

Jean Pierre LOZA

Analyste Financier / Equity Analyst
jploza@genesta-finance.com
+ 33 1.45.63.68.87



Date de première diffusion / Publication date : 24 Novembre 2020 /
November 24th 2020

Noxxon Pharma**Noxxon précise les axes de développement de NOX-A12**

Noxxon, qui a communiqué récemment ses résultats du S1 2020, focalise NOX-A12 sur deux indications prioritaires : le cancer du pancréas et le cancer du cerveau. Achat Fort avec un TP de 1,05 €.

Noxxon specifies the development plans for NOX-A12

Noxxon, which reported recently the HY 2020 results, is focusing NOX-A12 on two priority indications: pancreatic cancer and brain cancer. Strong Buy with a TP of €1.05.

Recommendation 1. Strong Buy
Closing Price 11/23/2020 0,43 €
Target Price 1,05 € (+142,9 %)

Noxxon : publication des résultats pour le S1 2020 et mise en avant de sa stratégie de développement clinique soulignant deux indications prioritaires. Ok du DSMB pour la 3^{ème} cohorte de GLORIA.

En s'appuyant sur les derniers résultats cliniques de l'essai de phase I/II OPERA, présentés par le Dr. Niels Halama, et sur ceux préliminaires de l'essai GLORIA, Noxxon a fait le point sur sa stratégie de développement du NOX-A12. En effet, la molécule phare de Noxxon induit des réponses immunitaires lors de l'essai OPERA et réduit le volume tumoral chez les premiers trois patients de l'essai GLORIA. Par ailleurs, la trésorerie de Noxxon Pharma atteignait 10,7 m€ au 30 juin 2020. Ce semestre a vu la constante amélioration de la situation financière de la société, notamment grâce à une augmentation de capital de 5,5 m€ majoritairement souscrite par le fonds néerlandais Nyenburgh Investment Partners.

Nous maintenons notre opinion Achat Fort sur la valeur et notre TP est de 1,05 € (après ajustement de nos modèles et mise à jour des données de marchés).

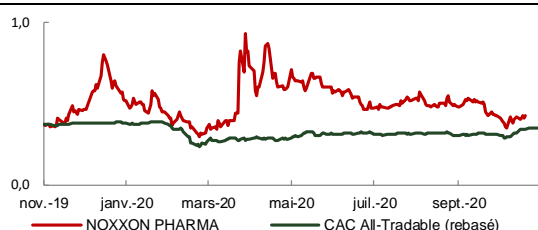
Noxxon published its results for H1 2020 and provided an update on its clinical development strategy highlighting two priority indications: pancreatic and brain cancers. Approval from the DSMB for 3rd Cohort of GLORIA.

Based on the latest clinical results from the Phase I/II OPERA trial, presented by Dr. Niels Halama, and the preliminary results from the GLORIA trial, Noxxon provided an update on its development strategy for NOX-A12. Noxxon's lead molecule induced immune responses in the OPERA trial (PaC & CRC patients) and reduced tumor volume in the first three patients in the GLORIA trial (GBM patients). In addition, Noxxon Pharma's cash position reached €10.7m on June 30, 2020. The company's financial situation improved steadily during the first half of the year, notably thanks to a €5.5 million capital increase, mainly subscribed to by the Dutch fund Nyenburgh Investment Partners.

We maintain our Strong Buy Opinion on the stock and our TP is €1.05 (after adjusting our models and updating market data).

Performances

Absolute perf. 1 month 6 months 12 months
-0,1 % -39,4 % + 13,8 %

**Current shareholding structure**

Free float : 82,6 % ; Nyenburgh : 10,0% ; Kreos Capital: 4,2% ;
NGN Biomed: 1,2% ; TVM Capital: 1,1 % ; DEWB: 0,9%

Key figures

	2018	2019	2020E	2021E	2022E
Revenues(M€)	0,4	0,3	0,1	6,6	13,4
Change (%)	-	-	-	-	-
EBITDA (M€)	-4,3	-3,9	-4,0	-2,0	-0,7
EBIT (M€)	-4,3	-4,0	-4,1	-2,0	-0,7
EBIT Margin (%)	NS	NS	NS	NS	NS
Net profit gp sh. (%)	-10,7	-0,9	-8,1	-5,1	-1,7
Net margin (%)	NS	NS	NS	NS	NS
EPS	-0,11	-0,01	-0,35	-0,22	-0,08

Market data

Reuters / Bloomberg ticker	ALNOX.PA / ALNOX.FP
Market capitalisation (€m)	18,6 M€
Enterprise value (€m)	19,6 M€
Free Float	14,3 M€ (77 %)
Number of shares	43 393 945
Daily volume	1 216 409 €
Capital turnover rate (1 year)	147,5%
High (52 weeks)	0,93 €
Low (52 weeks)	0,30 €

Agenda

Q3 2020: preclinical data top10 Pharma on NOX-A12, decision
Q2 2021: 2nd cohort top-line data GBM (GLORIA).

Ratios

	2018	2019	2020E	2021E	2022E
VE / CA	NS	NS	NS	NS	NS
VE / EBIT	NS	NS	NS	NS	NS
VE / REX	NS	NS	NS	NS	NS
P / E	NS	NS	NS	NS	NS
Gearing (%)	NS	NS	NS	NS	NS
Net debt/ EBITDA	NS	NS	NS	NS	NS
RCE (%)	NS	NS	NS	NS	NS

Refer to important warnings at the end of the document. For additional information on Genesta and its internal procedures, please consult the website www.genesta-finance.com.

Un S1 2020 en ligne et de nouveaux financements

Au premier semestre 2020, les produits d'exploitations de Noxxon ont été de 0,03 M€ en baisse sensible par rapport au premier semestre 2019. La crise sanitaire a grevé les dépenses de R&D qui ont reculé de 11% à 0,942 M€ contre 1,062 M€ au 30 juin 2019. La baisse des coûts de fabrication des molécules ainsi que des frais de service et des autres coûts liés aux essais cliniques explique ce recul. De même, les frais généraux et administratifs ont aussi reculé de 20,2% sur le semestre à 0,988 M€ (contre 1,238 M€ au premier semestre 2019). En revanche, les financements en OC d'Atlas, la ligne d'actions de Yorkville et les opérations de souscription d'actions avec Acuitas ont généré des frais financiers qui ont augmenté de manière importante passant de 0 en juin 2019 à 4,173 M€ au 30 juin 2020. Cependant, les produits financiers ont été multipliés par deux (105%) à 0,154 M€ contre 0,075 M€ au 30 juin 2019. Les pertes du groupe s'établissaient ainsi à 5,923 M€ (1,855 M€ sans frais de financement « non-cash ») au 30 Juin 2020 contre 1,953 M€ au 30 juin 2019. Sur le premier semestre, Noxxon a toutefois levé 11,1 M€ de fonds provenant notamment d'une augmentation de capital menée par le fonds spécialisé néerlandais Nyenburgh Investment Partners (NYIP).

Stratégie de développement de NOX-A12

A la suite de résultats encourageants aussi bien dans le traitement des cancers pancréatiques que dans le traitement du glioblastome, résultats que nous détaillerons plus loin, Noxxon a présenté sa stratégie de développement pour sa molécule phare, le NOX-A12 dans ces deux indications principales. Noxxon a choisi de tester des stratégies de combinaison différentes multipliant ainsi ses possibilités de développement clinique. En effet, l'association du NOX-A12 avec un inhibiteur de point de contrôle immunitaire représente une véritable alternative pour un cancer particulièrement difficile à soigner. De même, la combinaison de la radiothérapie avec le NOX-A12 pour le traitement du glioblastome nouvellement diagnostiqué apparaît comme une opportunité thérapeutique pour une affection extrêmement « challenging ».

1. **Cancer du pancréas.** Dans le cancer du pancréas, Noxxon doit lancer un essai clinique de phase II du type « Pick the Winner » dès 2021. Cette étude qui évaluera une combinaison NOX-A12 + un anti-PD-1 et deux régimes de chimiothérapie permettra de déterminer la meilleure association pour l'essai pivot.

An HY 2020 online and new financing capabilities

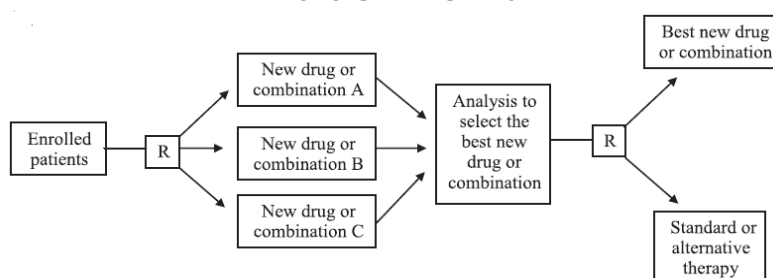
In the first half of 2020, Noxxon's revenues were €0.03 million, down significantly compared to the first half of 2019. The health crisis impacted R&D expenses which decreased by 11% to €0.942 million compared to €1.062 million on June 30, 2019. Lower manufacturing costs for molecules as well as service fees and other costs related to clinical trials explain this decrease. Similarly, general and administrative expenses also decreased by 20.2% over the six-month period to €0.988 million (compared to €1.238 million in the first half of 2019). On the other hand, the Convertible Bonds financing by Atlas, the Yorkville equity line and the Acuitas subscription of shares generated financial expenses that increased significantly from 0 in June 2019 to €4.173 million on June 30, 2020. However, interest income doubled (105%) to €0.154 million from €0.075 million on 30 June 2019. Group losses were thus €5.923 million (€1.855 million excluding non-cash financing costs) on 30 June 2020 compared to €1.953 million at 30 June 2019. During the first half of the year, Noxxon raised by the way €11.1 million, including a capital increase led by the Dutch specialist fund Nyenburgh Investment Partners (NYIP).

NOX-A12 development strategy

These encouraging results in the treatment of colorectal and pancreatic cancers as well as glioblastoma prompted Noxxon to review its development strategy. The company has decided to focus on two main indications: pancreatic cancer and brain cancer. Noxxon has chosen to test different combination strategies, thus multiplying its clinical development possibilities. Indeed, the combination of NOX-A12 with an immune check-point inhibitor represents a real alternative for a cancer that is particularly difficult to treat. Similarly, the combination of radiotherapy with NOX-A12 for the treatment of newly diagnosed glioblastoma appears to be a therapeutic opportunity for an extremely challenging disease.

1. **Pancreatic cancer.** Noxxon is expected to initiate a Phase II clinical trial of the "Pick the Winner" type in 2021. This study will evaluate a combination of NOX-A12 + an anti-PD-1 and two chemotherapy regimens to determine the best combination for the pivotal trial.

Pick the Winner Trial



A l'issue du recrutement, les patients sont affectés à l'un des différents groupes (Comb. A, B ou C), puis après l'analyse intermédiaire, le bras expérimental le plus efficace en fonctions des critères d'évaluation est sélectionné pour une comparaison avec le bras contrôle. Cette méthode permet de maximiser l'efficacité en testant plusieurs thérapies expérimentales simultanément (Sharma et al. 2011). Ensuite, Noxxon devrait lancer un essai pivot pour l'évaluation de la meilleure association NOX-A12 + Immunothérapie en deuxième ligne (2L) dans le cancer du pancréas. La conclusion positive de cette étude pourrait conduire à une demande d'AMM en 2026 et un enregistrement en 2027.

At the end of recruitment, patients are assigned to one of the different groups (Comb. A, B or C), then after the intermediate analysis, the most effective experimental arm according to the evaluation criteria is selected for comparison with a control arm. This method allows to maximize efficacy by testing several experimental therapies simultaneously (Sharma et al. 2011). Next, Noxxon is expected to initiate a pivotal trial to evaluate the best NOX-A12 + Immunotherapy combination as a second line (2L) treatment for pancreatic cancer. The positive conclusion of this study could lead to a marketing authorization application in 2026 and registration in 2027.

2. **Le cancer du cerveau ou glioblastome (GBM).** Noxxon a terminé le recrutement de la deuxième cohorte (400 mg) de son essai d'escalade de doses (200, 400 et 600 mg) GLORIA (phase I/II) dans le traitement du GBM à promoteur MGMT non-méthylé nouvellement diagnostiqué. Si les résultats (attendus en 2021) montrent une efficacité supérieure à celle déjà observée et variant en fonction de l'augmentation du dosage, Noxxon devrait lancer en 2022 une étude pivot (NOX-A12 + radiothérapie) en première ligne chez des patients atteints d'un GBM MGMT non-méthylé donc non sensible au temolozomide (traitement de référence). Une première demande d'AMM pourrait être faite dès 2024 avec un possible enregistrement en 2025. Ainsi, Noxxon pourrait, dès 2026, apporter une alternative thérapeutique à près 300 000 nouveaux cas de tumeurs cérébrales dans le monde au sein desquels près de 85% sont des GBM. Le GBM est la forme la plus agressive de cancer du cerveau et se caractérise par une invasion dans le cerveau ou des tissus environnants. C'est un cancer de mauvais pronostic caractérisé par une survie médiane de 14,6 mois et un taux de survie à 5 ans de 5%.

NOX-A12 et pembrolizumab induisent une réponse dans le cancer du pancréas. Tout d'abord, NOX-A12 a satisfait aux différents critères d'évaluation de l'essai OPERA. Les derniers résultats sur l'essai clinique OPERA ont été communiqués lors de l'ESMO Virtuel (European Society of Medical Oncology). Ils confirment l'effet du NOX-A12 sur le microenvironnement tumoral, sa sécurité d'emploi et son intérêt dans l'association NOX-A12-pembrolizumab pour le traitement des cancers colorectaux et pancréatiques. Les différents critères (primaires et secondaires) d'évaluation de cet essai (NCT03168139, Keynote-559) de phase I/2 ont été atteints.

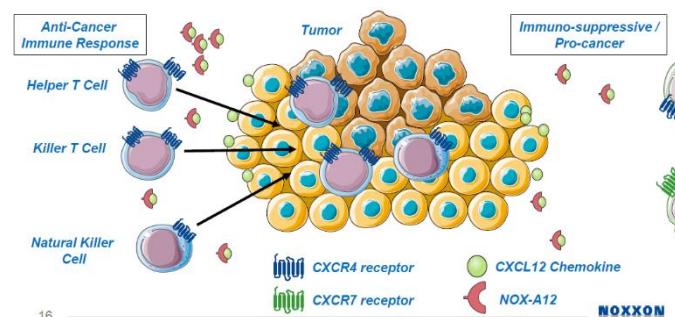
1. **Modification du microenvironnement tumoral.** NOX-A12 a été en mesure de neutraliser le CXCL12 au sein des tumeurs et donc de réduire le mur de CXCL12. En effet, il a été montré par différentes équipes de recherche, dont celles de Noxxon, que le CXCL12 établissait une véritable barrière autour du tissu tumoral, bloquant l'entrée des cellules immunes. NOX-A12, en neutralisant CXCL12, abolit l'immunosuppression induite et rétablit l'immunité au sein des tissus tumoraux.

2. **Brain cancer or glioblastoma (GBM).** Having completed the recruitment of the second cohort (400 mg) of its doses escalation trial (200, 400 and 600 mg) GLORIA (Phase I/II) in the treatment of newly diagnosed unmethylated MGMT-promoter GBM. If the results (expected in 2021) show increasing efficacy with increasing dose escalation as expected, Noxxon is expected to initiate a pivotal trial (NOX-A12 + radiotherapy) in 2022 as a first-line treatment in patients with unmethylated MGMT GBM that is therefore not sensitive to temolozomide (reference treatment). An initial marketing authorization application could be filed as early as 2024, with a possible registration in 2025. Thus, Noxxon could, as early as 2026, provide a therapeutic alternative to nearly 300,000 new cases of brain tumors worldwide, 85% of which are GBMs. GBM is the most aggressive form of brain cancer and is characterized by invasion into the brain or surrounding tissues. It is a cancer with a poor prognosis characterized by a median survival of 14.6 months and a 5-year survival rate of 5%.

NOX-A12 and pembrolizumab induce a response in pancreatic cancer. First, NOX-A12 met the various endpoints of the OPERA trial. The latest results of the OPERA trial were reported at the Virtual ESMO (European Society of Medical Oncology). They confirm the effect of NOX-A12 on the tumor microenvironment, its safety and its value in the combination of NOX-A12 and pembrolizumab for the treatment of colorectal and pancreatic cancers. The different endpoints (primary and secondary) of this Phase I/2 trial (NCT03168139, Keynote-559) were met.

1. **Modification of the tumor microenvironment.** NOX-A12 was able to neutralize CXCL12 within the tumors and thus reduce the wall of CXCL12. Indeed, it has been shown by different research teams, including those of Noxxon, that CXCL12 establishes a real barrier around the tumor tissue, blocking the entry of immune cells. NOX-A12, by neutralizing CXCL12, abolishes the induced immunosuppression and restores immunity within tumor tissue.

**NOX-A12:
CXCL12 Wall reduction, Killer T cells penetrating tumor,
immuno suppressive elimination**



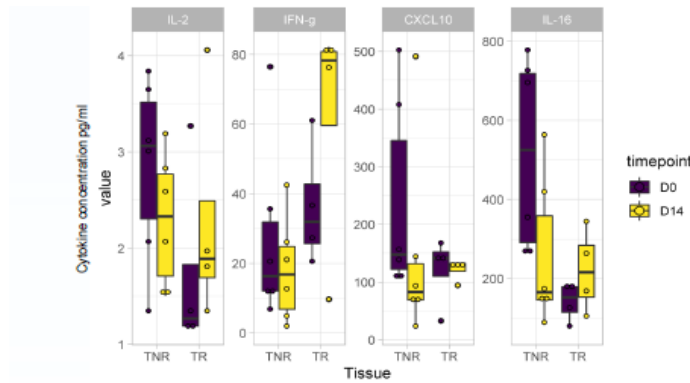
2. **Sécurité d'emploi de la combinaison et en monothérapie.** Le profil des événements indésirables (EI) observés en monothérapie et en combinaison est tout à fait comparable à celui du Keytruda ou les pathologies considérées. 162 EI ont été observés de manière exhaustive avec 46,9% : grade 1, 37,1% : grade 2, 16,4% : grade 3, 0,6% de grade 5 et aucun grade 4. Ainsi, NOX-A12 affiche une sécurité d'emploi compatible avec son utilisation dans le traitement des cancers colorectaux et pancréatiques.

2. **Safety of use of the combination and in monotherapy.** The adverse event (AE) profile observed in monotherapy and combination therapy is very comparable to that of Keytruda or the diseases under consideration. 162 AEs were observed in a comprehensive manner with 46.9%: grade 1, 37.1%: grade 2, 16.4%: grade 3, 0.6%: grade 5 and no grade 4. Thus, NOX-A12 is safe to use and is compatible with its use in the treatment of colorectal and pancreatic cancers.

3. **Modification du profil cytokinique.** NOX-A12 induit une profonde modification du profil cytokinique des patients. En effet, NOX-A12 induit la production de cytokines (IFN- γ), d'IL-2 et de TNF-béata (TNF- β) ainsi que des chimiokines (CXCL9, CXCL10) stimulant la génération de lymphocytes T cytotoxiques (CTL) et activant les macrophages. Le profil cytokinique observé est indicatif d'une réponse immunitaire de type Th1. Cette « voie Th1 » est caractérisée par une activation des macrophages et donc la médiation d'une immunité cellulaire (CTL, TAM, macrophages, cellules NK).

3. **Modification of the cytokine profile.** NOX-A12 induces a profound modification of the cytokinic profile of patients. Indeed, NOX-A12 induces the production of cytokines (IFN- γ), IL-2 and TNF-beta (TNF- β) as well as chemokines (CXCL9, CXCL10) that stimulate the generation of cytotoxic T lymphocytes (CTL) and activate macrophages. The observed cytokine profile is indicative of a Th1-type immune response. This "Th1 pathway" is characterized by an activation of macrophages and thus the mediation of cellular immunity (CTL, TAM, macrophages, NK cells).

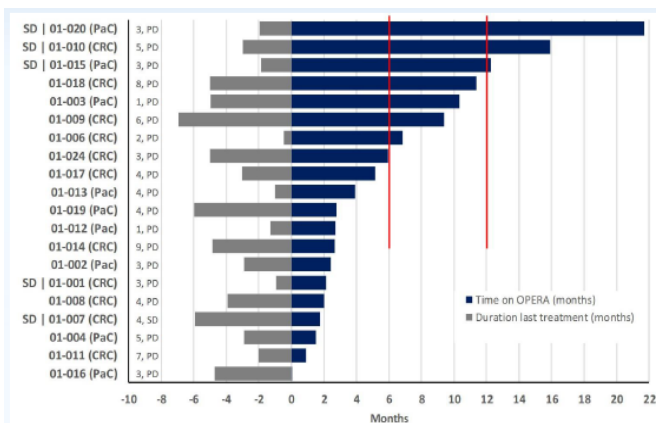
Transformed Cytokinic profile by NOX-A12



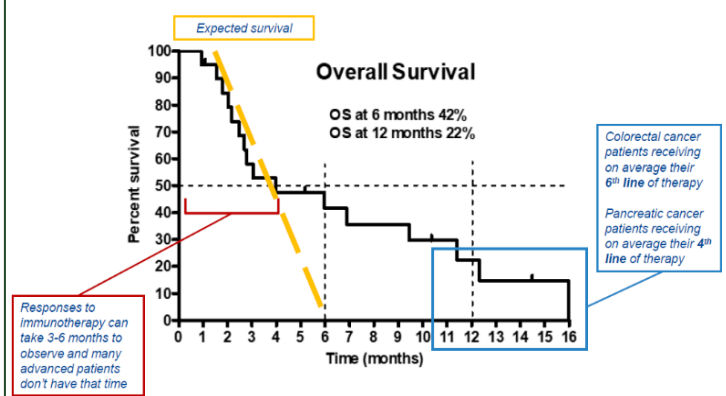
4. **NOX-A12 + Keytruda induisent un contrôle de la pathologie.** En effet, la survie globale des patients (initialement 20) à 6 mois et à 24 mois, est respectivement de 39% et de 20%. Cela est d'autant plus intéressant que ces patients présentent globalement une survie prolongée sous le traitement (combinaison NOX-A12 + pembrolizumab), alors qu'ils ont tous été traités lourdement auparavant (les patients CRC ont reçu en moyenne 6 lignes de traitement et les patients avec cancer du pancréas 4 lignes). On assiste aussi à une **augmentation du temps de traitement vs. la dernière thérapie chez 35% des patients.**

4. **NOX-A12 + Keytruda induce pathology control.** Indeed, the overall survival of patients (initially 20) at 6 months and 24 months is 39% and 20% respectively. This is more interesting since these patients with prolonged survival have all been treated heavily before (CRC patients received an average of 6 lines of treatment and pancreatic cancer patients 4 lines). Moreover, we see an **increase in treatment time vs. the last therapy in 35% of patients.**

Longer time on study



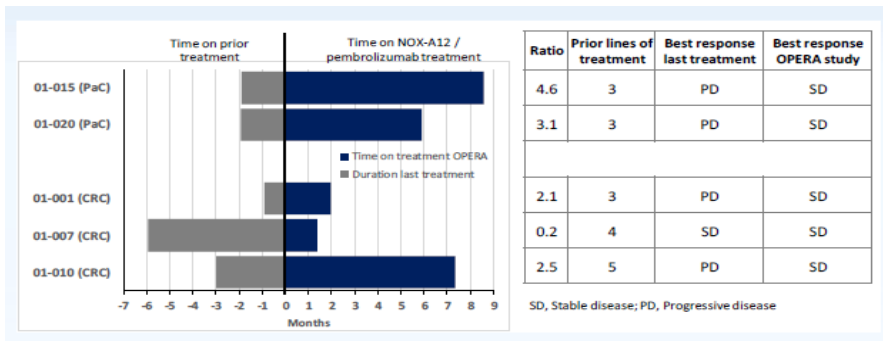
Overall survival (OS) longer than expected



5. **25% de patients ont une stabilisation de leur pathologie.** En effet, 5 patients ont présenté lors de l'essai une maladie stable à l'issue du traitement par la combinaison NOX-A12 + pembrolizumab : 27% étaient des patients ayant un cancer colorectal avancé et 22% un cancer du pancréas métastasé. Cette **stabilisation de la maladie chez 25% des patients est observée chez les patients ayant reçu le plus grand nombre de lignes de traitement et dont la maladie avait progressé le plus rapidement.**

5. **25% of patients with stabilized pathology.** 5 patients had stable disease following treatment with the NOX-A12 + pembrolizumab combination: 27% were patients with advanced colorectal cancer and 22% with metastatic pancreatic cancer. **Stabilization of the disease in 25% of the patients was observed in patients who received the most treatment lines and whose disease progressed the fastest.**

5 patients (25%) with stable disease



Il existe donc un corpus de données cliniques positives sur l'utilisation conjointe du NOX-A12 avec une immunothérapie anticancéreuse à base de molécule inhibant les points de contrôle immunitaire (IPCI). Par ailleurs, il existe donc un véritable rationnel pour l'utilisation du NOX-A12. Ainsi, la molécule « coche » un certain nombre de cases pour son utilisation en association avec une immunothérapie notamment dans le cancer du pancréas.

Rationnel pour NOX-A12 dans le cancer du pancréas.

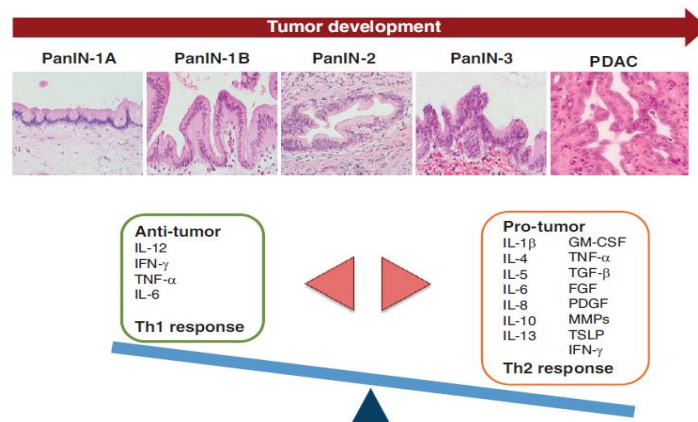
Sur la base des résultats d'OPERA, NOX-A12 apporte une alternative thérapeutique à ce cancer particulièrement mortel, pour lequel les besoins médicaux sont importants, puisque la médiane de survie est de 9% pour les cancers métastatiques (stade IV). NOX-A12 apparaît pertinent à plusieurs niveaux. Tout d'abord, la neutralisation du CXCL12 induit une accessibilité accrue des cellules tumorales à l'immunothérapie et une meilleure réponse. En effet, l'immunothérapie n'apporte pour le moment que peu de solutions. La FDA a, certes, approuvé le pembrolizumab pour les cancers du pancréas à caractère fortement mutagène (instabilité mutationnelle élevé ou MSI-H, système de réparation de l'ADN défectueux ou dMMR), soit entre 1 et 3% des tumeurs pancréatiques. Mais au sein de l'essai OPERA, les patients recrutés étaient tous MSS et donc ne présentaient par un haut niveau de mutation, étant potentiellement de mauvais répondeurs pour l'immunothérapie, mais plusieurs patients ont répondu et montré des signes de stabilisation de leur pathologie. Ainsi, NOX-A12 pourrait apporter une alternative à un grand nombre d'individus, soit **85% des patients pour lesquels l'immunothérapie est dans une impasse. Noxxon, avec le NOX-A12 et son profil de sécurité, représente une véritable alternative.**

Thus, there is a body of positive clinical data on the combination of NOX-A12 with immune checkpoint inhibitor (ICPI) based cancer immunotherapy. In addition, there is therefore a true rationale for the use of NOX-A12. Thus, the molecule "ticks" several boxes for its use in association with immunotherapy, particularly in pancreatic cancer.

Rationale for NOX-A12 in pancreatic cancer.

Based on the results of OPERA, NOX-A12 provides a therapeutic alternative to this particularly fatal cancer, for which the medical needs are significant, since the median survival rate is 9% for metastatic (stage IV) cancers. NOX-A12 appears relevant at several levels. First, the neutralization of CXCL12 induces an increased accessibility of tumor cells to immunotherapy and a better response. Indeed, immunotherapy currently provides few solutions. The FDA has, indeed, approved pembrolizumab for pancreatic cancers with a high mutagenic character (high mutational instability or MSI-H, defective DNA repair system or dMMR), i.e. between 1 and 3% of pancreatic tumors. However, in the OPERA trial, the patients recruited were all MSS and therefore did not show a high level of mutation, being potentially poor responders for immunotherapy, but several patients did respond and showed signs of stabilization of their pathology. Thus NOX-A12 could provide an alternative to the large number of individuals, **85% of patients for whom immunotherapy is at an impasse. Noxxon with NOX-A12 and its safety profile represents a real alternative.**

Balance between Th1 and Th2 Immune response in PDAC



De plus, NOX-A12 induit donc une réponse immunitaire de type Th1 (immunosurveillance anticancéreuse, élimination) médiée par des cytokines pro-inflammatoires (IL-12, IFN-γ), activant un certain nombre de mécanismes favorisant la réponse immunitaire cellulaire qui participent à la destruction des cellules transformées.

In addition, NOX-A12 thus induces a Th1-type (cancer immunosurveillance, elimination) immune response mediated by pro-inflammatory cytokines (IL-12, IFN-γ), activating several mechanisms promoting the cellular immune response that participate in the destruction of transformed cells.

Alors que la réponse Th2 favorise la croissance des cellules cancéreuses. En premier lieu, NOX-A12, en neutralisant CXCL12 au site de la tumeur, augmente la possibilité d'infiltration immunitaire en cellules immunitaires effectrices (cellules CD8+T, CD4+T et NK).

Noxxon peut aussi attaquer le cancer du pancréas par l'intermédiaire du NOX-E36, qui cible la piste des cellules myéloïdes notamment les macrophages associés à la tumeur (TAM) et d'autres aspects sur le microenvironnement tumoral. Ces cellules recrutées au site de la tumeur représentent dans le cancer du pancréas les plus abondantes du microenvironnement tumoral.

Le cancer du pancréas.

Le cancer du pancréas et plus particulièrement l'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC) est la 4^{ème} cause de mortalité cancéreuse au monde. Avec plus de 350 000 personnes diagnostiquées chaque année dans le monde, et un taux de survie à 5 ans inférieur à 5%, c'est plus de 340 000 morts par an. Divers publications soulignent la hausse de l'incidence possiblement liée à la hausse des diabètes. Ying et al. (2016) estime que le nombre de cas de PDAC devrait doubler d'ici 2030. Si la résection chirurgicale demeure la seule alternative thérapeutique réellement curative, elle n'est disponible que pour 20% des patients en fonction de la localisation de la tumeur et des vaisseaux sanguins, mais aussi à cause d'un diagnostic tardif. Par ailleurs, le taux d'aggravation post-chirurgie est très élevé (80% des patients ayant subi une chirurgie peuvent développer des métastases). Cette situation a conduit à utiliser la gemcitabine en traitement adjuvant pour améliorer la survie à long terme des patients opérés. A cette chimiothérapie de référence, plusieurs autres chimiothérapies ont été ajoutées sans amélioration de la survie mais aux prix d'une forte toxicité (Folfinirox et deux autres chimiothérapies : erlotinib / Tarceva et nabpaclitaxel / Abraxane). En 2015, la FDA a approuvé Onivyde, une nouvelle formulation de fluorouracil et de leucovorine pour les cancers pancréatiques avancés (métastatiques) en seconde ligne.

Cependant, l'état fortement immunosuppresseur des tumeurs pancréatiques régulant à la baisse la réponse immunitaire, compromet la plupart des traitements immunothérapeutiques. Seul le pembrolizumab (Keytruda) a réussi à être approuvé par la FDA pour certains cancers MSI-H fortement mutagènes, dont le cancer du pancréas, mais qui ne représentent que 1 à 3 % des tumeurs pancréatiques. D'autres inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (IPCI) comme l'ipilimumab (Yervoy) ou le tremelimumab ont été testés dans l'adénocarcinome pancréatique sans succès statistiquement significatif. Toutefois, la grande majorité de ces combinaisons a été réalisée entre un IPCI de type anti-CTLA-4 associé à une molécule cytotoxique (gemcitabine) ou à un autre IPCI anti-PD-1 (nivolumab, durvalumab). **C'est pourquoi Noxxon et le NOX-A12, qui ont démontré une efficacité sur des tumeurs à faible activité mutationnelle ou à microsatellite stable (MSS), proposent à l'industrie immunothérapeutique une véritable alternative.**

GLORIA : De premiers résultats prometteurs

Noxxon a publié les premiers résultats à 6 mois de son essai clinique GLORIA (Glioblastoma Treatment with Irradiation and Olaptesed Pegol in MGMT unmethylated patients). Si le critère principal d'évaluation de GLORIA est la survenue d'effets secondaires lors du traitement (sécurité d'emploi du NOX-A12), les critères secondaires ciblent l'efficacité. L'essai suit donc la survie sans progression à 6 mois (PFS-6), la survie médiane sans progression (mPFS), la survie globale (mOS) ainsi que la vascularisation tumorale (IRM vasculaire). L'association entre la radiothérapie et le NOX-A12 est particulièrement pertinente car elle apporte là encore une alternative thérapeutique au problème des patients ayant une MGMT non-méthylée et ne répondant pas au traitement de référence, le temolozomide (TMZ).

While the Th2 response promotes the growth of cancer cells. First, NOX-A12, by neutralizing CXCL12 at the tumor site, increases the possibility of immune infiltration into immune effector cells (CD8+T, CD4+T and NK cells).

Noxxon can also attack pancreatic cancer through NOX-E36, which targets the myeloid cell pathway including tumor-associated macrophages (TAMs). These cells recruited at the tumor site represent the most abundant cells in pancreatic cancer from the tumor microenvironment.

Pancreatic cancer.

Pancreatic cancer and more specifically pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the 4th leading cause of cancer mortality worldwide. With more than 350,000 people diagnosed each year in the world, and a 5-year survival rate of less than 5%, this means more than 340,000 deaths per year. Various publications highlight the rise in incidence possibly linked to the increase in diabetes. Ying et al (2016) estimates that the number of PDAC cases is expected to double by 2030. While surgical resection remains the only truly curative therapeutic alternative, it is available for only 20% of patients depending on the location of the tumor and blood vessels, but also because of late diagnosis. Moreover, the rate of post-surgery aggravation is remarkably high (80% of patients who have undergone surgery may develop metastases). This situation has led to the use of gemcitabine in adjuvant treatment to improve the long-term survival of patients undergoing surgery. To this reference chemotherapy, several other chemotherapies have been added without improving survival but at the cost of high toxicity (Folfinirox and two other chemotherapies: erlotinib / Tarceva and nabpaclitaxel / Abraxane). In 2015, the FDA approved Onivyde, a new formulation of fluorouracil and leucovorine for second-line advanced (metastatic) pancreatic cancer.

However, the highly immunosuppressive state of pancreatic tumors, which down-regulates the immune response, compromises most immunotherapeutic treatments. Only pembrolizumab (Keytruda) has been successfully approved by the FDA for certain highly mutagenic MSI-H cancers, including pancreatic cancer, but which account for only 1 to 3% of pancreatic tumors. Other Immune Control Points Inhibitors (IPCI) such as ipilimumab (Yervoy) or tremelimumab have been tested in pancreatic adenocarcinoma without statistically significant success. However, most of these combinations were realized between an anti-CTLA-4 ICPI combined with a cytotoxic molecule (gemcitabine) or with another anti-PD-1 IPCI (nivolumab, durvalumab). **Therefore Noxxon and NOX-A12, which have demonstrated efficacy on tumors with low mutational activity or stable microsatellite (MSS), offer the immunotherapeutic industry a real alternative.**

GLORIA: Promising initial results

Noxxon has published the first results at 6 months of its GLORIA clinical trial (Glioblastoma Treatment with Irradiation and Olaptesed Pegol in MGMT unmethylated patients). While the primary endpoint of GLORIA is the occurrence of side effects during treatment (safety of NOX-A12), the secondary endpoints target efficacy. They include progression-free survival at 6 months (PFS-6), median progression-free survival (mPFS), overall survival (mOS) and tumor vascularization (vascular MRI). Pancreatic cancer and more specifically the association between radiotherapy and NOX-A12 is particularly relevant as it again provides a therapeutic alternative to the problem of patients with non-methylated MGMT who do not respond to the reference treatment, temolozomide (TMZ).

1. **Survenue d'effets secondaires.** Le profil des effets indésirables (EI) est similaire à celui d'une radiothérapie seule chez des patients atteints de GBM. Un total de 90 effets indésirables a été observé, dont 20% (18/90) peuvent être indifféremment imputés à la maladie, à la radiothérapie ou au NOX-A12. Toutefois, 5,5% de ces EI (5/90) sont potentiellement imputés à NOX-A12 et ils sont de grade 1 à 2, à savoir légers à modérés.
2. **De premiers signes d'efficacité.** A la plus faible dose de NOX-A12 (200 mg/semaine) + radiothérapie, la lecture des imageries (IRM, CT-Scan) a montré des réductions maximales du volume tumoral de 6 et de 60% chez deux des patients traités. Toutefois, pour le troisième, le volume tumoral initial s'est réduit de 23%, mais aussi consécutivement à une seconde résection chirurgicale. Ces premiers résultats préliminaires sont particulièrement encourageants pour des patients présentant un glioblastome récemment diagnostiqué, et traités à la dose de NOX-A12 la plus faible. De plus, deux des patients encore en vie ou vu leur maladie se stabiliser >16 semaines.
3. **Cohorte 2 (400 mg/semaine) et suivantes.** La deuxième cohorte a été entièrement recrutée après avis positif du DSMB (en juillet 2020). Par ailleurs, Noxxon a intégré trois autres hôpitaux allemands à l'étude GLORIA : il s'agit des hôpitaux de Leipzig, Munster et Tübingen qui rejoignent ceux de Mannheim, Essen et Bonn.

Ces résultats, très encourageants sur le potentiel de NOX-A12 dans le glioblastome, ont été, certes, obtenus sur un échantillon très faible. Toutefois, **avec cet essai GLORIA, Noxxon fait figure de pionnier en développant le premier bloqueur de CXCL12, inhibant en amont des récepteurs CXCR4 et CXCR7 induisant probablement une meilleure inhibition de cette voie de signalisation**

Rationnel pour NOX-A12 dans le GBM. Parmi les différentes tumeurs touchant le cerveau, le glioblastome (GBM) est certainement la tumeur primaire la plus agressive, la plus maligne et l'une des plus communes. Elle toucherait (Europe et USA) en termes d'incidence 2 à 5 personnes pour 100 000 individus. On estime environ 10 000 patients par an aux USA et près de 16 000 par an en Europe. Le temozolomide (Temodar) de Merck a été enregistré, pour la première fois en 1999 comme traitement des astrocytomes anaplasiques réfractaires. Ensuite, en 2005, la FDA a étendu son indication au GBM nouvellement diagnostiqué. Si le traitement standard passe par une résection tumorale totale suivie d'une radiochimiothérapie fractionnée (60 GY) avec du témozolomide ou TMZ (protocole de Stupp), on constate beaucoup d'échecs thérapeutiques. Plusieurs raisons permettent d'expliquer ces échecs, notamment des phénomènes de résistance à la radiothérapie (20%) et à la chimiothérapie. En effet, seulement 35% des patients répondent au TMZ, alors les autres (65%) présentent la capacité de réparer l'ADN des cellules tumorales, avec l'enzyme MGMT, même après une chimiothérapie rendant, inopérant le temozolomide. **Noxxon pourra donc cibler dans un premier temps les patients au phénotype MGMT non-méthylé.**

Après la publication par Noxxon de ces derniers communiqués, nous avons tenu compte de l'évolution stratégique de la société qui se focalise pour son produit NOX-A12 sur les cancers du pancréas et du cerveau. Ce même produit peut aussi se développer sur d'autres cancers MSS comme le cancer colorectal. De plus, la société a en portefeuille le NOX-E36 qui représente une autre alternative thérapeutique pour les cancers du pancréas.

En ce qui concerne les données de marchés, nous avons retenu un WACC de 18,39% avec un taux sans risque de -0,10% et une prime de marché 9,30% ainsi qu'un nombre d'actions de 43 393 945.

Nous maintenons notre opinion Achat Fort sur la valeur et notre TP est de 1,05 €.

1. **Occurrence of side effects.** The adverse event (AE) profile is like that of radiotherapy alone in GBM patients. A total of 90 AEs has been observed, of which 20% (18/90) can be indifferently attributed to disease, radiotherapy or NOX-A12. However, 5.5% of these AEs (5/90) are potentially attributable to NOX-A12 and are grade 1 to 2, i.e. mild to moderate.
2. **Early signs of efficacy.** At the lowest dose of NOX-A12 (200 mg/week) + radiotherapy the reading of the images (MRI, CT-Scan) showed maximum reductions in tumor volume of 6 and 60% in two of the treated patients. However, for the third, the initial tumor volume was reduced by 23%, but following a second surgical resection. These initial preliminary results are particularly encouraging for patients with newly diagnosed glioblastoma treated at the lowest NOX-A12 dose. In addition, two of the patients still alive with durable (>16 week) disease stabilization.
3. **Cohort 2 (400 mg/week) and following.** The second cohort was fully recruited after a positive DSMB opinion (in July 2020). In addition, Noxxon has included three other German hospitals in the GLORIA study: the hospitals in Leipzig, Munster and Tübingen, which join the hospitals in Mannheim, Essen, and Bonn.

These very encouraging results on the potential of NOX-A12 in glioblastoma were, of course, obtained on a small sample. By the way, **with this GLORIA trial, Noxxon is a pioneer in developing the first CXCL12 blocker, which inhibits upstream CXCR4 and CXCR7 receptors, probably inducing a better inhibition of this signaling pathway.**

Rationale for NOX-A12 in the GBM. Among the different tumors affecting the brain, glioblastoma (GBM) is certainly the most aggressive, the most malignant and one of the most common primary tumors. It affects (Europe and USA) in terms of incidence 2 to 5 persons per 100,000 individuals. It is estimated that there are approximately 10,000 patients per year in the USA and nearly 16,000 per year in Europe. Merck's temozolomide (Temodar) was first registered in 1999 as a treatment for refractory anaplastic astrocytomas. Then, in 2005, the FDA extended its indication to newly diagnosed GBM. While the standard treatment is total tumor resection followed by fractional radiochemotherapy at 60 GY given with temozolomide or TMZ (Stupp protocol), there are many treatment failures. There are several reasons for these failures, including resistance to radiotherapy (20%) and chemotherapy. Indeed, only 35% of patients respond to TMZ, while the others (65%) show the ability to repair the DNA of tumor cells with the MGMT enzyme, even after chemotherapy, making temozolomide inoperative. **Noxxon will therefore be able to target patients with the non-methylated MGMT phenotype.**

Following the publication of these latest press releases by Noxxon, we have considered the strategic development of the company, which focuses for its product NOX-A12 on pancreatic and brain cancers. This same product can also develop on other MSS cancers such as colorectal cancer. In addition, the company has NOX-E36 in its portfolio, which represents another therapeutic alternative for pancreatic cancers.

Regarding market data, we have used a WACC of 18.39% with a risk-free rate of -0.10% and a market premium of 9.30% as well as a number of shares of 43,393,945.

We maintain our Strong Buy opinion on the share and our TP is € 1.05.

Important disclosures

Genesta Equity Research ratings and target prices definition

Genesta Equity Research stock market recommendations reflect the absolute change expected in the share price from a six to twelve-month perspective (in local currencies).

1. Strong buy	The absolute share price performance is expected to be at least +25 %
2. Buy	The absolute share price performance is expected to be comprised between +10 % and +25 %
3. Neutral	The absolute share price performance is expected to be comprised between +10 % et -10 %
4. Sell	The absolute share price underperformance is expected to be comprised between -10 % et -25 %
5. Strong Sell	The absolute share price underperformance is expected to be at least -25 %

Details of valuation methods used by Genesta Equity Research in target price calculations are available at www.genesta-finance.com.

Detection of potential conflicts of interest

The analyst. Genesta or any of its employees is a shareholder of the issuer	The issuer subject of this report is a shareholder of Genesta	Other financial interest between Genesta and the issuer	Genesta is a market maker or liquidity provider in financial instruments issued by this issuer	Genesta has received compensation to produce this research report	Genesta has received compensation for another service than the production of this research report	This research report was sent to the issuer before its publication
No	No	No	No	Yes	No	No

As a consultant in Independent Equity Research as defined by the AMF within its 'Règlement Général', Genesta refers to the administrative and organizational terms defined by this organisation for its internal functioning, in particular in compliance with the best practices regarding the management of conflicts of interests. Genesta strict internal procedures define aspects which are applied to its Equity Research activity. Additional information may be obtained upon written request to Genesta as to these operating rules.

Rating and target price evolution throughout the last 12 months

Date of 1 st publication	Rating	Target Price
24 th November 2020	Equity Flash Strong Buy	€ 1.05
19 th May 2020	Equity Flash Suspended / Covid-19	Suspended / Covid-19
4 th December 2019	Equity Flash Strong Buy	€ 2.55
3 rd July 2019	Equity Flash Strong Buy	€ 4.21

Ratings distribution

Distribution of ratings concerning the entire coverage of Genesta



Distribution of ratings concerning companies belonging to the same sector



Distribution of ratings concerning companies which are clients of Genesta



■ Strong Buy ■ Buy □ Neutral ■ Sell ■ Strong Sell

Additional disclosures

The information herein is not complete and therefore cannot be considered as contractual.

This document is not and should not be construed as an offer to sell or the solicitation of an offer to purchase or subscribe for any investment. Only investors with sufficient knowledge and experience in financial and business matters to evaluate the relevant merits and risks should consider an investment in any issuer or market discussed herein. Neither Genesta nor any officer or employee of Genesta accepts any liability whatsoever for any direct or consequential loss arising from any use of this publication or its contents.

The information herein has been obtained from, and any opinions herein are based upon, sources believed reliable, but Genesta makes no representation as to its accuracy or completeness and it should not be relied upon as such. All opinions and estimates herein reflect the judgment of Genesta on the date of this report and are subject to change without notice.

This report is not directed to, or intended for distribution to or use by, any person or entity who is a citizen or resident of or located in any locality, state, country or other jurisdiction where such distribution, publication, availability or use would be contrary to law or regulation or which would subject Genesta to any registration or licensing requirement within such jurisdiction. In the United Kingdom, Genesta further advises that this Research is solely intended to be delivered persons who qualify as defined in Rule 11 (3) du 'Financial Services Act 1986 (Investment Advertisement) (Exemption) order 1997'. The distribution of this research report in the United States or its distribution to any citizen of the United States is forbidden.

Genesta may have concluded a contract with the issuer subject of this report to produce one or several research reports which were previously sent to the issuer. However, Genesta may produce research reports concerning this issuer in an independent way.

Copyright 2010 Genesta. All rights reserved.