de surveillance et notamment aux dispositions du règlement n°596/2014 « Abus de marché ».

Au cours des exercices précédents, Bpifrance Participations, représentée par Monsieur Olivier Martinez disposait du mandat de censeur au Conseil de surveillance (mandats successifs d'un an renouvelables lors de chaque Assemblée Générale annuelle).

Ces mandats ont permis à Olivier Martinez d'acquérir une grande connaissance de la Société et de faire profiter le Conseil de son expertise.

Le 30 juin 2021, Olivier Martinez a démissionné de ses fonctions de censeur pour devenir représentant permanent de Bpifrance Participations au Conseil de surveillance et n'a pas été remplacé.

1.2.2. Fonctionnement du Conseil de Surveillance

Le Conseil de surveillance fonctionne conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur ainsi qu'aux articles 17 à 21 des statuts de la Société.

Le Conseil de surveillance applique également les règles de fonctionnement établies par le règlement intérieur du Conseil de surveillance et figurant sur le site Internet de la Société (le « **Règlement Intérieur** »). Le Règlement Intérieur fixe notamment les règles de fonctionnement du Conseil et de ses comités.

A la date du présent rapport, il existe trois comités du Conseil de surveillance : le Comité d'audit, le Comité des rémunérations et des nominations et le Comité des transactions. Il existe en outre un Strategic Advisory Board, comité ad hoc de la Société, qui n'est pas composé de membres du Conseil de surveillance et dont le fonctionnement est détaillé en 1.3.

1.2.2.1. Les missions du Conseil de surveillance

Les missions principales du Conseil de surveillance sont les suivantes :

- discussion des orientations stratégiques ;
- désignation des membres du Directoire ;
- contrôle permanent de la gestion de la Société par le Directoire, examen des comptes annuels et des comptes semestriels et communication aux actionnaires et aux marchés financiers d'une information de qualité ;
- revue du budget annuel (en décembre ou janvier, pour l'année suivante) et du budget révisé (en septembre, pour l'année en cours) ;
- examen des rapports des comités de gouvernance ;
- préparation du Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise ; et
- autorisation préalable de toute opération significative.

A ce titre, le Conseil de surveillance peut, à toute époque de l'année, opérer les vérifications et contrôles qu'il juge opportuns et se faire communiquer les documents qu'il estime utiles à l'accomplissement de sa mission. Le Conseil est notamment informé, dans le cadre de son contrôle de la gestion du Directoire et par tous moyens, de la situation financière, de la trésorerie, des engagements de la Société ainsi que de tous événements et opérations significatifs relatifs à la Société, tel que prévu par le règlement intérieur du Conseil. Une fois par trimestre, le Conseil de surveillance reçoit un rapport du Directoire.

Le Conseil de surveillance présente à l'Assemblée générale annuelle ses observations sur le rapport de gestion du Directoire et les comptes de l'exercice.

Le Conseil de surveillance peut conférer à un ou plusieurs de ses membres tous les mandats spéciaux pour un ou plusieurs objets déterminés. Il peut également décider la création en son sein de comités dont il fixe la composition et les attributions et qui exercent leur activité sous sa responsabilité, sans que lesdites attributions puissent avoir pour objet de déléguer à un comité les pouvoirs qui sont attribués au Conseil de surveillance lui-même par la loi ou les statuts, ni pour effet de réduire ou limiter les pouvoirs du Directoire.

• **La tenue des réunions du Conseil de surveillance**

Le Conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins une fois par trimestre sur convocation de son Président ou de son Vice-président, au siège social ou en tout autre lieu indiqué dans la convocation, conformément à l'article 19 des statuts de la Société. Au cours de l'exercice 2021, le Conseil de surveillance s'est réuni 8 fois avec un taux moyen de présence de 97 %.

Toutefois, le Président du Conseil de surveillance doit convoquer le Conseil à une date qui ne peut être postérieure à quinze jours lorsqu'un membre au moins du Directoire ou le tiers au moins des membres du Conseil lui présentent une demande motivée en ce sens. Si la demande est restée sans suite, ses auteurs peuvent procéder eux-mêmes à la convocation, en indiquant l'ordre du jour de la séance.

Le Conseil de surveillance ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents. Les décisions sont prises à la majorité des membres du Conseil de surveillance présents ou représentés participant à la séance, chaque membre du Conseil de surveillance disposant d'une voix et ne pouvant représenter plus d'un de ses collègues. En cas de partage des voix, la voix du Président de séance est prépondérante.

Au cours de l'exercice 2021, les principaux thèmes abordés par le Conseil de surveillance ont été :

- le point sur la stratégie et les perspectives de développement des affaires ;
- la revue du plan stratégique à cinq ans de la Société ;
- le suivi des essais cliniques qui se sont déroulés en 2021 et leur impact sur le développement de la Société ;
- l'analyse de la situation de chacun des membres du Conseil de surveillance et du Comité exécutif au regard des relations qu'ils entretiennent par ailleurs avec la Société afin de vérifier qu'il n'existe aucun conflit d'intérêt et s'assurer que leur indépendance n'est pas compromise ;
- la stratégie financière à moyen et long-terme ;
- la stratégie de recherche et le développement préclinique de nouveaux candidat-médicaments ;
- la discussion sur la stratégie de la Société ;
- la discussion sur les instruments de participation au capital (outils, politique d'attribution et autorisations d'utilisation des délégations) et la gouvernance de la Société ;
- le suivi des activités de communication financière et de relations investisseurs ; et
- les réorganisations internes liées à la fin des activités de commercialisation aux Etats-Unis.

Les membres du Directoire, y compris le Président du Directoire, et les membres du Comité Exécutif assistent régulièrement aux réunions du Conseil de surveillance afin d'apporter des éclaircissements et faire des présentations sur les points à l'ordre du jour. Le Conseil de surveillance tient également une partie de chacune de ses réunions en dehors de leur présence à l'occasion de sessions dites "*non-executives*". Aucun des membres du Directoire ou du Comité Exécutif n'assiste aux sessions "*non-executives*" du Conseil de surveillance.

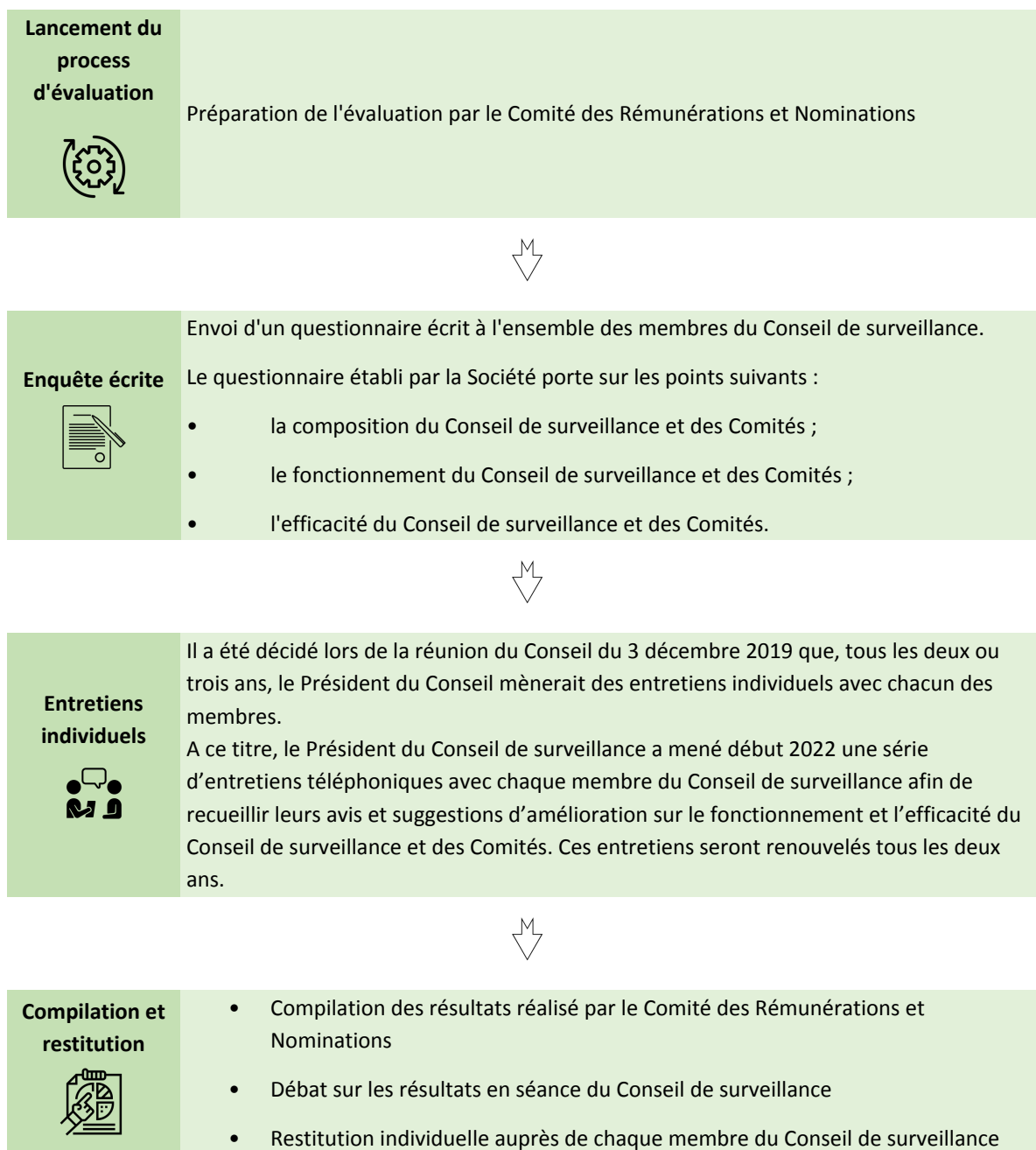
A l'issue des réunions du Conseil, un projet de procès-verbal est rédigé par le secrétaire du Conseil de surveillance. Ce projet est envoyé aux membres avec la documentation de réunion du prochain conseil. Il est approuvé et signé après corrections des membres, le cas échéant.

1.2.2.2. Évaluation des travaux du Conseil de surveillance

Conformément à la recommandation n°10 du Code AFEP/MEDEF, une évaluation périodique des travaux du Conseil de surveillance est effectuée à partir d'une auto-évaluation sur la base d'un questionnaire établi par la Société.

L'évaluation, telle que présentée ci-dessous, vise trois objectifs :

- faire le point sur les modalités de fonctionnement du Conseil ;
- vérifier que les questions importantes sont convenablement préparées et débattues ; et
- apprécier la contribution effective de chaque administrateur aux travaux du Conseil.



1.2.3. Organisation et fonctionnement des comités de gouvernance du Conseil de Surveillance

A la date du présent rapport, 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 ⁽²⁾	Membre	
Irina Staatz-Granzer ⁽¹⁾	Membre		Président
Gilles Brisson			Membre
Véronique Chabernaud ⁽¹⁾		Président	
Hervé Brailly		Membre	
Jean-Yves Blay ⁽¹⁾		Membre	
Pascale Boissel ⁽¹⁾	Membre		

- (1) Membres indépendants du Conseil de surveillance. Le comité d'audit est donc uniquement composé de de membres indépendants, tel que recommandé par le Code AFEF/MEDEF applicable à la Société .
- (2) Membre du Comité d'Audit présentant des compétences particulières en matière financière comptable ou de contrôle légal des comptes » tel que prévu par l'article L. 823-19 du Code du commerce, du fait de son expérience dans l'industrie pharmaceutique et des postes de direction générale et financière qu'il a occupés au sein du groupe Aventis.

1.2.3.1. Comité d'Audit

Comité d'Audit	Nombre de membres	Nombre de membres indépendants	Nombre de réunions	Taux de présence
	3	3	6	89 %

Le Comité d'Audit a été mis en place par le Comité de direction (la Société revêtant alors la forme de société par actions simplifiée) le 1^{er} juillet 2003 et a été confirmé par le Conseil de surveillance du 27 avril 2006.

Les membres du Comité d'Audit à la date du présent rapport sont détaillés au paragraphe 1.2.3 ci-dessus.

Les règles relatives à la composition, à l'organisation et aux attributions du Comité d'Audit sont fixées par le règlement intérieur du Conseil de surveillance.

Les règles relatives aux services autres que la certification des comptes confiées aux commissaires aux comptes sont fixées par le « Règlement portant sur les prestations de services pouvant être confiées aux Commissaires aux comptes et à leurs réseaux », modifié le 12 septembre 2019 par le Conseil de surveillance.

Le Président du Comité d'Audit ainsi que les autres membres perçoivent une rémunération au titre de leur participation à ce comité.

Outre les membres, assistent aux réunions les représentants de la direction financière et du contrôle interne de la Société ainsi que les commissaires aux comptes.

Le Comité d'Audit se réunit chaque fois que l'intérêt social l'exige et au minimum deux fois par an, après l'examen limité des comptes semestriels ou l'audit des comptes annuels et avant le premier Conseil de surveillance suivant les clôtures semestrielles et annuelles.

Il entend la direction de la Société, dont le Directeur Comptabilité & Finances, le Vice-Président Exécutif Directeur Financier, ainsi que les Commissaires aux comptes. Le Directeur Comptabilité & Finances présente les comptes.

Tous les ans, la mise à jour de la macro-cartographie des risques est revue par le Comité.

Les commissaires aux comptes présentent de leur côté, les points essentiels des résultats de l'audit légal et des options comptables retenues. Le cas échéant, le Comité d'Audit peut avoir recours à un expert extérieur.

Les principales missions du Comité d'Audit sont les suivantes :

- suivi du contrôle légal des comptes semestriels et annuels ;
- évaluation des procédures de contrôle interne et de gestion des risques ;
- contrôle du processus d'élaboration de l'information financière publiée par la Société ;
- vérification de la cohérence et appréciation de l'opportunité de la modification éventuelle des normes comptables ;
- discussion des conclusions des travaux des commissaires aux comptes, de la sélection de ces derniers (à échéance de leur mandat), de leur rémunération et de leur indépendance ainsi que l'approbation des services autres que la certification des comptes décrits dans le « Règlement portant sur les prestations de services pouvant être confiées aux Commissaires aux comptes et à leurs réseaux » ;

- revue et avis sur les informations sur le contrôle interne intégrées au rapport de gestion. Le sujet du contrôle interne est un sujet récurrent du Comité d'Audit.

Au cours de l'exercice 2021, les principaux points traités par le Comité d'Audit ont été :

- la revue des états financiers présentés par la direction ;
- la présentation des commissaires aux comptes sur l'audit légal et les options comptables retenues ;
- la revue des points de contrôle interne soulevés par les auditeurs et des plans d'actions proposés par le Management ;
- la supervision du projet de mise en conformité aux exigences de la loi Sarbanes-Oxley (SOX) du Groupe ;
- la revue du budget 2022 ;
- la revue de la stratégie financière ;
- la revue de la gestion de la trésorerie.

Le Comité rapporte au prochain Conseil de surveillance et, le cas échéant, un compte-rendu du Comité d'Audit, est envoyé aux membres du Conseil de surveillance avec la documentation du Conseil. Par ailleurs, le Président du Conseil de surveillance ou un membre du Comité d'Audit intervient durant le Conseil de surveillance pour rendre compte des principales conclusions du Comité d'Audit.

Les états financiers et l'ordre du jour sont envoyés aux membres du Comité d'Audit avant la réunion. A l'issue de ce Comité, une session se tient entre les membres du Comité d'Audit et les commissaires aux comptes.

1.2.3.2. Comité des Rémunérations et des Nominations

Comité des Rémunérations et Nominations	Nombre de membres	Nombre de membres indépendants	Nombre de réunions	Taux de présence
	4	4 (depuis janvier 2022)	8	97 %

Un Comité des Rémunérations et des Nominations a été mis en place par le Comité de direction (la Société revêtant alors la forme de société par actions simplifiée) le 17 janvier 2001 et a été confirmé par le Conseil de surveillance du 27 avril 2006.

Les membres du Comité des Rémunérations et des Nominations à la date du présent rapport sont détaillés au paragraphe 1.2.3 ci-dessus.

Compte tenu de sa taille, ses moyens et son activité, la Société estime qu'il n'y a pas lieu de prévoir un comité des nominations distinct du comité des rémunérations.

Les principales missions du Comité des Rémunérations et des Nominations sont les suivantes :

- proposition de nomination des membres du Conseil de surveillance, du Directoire, du Comité exécutif et des invités permanents au Comité exécutif et des salariés clés ;
- examen de la politique de rémunération de la Société, et notamment l'évolution de la masse salariale globale ;
- description et évaluation de l'atteinte des objectifs collectifs (de la Société) et individuels (des membres du Directoire et du Comité Exécutif, y compris des invités permanents du Comité Exécutif), la rémunération des membres du Directoire et du Comité Exécutif, y compris des invités permanents au Comité Exécutif, et la politique de distribution des outils de participation au capital tels que stock-options, actions gratuites, actions de préférence gratuites, actions gratuites de performance et augmentation de capital effectuées dans le cadre du PEE.

Le Comité des Rémunérations et des Nominations se réunit autant que de besoin et au moins une fois par an. Le Comité rapporte au prochain Conseil de surveillance et, le cas échéant, un compte rendu de ses réunions est envoyé aux membres du Conseil de surveillance avec la documentation du Conseil.

En 2021, les principaux points traités par le Comité des Rémunérations et des Nominations dans le cadre de sa mission ont été :

- proposer et organiser la procédure de nomination de nouveaux membres du Conseil de surveillance et le recrutement de salariés clés ;
- analyser la situation de chacun des membres du Conseil de surveillance et du Comité exécutif au regard des relations qu'ils entretiennent par ailleurs avec la Société afin de vérifier qu'il n'existe aucun conflit d'intérêt et s'assurer que leur indépendance n'est pas compromise ;
- faire des recommandations sur la politique de rémunération des membres du Directoire et du Conseil de surveillance afin de la soumettre au vote de l'Assemblée Générale Annuelle (vote « say on pay ex ante ») ;
- établir le plan de succession des membres du Directoire et du Comité Exécutif ;
- proposer des évolutions salariales des membres du Directoire et du Comité Exécutif sur la base d'une étude de rémunération réalisée par un cabinet indépendant ;
- fixer les objectifs collectifs de la Société ainsi que les objectifs individuels des membres du Directoire et du Comité Exécutif (y compris des invités permanents au Comité Exécutif) et effectuer des propositions quant aux bonus correspondants ;

- évaluer l'atteinte des objectifs et sur cette base, effectuer des recommandations quant au montant des bonus collectifs et individuels à attribuer définitivement chaque année aux membres du Directoire et du Comité Exécutif (y compris des invités permanents au Comité Exécutif) ;
- faire des recommandations sur la répartition de la rémunération entre les membres indépendants du Conseil de surveillance ;
- faire des recommandations au Directoire sur l'allocation des instruments participatifs décidés ou autorisés par les assemblées générales d'actionnaires.

1.2.3.3. Comité des Transactions

Comité des transactions	Nombre de membres	Nombre de membres indépendants	Nombre de réunions	Taux de présence
	2	1	3	100 %

Le Comité des Transactions s'est réuni trois fois au cours de l'exercice 2021.

Les membres du Comité des Transactions à la date du présent rapport sont détaillés au paragraphe 1.2.3 ci-dessus.

Le Comité des Transactions a pour principale attribution d'analyser avec la Société, ses banquiers-conseils et ses consultants, les opportunités de développement (« business » et « corporate ») pouvant s'offrir à la Société (ces opportunités stratégiques pouvant notamment inclure l'acquisition ou la cession de droits sur des produits ou l'acquisition d'autres sociétés), et à cet effet :

- analyser les produits et/ou sociétés du point de vue de leurs fondamentaux, et notamment en relation avec les propres fondamentaux de la Société ;
- analyser la faisabilité de l'opération ; et
- le cas échéant, participer au processus de sélection et de définition des missions des banquiers-conseils et/ou des consultants de la Société.

Le Comité rapporte au prochain Conseil de surveillance et, le cas échéant, un compte rendu de ses réunions est envoyé aux membres du Conseil de surveillance avec la documentation du Conseil. La fréquence et la teneur des réunions du Comité dépendent des opérations de développement engagées par la Société.

En 2021, le principal point traité par le Comité des Transactions dans le cadre de sa mission a été la revue de certaines options stratégiques et la formulation de recommandations sur ces options.

1.3. LE STRATEGIC ADVISORY BOARD

En avril 2018, la Société a décidé de remplacer le Scientific Advisory Board par un Strategic Advisory Board.

Le Strategic Advisory Board est composé de six consultants externes : trois d'entre eux sont issus du monde médical et les trois autres du monde scientifique.

Le Strategic Advisory Board a pour mission d'émettre des avis et recommandations auprès de la Société concernant les programmes de recherche et de développement.

Le Strategic Advisory Board a pour principales attributions de :

- revoir et conseiller la Société sur sa stratégie scientifique et médicale ;
- examiner les données précliniques, cliniques et translationnelles sur les composés développés par la Société ;
- conseiller la Société sur les opportunités pour la Société d'acquérir à des fins de commercialisation des composés et des médicaments pour l'immunothérapie ;

- conseiller la Société sur les opportunités d'acquérir des technologies et des outils de développement compatibles avec les projets et la stratégie de la Société ; et
- conseiller la Société sur le paysage concurrentiel dans la mesure où ce paysage pourrait avoir un impact sur les stratégies de développement précliniques et cliniques de la Société.

Les membres du Strategic Advisory Board ainsi que les personnes extérieures qui seraient invitées à une réunion du Strategic Advisory Board sont tenus à une stricte confidentialité.

Le Strategic Advisory Board se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an.

Un membre du Conseil de Surveillance de la Société assiste aux réunions du Strategic Advisory Board et est tenu au courant de ses travaux. Le membre du Conseil de surveillance rapporte ainsi, au moins une fois par an, au Conseil de surveillance, sur les travaux du Strategic Advisory Board.

Par ailleurs, le Strategic Advisory Board étant un comité mis en place à la demande de la Société, un ou plusieurs membres de l'équipe dirigeante assistent également aux réunions. Ces derniers rapportent au Directoire.

Le Strategic Advisory Board s'est réuni 1 fois en 2021 et le rapport du SAB a été présenté au Conseil de surveillance du 26 janvier 2022.

Les membres du Strategic Advisory Board sont les suivants :

Sebastian Amigorena, PhD, est Directeur de Recherche de Classe Exceptionnelle au CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique). Il dirige également, à l'Institut Curie (Paris), le Centre d'Immunothérapie des Cancers nouvellement créé. À chaque étape de sa carrière, Sebastian Amigorena a grandement contribué à l'avancée de l'immunologie et de la biologie cellulaire. Ses recherches ont aidé à mieux comprendre la présentation des antigènes et l'amorçage des cellules T par les cellules dendritiques, avec des applications en immunothérapie des cancers et dans la vaccination. Sebastian Amigorena a reçu de nombreux prix et récompenses, tant au niveau national qu'international, dont le prestigieux prix senior du Conseil Européen de la Recherche (European Research Council, ERC) en 2008 et 2014.

Aurélien Marabelle, MD, PhD, est oncologue médical et immunologiste. Le Dr Marabelle se consacre aux essais cliniques de phase précoce des immunothérapies du cancer au Centre de Cancérologie Gustave Roussy où il dirige également un laboratoire de recherche translationnelle dédié à l'immunologie et aux immunothérapies du cancer (INSERM U1015 & CIC1428). Il est professeur titulaire d'immunologie clinique à l'Université de Paris Saclay. Le Pr Marabelle est un membre actif de l'ESMO, de l'ASCO, de l'AACR, du SITC, de l'EATI et est l'actuel président et co-fondateur de la Société Française d'Immunothérapie du Cancer (FITC). Il a publié plus de 200 articles dans des revues à comité de lecture et a un indice H de 52.

Ruslan Medzhitov, PhD, est Professeur Sterling à l'École de Médecine de l'Université de Yale (New Haven, CT, États-Unis) et Investigateur à l'Institut Médical Howard Hughes. Ses recherches s'intéressent notamment à la biologie de l'inflammation, aux bases biologiques des maladies ainsi qu'à la conception évolutive des systèmes biologiques. Ruslan Medzhitov est membre de l'Académie Nationale des Sciences (États-Unis), de l'Académie Nationale de Médecine (États-Unis), et de l'Organisation Européenne pour la Biologie Moléculaire. Il est membre de l'Académie Américaine de Microbiologie et de l'Académie Russe des Sciences.

Miriam Merad, M.D. ; Ph.D., est directrice de l'Institut d'Immunologie de Précision de la faculté de médecine du Mount Sinai à New York et directrice du Mount Sinai Human Immune Monitoring Center (HIMC). Le Dr Merad est un médecin-scientifique de renommée internationale et chef de file dans les domaines de la biologie des cellules dendritiques et des macrophages, en particulier dans leur contribution aux maladies humaines. Le Dr Merad a identifié la lignée de macrophages résidant dans les tissus et a révélé son rôle distinct dans la physiologie et la pathophysiologie des organes. Elle a démontré la contribution de cette lignée de macrophages à la progression du cancer et aux maladies inflammatoires. Elle travaille actuellement au

développement de nouvelles thérapies ciblant les macrophages pour ces pathologies. En plus de ses travaux sur les macrophages, le Dr Merad est connue pour ses travaux sur les cellules dendritiques, un groupe de cellules qui contrôlent l'immunité adaptative. Elle a identifié un nouveau sous-ensemble de cellules dendritiques, qui est maintenant considéré comme une cible clé de l'immunité antivirale et antitumorale.

Le Dr Merad dirige l'Institut d'immunologie de Précision de l'École de médecine Icahn (PrISM), qui a pour mission de mettre les découvertes en immunologie au service de la clinique. Le PrISM intègre des programmes de recherche immunologique avec une expertise synergique en biologie, médecine, technologie, physique, mathématiques et biologie computationnelle pour améliorer la compréhension d'innate de l'immunologie humaine. Elle a également fondé le Human Immune Monitoring Center au Mount Sinai, l'un des centres de recherche les plus sophistiqués au monde, qui utilise une technologie unicellulaire de pointe pour comprendre la contribution des cellules immunitaires aux principales maladies humaines ou aux réponses aux traitements.

Le Dr Merad est l'auteur de plus de 200 articles et revues dans des publications de premier plan. Ses travaux ont été cités plusieurs milliers de fois. Elle est membre élu de l'American Society of Clinical Investigation et a reçu le prix William B. Coley pour sa recherche exceptionnelle en immunologie fondamentale et tumorale. Elle est la présidente élue de l'Union internationale des sociétés d'immunologie (IUIS). En 2020, elle a été élue à l'Académie nationale des sciences en reconnaissance de ses contributions au domaine de l'immunologie.

Tanguy Seiwert, MD, est Assistant Professeur de Médecine de la section Hématologie et Oncologie du Département de Médecine de l'Université de Chicago (IL, États-Unis). La recherche du Dr. Seiwert se concentre sur la biologie des cancers de la tête et du cou ainsi que du poumon. Au laboratoire, il étudie des thérapies ciblées qui perturbent des voies spécifiques, vitales pour la croissance du cancer et des métastases. Il se concentre plus particulièrement sur la découverte de médicaments prometteurs, et au ciblage des tumeurs les plus susceptibles de répondre à ces traitements, ainsi qu'aux combinaisons de ces thérapies. Le Dr. Seiwert utilise ces connaissances précliniques pour développer de nouveaux traitements à utiliser en essais cliniques afin d'améliorer la prise en charge des patients.

Mario Sznol, MD, est professeur de médecine interne, chef de l'équipe de recherche translationnelle sur les maladies associées au mélanome et au cancer du rein, et co-directeur du programme d'immunologie du cancer. Le Dr Sznol est diplômé de l'université Rice et du Baylor College of Medicine (BCM) de Houston, au Texas. Il a suivi une formation en médecine interne au BCM et a effectué un stage en oncologie médicale au département des maladies néoplasiques de l'hôpital Mount Sinai, à New York. Il a passé les douze années suivantes dans la section d'évaluation des produits biologiques (BES), branche des médicaments expérimentaux (IDB), programme d'évaluation des thérapies contre le cancer du National Cancer Institute, et a été chef de la BES de 1994 à 1999. Il a fait partie des unités d'hospitalisation du Biological Response Modifiers Program, NCI, de 1988 à 1996 et du service d'immunothérapie de la Surgery Branch, NCI, de 1997 à 1999. De 1999 à 2004, il a occupé le poste de vice-président du développement clinique et de directeur général de Vion Pharmaceuticals à New Haven, dans le Connecticut. Le Dr Sznol a été président de la Society for Immunotherapy of Cancer (SITC). Les domaines d'intérêt du Dr Sznol comprennent le développement précoce de médicaments, l'immunothérapie et les traitements du mélanome avancé et du cancer du rein.

1.4. ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT DU DIRECTOIRE ET DU COMITE EXECUTIF

1.4.1. Directoire

1.4.1.1. Composition du Directoire

Le Directoire doit être composé de deux membres au minimum et de cinq membres au maximum, qui exercent leurs fonctions sous le contrôle du Conseil de surveillance. La limite d'âge pour l'exercice des fonctions de membres du Directoire est de 65 ans selon les dispositions légales en vigueur. La prochaine Assemblée

générale annuelle du 20 mai 2022 se prononcera sur l'autorisation de modification des statuts afin de déroger à la limite d'âge légale de 65 ans.

Au cours de l'exercice 2021, le Directoire d'Innate Pharma était composé de deux membres, nommés pour une durée de trois ans renouvelable :

- Mondher Mahjoubi, Président du Directoire ; et
- Yannis Morel.

Le Conseil de surveillance du 26 janvier 2022, sur recommandation du Comité des rémunérations et des nominations du 14 janvier 2022, a renouvelé Mondher Mahjoubi et Yannis Morel en qualité, respectivement, de Président du Directoire et de membre du Directoire pour une durée de trois ans à compter de la fin de leur mandat, soit jusqu'au 30 janvier 2025.

Laure-Hélène Mercier a démissionné de ses fonctions de membre du Directoire le 16 février 2021.

Elle a assuré jusqu'au 31 décembre 2021 la transition avec Frédéric Lombard sur les fonctions de Directeur Financier.

1.4.1.2. Nomination et renouvellement du Directoire

Les membres du Directoire sont nommés, conformément à la loi, par le Conseil de surveillance qui confère à l'un d'eux la qualité de Président et détermine le mode et le montant de leur rémunération lors de la nomination. Ils peuvent être choisis en dehors des actionnaires, mais ce sont obligatoirement des personnes physiques. Ils sont également révocables individuellement par le Conseil de surveillance.

Si un siège de membre du Directoire vient à être vacant, le Conseil de surveillance doit le pourvoir dans le délai de deux mois. Le membre du Directoire nommé en remplacement d'un autre ne demeure en fonction que pendant le temps du mandat restant à courir de son prédécesseur. Alternativement (y compris par exemple lorsqu'un siège vacant n'a pas été pourvu dans le délai de deux mois), l'ensemble des membres en place démissionne et un nouveau directoire, comprenant tout ou partie des anciens membres le cas-échéant, est nommé, avec un mandat de même durée.

1.4.1.3. Tenue des réunions du Directoire

Le Directoire ne délibère valablement que si au moins les trois quarts de ses membres sont présents. Tout membre du Directoire peut se faire représenter ou participer aux réunions par des moyens de visioconférence ou tout autre moyen de télécommunication. Aucun membre du Directoire ne peut disposer de plus d'un mandat. Les décisions du Directoire sont prises à la majorité des voix présentes et représentées. En cas d'égalité des votes exprimés pour ou contre une décision (les abstentions n'étant pas prises en compte), le Président du Directoire dispose d'une voix prépondérante.

Au cours de l'exercice 2021, le Directoire s'est réuni 13 fois avec un taux moyen de présence de 100%.

A la date du présent rapport et depuis le début de l'année 2022, le Directoire s'est réuni 3 fois avec un taux de présence de 100%.

1.4.1.4. Missions du Directoire

Le Directoire est en charge de la gestion de la Société, qu'il représente. Il exerce ses fonctions sous le contrôle du Conseil de surveillance. Ses membres se réunissent chaque fois que l'intérêt social l'exige et au moins une fois par trimestre, sur convocation du Président du Directoire ou du membre du Directoire délégué à cet effet. Les réunions du Directoire sont présidées par le Président du Directoire ; en son absence, le Directoire désigne un président de séance.

Le Directoire est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir au nom de la Société conformément à l'objet social et dans la limite des pouvoirs expressément attribués par la loi au Conseil de surveillance et aux assemblées d'actionnaires et définis dans les statuts de la Société, régulièrement mis à jour. Le Directoire exerce de même ses pouvoirs dans le respect des restrictions de pouvoir arrêtées par le Conseil de surveillance. Les statuts et le règlement intérieur de la Société ne prévoient pas de limitations des pouvoirs du Directoire. Les membres du Directoire se tiennent informés quotidiennement sur tout sujet relatif à leur domaine spécifique de compétence.

Le Directoire ne peut ainsi, sans y être préalablement autorisé par le Conseil de surveillance, décider la cession d'immeubles par nature, la cession totale ou partielle des participations, la constitution de sûretés, ainsi que de cautions, avals et garanties.

Le Directoire est notamment compétent pour la détermination, la mise en place et le contrôle de la stratégie de la Société, la mise en œuvre de ses orientations commerciales et financières en relation avec les acteurs opérationnels, la nomination des personnes clés, la communication externe et la politique générale de l'entreprise.

Les membres du Directoire peuvent, avec l'autorisation du Conseil de surveillance, répartir entre eux les tâches de direction de la Société. Toutefois, cette répartition ne peut, en aucun cas, avoir pour effet de retirer au Directoire son caractère d'organe assurant collégialement la direction de la Société.

1.4.1.5. Président du Directoire

Le Président du Directoire représente la Société dans ses rapports avec des tiers. Le Conseil de surveillance peut également attribuer le même pouvoir de représentation à un ou plusieurs autres membres du Directoire qui portent alors le titre de « directeur général ».

- **Obligation de détention des titres de la Société au nominatif**

Les membres du Directoire doivent détenir l'ensemble des titres de la Société qu'ils possèdent sous la forme nominative pure ou administrée.

1.4.2. Comité Exécutif

Le Comité Exécutif de la Société est composé de membres ayant une expérience significative en stratégie, en gestion financière, en recherche médicale, en pilotage de projets de recherche et développement, en négociation d'accords de collaboration industrielle et commerciale dans le domaine des entreprises innovantes en général et en biotechnologie en particulier ainsi qu'en matière de qualité et respect de la réglementation applicable, en Business Development, en communication et en ressources humaines.

Le Comité Exécutif se réunit au moins une fois par mois et traite de tous les sujets intéressant les activités et la gestion de la Société. Des membres du Comité Exécutif peuvent intervenir lors des réunions du Conseil de surveillance et à l'occasion de certains de ses comités afin de répondre aux questions des membres du Conseil de surveillance et de faire des points réguliers sur l'activité de la Société et l'avancement des travaux de recherche.

Le Vice-président Senior, Directeur Scientifique, participe en qualité d'invité permanent à toutes les réunions du Comité Exécutif.

Les membres du Comité Exécutif ne sont pas liés par des liens familiaux, ni avec aucun membre du Directoire, du Conseil de surveillance, des Comités d'Audit, des Rémunérations et des Nominations ou des Transactions ou du Strategic Advisory Board.

1.4.3. Plan de succession

Au cours de l'exercice 2020, la Société avait achevé le plan de succession des positions clés dans la Société.

La succession prévue pour gérer la fin des mandats, les retraites ou les changements de rôles est réexaminée chaque année. La revue du plan de succession des positions clés est préparée en interne par la Directrice des Ressources Humaines en collaboration avec le Comité Exécutif. Ce plan a été revu par le Comité des Rémunérations et Nominations et présenté au Conseil de surveillance en octobre 2021.

1.4.4. Diversité du Directoire et du Comité Exécutif

Conformément à l'article L. 22-10-10 2° du Code de commerce, la Société veille au respect du principe de diversité dans la composition du Directoire et du Comité Exécutif.

Le Comité exécutif est composé, à la date du présent rapport, de 2 femmes et 6 hommes, âgés de 52 ans en moyenne.

Les membres du Comité exécutif sont issus de formations et de milieux professionnels divers (monde médical, scientifique, universitaire, pharmaceutique, financier,...) et ont acquis l'expérience et l'expertise nécessaire tout au long de leurs parcours professionnels, aussi bien dans d'autres sociétés en France et à l'étranger (AstraZeneca, Sanofi, Tessa Therapeutics, recherche universitaire,...) qu'au sein d'Innate Pharma, en intégrant le Comité exécutif à l'issue d'un parcours de progression interne. Ainsi, les membres du Comité exécutif disposent de compétences variées et complémentaires nécessaires à la détermination, la mise en œuvre et l'accomplissement de la stratégie de la Société.

La diversité du Comité exécutif (parité hommes/femmes, parcours, expériences professionnelles,...) reflète la diversité des salariés de la Société. Ainsi, au 31 décembre 2021, parmi les 23 postes à plus forte responsabilités, représentant 10,7% de l'effectif au 31 décembre 2021 (hors membres du Comité exécutif), 52% sont des femmes.

Chaque nouvelle nomination au Comité exécutif tend ainsi à respecter le principe de diversité décrit ci-dessus et a pour objectif d'apporter à la Société de nouvelles compétences complémentaires et adaptées au contexte de forte croissance et d'évolution de la Société.

1.4.5. Conflits d'intérêts

Les membres du Directoire ne sont pas liés par des liens familiaux, ni avec aucun membre du Comité Exécutif, du Conseil de surveillance, des Comités d'Audit, des Rémunérations et des Nominations ou des Transactions ni avec les membres du Strategic Advisory Board.

Il n'existe aucun conflit d'intérêt entre les devoirs d'un des membres du Directoire à l'égard de la Société et/ou du Groupe et ses intérêts privés et/ou d'autres devoirs et la Société et aucun membre du Directoire n'entretient de relations d'affaires (c'est-à-dire être client banquier d'affaires, banquier de financement) avec la Société.

De plus, il n'existe aucun arrangement ou accord conclu avec les principaux actionnaires ou avec des clients, fournisseurs ou autres, en vertu duquel un des membres du Directoire a été sélectionnée en cette qualité.

A la date du présent rapport, Yannis Morel bénéficie d'un contrat de travail (voir 2.1.1.1).

Il arrive, dans le cours normal de ses activités, que la Société contracte pour des prestations de services auprès de sociétés ou institutions dans lesquelles certains membres du Directoire de la Société, de son Comité Exécutif ou de son Conseil de surveillance peuvent agir en tant que dirigeant ou consultant. Le coût et la fourniture de ces services sont négociés sur le principe de pleine concurrence et aucun de ces accords n'est significatif.

En décembre 2020, la Société a conclu un contrat de recherche et de collaboration avec Inserm Transfert, l'université Aix-Marseille et le CNRS, pour le Centre d'IMmunologie d'Aix-Marseille (CIML), dont Eric Vivier (invité permanent au Comité exécutif) est Associate Team Leader. Le Conseil de surveillance du 16 décembre 2020, après avoir pris connaissance des termes du contrat, a constaté qu'il était semblable à d'autres accords

que la Société a conclu dans le cours normal de ses activités et a donc approuvé la conclusion de cet accord. L'accord de collaboration et de recherche prévoit notamment une participation financière de la Société à hauteur de 300 000 € payable au Centre d'Immunologie de Marseille Luminy et la durée de l'accord de collaboration et de recherche est de 5 ans.

1.5. PARTICIPATION DES ACTIONNAIRES AUX ASSEMBLÉES GÉNÉRALES

La dernière Assemblée générale annuelle s'est tenue le 28 mai 2021 à huis clos avec retransmission en direct et rediffusion en différé en raison du contexte sanitaire.

Les membres du Conseil de surveillance sont habituellement présents lors de l'Assemblée générale et s'assurent de son bon déroulement.

Les actionnaires représentés composaient 40,1% du capital et des droits de vote de la Société. Les actionnaires ont eu la possibilité de voter par correspondance ou de donner mandat au Président de la séance.

Les modalités de participation des actionnaires aux Assemblées générales sont précisées aux articles 26 à 34 des statuts de la Société.

1.6. CONVENTIONS ENTRANT DANS LE CADRE DE L'ARTICLE L.225-37-4 2° DU CODE DE COMMERCE

Au cours de l'exercice 2021, des conventions qui entrent dans le cadre de l'article L. 225-37-4 2° du Code de commerce ont été conclues avec les mandataires sociaux et actionnaires détenant plus de 10% du capital social suivants :

- Hervé Brailly, au titre de la conclusion d'un contrat cadre, d'une commande de services et d'un contrat de cession d'équipements conclus avec la société Mi-mAbs, dont il était membre du Comité stratégique jusqu'en novembre 2021 ;
- Jean-Yves Blay, au titre de la conclusion d'un avenant à la convention de recherche biomédicale avec le Centre Léon Bérard, en sa qualité de Directeur Général.

Ces conventions sont décrites dans la liste sur les conventions réglementées figurant en Annexe A.

Outre les conventions listées dans cette Annexe, aucune autre convention n'est intervenue, directement ou par personne interposée, en application de l'article L. 225-37-4 2° du Code de commerce, entre d'une part, l'un des membres du Directoire ou du Conseil de surveillance ou l'un des actionnaires disposant d'une fraction des droits de vote supérieure à 10 %, de la Société, et d'autre part, une filiale de la Société.

La partie liée intéressée à la convention sort de la pièce (ou se déconnecte de la conférence téléphonique) lors des délibérations du Conseil de surveillance qui traitent de la conclusion de la convention.

Par ailleurs, conformément à l'article L.22-10-12 du Code de commerce, le Conseil de surveillance du 9 mars 2020 a mis en place une procédure destinée à évaluer régulièrement si les conventions portant sur des opérations courantes conclues à des conditions normales remplissent bien ces conditions. Cette procédure présente les critères de qualification retenus pour qualifier une convention de "courante" ainsi que des exemples de conventions courantes ou non-courantes. Le 23 mars 2022, le Conseil de surveillance a vérifié et confirmé que les conventions considérées comme conclues à des conditions normales pendant l'exercice 2021 remplissaient bien les critères fixés. Il s'agit d'achats de matériels et de consommables par la Société à la société Sartorius et ses sociétés affiliées, dont la société Essen Bioscience, Pascale Boissel étant membre du Conseil d'administration et Présidente du comité d'audit de Sartorius Stedim.

1.7. ELEMENTS SUSCEPTIBLES D'AVOIR UNE INCIDENCE EN CAS D'OFFRE PUBLIQUE

A la date du présent rapport :

- **Structure du capital de la Société**

La structure du capital social de la Société au 31 décembre 2021 est celle décrite au Chapitre 5 du Rapport de Gestion.

- **Contrôle de la Société et participations dans le capital de la Société**

La Société n'a pas d'actionnaire qui puisse exercer un contrôle individuel sur celle-ci. Son premier actionnaire, Novo Nordisk A/S, détient 12,34 % du capital au 31 décembre 2021.

Aucun actionnaire n'est en mesure de déterminer sur la seule base des droits de vote dont il est titulaire dans la Société, les décisions des actionnaires de la Société.

Aucun actionnaire ne dispose du pouvoir de nommer ou de révoquer la majorité des membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance de la Société.

- **Accords entre actionnaires**

La Société n'a pas connaissance de pacte d'actionnaires ou d'une action de concert entre ses actionnaires.

Il n'existe à ce jour aucun accord susceptible d'entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote.

- **Restrictions statutaires à l'exercice du droit de vote et au transfert des actions de la Société**

Il n'y a pas de restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et au transfert des actions de la Société.

Dans le cadre de l'accord de collaboration et de développement conclu avec AstraZeneca le 22 octobre 2018, AstraZeneca s'est engagée, aux termes de l'accord d'investissement au capital d'Innate Pharma, à ne pas vendre ses actions par des ventes ordonnées sur le marché ou des cessions de blocs effectuées par placement privé pendant une durée limitée. AstraZeneca a également accepté une clause de « standstill » d'une durée de 5 ans (qui peut être levée par Innate), sous réserve des exceptions suivantes : maintien de sa participation par AstraZeneca si un tiers venait à acquérir ou augmenter sa participation au capital au-delà de certains seuils ou lançait une offre publique.

A l'exception de ce qui est mentionné ci-dessus, il n'y a pas, à la connaissance de la Société, d'autres restrictions contractuelles, à l'exercice des droits de vote et au transfert des actions de la Société.

Il n'existe pas de titres de la Société disposant de droits de contrôle spéciaux.

- **Système d'actionnariat du personnel**

La Société n'a pas mis en place de système d'actionnariat du personnel susceptible de contenir des mécanismes de contrôle lorsque les droits de contrôle ne sont pas exercés par le personnel.

- **Nomination et remplacement des membres du Conseil de surveillance et du Directoire et modification des statuts de la Société**

Les règles de nomination et de remplacement des membres du Conseil de surveillance et du Directoire et les règles relatives à la modification des statuts sont les règles de droit commun rappelées dans les statuts de la Société.

- **Pouvoirs du Directoire en matière d'émission et de rachat d'actions**

Le Directoire dispose, en particulier en matière d'émission ou de rachat d'actions, des pouvoirs de droit commun. Une description des délégations accordées par l'Assemblée générale au Directoire actuellement en vigueur et de leur utilisation figure au paragraphe 1.9 ci-dessous. Par ailleurs, la description de l'autorisation donnée au Directoire par l'Assemblée générale d'opérer sur les actions de la Société figure au Chapitre 5 du Rapport de Gestion.

- **Clauses de changement de contrôle**

En cas de changement de contrôle de la Société, les accords suivants pourront être modifiés ou prendre fin :

- il pourra être mis fin au contrat de prestations de services conclu avec Sanofi et Inserm Transfert dans le cadre de la collaboration avec Sanofi pour le développement d'anticorps multispécifiques innovants en utilisant la technologie ANKET d'Innate Pharma ;
- il pourra être mis fin aux contrats de prêt bancaire octroyés par la Société Générale et la BNP (prêts garantis par l'État) ;
- il pourra être mis fin aux conventions de promoteur-tiers conclus avec le Centre Léon Bérard et l'APHM et au contrat de collaboration et de recherche EXPLORE avec l'Inserm Transfert, Aix-Marseille Université et le CNRS (CIML) ;
- les termes et conditions des plans de BSAAR prévoient la possibilité pour les bénéficiaires d'exercer de façon anticipée leurs bons ;
- les termes et conditions des plans d'AGAP et d'AGA de Performance prévoient que les conditions de performance seront observées à la date de l'annonce des résultats définitifs de l'offre si l'offre intervient plus de deux ans après la date d'attribution ou au deuxième anniversaire de l'attribution si les résultats de l'offre interviennent moins de deux ans après la date d'attribution.
- **Indemnités accordées aux membres du Directoire ou aux salariés en cas de démission ou de licenciement sans cause réelle et sérieuse ou si leur emploi prend fin en cas d'offre publique**

En dehors des dispositions légales et réglementaires applicables et de ce qui est décrit au paragraphe 1.8 ci-dessous, aucun membre du Directoire ou salarié de la Société ne dispose d'accord prévoyant des indemnités en cas de démission ou de licenciement sans cause réelle et sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique.

Le contrat de mandat social conclu entre la Société et Monsieur Mondher Mahjoubi, Président du Directoire, prévoit qu'en contrepartie d'une obligation de non concurrence et de non sollicitation, Monsieur Mondher Mahjoubi percevra, à compter de la fin de ses fonctions, une indemnité forfaitaire équivalente à deux ans de rémunération fixe et variable qui sera payée mensuellement pendant une durée de 24 mois. Il est précisé que la Société a la possibilité de lever cette obligation de non concurrence et de non sollicitation à tout moment à compter de la date effective de cessation du mandat de Mondher Mahjoubi.

1.8. TABLEAU DE SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS DU CODE AFEP/MEDEF NON APPLIQUEES PAR LA SOCIETE

Code AFEP MEDEF	NON CONFORMITE	EXPLICATION
Le code recommande de décrire la politique de diversité appliquée aux membres du Conseil de surveillance ainsi qu'une description des objectifs de cette politique, de ses modalités de mise en œuvre et des résultats obtenus au cours de l'exercice écoulé (§ 6.2).	Le Conseil de surveillance n'avait pas encore finalisé sa politique en matière de diversité au cours de l'exercice 2021.	Au cours de l'exercice 2021 et au début de l'exercice 2022, le Conseil de surveillance a travaillé sur le renouvellement de ses membres et la composition des comités en fonctions de ses objectifs de diversité et s'efforcera de décrire cette politique au cours de l'exercice 2022. Au cours de l'exercice 2021, le Conseil de surveillance était composé de membres hommes et femmes d'âges, de nationalités et de milieux professionnels divers (voir 1.1.3. et 1.2.1.1.), présentant des compétences variées et complémentaires, nécessaires à l'activité de la Société et aux enjeux stratégiques envisagés.
Le code recommande de décrire la politique de mixité appliquée aux instances dirigeantes ainsi que les objectifs de cette politique, leurs modalités de mise en œuvre, les résultats obtenus au cours de l'exercice écoulé, en incluant le cas échéant, les raisons pour lesquelles les objectifs n'auraient pas été atteints et les mesures prises pour y remédier (§ 7.2)	Le Conseil de surveillance n'avait pas encore finalisé sa politique en matière de mixité des instances dirigeantes au cours de l'exercice 2021.	Au cours de l'exercice 2021, le Comité exécutif était majoritairement composé de femmes (avec 5 hommes et 6 femmes), d'âges, de nationalités et de compétences variés (voir 1.4.4).
Le code recommande un échelonnement du renouvellement des mandats des membres du Conseil de surveillance (§14.2).	Les mandats des membres du Conseil de surveillance sont renouvelés en même temps et non par tranches.	Ce choix s'explique par la courte durée des mandats (deux ans), qui permet de renouveler régulièrement les membres du Conseil de surveillance et, de l'avis de la Société, d'arriver aux mêmes fins. En effet, la durée de deux ans des mandats n'est pas un obstacle à la stabilité des membres du Conseil de surveillance (plus de la moitié des membres sont au Conseil de surveillance depuis plus de huit ans).

Code AFEP MEDEF	NON CONFORMITE	EXPLICATION
Le code recommande que tous les membres du Comité d'Audit présentent des compétences financières et comptables (§16.1).	Le règlement intérieur du Conseil de surveillance, conformément aux dispositions de l'article L. 823-19 du Code de commerce, ne prévoit l'obligation que pour un membre du Comité d'Audit au moins de présenter des compétences financières et comptables.	Monsieur Langlois a exercé des fonctions de direction au sein de grands groupes au cours de sa carrière (voir 1.1.3.). En particulier, Monsieur Langlois a été Directeur financier chez Rhône Poulenc et Aventis. Son parcours lui a permis de développer une expertise financière et comptable propre aux entreprises pharmaceutiques. Depuis le 19 mai 2020, le Comité d'Audit est également composé de Pascale Boissel, qui a occupé les fonctions de Directeur Financier dans plusieurs sociétés de biotechnologie en France et aux Etats Unis et était auparavant spécialiste des finances, notamment en audit et contrôle interne dans des multinationales. Par ailleurs, le chiffre d'affaires provenant jusqu'alors principalement des revenus issus de partenariats, le Comité d'audit s'appuie également sur l'expertise d'Irina Staatz-Granzer en matière de stratégie et partenariats des entreprises pharmaceutiques.
Le code recommande que la rémunération fixe des dirigeants mandataires sociaux ne soit revue qu'à échéances relativement longues, par exemple trois ans (§25.3.1).	Le salaire de référence des membres du Directoire peut être modifié par le Conseil de surveillance sur recommandation du Comité des Rémunérations et des Nominations, notamment en cas de nouveau périmètre d'action, de nouveaux enjeux ou responsabilités, ce qui est fréquent dans les sociétés de biotechnologie à forte croissance.	La Société se conforme sur ce point aux dispositions des articles L.22-10-26 et L.22-10-34 (Ord. no 2020-1142 du 16 sept. 2020, art. 6, en vigueur le 1er janv. 2021) qui prévoit trois votes des actionnaires - un vote « ex ante » sur « la politique de rémunération des mandataires sociaux ; - un vote « ex post » global sur la rémunération totale des mandataires sociaux ; et - un vote « ex post » individuel sur les rémunérations de chaque dirigeant mandataire social versées au cours de l'exercice écoulé ou attribués au titre de l'exercice écoulé.

1.9. DELEGATIONS DONNEES EN MATIERE D'AUGMENTATION DE CAPITAL

A la date du présent rapport, le Directoire de la Société dispose des autorisations financières suivantes sur délégation de l'assemblée générale du 28 mai 2021 :

Autorisations et délégations accordées par l'Assemblée générale	Durée de la délégation	Modalités de la délégation	Utilisation faite de la délégation en 2021
Instruments d'intéressement des dirigeants et salariés			
Attribution d'options de souscription et/ou d'achat d'actions au profit du personnel de la filiale Innate Pharma Inc. de la Société (Résolution 27)	38 mois 28 juillet 2024	Montant maximal : 1 500€ (soit 30 000 actions d'une valeur nominale de 0,05€).	Néant
Attribution d'actions gratuites au profit de membres du Comité exécutif salariés, de cadres supérieurs salariés et/ou de mandataires sociaux de la Société ou de ses filiales au titre de leur rémunération variable annuelle en application des dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants et L.22-10-60 et suivants du Code de Commerce (Résolution 28)	38 mois 28 juillet 2024	Montant maximal : 10 000€ (soit 200 000 actions gratuites d'une valeur nominale de 0,05€).	6287,4€ (soit 125 748 actions gratuites) ⁽¹⁾
Attribution d'actions gratuites de performance au profit de dirigeants salariés, de membres du Comité exécutif salariés, de cadres supérieurs salariés et/ou de mandataires sociaux de la Société ou de ses filiales en application des dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants et L.22-10-60 et suivants du Code de commerce (Résolution 29)	38 mois 28 juillet 2024	Montant maximal : 35 000€ (soit 700 000 actions gratuites d'une valeur nominale de 0,05€)	30 500€ (soit 610 000 actions gratuites) ⁽²⁾
Attribution d'actions gratuites de performance au profit de membres du personnel de la Société ou de ses filiales en application des dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants et L.22-10-60 du Code de commerce (Résolution 30)	38 mois 28 juillet 2024	Montant maximal : 70 000€ (soit 1 400 000 actions gratuites d'une valeur nominale de 0,05€)	53 330€ (soit 1 066 600 actions gratuites) ⁽²⁾
Délégations financières			
Émission d'actions ordinaires et de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société au profit des adhérents à un plan d'épargne entreprise "PEE" (Résolution 31)	26 mois 28 juillet 2023	Montant maximal : 10 000€ (soit 200 000 actions d'une valeur nominale de 0,05€)	185 280 actions nouvelles dont 46 320 souscrites et 138 960 abonnées
Assemblée Générale du 19 mai 2020			
Émission d'actions ordinaires de la Société et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires ⁽³⁾ (Résolution 23)	26 mois 19 juillet 2022	Montant maximal : 1 183 691,55€ ⁽⁴⁾	Néant
Émission d'actions ordinaires de la Société et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires ⁽³⁾ (Résolution 24)	26 mois 19 juillet 2022	Montant maximal : 1 183 691,55€ ⁽⁴⁾ Prix d'émission : au moins égal à la moyenne pondérée des cours des trois dernières séances de bourse précédant le début de l'offre au public, éventuellement diminué d'une décote maximale de 10%	Néant
Émission d'actions ordinaires de la Société et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription, au bénéfice d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs (article L. 411-2 II 2° du Code monétaire et financier) ⁽⁵⁾ (Résolution 25)	26 mois 19 juillet 2022	Montant maximal : 1 183 691,55€ ⁽⁴⁾ Prix d'émission : au moins égal à la moyenne pondérée des cours des trois dernières séances de bourse précédant le début de l'offre au public, éventuellement diminué d'une décote maximale de 10%	Néant

Autorisations et délégations accordées par l'Assemblée générale	Durée de la délégation	Modalités de la délégation	Utilisation faite de la délégation en 2021
Émission d'actions ordinaires de la Société et de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en rémunération d'apports en nature constitués de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital ⁽³⁾ (Résolution 29)	26 mois 19 juillet 2022	Montant maximal : 10% du capital de la Société au moment de l'émission ⁽⁴⁾	Néant
Émission d'actions ordinaires et de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en cas d'offre publique d'échange initiée par la Société ⁽³⁾ (Résolution 30)	26 mois 19 juillet 2022	Montant maximal : 1 183 691,55€ ⁽⁴⁾	Néant
Assemblée Générale du 22 mai 2019			
Attribution d' actions gratuites au profit de nouveaux cadres (salariés mandataires sociaux) de la Société ou de ses filiales en application des dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants et L.22-10-60 et suivants du Code de Commerce (Résolution 23)	38 mois 22 juillet 2022	Montant maximal : 2 500€ (soit 50 000 actions gratuites d'une valeur nominale de 0,05€).	Néant

(1) Utilisation par le Directoire du 22 juillet 2021

(2) Utilisation par le Directoire du 1er octobre 2021

(3) A l'exception d'actions de préférence et de valeurs mobilières donnant accès à des actions de préférence

(4) Ce montant s'impute sur le plafond global de 1 183 691,55€ prévu par la 31ème résolution de l'Assemblée générale du 19 mai 2020, ce montant global ne tenant pas compte des ajustements susceptibles d'être opérés conformément aux dispositions législatives et réglementaires applicables et aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital

(5) Les émissions de titres de capital réalisées en vertu de la 25ème résolution de l'assemblée générale du 19 mai 2020 ne peuvent excéder la limite légale de 20% du capital par an, appréciée au moment de l'émission

SECTION 2. REMUNERATION DES MANDATAIRES SOCIAUX

2.1. POLITIQUE DE REMUNERATION : PRINCIPES ET CRITERES DE DETERMINATION, DE REPARTITION ET D'ATTRIBUTION DE LA REMUNERATION (VOTE « EX ANTE »)

Conformément aux articles L. 22-10-26 et L. 225-68 du Code de commerce, les paragraphes ci-dessous présentent les principes généraux de la politique de rémunération des membres du Directoire et du Conseil de surveillance pour l'exercice 2022.

Ces principes et critères seront soumis à l'approbation des actionnaires lors de la prochaine Assemblée générale du 20 mai 2022 statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021 et ne pourront être mis en œuvre qu'après avoir recueilli le vote favorable de la majorité simple des actionnaires présents ou représentés.

A noter que la politique de rémunération des membres du Directoire et du Conseil de surveillance pour 2022 décrite ci-dessous fait l'objet d'un vote global, qui ne préjuge du résultat des votes individuels sur la rémunération de chacun des membres du Directoire, du Président du Conseil de surveillance et des membres du Conseil de surveillance.

Les projets de résolutions soumis au vote de l'Assemblée Générale du 20 mai 2022 figurent en Annexe B.

2.1.1. Rémunération des membres du Directoire

2.1.1.1. Informations sur les mandats

	Type de contrat	Durée	Préavis	Révocation
Président du Directoire Mondher Mahjoubi	Mandat social	3 ans (30 janvier 2025)	3 mois	A tout moment, justes motifs
Membre du Directoire Yannis Morel	Mandat social	3 ans (30 janvier 2025)	Sans préavis	A tout moment, justes motifs

Le Conseil de surveillance du 26 janvier 2022 a renouvelé le Directoire pour une durée de trois ans, jusqu'au 30 janvier 2025.

Yannis Morel bénéficie d'un contrat de travail conclu avec la Société antérieurement à sa nomination en tant que membre du Directoire. Il exerce ses fonctions au sein de la Société au titre de son contrat de travail. La démission ou la révocation de ses fonctions de membre du Directoire serait sans effet sur son contrat de travail.

Le Directoire doit être composé de deux membres au minimum et de cinq membres au maximum, qui exercent leurs fonctions sous le contrôle du Conseil de surveillance. La limite d'âge pour l'exercice des fonctions de membres du Directoire est de 65 ans selon les dispositions légales en vigueur. Le mandat de tout membre ayant atteint cette limite d'âge légale prend fin immédiatement, le membre du Directoire concerné étant considéré comme démissionnaire d'office. La prochaine Assemblée générale annuelle du 20 mai 2022 se prononcera sur l'autorisation de modification des statuts afin de déroger à la limite d'âge légale de 65 ans.

2.1.1.2. Politique de rémunération

La rémunération des membres du Directoire est arrêtée par le Conseil de surveillance sur proposition du Comité des rémunérations et des nominations. Les membres du Directoire ne participent pas à ces discussions. Pour l'exercice 2022, le Conseil de surveillance, sur recommandation du Comité des rémunérations et des nominations, a suivi les mêmes principes généraux que ceux applicables au cours de l'exercice 2021, mais a également décidé de tenir compte, pour la composante long terme (ou LTI) de l'évolution de la Société et des

enjeux auxquels elle allait faire face au cours des trois prochaines années, liés notamment à l'avancement et au recentrage du portefeuille de candidats-médicaments.

Les parcours professionnels des dirigeants de ces entreprises sont internationaux (comme celui de Mondher Mahjoubi), comme le marché du travail sur lequel la Société est en concurrence pour trouver et conserver ses dirigeants.

Dans ces conditions, le Conseil de surveillance, sur recommandation du Comité des rémunérations, a décidé d'allouer un niveau de rémunération long-terme pour le Président du Directoire équivalent au double de celui de l'autre membre du Directoire. Il a par ailleurs estimé que le montant de l'intéressement long terme de l'autre membre du Directoire établi en 2021 était adéquat et devait être conservé en 2022.

Le Président du Directoire est rémunéré au titre de son mandat social et n'a pas de contrat de travail. L'autre membre du Directoire est rémunéré au titre de son contrat de travail et n'est pas rémunéré au titre de son mandat social.

La rémunération des membres du Directoire est déterminée au regard de la stratégie de la Société et du contexte de développement dans lequel elle se trouve. Elle prend en compte la contribution globale du département de la Société dirigé par le membre du Directoire ainsi que sa contribution individuelle dans la réalisation de la performance et a pour but d'aligner les intérêts à long-terme des dirigeants avec ceux de la Société, des actionnaires et autres parties prenantes. A ce titre, les éléments variables de la rémunération sont subordonnés à l'atteinte d'objectifs de performance opérationnelle à court et moyen terme et de performance boursière à moyen terme.

Dans son examen de la politique de rémunération des membres du Directoire (dont le Président), le Comité des rémunérations et des nominations prend en compte les niveaux de rémunération du personnel de la Société et de ses filiales et, plus largement, de son secteur d'activité.

La rémunération des membres du Directoire est composée des éléments suivants :

- un **élément court terme** comprenant :
 - une rémunération fixe, qui reflète la responsabilité, le niveau d'expérience et les compétences de chaque membre ; et
 - une rémunération variable annuelle rétribuant la contribution individuelle à l'atteinte par la Société d'objectifs, versée en numéraire. Depuis l'exercice 2017, une partie de la rémunération variable annuelle peut être payée en actions gratuites afin d'intéresser les membres du Directoire à la création de valeur à long-terme de la Société et les encourager, à travers la détention d'actions, à contribuer efficacement à cette création de valeur (voir 2.1.1.5).
- un **élément de rémunération long terme ou LTI** sous la forme d'attribution d'actions gratuites⁶ de performance (AGA de Performance), qui permet d'intéresser les membres du Directoire aux résultats pluriannuels de la Société, de les fidéliser et d'aligner leurs intérêts sur ceux des actionnaires.
- d'**autres avantages** attachés à l'exercice de leurs mandats incluant un régime de retraite collective à cotisations définies, des avantages en nature, des avantages sociaux et une assurance chômage (GSC) pour le Président du Directoire.

⁶ Voir Annexe C sur les instruments de participation au capital

Pour l'exercice 2022, la politique de rémunération des membres du Directoire reste inchangée mais un ajustement individuel de la rémunération fixe est proposé par le Comité des Rémunérations et Nominations du 18 mars 2022 pour Yannis Morel.

Le Conseil de surveillance, sur recommandation du Comité des rémunérations a examiné les votes sur les résolutions Say on Pay « ex ante » et « ex post » des membres du Directoire lors des assemblées générales annuelles 2020 et 2021.

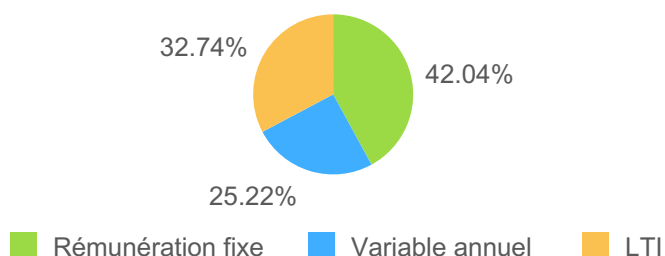
Il ressort de ces votes un taux d'approbation moyen de 93,32 % pour les résolutions « ex ante » des membres du Directoire et de 99,65 % pour les résolutions « ex ante » des membres du Conseil de surveillance.

	Pourcentage d'approbation moyen des résolutions Say on Pay « ex ante » des membres du Directoire	Pourcentage d'approbation moyen des résolutions Say on Pay « ex ante » des membres du Conseil de surveillance
2020	91,67 %	99,92 %
2021	94,97 %	99,38 %
MOYENNE	93,32 %	99,65 %

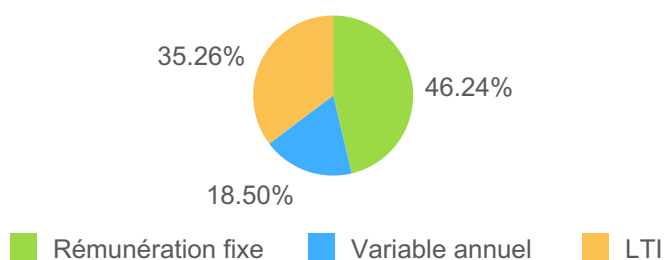
Les graphiques ci-dessous présentent, à titre illustratif, la proportion de chaque élément de rémunération des membres du Directoire dans leur rémunération totale au titre de l'exercice 2021.

La part représentée par les éléments de rémunération long terme – LTI (les AGA de Performance pour l'exercice 2022) dans la rémunération totale des membres du Directoire est comprise dans une fourchette de 40% à 60% de leur rémunération totale. Pour l'exercice 2022, il est proposé d'attribuer 200 000 AGA de Performance à Monsieur Mahjoubi et jusqu'à 100 000 aux autres membres du Directoire. Sur la base d'une valorisation d'expert effectuée en janvier 2022 de 1,83 €, la part représentée par les AGA de Performance 2022 (cf. paragraphe 2.1.1.5 pour la description de leurs caractéristiques) serait comprise entre 33 % et 35 % de leur rémunération totale. Ces pourcentages sont cohérents avec ce qui est observé pour les sociétés comparables à la Société.

Mondher Mahjoubi



Yannis Morel



2.1.1.3. Rémunération fixe

La rémunération fixe est déterminée sur la base des principes généraux applicables à la politique de rémunération de la Société.

Elle sert également de base pour la détermination de la rémunération variable annuelle des membres du Directoire.

Pour l'exercice 2022, la rémunération fixe brute annuelle des membres du Directoire est la suivante :

	Rémunération fixe 2022 en €	Évolution entre 2021 et 2022
Président du Directoire	470 000	0 %
Mondher Mahjoubi		
Membre du Directoire, Stratégie Produits & Business Development	252 000	5 %
Yannis Morel		

La rémunération de l'actuel Président du Directoire, Mondher Mahjoubi, a été évaluée lors de sa nomination le 14 décembre 2016 en fonction des pratiques standards de marché pour des sociétés comparables à la Société (Groupe de Pairs) et par rapport à son ancienne rémunération chez AstraZeneca. Elle tient compte de son expertise spécifique, issue de son expérience dans la conduite de programmes de développement en oncologie en stade avancé jusqu'à la phase de commercialisation, dans des groupes pharmaceutiques industriels, à l'échelle internationale. A la tête du département d'oncologie chez AstraZeneca, Mondher Mahjoubi a notamment contribué à construire les équipes médico-marketing et commerciales, développé significativement le portefeuille de produits en oncologie et mis en place une stratégie de leadership et de différenciation qui a abouti à la mise sur le marché de deux innovations thérapeutiques (Lynparza® et Tagrisso®) et préparé la commercialisation de leur anti-PD-L1 (Imfinzi®) dans les cancers de la vessie avancés. Il est en outre précisé qu'en choisissant de quitter son poste au sein d'AstraZeneca pour devenir Président du Directoire de la Société, Mondher Mahjoubi a vu sa rémunération réduite d'environ (i) 15% concernant sa rémunération fixe, (ii) 20% concernant sa rémunération variable et (iii) de près de 40% concernant sa rémunération à long-terme. La rémunération « espèces » (fixe et variable annuel) de Mondher Mahjoubi, n'a pas été augmentée depuis sa nomination le 30 décembre 2016.

Si un nouveau membre du Directoire est nommé au cours de l'exercice, sa rémunération annuelle (fixe et variable annuel) sera fixée par le Conseil de surveillance, sur recommandation du Comité des rémunérations et des nominations et sera alignée sur la rémunération du ou des autres membres du Directoire (hors Président du Directoire). Concernant la rémunération long terme (LTI), elle sera alignée sur celle de l'autre membre du Directoire (hors Président), étant entendu que le Conseil de Surveillance, sur recommandation du Comité des

Rémunérations et des Nominations, pourra fixer des objectifs individuels correspondant à la fonction occupée par le nouveau membre.

2.1.1.4. Rémunération variable annuelle

- **Principes de détermination**

En début d'année, le Conseil de surveillance fixe, sur recommandation du Comité des rémunérations et des nominations, la part de la rémunération variable annuelle, exprimée en pourcentage de la rémunération fixe, et les objectifs à atteindre ainsi que leur pondération.

Pour l'exercice 2022, le Conseil de surveillance, sur recommandation du Comité des rémunérations et des nominations, a conservé la même proportion de rémunération variable annuelle des membres du Directoire qu'en 2021.

Ainsi, pour l'exercice 2022, la rémunération variable annuelle des membres du Directoire pourra représenter, au maximum, les pourcentages et montants suivants de leur rémunération fixe :

	Rémunération maximale			
	Pourcentage maximum de rémunération fixe si :		Montant maximum de la rémunération variable (en euros) si :	
Membres du Directoire	Atteinte de 100% des objectifs	Surperformance maximale (150%)	Atteinte de 100% des objectifs	Surperformance maximale (max 150%)
Président du Directoire	60%	90 %	282 000 €	423 000 €
Membre du Directoire « Stratégie Produits & Business Development »	40%	60 %	100 800 €	151 200 €

A la fin de l'année (ou au début de l'année suivante), le Conseil de surveillance, sur recommandation du Comité des rémunérations et des nominations, détermine le niveau d'atteinte des objectifs des membres du Directoire.

Les objectifs annuels sont articulés autour des principaux piliers stratégiques de la Société déclinés en cibles opérationnelles définies en fonction des activités d'Innate Pharma afin notamment (i) de prendre en compte la surperformance, inhérente à une société de biotechnologie en forte croissance et (ii) de motiver les dirigeants à dépasser leurs objectifs.

Le Conseil de surveillance, sur recommandation du Comité des rémunérations et des nominations a ainsi identifié trois piliers stratégiques principaux : (i) maximiser la valeur de lacutamab, (ii) avancer le portefeuille en R&D et (iii) pérenniser l'activité de la Société.

Ces trois piliers stratégiques sont complétés par deux autres piliers : la finance et la conformité, qui sont essentiels à l'atteinte des trois axes stratégiques mentionnés ci-dessus.

Chaque pilier a été subdivisé en :

- (i) un objectif cible de base, dont la réalisation pèse 20% pour chaque pilier ; et
- (ii) un objectif cible de surperformance, dont la réalisation pèse 20% pour chaque pilier.

Les objectifs annuels ainsi définis permettent de récompenser la performance attendue de la Société mais également d'appréhender la surperformance.

En cas d'atteinte de 100% des objectifs cibles de base, 100% du bonus correspondant est versé. Dans le cas où 100% des objectifs ne sont pas atteints, le pourcentage du bonus versé est proportionnel au pourcentage de

réalisation des objectifs. En cas de surperformance pour l'année 2022, il peut être décidé de porter le montant du bonus au-delà de 100% dans la limite de 150% sur d'autres critères prédéfinis.

- **Objectifs 2022**

Le Comité des rémunérations et des nominations, lors de sa réunion du 14 janvier 2022, a déterminé les objectifs corporate, fonctionnels et individuels de chaque membre du Directoire ainsi que leur pondération.

Ces objectifs annuels sont des critères opérationnels qui s'inscrivent dans le déploiement du plan stratégique de la Société et permettent de mesurer la performance de la Société dans l'accomplissement dudit plan. Par ailleurs, les objectifs de performance pluriannuels utilisés pour la rémunération long terme (voir 2.1.1.5) sont adossés à un critère boursier afin d'aligner les intérêts long terme des membres du Directoire sur ceux des actionnaires.

Les objectifs annuels des membres du Directoire sont décrits sur deux niveaux :

- **Les objectifs corporate communs :**

Les objectifs corporate sont ceux applicables à l'ensemble de la Société. Ils représentent les objectifs prioritaires et sont définis autour des cinq piliers stratégiques mentionnés ci-dessus.

- **Les objectifs spécifiques :**

Les objectifs spécifiques sont déterminés en fonction des activités clés de chaque membre du Directoire concerné.

Tous les critères utilisés afin de mesurer l'atteinte des objectifs corporate sont des critères quantifiables.

Les cibles exactes de chaque critère ne peuvent être entièrement dévoilées pour des raisons stratégiques et de confidentialité.

Le Conseil de surveillance détermine la pondération des critères corporate communs pour chaque membre du Directoire et attribue également à chacun d'entre eux des objectifs spécifiques (voir ci-dessous).

Les objectifs du Président du Directoire sont composés à 100% des objectifs corporate en raison de leur aspect stratégique essentiel.

Le tableau ci-dessous présente les critères de performance retenus pour les objectifs corporate communs et spécifiques des membres du Directoire ainsi que les critères de mesure internes qui seront utilisés par le Comité des rémunérations et des nominations en fin d'année (ou en début d'année suivante) afin d'apprécier le degré de réalisation de chaque critère :

Objectif et critères de performance	Objectif cible de base	Pondération	Objectif cible de surperformance	Pondération
Maximiser la valeur de lacutamab	Obtention de données cliniques dans un essai prédéfini	20 %	Obtention de données cliniques dans un essai prédéfini (différent de la cible de base)	20 %
Avancer le portefeuille de produits en R&D	Atteinte d'un objectif réglementaire précédant une entrée clinique	20 %	Atteinte d'un objectif pré-clinique	20 %
Pérenniser l'activité de la Société	Conclusion d'un nouvel accord de partenariat et/ou de licence exclusive	20 %	Réception de paiements d'étapes pour un montant tel que défini dans le plan stratégique dans le cadre d'un accord de partenariat nouveau ou existant	20 %
Finances	Objectifs de maintien d'un niveau de trésorerie prédéfini	20 %	Dépassement d'un seuil prédéfini du niveau de trésorerie prédéfini en objectif cible de base	20 %
Conformité	Maintien d'un niveau de conformité et de qualité prédéfini	20 %	Absence de déficience critique relevée lors d'un audit externe ou d'une inspection	20 %
TOTAL*		100 %		100 %

Ces mêmes critères sont utilisés pour le bonus collectif des collaborateurs d'Innate. La limite de paiement pour le Directoire est de 150% alors qu'elle est de 200% pour les collaborateurs.

Critères spécifiques pour 2022 pour Yannis Morel :

Objectifs Corporate	Voir tableau ci-dessus sur les objectifs corporate	70 %
Objectifs fonctionnels	- Achèvement de la mise en œuvre de la feuille de route PMO (gouvernance, outils de gestion de programme, par exemple, documents et bonnes pratiques) dans l'entreprise; - Suivi des accords de collaboration avec nos partenaires existants	20 %
Objectifs individuels	Renforcer le leadership par des sessions de formation et de coaching	10 %

- Modalités de versement (AGA Bonus)

Depuis l'exercice 2017, afin d'intéresser les membres du Directoire à la création de valeur à long-terme de la Société et les encourager, à travers la détention d'actions, à contribuer efficacement à cette création de valeur, la rémunération variable annuelle peut être constituée d'une partie versée en numéraire et d'une autre partie versée en actions gratuites (AGA Bonus), sous réserve du vote favorable de l'Assemblée Générale et de l'autorisation du Conseil de surveillance d'utiliser cette délégation.

Chaque membre du Directoire a la possibilité d'opter en début d'année (lorsque les objectifs pour l'année ont été définis) pour le paiement d'une partie de sa rémunération variable annuelle en AGA Bonus. Les AGA Bonus sont attribuées par le Directoire, sur recommandation du Comité des rémunérations et des nominations, après l'Assemblée générale annuelle, en fonction de la part de la rémunération variable annuelle payée en actions gratuites. Sur option du membre du Directoire, 50% de la rémunération variable annuelle est payée en AGA Bonus et ce pourcentage est augmenté d'une prime de 50% de la part de rémunération variable annuelle

payée en actions gratuites afin d'encourager cette modalité de versement et pallier l'absence de paiement en numéraire pour les membres du Directoire.

Le nombre d'AGA Bonus attribué est déterminé en fonction de leur valeur en euros calculée selon la moyenne pondérée des vingt premiers cours de clôture de l'année 2022, sans décote.

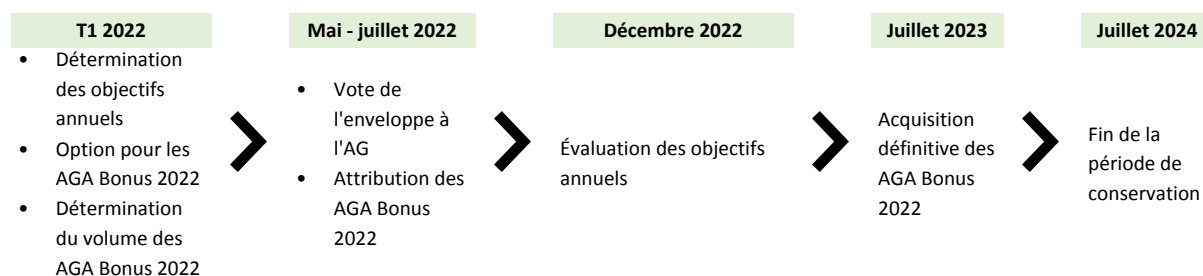
Par suite, immédiatement après que le Comité des rémunérations et des nominations a déterminé, à la fin de l'année (ou au début de l'année suivante) le degré de réalisation des objectifs fixés en début d'année pour la rémunération variable annuelle en numéraire ainsi que la part de la rémunération variable annuelle à attribuer en AGA Bonus, le Directoire constate, pour chacun de ses membres, le nombre d'AGA Bonus qui pourront être acquises définitivement par ces derniers à l'issue de la période d'acquisition (un an suivant la date d'attribution) en fonction du degré de réalisation des objectifs et sous réserve du vote « ex post » favorable de l'Assemblée Générale Annuelle au titre du vote sur les éléments variables de rémunération versés au cours de l'exercice précédent. En cas de surperformance, le nombre d'AGA Bonus définitivement acquis ne pourra dépasser le nombre d'AGA Bonus initialement attribué.

Les AGA Bonus attribuées (qui seront des actions ordinaires de la Société) seront soumises, conformément à la loi, à une période d'acquisition d'une année suivie d'une période de conservation d'une année. La condition de présence sera observée sur la même période que la performance annuelle.

La possibilité d'attribuer ces AGA Bonus est soumise, outre le vote « ex ante » prévu à l'article L. 22-10-26 du Code de commerce, à l'approbation par les actionnaires, aux conditions de vote des assemblées générales extraordinaires, d'une résolution autorisant l'attribution d'actions gratuites.

Conformément à l'article L. 22-10-34 du Code de commerce, la rémunération variable annuelle au titre de l'exercice 2022 ne pourra être versée qu'après avoir recueilli le vote « ex post » favorable de la majorité simple des actionnaires présents ou représentés lors de l'Assemblée générale 2023 statuant sur les comptes de l'exercice 2022.

Le schéma ci-dessous résume le processus d'attribution et d'acquisition des AGA Bonus attribuées dans le cadre de la rémunération variable annuelle.



2.1.1.5. Motivation pluriannuelle – Attribution d'Actions Gratuites de Performance

Afin d'associer les membres du Directoire à la performance pluriannuelle de la Société, le Conseil de surveillance, sur recommandation du Comité des Rémunérations et des nominations, a proposé, sous réserve du vote favorable de l'Assemblée générale du 20 mai 2022, d'attribuer des actions gratuites de performance aux membres du Directoire (les « AGA de Performance »).

Les AGA de Performance sont des actions gratuites attribuées dans le cadre des articles L. 225-197-1 et suivants du Code de commerce, dont l'acquisition définitive, à l'issue d'une période d'au moins trois ans, est soumise à une condition de présence et à des conditions de performance.

Le nombre d'AGA de Performance attribué à chaque membre du Directoire ainsi que les conditions de performance sont déterminés par le Conseil de surveillance avant l'Assemblée Générale autorisant ces instruments, sur recommandation du Comité des rémunérations et des nominations. Ainsi que cela est indiqué au paragraphe 2.1.1.2 ci-dessus, le Conseil de surveillance, sur recommandation du Comité des rémunérations

et des nominations, propose depuis 2020 que la part représentée par les éléments de rémunération long terme – LTI dans la rémunération totale des membres du Directoire soit comprise dans une fourchette de 40% à 60%.

Pour 2022, il sera proposé à l'Assemblée Générale de voter des AGA de Performance dont les conditions de performance sont basées sur l'évolution de la capitalisation boursière de la Société et qui bénéficient de trois conditions internes et d'une condition bonus.

Le niveau de réalisation de la condition portant sur la capitalisation boursière de la Société dépendra de la Capitalisation Boursière Finale, cette dernière étant définie comme la plus haute moyenne des capitalisations boursières d'Innate Pharma à la clôture sur Euronext Paris sur une période de soixante séances de bourse consécutives, calculée à tout moment au cours de la période d'observation de la performance des AGA de Performance, par rapport à la Capitalisation Boursière Initiale, cette dernière étant définie comme la moyenne des cours de clôture de l'action Innate Pharma sur Euronext Paris des trente premières séances de bourse de l'année 2022.

Le pourcentage des AGA de Performance attribuées qui seront acquises sera déterminé comme suit (la "**Condition Externe**") :

- (a) 0% si la Capitalisation Boursière Finale est inférieure à la Capitalisation Boursière Initiale ;
- (b) Entre 0 et 100% linéairement si la Capitalisation Boursière Finale est comprise entre la Capitalisation Boursière Initiale et deux fois la Capitalisation Boursière Finale ;
- (c) 100% si la Capitalisation Boursière Finale est supérieure ou égal à deux fois la Capitalisation Boursière Initiale.

Si le niveau de réalisation de la Condition Externe est inférieur à 100%, il sera fait application des conditions internes. Ces conditions internes seront réputées réalisées si, sur la période d'acquisition d'au moins trois ans des AGA de Performance :

- Un dossier de demande de BLA (*Biologic License Application*) est déposé auprès de la *Food and Drug Administration* (FDA) aux Etats-Unis ou de l'*European Medicines Agency* (EMA) en Europe pour l'un des produits de la Société et ce dépôt de demande est approuvé, étant entendu que, dans la mesure où l'approbation du dépôt de demande par la FDA ou l'EMA n'a pas lieu immédiatement après le dépôt, la constatation de la réalisation, ou non, de cette condition, sera effectuée après que le dépôt de demande ait été approuvé ou non et la condition sera remplie quand bien même la réponse positive de la FDA ou de l'EMA interviendrait après la période de mesure de la performance de trois ans (la « **Condition Interne 1** ») ; et/ou
- Le démarrage d'un premier essai clinique concernant un produit du portefeuille de la Société (la "**Condition Interne 2**") ; et/ou
- La conclusion d'un accord de collaboration ou de licence est conclu (la « **Condition Interne 3** »).

(les "**Conditions Internes**")

Condition 1 : dépôt d'un BLA	—	✓	—	—	✓	✓	—	✓
Condition 2 : nouvel essai clinique	—	—	✓	—	✓	—	✓	✓
Condition 3 : accord de licence ou de collaboration	—	—	—	✓	—	✓	✓	✓
Acquisition AGA Performance en fonction des Conditions Internes ⁽¹⁾	0 %	1/3	1/3	1/3	2/3	2/3	2/3	3/3

(1) Les d'AGA de Performance restantes pourront être acquises conformément à la condition portant sur la capitalisation boursière visée ci-avant

Étant précisé que :

- (-) La Condition Interne 1 sera réputée réalisée uniquement si la Condition Interne 1 du Plan d'AGA de Performance 2019 n'est pas réalisée ;
- (-) La Condition Interne 2 sera réputée réalisée uniquement si la Condition Interne 3 du plan d'AGA de Performance 2020 n'est pas réalisée ;
- (-) La Condition Interne 3 sera réputée réalisée uniquement si la Condition Interne 1 du plan d'AGA de Performance 2020 concernant la conclusion d'un accord de collaboration ou de licence n'est pas réalisée ; et
- (-) Si, au cours de la période d'acquisition définitive des AGA de Performance 2022, une ou deux Conditions Internes sont réalisées deux fois, 1/3 supplémentaire de performance sera réputé réalisé, sans que la totalité des Conditions Internes n'ait besoin d'être réalisée (la "**Condition Bonus**") et sans que le montant total des AGA de Performance 2022 définitivement acquis ne puisse dépasser le nombre d'AGA de Performance 2022 attribué.

L'atteinte des conditions de performance décrites ci-dessus sera constatée à la fin de la période d'acquisition d'au moins trois ans. Toutefois, si à l'issue de la période d'acquisition, le Conseil de surveillance dispose d'éléments objectifs lui permettant raisonnablement d'évaluer qu'une ou plusieurs Conditions Internes ou la Condition Bonus seront réalisées dans un délai de trois mois suivant la fin de la période d'acquisition, le Conseil de surveillance aura alors la possibilité de décaler de trois mois au maximum la date de fin de la période d'acquisition. Les conditions de performance seront alors évaluées à la date de fin de période d'acquisition ainsi modifiée.

Dans l'hypothèse où, entre la date de définition de la Capitalisation Boursière Initiale et la date de définition de la Capitalisation Boursière Finale, un des Indices de Référence (tel que ce terme est défini ci-après), enregistrait une Variation Substantielle (tel que ce terme est défini ci-après), alors le Directoire de la Société aura la possibilité d'ajuster la Capitalisation Boursière Initiale et/ou la Capitalisation Boursière Finale de manière à neutraliser l'impact extérieur d'une telle Variation Substantielle. Le Directoire devra, dans cette hypothèse, nommer un cabinet d'expertise financière reconnu, avec la mission de l'assister dans la détermination de ces ajustements. Les termes « Indices de Référence » signifient les indices boursiers SBF 120, CAC 40, Next Biotech et NBI (NASDAQ Biotechnology Index). Dans la mesure où l'un de ces indices viendrait à n'être plus disponible, le Directoire pourra déterminer un indice de remplacement. Le terme « Variation Substantielle » signifie l'un ou l'autre des événements suivants pour l'indice concerné : la moyenne des valeurs de clôture de l'indice prises sur les soixante séances de bourse consécutives précédant la date d'acquisition définitive des AGA de Performance est inférieure ou égale à 90 % de la moyenne des valeurs de clôture de l'indice sur la période de soixante séances de bourse consécutives précédant la date de l'Assemblée Générale du 20 mai 2022 ; la moyenne des valeurs de clôture de l'indice prises sur une période de soixante séances de bourse consécutives incluse entre la date de l'Assemblée Générale du 20 mai 2022 et la date d'acquisition définitive des AGA de performance est inférieure ou égale à 80% de la moyenne des valeurs de clôture de l'indice prises sur une période antérieure de soixante séances de bourse consécutives incluse entre la date de l'Assemblée Générale du 20 mai 2022 et la date d'acquisition définitive des AGA de Performance.

La possibilité d'attribuer les AGA de Performance est soumise, outre le vote « ex ante » prévu à l'article L. 22-10-26 du Code de commerce, à l'approbation par les actionnaires, aux conditions de vote des assemblées générales extraordinaires, d'une résolution autorisant l'attribution de ces AGA de Performance. Sous réserve du vote favorable par l'Assemblée générale, sur recommandation du Comité des rémunérations et des nominations et approbation du principe par le Conseil de surveillance, le Directoire pourrait procéder à une attribution d'AGA de Performance pour les mandataires sociaux nouvellement recrutés ou nommés.

Pour 2022, le Comité des rémunérations et des nominations du 14 janvier 2022 a proposé d'attribuer le volume suivant d'AGA de Performance aux membres du Directoire :

- 200 000 AGA de Performance au Président du Directoire
- 100 000 AGA de Performance à chaque autre membre du Directoire.

Sur la base d'une valorisation provisoire d'expert effectuée fin janvier de 1,83 €, la part représentée par les AGA de Performance 2022 serait comprise entre 33 % et 35 % de leur rémunération totale.

2.1.1.6. Autres avantages

Les membres du Directoire bénéficient des avantages sociaux et des avantages en nature suivants :

- véhicule de fonction (environ 340€ par mois et par membre du Directoire) ;
- contrat collectif de complémentaire santé, souscrit auprès de AG2R La Mondiale, dont les modalités sont identiques au reste du personnel de l'entreprise (deux types de cotisation différents en fonction de la situation familiale) ;
- contrat collectif de prévoyance, souscrit auprès de AG2R La Mondiale, dont les modalités sont identiques au reste du personnel de l'entreprise (cotisation Cadre applicable aux membres du Directoire) ;
- contrat de retraite collectif à cotisations définies de type « article 83 » souscrit auprès de AG2R La Mondiale, dont les modalités sont identiques pour tout le personnel de l'entreprise ;
- convention Garantie Sociale des Chefs et Dirigeants d'Entreprise (GSC) au bénéfice du Président du Directoire. Cette convention a pour objet de garantir le versement d'une indemnité en cas de chômage (dans la limite de 70% du dernier revenu professionnel déclaré à l'administration fiscale), aux chefs d'entreprise, mandataires sociaux ne pouvant bénéficier des prestations ASSEDIC ;
- indemnité de non-concurrence de Mondher Mahjoubi : le contrat de mandat de Président du Directoire de Mondher Mahjoubi prévoit qu'en contrepartie d'une obligation de non-concurrence et de non-sollicitation, Mondher Mahjoubi percevra, à compter de la fin de ses fonctions, une indemnité forfaitaire qui sera payée mensuellement pendant une durée de 24 mois. Toutefois, la Société dispose de la possibilité de renoncer à cette obligation de non-concurrence et de non-sollicitation à tout moment à compter de la fin du mandat social, auquel cas l'indemnité cesserait d'être due. Cette indemnisation a été autorisée par le Conseil de surveillance conformément aux dispositions de l'article L. 225-86 du Code de commerce.

2.1.1.7 Attributions exceptionnelles d'actions gratuites pour les nouveaux membres du Directoire

Afin d'attirer des profils de haut niveau, tout en préservant la trésorerie de la Société, le Directoire peut procéder (sur autorisation du Conseil de surveillance), à une attribution d'actions gratuites pour les nouveaux membres du Directoire recrutés en externe ou promus en interne.

Ces actions gratuites sont assorties d'une période d'acquisition de trois ans à compter de l'attribution assortie d'une condition de présence.

Le nombre d'actions gratuites attribuées au titre de l'autorisation serait au maximum de 50 000 actions gratuites.

La possibilité d'attribuer ces actions gratuites est soumise, outre le vote prévu à l'article L. 22-10-26 du Code de commerce, à l'approbation par les actionnaires, aux conditions de vote des assemblées générales extraordinaires, d'une résolution autorisant l'attribution de ces actions gratuites.

2.1.2. Rémunération de chaque membre du Directoire

Sur la base de la politique de rémunération décrite ci-dessus, la rémunération de chacun des membres du Directoire pour l'exercice 2022 est la suivante :

2.1.2.1 Président du Directoire

	Rémunération fixe 2022 en €	Évolution entre 2021 et 2022
Président du Directoire	470 000	0%
Mondher Mahjoubi		

Rémunération maximale				
	Pourcentage maximum de rémunération fixe si :		Montant maximum de la rémunération variable (en euros) si :	
	Atteinte de 100% des objectifs	Surperformance maximale	Atteinte de 100% des objectifs	Surperformance maximale
Président du Directoire	60 %	90 %	282 000€	423 000 €

Les objectifs du Président du Directoire sont composés à 100% des objectifs corporate en raison de leur aspect stratégique essentiel. Leur pondération est la suivante, pour un maximum de paiement de 150% de la rémunération fixe :

Objectif et critères de performance	Objectif cible de base	Pondération	Objectif cible de surperformance	Pondération
Maximiser la valeur de lacutamab	Obtention de données cliniques dans un essai prédéfini	20 %	Obtention de données cliniques dans un essai prédéfini (différent de la cible de base)	20 %
Avancer le portefeuille de produits en R&D	Atteinte d'un objectif réglementaire précédant une entrée clinique	20 %	Atteinte d'un objectif pré-clinique	20 %
Pérenniser l'activité de la Société	Conclusion d'un nouvel accord de partenariat et/ou de licence exclusive	20 %	Réception de paiements d'étapes pour un montant tel que défini dans le plan stratégique dans le cadre d'un accord de partenariat nouveau ou existant	20 %
Finances	Objectifs de maintien d'un niveau de trésorerie prédéfini	20 %	Dépassement d'un seuil prédéfini du niveau de trésorerie prédéfini en objectif cible de base	20 %
Conformité	Maintien d'un niveau de conformité et de qualité prédéfini	20 %	Absence de déficience critique relevée lors d'un audit externe ou d'une inspection	20 %
TOTAL *		100 %		100 %

- AGA de Performance 2022 : 200 000
- Autres avantages : tel que décrits au paragraphe 2.1.1.6

2.1.2.2 Yannis Morel

	Rémunération fixe 2022 en €	Évolution entre 2021 et 2022
Membre du Directoire, Stratégie Produits & Business Development, Yannis Morel	252 000	5,00 %

Rémunération maximale				
	Pourcentage maximum de rémunération fixe si :		Montant maximum de la rémunération variable (en euros) si :	
	Atteinte de 100% des objectifs	Surperformance maximale	Atteinte de 100% des objectifs	Surperformance maximale
Membre du Directoire « Stratégie Produits & Business Development »	40 %	60 %	100 800	151 200 €

Pondération des critères corporate pour 2022:

Objectif et critères de performance	Objectif cible de base	Pondération	Objectif cible de surperformance	Pondération
Maximiser la valeur de lacutamab	Obtention de données cliniques dans un essai prédéfini	20 %	Obtention de données cliniques dans un essai prédéfini (différent de la cible de base)	20 %
Avancer le portefeuille de produits en R&D	Atteinte d'un objectif réglementaire précédant une entrée clinique	20 %	Atteinte d'un objectif pré-clinique	20 %
Pérenniser l'activité de la Société	Conclusion d'un nouvel accord de partenariat et/ou de licence exclusive	20 %	Réception de paiements d'étapes pour un montant tel que défini dans le plan stratégique dans le cadre d'un accord de partenariat nouveau ou existant	20 %
Finances	Objectifs de maintien d'un niveau de trésorerie prédéfini	20 %	Dépassement d'un seuil prédéfini du niveau de trésorerie prédéfini en objectif cible de base	20 %
Conformité	Maintien d'un niveau de conformité et de qualité prédéfini	20 %	Absence de déficience critique relevée lors d'un audit externe ou d'une inspection	20 %
TOTAL*		100 %		100 %

Critères spécifiques pour 2022:

Objectifs Corporate	Voir tableau ci-dessus sur les objectifs corporate	70 %
Objectifs fonctionnels	- Achèvement de la mise en œuvre de la feuille de route PMO (gouvernance, outils de gestion de programme, par exemple, documents et bonnes pratiques) dans l'entreprise; - Suivi des accords de collaboration avec nos partenaires existants	20 %
Objectifs individuels	Renforcer le leadership par des sessions de formation et de coaching	10 %

- AGA de Performance 2022 : 100 000
- Autres avantages : tel que décrits au paragraphe 2.1.1.6

2.1.3. Rémunération des membres du Conseil de surveillance

La rémunération des membres du Conseil de surveillance est composée d'une rémunération numéraire.

En vue d'attirer des profils de qualité et de les fidéliser et sur recommandation du Comité de Rémunérations et de Nominations du 18 mars 2022, le Conseil de Surveillance du 23 mars 2022, a accepté d'attribuer des Bons de Souscriptions d'Actions (BSA) aux nouveaux membres du Conseil de Surveillance et aux membres renouvelés (voir 2.1.3.3).

Depuis le début de l'exercice 2017, le Président du Conseil de surveillance bénéficie d'une rémunération distincte.

2.1.3.1. Rémunération du Président du Conseil de surveillance

Le Président du Conseil de surveillance perçoit une rémunération fixe spécifique au titre de l'article L. 22-10-25 du Code de commerce.

Pour 2022, la rémunération d'Hervé Brailly en qualité de Président du Conseil de surveillance n'est pas modifiée et s'élève donc à 100 000€.

2.1.3.2. Rémunérations des membres du Conseil de Surveillance

La Société verse des rémunérations aux membres du Conseil de surveillance, à l'exception du représentant permanent de Bpifrance Participations (actionnaire de la Société et membre non indépendant du Conseil de surveillance), et du Président du Conseil de surveillance qui perçoit une rémunération fixe au titre de l'article L. 22-10-25 du Code de commerce (voir 2.1.3.1.).

Les rémunérations comprennent une partie fixe pour chaque membre du Conseil et une part variable en fonction de leur assiduité. La part variable liée à l'assiduité aux réunions du Conseil et des Comités est prépondérante par rapport à la partie fixe.

Le Conseil de surveillance du 26 janvier 2022, sur recommandation du Comité des rémunérations et des nominations du 14 janvier 2022, a décidé d'augmenter l'enveloppe globale de rémunération afin de la porter de 260 000€ à 300 000 €.

Cette augmentation de l'enveloppe de rémunération permettra de prendre en compte les éventuelles réunions additionnelles du Conseil de Surveillance et des comités, de prendre en compte les modifications de la grille décrites ci-dessous et de rémunérer, un nouveau membre du Conseil de surveillance le cas échéant.

Le Conseil de surveillance du 26 janvier 2022, sur recommandation du Comité des rémunérations et des nominations du 14 janvier 2022, a décidé de modifier la grille de répartition de la rémunération des membres du Conseil de surveillance, en :

- alignant le montant de la part variable versée lors de la participation à un Conseil de surveillance ou à un comité ;
- portant la part fixe perçue par le Président du Comité d'audit et du Comité des rémunérations et des nominations à 25 000€ ;
- rémunérant à hauteur de 1 000€ (i) chaque réunion additionnelle du Conseil de surveillance au-delà des réunions initialement prévues au cours de l'exercice et (ii) chaque réunion du Comité de Transactions ; et
- en rétablissant la réduction de 50% de la rémunération variable perçue en cas de participation à distance au Conseil de surveillance d'approbation des comptes annuels et semestriels, au Conseil de surveillance stratégique annuel qui se tient chaque année au mois d'octobre, au Conseil de surveillance arrêtant le budget et au Conseil de surveillance suivant l'Assemblée générale annuelle

(sous réserve de la situation sanitaire auquel cas le Conseil de surveillance examinera si cette réduction est justifiée le cas échéant).

Le tableau ci-dessous présente la grille de répartition des rémunérations applicable à compter de l'exercice 2022, sous réserve de l'approbation de l'Assemblée Générale des actionnaires.

		Montant
Enveloppe globale		300 000 €
Partie fixe annuelle	Membre du Conseil de surveillance	15 000 €
	Président du Comité d'Audit ou du Comité des Rémunérations et nominations	25 000 €
Partie variable - Participation au Conseil de surveillance et aux Comités (Comité d'Audit et Comité des Rémunérations et Nominations)	Membre du Conseil de surveillance ⁽¹⁾	2 000 €
	Membre des Comités	
Partie variable - Participation aux réunions additionnelles du Conseil de surveillance et au Comité de Transactions	Membre du Conseil de surveillance	1 000 €
	Membre du Comité de Transactions	

(1) réduction de 50% de la rémunération variable perçue en cas de participation à distance au Conseil de surveillance d'approbation des comptes annuels et semestriels, au Conseil de surveillance stratégique annuel qui se tient chaque année au mois d'octobre, au Conseil de surveillance arrêtant le budget et au Conseil de surveillance suivant l'Assemblée générale annuelle.

A la fin de l'exercice, en cas de dépassement de l'enveloppe globale de rémunération, la part variable sera réduite en proportion du dépassement afin de rester dans les limites allouées à cette enveloppe.

La possibilité de verser ces rémunérations est soumise, outre le vote prévu à l'article L. 22-10-26 du Code de commerce, à l'approbation par les actionnaires, aux conditions de vote des assemblées générales ordinaires, de l'enveloppe globale annuelle indiquée ci-dessus.

2.1.3.3 Attribution de bons de souscription d'actions aux membres du Conseil de surveillance

En vue d'attirer des profils de qualité et de les fidéliser et sur recommandation du Comité de Rémunérations et de nominations du 18 mars 2022, le Conseil de Surveillance du 23 mars 2022, a accepté de demander aux actionnaires d'approuver une résolution qui lui permettrait d'attribuer des bons de souscription d'actions (BSA) aux membres du Conseil de Surveillance, lors de leur nomination en qualité de membre du Conseil de Surveillance ou lors de leur renouvellement.

Le volume de BSA figurant dans la résolution est de 50.000 BSA. Les bénéficiaires devront faire l'acquisition de ces bons à leur valeur de marché, évaluée par expert, au moment de leur attribution.

2.1.4. Conclusion

Le Conseil de Surveillance, qui a arrêté cette politique de rémunération des membres du Directoire avec l'aide du Comité des Rémunérations et des Nominations estime qu'elle contribue à la stratégie et à la pérennité de la Société :

- Les montants des rémunérations, fixes et variables, ont été déterminés sur la base de comparaisons avec des pairs, en prenant en compte les profils des bénéficiaires et l'attractivité de ces derniers sur le marché du travail, qui, pour ce type de poste, est un marché mondial. Ils ont été par ailleurs considérés comme compatibles avec la situation financière de la Société ; en particulier l'option du versement d'une partie de la rémunération variable en actions gratuites permet une économie de trésorerie.
- Les objectifs de la part variable de la rémunération et de la rémunération long-terme sont alignés sur la stratégie de la Société et sa transition vers une société plus mature.
- La part importante de la rémunération long-terme, et les conditions qui y sont attachées, sont cohérentes avec l'esprit d'entreprise qui doit animer les dirigeants d'une société de biotechnologies de forte croissance et qui parie sur le succès de son outil de R&D.

Il résulte de ces éléments que cette politique respecte l'intérêt social.

Les comparaisons effectuées pour établir la rémunération des membres du Directoire l'ont également été pour les membres du Comité Exécutif. Le Conseil de Surveillance, avec le Comité des Rémunérations et des Nominations, a veillé à la cohérence entre les rémunérations des deux groupes d'individus et, au-delà, de l'ensemble des salariés du personnel. De plus, les objectifs corporate qui représentent 100% des objectifs de Mondher Mahjoubi et 70% des objectifs de Yannis Morel, membre du Directoire, sont également des objectifs partagés par les salariés. Enfin, ce sont les mêmes actions gratuites de performance, avec donc les mêmes conditions, qui sont attribuées aux membres du Directoire et aux salariés.

Concernant la rémunération des membres du Conseil de Surveillance, le même exercice de comparaison a été effectué, avec le souci d'attirer les profils compatibles avec les niveaux de développement de la Société et le fait qu'elle est désormais cotée sur Euronext Paris et le NASDAQ.

2.2.REMUNERATIONS DES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU PRESIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE AU COURS DE L'EXERCICE 2021 (VOTE « EX POST »)

Conformément aux articles L.22-10-34 et L.22-10-20 du Code de commerce, les paragraphes ci-dessous présentent la politique de rémunération mise en œuvre en 2021 ainsi que les éléments fixes, variables ou exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés au cours de l'exercice écoulé ou attribués au titre de l'exercice antérieur du même exercice au Président du Directoire, aux membres du Directoire et au Président du Conseil de surveillance.

Les paragraphes ci-dessous présentent ainsi les informations prévues à l'article L.22-10-9 du Code de commerce et concernant notamment fixes, variables ou exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2021 au Président du Directoire, aux membres du Directoire et au Président du Conseil de surveillance.

L'Annexe C du présent Rapport présente l'ensemble des instruments de participation au capital en vigueur ainsi que leurs principales caractéristiques.

2.2.1. Mise en œuvre et évolution de la politique de rémunération (vote « ex post » global)

2.2.1.1. Mise en œuvre de la politique de rémunération 2021

Le tableau ci-dessous présente le pourcentage d'approbation des résolutions portant sur le Say on Pay « ex post » lors des Assemblées Générales annuelles 2020 et 2021 :

	Hervé Brailly (Président du Conseil de surveillance)	Mondher Mahjoubi (Président du Directoire)	Yannis Morel et Laure-Hélène Mercier (1) (membres du Directoire)
2020 (ex post 2019)	99,87 %	89,14 %	89,11 %
2021 (ex post 2020)	99,67 %	97,90 %	98,38 %

(1) Nomination le 31 janvier 2019 - Premier vote ex post en 2020 - Laure-Hélène Mercier a démissionné de son mandat de membre du Directoire le 16 février 2021

Au regard du taux d'approbation, le Conseil de surveillance a mis en œuvre la politique de rémunération 2021 dans la continuité des exercices précédents sans en modifier ni le montant, ni les éléments, la politique de rémunération telle que décrite dans le rapport Say on Pay (section 2.1 du Rapport Say on Pay « ex ante » 2021).

- Évolution de la politique de rémunération

Le tableau ci-dessous présente l'évolution de la rémunération en numéraire (en milliers d'euros) payée depuis 2017 aux membres du Directoire et au Président du Conseil de surveillance⁽¹⁾ :

Membre du Directoire ou Président du CS	2017	2018	2019	2020	2021
Yannis Morel	257	264	281	302	279
Mondher Mahjoubi	484	612	755	755	593
Laure-Hélène Mercier ⁽¹⁾	N/A	N/A	202	280	N/A
Hervé Brailly ⁽²⁾	150	150	100	100	100

(1) Membre du Directoire jusqu'au 16 février 2021

(2) En tant que Président du Conseil de surveillance depuis 2017

Les rémunérations prises en compte comprennent : (i) le salaire de base (ou rémunération au titre du mandat) et la prime d'ancienneté, (ii) les bonus et primes d'objectif liées aux performances individuelles du dirigeant (y compris les primes exceptionnelles) et (iii) les avantages en nature attribués au titre de l'exercice concerné et calculées sur une base brute. Les indemnités de départ de toute nature (précarité, conventionnelle, retraite, licenciement) ainsi que les indemnités compensatrices de congés payés sont exclues des rémunérations prises en compte pour le calcul du ratio.

Les instruments de participation au capital ne sont pas pris en compte dans la rémunération (seule la rémunération en numéraire est prise en compte).

Conformément aux dispositions du rapport Say on Pay pour l'exercice 2020 (voir 2.1.1.3 et 2.1.1.4 du rapport 2020), la rémunération théorique « espèces » fixe a évolué entre 2020 et 2021, le taux de rémunération variable annuel est demeuré inchangé pour les membres du Directoire et le Président du Directoire.

Le tableau ci-dessous présente l'évolution de la rémunération brute annuelle moyenne des salariés de la Société depuis 2017 (en milliers d'euros) :

	2017	2018	2019	2020	2021
Rémunération moyenne des salariés	53,6	59,0	60,1	56,1	56,6

Au 31 décembre 2021, les salariés de la Société (hors membres du Directoire et du Comité exécutif) représentent 0,76 % du capital social de la Société sur une base non diluée et 2,75% sur une base pleinement diluée.

Conformément à l'article L. 22-10-9 7° du Code de commerce et aux lignes directrices de l'AFEP publiées le 28 janvier 2020 et mises à jour en février 2021, le paragraphe ci-dessous présente les résultats ainsi que les

produits d'exploitation de la Société sur les cinq derniers exercices en normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union européenne :

Exercices clos au 31 décembre					
(en milliers d'euros)	2021	2020	2019	2018	2017
Résultat net (bénéfice)	(52 809)	(63 984)	(20 759)	3 050	(48 385)
Capitaux propres	107 440	155 976	217 416	167 240	85 956

Exercices clos au 31 décembre					
(en milliers d'euros)	2021	2020	2019	2018	2017
Revenus des accords de collaboration et de licence	12 112	56 155	68 974	79 892	32 631
Financements publics de dépense et de recherche	12 591	13 618	16 840	14 060	11 402
Autres revenus (1)	0	678	0	0	0
Produits d'exploitation	24 703	70 451	85 814	93 953	44 033

(1) Les soldes au 31 décembre 2021 tiennent compte du retraitement lié aux activités abandonnées. Cf. Note 17 des comptes consolidés au 31 décembre 2021.

Toutefois, ces indicateurs de performance financière ne reflètent pas, à eux seuls, la performance de la Société sur les cinq derniers exercices. En effet, la performance d'une société de biotechnologie à ce stade de développement ne réside pas dans des agrégats financiers. La Société est structurellement déficitaire aujourd'hui et le calcul de celui-ci dépend d'un chiffre d'affaires qui ne résulte non pas de la vente de médicaments mais de l'étalement comptable de paiements d'étapes reçus de ses partenaires. L'avancée du portefeuille de candidats-médicaments de la Société semble être un indicateur de performance plus adéquat.

Ainsi, au 31 décembre 2016, le portefeuille de candidats-médicaments de la Société était constitué de :

- Lirilumab (licencié à Bristol-Myers Squibb), en Phase 2 ;
- Monalizumab (en co-développement avec AstraZeneca) en Phase 1/2 dans plusieurs essais cliniques ; et
- D'autres candidats-médicaments au stade préclinique ou de recherche fondamentale.

En comparaison, au 31 décembre 2021, le portefeuille de médicaments et de candidats-médicaments de la Société était ainsi constitué :

- Monalizumab (en co-développement avec AstraZeneca), qui fait l'objet d'un essai de Phase 3, INTERLINK-1, dans le cancer de la tête et du cou ainsi que de plusieurs essais de Phase 2 ;
- Lacutamab, qui fait l'objet d'un essai clinique de Phase 2 dont un bras à visée d'enregistrement dans le lymphome T cutané ainsi que de deux essais, un de Phase 2 et un de Phase 1b dans le lymphome T périphérique.
- IPH5401, qui fait l'objet d'un essai clinique de Phase 2 dans la pemphigoïde bulleuse, une indication inflammatoire ;
- IPH5201 (en partenariat avec AstraZeneca) qui fait l'objet d'un essai clinique de Phase 1 dans différentes tumeurs solides ;
- IPH5301, qui fait l'objet d'un essai clinique de Phase 1 dans différentes tumeurs solides ;
- IPH6101 (en partenariat avec Sanofi) dont l'essai clinique de Phase 1 dans la LAM et le SMD-HR a démarré au dernier trimestre 2021 ; et
- Sept candidats-médicaments au stade préclinique.

De plus, à fin 2014, la Société avait accordé une licence exclusive de lirilumab à Bristol-Myers Squibb en 2011, pour un montant de 35,3 millions de dollars à la signature et des paiements d'étapes supplémentaires pouvant atteindre 430 millions de dollars, ainsi que des redevances à deux chiffres sur les ventes nettes.

À fin 2021, la Société avait plusieurs autres partenariats en cours, notamment avec AstraZeneca et Sanofi, signés en 2015, 2016 et 2018, pour des montants cumulés de près de 5,4 milliards de dollars associés à des levées d'option et à l'atteinte d'étapes de développement, réglementaires et commerciales (dont plus de 620 millions d'euros déjà perçus à la signature et pour des levées d'option), ainsi que des redevances sur les ventes et des mécanismes de partage de profits en Europe.

2.2.1.2. Ratios d'équité (vote « ex post » global)

Le tableau ci-dessous présente les ratios entre le niveau de la rémunération des membres du Directoire et la rémunération **moyenne et médiane** sur une base équivalent temps plein des salariés de la Société autres que lesdits membres du Directoire dues au titre de l'exercice 2021.

Les salariés pris en compte pour le calcul des ratios sont les salariés présents durant l'exercice 2021 (y compris les salariés en situation de chômage partiel) à l'exception (i) des apprentis ou titulaires d'un contrat de professionnalisation, (ii) des salariés mis à disposition par une entreprise extérieure, (iii) des salariés expatriés et (iv) des salariés absents plus de la moitié de la période de référence.

Les rémunérations prises en compte pour le calcul des ratios concernent : (i) le salaire de base et la prime d'ancienneté, (ii) les bonus et primes d'objectif liées aux performances individuelles du salariés et (iii) les avantages en nature attribués au titre de l'exercice concerné. Les indemnités de départ de toute nature (précarité, conventionnelle, retraite, licenciement) ainsi que les indemnités compensatrices de congés payés sont exclues des rémunérations prises en compte pour le calcul du ratio.

Les instruments de participation au capital ne sont pas pris en compte dans la rémunération (seule la rémunération en numéraire est prise en compte).

Ratios entre le niveau de la rémunération des membres du Directoire et la rémunération moyenne sur une base équivalent temps plein des salariés de la Société autres que les mandataires sociaux :

Membre du Directoire ou Président du CS	2017	2018	2019	2020	2021
Yannis Morel	4,8	4,5	4,7	5,4	4,9
Mondher Mahjoubi	9,0	10,4	12,6	13,5	10,5
Laure-Hélène Mercier ⁽¹⁾	N/A	N/A	3,4	5,0	N/A
Hervé Brailly ⁽²⁾	2,8	2,5	1,7	1,8	1,8

(1) Membre du Directoire jusqu'au 16 février 2021

(2) En tant que Président du Conseil de surveillance depuis 2017

Ratios entre le niveau de la rémunération des membres du Directoire et la rémunération médiane sur une base équivalent temps plein des salariés de la Société autres que les mandataires sociaux :

Membre du Directoire ou Président du CS	2017	2018	2019	2020	2021
Yannis Morel	6,4	5,8	6,1	6,9	6,1
Mondher Mahjoubi	12,0	13,3	16,5	17,3	13,0
Laure-Hélène Mercier ⁽¹⁾	N/A	N/A	4,4	6,4	N/A
Hervé Brailly ⁽²⁾	3,7	3,3	2,2	2,3	2,2

(1) Membre du Directoire jusqu'au 16 février 2021

(2) En tant que Président du Conseil de surveillance depuis 2017

On observe une évolution des effectifs de la Société de 14,4% entre 2017 et 2021, ainsi qu'une évolution du salaire moyen de 5,6% et médian de 13,1%. L'évolution des salaires moyens et médians est liée à une augmentation des recrutements de salariés ayant une expérience significative et de fortes responsabilités.

2.2.1.3. Proportion relative des différents constituant la rémunération perçue (ou attribuée pour les AGA) des membres du Directoire pour l'exercice 2021

Membre	Rémunération fixe	Bonus Annuel (en numéraire)	AGA Bonus (cash) - Cours au 31/12/21, soit 4,45€	AGA de Performance (valeur au 31/12/21 soit 2,22€ par AGA Perf 2021)
Mondher Mahjoubi	31,97 %	19,18 %	18,65 %	30,20 %
Yannis Morel	37,97 %	12,15 %	14,77 %	35,12 %

2.2.1.4. Montant de la rémunération variable fixe et variable annuelle à verser à chacun des membres du Directoire au titre de l'exercice 2021

La rémunération variable annuelle (en numéraire ou en AGA Bonus) sera soumise à l'approbation des actionnaires lors de la prochaine Assemblée générale du 20 mai 2022 statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021 et ne pourra être mise en œuvre qu'après avoir recueilli le vote favorable de la majorité simple des actionnaires présents ou représentés.

	Rémunération fixe	% de variable sur la rémunération fixe	% d'atteinte des critères de performance	Total variable annuel 2021	Variable 2021 versé en numéraire (1)	Variable 2021 versé en AGA Bonus (2)
Mondher Mahjoubi	470 000,00 €	60 %	150,00 %	423 000,00 €	282 000,00 €	274 204,55 €
Yannis Morel	240 000,00 €	40 %	130,00 %	124 800,00 €	76 800,00 €	93 343,20 €

(1) Les membres du Directoire ayant tous opté pour le paiement de 50% de leur rémunération variable annuelle en AGA Bonus, 50% de cette somme leur sera versée en numéraire (voir 2.1.1.4).

(2) En juillet 2022, le Directoire constatera l'acquisition définitive de 61 619 AGA Bonus correspondant à 50% de la rémunération variable annuelle de Mondher Mahjoubi, augmentée d'une prime de 50%. Au 31 décembre 2021, ces AGA Bonus étaient valorisées à 274 204,55€ (cours 4,45€ par action au 31 décembre 2021).

(3) En juillet 2022, le Directoire constatera l'acquisition définitive de 20 976 AGA Bonus correspondant à 50% de la rémunération variable annuelle de Yannis Morel, augmentée d'une prime de 50%. Au 31 décembre 2021, ces AGA Bonus étaient valorisées à 93 343,20€ (cours 4,45€ par action au 31 décembre 2021).

2.2.1.5. Détail de l'application des critères de performance pour la rémunération variable annuelle

Les tableaux ci-dessous présentent les objectifs annuels des membres du Directoire et leur pondération ainsi que le pourcentage d'atteinte de chaque objectif, tel qu'évalué par le Conseil de surveillance du 26 janvier 2022, sur recommandation du Comité des Rémunérations et des Nominations du 14 janvier 2022.

Les objectifs individuels annuels des membres du Directoire avaient été présentés par le rapport Say on Pay « ex ante » 2021 et approuvés par l'Assemblée Générale du 28 mai 2021.

Pour rappel, les critères de performance individuels annuels sont divisés, pour chaque membre du Directoire, en sous-critères affectés d'un pourcentage d'atteinte.

Le détail des cibles de chaque critère et sous-critères ainsi que le détail de leur évaluation ne peuvent être entièrement divulgués pour des raisons de confidentialité.

• **Mondher Mahjoubi : atteinte des objectifs en 2021**

Mondher Mahjoubi				
Critère	Pondération	Atteinte	Critère d'évaluation	Evaluation
Excellence scientifique				
Avancement du portefeuille clinique	25 %	25 %	Atteinte des objectifs cliniques tels que définis par le plan stratégique pour Lacutamab	Présentation de données cliniques sur Tellomak montrant une activité clinique dans le MF lors du congrès de Lugano en juin 2021
Avancement du portefeuille pré-clinique	25 %	27,5 %	Atteinte des objectifs cliniques tels que définis par le plan stratégique sur les NKCE	Sélection d'un candidat médicament, SAR443579/IPH6101, par Sanofi et entré en Phase 1 en décembre 2021. Présentation de nouvelles données sur les NKCE.
Finances				
Niveau de trésorerie	20 %	20,0 %	Objectifs de maintien d'un niveau de trésorerie prédéfini	Objectif atteint
Business Development				
Politique de partenariat	25 %	12,5 %	Plusieurs objectifs de collaboration identifiés	Objectif partiellement atteint
Ressources Humaines				
Préparation de l'organisation au développement de la Société	5 %	5 %	Plusieurs objectifs organisationnels, de recrutement et d'adaptation au changement	Objectif atteint (changement organisationnel notamment)
TOTAL	100 %	90,0 %		
Surperformance	60 %	150,0 %		

Le Conseil de surveillance du 26 janvier 2022, sur recommandation du Comité des rémunérations et des nominations du 14 janvier 2022, a constaté une surperformance concernant les objectifs corporate communs des membres du Directoire (possibilité prévue par le paragraphe 2.1.1.4 du Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise 2020 - p.356) et résultant notamment (i) des résultats de monalizumab dans l'essai COAST et (ii) de la redéfinition de la stratégie de la Société ayant donné lieu à des réorganisations internes menées en quelques mois et avec succès.

Ainsi, le Conseil de surveillance a décidé de porter le total d'atteinte des objectifs corporate communs à 150%.

• **Yannis Morel : atteinte des objectifs en 2021**

Ainsi qu'indiqué dans le Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise 2020 (2.1.1.4), les objectifs 2021 de Yannis Morel sont composés :

- à hauteur de 60% des objectifs corporate communs (identiques à ceux de Mondher Mahjoubi); et
- à hauteur de 40% d'objectifs spécifiques

Yannis Morel				
Critère	Pondération	Atteinte	Critère d'évaluation	Evaluation
Critères Spécifiques - Global Portfolio Strategy et Business Development				
Politique de partenariat	15 %	15,0 %	– Préparation de partenariats	Objectif atteint
Avancement du portefeuille clinique	15 %	15,0 %	Atteinte d'objectifs de développement cliniques pour lacutamab et monalizumab	Lacutamab : présentation de données cliniques sur Tellomak montrant une activité clinique dans le MF lors du congrès de ICML en juin 2021 Monalizumab : données COAST présentées lors du congrès de l'ESMO en septembre 2021 et publication de données à l'ESMO-IO
Renforcement des talents	10 %	10 %	Intégration de nouveaux talents au sein de l'équipe Business Development	Objectif atteint
Total Critères spécifiques	100 %	40 %		
Total critères corporate communs	150 %	90 %		
TOTAL	100 %	130 %		

2.2.1.6. Motivation long-terme – Attribution gratuite d'actions de performance

Les AGA de Performance¹⁰ consistent en l'attribution d'actions gratuites, dans le cadre des articles L. 225-197-1 et L.22-10-60 et suivants du Code de commerce, dont l'acquisition définitive, à l'issue d'une période de trois ans, est soumise à une condition de présence et à des conditions de performance.

Les conditions de performance des AGA de Performance 2021 sont basées sur l'évolution du cours de bourse de la Société et bénéficient de trois conditions internes.

Le niveau de réalisation de la **condition portant sur le cours de bourse** de la Société sera déterminé en fonction de la performance relative de l'action Innate Pharma.

Le terme « **Cours Final** » signifie la plus haute moyenne des cours de clôture de l'action Innate Pharma sur Euronext Paris sur une période de soixante séances de bourse consécutives, calculée à tout moment au cours des douze mois précédant l'acquisition définitive des AGA de Performance 2021.

Le terme « **Cours Initial** » signifie la moyenne des cours de clôture de l'action Innate Pharma sur Euronext Paris des soixante dernières séances de bourse ayant précédé l'Assemblée Générale du 28 mai 2021, soit 3,58 euros.

Le pourcentage des AGA de Performance 2021 attribuées qui seront acquises sera déterminé comme suit :

- (a) 0% si le Cours Final est inférieur au Cours Initial ;
- (b) Entre 0 et 100% linéairement si le Cours Final est compris entre le Cours Initial et deux fois le Cours Initial ;
- (c) 100% si le Cours Final est supérieur ou égal à deux fois le Cours Initial.

¹⁰ L'Annexe C du présent Rapport présente l'ensemble des instruments de participation au capital en vigueur ainsi que leurs principales caractéristiques.

Les conditions internes seront réputées réalisées si, sur la période d'acquisition des AGA de Performance 2021 prenant fin le 31 décembre 2024 :

- Une analyse intérimaire démontre un seuil prédéfini d'activité clinique dans l'étude INTERLINK-1 (étude de Phase 3 évaluant monalizumab en combinaison avec cetuximab chez des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou et préalablement traités par une chimiothérapie à base de sels de platine ainsi qu'une immunothérapie anti PD-(L)1) ou un accord de collaboration ou de licence est conclu (la « **Condition Interne 1** ») ; et/ou
- Obtention de résultats de Phase 2 positifs concernant un produit du portefeuille de la Société (la « **Condition Interne 2** ») ; et/ou
- Le démarrage d'un premier essai clinique concernant un produit du portefeuille de la Société (la « **Condition Interne 3** »).

Condition 1 : analyse intérimaire INTERLINK-1	-	✓	-	-	✓	✓	-	✓
Condition 2 : Phase 2 positive	-	-	✓	-	✓	-	✓	✓
Condition 3 : nouvel essai clinique	-	-	-	✓	-	✓	✓	✓
% Acquisition AGA Performance en fonction des critères internes (1)	0%	30 %	30 %	20 %	60 %	50 %	50 %	80 %

(1) Les pourcentages d'AGA de Performance restantes pourront être acquises conformément à la condition portant sur le cours de bourse visée ci-avant

Dans l'hypothèse où, entre la date de définition du Cours Initial et la date de définition du Cours Final, un des Indices de Référence (tel que ce terme est défini ci-après), enregistrait une Variation Substantielle (tel que ce terme est défini ci-après), alors le Directoire de la Société aura la possibilité d'ajuster le Cours Initial et/ou le Cours Final de manière à neutraliser l'impact extérieur d'une telle Variation Substantielle. Le Directoire devra, dans cette hypothèse, nommer un cabinet d'expertise financière reconnu, avec la mission de l'assister dans la détermination de ces ajustements. Les termes « Indices de Référence » signifient les indices boursiers SBF 120, CAC 40, Next Biotech et NBI (NASDAQ Biotechnology Index). Dans la mesure où l'un de ces indices viendrait à n'être plus disponible, le Directoire pourra déterminer un indice de remplacement. Le terme « Variation Substantielle » signifie l'un ou l'autre des événements suivants pour l'indice concerné : la moyenne des valeurs de clôture de l'indice prises sur les soixante séances de bourse consécutives précédant la date d'acquisition définitive des AGA de Performance est inférieure ou égale à 90 % de la moyenne des valeurs de clôture de l'indice sur la période de soixante séances de bourse consécutives précédant la date de l'Assemblée Générale du 28 mai 2021 ; la moyenne des valeurs de clôture de l'indice prises sur une période de soixante séances de bourse consécutives incluse entre la date de l'Assemblée Générale du 28 mai 2021 et la date d'acquisition définitive des AGA de performance est inférieure ou égale à 80% de la moyenne des valeurs de clôture de l'indice prises sur une période antérieure de soixante séances de bourse consécutives incluse entre la date de l'Assemblée Générale du 28 mai 2021 et la date d'acquisition définitive des AGA de Performance

Le tableau ci-dessous présente cette attribution, décidée par le Directoire du 1^{er} octobre 2021, après autorisation du Conseil de surveillance du 28 mai 2021, sur recommandation du Comité des rémunérations et des nominations du même jour :

Membres du Directoire	Nombre d'AGA de Performance 2021 attribuées	% de dilution maximal(1)	Valeur totale en (€)
Mondher Mahjoubi	200 000	0,25 %	444 000 €
Yannis Morel	100 000	0,13 %	222 000 €

(1) Sur la base du nombre d'actions composant le capital non dilué au 31 décembre 2021, soit 79 542 627 actions ordinaires

(2) Sur la base de la valorisation effectuée par un cabinet financier indépendant au 31 décembre 2021 en valorisant une AGA de Performance 2021 à 2,22€.

• **Synthèse des instruments donnant accès au capital détenus par les membres du Directoire et le Président du Conseil de surveillance**

Le tableau ci-dessous synthétise l'équivalent en actions des instruments participatifs détenus par les membres du Directoire et le Président du Conseil de surveillance à la date du 31 décembre 2021 :

	BSAAR	BSA	AGAP Dirigeants 2016(2)		AGA Bonus Dirigeants 2021 (3)	AGA de Performance 2019	AGA de Performance 2020	AGA de Performance 2021	TOTAL (4)	% de dilution maximal (1)
Hervé Brailly	150 000	0	65 000	(5)	0	0	0	0	215 000	0,25 %
Mondher Mahjoubi	0	-	333 000	(6)	61 619	100 000	300 000	200 000	994 619	1,17 %
Yannis Morel	88 000	-	58 500	(7)	20 976	50 000	100 000	100 000	417 476	0,49 %
Total	238 000	0	456 500		82 595	150 000	400 000	300 000	1 627 095	1,91 %

(1) Sur la base du nombre d'actions composant le capital au 31 décembre 2021, entièrement dilué (c'est-à-dire en prenant comme hypothèse que les AGAP ont été entièrement converties (1 AGAP 2016-1 (Hervé Brailly et Yannis Morel) = 130 actions ordinaires, 1 AGAP 2016-2 (Mondher Mahjoubi) = 111 actions ordinaires)

(2) En nombre d'actions en cas de conversion maximale (130 actions ordinaires pour les AGAP 2016-1 et 111 actions ordinaires pour les AGAP 2016-2)

(3) Dont l'acquisition définitive sera constatée en juillet 2022

(4) En actions ordinaires, en cas de conversion maximale des AGAP 2016

(5) 500 AGAP 2016-1 convertibles en un nombre maximum de 65 000 actions ordinaires

(6) 3 000 AGAP 2016-2 convertibles un nombre maximum de 333 000 actions ordinaires

(7) 450 AGAP 2016-1 convertibles un nombre maximum de 58 500 actions ordinaires

- **Synthèse des instruments donnant accès au capital devenus disponibles au cours de l'exercice 2021 pour les membres du Directoire et du Conseil de surveillance**

Le tableau ci-dessous synthétise les actions gratuites définitivement acquises ou devenues cessibles au cours de l'exercice 2021 et attribuées aux membres du Directoire et du Conseil de surveillance :

	Date de la décision du Directoire ayant constaté l'acquisition définitive	Nombre d'actions devenues disponibles
Mondher Mahjoubi	22 juillet 2021	21 910 AGA Bonus 2020 (1)
Yannis Morel		7 283 AGA Bonus 2020 (1)
Mondher Mahjoubi	3 janvier 2022	38 500 AGA de Performance 2018 (2)
Yannis Morel		27 500 AGA de Performance 2018 (2)

(1) Constatation par le Directoire du 22 juillet 2021 de l'acquisition définitive des AGA Bonus 2021 qui deviendront cessibles le 13 juillet 2022

(2) Constatation par le Directoire du 3 janvier 2022 de l'acquisition définitive de 55% des AGA de Performance 2018 en fonction de l'atteinte des critères de performance (Voir annexe C)

2.2.1.7. Prime exceptionnelle

Aucune prime exceptionnelle n'a été attribuée aux membres du Directoire au titre de l'exercice 2021.

2.2.1.8. Rémunération des membres du Conseil de surveillance

L'Assemblée générale ordinaire du 28 mai 2021 a voté un montant global de rémunérations de 260 000 €. Ce montant est réparti entre les membres du Conseil de surveillance selon une grille liée à leur taux de participation aux réunions et à leur responsabilité dans les différents comités.

Le tableau ci-dessous présente l'assiduité des membres du Conseil de surveillance au cours de l'exercice 2021 :

	Conseil de surveillance	Comité d'audit	Comité des rémunérations et des nominations	Comité des Transactions	% de présence
Hervé Brailly	100% (8/8)		100% (8/8)		100%
Irina Staatz-Granzer	100% (8/8)	83,33% (4/6)		100% (3/3)	88%
Pascale Boissel	100% (8/8)	100% (6/6)			100%
Novo Nordisk A/S (Marcus Schindler)	100% (3/3)				100%
Bpifrance Participations (Olivier Martinez)	87.5% (7/8)	100% (3/3)			90%
Patrick Langlois	100% (8/8)	100% (6/6)	100% (8/8)		100%
Véronique Chabernaud	100% (8/8)		100% (8/8)		100%
Jean-Yves Blay	87.5% (7/8)		100% (8/8)		94%
Gilles Brisson	100% (8/8)			100% (3/3)	100%

Compte-tenu de ces éléments, et sur la base de la grille de répartition en vigueur au cours de l'exercice 2021, la Société a versé des rémunérations aux membres indépendants du Conseil de surveillance au titre de l'exercice 2021 à hauteur de 238 200€, répartis comme suit (en euros) :

Bénéficiaires	Part fixe	Part variable	Total
Gilles Brisson	15 000 €	19 900 €	34 900 €
Irina Staatz	15 000 €	25 100 €	40 100 €
Patrick Langlois	15 000 €	50 400 €	65 400 €
Véronique Chabernaud	15 000 €	44 000 €	59 000 €
Jean-Yves Blay	€0	€0	€0
Pascale Boissel	15 000 €	23 800 €	38 800 €
Total :	75 000 €	163 200 €	238 200 €

2.2.1.9. Rémunération fixe du Président du Conseil de Surveillance

Au titre de l'exercice 2021, Hervé Brailly a perçu une rémunération fixe au titre de l'article L.22-10-25 du Code de commerce d'un montant de 100 000€.

2.2.1.10. Bons de souscription d'actions nouvelles (BSA)

- **Bons de souscription d'actions nouvelles détenus par les membres du Conseil de surveillance**

Le tableau ci-dessous synthétise l'équivalent en actions des BSA en circulation détenus par les membres du Conseil de surveillance au 31 décembre 2021 :

Membres du Conseil de surveillance	BSA en circulation (2)	% dilution(1)
Hervé Brailly	0	0%
Gilles Brisson	25 000	0,03%
Patrick Langlois	7 000	0,01%
Irina Staatz Granzer	20 000	0%
Véronique Chabernaud	24 200	0,03%
Bpifrance Participations	0	0,00%
Jean-Yves Blay	0	0%
Pascale Boissel	0	0,00%
TOTAL	76 200	0,10 %

(1) Sur la base du nombre d'actions composant le capital au 31 décembre 2021, non dilué.

(2) Les membres non indépendants du Conseil de surveillance n'étaient pas éligibles à l'attribution de BSA.

Les membres indépendants du Conseil de surveillance ne détiennent aucun autre instrument de participation au capital de la Société.

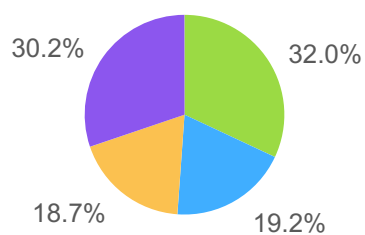
2.2.1.11. Conclusion

Au terme de la présentation ci-dessus, le Conseil de Surveillance estime avoir correctement mis en œuvre que la politique de rémunération de l'exercice 2021, conformément à la politique de "Say on Pay ex ante" votée lors de l'Assemblée générale du 28 mai 2021.

2.2.2. Éléments de rémunération des Président et membres du Directoire et du Président du Conseil de surveillance pour l'exercice 2021 (vote « ex post » individuel)

2.2.2.1. Mondher Mahjoubi

MONDHER MAHJOUBI



Le tableau ci-dessous présente l'ensemble des éléments composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés(1) ou attribués au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2021 à Mondher Mahjoubi, Président du Directoire

Eléments de la rémunération versés ou attribués au cours de l'exercice clos le 31/12/2021 (1)	Montants ou valorisation comptable soumis au vote	Présentation
Rémunération fixe	470 000,00 €	Rémunération brute fixe versée au titre du contrat de mandat.
Rémunération variable annuelle*	282 000,00 €	Le Conseil de surveillance du 26 janvier 2022 sur recommandation du Comité des Rémunérations du 14 janvier 2022 a fixé l'atteinte des objectifs individuels de Mondher Mahjoubi à 150% (voir 2.2.1.5).
Attribution gratuite d'actions (remplaçant une partie du paiement en numéraire de la rémunération variable annuelle)*(2 et 3)	274 204,55 €	Mondher Mahjoubi a opté pour le paiement de 50% de sa rémunération variable annuelle en actions gratuites, majoré d'une prime de 50%.
Instruments de participation versés au titre de la rémunération variable pluriannuelle (4)	444 000,00 €	Le Directoire du 1 octobre 2021, sur délégation du Conseil de surveillance a décidé d'attribuer 200 000 AGA de Performance 2021 à Mahjoubi Mondher.
Avantages de toute nature	21 242,55 €	Correspondant aux montants versés au titre de l'« article 83 », à l'assurance GSC et au véhicule de fonction.

Conformément à l'article L. 22-10-34 du Code de commerce, les éléments marqués par une * (éléments variables ou exceptionnels) ne seront versés qu'après avoir recueilli le vote favorable de la majorité simple des actionnaires présents ou représentés

(2) Le nombre d'AGA Bonus attribué par le Directoire du 22 juillet 2021 sous réserve de l'atteinte des objectifs, a été calculé selon la moyenne pondérée des 45 derniers cours de bourse précédant l'Assemblée Générale mixte du 28 mai 2021, soit 3,43€ par action ordinaire de la Société. Sur la base de l'atteinte de 150% de ses objectifs, Mondher Mahjoubi bénéficie de 61.619 actions. Ces 61.619 actions gratuites sont évaluées à 274,204.55 € sur la base du cours de l'action au 31 décembre 2021, soit 4,45 € par action ordinaire.

(3) AGA Bonus valorisées au cours de bourse au 31 décembre 2021 soit 4,45€ par action ordinaire

(4) Attribution par le Directoire du 1er octobre 2021 de 200 000 AGA de Performance 2021 au titre de la rémunération variable, valorisées par un cabinet financier indépendant à 2,22 € par AGA de Performance 2021 au 31 décembre 2021.

2.2.2.2. Yannis Morel

YANNIS MOREL



Le tableau ci-dessous présente l'ensemble des éléments composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés⁽¹⁾ ou attribués au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2021 à Yannis Morel, membre du Directoire, Vice-Président Exécutif Stratégie Produits & Business Development

Éléments de la rémunération versés ou attribués au cours de l'exercice clos le 31/12/2021 (1)	Montants ou valorisation comptable soumis au vote	Présentation
Rémunération fixe	240 000,00 €	Rémunération brute fixe versée au titre du contrat de travail
Rémunération variable annuelle*	76 800,00 €	Le Conseil de surveillance du 26 janvier 2022 sur recommandation du Comité des Rémunérations du 14 janvier 2022 a fixé l'atteinte des objectifs individuels de Yannis Morel à 130% (voir 2.2.1.5).
Attribution gratuite d'actions (remplaçant une partie du paiement en numéraire de la rémunération variable annuelle)*(2 et 3)	93 343,20 €	Yannis Morel a opté pour le paiement de 50% de sa rémunération variable annuelle en actions gratuites, majoré d'une prime de 50%.
Instruments de participation versés au titre de la rémunération variable pluriannuelle (4)	222 000,00 €	Le Directoire du 1er octobre 2021, sur délégation du Conseil de surveillance a décidé d'attribuer 100 000 AGA de Performance 2021 à Yannis Morel.

Avantages de toute nature

5 704,77 €

Correspondant aux montants versés au titre de l'« article 83 » et au véhicule de fonction.

(1) Conformément à l'article L. 22-10-34 du Code de commerce, les éléments marqués par une * (éléments variables ou exceptionnels) ne seront versés qu'après avoir recueilli le vote favorable de la majorité simple des actionnaires présents ou représentés

(2) Le nombre d'AGA Bonus attribué par le Directoire du 22 juillet 2021 sous réserve de l'atteinte des objectifs, a été calculé selon la moyenne pondérée des 45 derniers cours de bourse précédant l'Assemblée Générale mixte du 28 mai 2021, soit 3,43€ par action ordinaire de la Société. Sur la base de l'atteinte de 130% de ses objectifs, Yannis Morel bénéficie de 20 976 actions. Ces 20 976 actions gratuites sont évaluées à 93,343.20€ sur la base du cours de l'action au 31 décembre 2021, soit 4,45 € par action ordinaire.

(3) AGA Bonus valorisées au cours de bourse au 31 décembre 2021 soit 4,45€ par action ordinaire.

(4) Attribution par le Directoire du 1er octobre 2021 de 100 000 AGA de Performance 2021 au titre de la rémunération variable, valorisées par un cabinet financier indépendant à 2,22 € par AGA de Performance 2021 au 31 décembre 2021.

2.2.2.3. Hervé Brailly

Le tableau ci-dessous présente l'ensemble des éléments composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2021 à Hervé Brailly, Président du Conseil de surveillance ⁽¹⁾

Éléments de la rémunération versés ou attribués au cours de l'exercice clos le 31/12/2021	Montants ou valorisation comptable soumis au vote	Présentation
Rémunération fixe	100 000€	Rémunération spécifique versée au titre de l'article L. 22-10-25 du Code de commerce (voir 2.2.1.9).

(1) Le Président du Conseil de surveillance ne perçoit pas de rémunération variable

Observations du Conseil de surveillance

En application des dispositions de l'article L. 225-68 du Code de commerce, le Conseil de surveillance précise qu'il n'a pas d'observation particulière sur le rapport de gestion du Directoire ni sur les comptes de l'exercice écoulé.

Annexe A – Liste sur les conventions réglementées

I. Conventions conclues au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021

1. Contrat-cadre, commande de services et contrat de cession d'équipements conclus avec la société Mi-mAbs

Le 29 janvier 2021, le Conseil de surveillance de la Société a approuvé la conclusion d'un contrat-cadre et d'une commande de prestation de services (Work plan – order for services) avec Mi-mAbs, société dont M. Hervé Brailly, président du Conseil de surveillance, était membre du Comité stratégique au moment de sa création.

Le contrat-cadre a pour objet de préciser les principales conditions auxquelles Mi-mAbs fournira des services à Innate. La première commande de service précise les services à fournir à Innate.

Le montant maximal des sommes versées par Innate Pharma à Mi-mAbs au titre du contrat cadre de prestations de services est plafonné à 600 000 euros. Le montant de la première commande de prestation de service est de 352 000 euros.

Cette convention a été conclue le 2 février 2021, avec effet rétroactif au 1er janvier 2021, pour une durée d'un an, jusqu'au 31 décembre 2021.

Le 6 août 2021, une convention a été signée avec Mi-mAbs pour la cession d'équipements d'Innate Pharma à MimAbs à leurs valeurs résiduelles, à savoir pour un montant total de 1281€ HT. Cette convention a été ratifiée par le Conseil de Surveillance du 17 décembre 2021. Cette convention a pour effet de permettre à Innate Pharma de céder des équipements à Mi-mAbs, ce dernier ayant manifesté son intérêt auprès d'INNATE pour l'acquisition desdits équipements.

Le 17 décembre 2021, deux avenants ont été signés avec Mi-mAbs, le premier modifiant le plan de travail, ce qui a généré un avoir de 3 578,40€ au bénéfice d'Innate Pharma, le second renouvelant le contrat cadre pour un an. Ces deux avenants précédemment cités, ont été ratifiés par le Conseil de Surveillance du 26 janvier 2022, bien que n'étant plus des conventions réglementées, M. Hervé Brailly n'étant plus membre du Comité stratégique de MimAbs depuis décembre 2021, mais actionnaire à hauteur de 15%.

Motif justifiant de l'intérêt de la convention : Cette convention a pour effet de permettre à Innate Pharma de bénéficier des services de Mi-mAbs dans le cadre de la génération d'anticorps monoclonaux, la production d'anticorps monoclonaux ou d'anticorps conjugués, ou de la caractérisation pharmacologique in vitro ou in vivo de potentiels candidats médicaments appartenant à Innate Pharma.

2. Avenant à la convention de recherche biomédicale avec le Centre Léon Bérard

Innate Pharma et le Centre Léon Bérard ont conclu une Convention de Recherche Biomédicale le 11 janvier 2016 (la « Convention ») pour la réalisation de la recherche biomédicale IPH2201-203 intitulée « Essai de phase Ib/II évaluant IPH2201 en association au cetuximab chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou HPV positif (+) et HPV négatif (-) en rechute ou métastatique ».

A la date de signature, la Convention n'était pas une convention réglementée, M. Jean-Yves Blay, Directeur Général du Centre Léon Bérard, n'étant pas membre du Conseil de surveillance.

Conformément à l'autorisation du Conseil de surveillance du 17 décembre 2021, un avenant n°1 a été signé le 9 mars 2022 afin de prendre en compte les évolutions dans la réalisation de l'Étude et les ajustements budgétaires, appliqués en conséquence.

Motif justifiant de l'intérêt de la convention : l'avenant n°1 entérine la modification de la durée de l'Étude et modifie en conséquence les coûts spécifiques de fonctionnement répercutés par le Centre Léon Bérard pour répondre aux changements demandés et le budget prévisionnel de l'Étude.

II. Conventions conclues au cours d'exercices antérieurs et dont l'exécution s'est poursuivie pendant l'exercice clos le 31 décembre 2021

1. Convention conclue avec Jean-Yves Blay en qualité de membre du Conseil de Surveillance

Conformément à l'autorisation du Conseil de surveillance du 22 mai 2019, le 7 septembre 2020, le Conseil de Surveillance a autorisé la conclusion d'un contrat de mission spécifique, en application de l'article L.225-84 du Code de commerce, entre Innate Pharma et Jean-Yves Blay à qui mission a été donnée d'effectuer des services de consultation auprès du Strategic Advisory Board de la Société.

Cette mission a débuté le 1er septembre 2020 et a pris fin le 30 juin 2021. Elle n'a pas été renouvelée.

Monsieur Jean Yves Blay pouvait recevoir, au titre de cette convention, une rémunération au taux horaire de 250€ hors TVA, dont le total ne pouvait en aucun cas excéder 10 000€ pendant la durée de la Convention.

Cette convention n'a produit aucun effet au titre de l'exercice 2021.

Motif justifiant de l'intérêt de la convention : Monsieur Jean Yves Blay a vocation à apporter son expertise médicale au cours de ses échanges avec le Strategic Advisory Board et à effectuer des rapports auprès du Conseil de Surveillance à raison d'au moins une fois par an.

2. Convention promoteur tiers conclue avec le Centre Léon Bérard

Le 11 mai 2020, le Conseil de Surveillance de la Société a approuvé la conclusion d'une convention promoteurs tiers avec le Centre Léon Bérard dont Jean-Yves Blay, membre du Conseil de Surveillance, est le directeur.

Cette convention a pour objet la participation à une étude contrôlée, randomisée, qui explorera monalizumab (IPH2201) et avdoralimab (IPH5401), parmi d'autres bras de traitement, afin d'étudier leur efficacité potentielle, comparée au standard de traitement, contre le COVID-19 chez les patients atteints de cancer et présentant une pneumonie. Cette étude est sponsorisée par le Centre Léon Bérard de Lyon.

Aux termes de cette convention, la Société s'est engagée à fournir gratuitement ses produits monalizumab (IPH2201) et avdoralimab (IPH5401) ainsi qu'une contribution financière d'un montant de 366 667€ au financement de l'étude.

En conséquence de la signature des contrats de financement avec Bpifrance Financement (voir point 3 ci-dessous), le Conseil de Surveillance réuni le 22 juillet 2020 a autorisé la signature d'un avenant à la convention promoteur tiers avec le Centre Léon Bérard.

Cette convention a pris fin en juillet 2021, l'essai clinique n'ayant pas atteint ses objectifs principaux. Il n'y aura pas de contribution financière à verser au titre de cette convention.

Motif justifiant de l'intérêt de la convention : Permettre à Innate Pharma de participer à l'étude initiée par le Centre Léon Bérard et ainsi obtenir de nouveaux résultats sur ses produits monalizumab (IPH2201) et avdoralimab (IPH5401).

3. Convention conclue avec Bpifrance Financement en qualité de membre du Conseil de surveillance, représentée par Mme Mailys Ferrere⁷

Contrat cadre et contrat bénéficiaire de financement avec Bpifrance Financement dans le cadre de l'aide au projet de recherche et développement structurant pour la compétitivité du 22 juillet 2020.

Dans le contexte de la pandémie COVID-19, le gouvernement français a lancé un appel à projets de recherche et développement collaboratifs visant à développer des solutions thérapeutiques à visée préventive ou curative contre la COVID-19. Les projets sélectionnés sont éligibles à un financement de l'État dans le cadre du

⁷ Mme Mailys Ferrère a été remplacée par M. Oliver Martinez le 30 juin 2021

Programme d'Investissements d'Avenir (PIA) géré par Bpifrance Financement (BPI). Le financement public prend la forme de subventions et d'avances remboursables et prévoit une participation aux bénéfices.

Innate Pharma a été sélectionnée par la BPI pour le financement de ses activités COVID-19 actuelles. Cela a impliqué la signature de deux conventions avec la BPI, le Contrat cadre et le Contrat bénéficiaire.

Le contrat cadre et le contrat bénéficiaire fixent (i) les modalités de versement de l'aide accordée par Bpifrance Financement à Innate Pharma et ses partenaires impliqués dans le projet « FORCE » (Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille et Centre Léon Bérard) ainsi que (ii) les modalités des retours financiers dus par les bénéficiaires de l'aide à Bpifrance Financement. Le projet « FORCE » comprend l'étude de recherche translationnelle EXPLORE COVID-19 avec l'AP-HM et les deux essais cliniques de Phase II, FORCE avec l'AP-HM et ImmunONCOVID-20 avec le Centre Léon Bérard.

Le financement s'élève à un total de 6 800 000 euros d'aides au bénéfice d'Innate Pharma, décomposées comme suit : 20% sous forme de subvention sans retour à l'Etat et 80% sous forme d'avance remboursable uniquement en cas de succès technique et commercial. La première tranche de 1,7M€ a été versée à la signature du contrat, et les trois tranches restantes seront versées en fonction de l'atteinte de certaines étapes cliniques, notamment liées à l'essai de Phase II FORCE. L'essai a été arrêté au cours de l'année 2021. A cet effet, un produit à recevoir de 785 K€, matérialisant le reste à percevoir au titre de cette convention, a été comptabilisé dans les comptes au 31 décembre 2021.

La convention est conclue pour une durée allant jusqu'au complet remboursement des sommes éventuellement dues à Bpifrance Financement.

L'essai a été arrêté en cours d'année 2021.

Motif justifiant de l'intérêt de la convention : Le développement des activités actuelles d'Innate Pharma dans la COVID-19 a été couvert par le financement octroyé par Bpifrance Financement.

4. Conventions conclues avec Monsieur Mondher Mahjoubi en qualité de Président du Directoire

Un contrat de mandat a été conclu le 31 janvier 2019 pour une durée de trois (3) ans.

Article 83 :

Monsieur Mondher Mahjoubi bénéficie d'un contrat retraite « Article 83 » auprès AG2R La Mondiale au taux de 2,2% de rémunération brute, dont 1,40% à la charge d'Innate Pharma.

Le montant pris en charge par Innate Pharma au titre de l'exercice 2021 s'est élevé à 8300,29 euros.

Véhicule de direction :

Monsieur Mondher Mahjoubi bénéficie d'un contrat de location longue durée d'un véhicule de direction qui a engendré une charge de 2 280 euros au titre de l'exercice 2021.

Engagement de non-concurrence et de non-sollicitation :

Le contrat de mandat conclu le 31 janvier 2019 entre Monsieur Mondher Mahjoubi et Innate Pharma prévoit le versement d'une indemnité forfaitaire égale à deux ans de rémunération fixe et variable en contrepartie de son obligation de non-concurrence et de non-sollicitation payée par fractions mensuelles pendant une durée de 24 mois à compter de la date à laquelle il n'exercera plus ses fonctions de Président du Directoire.

Aucune somme n'a été versée au titre de cette indemnité en 2021.

5. Conventions conclues avec Monsieur Yannis Morel en qualité de membre du Directoire

Rémunération :

Monsieur Yannis Morel a reçu une rémunération fixe annuelle de 240 000 euros au titre de l'exercice 2021.

Monsieur Yannis Morel percevra, au titre de l'année 2021, un bonus individuel de 76 800 euros.

Article 83 :

Monsieur Yannis Morel bénéficie également d'un contrat retraite « Article 83 » auprès de AG2R La Mondiale au taux de 2,2% de rémunération brute, dont 1,40% à la charge de la société Innate Pharma.

Le montant pris en charge par Innate Pharma au titre de l'exercice 2021 s'est élevé à 3904,77 euros.

Véhicule de direction :

Monsieur Yannis Morel bénéficie d'un contrat de location longue durée d'un véhicule de direction qui a engendré une charge de 1 800 euros au titre de l'exercice 2021.

6. Conventions conclues avec Madame Laure-Hélène Mercier en qualité de membre du Directoire

Madame Laure-Hélène Mercier a démissionné de son mandat de membre du Directoire le 16 février 2021.

Rémunération :

Madame Laure-Hélène Mercier a reçu une rémunération fixe 26 666,67 euros au titre de l'exercice 2021 jusqu'au 16 février 2021.

Article 83 :

Madame Laure-Hélène Mercier bénéficie également d'un contrat retraite « Article 83 » auprès de La Mondiale AG2R au taux de 2,2% de rémunération brute, dont 1,40% à la charge de la société Innate Pharma.

Le montant pris en charge par Innate Pharma au titre de l'exercice 2021 et jusqu'au 16 février 2021 s'est élevé à 405,67 euros.

7. Conventions conclues avec Monsieur Hervé Brailly, Madame Irina Staatz-Granzer, Monsieur Jean-Yves Blay, Monsieur Gilles Brisson, Madame Véronique Chabernaud, Madame Pascale Boissel Monsieur Patrick Langlois et Monsieur Olivier Martinez en qualité de membres du Conseil de Surveillance et Monsieur Mondher Mahjoubi et Monsieur Yannis Morel en qualité de membres du Directoire

Dans le cadre du projet d'augmentation de capital de la Société et de cotation de ses actions sur le Nasdaq Global Select Market aux Etats-Unis d'Amérique (Nasdaq), et compte tenu de la nécessité de mettre en place des assurances responsabilité des dirigeants pour les sociétés cotées aux Etats-Unis d'Amérique, le Conseil de Surveillance du 12 septembre 2019 a décidé :

- a. La mise en place d'une police d'assurance couvrant les risques liés à l'introduction en bourse sur le Nasdaq (Police d'Assurance IPO) et l'extension de la police d'assurance pour les sociétés cotées sur le Nasdaq (Police d'Assurance D&O) ; et
- b. La mise en place de conventions d'indemnisation entre la Société, d'une part, et les membres du Conseil de Surveillance et les membres du Directoire, d'autre part.

Ces conventions d'indemnisation prévoient que la Société s'engage à indemniser elle-même les membres du Conseil de Surveillance et du Directoire dans le cas où la Police d'Assurance IPO et la Police d'Assurance D&O ne couvriraient pas les bénéficiaires, pour autant que cela soit autorisé par les lois et la réglementation applicables. Elles sont renouvelées chaque année.

Cet engagement ne s'applique pas aux membres du Conseil de surveillance personnes morales (Bpifrance Participations) mais à leurs représentants personnes physiques.

Motif justifiant de l'intérêt de la convention :

Ces conventions d'indemnisation permettent de mettre en place une couverture adaptée au bénéfice des dirigeants de la Société contre les risques liés à la cotation sur le Nasdaq et de garantir le membre du Conseil de surveillance contre tout paiement lié à la mise en jeu de sa responsabilité personnelle et ainsi attirer et retenir des profils de haut niveau au sein du Conseil de surveillance.

8. Conventions conclues avec Novo Nordisk A/S en qualité d'actionnaire

Contrat de collaboration :

Novo Nordisk A/S et Innate Pharma ont signé le 28 mars 2006 une convention de collaboration et de licence exclusive pour le développement et la commercialisation du produit IPH 2101.

Les parties ont conclu un avenant n°1 le 6 octobre 2008 ayant pour objet principal de donner à Innate Pharma les droits exclusifs de développement et de commercialisation du candidat-médicament IPH 2101.

Un avenant n°2 a été conclu le 6 octobre 2008 ; aux termes de cet avenant, Innate Pharma a abandonné des droits à paiements d'étapes et royalties sur ventes détenus sur IPH 2301 un autre candidat-médicament donné en licence à Novo Nordisk A/S.

Un avenant n°3 du 26 juin 2009 a porté sur des ajustements dans la gestion des brevets.

Un avenant n°4 a été signé le 16 décembre 2010 modifiant le champ de leurs développements respectifs, sans incidence financière.

Un avenant n°5 a été signé le 5 janvier 2011 pour mettre à jour la liste des brevets.

Un avenant n°6 modifiant l'avenant n°1 a été signé le 5 juillet 2011 pour aligner certains termes du contrat avec l'accord conclu entre Bristol-Myers Squibb et Innate Pharma le 6 juillet 2011.

Un avenant n°7 a été signé le 5 février 2014 en vertu duquel Novo Nordisk A/S a cédé à Innate Pharma les droits de développement et de commercialisation du candidat anti-NKG2A pour un montant de 7 millions d'euros se décomposant en 2 millions d'euros versés comptant et 600 000 actions Innate Pharma. Dans le cadre de cet avenant n°7, Innate Pharma s'est engagée à rembourser Novo Nordisk A/S des coûts de maintien annuels d'une licence sous-jacente dus par Novo Nordisk A/S à un tiers.

Un avenant n°8 a été signé le 3 novembre 2016 avec un effet rétroactif au 16 septembre 2016 en vertu duquel Novo Nordisk A/S et Innate Pharma se sont entendus afin d'ajuster les modalités de paiement et d'aligner exactement les obligations de remboursement d'Innate Pharma à Novo Nordisk A/S avec les coûts dus par Novo Nordisk A/S à ce tiers.

Accord de licence :

Novo Nordisk Health Care AG, filiale à 100% de Novo Nordisk A/S, et Innate Pharma ont signé le 9 décembre 2013 un accord de licence par lequel Novo Nordisk Health Care AG accorde à Innate Pharma une licence co-exclusive sur des brevets d'ingénierie de protéines.

Accord conclu avec Novo Nordisk A/S :

Le 24 mars 2016, il a été conclu un accord entre Innate Pharma et Novo Nordisk A/S relatif aux montants dus à Novo Nordisk A/S au titre du contrat conclu avec AstraZeneca en avril 2015. Innate Pharma a ainsi versé à Novo Nordisk A/S un montant de 6,5 millions d'euros. De plus, il est prévu que si AstraZeneca effectue le versement des 100 millions USD prévu au contrat conclu entre Innate Pharma et AstraZeneca en avril 2015 au titre de l'exercice de l'option de licence, Innate Pharma devra alors verser 15 millions USD supplémentaires à Novo Nordisk A/S. Le paiement complémentaire de 15 millions USD à Novo Nordisk A/S a été effectué le 6 février 2019.

Opération d'acquisition de C5aR auprès de Novo Nordisk A/S

Le 2 juin 2017, Innate Pharma a signé un traité d'apport en nature avec la société Novo Nordisk A/S aux termes duquel Novo Nordisk A/S s'est engagée à procéder à un apport en nature d'actions au bénéfice d'Innate Pharma, portant sur la totalité des actions détenues par Novo Nordisk A/S dans une société nommée NN C5aR S.A.S. créée afin de permettre l'acquisition des droits de développement et de commercialisation exclusifs de l'anticorps anti-C5aR par Innate Pharma.

Les termes de l'accord prévoient notamment des paiements d'étape au bénéfice de Novo Nordisk A/S liés à l'atteinte d'objectifs de développement pouvant atteindre 370 millions d'euros et à des redevances assises sur les ventes futures supérieures à 10%.

Par ailleurs, dans le cadre de l'opération décrite ci-dessus les accords suivants ont été poursuivis avec Novo Nordisk A/S :

- a. Un Contrat de Licence en date du 4 juillet 2017 ;
- b. Une lettre d'accompagnement en date du 23 juin 2017 en vertu de laquelle Innate Pharma et Novo Nordisk A/S se sont entendues sur les principes de l'opération et sur la prise en charge par Innate Pharma de certains coûts de conseils externes et des coûts relatifs à la fabrication d'un premier lot ;
- c. Un accord d'indemnisation en date du 13 juillet 2017.

Accord conclu avec Novo Nordisk A/S dans le cadre de l'opération NKG2A :

Dans le cadre de l'opération NKG2A, Innate Pharma a conclu avec Novo Nordisk A/S un accord daté du 8 décembre 2017 afin de régler les conséquences fiscales de cette opération.

Cet accord prévoit qu'Innate Pharma assistera Novo Nordisk A/S auprès de l'administration fiscale française et que Novo Nordisk A/S devra coopérer et fournir tous les documents nécessaires qui seraient requis afin de sécuriser la mise en œuvre du règlement auprès l'administration fiscale française.

Accord de production de matériel conclu avec Novo Nordisk A/S :

Innate Pharma et Novo Nordisk A/S ont conclu, le 13 décembre 2017, un accord aux termes duquel Novo Nordisk A/S a accepté de produire des lots supplémentaires de C5aR pour un montant de 2 462 497 euros.

Conformément à l'autorisation du Conseil de Surveillance en date du 14 septembre 2018, Innate Pharma et Novo Nordisk A/S ont conclu le 19 septembre 2018 un avenant n°1 à l'accord de production de matériel en date du 13 décembre 2007 aux termes duquel Novo Nordisk A/S a accepté de produire des lots supplémentaires de C5aR.

L'avenant n°1 prévoit l'ajustement de la quantité de produits fournie par Novo Nordisk, passant de 4 kg à 6,09 kg, ainsi que la modification du prix payé par Innate Pharma, passant de 2 462 497 euros à 3 218 590,64 euros.

Avenant aux conventions conclues avec Novo Nordisk A/S en qualité de membre du Conseil de surveillance et d'actionnaire

Le 19 mai 2020, le Conseil de surveillance a autorisé la conclusion d'un avenant aux accords signés avec Novo Nordisk A/S (NN) dans le cadre des opérations NKG2A et C5aR. Cet avenant a pour objet le remboursement par Innate Pharma de l'avance consentie par Novo Nordisk A/S, à la suite du versement par les autorités fiscales concernées des montants de remboursements de prélèvements à la source initialement versés. Aux termes de cet avenant, Innate a versé un montant de 588 305 € à Novo Nordisk A/S.

Annexe B – Projets de résolutions

Résolution n° 8 – Approbation des principes généraux de la politique de rémunération des mandataires sociaux pour l'exercice 2022

L'Assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, en application de l'article L. 22-10-26 du Code de commerce, approuve les principes généraux de la politique de rémunération des mandataires sociaux pour l'exercice 2022, tels que détaillés dans la section 2.1 du rapport sur le gouvernement d'entreprise joint au rapport mentionné aux articles L. 225-100 et L. 225-102 du Code de commerce.

Résolution n° 9 – Approbation de la politique de rémunération du Président du Directoire pour l'exercice 2022

L'Assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, en application de l'article L. 22-10-26 du Code de commerce, approuve la politique de rémunération du Président du Directoire pour l'exercice 2022, telle que détaillée au paragraphe 2.1.2.1 du rapport sur le gouvernement d'entreprise joint au rapport mentionné aux articles L. 225-100 et L. 225-102 du Code de commerce.

Résolution n° 10 – Approbation de la politique de rémunération des membres du Directoire (à l'exception du Président du Directoire) pour l'exercice 2022

L'Assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, en application de l'article L. 22-10-26 du Code de commerce, approuve la politique de rémunération des membres du Directoire (à l'exception du Président du Directoire) pour l'exercice 2022, telle que détaillée au paragraphe 2.1.2.2 du rapport sur le gouvernement d'entreprise joint au rapport mentionné aux articles L. 225-100 et L. 225-102 du Code de commerce.

Résolution n° 11 – Approbation de la politique de rémunération du Président du Conseil de surveillance pour l'exercice 2022

L'Assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, en application de l'article L. 22-10-26 du Code de commerce, approuve la politique de rémunération du Président du Conseil de surveillance pour l'exercice 2022, telle que détaillée au paragraphe 2.1.3.1 du rapport sur le gouvernement d'entreprise joint au rapport mentionné aux articles L. 225-100 et L. 225-102 du Code de commerce.

Résolution n° 12 – Approbation de la politique de rémunération des membres du Conseil de surveillance (à l'exception du Président du Conseil de surveillance) pour l'exercice 2022

L'Assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, en application de l'article L. 22-10-26 du Code de commerce, approuve la politique de rémunération des membres du Conseil de surveillance (à l'exception du Président du Conseil de surveillance) pour l'exercice 2022, telle que détaillée aux paragraphes 2.1.3.2 et 2.1.3.3 du rapport sur le gouvernement d'entreprise joint au rapport mentionné aux articles L. 225-100 et L. 225-102 du Code de commerce.

Résolution n° 13 - Approbation de l'ensemble des éléments de rémunération et des avantages versés ou attribués au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2021 aux mandataires sociaux

L'Assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, en application de l'article L. 22-10-34 du Code de commerce, approuve les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2021 aux mandataires sociaux, tels que détaillés au

paragraphe 2.2.1 du rapport sur le gouvernement d'entreprise joint au rapport mentionné aux articles L. 225-100 et L. 225-102 du Code de commerce.

Résolution n° 14 - Approbation des éléments de rémunération et des avantages versés ou attribués au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2021 au Président du Directoire

L'Assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, en application de l'article L. 22-10-34 du Code de commerce, approuve les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2021 au Président du Directoire, tels que détaillés au paragraphe 2.2.2.1 du rapport sur le gouvernement d'entreprise joint au rapport mentionné aux articles L. 225-100 et L. 225-102 du Code de commerce.

Résolution n° 15 - Approbation des éléments de rémunération et des avantages versés ou attribués au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2021 aux membres du Directoire (à l'exception du Président du Directoire)

L'Assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, en application de l'article L. 22-10-34 du Code de commerce, approuve les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2021 aux membres du Directoire (à l'exception du Président du Directoire), tels que détaillés au paragraphe 2.2.2.2 du rapport sur le gouvernement d'entreprise joint au rapport mentionné aux articles L. 225-100 et L. 225-102 du Code de commerce.

Résolution n° 16 - Approbation des éléments de rémunération et des avantages versés ou attribués au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2021 au Président du Conseil de surveillance

L'Assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, en application de l'article L. 22-10-34 du Code de commerce, approuve les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2021 au Président du Conseil de surveillance, tels que détaillés au paragraphe 2.2.2.3 du rapport sur le gouvernement d'entreprise joint au rapport mentionné aux articles L. 225-100 et L. 225-102 du Code de commerce.

Annexe C – Instruments de participation au capital

La présente Annexe détaille, les instruments de participation au capital en vigueur émis par la Société.

- **Les actions gratuites attribuées aux nouveaux cadres (AGA Nouveaux Membres)**

Instrument	Bénéficiaires	Période d'acquisition	Période de conservation	Condition d'acquisition
AGA Nouveaux membres	Nouveaux cadres (salariés et/ou mandataires sociaux)	3 ans	-	Présence à la fin de la période d'acquisition

- **Les actions gratuites attribuées aux membres du Directoire ou du Comité exécutif au titre de leur rémunération variable annuelle (AGA Bonus 2020 et 2021)**

Instrument	Bénéficiaires	Période d'acquisition	Période de conservation	Condition d'acquisition
AGA Bonus 2020	Membres du Directoire ou du Comité exécutif ayant opté pour ce mode de paiement de leur rémunération variable annuelle ⁽¹⁾	2 ans	Pas de période de conservation	Le nombre d'actions définitivement acquises correspond à l'équivalent en cash de 50% de la rémunération variable annuelle assortie d'une prime de 30%
AGA Bonus 2021	Membres du Directoire ou du Comité exécutif ayant opté pour ce mode de paiement de leur rémunération variable annuelle ⁽¹⁾	1 an	1 an	Le nombre d'actions définitivement acquises correspond à l'équivalent en cash de 50% de la rémunération variable annuelle assortie d'une prime de 50%

(1) Voir « Modalités de versement (AGA Bonus) »

• **Les actions de préférence 2016 attribuées gratuitement (AGAP 2016) – Convertibles depuis le 21 octobre 2019 ou 30 décembre 2019**

Instrument : AGAP 2016-1 et 2016-2				
Bénéficiaires	Chronologie	Condition d'acquisition	Critères de conversion	Nombres d'actions ordinaires
Membres du Directoire, du Comité exécutif et certains salariés ⁽²⁾	Période d'Acquisition : 1 an, jusqu'au : – AGAP 2016-1 : 21 octobre 2017 – AGAP 2016-2 : 30 décembre 2017	Présence à la fin de la période d'acquisition. A l'issue de la période de conservation, détermination du ratio de performance en fonction de l'atteinte des critères de performance.	<u>1-Atteinte de la Condition Interne : 100%</u> Critère n°1 – Atteint à 100% – Montant du chiffre d'affaires encaissé consolidé de la Société provenant d'un accord de collaboration ou de licence présent ou futur, cumulé sur la période allant du 1er juillet 2016 au 30 juin 2019 : 203 600 000 € Critère n°2 : sans incidence sur le calcul, seul le plus favorable des critères 1 ou 2 étant retenu	AGAP 2016-1 : 130 AGAP 2016-2 : 111
	Période de Conservation : 2 ans, jusqu'au : – AGAP 2016-1 : 21 octobre 2019 – AGAP 2016-2 : 30 décembre 2019			
	Période d'Observation de la Performance⁽¹⁾ : Entre la date de l'AG et la fin de la période de conservation			
	Période limite de Conversion : six années et six mois, jusqu'au : – AGAP 2016-1 : 21 avril 2026 – AGAP 2016-2 : 30 juin 2026		<u>2-Atteinte de la condition de cours :</u> ✓ AGAP 2016-1 : (Cours Final (14,17)/Cours Initial (10,85)-1)*100=30 ✓ AGAP 2016-2 : (Cours Final (14,17)/Cours Initial (12,73)-1)*100=11	

(1) La période d'observation de la performance correspond à l'addition de la période d'acquisition et de la période de conservation

(2) Sauf AGAP 2016-2

• Les actions gratuites de performance 2018 (AGA de Performance 2018)

La performance des AGA de Performance 2018 a été constatée par le Directoire du 3 janvier 2022 et s'élève à 55% :

- Atteinte de la Condition Interne : 50% ;
- Atteinte de la Condition de cours : 5% après correction du Cours Final décidée par le Directoire sur la base du rapport d'un expert financier indépendant.

Ce niveau d'atteinte de la performance a ainsi donné lieu à l'acquisition définitive et à l'émission de :

- 110 000 actions ordinaires au bénéfice des membres du Directoire et du Comité Exécutif bénéficiaires ; et
- 103 125 actions ordinaires au bénéfice des salariés.

• Les actions gratuites de performance 2019 (AGA de Performance 2019)

Instrument : AGA de Performance 2019					
Bénéficiaires	Chronologie	Condition d'acquisition	Conditions de performance		Attribution des actions selon atteinte des conditions
Membres du Directoire, du Comité exécutif et certains salariés	Période d'Acquisition : 3 ans (jusqu'au 4 novembre 2022)	Présence à la fin de la période d'acquisition (4 novembre 2022).	(i) Condition de cours : Cours Initial(1) = 6,15€ Cours Final = 12,3€ (Double du Cours Initial)	(ii) Condition Interne 1 (« Vesting kicker 1 ») : (50%) Un dossier de demande de BLA (<i>Biologic License Application</i>) est déposé auprès de la <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) aux Etats-Unis ou de l'European Medicines Agency (EMA) en Europe pour l'un de ses produits et ce dépôt de demande est approuvé ⁽³⁾	En cas de non-réalisation de la Condition Interne : Le nombre d'actions acquises sera déterminé uniquement par le calcul du ratio de performance.
	Période d'Observation de la Performance : Entre la date de l'AG et la fin de la période d'acquisition	A l'issue de la période d'acquisition, le nombre d'actions ordinaires définitivement acquis dépendra de l'atteinte des critères de performance.	Ratio de performance : Rapport de la progression réalisée sur la progression conditionnelle au 4 novembre 2022 : $100 \times [(Cours\ Final(2) - 6,15) / (12,3 - 6,15)]$, arrondi au nombre entier supérieur	(iii) Condition Interne 2 (« Vesting kicker 1 ») : (50%) Le traitement Lumoxiti est leader en troisième ligne dans le traitement de la Leucémie à Tricholeucocytes aux Etats-Unis, à savoir au moins un patient sur deux traité par Lumoxiti	En cas de réalisation des Conditions Internes (VK) 1 (ii), 2(iii) ou des deux simultanément : Les pourcentages suivants des Actions Gratuites de Performance 2019-1 attribuées seront acquis : – VK 1 seul : 50% – VK 2 seul : 25% – VK 1 + VK2 : 75% – Aucun VK : 0% Le pourcentage de l'autre moitié des Actions Gratuites de Performance 2019-1 attribuées qui seront acquises sera déterminé par le calcul du ratio de performance.

- (1) Le terme « **Cours Initial** » signifie la moyenne des cours de clôture de l'action Innate Pharma sur Euronext Paris des soixante dernières séances de bourse ayant précédé l'Assemblée Générale du 22 mai 2019.
- (2) Le terme « **Cours Final** » signifie la plus haute moyenne des cours de clôture de l'action Innate Pharma sur Euronext Paris sur une période de soixante séances de bourse consécutives, calculée à tout moment au cours des douze mois précédant l'acquisition définitive des AGA de Performance 2019.

- (3) Dans la mesure où l'approbation du dépôt de demande par la FDA ou l'EMA n'a pas lieu immédiatement après le dépôt, la constatation de la réalisation, ou non, de cette condition, sera effectuée après que le dépôt de demande ait été approuvé ou non et la condition sera remplie quand bien même la réponse positive de la FDA ou de l'EMA interviendrait après la période de mesure de la performance de trois ans (la « **Condition Interne 1** »)

Dans l'hypothèse où, entre la date de définition du Cours Initial et la date de définition du Cours Final, un des Indices de Référence (tel que ce terme est défini ci-après), enregistrerait une Variation Substantielle (tel que ce terme est défini ci-après), alors le Directoire de la Société aura la possibilité d'ajuster le Cours Initial et/ou le Cours Final de manière à neutraliser l'impact extérieur d'une telle Variation Substantielle. Le Directoire devra, dans cette hypothèse, nommer un cabinet d'expertise financière reconnu, avec la mission de l'assister dans la détermination de ces ajustements. Les termes « Indices de Référence » signifient les indices boursiers SBF 120, CAC 40, Next Biotech et NBI (NASDAQ Biotechnology Index). Dans la mesure où l'un de ces indices viendrait à n'être plus disponible, le Directoire pourra déterminer un indice de remplacement. Le terme « Variation Substantielle » signifie l'un ou l'autre des événements suivants pour l'indice concerné : la moyenne des valeurs de clôture de l'indice prises sur les soixante séances de bourse consécutives précédant la date d'acquisition définitive des AGA de Performance est inférieure ou égale à 90 % de la moyenne des valeurs de clôture de l'indice sur la période de soixante séances de bourse consécutives précédant la date de l'Assemblée Générale du 22 mai 2019 ; la moyenne des valeurs de clôture de l'indice prises sur une période de soixante séances de bourse consécutives incluse entre la date de l'Assemblée Générale du 22 mai 2019 et la date d'acquisition définitive des AGA de performance est inférieure ou égale à 80% de la moyenne des valeurs de clôture de l'indice prises sur une période antérieure de soixante séances de bourse consécutives incluse entre la date l'Assemblée Générale du 22 mai 2019 et la date d'acquisition définitive des AGA de Performance.

• **Les actions gratuites de performance 2020 (AGA de Performance 2020)**

Instrument : AGA de Performance 2020																																								
Bénéficiaires	Chronologie	Condition d'acquisition	Conditions de performance	Attribution des actions selon atteinte des conditions																																				
Membres du Directoire, du Comité exécutif et certains salariés	Période d'Acquisition : Au moins 3 ans à compter de la date d'attribution	Présence à la fin de la période d'acquisition.	(i) Cours Initial = 5,85€ - Cours Final = 11,7€ (deux fois le Cours Initial) Ratio de performance : Rapport de la progression réalisée sur la progression conditionnelle au cours de la Période d'Acquisition 1. Le seuil de rentabilité commerciale de Lumoxiti aux US est atteint à l'issue de l'exercice 2023; et/ou 2. Les produits issus d'accords de collaboration et de licence cumulés entre la date d'attribution et le 31 décembre 2023 (excluant le paiement par AstraZeneca pour le premier patient en Phase III pour monalizumab), atteignent 100 millions de	dollars US (si le total est compris entre 0 et 100 millions de dollars US, la réalisation de cette condition sera calculée linéairement) ; et/ou 3. L'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour un produit du portefeuille de la Société obtenue à la suite du dépôt d'une demande d'autorisation (« BLA ») pour un BLA entre la date d'attribution et le 31 décembre 2023 est obtenue																																				
	Période d'Observation de la Performance : Entre la date de l'AG et la fin de la période d'acquisition	A l'issue de la période d'acquisition, le nombre d'actions ordinaires définitivement acquis dépendra de l'atteinte des critères de performance.			En cas de non-réalisation des Conditions Internes (aucune condition réalisée) : Le nombre d'actions acquises sera déterminé uniquement par le calcul du ratio de performance.																																			
				En cas de réalisation des Conditions Internes :																																				
				<table><tr><th>N°1</th><th>N°2</th><th>N°3</th><th>%</th></tr><tr><td>✓</td><td>—</td><td>—</td><td>15 %</td></tr><tr><td>—</td><td>✓</td><td>—</td><td>20 %</td></tr><tr><td>—</td><td>—</td><td>✓</td><td>40 %</td></tr><tr><td>✓</td><td>✓</td><td>—</td><td>35 %</td></tr><tr><td>✓</td><td>—</td><td>✓</td><td>55 %</td></tr><tr><td>—</td><td>✓</td><td>✓</td><td>60 %</td></tr><tr><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td><td>75 %</td></tr><tr><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>0 %</td></tr></table>	N°1	N°2	N°3	%	✓	—	—	15 %	—	✓	—	20 %	—	—	✓	40 %	✓	✓	—	35 %	✓	—	✓	55 %	—	✓	✓	60 %	✓	✓	✓	75 %	—	—	—	0 %
N°1	N°2	N°3	%																																					
✓	—	—	15 %																																					
—	✓	—	20 %																																					
—	—	✓	40 %																																					
✓	✓	—	35 %																																					
✓	—	✓	55 %																																					
—	✓	✓	60 %																																					
✓	✓	✓	75 %																																					
—	—	—	0 %																																					
				Les AGA qui ne sont pas acquises grâce à la réalisation des Conditions Internes pourront être acquises conformément à la condition portant sur le cours.																																				

- (1) Le terme « **Cours Initial** » signifie la moyenne des cours de clôture de l'action Innate Pharma sur Euronext Paris des soixante dernières séances de bourse ayant précédé l'Assemblée Générale du 19 mai 2020.
- (2) Le terme « **Cours Final** » signifie la plus haute moyenne des cours de clôture de l'action Innate Pharma sur Euronext Paris sur une période de soixante séances de bourse consécutives, calculée à tout moment au cours des douze mois précédant l'acquisition définitive des AGA de Performance 2020.

Dans l'hypothèse où, entre la date de définition du Cours Initial et la date de définition du Cours Final, un des Indices de Référence (tel que ce terme est défini ci-après), enregistrait une Variation Substantielle (tel que ce terme est défini ci-après), alors le Directoire de la Société aura la possibilité d'ajuster le Cours Initial et/ou le Cours Final de manière à neutraliser l'impact extérieur d'une telle Variation Substantielle. Le Directoire devra, dans cette hypothèse, nommer un cabinet d'expertise financière reconnu, avec la mission de l'assister dans la détermination de ces ajustements. Les termes « Indices de Référence » signifient les indices boursiers SBF 120, CAC 40, Next Biotech et NBI (NASDAQ Biotechnology Index). Dans la mesure où l'un de ces indices viendrait à n'être plus disponible, le Directoire pourra déterminer un indice de remplacement. Le terme « Variation Substantielle » signifie

l'un ou l'autre des évènements suivants pour l'indice concerné : la moyenne des valeurs de clôture de l'indice prises sur les soixante séances de bourse consécutives précédant la date d'acquisition définitive des AGA de Performance est inférieure ou égale à 90 % de la moyenne des valeurs de clôture de l'indice sur la période de soixante séances de bourse consécutives précédant la date de l'Assemblée Générale du 19 mai 2020 ; la moyenne des valeurs de clôture de l'indice prises sur une période de soixante séances de bourse consécutives incluse entre la date de l'Assemblée Générale du 19 mai 2020 et la date d'acquisition définitive des AGA de performance est inférieure ou égale à 80% de la moyenne des valeurs de clôture de l'indice prises sur une période antérieure de soixante séances de bourse consécutives incluse entre la date l'Assemblée Générale du 19 mai 2020 et la date d'acquisition définitive des AGA de Performance.

• **Les actions gratuites de performance 2021 (AGA de Performance 2021)**

Instrument : AGA de Performance 2021																																									
Bénéficiaires	Chronologie	Condition d'acquisition	Conditions de performance		Attribution des actions selon atteinte des conditions																																				
Membres du Directoire, du Comité exécutif et certains salariés	Période d'Acquisition : Au moins 3 ans à compter de la date d'attribution	Présence à la fin de la période d'acquisition. A l'issue de la période d'acquisition, le nombre d'actions ordinaires définitivement acquis dépendra de l'atteinte des critères de performance.	Conditions de cours Cours Initial = moyenne des cours de clôture de l'action Innate Pharma sur Euronext Paris des soixante dernières séances de bourse précédant l'Assemblée Générale du 28 mai 2021. Cours Final = deux fois le Cours Initial <u>Ratio de performance :</u> Rapport de la progression réalisée sur la progression conditionnelle au cours de la Période d'Acquisition	Conditions Internes (Vesting kickers): 1. Une analyse intermédiaire démontre un seuil prédéfini d'activité clinique dans l'étude INTERLINK-1 ou un accord de collaboration ou de licence est conclu ; et/ou 2. Phase 2 positive concernant un produit du portefeuille de la Société ; et/ou 3. Le démarrage d'un premier essai clinique concernant un produit du portefeuille de la Société.	En cas de non-réalisation des Conditions Internes (aucune condition réalisée) : Le nombre d'actions acquises sera déterminé uniquement par le calcul du ratio de performance. En cas de réalisation des Conditions Internes : <table><tr><th>N°1</th><th>N°2</th><th>N°3</th><th>%</th></tr><tr><td>✓</td><td>—</td><td>—</td><td>30 %</td></tr><tr><td>—</td><td>✓</td><td>—</td><td>30 %</td></tr><tr><td>—</td><td>—</td><td>✓</td><td>20 %</td></tr><tr><td>✓</td><td>✓</td><td>—</td><td>60 %</td></tr><tr><td>✓</td><td>—</td><td>✓</td><td>50 %</td></tr><tr><td>—</td><td>✓</td><td>✓</td><td>50 %</td></tr><tr><td>✓</td><td>✓</td><td>✓</td><td>80 %</td></tr><tr><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>0 %</td></tr></table> Les AGA qui ne sont pas acquises grâce à la réalisation des Conditions Internes pourront être acquises conformément à la condition portant sur le cours.	N°1	N°2	N°3	%	✓	—	—	30 %	—	✓	—	30 %	—	—	✓	20 %	✓	✓	—	60 %	✓	—	✓	50 %	—	✓	✓	50 %	✓	✓	✓	80 %	—	—	—	0 %
	N°1	N°2	N°3	%																																					
✓	—	—	30 %																																						
—	✓	—	30 %																																						
—	—	✓	20 %																																						
✓	✓	—	60 %																																						
✓	—	✓	50 %																																						
—	✓	✓	50 %																																						
✓	✓	✓	80 %																																						
—	—	—	0 %																																						
	Période d'Observation de la Performance : Entre la date de l'AG et la fin de la période d'acquisition																																								

- (1) Le terme « **Cours Initial** » signifie la moyenne des cours de clôture de l'action Innate Pharma sur Euronext Paris des soixante dernières séances de bourse ayant précédé l'Assemblée Générale du 28 mai 2021.
- (2) Le terme « **Cours Final** » signifie la plus haute moyenne des cours de clôture de l'action Innate Pharma sur Euronext Paris sur une période de soixante séances de bourse consécutives, calculée à tout moment au cours des douze mois précédant l'acquisition définitive des AGA de Performance 2021.

Dans l'hypothèse où, entre la date de définition du Cours Initial et la date de définition du Cours Final, un des Indices de Référence (tel que ce terme est défini ci-après), enregistrerait une Variation Substantielle (tel que ce terme est défini ci-après), alors le Directoire de la Société aura la possibilité d'ajuster le Cours Initial et/ou le Cours Final de manière à neutraliser l'impact extérieur d'une telle Variation Substantielle. Le Directoire devra, dans cette hypothèse, nommer un cabinet d'expertise financière reconnu, avec la mission de l'assister dans la détermination de ces ajustements. Les termes « Indices de Référence » signifient les indices boursiers SBF 120, CAC 40, Next Biotech et NBI (NASDAQ Biotechnology Index). Dans la mesure où l'un de ces indices viendrait à n'être plus disponible, le Directoire pourra déterminer un indice de remplacement. Le terme « Variation Substantielle » signifie l'un ou l'autre des événements suivants pour l'indice concerné : la moyenne des valeurs de clôture de l'indice prises sur les soixante séances de bourse consécutives précédant la date d'acquisition définitive des AGA de Performance est inférieure ou égale à 90 % de la moyenne des valeurs de clôture de l'indice sur la période de soixante séances de bourse consécutives précédant la date de l'Assemblée Générale du 28 mai 2021 ; la moyenne des valeurs de clôture de l'indice prises sur une période de soixante séances de bourse consécutives incluse entre la date de l'Assemblée Générale du 28 mai 2021 et la date d'acquisition définitive des AGA de performance est inférieure ou égale à 80% de la moyenne des valeurs de clôture de l'indice prises sur une période antérieure de soixante séances de bourse consécutives incluse entre la date l'Assemblée Générale du 28 mai 2021 et la date d'acquisition définitive des AGA de Performance.

• **Les actions gratuites de performance 2022 (AGA de Performance 2022) – Soumises à l’approbation de l’Assemblée Générale du 20 mai 2022**

Instrument : AGA de Performance 2022					
Bénéficiaires	Chronologie	Condition d'acquisition	Conditions de performance		Attribution des actions selon atteinte des conditions
Membres du Directoire, du Comité exécutif et certains salariés	Période d'Acquisition :	Présence à la fin de la période d'acquisition.	Conditions de capitalisation boursière (Condition Externe) :	Conditions Internes (Vesting kickers):	En cas de non-réalisation des Conditions Internes (aucune condition réalisée) :
	Au moins 3 ans à compter de la date d'attribution	la période d'acquisition.			
	Période d'Observation de la Performance :	A l'issue de la période d'acquisition, le nombre d'actions ordinaires définitivement acquis dépendra de l'atteinte des critères de performance.	Capitalisation Boursière Initiale = moyenne des cours de clôture de l'action Innate Pharma sur Euronext Paris des trente premières séances de bourse de l'année 2022.	1. Dépôt d'une demande de BLA approuvé ; et/ou	Le nombre d'actions acquises sera déterminé uniquement par le calcul du ratio de performance.
	Entre la date de l'AG et la fin de la période d'acquisition	de l'atteinte des critères de performance.	Capitalisation Boursière Finale = deux fois la Capitalisation Boursière Initiale	2. Le démarrage d'un premier essai clinique concernant un produit du portefeuille de la Société ; et/ou	
			<u>Ratio de performance :</u>	3. Conclusion d'un accord de collaboration ou de licence.	
			Rapport de la progression réalisée sur la progression conditionnelle au cours de la Période d'Acquisition	Condition Bonus :	
				Si, au cours de la Période d'Acquisition, une ou deux Conditions Internes sont réalisées deux fois, 1/3 supplémentaire de performance sera réputé réalisé, sans que la totalité des Conditions Internes n'aient besoin d'être réalisées	

- (1) Le terme « **Capitalisation Boursière Initiale** » signifie la moyenne des cours de clôture de l'action Innate Pharma sur Euronext Paris des trente premières séances de bourse de l'année 2022.
- (2) Le terme « **Capitalisation Boursière Finale** » signifie la plus haute moyenne des cours de clôture de l'action Innate Pharma sur Euronext Paris sur une période de soixante séances de bourse consécutives, calculée à tout moment au cours des douze mois précédant l'acquisition définitive des AGA de Performance 2022.

Dans l'hypothèse où, entre la date de définition de la Capitalisation Boursière Initiale et la date de définition de la Capitalisation Boursière Finale, un des Indices de Référence (tel que ce terme est défini ci-après), enregistrait une Variation Substantielle (tel que ce terme est défini ci-après), alors le Directoire de la Société aura la possibilité d'ajuster la Capitalisation Boursière Initiale et/ou la Capitalisation Boursière Finale de manière à neutraliser l'impact extérieur d'une telle Variation Substantielle. Le Directoire devra, dans cette hypothèse, nommer un cabinet d'expertise financière reconnu, avec la mission de l'assister dans la détermination de ces ajustements. Les termes « Indices de Référence » signifient les indices boursiers SBF 120, CAC 40, Next Biotech et NBI (NASDAQ Biotechnology Index). Dans la mesure où l'un de ces indices viendrait à n'être plus disponible, le Directoire pourra déterminer un indice de remplacement. Le terme « Variation Substantielle » signifie l'un ou l'autre des événements suivants pour l'indice concerné : la moyenne des valeurs de clôture de

l'indice prises sur les soixante séances de bourse consécutives précédant la date d'acquisition définitive des AGA de Performance est inférieure ou égale à 90 % de la moyenne des valeurs de clôture de l'indice sur la période de soixante séances de bourse consécutives précédant la date de l'Assemblée Générale du 20 mai 2022 ; la moyenne des valeurs de clôture de l'indice prises sur une période de soixante séances de bourse consécutives incluse entre la date de l'Assemblée Générale du 20 mai 2022 et la date d'acquisition définitive des AGA de performance est inférieure ou égale à 80% de la moyenne des valeurs de clôture de l'indice prises sur une période antérieure de soixante séances de bourse consécutives incluse entre la date l'Assemblée Générale du 20 mai 2022 et la date d'acquisition définitive des AGA de Performance.

- **Les bons de souscription d'actions (BSA)**

Jusqu'en 2017, la Société a émis des BSA au bénéfice des membres du Conseil de surveillance et de certains consultants.

Les BSA en vigueur sont détaillés dans le Document d'Enregistrement Universel (URD) 2021.

A la suite de la position de l'AMF en date du 5 juin 2018, la Société a décidé de ne plus émettre de BSA autrement qu'aux conditions de marché au bénéfice des membres du Conseil de surveillance (voir 2.1.3.).

- **Les bons de souscription et/ou d'acquisition d'actions remboursables (BSAAR)**

Il s'agit de bons de souscription et/ou d'acquisition d'actions remboursables ou BSAAR, qui sont des valeurs mobilières dont le prix de souscription du bon et le prix d'exercice sont fixés à sa juste valeur à dire d'expert. La souscription du BSAAR représente donc un investissement de la part du bénéficiaire. A l'issue de la période d'exercice, et à défaut d'exercice, le BSAAR devient caduc. La Société bénéficie d'une clause dite de « forçage » permettant d'inciter les détenteurs à exercer leurs BSAAR lorsque le cours excède le prix d'exercice et atteint un seuil défini dans le contrat d'émission des BSAAR. La Société peut alors sous réserve d'un délai de notification aux détenteurs qui va leur permettre d'exercer les BSAAR, décider de rembourser les bons non exercés à un prix unitaire égal au prix d'acquisition du BSAAR par son porteur.

Les BSAAR en vigueur sont détaillés dans le Document d'Enregistrement Universel (URD) 2021.

Annexe 2 – Récapitulatif des rémunérations selon la position-recommandation de l'AMF n°2021-02 : rémunération, avantages en nature, options et actions gratuites attribuées aux mandataires sociaux⁸

Le tableau suivant (Tableau 1) donne la synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social au titre des deux derniers exercices comptables :

Tableau 1- Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social		
Mondher Mahjoubi, Président du Directoire	2020	2021
Rémunérations attribuées au titre de l'exercice (détaillées au Tableau 2) (1)	577 865 €	752 000 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice (2)	504 000 €	444 000 €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice		
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice (voir Tableau 6 et 6-1) - Hors Cotisations patronales supplémentaires(3)	75 852,42 €	274 204,55 €
Total	1 157 717,42 €	1 470 204,55 €

(1) Correspondant à la rémunération au titre du mandat social, au bonus payé en cash ainsi qu'aux avantages en nature

(2) Attribution (i)) au cours de l'exercice 2020: le 5 août 2020 de 300 000 AGA de Performance 2020 au titre de la rémunération variable pluriannuelle 2020, valorisées par un cabinet financier indépendant à 1,68€ par AGA de Performance 2020 et (ii) au cours de l'exercice 2021 : le 1er octobre 2021 de 200 000 AGA de Performance 2021, valorisées par un cabinet financier indépendant à 2,22€ par AGA de Performance 2021 au 31 décembre 2021.

(3) Pour 2020, 21 910 AGA Bonus valorisées au cours de bourse du 31 décembre 2020, soit 3,46 €. Pour 2021, 61.619 AGA Bonus valorisées au cours de bourse du 31 décembre 2021 à 4.45€.

⁸ Laure-Hélène Mercier a démissionné de son mandat de membre du Directoire le 16 février 2021.

Tableau 1- Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social		
Yannis Morel, membre du Directoire	2020	2021
Rémunérations attribuées au titre de l'exercice (détaillées au Tableau 2) (1)	275 856 €	316 800 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice(2)	168 000 €	222 000 €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice		
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice (voir Tableau 6 et 6-1) - Hors Cotisations patronales supplémentaires(3)	93 343,2 €	93 343,2 €
Total	469 069,75 €	632 143,2 €

(1) Correspondant à la rémunération au titre du contrat de travail, au bonus payé en cash ainsi qu'aux avantages en nature

(2) Attribution (i) au cours de l'exercice 2020: le 5 août 2020 de 100 000 AGA de Performance 2020 au titre de la rémunération variable pluriannuelle 2020, valorisées par un cabinet financier indépendant à 1,68€ par AGA de Performance 2020 et (ii) au cours de l'exercice 2021 : le 1er octobre 2021 de 100 000 AGA de Performance 2021, valorisées par un cabinet financier indépendant à 2,22€ par AGA de Performance 2021 au 31 décembre 2021.

(3) Pour 2021, 20 976 AGA Bonus valorisées au cours de bourse du 31 décembre 2021, soit 4,45€ par action ordinaire. Pour 2020, 7 283 AGA Bonus valorisées au cours de bourse du 31 décembre 2020, soit 3,46 €.

Le tableau suivant (Tableau 2) récapitule les différents éléments de rémunération de chaque dirigeant mandataire social au titre des deux derniers exercices comptables :

Tableau 2 – Récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social				
Mondher Mahjoubi	2020		2021	
	Montants attribués	Montants versés	Montants attribués	Montants versés
Rémunération fixe	470 000 €	470 000 €	470 000 €	470 000 €
Rémunération variable liée à la performance annuelle (1)				
versée en numéraire (3)	107 865 €	183 018 €	282 000 €	107 865 €
versée en AGA (2)	75 852 €	185 165 €	274 205 €	75 852 €
Rémunération liée à la performance pluriannuelle 2020 (4)	504 000 €		— €	— €
Rémunération liée à la performance pluriannuelle 2021 (4)	— €	— €	444 000 €	— €
Rémunération exceptionnelle(5)		100 000 €	— €	
Avantages en nature (assurance GSC, véhicule de fonction et engagements de retraite)(6)	7 961 €	7 961 €	22 427 €	22 427 €
Total	1 165 679 €	946 144 €	1 477 228 €	660 740 €

Tableau 2 – Récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social				
Yannis Morel	2020		2021	
	Montants attribués	Montants versés	Montants attribués	Montants versés
Rémunération fixe	240 000 €	240 000 €	240 000 €	240 000 €
Rémunération variable liée à la performance annuelle (1)				
versée en numéraire (3)	35 856 €	40 636 €	76 800,00 €	35 856 €
versée en AGA (2)	25213,75	42 548 €	93 343,2 €	25213,75
Rémunération liée à la performance pluriannuelle 2020(5)	168 000 €		— €	— €
Rémunération liée à la performance pluriannuelle 2021 (4)	— €	— €	222 000 €	
Rémunération exceptionnelle(6)		20 000 €		
Jetons de présence				
Avantages en nature (véhicule de fonction et engagements de retraite)(7)	4 233 €	4 233 €	4 031 €	4 031 €
Total	473 302 €	344 864 €	636 174 €	305 101 €

(1) Voir 2.1.14 du Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise figurant en annexe pour les détails des modalités de paiement de la rémunération variable annuelle

(2) Chaque membre du Directoire a opté pour le paiement de 50% de sa rémunération variable annuelle en actions gratuites, majoré d'une prime de 50%. Le Directoire du 22 juillet 2021 a décidé d'attribuer ces AGA Bonus. Ces AGA Bonus 2021 ont été valorisées sur la base du cours de l'action au 31 décembre 2021, soit 4,45 € par action ordinaire.

(3) Les montants attribués au titre de la rémunération variable annuelle pour un exercice N ne sont versés qu'après approbation par l'Assemblée Générale de l'année N+ 1 - Ainsi, les montants de rémunération variable annuelle en numéraire attribués en 2020 ont été versés en 2021 et les montants de rémunération variable annuelle en numéraire attribués en 2021 seront versés en 2022.

(4) Attribution le 1er octobre 2021 de 200 000 AGA Performance 2021 pour Mondher Mahjoubi, 100 000 pour Yannis Morel au titre de leur rémunération variable annuelle 2021, valorisées par un cabinet financier indépendant à 2,22€ par AGA de Performance 2021 au 31 décembre 2021. Attribution le 5 août 2020 de 300 000 AGA de Performance 2020 pour Mondher Mahjoubi et de 100 000 pour Yannis Morel valorisées par un cabinet financier indépendant à 1,68€ par AGA de Performance 2020 au 31 décembre 2020.

(5) Voir 2.2.1.7 du Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise 2021 et 2020 figurant en annexes des Documents d'enregistrement universels 2021 et 2020

(7) Les prestations de retraite dont bénéficient les membres du Directoire sont décrites en note (I) en annexe aux Comptes Consolidés pour l'exercice clos au 31 décembre 2021

Les montants indiqués dans le tableau ci-dessus sont des montants bruts avant impôts. Ils prennent en compte l'avantage que représente le bénéfice d'un régime de retraite collective à cotisations définies.

Le tableau suivant (Tableau 3) récapitule les différents éléments de rémunération de chaque mandataire social non dirigeant au titre des deux derniers exercices comptables :

Tableau 3 – Tableau des rémunérations allouées à raison du mandat au sein du Conseil de surveillance et autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants (1)				
	Montants attribués au titre de l'exercice 2020	Montants versés au cours de l'exercice 2020 (attribués au titre de l'exercice 2019)	Montants attribués au titre de l'exercice 2021	Montants versés au cours de l'exercice 2021 (attribués au titre de 2020)
Hervé Brailly (2)				
Rémunération				
Autre	100 000 €	100 000 €	100 000 €	100 000 €
Gilles Brisson				
Rémunération	23 000 €	42 600 €	34 900 €	23 000 €
Autre				
Irina Staatz Granzer				
Rémunération	27 550 €	27 550 €	40 100 €	27 550 €
Autre				
Patrick Langlois (3)				
Rémunération	67 700 €	48 550 €	65 400 €	67 700 €
Autre		25 000 €		
Véronique Chabernaud				
Rémunération	40 500 €	32 300 €	59 000 €	40 500 €
Autre				
Jean-Yves Blay				
Rémunération	23 000 €	24 000 €	€0	23 000 €
Autre				
Pascale Boissel				
Rémunération	19 838 €		38 800 €	19 838 €
Autre				

(1) En tant que membre non-indépendants du Conseil de surveillance, Bpifrance Participations et Hervé Brailly ne perçoivent pas de jetons de présence.

(2) Au titre de l'exercice 2021, Hervé Brailly a perçu 100 000€ en tant que Président du Conseil de Surveillance et (voir 2.2.2.2.4 du Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise figurant en annexe)

(3) Au titre de l'exercice 2020, Patrick Langlois a perçu 25 000€ au titre de la mission spéciale qui lui a été confiée (voir 2.2.2.1.12 du Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise figurant en annexe)

Pour les instruments de participation au capital attribués durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur et par toute société du groupe (Tableau 4), voir Tableau 6 ci-dessous qui reprend les mêmes informations.

Au titre de l'exercice 2021, la rémunération variable long-terme des membres du Directoire (les AGA Performance Dirigeants 2021) a été attribuée le 1^{er} octobre 2021 (voir 2.2.1.6 du Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise figurant en annexe).

Le tableau suivant (Tableau 5) récapitule les instruments de participation au capital levés durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social. Il se substitue à la récapitulation des options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social :

Tableau 5 – Instruments de participation au capital levés par chaque dirigeant mandataire social pendant l'exercice	
Mondher Mahjoubi	Néant
Yannis Morel	Néant

Le tableau suivant (Tableau 6) récapitule les actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social durant l'exercice:

Date de la décision du Directoire attribuant l'instrument	Nature des actions gratuites attribuées	Valorisation de l'instrument (2) et (3)	Nombre d'actions gratuites attribuées (1)	Date d'acquisition définitive	Date de disponibilité (4) et (5)	Critères de performance
22/07/2021	AGA Bonus 2021	4,45 €	61 619	22/07/21	22/07/22	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE)
1/10/2021	AGA Performance 2021	2,22 €	200 000	31/12/24	31/12/24	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE)
22/07/2021	AGA Bonus 2021	4,45 €	20976	22/07/21	22/07/22	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE)
1/10/2021	AGA Performance 2021	2,22 €	100 000	31/12/24	31/12/24	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE)
1/10/2021	AGA Performance 2021	2,22 €	100 000	31/12/24	31/12/24	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE et 6 ci-dessous)

1) Conformément aux recommandations du Comité des rémunérations et des nominations, un Directoire constatera (i) en 2022 l'attribution définitive des AGA Bonus 2021 et (ii) au 31 décembre 2024 l'attribution définitive d'un maximum des AGA de Performance 2021, en fonction de l'atteinte de critères de performance.

(2) Valorisation par un cabinet financier indépendant au 31 décembre 2021

(3) Cours de clôture au 31 décembre 2021

(4) AGA Bonus 2021 : Période d'attribution d'un an suivie d'une période de conservation d'un an conformément à l'article L. 225-197-1 du Code de commerce

(5) AGA de Performance 2021 : Période d'attribution de trois ans sans période de conservation conformément à l'article L. 225-197-1 du Code de commerce

(6) Par décision du Directoire du 1/10/2021, Laure Hélène Mercier a été dispensée d'une condition de présence et conserve le droit à l'acquisition définitive des 100 000 AGA Performance 2021

Les membres du Conseil de Surveillance ne sont pas éligibles à l'attribution d'actions gratuites.

Le tableau suivant (Tableau 7) récapitule les actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social durant l'exercice :

Tableau 7 – Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social durant l'exercice		
	Date de la décision du Directoire ayant constaté l'acquisition définitive (1)	Nombre d'actions devenues disponibles
Mondher Mahjoubi	22/07/2021	21 910
Yannis Morel	22/07/2021	7 283

(1) Constatation par le Directoire du 22 juillet 2021 de l'acquisition définitive des AGA Bonus 2020, devenues cessibles le 13 juillet 2021

Le tableau suivant (Tableau 8) récapitule l'historique des attributions d'instruments de participation au capital attribués par la Société aux mandataires sociaux et toujours en vigueur au 31 décembre 2021 :

Tableau 8 - Historique des attributions d'instruments de participation au capital aux mandataires sociaux (instruments en vigueur au 31 décembre 2021)																
Instruments	BSA					BSAAR		Actions gratuites								
Instruments de participation	BSA 2013	BSA 2014	BSA 2015-1	BSA 2015-2	BSA 2017-1	BSAAR 2015	BSAAR 2012	AGAP Dirigeants 2016 (1)	AGAP Dirigeants 2017	AGA Performance Dirigeants 2018	AGA Performance Dirigeants 2019	AGA Bonus 2019	AGA Performance Dirigeants 2020	AGA Bonus Dirigeants 2020 (2)	AGA Performance Dirigeants 2021	AGA Bonus Dirigeants 2021
Date d'assemblée	28/06/13	27/03/14	27/04/15	27/04/15	02/06/16	28/06/11	27/04/15	02/06/16	23/06/17	29/05/18	22/05/19	22/05/20 19	19/05/20	19/05/20	28/05/21	28/05/21
Date de la décision du Directoire ou du Comité de direction	17/07/13	16/07/14	27/04/15	01/07/15	20/09/17	01/07/15	27/05/13	21/10/16	03/04/18	20/11/18	04/11/19	07/03/19	05/08/20	13/07/20	01/10/21	22/07/21
								30/12/16								
Nombre total d'instruments autorisés par l'Assemblée	300 000	150 000	150 000	150 000	150 000	1 500 000	200 000	5 000	4000	300000	400 000	75 000	770 000	200000	700 000	200000

Tableau 8 - Historique des attributions d'instruments de participation au capital aux mandataires sociaux (instruments en vigueur au 31 décembre 2021)																
Instruments	BSA					BSAAR		Actions gratuites								
Instruments de participation	BSA 2013	BSA 2014	BSA 2015-1	BSA 2015-2	BSA 2017-1	BSAAR 2015	BSAAR 2012	AGAP Dirigeants 2016 (1)	AGAP Dirigeants 2017	AGA Performance Dirigeants 2018	AGA Performance Dirigeants 2019	AGA Bonus 2019	AGA Performance Dirigeants 2020	AGA Bonus Dirigeants 2020 (2)	AGA Performance Dirigeants 2021	AGA Bonus Dirigeants 2021
Nombre total d'actions pouvant être souscrites suite à l'attribution par le Directoire	237 500	150 000	70 000	14 200	40 000	1 050 382	146 050	1 000 000	240 000	260 000	355 000	57 376	710 000	79 861	610 000	125 748
Nombre d'instruments attribués aux mandataires sociaux et souscrits	100 000	75 000	35 000	14 200	37 000	346 500	4 500	4 650	1 600	150 000	200 000	57 376	710 000	35 563	610 000	125 748
Mondher Mahjoubi	-	-	-	-	-	-	-	3 000	700	70 000	100 000	31 068	300 000	28 640	200 000	61 619
Yannis Morel	-	-	-	-	-	88 000	-	450	500	50 000	50 000	7 139	100 000	9 750	100 000	20 976
Laure-Hélène Mercier						40 000	4 500	250	400	30 000	50 000	5 949	100 000	8 125	100 000	

Tableau 8 - Historique des attributions d'instruments de participation au capital aux mandataires sociaux (instruments en vigueur au 31 décembre 2021)																
Instruments	BSA					BSAAR		Actions gratuites								
Instruments de participation	BSA 2013	BSA 2014	BSA 2015-1	BSA 2015-2	BSA 2017-1	BSAAR 2015	BSAAR 2012	AGAP Dirigeants 2016 (1)	AGAP Dirigeants 2017	AGA Performance Dirigeants 2018	AGA Performance Dirigeants 2019	AGA Bonus 2019	AGA Performance Dirigeants 2020	AGA Bonus Dirigeants 2020 (2)	AGA Performance Dirigeants 2021	AGA Bonus Dirigeants 2021
Hervé Brailly	-	-	-	-	-	150 000	-	500	-	-	-					
Gilles Brisson	-	-	15 000	-	10 000	-	-	-	-	-	-					
Patrick Langlois	-	-	-	-	7 000	-	-	-	-	-	-					
Irina Staatz-Granzer	-	-	10 000	-	10 000	-	-	-	-	-	-					
Bpifrance Participations représentée par Olivier Martinez	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
Véronique Chabernaud	-	-	-	14 200	10 000	-	-	-	-	-	-					

Tableau 8 - Historique des attributions d'instruments de participation au capital aux mandataires sociaux (instruments en vigueur au 31 décembre 2021)																
Instruments	BSA					BSAAR		Actions gratuites								
Instruments de participation	BSA 2013	BSA 2014	BSA 2015-1	BSA 2015-2	BSA 2017-1	BSAAR 2015	BSAAR 2012	AGAP Dirigeants 2016 (1)	AGAP Dirigeants 2017	AGA Performance Dirigeants 2018	AGA Performance Dirigeants 2019	AGA Bonus 2019	AGA Performance Dirigeants 2020	AGA Bonus Dirigeants 2020 (2)	AGA Performance Dirigeants 2021	AGA Bonus Dirigeants 2021
Jean-Yves Blay	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
Pascale Boissel																
Point de départ d'exercice des instruments / Date d'acquisition définitive	17/07/13	16/07/14	27/04/15	1/7/2015	20/09/17	1/7/2015	27/05/13	21/10/17 ou 30/12/17	03/04/18	20/11/21	4/11/2022	7/3/2020	31/12/23	13/07/21 ou 13/07/22	31/12/2024	21/07/22
Date d'expiration / Date de fin de période de conservation	17/07/23	16/07/24	26/04/25	30/6/2025	20/09/2027	30/06/25	27/05/23	21/04/26 ou 30/06/26	3/7/2027	-	-	07/03/2021				
Prix de souscription ou d'achat	2,36 €	8,65 €	9,59 €	14,05 €	11,00 €	7,20 €	2,04 €	-	-	-	-				2,22€	4,45€

Tableau 8 - Historique des attributions d'instruments de participation au capital aux mandataires sociaux (instruments en vigueur au 31 décembre 2021)																
Instruments	BSA					BSAAR		Actions gratuites								
Instruments de participation	BSA 2013	BSA 2014	BSA 2015-1	BSA 2015-2	BSA 2017-1	BSAAR 2015	BSAAR 2012	AGAP Dirigeants 2016 (1)	AGAP Dirigeants 2017	AGA Performance Dirigeants 2018	AGA Performance Dirigeants 2019	AGA Bonus 2019	AGA Performance Dirigeants 2020	AGA Bonus Dirigeants 2020 (2)	AGA Performance Dirigeants 2021	AGA Bonus Dirigeants 2021
Nombre d'actions ordinaires total souscrites au 31/12/21	191 140	75 000	0	0	0	1 940	85 950	0	0	0	0	44 156	0	0	0	0
Nombre cumulé d'instruments annulés ou caducs	-	-	-	-	-	2 720	0	550	800	150 000	30 000			17 885	30 000	0
Nombre d'instruments en circulation au 31/12/21	46 360	75 000	70 000	14 200	37 000	1 045 722	60 100	4 450	0		325 000	44 156	710 000	0	580 000	125 748

(1) Les ratios de conversion des AGAP 2016 sont indiqués à l'annexe 2.3.2.1.5 du Rapport sur le gouvernement d'entreprise 2019 et en Annexe C du Rapport sur le Gouvernement d'Entreprise figurant en Annexe A

(2) Conformément aux recommandations du Comité des rémunérations et des nominations, un Directoire a constaté le 22 juillet 2021 l'acquisition définitive des AGA Bonus 2020, qui seront cessibles à compter du 13 juillet 2021 et un Directoire constatera en 2022 pour les AGA Bonus 2022 l'attribution définitive des AGA Bonus

Les tableaux suivants récapitulent les options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers (Tableau 9-1) et les instruments de participation distribués pendant l'exercice aux membres du Comité exécutif de la Société hors Directoire et les instruments de participation levés pendant l'exercice (Tableau 9-2 et Tableau 9-3) :

Tableau 9-1- Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers
Néant.

Tableau 9-2- Instruments de participation distribués aux membres du Comité exécutif de la Société hors Directoire au cours de l'exercice						
	Date de la décision du Directoire attribuant les instruments	Nature de l'instrument	Nombre total d'instrument attribués au cours de l'exercice	Date d'acquisition définitive	Date de disponibilité	Critères de performances
Eric Vivier(1)	22/07/2021	AGA Bonus 2021	19665	13/07/21	13/07/22	Critères de performance annuels
	1/10/2021	AGA Performance 2021	30000	31/12/24	31/12/24	Cours de bourse et performance interne
Jennifer Butler	1/10/2021	AGA Performance 2021	30 000	31/12/24	31/12/24	Cours de bourse et performance interne
Frédérique Brune	22/07/2021	AGA Bonus 2021	8030	13/07/21	13/07/22	Critères de performance annuels
	4/11/2019	AGA Performance 2021	30 000	31/12/24	31/12/24	Cours de bourse et performance interne
Odile Belzunce	22/07/2021	AGA Bonus 2021	7 538	13/07/21	13/07/22	Critères de performance annuels
	1/10/2021	AGA Performance 2021	30 000	31/12/24	31/12/24	Cours de bourse et performance interne
Tracy Rossin	1/10/2021	AGA Performance 2021	30 000	31/12/24	31/12/24	Cours de bourse et performance interne
Odile Laurent	22/07/2021	AGA Bonus 2021	7 920	13/07/21	13/07/22	Critères de performance annuels
	1/10/2021	AGA Performance 2021	30 000	31/12/24	31/12/24	Cours de bourse et performance interne
Frédéric Lombard	1/10/2021	AGA Performance 2021	30 000	31/12/24	31/12/24	Cours de bourse et performance interne

(1) Invité permanent du Comité Exécutif

(2) Conformément aux recommandations du Comité des rémunérations et des nominations, un Directoire en 2022 constatera l'acquisition des AGA Bonus 2021 proportionnellement à l'atteinte des critères de performance annuels de chaque membre du Comex

Tableau 9-3 - Instruments de participation levés ou exercés par les membres du Comité exécutif de la Société hors Directoire pendant l'exercice					
	Date de la décision du Directoire attribuant les instruments	Nature de l'instrument	Nombre total d'instrument souscrits ou achetés	Prix de souscription par instrument	Prix d'exercice
	—	—	—	—	—

Le tableau suivant (Tableau 10) récapitule l'historique des attributions gratuites d'actions incluant les actions attribuées via le PEE, pour chaque dirigeant mandataire social durant les trois derniers exercices :

Tableau 10 - Attributions gratuites d'actions pour chaque dirigeant mandataire social(1)				
	Date de la décision du Directoire	Nombre d'actions gratuites	Plan	Conditions d'acquisition
Mondher Mahjoubi	03/04/18	700	2017-1 Dirigeants	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE)
	03/07/18	36 225	AGA Bonus Dirigeants 2018-1	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE)
	20/11/18	70 000	AGA Performance 2018 Dirigeants	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE)
	07/03/19	31 068	AGA Bonus 2019-1	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE)
	04/11/19	100 000	AGA de Performance 2019-1	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE)
	13/7/2020	21910	AGA Bonus 2020	Critères de présence et de performance (voir
	05/08/20	300000	AGA de Performance 2020	Critères de présence et de performance (voir
	22/07/2021	61 619	AGA Bonus 2021	Critères de présence et de performance (voir
	10/01/21	200 000	AGA de Performance 2021	Critères de présence et de performance (voir

Yannis Morel	3/4/2018	500	2017-1 Dirigeants	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE)
	3/7/2018	8 324,00	AGA Bonus Dirigeants 2018-1	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE)
	20/11/18	50 000	AGA Performance 2018 Dirigeants	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE)
	7/3/2019	7 139	AGA Bonus 2019-1	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE)
	4/11/2019	50 000,00	AGA de Performance 2019-1	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE)
	13/7/2020	7283	AGA Bonus 2020	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE)
	5/8/2020	100000	AGA de Performance 2020	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE)
	22/07/2021	20 976,00	AGA Bonus 2021	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE)
	10/01/21	100 000	AGA de Performance 2021	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE)
Laure-Hélène Mercier (1)	3/4/2018	400	2017-1 Dirigeants	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE)
	3/7/2018	5 780,00	AGA Bonus Dirigeants 2018-1	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE)
	20/11/18	30 000	AGA Performance 2018 Dirigeants	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE)
	7/3/2019	5 949,00	AGA Bonus 2019-1	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE)
	4/11/2019	50 000,00	AGA de Performance 2019-1	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE et 1)
	13/7/2020	6370	AGA Bonus 2020	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE)
	5/8/2020	100000	AGA de Performance 2020	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE et 1)
	10/01/21	100000	AGA de Performance 2021	Critères de présence et de performance (voir Annexe C du RGE et 1)

(1) Il est précisé que par décision du Directoire du 1/10/2021, Laure Hélène Mercier a été dispensée d'une condition de présence et conserve le droit à l'acquisition définitive des 50.000 AGA Performance 2019, des 100 000 AGA Performance 2020 et des 100 000 AGA Performance 2021.

Le tableau suivant (Tableau 11) apporte des précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis pour chaque mandataire social durant l'exercice :

Tableau 11 - Informations supplémentaires sur les conditions de rémunération et autres avantages consentis aux membres du Directoire				
	Contrat de travail	Régime de retraite ⁽⁴⁾	Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement des fonctions	Indemnités relatives à une clause de non-concurrence
Mondher Mahjoubi, Président du Directoire Début de mandat : 2017 Date de fin de mandat : 2025	Non	Oui	Non	Oui (1)
Yannis Morel, EVP Stratégie Produits & Business Development(2) Début de mandat : 2015 Date de fin de mandat : 2025	Oui	Oui	Non	Non

(1) Le contrat de mandat social conclu entre la Société et Monsieur Mondher Mahjoubi, Président du Directoire, prévoit qu'en contrepartie d'une obligation de non concurrence et de non sollicitation, Monsieur Mondher Mahjoubi percevra, à compter de la fin de ses fonctions, une indemnité forfaitaire équivalente à deux ans de rémunération fixe et variable qui sera payée mensuellement pendant une durée de 24 mois.

(2) Yannis Morel a démissionné de ses fonctions de membre du Directoire le 31 janvier 2019 avec effet au 31 janvier 2019 et a été nommé membre du Directoire par le Conseil de surveillance lors de sa réunion du 31 janvier 2019, avec effet au 31 janvier 2019. Le Conseil de surveillance lors de sa réunion du 31 janvier 2019 l'a autorisé à cumuler son contrat de travail et son mandat de membre du Directoire, étant rappelé qu'aucun membre du Directoire n'a perçu en 2019 de rémunération au titre de son mandat de membre du Directoire.

(3) Les caractéristiques du contrat de retraite collective à cotisation définies (dit « Contrat de retraite article 83 »), sont décrites en Note 20 j) des Comptes Consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant au paragraphe 3.3 du présent Document de référence.

Le montant total des cotisations comptabilisées en charge de l'exercice au titre de régimes à cotisation définie s'est élevé à 6 974,23 euros.

Tableau 12 - Synthèse de la participation au capital de la Société des membres des organes d'administration, de surveillance et de direction générale au 1er mars 2022 :

	Nombre d'actions détenues directement (I)	Nombre d'actions détenues par les entités liées (II)	Total III (I + II)	Nombre total d'actions nouvelles potentielles par suite de l'exercice des BSA et/ou de BSAAR et/ou de l'acquisition définitive des AGA et/ou de la conversion des AGAP et/ou l'exercice de stock-options et/ou PEE (IV)	Total (III + IV)	Pourcentage du capital non dilué	Pourcentage du capital dilué
Directoire							
Mondher Mahjoubi	402 921	0	402 921	1 033 119	1 436 040	1,80 %	1,68 %
Yannis Morel	108 799	0	108 799	444 976	553 775	0,69 %	0,65 %
TOTAL DIRECTOIRE	511 720	0	511 720	1 478 095	1 989 815,00	2,50 %	2,33 %
Conseil de surveillance							
Hervé Brailly (incl.Kervrant)	889 784	30 000	919 784	215 000	1 134 784	1,42 %	1,33 %
Gilles Brisson	73 059	0	73 059	25 000	98 059	0,12 %	0,11 %
Patrick Langlois (incl.DFC Langlois)	4 141	18 000	22 141	7 000	29 141	0,04 %	0,03 %
Irina Staatz Granzer	25 100	0	25 100	20 000	45 100	0,06 %	0,05 %
Véronique Chabernaud	10	0	10	24 200	24 210	0,03 %	0,03 %
Bpifrance Participations	6 389 406	0	6 389 406	0	6 389 406	8,01 %	7,47 %
Jean-Yves Blay	50	0	50	0	50	0,00 %	0,00 %
Pascale Boissel	1 000	0	1 000	0	1 000	0,00 %	0,00 %
TOTAL CONSEIL DE SURVEILLANCE	7 382 550	48 000	7 430 550	291 200	7 721 750	9,69 %	9,03%
Comité exécutif (dont E.Vivier, invité permanent)							
Odile Belzunce	17 818	0	17 818	124 538	142 356	0,18 %	0,17 %
Eric Vivier	150 001	0	150 001	137 165	287 166	0,36 %	0,34 %
Joyson Karakunnel	0	0	0	0	0	0,00 %	0,00 %
Odile Laurent	9 916	0	9 916	79 920	89 836	0,11 %	0,11 %
Frédéric Lombard	960	0	960	30 000	30 960	0,04 %	0,04 %
Nicolas Beltraminelli	0	0	0	0	0	0,00 %	0,00 %
TOTAL COMITE EXECUTIF	178 695	0	178 695	371 623	550 318	0,69 %	0,64 %
TOTAL	8 072 965,00	48 000,00	8 120 965	2 140 918	10 261 883	12,87 %	12,00 %

- (1) Sont visées par « entités liées » les entités avec lesquelles l'intéressé entretient des relations de nature capitalistique, statutaire ou contractuelle (contrat de travail ou autre).
- (2) Le capital dilué est calculé sur la base du nombre d'actions composant le capital entièrement dilué (c'est-à-dire après conversion des actions de préférence, , exercice théorique de la totalité des BSA et des BSAAR et après acquisition définitive des actions qui ont été attribuées gratuitement)



117 avenue de Luminy 13009 Marseille - France
www.innate-pharma.com