

**Jean Pierre LOZA**

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

Date de première diffusion / Publication date : 4 juillet 2019/ July 4<sup>th</sup> 2019**Noxxon Pharma****Noxxon Pharma, qui vient de nouer un accord sur le NOX-A12, fait appel au marché pour financer son pipeline.**

Les résultats cliniques obtenus avec le NOX-A12 confirment l'intérêt de la molécule dans plusieurs indications et suscitent l'attention des laboratoires pharmaceutiques. Dans ce contexte, Noxxon lance une levée de fonds de 3,9 M€.

**Noxxon Pharma, which has just closed an agreement on NOX-A12, is raising money to further develop its pipeline.**

The clinical results from NOX-A12's trials reinforce the show that the combo by mobilizing the immune system can induce a 25% stable disease. Noxxon initiates a share capital increase de € 3,9 M.

**Opinion****1. Strong Buy / Subscribe****Closing Price 1/7/2019****€ 0,63****Target Price****€ 4,21 (+613,7 %)**

**Noxxon Pharma, en partenariat avec un grand laboratoire pharma, lève des fonds pour ses essais cliniques.**

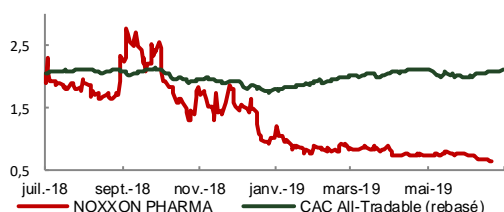
Noxxon lance une augmentation de capital d'un montant de 3,9 M€. A la suite de la récente mise à jour des résultats cliniques de l'essai OPERA, la société vient d'annoncer la signature d'un accord avec un grand laboratoire pharmaceutique du top 10 pour évaluer la principale molécule de Noxxon, le NOX-A12 dans une nouvelle indication. Le NOX-A12, en neutralisant CXCL12, régule l'activité du CXCR4, une cible qui intéresse beaucoup l'industrie pharma. Par ailleurs, les résultats de NOX-A12 dans des cancers difficiles à traiter (CRCm, CdPm) à microsatellites stables (MSS) et résistants aux IPCI sont encourageants. De fait, nous maintenons notre « Achat fort / Souscrire ». A la suite des variations sur le taux sans risque, de la prime de marché ainsi que du nombre d'actions, nous ajustons notre objectif de cours à 4,21 €.

**Noxxon Pharma, in partnership with a large pharma laboratory (Top 10), is currently raising funds for its clinical portfolio.**

Noxxon initiates a capital increase of € 3.9 million. Following the recent update of clinical results of the OPERA trial, the company has just announced the signing of an agreement with a major pharmaceutical company in the top 10 to evaluate the Noxxon molecule, NOX-A12, in a new indication. NOX-A12, which neutralizes CXCL12, regulates the activity of both CXCR4, a target that is of great interest to the pharma industry, and CXCR7. In addition, the results of NOX-A12 in difficult-to-treat cancers (CRCm, CdPm) that are micro-satellite stable (MSS) and so resistant to immune check-point inhibitors (ICPIs) are encouraging. For all these elements, we maintain our "Strong Buy / Subscribe" recommendation. As a result of changes in the risk-free rate, of the market premium and on the number of shares, we adjust our target price to € 4.21.

**Performances**

Absolute perf. 1 month 6 months 12 months  
-13,9% -52% -63,7%

**Market data**

Reuters / Bloomberg ticker	ALNOX.PA / ALNOX.FP
Market capitalisation (€m)	6,3 M€
Enterprise value (€m)	7,3 M€
Free Float	4,9 M€ (77 %)
Number of shares	10 057 088
Daily volume	107 193 €
Capital turnover rate (1 year)	433,3%
High (52 weeks)	2,78 €
Low (52 weeks)	0,66 €

**Current shareholding structure**

Free float : 7,20 % ; Kreos Capital 18,12 % ;TVM Capital : 13,25 %

**Agenda**

Q3 2019: Phase I/IIa initiation in newly diagnosed glioblastoma multiforme.  
H1 2019: Share capital increase

**Key figures**

	2017	2018	2019E	2020E	2021E
Revenues(M€)	0,0	0,0	0,0	26,0	66,0
Change (%)	-	-	-	-	-
EBITDA (M€)	-4,8	-4,7	-4,7	21,3	61,3
EBIT (M€)	-4,8	-4,7	-4,7	21,3	61,3
EBIT Margin (%)	NS	NS	NS	NS	NS
Net profit gp sh. (	-5,4	-4,7	-4,7	21,3	61,3
Net margin (%)	NS	NS	NS	NS	NS
EPS	-0,49	-0,43	-0,43	1,94	5,58

**Ratios**

	2017	2018	2019E	2020E	2021E
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

Genesta is registered as a Financial Investment Advisor and is a member of CNCIF (ORIAS Number: 13000591).

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](http://www.genesta-finance.com).

### Lancement d'une augmentation de capital avec maintien du DPS pour un montant maximal de 3,9 M€

Noxxon Pharma a annoncé le lancement d'une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription pour un montant maximal de 3,9 M€ (prime d'émission incluse). En adoptant un prix de souscription de 0,65 € (0,01 € de nominal et 0,64 € de prime d'émission) et une parité de souscription de 3 actions nouvelles pour 5 DPS, le nombre total d'actions nouvelles à émettre s'élève à 6 073 680 actions (60% du nombre d'actions composant le capital : 10 122 804 actions).

### Le NOX-A12, une molécule aux risques réduits

La molécule phare de Noxxon, le NOX-A12 a déjà été évaluée dans plusieurs indications, notamment oncologiques. En phase II, le NOX-A12 a ainsi démontré son efficacité et sa non-infériorité par rapport au traitement de référence dans la leucémie lymphocytaire chronique (LLCr) en rechute ainsi que dans le myélome multiple en rechute (MMr). Deux indications de cancer hématologiques pour lesquels NOX-A12 a démontré qu'il était aussi efficace, sinon supérieur pour la survie globale, aux standards de soins : Velcade dans le MMr et Bendamustine + Rituximab dans le LLCr.

Ensuite, lors de l'essai clinique OPERA (KEYNOTE 559), l'association entre le NOX-A12 et le pembrolizumab de Merck (Keytruda) a démontré sa capacité à induire un bénéfice clinique avec une médiane de survie de 48% à 6 mois et de 33% à 12 mois. Ces données sont particulièrement intéressantes chez des patients atteints de cancers du pancréas et de cancers colorectaux métastatiques multimédiqués (entre 2 et 9 lignes de traitements) et dont la maladie était toujours en progression. De plus, des données précliniques de Noxxon Pharma et d'autres groupes indépendants ont montré que la neutralisation de CXCL12 par NOX-A12 améliorerait la réponse à la radiothérapie dans les cancers du cerveau. Ces données ont conduit Noxxon à déposer une demande d'essais cliniques de phase 1/2 auprès des autorités réglementaires allemandes (BfArM) afin d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité du NOX-A12 en association avec la radiothérapie chez des patients nouvellement diagnostiqués d'un cancer du cerveau (glioblastome). Des résultats qui confirment l'intérêt thérapeutique du NOX-A12.

### Un partenariat avec l'un des laboratoires du Top 10 pour évaluer le NOX-A12

L'un des laboratoires du top 10 s'est rapproché de Noxxon Pharma en vue d'évaluer le NOX-A12 dans une nouvelle indication. Pour le moment, le laboratoire pharmaceutique n'a pas souhaité divulguer ni son identité, ni l'indication. Toutefois, le laboratoire s'engage à financer l'ensemble des tests nécessaires pour valider la preuve de concept dans cette indication. Sur la base des premières estimations de taille de marché de cette indication pour laquelle les besoins médicaux sont incomplètement satisfaits, ceux-ci se situeraient au-dessus d'un milliard de Euros. Pour les laboratoires pharmaceutiques, le NOX-A12, en se fixant sur la chimiokine CXCL12, elle-même ligand du récepteur CXCR4, régule ce récepteur de chimiokines particulièrement important. CXCR7 est le second récepteur de CXCL12.

### Launch of a capital increase (right issue) for a maximum amount of € 3.9 million

Noxxon Pharma has announced the launch of a capital increase with preferential subscription rights for a maximum amount of € 3.9 million (issue premium included). By adopting a subscription price of € 0.65 (€ 0.01 par value and € 0.64 share premium) and a subscription parity of 3 new shares for 5 rights, the total number of new shares to issue amounts to 6,073,680 shares (60% of the number of shares making up the capital: 10,122,804 shares).

### NOX-A12, a molecule with reduced risks

Noxxon's flagship molecule, NOX-A12, has already been evaluated in several cancer indications. In phase II NOX-A12 demonstrated its efficacy and non-inferiority compared to the reference treatment in relapsed chronic lymphocytic leukemia (rCLL) as well as relapsed multiple myeloma (rMM). Two haematological cancer indications for which NOX-A12 has been shown to be equally effective, if not superior for overall survival to standard of care: Velcade in rMM and Bendamustine + Rituximab in rCLL.

Then, in the OPERA (KEYNOTE 559) clinical trial, the association between NOX-A12 and Merck's pembrolizumab (Keytruda) demonstrated its ability to induce clinical benefit with a median survival of 48% at 6 months and 33% at 12 months. These data are particularly interesting in patients with pancreatic cancer and metastatic colorectal cancer multimedicated (between 2 and 9 lines of treatment) and whose disease was progressing rapidly. In addition, preclinical data from Noxxon Pharma and other independent groups have shown that the neutralization of CXCL12 by NOX-A12 improves the response to radiation therapy in brain cancers. These data led Noxxon to file a Phase 1/2 clinical trial application with German regulatory authorities (BfArM) to evaluate the safety and tolerability of NOX-A12 in combination with radiotherapy in newly diagnosed patients brain cancer (glioblastoma). Results that confirm the therapeutic interest of NOX-A12.

### A partnership with one of the Top 10 laboratories to evaluate NOX-A12

One of the top 10 laboratories approached Noxxon Pharma to evaluate NOX-A12 for a new indication. For the moment, the pharmaceutical company did not wish to disclose its identity or the indication. However, the laboratory agrees to fund all tests necessary to validate the proof of concept in this indication. Based on the initial market size estimates of this indication for which medical needs are incompletely met, it would be greater than € 1 billion. For pharmaceutical companies, NOX-A12, which binds to the chemokine CXCL12, itself a ligand for the CXCR4 receptor, regulates this particularly important chemokine receptor. CXCR7 is the second receptor for CXCL12 and is also implicated in many solid tumors

### "Les ligands du CXCR4 : le prochain "hit" ?"

Comme le titrait récemment un article scientifique du « Journal of Nuclear Medicine », la recherche de nouvelles molécules pouvant se fixer sur le récepteur de chimiokines CXCR4 est aujourd'hui très active. En effet, le CXCR4 exerce son activité en fixant son ligand naturel, le CXCL12. Différentes publications ont montré que le CXCR4 jouait un rôle essentiel dans plusieurs mécanismes biologiques, comme le développement embryologique (migration de certaines cellules souches), la néo-angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins), l'immunité ou encore les infections (le CXCR4 apparaissant comme une possible porte d'entrée pour le virus du VIH).

Pour cibler le couple CXCR4/CXCL12, plusieurs stratégies ont été mises en œuvre avec 4 grandes classes de d'antagonistes du CXCR4 :

- Les antagonistes non-peptidiques comme le dérivé du bicyclame AMD3100 (Plerixafor™ ou Mozobil™) ;
- Les antagonistes peptidiques du CXCR4 comme T22 et T140 ;
- Les anticorps se fixant sur le CXCR4 comme BMS-936564/MDX-1338 ;
- Les agonistes modifiés et antagonistes du CXCL12 comme un analogue du CXCL12, le CTCE-9908.

Avec le NOX-A12 émerge une nouvelle classe de composés, les spiegelmers (aptamères) qui, sur la base d'acides nucléiques, en l'occurrence des ARN, peut se fixer sur le CXCL12 et le neutraliser. Les NOX sont donc une innovation scientifique et technologique majeure, qui en bloquant le ligand naturel du CXCR4 et CXCR7, apportent une solution pour la régulation d'une cible de premier plan pour l'industrie pharmaceutique.

### "CXCR4 Ligands: the next big hit?"

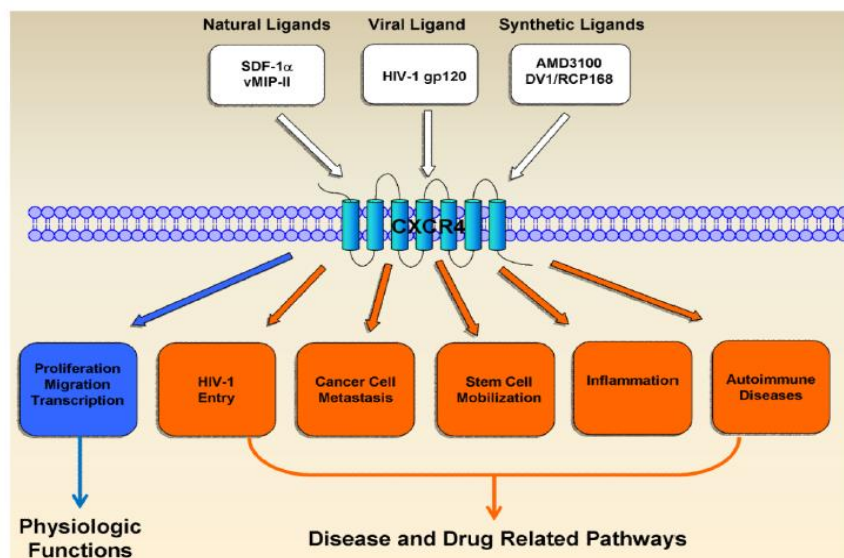
As a recent scientific article from the Journal of Nuclear Medicine recently reported, the search for new molecules that can bind to the chemokine receptor CXCR4 is now very active. Indeed, CXCR4 exerts its activity by fixing its natural ligand, the CXCL12. Various publications have shown that CXCR4 plays an essential role in several biological mechanisms, such as embryological development (migration of certain stem cells), neo-angiogenesis (formation of new blood vessels), immunity or infections (CXCR4 appearing as a possible gateway for the AIDS virus).

To target the CXCR4 / CXCL12 interaction, several strategies have been implemented with 4 large classes of CXCR4 antagonists:

- Non-peptide antagonists such as AMD3100 bicyclam derivative (Plerixafor™ or Mozobil™);
- Peptide antagonists of CXCR4 such as T22 and T140;
- Antibodies binding to CXCR4 such as BMS-936564 / MDX-1338;
- Modified and antagonist agonists of CXCL12 as a CXCL12 analogue, CTCE-9908.

With NOX-A12 emerges a new class of compounds, spiegelmers (aptamers) which on the basis of nucleic acids, in this case RNAs, can bind to CXCL12 and neutralize it. NOX-A12 is therefore a major scientific and technological innovation, which by blocking the natural ligand of CXCR4, provides a solution for the regulation of a leading target for the pharmaceutical industry. An additional benefit of the NOXXON approach is that it blocks the binding of CXCL12 to its second receptor, CXCR7, itself also implicated cancer progression.

**CXCR4 interactions with different classes of CXCR4 ligands,  
Orange = disease and Blue = physiologic functions of CXCR4.**



Source: J Med Chem. 2012 February 9; 55(3): 977–994

### **CXCR4/CXCL12, un axe physio-pathologique singulier**

La chimiokine CXCL12, unique ligand de CXCR4, est donc exprimée par différents types cellulaires (stroma, épithélium et endothélium), soit dans de nombreux organes. L'un des rôles clés du couple CXCR4/CXCL12 est certainement le maintien des processus homéostatiques comme l'organogénèse (formation des organes), l'hématopoïèse (maintien de la numération des cellules sanguines) et le trafic leucocytaire (infection), notamment grâce au chimiotactisme de CXCL12. Certaines dérégulations des voies de signalisation ou de l'expression de CXCR4 ont été décrites dans des pathologies auto-immunes (cf. : le lupus), neurodégénératives (cf. : la sclérose en plaques), cardiovasculaires (cf. : l'insuffisance coronarienne) et tumorales (exemple : le carcinome mammaire). L'identification d'un nouveau récepteur pour CXCL12, RDC1 rebaptisé CXCR7, contredit ce postulat et implique de déterminer les contributions des deux récepteurs dans les activités de CXCL12.

### **Une trésorerie déjà en amélioration en 2018**

Au 31 décembre 2018, la position de trésorerie de la société atteignait 4,30 M€ contre 0,62 M€ en décembre 2017. En effet, durant l'année 2018, Noxxon Pharma avait réalisé plusieurs opérations de financement totalisant un peu moins de 8 M€ (7,75 M€). 4,41 M€ ont été apporté par un nouvel investisseur qui a bénéficié d'une augmentation de capital réservée. Cette opération avait permis à Noxxon de rembourser la totalité de la dette contractée auprès de Kreos et des détenteurs d'obligations convertibles cotées, renforçant ainsi son bilan.

### **CXCR4 / CXCL12, a singular physio-pathological axis**

The chemokine CXCL12, the only ligand of CXCR4, is therefore expressed by various cell types (stroma, epithelium and endothelium), or in many organs. One of the key roles of the CXCR4 / CXCL12 interaction is certainly the maintenance of homeostatic processes such as organogenesis (formation of organs), hematopoiesis (maintenance of blood cell counts) and leukocyte trafficking (infection), notably thanks to chemotaxis of CXCL12. Some deregulation of the signaling pathways or the expression of CXCR4 have been described in autoimmune pathologies (see: lupus), neurodegenerative diseases (see: multiple sclerosis) and cardiovascular diseases (see: coronary insufficiency) and tumors (example: mammary carcinoma). The identification of a new receptor for CXCL12, RDC1 renamed CXCR7, makes the activity of CXCL12 more complex and work is under way to determine the contributions of the two receptors in the activities of CXCL12.

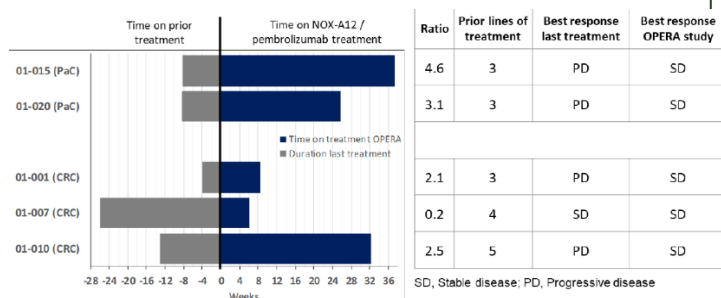
### **Net Cash already improved in 2018**

At December 31, 2018, the company's cash position stood at € 4.30 million compared to € 0.62 million in December 2017. In fact, during the year 2018, Noxxon Pharma completed several financing transactions totaling just under € 8 million. (€ 7.75 million). € 4, 41 million were contributed by a new investor who benefited from a reserved capital increase. This transaction enabled Noxxon to repay all of the debt contracted to Kreos and the convertible bond holders, strengthening its balance sheet.

**La combinaison NOX-A12/Keytruda montre un bénéfice clinique : 25% de patients avec une maladie stabilisée**

L'essai de phase I/II OPERA a montré que la combinaison (NOX-A12+pembrolizumab) induisait une réponse immunitaire ainsi qu'un bénéfice clinique chez des patients ayant déjà reçu plusieurs lignes de traitements et dont la meilleure réponse à ces traitements était des maladies en progression. Des dix patients encore en vie après 3 mois (temps minimum défini par les protocoles de l'essai), 70% des patients étaient vivants à 24 semaines et 50% à 36 semaines. En effet, cette association génère une stabilisation de la maladie cancéreuse, que ce soit dans les cancers du pancréas ou dans les cancers colorectaux. En effet, chez cinq patients déjà fortement prétraités, entre 3 et 5 lignes de traitements (deux atteints de cancer pancréatique métastaté et trois de cancer colorectal), la combinaison NOX-A12+pembrolizumab a stabilisé la maladie pour des patients dont la meilleure réponse au traitement avait été maladie en progression.

**Disease stabilization with NOX-A12 + Keytruda™**



Bien que pas encore totalement optimisé en termes de dosage, cette combinaison se compare favorablement en termes de survie globale avec d'autres molécules antérieures comme l'Onivyde de Ipsen/Merrimack qui affiche en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement un taux de survie global à 12 mois de 22%. Cette reformulation pégylée de l'irinotecan a été enregistré auprès de la FDA en Octobre 2015. Cette molécule est souvent prescrite en association avec du 5 FU et de la leucovorine. Le Lonsurf de Servier a été enregistré en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement du cancer colorectal avec un taux de survie global de 27% à 12 mois. De même, le Stivarga™ (regorafenib), une thérapie ciblée anticancéreuse inhibant plusieurs kinases. Le médicament est approuvé aux États-Unis depuis le 27 septembre 2012 et dans l'Union Européenne depuis le 27 juin 2013. Le taux de survie globale du Stivarga en 3<sup>ème</sup> ligne à 12 mois dans le CRCm est de 25%.

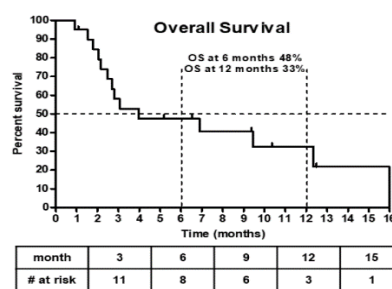
**La combinaison NOX-A12/Keytruda montre un bénéfice clinique chez des patients avec des microsatellites stables**

Ces résultats indiquent que la combinaison de NOX-A12 + Keytruda induit le contrôle de la pathologie chez un certain nombre de patients atteints d'un cancer métastatique du pancréas ou d'un cancer colorectal métastatique avec des microsatellites stables. En fait, 25% des patients traités dans cette étude ont atteint une stabilisation de leur maladie selon les critères RECIST (22% avec un cancer du pancréas, 27% avec un cancer colorectal).

**The combo NOX-A12/Keytruda demonstrates a clinical benefit: 25% with a stable disease**

The results from the Phase I/II clinical trial have showed that the combination (NOX-A12 + pembrolizumab) induces an immune response as well as a clinical benefit in patients, who have already received several lines of treatment and whose best response to these treatments was progressive disease (PD). Among the ten patients still alive after 3 months (the minimum time defined by the trial protocols), 70% of patients were alive at 24 weeks and 50% at 36 weeks. Indeed, this association generates a stabilization of the cancerous disease, whether it is in pancreatic cancers or in colorectal cancers. In fact, in five patients already heavily pre-treated, between 3 and 5 lines of treatment (two with metastatic pancreatic cancer and three with colorectal cancer), the NOX-A12 + pembrolizumab combination stabilized the disease. Of note, the best response to the prior treatment in four of the five patients had been progressive diseases.

**Overall Survival improved in multi-treated cancers with poor prognosis**



Although not yet fully optimized in terms of dosage, this combination compares favorably in terms of overall survival with other previous molecules such as Ipsen / Merrimack's Onivyde which displays a 12-month overall survival rate in 2nd line of treatment of 22%. This pegylated reformulation of irinotecan was registered with the FDA in October 2015. This molecule is often used in combination with 5 FU and leucovorin. Servier's Lonsurf was registered as a 3rd line colorectal cancer treatment with an overall survival rate of 27% at 12 months. Similarly, Stivarga™ (regorafenib), a targeted anti-cancer therapy that inhibits several kinases. The drug has been approved in the United States since September 27, 2012 and in the European Union since June 27, 2013. The overall survival rate of Stivarga in the third line at 12 months in the mCRC is 25%.

**The combo NOX-A12/Keytruda demonstrates a clinical benefit in patients with microsatellite stable (MSS) cancers**

These results indicate that the combination of NOX-A12 + Keytruda induces pathology control in several patients with metastatic pancreatic cancer or metastatic colorectal cancer with stable microsatellites. In fact, 25% of the patients treated in this trial achieved a stabilization of their disease according to the iRECIST criteria (22% with pancreatic cancer, 27% with colorectal cancer).

Ces résultats sont d'autant plus intéressants que les tumeurs considérées dans cet essai sont reconnues comme difficiles à traiter en immunothérapie, car elles sont généralement peu ou pas sensibles aux seuls inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (IPCI). De plus, l'ensemble des patients recrutés dans l'étude OPERA présentait un phénotype « microsellites stables (MSS) », un critère de non-réponse aux IPCI anti-PD1. La FDA a ainsi récemment enregistré de manière accélérée le pembrolizumab pour le traitement des tumeurs récidivantes avec instabilité satellitaire (incluant les cancers colorectaux métastatiques) et le nivolumab pour le traitement des cancers colorectaux récidivants avec une instabilité satellitaire (MSI).

Plusieurs essais ont été réalisés avec des tumeurs MSS, dont l'essai COTEZO associant l'atezolizumab (anti-PD-L1) et le cobimetinib (thérapie ciblée inhibant la voie MEK), qui n'a pas pu démontrer sa supériorité par rapport au Stivarga™ (regorafinib) en phase III sur des CRC avancés. L'industrie immuno-oncologique est donc aujourd'hui toujours à la recherche de solutions satisfaisantes pour les cancers gastro-intestinaux et plus encore pour les cancers MSS qui représentent 95% des cancers gastro-intestinaux (CCRm). La réponse apportée par l'association NOX-A12 + pembrolizumab est encore partielle eu égard à la taille de l'essai OPERA, mais elle va dans la bonne direction.

### La révolution Immuno-oncologie a besoin de combinaison

L'immuno-oncologie a transformé en profondeur la prise en charge de certains cancers (poumons, mélanome) en améliorant la survie des patients. Cependant, la proportion de patients répondants à ces traitements immuno-oncologiques est encore faible de 15 à 30%. Plusieurs pistes sont aujourd'hui à l'étude afin d'accroître le nombre de patients traités par l'immunothérapie. L'une des premières est très certainement de mieux identifier les patients répondeurs aux anti-PD1 et d'améliorer la prédictivité des biomarqueurs utilisés (taux de PD1/PD-L1, charge mutationnelle de la tumeur). Une autre voie est l'amélioration de la réponse aux IPCI.

Très souvent, la non-réponse observée est liée soit à un déficit d'induction du système immunitaire, soit à l'influence immunosuppressive du microenvironnement tumoral.

Le recours aux combinaisons entre des ICPI et différentes alternatives thérapeutiques devrait à terme permettre d'apporter une solution à ces problèmes. C'est pourquoi il est nécessaire de trouver des combinaisons associant les IPCI et d'autres molécules afin d'accroître le taux de réponse et réduire les taux de rechutes lors d'un traitement avec un anti-PD-1/PD-L1. Le nombre d'essais associant un IPCI et une autre molécule s'est accru fortement durant les dernières années. Toutefois, la toxicité de certaines de ces combinaisons peut poser un problème comme ont pu le montrer les études Checkmate-067 ou 069 dans le mélanome, où l'association d'un anti-PD-1 (Opdivo®) avec un anti-CTLA-4 (Yervoy®) améliorait l'ensemble de critères d'évaluation (survie globale, réponse complète ou partielle), mais au prix d'une toxicité importante.

These results are even more interesting as these tumors are known to be difficult-to-treat, because they are generally little or not at all sensitive to immune checkpoint inhibitors (ICIs) alone. Furthermore, all patients recruited for the study presented a microsatellite stable phenotype (MSS), a criterium of non-responsiveness to ICIs (anti-PD-1 therapies). Microsatellite Instable (MSI) tumors, on the other hand are treatable by ICIs. The FDA has thus recently approved under an accelerated process the treatment of recurrent tumors with microsatellite instability (with metastatic colorectal cancers) and the treatment of cancers stained with satellite instability (MSI).

Several trials have been conducted with MSS tumors, including the COTEZO trial combining atezolizumab (anti-PD-L1) and cobimetinib (target inhibiting the MEK pathway) which not succeed to demonstrate its superiority against Stivarga™ (regorafinib) in phase III on advanced CRC. The immuno-oncology industry is still looking for solutions for gastrointestinal cancers and even more so for MSS cancers which account for 95% of gastrointestinal cancers (mCRC). The answer from the OPERA trial associating NOX-A12 + pembrolizumab is still is still partial, but it goes in the right direction.

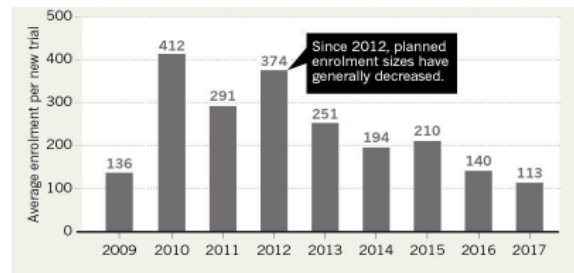
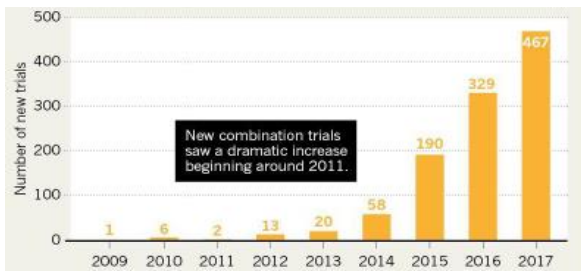
### The Immuno-Oncology Revolution needs combos

Immuno-Oncology has profoundly modified the management of certain cancers (lung, melanoma) by improving patient survival. However, the proportion of patients responding to these immuno-oncological treatments is still low from 15 to 30%. Several leads are currently under investigation to increase the number of patients treated with immunotherapy. One of the first ones is certainly to better identify patients responding to anti-PD1 treatments and improve the predictivity of the biomarkers used (PD1 / PD-L1 rate, mutational load of the tumor). Another way is to improve the response to IPCIs.

Very often, nonresponse to IPCIs is related either to a lack of induction of the immune system or to the immunosuppressive influence of the tumor microenvironment.

The use of combinations between ICPIs and different therapeutic alternatives should eventually provide a solution to these problems. Therefore, it is necessary to find combinations of IPCIs and other molecules to increase the response rate and reduce relapse rates when treated with anti-PD-1 / PD-L1. The number of trials combining an IPCI with another molecule has increased significantly in recent years. However, the toxicity of some of these combinations may be a problem, as shown by the Checkmate-067 or 069 studies in melanoma, where the combination of an anti-PD-1 (Opdivo®) with an anti-CTLA-4 (Yervoy®) improved key outcomes (overall survival, complete or partial response), but at the cost of significant toxicity.

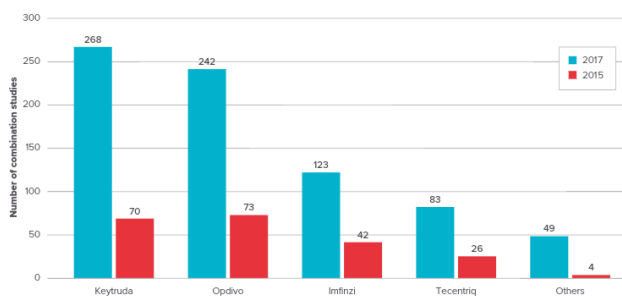
**In Combination: More trials, better**



Depuis 2009, le nombre d'essais cliniques en immunoncologie a été multiplié par plus de 450, la grande majorité de ces essais impliquent des inhibiteurs de point de contrôle immunitaires, les fameuses molécules anti-PD-1 et anti-PD-L1, qui lorsqu'elles sont présentes libèrent la machinerie immunologique. Par ailleurs, si le volume d'essais s'est accru, le nombre moyen de patients impliqués dans ces essais a fortement décliné. Très certainement à cause d'une meilleure sélection des patients et l'utilisation d'outils de diagnostic aussi bien sur la partie immunitaire (test de détection du taux d'expression de PD-1/PD-L1) que sur la partie mutation des tumeurs (taux d'expression de KRAS, de BRAF ou de tout autre marqueur permettant de segmenter la cohorte). Ainsi, nous sommes passés d'un échantillon moyen de 412 patients en 2010 à environ 113 patients en moyenne en 2017. Cette segmentation a aussi pour effet de permettre l'enregistrement des combinaisons avec des essais de taille d'échantillons plus faible, mais mieux ciblés et aussi plus rapides.

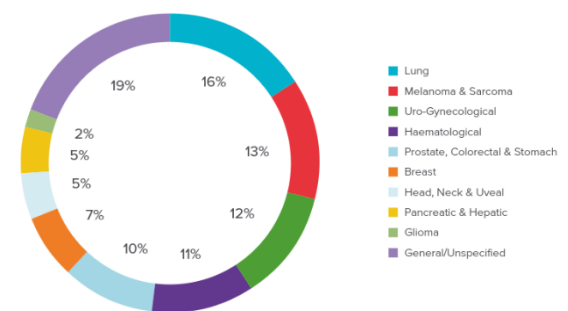
Since 2009, the number of clinical trials in immunoncology has been multiplied by more than 450, the vast majority of these trials involve immune point check inhibitors, the famous anti-PD-1 and anti-PD-L1 molecules, which when present release the immunological machinery. On the other hand, if the number of trials has increased, the average number of patients involved in these trials has decreased significantly. Most certainly because of a better selection of patients and the use of diagnostic tools both on the immune part (PD-1 / PD-L1 expression test) and in the analysis of key tumor mutations (level of expression of KRAS, BRAF or any other marker allowing to segment the cohort). Thus, we went from an average sample of 412 patients in 2010 to 113 patients in 2017. This segmentation also allows the registration of combinations with smaller but better targeted sample sizes and also faster.

Number of Anti-PD-1/PD-L1 MAb combination studies 2015 vs. 2017 Source: Evaluate Ltd\* May 2017



Selon les données collectées par Labiotech.eu, Keytruda aurait participé à 268 combos (x 3,8 chiffres de 2015). D'ici 2025, le marché des inhibiteurs de PD-1 et de PD-L1 pourrait atteindre près de 30 milliards d'euros, un montant énorme pour un marché aussi jeune.

Anti-PD-1/PD-L1 MAb combination studies by (broad) indication (grouping)



According the data from Labiotech.eu, Keytruda has been involved 268 combos (x 3.8 2015's figures). By 2025, the market for PD-1 and PD-L1 inhibitors could reach near €30Bn, a massive figure for such a young market.

## L'Immuno-oncologie, terre de partenariats et de deals

L'intense concurrence entre les différents laboratoires pharmaceutiques possédant les IPCI, les pousse à nouer rapidement des accords de partenariats (licences ou fusions-acquisitions) afin d'accélérer les développements et d'appliquer les technologies à un nombre croissant de cancers.

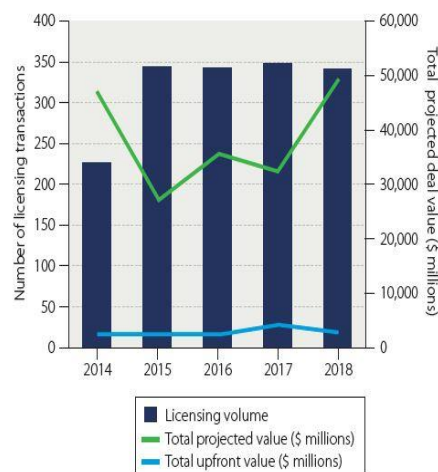
## Immuno-oncology, land of partnerships and deals

The intense competition between the various pharmaceutical companies owning the CPIs, pushes them to quickly establish partnership agreements (licenses or mergers and acquisitions) to accelerate the development and apply the technologies to a growing number of cancers.

### Oncology Licensing deals > \$1bn and Licensing & Joint Venture oncology deals by volume and value

Licensor	Licensee	Technology/mechanism of action	Phase of lead asset	I-O	Total value (\$ millions)	Upfront payment (\$ millions)
Merck & Co.*	Eisai	PD-1 plus small molecule (lervatinib) combination	Launched	✓	5,755	300
Roche (Genentech)*	Affirmed	Multivalent antibodies (natural killer cell engager-based therapies)	Discovery	✓	5,046	Not specified
Bristol-Myers Squibb*	Nektar	PD-1 plus NKT214 (pegylated IL-2 subunit) combination	Launched	✓	3,630	1,000 (plus 850 equity)
Gilead (Kite Pharma)*	Sangamo Therapeutics	Cell therapies using zinc finger technology	Discovery	✓	3,160	150
Allogene	Cellectis	UCART cell therapies	Discovery	✓	2,800	Not specified
Gilead*	Agenus	Bispecific antibodies, including AGEN1423	Discovery	✓	1,872	120 (plus 30 equity)
Gilead*	Tango Therapeutics	I-O therapies aimed at cancer genes (synthetic lethality)	Discovery	✓	1,750	50
J&J (Cilag)*	argenx	Anti-CD70 antibody (cusatuzumab)	Phase 2	✓	1,600	300 (plus 200 equity under separate deal)
Bluebird Bio	Gristone Oncology	Cell therapies using EDGE technology	Discovery	✓	1,595	20
Roche*	SQZ Biotech	Antigen-presenting cell-based therapies	Discovery	✓	1,400	125
Boehringer Ingelheim*	OSE Immunotherapeutics	SIRP-α antagonist (OSE172)	Preclinical	✓	1,389	18
J&J (Janssen)*	Yuhan	Third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor (lazertinib)	Phase 2	✓	1,255	50
ONO	Fate Therapeutics	CAR-T cell therapies	Discovery	✓	1,250	10
Seattle Genetics	Pieris	Bispecific antibody-anticalin fusion proteins	Discovery	✓	1,230	30
LG Chem	Cue Biopharma	IL-2 coupled to the T cell antigen, HPV-E7 oncoprotein (CUE-101)	Discovery	✓	1,085	Not specified (plus 5 equity)

\*Indicates one of the top 30 pharma companies by 2017 revenues. Therapeutic-focused deals in which oncology is the primary focus were considered for inclusion. Phase applies to the development stage of the lead asset at the time of deal signing. CAR, chimeric antigen receptor; EGFR, epidermal growth factor receptor; I-O, immuno-oncology; IL, interleukin; J&J, Johnson & Johnson; PD-1, programmed cell death 1; SIRP-α, signal-regulatory protein-α.



Depuis 2015, l'activité partenariale entre biotech et grands laboratoires s'est accrue (+50%) marqué par :

- Un accroissement important de la valeur potentielle,
- Des paiements initiaux accordés stables depuis 2014.

Par ailleurs, l'industrie pharmaceutique est notablement prête à déboursier des sommes importantes pour faire l'acquisition des molécules les plus prometteuses. Ainsi, en mai 2018, Roche rachetait l'IL-10 pégylée d'Armo Biosciences et le reste de ses actifs pour 1,6 milliards de dollars. J&J, par l'intermédiaire de Janssen, rachetait également en mai 2018 BeneVir Biopharm pour 1,040 milliards de dollars.

Kineta Immuno-Oncology, une filiale de Kineta Inc. a signé le 17 décembre 2018, un accord de collaboration de recherche et de licence avec Pfizer pour développer les immunothérapies à base de RIG-I (transformation de tumeurs « froides » en tumeurs « chaudes »). Kineta recevra 15 millions de dollars de paiement initial et jusqu'à 505 millions de dollars en paiements d'étapes et redevances.

Since 2015, the increased between biotech and major pharmaceutical partnership activity (+ 50%) marked by:

- A significant increase in the total potential value,
- Upfront payments stable since 2014.

In addition, the pharmaceutical industry is prepared to invest large sums to acquire the most promising molecules. In May 2018, Roche bought the pegylated IL-10 from Armo Biosciences and the rest of these assets for \$ 1.6 billion. J & J through Janssen also bought BeneVir Biopharm in May 2018 for \$ 1.040 billion.

Kineta Immuno-Oncology, a subsidiary of Kineta Inc., signed on December 17, 2018, a research and license collaboration agreement with Pfizer to develop RIG-I-based immunotherapies (transformation of "cold" tumors into "hot" tumors). Kineta will receive \$ 15 million upfront and up to \$ 505 million in milestones and royalties.



## Méthode de Valorisation

### rNPV

Nous utilisons La méthode de la valeur actualisée nette ajustée en fonction du risque (rNPV), car elle nous semble être la plus appropriée pour une telle entreprise. Le facteur de risque a été calculé en fonction de la probabilité de réussite à chaque stade de développement clinique. Pour le NOX-A12, nous avons obtenu une valeur pour la société de 43 M€, soit 4,21€/action. Cette évaluation met l'accent sur le fort potentiel du marché pour le NOX-A12 qui cible trois indications majeures, le cancer colorectal, le cancer du pancréas et le cancer du cerveau avec des besoins médicaux importants. Il prend également en compte le risque associé à un médicament candidat. À notre avis, l'un des éléments essentiels pour la société sera sa capacité à nouer un partenariat sous licence afin de poursuivre le développement du NOX-A12 au-delà de la phase II.

**Après actualisation du free cashflow ajusté au risque à un WACC de 17,22 %, nous obtenons une valeur de 4,21 €/action.**

### Achat Fort / Souscrire

#### Valorisation

Nous avons ajusté notre objectif de cours, notamment suite à l'évolution du taux sans risque, à l'accroissement de la prime de marché, qui génère une augmentation du WACC de près d'un point à 17,21%. Le nombre d'actions s'est accru, passant de 9,31 millions à plus de 10 millions.

Toutefois, l'accord signé avec un top 10 de l'industrie pharma est un signe encourageant de la valeur de NOX-A12, mais les informations sont à ce stade encore trop limitées pour pouvoir l'intégrer à notre valorisation.

#### News Flows

- T1 2019 : assemblée générale extraordinaire des actionnaires
- T2 2019 : initiation d'une phase I/IIa dans le glioblastome nouvellement diagnostiqué.
- S1 2019 : Augmentation de capital

## Valuation method

### rNPV

The Risk-Adjusted Net Present Value (rNPV) method is used because we believe it is the most appropriate approach for such a company. The risk factor was calculated considering the probability for NOX-A12 to succeed in each clinical development stage. Considering NOX-A12, we obtained a value for the company of € 43 M or € 4.21/share. This valuation highlights the market potential for NOX-A12 which targets three major indications with important unserved medical needs: colorectal cancer, pancreas cancer and brain cancer. It also considers the risk associated with a drug candidate which must demonstrate its efficacy in human subjects. The key trend, in our view, for the company will be its ability to sign an out-license partnership to pursue NOX-A12 development beyond phase II.

**After discounting the risk adjusted free cashflow at a WACC of 17.22 %, we get to a rNPV valuation of € 4.21 per share.**

### Strong Buy / Subscribe

#### Valuation

We adjusted our target price due to the evolution of the risk-free rate, to the increase in the market premium, which generates an increase of the WACC of almost a point to 17.21%. The number of shares rose from 9.31 million to more than 10 million.

However, the agreement with a top 10 in the pharma industry is an encouraging sign of the value of NOX-A12, but the information is still too limited to be able to integrate it into the valuation.

#### News Flows

- Q1 2019: extraordinary general meeting of shareholders
- Q2 2019: Phase I/IIa initiation in newly diagnosed glioblastoma multiforme.
- H1 2019: Share capital Increase

## 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 months perspective (in local currencies).

<b>1. Strong buy</b>	The absolute share price performance is expected to be at least +25 %
<b>2. Buy</b>	The absolute share price performance is expected to be comprised between +10 % and +25 %
<b>3. Neutral</b>	The absolute share price performance is expected to be comprised between +10 % et -10 %
<b>4. Sell</b>	The absolute share price underperformance is expected to be comprised between -10 % et -25 %
<b>5. Strong Sell</b>	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](http://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	Yes *	No

\*: Genesta is the Advisor of the Company for its current capital increase.

As a consultant in financial investments and CNCIF member, Genesta refers to the administrative and organizational terms defined by this association for its internal functioning, in compliance with the voluntary code of conduct defined by the CNCIF and with the ground rules in terms of conflict of interests dictated by the CNCIF. Genesta internal procedures define aspects which are complementary to the equity research activity.

### Rating and target price evolution throughout the last 12 months

Date of 1 <sup>st</sup> publication	Rating	Target Price
3 <sup>rd</sup> July 2019	Equity Flash <b>Strong Buy / Subscribe</b>	€ 4.21
20 <sup>th</sup> December 2018	Equity Flash <b>Strong Buy</b>	€ 5.00
11 <sup>th</sup> December 2018	Equity Flash <b>Strong Buy</b>	€ 4.80
3 <sup>th</sup> March 2018	Initiation of coverage	€ 17.90

### Ratings distribution

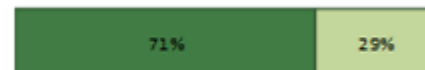
Distribution of ratings concerning the entire coverage of Genesta



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 particular, 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 in order 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.