

**Jean Pierre LOZA**

Analyste Financier / Equity Analyst  
 jean-pierre.loza@inextenso-finance.fr  
 + 33 1.41.09.44.80



**Recommendation** 1. Strong Buy  
**Closing Price on 29 Jun. 2022** 0,05 €  
**Target Price** 0,31 € (+539,8 %)

**A la suite de son assemblée générale extraordinaire du 16 mai 2022, Noxxon va regrouper ses actions (1 pour 100). Et les données initiales positives d'un des bras de l'étude d'expansion, dans le droit fil de l'ASCO, incitent Noxxon à se focaliser sur le glioblastome.**

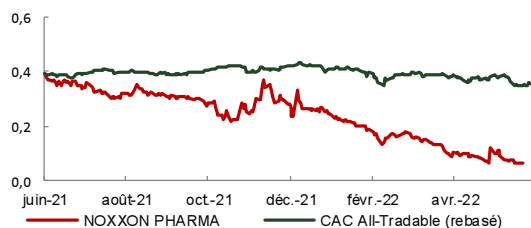
Le regroupement des actions aura lieu du 27 juin 2022 au 27 juillet 2022 et devrait ultimement conduire à un nombre d'actions de 1 361 109. Les premiers échanges devraient avoir lieu le 28 juillet 2022. Il y a fort à penser que ce regroupement devrait faciliter la négociation des actions Noxxon sur Euronext.

Les dernières données du bras d'expansion (RT+NOX-A12+Avastin) sont suffisamment impressionnantes pour justifier un focus exclusif de la société sur le glioblastome.

**Nous maintenons ainsi notre opinion Achat Fort sur la valeur avec notre TP à 0,31 € par action (nous attendons le 28 juillet prochain pour mettre à jour notre modèle, i.e. regroupement).**

**Performances**

Absolute perf. 1 month 6 months 12 months  
 -14,4 % -77,8 % -84,2 %

**Current shareholding structure**

Free float : 87,5 % ; Kreos Capital: 7,4% ; Nyenburgh: 2,3% ;  
 NGN Biomed: 1,4% ; DEWB: 0,8% ; ASO: 0,6%

**Key figures**

	2020	2021	2022E	2023E	2024E
Revenues (M€)	0,1	0,3	0,3	10,0	15,0
Change (%)	-	-	-	-	-
EBITDA (M€)	-5,8	-8,5	-12,0	-16,0	-20,1
EBIT (M€)	-5,8	-8,5	-12,0	-16,0	-20,1
EBIT Margin (%)	NS	NS	NS	NS	NS
Net profit gp sh. (%)	-10,4	-11,6	-13,0	-13,0	-15,1
Net margin (%)	NS	NS	NS	NS	NS
EPS	-0,95	-1,05	-0,70	0,33	0,79

Date de première diffusion / Publication date : 30 juin 2022 /  
 June 30<sup>th</sup>, 2022

**Noxxon Pharma****Noxxon regroupe et refocalise**

A l'issue de l'AGE du 16 mai dernier, Noxxon a décidé de regrouper ses actions (100 actions pour 1 nouvelle) et déclenche une période de parité. En outre, consécutivement aux premiers résultats positifs de l'étude d'expansion, la société a décidé de se focaliser sur le GBM. Achat Fort avec un OC de 0,31 €.

**Noxxon consolides and refocuses**

Following the EGM on May 16, Noxxon decided to consolidate its shares (100 existing shares for 1 new share) and trigger a parity period. In addition, following the first positive results of the Expansion study, Noxxon decided to focus on GBM. Strong buy with a TP of € 0.31.

**Following its special general meeting on May 16, 2022, Noxxon will consolidate its shares (1 for 100). And positive initial data from one arm of the expansion study, in line with ASCO, are prompting Noxxon to focus on glioblastoma.**

The reverse stock split will take place from June 27, 2022 to July 27, 2022 and is expected to ultimately result in a share count of 1,361,109. Initial trading is expected to take place on July 28, 2022. There is every reason to believe that this consolidation should make it easier to trade Noxxon shares on Euronext.

The latest data from the expansion arm (RT+NOX-A12+Avastin) are sufficiently impressive to justify an exclusive focus of the company on glioblastoma.

**We therefore maintain our Strong Buy opinion on the stock with our TP at € 0.31 per share (we will wait until July 28 to update our model, i.e., share consolidation).**

**Market data**

Reuters / Bloomberg ticker	ALNOX.PA / ALNOX.FP
Market capitalisation (€m)	3,65
Enterprise value (€m)	4,63
Free Float	3,0 M€ (82,6 %)
Number of shares	136 109 449
Daily volume	428 122 €
Capital turnover rate (1 year)	3060,7%
High (52 weeks)	0,39 €
Low (52 weeks)	0,06 €

**Agenda**

H2 2022: Brain cancer expansion interim datapoints;  
 Q4 2022: Planned regulatory discussion on pathway in brain cancer;  
 Q4 2022: Finalization of protocol for pancreas Cancer Trial.

**Ratios**

	2020	2021	2022E	2023E	2024E
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](http://www.genesta-finance.com).

## Regroupement d'actions : 1 pour 100

Noxxon Pharma a annoncé que l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires, qui s'est tenue le 16 mai dernier, avait approuvé le regroupement des actions ordinaires de la société à raison de 1 action nouvelle d'une valeur nominale de 1 € pour 100 actions existantes. Le regroupement d'actions devrait prendre effet le 28 juillet 2022 et les actions ordinaires de la société devraient commencer à être négociées sur une base ajustée au fractionnement à l'ouverture des marchés à cette même date, le 28 juillet 2022. À la suite du regroupement d'actions, toutes les 100 actions ordinaires de la société émises et en circulation ou détenues par la société seront automatiquement reclassées en une nouvelle action ordinaire. Il ne devrait pas y avoir de modification de droit des actions ordinaires de la société.

Des ajustements proportionnels pourront être apportés au prix d'exercice et au nombre d'actions sous-jacentes aux attributions d'actions en cours de la société, le cas échéant, et aux bons de souscription, ainsi qu'au nombre d'actions émises et pouvant être émises en vertu des plans d'incitation à l'actionnariat de la société. Les actions ordinaires émises dans le cadre du regroupement d'actions demeureront entièrement libérées et non susceptibles d'affectation.

À l'issue du regroupement, les actions seront admises à la négociation sur Euronext Growth Paris dès le 28 juillet 2022 sous le code ISIN NL0015000YE1.

## Focus sur le glioblastome

Noxxon a annoncé adapter sa stratégie et concentrer ses moyens actuels sur le développement du NOX-A12 dans le glioblastome. En effet, les premières données de la phase d'expansion de GLORIA, notamment sur le bras B (Radiothérapie + NOX-A12 + bevacizumab/Avastin) montrent que cette association induirait des réponses plus profondes et plus durables. Les **cinq (5) premiers patients (sur six (6) prévus) expérimentent une réduction de leur tumeur de l'ordre de -54,7% à -94,7%**. Des réponses dites partielles car elles sont objectivées par une mesure radiographique montrant un volume tumoral diminué de plus de 50% dans le référentiel d'évaluation clinique RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). La méthode RECIST se base principalement sur la morphologie de la tumeur et suit donc les évolutions (comparaison de taille, de volume) de celle-ci en fonction de la réponse thérapeutique.

Ces résultats impressionnants confirment l'efficacité de la combinaison (RT+NOX-A12+anti-VEGF) pour réduire les volumes tumoraux dans le glioblastome nouvellement diagnostiqué et à promoteur MGMT non méthylé (résistant aux chimiothérapies standards : témozolomide). Toutefois, Noxxon attend les premiers résultats du bras C qui associe (Radiothérapie + NOX-A12 + pembrolizumab/Keytruda) dans le traitement du glioblastome.

Mais les résultats de l'escalade de dose GLORIA combinés à ceux de l'étude d'expansion constituent une base d'échanges avec les agences réglementaires et notamment la FDA.

## Pourquoi une étude d'expansion de GLORIA ?

Lorsqu'en décembre dernier, était inclus le premier patient de l'étude d'expansion de GLORIA, il s'agissait pour Noxxon de réaliser différents types d'associations en prenant en compte les mécanismes d'action de l'Olaptesed à une dose de 600 mg/semaine, agissant à la fois sur la vasculogénèse et l'immunosuppression.

Les combinaisons utilisées sont :

- Bras A : Résection tumorale complète + RT + NOX-A12 ;
- Bras B : Résection tumoral incomplète + RT + NOX-A12 + bevacizumab (Avastin) ;
- Bras C : Résection tumoral incomplète + RT + NOX-A12 + anti-PD-1 (pembrolizumab/Keytruda).

Cette approche combine au régime thérapeutique initial des thérapies aux mécanismes complémentaires. Ainsi, avec le bras A, il s'agit d'étudier l'effet de la résection sur la combinaison RT + Olaptesed pegol (NOX-A12). En effet, comme on peut le voir sur la figure suivante, souvent malgré une chirurgie exhaustive, des fragments tumoraux peuvent perdurer aux marges de l'ablation conduisant à une reprise à 6-7 mois.

## 1-for-100 reverse stock split

Noxxon Pharma announced that the extraordinary general meeting of shareholders, held on May 16, approved the consolidation of the company's ordinary shares based on 1 new share with a par value of € 1 for every 100 existing shares. The reverse stock split is expected to become effective on July 28, 2022 and the Company's common shares are expected to begin trading on a split-adjusted basis at the opening of trading on that same date, July 28, 2022. Following the reverse stock split, all 100 shares of the Company's common stock issued and outstanding or held by the Company will automatically reclassify into one new common share. There should be no change in the rights of the Company's common shares.

Proportionate adjustments may be made to the exercise price and number of shares underlying the Company's outstanding stock awards, if any, and warrants, and to the number of shares issued and issuable under the Company's stock incentive plans. The common shares issued in the reverse stock split will remain fully paid and unallocated.

Following the reverse stock split, the shares will be admitted to trading on Euronext Growth Paris as of July 28, 2022 under ISIN code NL0015000YE1.

## Focus on glioblastoma

Noxxon announced that it is adapting its strategy and focusing its current resources on the development of NOX-A12 in glioblastoma. Early data from the GLORIA expansion phase, including Arm B (radiation + NOX-A12 + bevacizumab/Avastin), show that this combination would induce deeper and more durable responses. The **first five (5) patients (out of six (6) planned) experience a reduction of their tumor in the range of -54.7% to -94.7%**. These responses are said to be partial because they are objectified by a radiographic measurement showing a tumor volume reduced by more than 50% in the RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) clinical evaluation reference. The RECIST method is mainly based on the morphology of the tumor and thus follows the evolution (comparison of size, volume) of the tumor according to the therapeutic response.

These impressive results confirm the efficacy of the combination (RT+NOX-A12+anti-VEGF) in reducing tumor volumes in newly diagnosed glioblastoma with unmethylated MGMT promoter (resistant to standard chemotherapies: temozolomide). However, Noxxon is awaiting initial results from the C arm (radiation + NOX-A12 + pembrolizumab/Keytruda) in glioblastoma.

But the results of the GLORIA dose escalation combined with more mature data from the expansion study provide a basis for discussions with regulatory agencies, including the FDA.

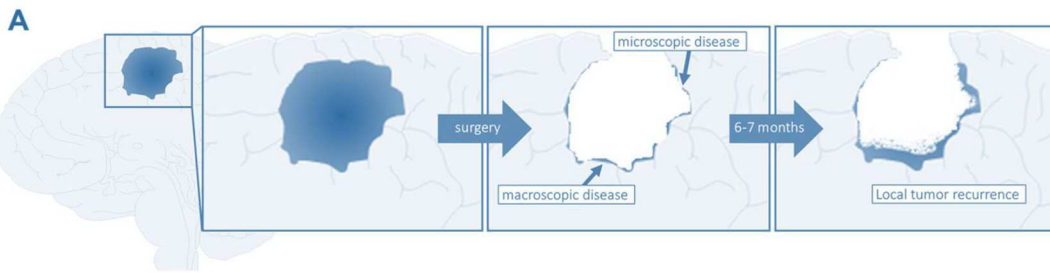
## Why an extension of GLORIA?

Last December, then the first patient included in the GLORIA expansion study, based on the primary results, i.e., the safety profile of a 600mg/week regimen. Noxxon is conducting different types of combinations, considering Olaptesed's mechanism of action, which would act on both vasculogenesis and immunosuppression.

The combinations used are:

- Arm A: Complete tumor resection + RT + NOX-A12.
- Arm B: Incomplete tumor resection + RT + NOX-A12 + bevacizumab (generic of Avastin).
- Arm C: Incomplete tumor resection + RT + NOX-A12 + anti-PD-1 (Keytruda®).

This approach combines therapies with complementary mechanisms of activity in a therapeutic regimen. Thus, with arm A, the effect of resection on the combination of RT + Olaptesed pegol (NOX-A12) is studied. Indeed, as shown in the following figure, often despite exhaustive surgery, tumor fragments can persist at the margins of the resection leading to a re-do at 6-7 months.

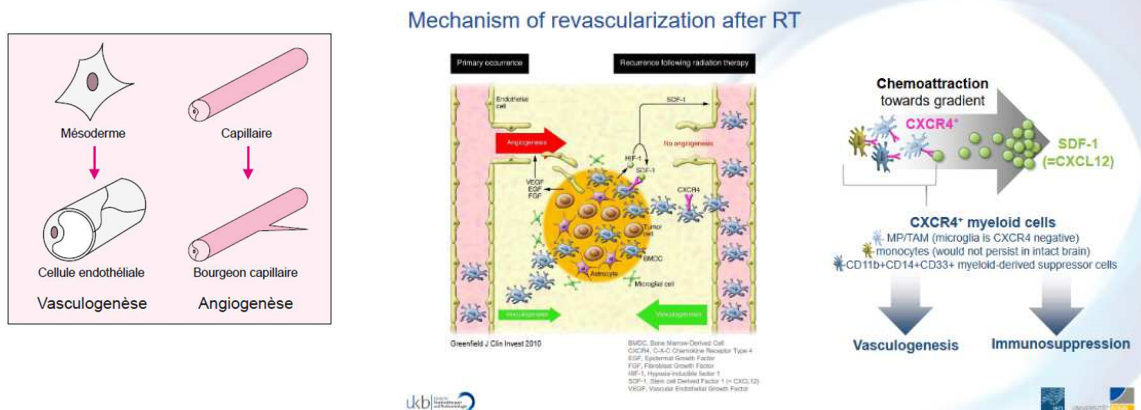


Cette reprise tumorale est non seulement due à la présence de cellules tumorales résiduelles, mais aussi à la résistance radio- et chimio-thérapeutique de certaines cellules souches de glioblastome. De plus, on assiste rapidement à une revascularisation post-RT permettant de compenser l'hypoxie consécutive au traitement radiologique.

La distinction entre vasculogénèse et angiogénèse se situe plus dans le schéma de mobilisation des cellules initiales responsables de la création des nouveaux vaisseaux sanguins (néovaisseaux). Ainsi, l'angiogénèse apparaît plus comme un bourgeonnement de néovaisseaux à partir de capillaires déjà existants. Tandis que la vasculogénèse résulte plus d'un phénomène de différenciation des cellules précurseurs en cellules de vaisseau sanguin et de la formation d'un réseau primitif. Ces cellules précurseurs sont attirées par le chimiokine CXCL12, le cible de l'Olaptesed (NOX-A12), par ses récepteurs (CXCR4 et CXCR7). (Cf. figure suivante)

This tumor regrowth is not only due to the presence of residual tumor cells, but also to the radio- and chemo-therapeutic resistance of certain glioblastoma stem cells. In addition, post-RT revascularization is rapidly occurring to compensate for hypoxia following radiological treatment.

The distinction between vasculogenesis and angiogenesis lies more in the pattern of mobilization of the initial cells responsible for the creation of new blood vessels (neovessels). Thus, angiogenesis appears more as a budding of neovessels from already existing capillaries. Whereas vasculogenesis results more from the differentiation of precursor cells into blood vessel cells and the formation of a primitive network. These precursor cells are attracted to the chemokine CXCL12 to its two receptors (CXCR4 and CXCR7) the two targets of Olaptesed (NOX-A12). (Cf. following figure)



Le bras B, qui associe la RT, le NOX-A12 et l'Avastin dans le contexte d'une résection incomplète, devrait permettre de mieux déconvoluer les effets relatifs à l'angiogénèse de ceux liés à la vasculogénèse. En effet, l'Avastin ou bevacizumab est un inhibiteur du VEGF (Vascular Endothelial Growth Facteur) l'un des composants biochimiques essentiels du développement des bourgeons capillaires et donc de l'angiogénèse. Tandis que l'apport de NOX-A12 sera de réduire la disponibilité des chimiokines et leurs récepteurs mobilisant les éléments constitutifs de la vasculogénèse (CXCR4, CXCR7, CXCL12, cellules myéloïdes...). La mobilisation des cellules endothéliales devrait être réduite.

Arm B, which combines RT, NOX-A12 and Avastin in the context of incomplete resection, should allow a better deconvolution of the effects related to angiogenesis from those of vasculogenesis. Indeed, Avastin or bevacizumab is an inhibitor of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), one of the essential biochemical components of capillary bud development in angiogenesis. While the contribution of NOX-A12 will be to reduce the availability of chemokines and receptors mobilizing the components of vasculogenesis (CXCR4, CXCR7, CXCL12, myeloid cells...).

Le bras C, quant à lui s'attache à montrer l'influence de NOX-A12 sur la réduction de l'immunosuppression observée dans les cancers cérébraux. Dans ce bras, Noxxon cherche à mesurer l'influence de NOX-A12, sur la combinaison RT + Anti-PD-1. Plusieurs études ont montré notamment Checkmate-548 ainsi que Checkmate-498 avec Opdivo de BMS que la molécule anti-PD-1 en association (néoadjuvant) avec le traitement de référence (RT + chimiothérapie) n'améliorait nullement le risque d'aggravation de la pathologie mesuré par la survie sans progression ou PFS. Une autre étude en cours (NCT04047706) menée par Northwestern University et le National Cancer Institute (NCI) cherche à montrer que le nivolumab (Opdivo) pourrait stopper la croissance des tumeurs en association avec la RT avec ou sans chimiothérapie en fonction du statut MGMT méthylé ou non. Mais l'extension de l'essai avec le NOX-A12 apporte quelque chose de plus, notamment sur la réduction de l'influence du microenvironnement, qui participe à la mise en place de la résistance immunologique observé avec presque tous les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (anti-PD-1/PD-L1).

The C arm focuses on the influence of NOX-A12 on the reduction of immunosuppression observed in brain cancers. Several studies have shown, notably Checkmate-548 and Checkmate-498 with BMS Opdivo, that the anti-PD-1 molecule in combination (neoadjuvant) with the reference treatment (RT + chemotherapy) did not improve the risk of disease worsening as measured by progression-free survival or PFS. Another ongoing study (NCT04047706) led by Northwestern University and the National Cancer Institute (NCI) is seeking to show that nivolumab (Opdivo) could stop tumor growth in combination with RT with or without chemotherapy depending on whether MGMT status is methylated. But the extension of the trial with NOX-A12 brings something more which is the reduction of the influence of the microenvironment, which participates in the establishment of the immunological resistance observed with almost all immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1/PD-L1).

Les résultats présentés lors de l'ASCO sont une pièce essentielle dans les future discussions avec les agences réglementaires car ils démontrent le profil de sécurité ainsi que l'efficacité du NOX-A12.

The results presented at ASCO are an essential part of future discussions with regulatory agencies as they demonstrate the safety profile and efficacy of NOX-A12.

## Un profil de sécurité confirmé à toutes les concentrations

Les dernières données de l'essai GLORIA montrent que le NOX-A12 est bien toléré à différentes concentrations. Il pourra donc être utilisé à un dosage « élevé » de 600 mg/semaine sans induire plus de réactions secondaires que les autres concentrations inférieures (400 et 200 mg/semaine). Rappelons à toutes fins utiles, que les réactions secondaires (AE) n'étaient que très faiblement liées à la molécule Olaptosed (17 AE / 170 recensés). 9 réactions secondaires étaient strictement reliées à l'utilisation de la molécule, 2 à la combinaison RT + Olaptosed, 4 aux interactions tumeur / Olaptosed et 2 seulement au triptyque tumeur / RT / Olaptosed. De plus, la gravité de ces réactions adverses est faible puisque seule l'une d'entre elle était de grade 3.

## Une efficacité avérée

Lors d'une communication récente au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) qui se tenait à Chicago, le Principal Investigateur, Frank Giordano, a montré que le NOX-A12 induisait une réponse (diminution de la taille tumorale) chez 90% des patients traités. Confirmant l'efficacité du NOX-A12, 40% des patients traités ont eu une réduction >50% de leur tumeur. Ces résultats sont d'autant plus positifs lorsqu'on les compare aux données de la cohorte de référence d'imagerie « Matched Imaging Control Cohort » où seul 10 % des patients (2/20 patients) avaient répondu objectivement au traitement. On peut estimer sur la base des dernières données que l'association Olaptosed + RT augmente la réduction des tumeurs d'un facteur 4 x (40%/10%) ou supérieur (si l'on considère l'ensemble des patients ayant répondu).

## Glioblastome, des besoins médicaux non satisfaits

L'immunothérapie par inhibiteur de point de contrôle est apparue dans un premier temps comme un outil remarquable pour le traitement des patients atteints de glioblastome. Toutefois, des phénomènes de résistance et des rechutes ont marqué l'absence de durabilité de ces immunothérapies. Selon Reardon et al. en 2017, 8% des patients ayant un GBM présentent des réponses long terme aux IPCI dans les essais cliniques. Pour prédire la réponse aux IPCI, la pharmacopée fait face à un déficit critique de biomarqueurs cliniques pour distinguer entre les patients répondeurs et les résistants. De plus, l'importante hétérogénéité génétique de ces tumeurs et leurs microenvironnements immunosuppresseurs sont autant d'éléments à considérer dans les mécanismes de résistance observés. L'hétérogénéité génétique des tumeurs GBM est abordée sous de multiples angles (génomique, transcriptomique...), qui tendent à proposer des thérapies plus personnalisées en fonction du profil. Toutefois, on observe que les profils du microenvironnement tumoral reflètent cette variabilité moléculaire. De plus, le caractère immunosuppresseur fort du microenvironnement est conservé à cause du faible nombre de lymphocytes T cytotoxiques (CTLs) présents, à la présence accrue de macrophages associés à la tumeur (TAMs) ainsi qu'aux monocytes de type M2 (immunosuppresseurs) présents en proximité (Cui et al., eLife, 2020). NOX-A12 agit sur nombre de ces caractéristiques immunosuppresseurs, apparaissant ainsi aujourd'hui clairement comme un néoadjuvant potentiel et riche de possibilités.

Rappelons que le NOX-A12, dont la sécurité d'emploi est avérée, agit sur les tumeurs, notamment en réduisant leur taille (90% « d'efficacité », 40% de réponse partielle). Mais Noxxon doit encore valider l'effet physiologique de l'Olaptosed, notamment sur des critères cliniques tels que la survie sans progression (PFS), qui pourra être considéré comme un critère de substitution à la survie globale (OS). Ainsi entre 2009 et 2013, plus d'un tiers des essais ayant reçu une AMM de la FDA en oncologie avaient utilisé la survie sans progression comme critère de jugement principal. En outre, NOX-A12 induit une infiltration accrue des tissus tumoraux par les cellules T activées, préalable à une réponse immunitaire de plus grande échelle.

Par ailleurs, les résultats financiers de l'exercice 2021 en ligne démontrent la volonté du management de Noxxon de renforcer la trésorerie grâce notamment à une levée de fonds, mais aussi la gouvernance. En effet, durant l'exercice ont été intégrés, au conseil scientifique, plusieurs spécialistes des cancers ciblés par la société (pancréas et cerveau). En outre, Noxxon Pharma a aussi renforcé son conseil de surveillance avec plusieurs personnalités du secteur.

## A safety profile confirmed at all concentrations

The latest data from the GLORIA trial show that NOX-A12 is well tolerated at different concentrations. It can therefore be used at a "high" dose of 600 mg/week without inducing more secondary reactions than the other lower concentrations (400 and 200 mg/week). It should be remembered that the secondary reactions (AEs) were only very weakly related to the Olaptosed molecule (17 AEs/170 recorded). 9 secondary reactions were strictly related to the use of the molecule, 2 to the RT + Olaptosed combination, 4 to tumor/Olaptosed interactions and 2 only to the tumor/RT/Olaptosed triad. Moreover, the severity of these adverse events was low, as only one was grade 3.

## Proven efficacy

In a recent presentation at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting held in Chicago, Principal Investigator, Frank Giordano, showed that NOX-A12 induced a response (reduction in tumor size) in 90% of treated patients. Confirming the effectiveness of NOX-A12, 40% of treated patients had a reduction in their tumor of more than 50%. These results are more positive when compared to data from the reference Matched Imaging Control Cohort, where only 10% of patients (2/20 patients) responded objectively to treatment. It can be estimated based on the latest data that the combination Olaptosed + RT increases the reduction of tumors by a factor of 4 x (40%/10%) or more (if we consider all the responding patients).

## Glioblastoma, an unmet medical need

Checkpoint inhibitor immunotherapy initially appeared to be a remarkable tool for the treatment of patients with glioblastoma. However, resistance phenomena and relapses have marked the lack of durability of these immunotherapies. According to Reardon et al. in 2017, 8% of patients with GBM show long-term responses to IPCIs in clinical trials. To predict response to IPCIs, pharmacology faces a critical deficit of clinical biomarkers to distinguish between responder and resistant patients. In addition, the significant genetic heterogeneity of these tumors and their immunosuppressive microenvironments are elements to consider in the observed resistance mechanisms. The genetic heterogeneity of GBM tumors is approached from multiple angles (genomic, transcriptomic...), which tend to propose more personalized therapies according to the profile. However, we observe that the tumor microenvironment profiles reflect this molecular variability. Moreover, the strong immunosuppressive character of the microenvironment is preserved due to the low number of cytotoxic T lymphocytes (CTLs) present, the increased presence of tumor-associated macrophages (TAMs) as well as the M2-type monocytes (immunosuppressive) present in proximity. NOX-A12 acts on many of these immunosuppressive features, now clearly appearing as a potential neoadjuvant and rich in possibilities.

NOX-A12 has been shown to be safe and to act on tumors, notably by reducing their size (90% "effective", 40% partial response). But Noxxon still needs to validate the physiological effect of Olaptosed, particularly on clinical endpoints such as progression-free survival (PFS), which could be considered a surrogate endpoint for overall survival (OS). Between 2009 and 2013, more than one-third of the trials that received FDA marketing authorization in oncology used progression-free survival as a primary endpoint. In addition, NOX-A12 induces increased infiltration of tumor tissue by activated T cells, a prerequisite for a broader immune response.

In addition, the financial results for fiscal year 2021 are in line with Noxxon's management's desire to strengthen the company's cash position, by raising funds, and its governance. Indeed, during the year, several specialists in the cancers targeted by the company (pancreas and brain) were integrated into the scientific advisory board. In addition, Noxxon Pharma has also strengthened its supervisory board with several personalities from the sector.

## Des résultats en ligne et une confiance renforcée des actionnaires

Noxxon a publié récemment ses résultats annuels pour l'exercice 2021. Ils sont marqués par une accélération des dépenses de R&D, qui se sont accrues de 165% YoY passant ainsi de 4,017 M€ à 10,657 M€. Cet accroissement est principalement dû aux essais cliniques conduits par la société dans le cancer du cerveau (glioblastomes) et dans le cancer du pancréas ainsi qu'à la fabrication des molécules (NOX-A12 et NOX-E36) pour les lots cliniques. Ce renchérissement de la partie clinique et de la R&D, qui représente 79% des coûts d'exploitation conduit automatiquement à une augmentation de ceux-ci qui s'apprécient de 129% à 13,533 M€. De même, les frais généraux augmentent de 53% à 2,876 M€ du fait d'un accroissement de la masse salariale ainsi que des renforcements managériaux qui se sont déroulés durant l'exercice 2021. In fine, la perte opérationnelle est de -14,452 M€ pour 2021. Durant l'exercice 2021, la situation bilancière s'est appréciée grâce notamment à plusieurs opérations financières : un placement privé, l'exercice de BSA et un nouvel accord de financement avec Atlas Special Opportunities (ASO). 11,5 M€ ont donc été levés et ASO a étendu sa capacité d'investissement dans Noxxon de 17 M€ supplémentaires. La position de cash de la société était au début du T2 de 16,65 M€.

## Un renforcement de la gouvernance

En 2021, Noxxon a renforcé son Conseil Scientifique. Plusieurs éminents spécialistes du cancer du pancréas (Dr. Chiorean, Dr. O'Reilly, Pr. Seufferlein et Dr. Von Hoff) ont rejoint le SAB présidé par le Dr. José Saro. Cette instance particulièrement importante dans les sociétés actives dans le domaine des sciences du vivant fédère les compétences scientifiques et conseille la société sur le développement et les résultats obtenus.

Noxxon a aussi renforcé son conseil de surveillance avec l'arrivée toujours durant l'exercice 2021 de plusieurs personnalités du secteur comme Susan Coles, Martine van Vugt et Gregory Weaver, qui apportent leur expérience et leur compréhension fine du domaine médical. Ces différents ajouts aux instances de gouvernance sont, à notre avis, un pas supplémentaire vers le changement d'échelle de la stratégie de Noxxon. Grâce notamment aux résultats de GLORIA, Noxxon se rapproche de plus en plus de l'industrie pharmaceutique et biotechnologique ainsi que des investisseurs outre-Atlantique : une tendance soutenue avec l'arrivée de Bryan Jennings à la direction financière en 2021.

## Opinion Achat fort avec un OC réajusté

Ces résultats cliniques sont de très bon augure et montrent que le NOX-A12 présente non seulement une véritable sécurité d'emploi, mais est efficace pour réduire la taille des tumeurs. Par ailleurs, Noxxon poursuit son programme clinique par une étude d'expansion dans le GBM (NOX-A12 + RT, NOX-A12 + RT + Avastin, NOX-A12 + RT + Keytruda), ainsi qu'un essai de phase IIb dans le cancer du pancréas en préparation et dont le lancement sera effectif, une fois son financement assuré. Ces différentes études, qui confortent la stratégie de Noxxon, devraient générer un newsflow soutenu (Etude d'expansion GLORIA dans le GBM, Etude OPTIMUS dans le cancer du pancréas, développement de NOX-E36).

Nous estimons, par ailleurs, que les données issues de ces études seront suffisantes pour avancer dans des discussions avec les laboratoires pharmaceutiques. En effet, l'approche de Noxxon consiste à développer des produits « first-in-class », ciblant des marchés où les besoins cliniques ne sont pas satisfaits, ce qui indique un potentiel de ventes de plus d'un milliard de dollars. Cela suggère que ces actifs seront tous attrayants pour les grandes sociétés pharmaceutiques et/ou biotechnologiques.

Notons dans un tel contexte que la valeur moyenne des accords varie fortement en fonction de l'indication et du stade de développement des composés cliniques dans le domaine de l'immunoncologie et de l'oncologie. Toutefois, Torrey, qui a étudié 25 deals récents, met en avant une valeur moyenne pour les licences impliquant des composés en phase II des upfronts de 55,6 M\$ et des étapes pouvant atteindre 431 M\$. Tout en restant très conservateur, nous estimons au regard de l'état d'avancement du pipeline que Noxxon sera en mesure de pouvoir signer un accord tangible en termes de montant en 2023.

Ainsi, nous sommes amenés à réajuster notre OC. Nous avons repoussé les premiers paiements du futur contrat de partenariat que Noxxon devrait nouer avec un acteur de la pharma. Par ailleurs, les différentes opérations sur le capital qui ont eu lieu induisent de la dilution et ainsi un ajustement notre OC. Le nombre d'actions en circulation est passé de 74 506 599 à 125 610 762. Tenant compte d'un WACC ramené à 10,77% vs 12,94% (notamment ajustement du taux sans risque), **nous maintenons notre opinion Achat Fort avec un OC mis à jour de 0,31 € / action.**

## Results in line and shareholder confidence strengthened

Noxxon recently published its annual results for fiscal year 2021. They are marked by an acceleration of R&D expenses, which increased by 165% YoY from € 4.017 m to € 10.657 m. This increase is mainly due to the clinical trials conducted by the company in brain cancer (glioblastoma) and pancreatic cancer, as well as the manufacturing of molecules (NOX-A12 and NOX-E36) for clinical batches. This increase in clinical and R&D costs, which represent 79% of operating costs, automatically led to an increase in these costs, which rose by 129% to € 13.533 m. Similarly, overhead costs increased by 53% to € 2.876 m, due to an increase in the payroll as well as the managerial reinforcements that took place during the year 2021. Ultimately, the operating loss is - €14.452 m for 2021. During fiscal year 2021, the balance sheet position was improved thanks to several financial transactions: a private placement, the exercise of warrants and a new financing agreement with Atlas Special Opportunities (ASO). As a result, €11.5 million was raised and ASO agreed to extend its investment capacity in Noxxon by an additional € 17 m. The company's cash position at the beginning of Q2 was € 16.65 m.

## Strengthened governance

In 2021, Noxxon has strengthened its Scientific Advisory Board. Several prominent pancreatic cancer specialists (Dr. Chiorean, Dr. O'Reilly, Prof. Seufferlein and Dr. von Hoff) have joined the SAB chaired by Dr. José Saro. This body, which is particularly important in life science companies, brings together scientific expertise and advises the company on development and results.

Noxxon has also strengthened its supervisory board with the addition of several industry personalities such as Susan Coles, Martine van Vugt and Gregory Weaver, who bring their experience and in-depth understanding of the medical field.

These various additions to the governance bodies are, in our view, a further step in the change of scale of Noxxon's strategy, which with the results of GLORIA is moving ever closer to the pharmaceutical and biotech industry across the Atlantic: a trend that was further supported by the arrival of Bryan Jennings as CFO in 2021.

## Strong buy opinion with readjusted Target Price

These clinical results bode well for the future and demonstrate that NOX-A12 is not only safe to use but also effective in reducing tumor size. In addition, Noxxon is continuing its clinical program with an expansion study in GBM (NOX-A12 + RT, NOX-A12 + RT + Avastin, NOX-A12 + RT + Keytruda), as well as continuing to prepare a Phase IIb trial in pancreatic cancer so that it may be launched when financing is secured. These various studies, which support Noxxon's strategy, should generate sustained news flow (GLORIA expansion study in GBM, OPTIMUS study in pancreatic cancer, development of NOX-E36).

We also believe that the data from these studies will be sufficient to move forward in discussions with pharmaceutical companies. Indeed, Noxxon's approach is to develop first-in-class products, targeting markets where clinical needs are unmet, indicating sales potential of over \$1 billion. This suggests that these assets will all be attractive to large pharmaceutical and/or biotech companies.

It should be noted in such a context that the average value of the agreements varies greatly depending on the indication and the stage of development of the clinical compounds in the field of immunoncology and oncology. However, Torrey, who studied 25 recent deals, puts forward an average value for licenses involving compounds in phase II upfronts of \$ 55.6 m and milestones of up to \$ 431 m. While remaining very conservative, we estimate with regard to the progress of the pipeline that Noxxon will be able to be able to sign a tangible agreement in terms of amount in 2023.

Thus, we are led to readjust our TP. We have postponed the first payments of the future partnership contract that Noxxon should establish with a pharma player. Furthermore, the various capital transactions that have taken place induce dilution and thus an adjustment to our TP. The number of shares in circulation moved from 74,506,599 to 125,610,762. Considering a WACC reduced to 10.77% vs 12.94% (notably adjustment of the risk-free rate), **we maintain our Strong Buy opinion with an updated TP of € 0.31 / share.**

## Important Disclosure

### In Extenso Financement & Marché ratings and target prices definition

In Extenso Financement & Marché 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% and -10 %
4. Sell	The absolute share price performance is expected to be comprised between -10% and -25 %
5. Strong Sell	The absolute share price performance is expected to be at least -25 %

Details of valuation methods used by In Extenso Financement & Marché in target price calculations are available at [www.genesta-finance.com](http://www.genesta-finance.com).

### Detection of potential conflicts of interest

The analyst, In Extenso or any of its employees is a shareholder of the issuer	The issuer subject of this report is a shareholder of In Extenso	Other financial interest between In Extenso and the issuer	In Extenso is a market maker or liquidity provider in financial instruments issued by this issuer	In Extenso has received compensation to produce this research report	In Extenso 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	Yes

As a consultant in Independent Equity Research as defined by the AMF within its 'Reglement General', In Extenso Financement & Marché refers to the administrative and organizational terms defined by this organisation for its internal functioning, 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 <sup>st</sup> publication	Rating	Target Price
30 <sup>th</sup> June 2022	Equity Flash <b>Strong Buy</b>	€ 0.31
6 <sup>th</sup> December 2021	Equity Flash <b>Strong Buy</b>	€ 1.64
27 <sup>th</sup> July 2021	Equity Flash <b>Strong Buy</b>	€ 0.82
2 <sup>nd</sup> June 2021	Equity Flash <b>Strong Buy</b>	€ 0.83
12 <sup>th</sup> May 2021	Equity Flash <b>Strong Buy</b>	€ 0.80

### Ratings distribution



## Additional disclosures

---

The information presented in the previous pages remains partial. It cannot be considered as having any contractual value.

This publication has been prepared by In Extenso and is provided for information purposes only. It does not constitute an order to buy or sell the security(ies) mentioned in it. It is intended for professional investors and does not constitute an investment decision. Therefore, neither In Extenso Financement & Marché, nor its managers or employees can be held responsible for any investment decision.

The information, estimates and comments expressed in this study have been obtained from sources believed to be reliable. However, In Extenso Financement & Marché does not guarantee its accuracy, completeness, or reliability. Therefore, neither In Extenso Financement & Marché, its directors nor its employees may be held liable in any way for the information provided. The opinions, assessments, estimates and forecasts contained in this publication reflect the judgment of In Extenso Financement & Marché as of the date mentioned on the first page of the document and may subsequently be modified or withdrawn without notice.

This publication may not be distributed to persons subject to certain restrictions. In the United Kingdom, this publication may only be accessed by persons who are 'authorised or exempted persons' under the United Kingdom Financial Services Act 1986, or any regulations made thereunder, or persons as described in section 11(3) of the Financial Services Act 1986 (Investment Advertisement) (Exemption) Order 1997. It is not to be distributed or communicated, directly or indirectly, to any other person. Any person who comes into possession of this publication must inform themselves of and comply with such restrictions. Similarly, this publication may not be distributed in the United States or to its nationals. The security (ies) covered by this publication have not been registered with the Securities and Exchange Commission and sending this study to a resident of the United States is prohibited.

In Extenso Financement & Marché may have entered a contract with the issuer on which the financial analysis is based to write and distribute one or more publications, which have been reviewed by the issuer. However, if necessary, this publication may be produced by In Extenso in an independent manner, in accordance with the ethics and rules of the profession.

This publication remains the property of In Extenso Financement & Marché and may not be reproduced or distributed without prior authorization from In Extenso

Copyright 2022 In Extenso Financement & Marché. All rights reserved.