

UPDATE

RÉSULTATS DE PH I/II DANS LE GBM BIEN ORIENTÉS

Début juin, NOXXON publiait des résultats positifs pour la seconde des trois cohortes que comporte son étude de Ph I/II dans le glioblastome (cancer du cerveau). Avec 2 doses validées sans effets secondaires remettant en question le profil de sécurité et de tolérance de NOX-A12, et la finalisation du recrutement pour la 3^{ème} et dernière cohorte dans l'escalade de doses, nous estimons que cette étude clinique est désormais bien orientée pour valider avec succès son objectif principal. Les résultats finaux sont attendus en novembre 2021, ce qui devrait permettre à la société de poursuivre ses plans dans le cadre d'une étude pivotale dès début 2022, avec des premiers résultats attendus à horizon fin 2024. Nous mettons à jour notre OC à 1,3€ vs 1,9€ et notre recommandation à l'Achat vs Sous-revue.

Jamila El Bougrini
+33 1 44 88 88 09
jelbougrini@invest-securities.com

Thibaut Voglimacci-
Stephanopoli
+33 1 44 88 77 95
tvoglimacci@invest-securities.com

Document achevé de rédiger le
01/07/2021 08:03

Document publié le 01/07/2021
08:03

Résultats de Ph I/II dans le glioblastome attendus au T4 21 très prometteurs

La société a initié une étude clinique de Ph I/II dans le glioblastome, un cancer réputé de pronostic sombre et sans réelle solution thérapeutique à ce jour. Cette étude clinique consiste en une escalade de 3 doses avec validation intermédiaire du DSMB (data Safety Monitoring Board), un comité indépendant qui évalue pour chaque dose le profil de sécurité mais également l'efficacité. A ce jour, les 2 premières doses ont été validées par le comité, et la 3^{ème} et dernière cohorte est en cours afin d'évaluer la dernière et plus forte dose. Compte tenu des résultats obtenus sur les 2 premières cohortes, nous estimons que les résultats attendus pour la 3^{ème} cohorte sont bien orientés, et que l'issue de l'étude au global est très prometteuse.

Situation financière sécurisée jusqu'au T3 2022

Au 31 décembre 2020, la position de cash de NOXXON s'élevait à 10,3m€ vs 1,4m€ en 2019, grâce à un renforcement de la trésorerie en 2020 de 14,5m€. En 2021, NOXXON a levé 6,4m€ supplémentaires dans le cadre d'un placement privé, sans qu'aucun bon de souscription ou autre instrument de type optionnel n'ait été attaché aux actions émises dans le cadre de ces financements. Plus récemment, la société a également levé 1,2m€ via BSA auprès de Kreos et d'actionnaires historiques, et 2,3m€ par l'émission d'OC dans le cadre de son contrat avec ASO (Atlas Special Opportunities). Avec un cash burn estimé à 1,5m€/mois, nous estimons que NOXXON bénéficie d'une visibilité financière jusqu'en janvier 2022 et, avec les ressources du véhicule de financement ASO, jusqu'en juillet 2022.

Le microenvironnement tumoral (MET) : une cible de choix dans les stratégies thérapeutiques de combinaison contre le cancer

Le MET est la première barrière physique qui limite à la fois le potentiel du système immunitaire (SI), mais également le pouvoir des différentes thérapies anti-cancéreuses. Le MET constitue un environnement direct non-permissif autour de la tumeur, empêchant ainsi les cellules effectrices du SI d'agir et de détruire les cellules tumorales, et les traitements anticancéreux d'atteindre le site tumoral et/ou d'avoir une action efficace lorsqu'il s'agit d'immunothérapies du fait de l'inhibition du SI mise en place par le cancer.

Invest Securities et l'émetteur ont signé une convention de prestation de service d'analyse

en € / action	2021e	2022e	2023e
BNA dilué	-0,15	0,03	0,25
var. 1 an	n.s.	n.s.	n.s.
Révisions	+0,0%	+0,0%	+0,0%

au 31/12	2021e	2022e	2023e
PE	n.s.	13,0x	1,5x
VE/CA	94,5x	1,3x	-0,2x
VE/EBITDA ajusté	n.s.	1,7x	-0,2x
VE/EBITA ajusté	n.s.	1,7x	-0,2x
FCF yield*	n.s.	59,0%	n.s.
Rendement	n.s.	n.s.	n.s.

* FCF opérationnel fiscalisé avant BFR rapporté à la VE

Informations clés		
Cours de clôture du	30/06/2021	0,38
Nb d'actions (m)		67,9
Capitalisation (m€)		26
Capi. flottante (m€)		23
ISIN		NL0012044762
Ticker		ALNOX-FR
Secteur DJ		Health Technology

	1m	3m	Dp 31/12
Variation absolue	-10,5%	-14,8%	-32,3%
Variation relative	-10,6%	-17,9%	-39,8%

Source : Factset, estimations Invest Securities

DONNÉES FINANCIÈRES

Données par action	2016	2017	2018	2019	2020	2021e	2022e	2023e
BNA publié	-6,71	-2,54	-2,70	-0,08	-0,32	-0,15	0,03	0,25
BNA corrigé dilué	-6,71	-2,54	-2,70	-0,08	-0,32	-0,15	0,03	0,25
<i>Ecart /consensus</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
Dividende	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Ratios valorisation	2016	2017	2018	2019	2020	2021e	2022e	2023e
P/E	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	13,3x	1,5x
VE/CA	87,92x	144,40x	71,27x	95,59x	114,00x	98,88x	1,36x	-0,16x
VE/EBITDA ajusté	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1,8x	-0,2x
VE/EBITA ajusté	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1,8x	-0,2x
FCF yield op. avt BFR	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	56,0%	-485,2%
FCF yield opérationnel	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	56,0%	-485,2%
Rendement	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

NB : les ratios sont calculés sur le cours moyen annuel pour les exercices terminés

Valeur d'Entreprise (m€)	2016	2017	2018	2019	2020	2021e	2022e	2023e
<i>Cours en €</i>	<i>22,0</i>	<i>15,6</i>	<i>0,39</i>	<i>0,39</i>	<i>0,39</i>	<i>0,39</i>	<i>0,39</i>	<i>0,39</i>
Capitalisation	45	36	26	26	26	26	26	26
Dette Nette	0,6	1,9	0,5	0,2	-9,7	-11,9	-14,0	-31,0
Valeur des minoritaires	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Provisions/ quasi-dettes	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
+/- corrections	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Valeur d'Entreprise (VE)	46	38	27	27	17	15	12	-5

Compte résultat (m€)	2016	2017	2018	2019	2020	2021e	2022e	2023e
CA	1	0	0	0	0	0	9	28
<i>var.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
EBITDA ajusté	-8	-5	-4	-4	-6	-5	7	26
EBITA ajusté	-9	-5	-4	-4	-6	-5	7	26
<i>var.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
EBIT	-9	-5	-4	-4	-6	-5	7	26
Résultat financier	-2	-1	-6	3	-5	-5	-5	-5
IS	0	0	0	0	0	0	0	-4
SME+Minoritaires	0	0	0	0	0	0	0	0
RN pdg publié	-11	-5	-11	-1	-10	-10	2	17
RN pdg corrigé	-11	-5	-11	-1	-10	-10	2	17
<i>var.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>+766,0%</i>

Tableau de flux (m€)	2016	2017	2018	2019	2020	2021e	2022e	2023e
EBITDA	-8	-5	-4	-4	-6	-5	7	26
IS théorique / EBITA	0	0	0	0	0	0	0	-4
Total capex	0	0	0	0	0	0	0	0
FCF opérationnel net IS avt BFR	-8	-5	-4	-4	-6	-5	7	22
Variation BFR	1	0	0	0	0	0	0	0
FCF opérationnel net IS après BFR	-7	-5	-4	-3	-6	-5	7	22
Acquisitions/cessions	0	0	0	0	0	0	0	0
Variation de capital	7	3	8	1	14	12	0	0
Dividendes versés nets	0	0	0	0	0	0	0	0
Autres dont correction IS	-2	-1	-6	3	-5	-5	-5	-5
Cash-flow publié	-2	-3	-3	1	3	2	2	17

Bilan (m€)	2016	2017	2018	2019	2020	2021e	2022e	2023e
Actifs immobilisés	0	0	0	0	0	0	0	0
dont incorporels/GW	0	0	0	0	0	0	0	0
BFR	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2
Capitaux Propres groupe	-2	-4	-3	-2	8	0	3	20
Minoritaires	0	0	0	0	0	0	0	0
Provisions	0	0	0	0	0	0	0	0
Dette fi. nette	1	2	0	0	-10	-12	-14	-31

Ratios financiers (%)	2016	2017	2018	2019	2020	2021e	2022e	2023e
EBITDA/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	76,4%	91,5%
EBITA/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	76,4%	91,5%
RN corrigé/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	21,2%	59,6%
ROCE	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-335,8%	-1215,9%
ROE corrigé	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	75,8%	86,1%
DN/FP	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
DN/EBITDA (en x)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-2,0x	-1,2x

Source : données sociétés, estimations Invest Securities est Securities

THÈSE D'INVESTISSEMENT

NOXXON est une société de biotechnologie qui a développé un portefeuille de produits dédiés à la lutte contre le cancer. A ce jour, NOXXON a mis au point 2 produits, NOX-A12 (glioblastome, et cancer colorectal et pancréatique métastatique) et NOX-E36 (cancers solides), dont l'objectif consiste à dégrader la protection des tumeurs et inhiber leur réparation en neutralisant les chimiokines du microenvironnement tumoral (MET). NOXXON développe une approche unique, pouvant être utilisée en combinaison avec d'autres approches thérapeutiques, notamment la radiothérapie et les immunothérapies, afin d'affaiblir les défenses de la tumeur contre le système immunitaire et renforcer l'effet du traitement.

ANALYSE SWOT

FORCES

- Approche innovante dans le paysage IO
- Partenariat avec Merck dans le GBM
- Adresse des indications avec peu de concurrence

FAIBLESSES

- Pipeline relativement précoce
- Besoin de se refinancer avant 1 an

OPPORTUNITES

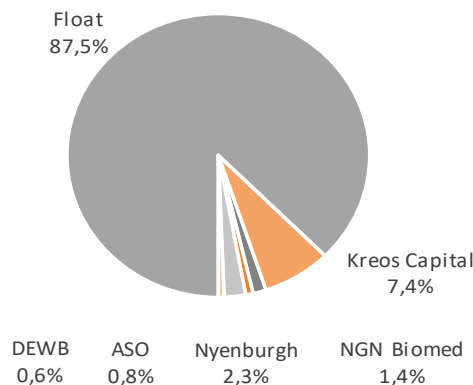
- Essais en combinaison
- Possibilité de nouveaux partenariats
- Activités M&A importantes dans le domaine

MENACES

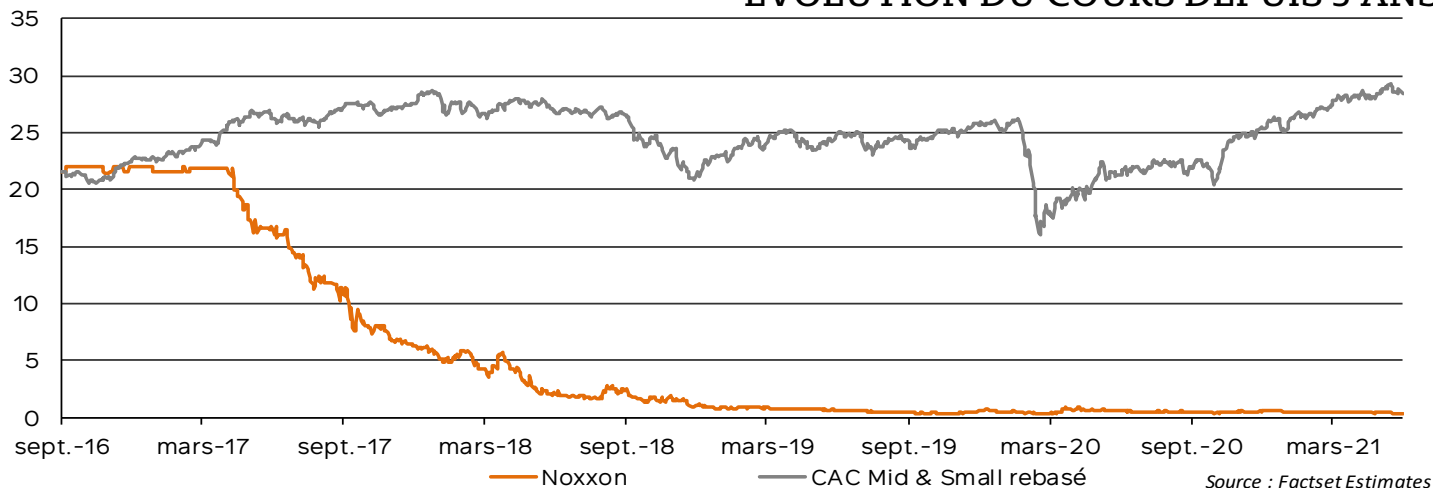
- Risques réglementaires et cliniques
- Risques légaux
- Risques commerciaux

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Actionnariat



ÉVOLUTION DU COURS DEPUIS 5 ANS



SOMMAIRE

1 – Cibler le MET pour optimiser les traitements de référence	p.5
1.1 Stratégie de Noxxon: moduler le MET pour le rendre permissif aux SoC	p.5
1.2 L’approche de Noxxon: agir sur la voie CXCL12/CXCR4/CXCR7	p.7
2- Un pipeline amené à s’enrichir à court terme	p.8
2.1 Un pipeline visant 2 objectifs: cancers agressifs et combinaison de traitements	p.8
2.2 Phase I dans le cancer du pancréas: combo NOX-A12 et immunothérapie	p.9
2.3 Phase I/II dans le glioblastome: combo NOX-A12 et la radiothérapie	P.10
3- Situation financière	p.12
3.1 Plus de 11m€ de trésorerie à date selon nos estimations	p.12
3.2 Renforcement de trésorerie significatif au S1 2021	P.12
4- Mise à jour de notre recommandation: ACHAT et OC de 1,3€	p.13
4.1 Mise à jour des données financières	p.13
4.2 Intégration du programme dans le GBM	p.13
4.3 Achat vs Sous-revue, OC de 1,3€ vs 1,9€ (DCF)	p.13
Avertissement	p.14

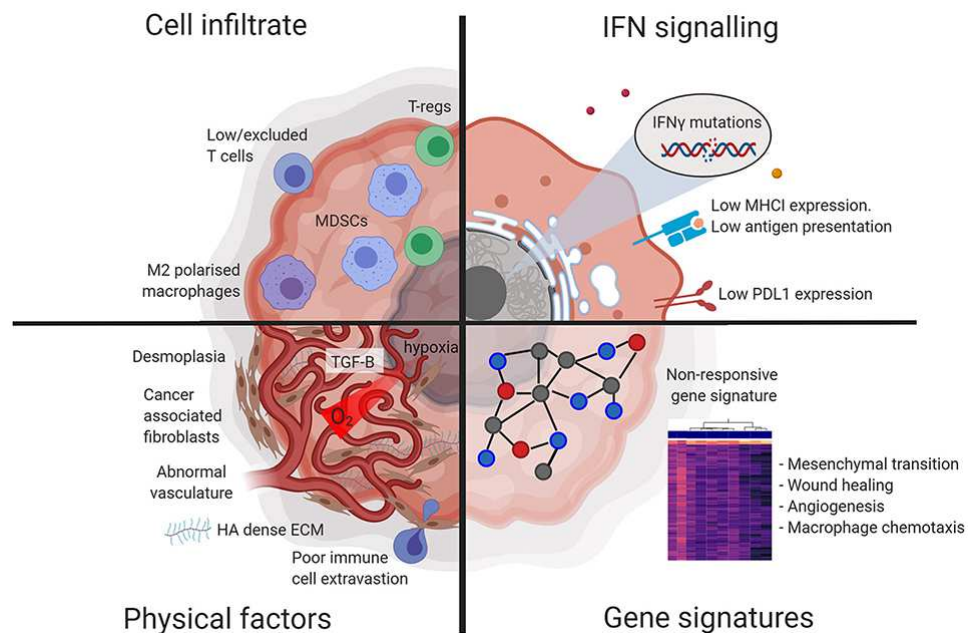
1- Cibler le MET pour optimiser les traitements de référence

1.1 Stratégie de Noxxon: moduler le MET pour le rendre permissif aux SoC

1.1.1 Le microenvironnement tumoral: une cible qui ne doit pas être délaissée

Le processus de formation et de progression tumorale est influencé par deux facteurs: les changements génétiques/épigénétiques dans les cellules tumorales et le réarrangement des composants du microenvironnement tumoral (MET). Le MET se compose de différents éléments tissulaires parmi lesquels les cellules tumorales, les cellules endothéliales et de cellules immunitaires telles que la microglie, les macrophages et les lymphocytes, en plus de composants non cellulaires de la matrice extracellulaire. En tant que cœur du MET, les cellules tumorales contrôlent la fonction des composants cellulaires et non cellulaires via des réseaux de signalisation complexes pour détourner à son avantage les cellules saines et les utiliser au service de leur propre intérêt. La conséquence de ces perturbations se reflète dans la formation et le maintien et l'entretien de l'état tumoral, ainsi que dans une réponse déficiente aux traitements anti-cancéreux, notamment par une multi-résistance aux médicaments (multi-drug resistance ou MDR). Les cellules non malignes qui constituent le MET sont connues pour participer et favoriser la tumorigenèse à toutes les phases du développement du cancer et des métastases, d'où l'intérêt de développer des stratégies thérapeutiques qui ciblent le MET afin de le rendre permissif aux traitements et de lever les signaux pro-cancers mis en place par la tumeur.

Schéma illustrant les facteurs caractéristiques d'un microenvironnement tumoral non réactif



Source: Rachael M. Zemek et al. *Front. Immunol.*, 18 February 2020

1.1.2 Un intérêt démontré dans l'amélioration des traitements de référence (SoC)

La modulation du MET est à l'étude depuis plusieurs années comme l'une des stratégies phares de l'immuno-oncologie. L'intérêt de cibler les cellules qui constituent le MET afin d'inhiber les interactions et signalisations qui favorisent le développement du cancer, a été démontré dans le cadre de plusieurs études menées par de nombreuses équipes de recherche.

1- Cibler le MET pour optimiser les traitements de référence

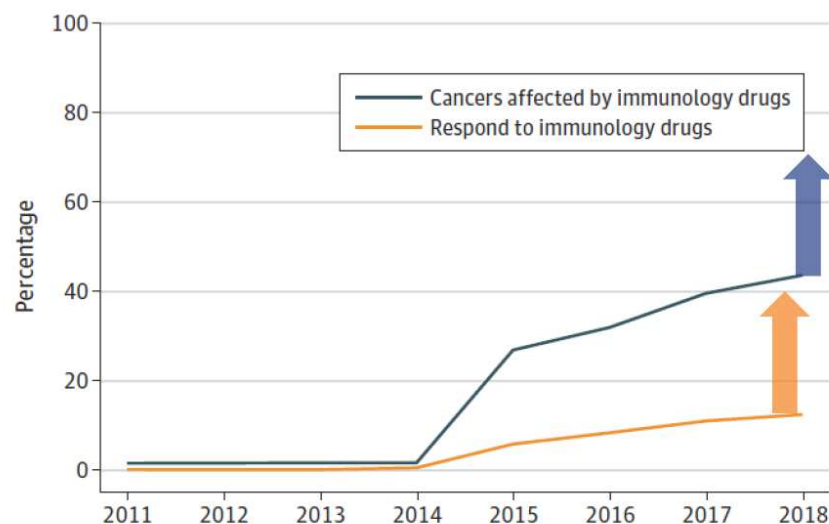
En effet, l'échappement tumoral qui consiste en la capacité du cancer à échapper au système immunitaire (SI), est une stratégie complexe développée par le cancer avec un objectif unique: sa survie. Pour cela, le cancer déploie différentes options qui lui permettent de « neutraliser » le SI:

- recruter les cellules immunitaires présentes sur site qui inhibent la réponse du SI
- détourner le réseau sanguin de son environnement et en modifier la structure pour favoriser l'apport de nutriments nécessaires à son développement et sa survie, tout en filtrant les éléments qui lui seraient néfastes (médicaments, cellules immunitaires effectrices...)
- inhiber la réparation de son ADN et la voie de mort programmée, l'apoptose
- devenir invisibles en n'exprimant peu ou pas d'antigènes tumoraux.

Malgré les associations connues entre les caractéristiques du MET avant traitement et la réponse aux traitements, les stratégies thérapeutiques développées pour induire un phénotype non-résistant et ainsi sensibiliser les cancers aux traitements anti-cancéreux commencent seulement à voir le jour. L'immunité systémique et la réponse immunitaire locale au niveau du site tumoral sont liées, et plusieurs études précliniques et cliniques ont montré qu'un degré d'immunité systémique est nécessaire pour que les tumeurs répondent de façon optimale aux traitements, en particulier ceux qui font appel au SI, à savoir les thérapies d'immuno-oncologie.

Agir sur le MET devrait permettre de favoriser la réponse immunitaire locale et donc une meilleure infiltration de l'immunité systémique pour agir efficacement contre le cancer. Plus simplement, le fait de créer des failles dans le MET, lève cette barrière physique et immunologique, ce qui permet aux cellules immunitaires effectrices d'entrer dans l'environnement direct de la tumeur et de mettre en action leur potentiel anticancéreux.

Les traitements ciblant le MET améliorent la réponse immunitaire et optimisent les traitements



Source: Adapté de Chen & Mellman 2013, Immunity 39:1

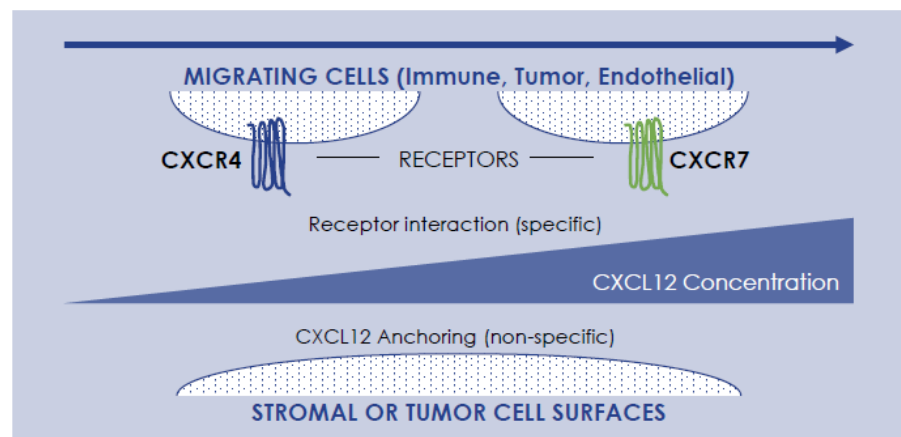
1- Cibler le MET pour optimiser les traitements de référence

1.2 L'approche de Noxxon: agir sur la voie CXCL12/CXCR4/CXCR7

NOX-A12 cible la CXCL12 (C-X-C Chemokine Ligand 12), une protéine clé de la famille des chimiokines, des protéines intervenant dans la signalisation intercellulaires. Le rôle des chimiokines consiste à diriger le mouvement et le déplacement des cellules. Dans le cas du cancer, CXCL12 agit comme une passerelle de communication entre les cellules tumorales et leur environnement. Elle favorise ainsi la prolifération tumorale, la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et de métastases, mais aussi l'inhibition de l'apoptose tumorale (la mort cellulaire programmée).

Il est désormais établi que les chimiokines telles que CXCL12 créent un microenvironnement permissif favorisant la croissance de la tumeur et le développement des métastases. Elles constituent de fait un mécanisme de signalisation important qui permet aux cellules cancéreuses d'échapper à la détection par le système immunitaire et aux traitements anticancéreux. Les candidats-médicaments mis au point par NOXXON, NOX-A12 et NOX-E36, sont uniques par leur capacité à se lier à deux sites clés des protéines chimiokines. Le mécanisme d'action de NOX-A12 consiste à perturber l'activité des chimiokines en se liant à ces protéines via 2 sites clés, et à les marquer pour induire leur destruction.

Mécanisme d'action de NOX-A12



Source: Noxxon

NOX-A12 a été conçu pour combattre les tumeurs solides en modulant le MET de deux manières distinctes :

- rompre la protection tumorale, en permettant aux cellules immunitaires anticancéreuses, telles que les cellules tueuses T, de pénétrer dans la tumeur et libérer tout le potentiel des approches immuno-oncologiques comme les inhibiteurs de point de contrôle immunitaires.
- inhiber la réparation tumorale, empêchant l'attraction de « cellules de réparation » par les tumeurs et prévenir ainsi la reprise de la croissance tumorale post-radiothérapie.

NOX-E36 (emapticap pegol) quant à lui se lie et neutralise la chimiokine humaine CCL2 ainsi que d'autres chimiokines très similaires. CCL2 et son récepteur CCR2 sont impliqués dans plusieurs maladies inflammatoires, ainsi que dans la propagation du cancer. L'une des fonctions clés de CCL2 est de recruter les cellules immunosuppressives du système immunitaire inné, comme les macrophages associés aux tumeurs (TAM). L'élimination des TAM du MET par NOX-E36 devrait permettre une meilleure réponse immunitaire contre les tumeurs.

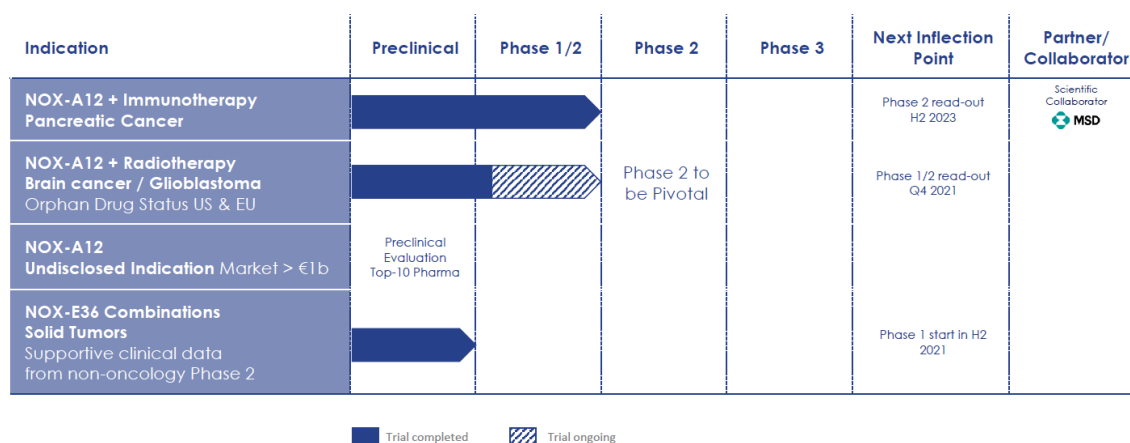
2- Un pipeline amené à s'enrichir à court terme

2.1 Un pipeline visant 2 objectifs: cancers agressifs et combinaison de traitements

Dans la mesure où le MET semble jouer un rôle significatif dans l'efficacité des traitements anticancéreux qui luttent contre la maladie, il constitue un centre d'intérêt majeur pour le traitement du cancer et tout particulièrement de ceux qui souffrent d'un besoin médical insatisfait. C'est sur la base de ce constat que NOXXON a développé sa stratégie axée sur 2 aspects:

- adresser les cancers agressifs et sans solutions thérapeutiques efficaces
- viser des combinaisons afin d'optimiser le potentiel des traitements standards

Pipeline de Noxxon et calendrier clinique



Source: Noxxon

A ce jour, la société présente un pipeline riche de 2 produits dont l'un, NOX-A12, est évalué dans le cadre de 2 programmes cliniques distincts:

- cancer du pancréas et cancer colorectal – Ph II en cours dans le pancréas mets en 2L
- cancer du cerveau = glioblastome multiforme – Ph I/II en cours dans le GBM en 1L

En plus de ces deux programmes, NOXXON entend initier prochainement un nouveau programme avec NOX-A12 en sélectionnant une nouvelle indication parmi les plus porteuses dans l'industrie pharmaceutique. Le profil de sécurité et de tolérance de NOX-A12 est relativement bien éprouvé puisqu'en plus des études cliniques en cours, 2 essais cliniques de Ph IIa ont été réalisés dans la leucémie chronique lymphatique et le myélome multiple. La stratégie de NOXXON est d'évaluer NOX-A12 en tant que traitement de combinaison dans plusieurs types de cancers pour lesquels son impact sur le MET serait susceptible d'améliorer significativement l'efficacité des traitements anticancéreux chez les patients, sans générer d'effets secondaires significatifs. Deux

Enfin, un second produit, NOX-E36, devrait entrer en clinique dans les prochains mois, puisque NOXXON prévoit d'initier une étude clinique de Ph I au S2 2021. NOX-E36 avait été évalué dans le cadre de plusieurs études cliniques exploratoires, qui ont permis d'établir son activité sur des cibles biologiques précises et son profil de sécurité. Désormais, son utilisation est étudiée exclusivement en oncologie où les données précliniques ont démontré une activité dans des modèles de tumeurs solides tels que les cancers du pancréas et du foie. Sur la base de son mécanisme d'action, NOX-E36 présente le potentiel de cibler plusieurs chimiokines du MET impliquées dans l'évasion du SI par les tumeurs. Son utilisation clinique en combinaison avec des SoC devrait favoriser l'immuno-stimulation en rendant le MET plus permissif aux traitements et aux cellules immunitaires effectrices, ce qui devrait engendrer une réponse immunitaire efficace contre le cancer.

2- Un pipeline amené à s'enrichir à court terme

2.2 Phase I dans le cancer du pancréas: combo NOX-A12 et immunothérapie

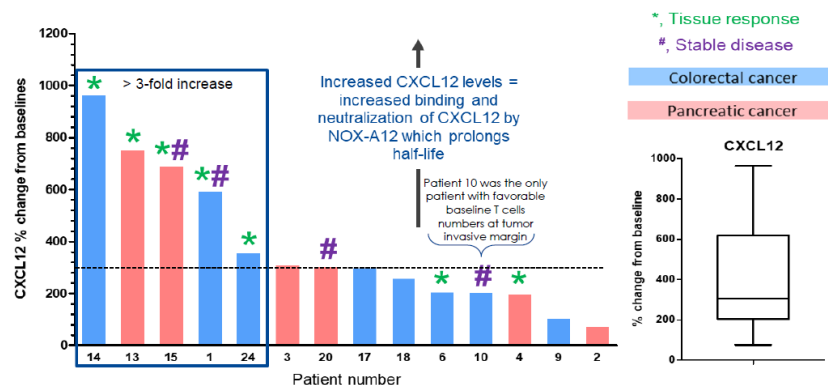
2.2.1 Résultats obtenus à ce stade

NOX-A12 a validé une étude de Ph I dans le cancer du pancréas et le cancer colorectal (CRC) chez des patients atteints de cancers avancés après plusieurs lignes de traitement. Dans le cadre de cette première étude, les résultats sont ressortis très prometteurs en particulier en termes de survie long terme et de survie globale (OS) compte tenu du fait du profil des patients qui avaient été lourdement prétraités. En effet, dans le cancer du pancréas, il s'agissait de patients qui en étaient en moyenne à leur 4^{ème} ligne de traitement, et 6^{ème} ligne de traitement en moyenne pour les CRC.

Il a été observée durant cette étude de Ph I une corrélation entre l'augmentation de la neutralisation des CXCL12 par NOX-A12 et l'activation immunitaire et le bénéfice clinique:

- 36% ont dépassé le seuil de 300% d'augmentation du niveau de base d'expression de CXCL12, et tous montraient une réponse tissulaire,
- 50% ont présenté une réponse tissulaire,
- près de 29% de stabilisation du cancer. Parmi les 5 patients qui ont montré une stabilisation due leur cancer, 3 ont survécu plus d'un an dans des situations médicales qui engagent en moyenne une espérance de vie de l'ordre de 5 mois

Résultats de Ph I dans le pancréas et le CRC

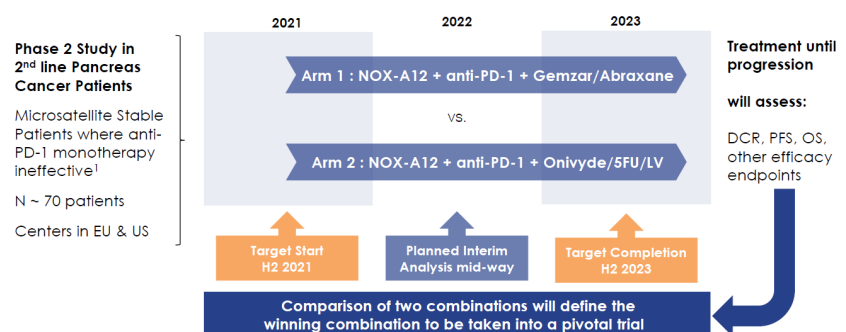


Source: Noxxon

2.2.2 Prochaines étapes cliniques

Après validation de la Ph I, NOXXON a initié une étude de Ph II pour évaluer le bénéfice de la combinaison NOX-A12 avec un anti-PD-1, Keytruda (Merck). Elle sera composée de 2 bras pour évaluer différentes combinaisons de chimiothérapies chez près de 70 patients en Europe et aux US. Le recrutement du 1^{er} patient est prévu au S2 2021, et les premiers résultats sont attendus à fin 2023.

Plan de développement clinique dans le cancer du pancréas métastatique en 2L



Source: Noxxon

2- Un pipeline amené à s'enrichir à court terme

2.3 Phase I/II dans le glioblastome: combo NOX-A12 et la radiothérapie

2.3.1 Design de l'étude et étapes d'avancement

Le second programme clinique mené par NOXXON avec son produit phare, NOX-A12 est une étude de Ph I/II dans le glioblastome multiforme (GBM). Cette étude porte sur 3 schémas posologiques de NOX-A12 (200, 400 et 600 mg/semaine), combinés à une radiothérapie par faisceau externe chez des patients atteints d'un cancer du cerveau récemment diagnostiqué. Les 6 patients des 2 premières cohortes (3 patients recevant 200 mg/semaine et 3 patients recevant 400 mg/semaine) ont désormais terminé le traitement par NOX-A12.

Afin d'accélérer son plan clinique, en octobre 2020, NOXXON annonçait avoir élargi le nombre de centres investigateurs, ceci afin d'assurer la finalisation rapide de l'étude dans les conditions sanitaires actuelles qui pourraient ralentir le calendrier en termes de recrutement. A ce jour, en plus des hôpitaux de Mannheim, Essen et Bonn, qui participent au recrutement des patients de l'étude depuis la mi-2019, NOXXON a intégré 3 autres hôpitaux en Allemagne : Leipzig, Münster et Tübingen. L'escalade de dose en cours ayant été finalisée pour les deux premières doses, les 6 centres investigateurs ont procédé au recrutement des patients dans la cohorte de dose la plus élevée. De fait, malgré l'impact de la crise sanitaire, NOXXON a globalement réussi à tenir son calendrier. La finalisation du recrutement de la totalité des patients pour l'étude globale de Ph I/II a été annoncée la mi-avril. Les évaluations de sécurité et d'efficacité intermédiaires par le DSMB sont ressorties positives pour les 2 premières cohortes: avis positif le 9 novembre 2020 pour la dose la plus faible, et le 11 mai pour la dose intermédiaire. A ce jour, les 3 patients de la dernière cohorte qui évalue la dose la plus forte ont été traités.

Avancements de l'étude de Ph I/II GBM

Cohort	Dose mg/week	Recruitment Status	Treatment status	Treatment results
1	200	All patients recruited (n=3)	Last patient completed treatment	<ul style="list-style-type: none"> - Safety as expected² - Tumor size reductions seen in all patients (2-62% maximal reduction)³ - One durable objective response
2	400	All patients recruited (n=3)	Last patient completed treatment	<ul style="list-style-type: none"> - Safety as expected² - Tumor size reductions seen in 2 patients (28-71% maximal reduction)³ - One objective response, post NOX-A12
3	600	All patients recruited (n=3)	Treatment ongoing	Nov 2021 ⁴

Source: Noxxon

2.3.2 Résultats obtenus à ce stade

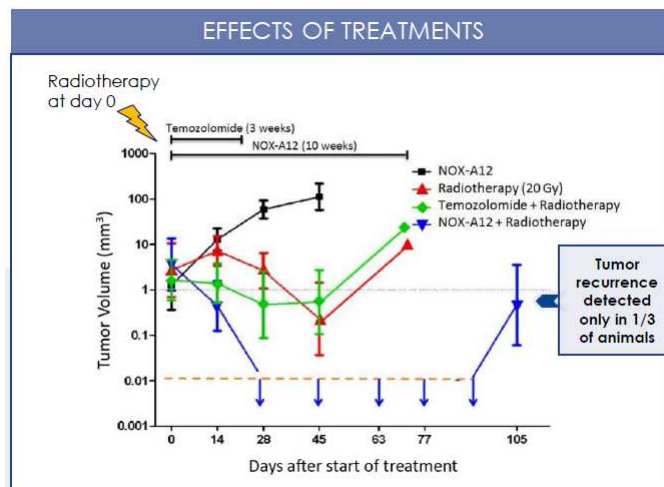
Le 1^{er} juin 2021, NOXXON a publié la dernière mise à jour de son étude en cours dans le GBM. Conformément au calendrier annoncé, la société a communiqué les résultats de la 2^{de} cohorte de son étude de Ph I/II ressortis positifs au T2 2021. Les données ont montré que NOX-A12, à la dose de 400 mg/semaine, continue d'être sûr et bien toléré, avec des signes apparents de réduction de la taille des tumeurs.

Plus de 83% de ces patients ont montré une réduction de la taille de la tumeur pendant ou après le traitement, avec des réductions maximales allant de 2% à 62% par rapport au niveau initial chez les patients traités à la dose de 200 mg/semaine (1^{ère} cohorte) et de 28% à 71% pour 2 patients traités à la dose de 400 mg/semaine (2^{ème} cohorte). Ces premiers résultats semblent confirmer l'effet dose observé dans le cancer du pancréas, en ligne avec l'hypothèse de NOXXON quant au MoA (mécanisme d'action) de NOX-A12: corrélation entre le bénéfice clinique et le niveau d'expression de CXCL12.

2- Un pipeline amené à s'enrichir à court terme

Parmi l'ensemble des patients, il est à noter que 2 (un dans chacune des deux premières cohortes) ont obtenu des réponses objectives avec des réductions tumorales supérieures à 50%, dont l'une est survenue après l'arrêt du traitement par NOX-A12. Les lésions satellites plus petites qui étaient présentes avant le traitement autour de la tumeur primaire ont complètement disparu chez 3 des 6 patients. Enfin, 2 des 3 patients à 200mg ont survécu au-delà de la survie moyenne prévue de 10 mois. Une analyse plus approfondie de la survie dans chaque cohorte devrait intervenir prochainement. Les principaux résultats de l'étude sont attendus en novembre 2021 pour la 3ème et dernière cohorte.

Résultats précliniques (rat) dans le cancer du cerveau



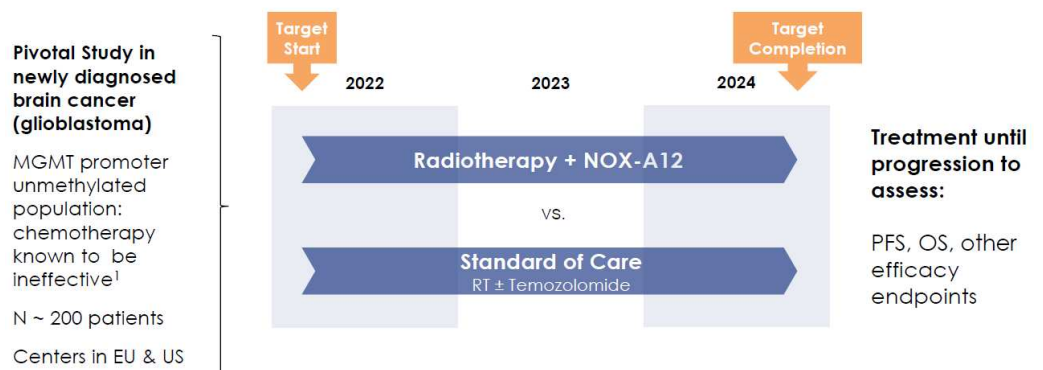
Source: Noxxon

2.3.3 Prochaines étapes cliniques

Le glioblastome étant un cancer très agressif avec un taux de survie à 2 ans inférieur à 20% et à 5 ans inférieur à 4%, NOX-A12 bénéficie du statut Orphan Drug dans cette indication, à la fois aux US et en Europe. De fait, comme le GBM souffre par ailleurs d'un important besoin médical insatisfait, en accord avec les agences réglementaires, NOXXON prévoit un schéma clinique accéléré pour écourter le time-to-market d'un potentiel médicament en faveur des patients.

Si les résultats de la Ph I/II en cours ressortent positifs, alors NOXXON entend initier une étude de Ph II pivot pour valider chez près de 200 patients aux US et en Europe, le potentiel thérapeutique du combo NOX-A12/RT vs Soc (RT/temozolomide). Le lancement est prévu au S1 2022, et les premiers résultats sont attendus à fin 2024.

Plan de développement clinique dans le GBM en 1L



Source: Noxxon

3- Situation financière

3.1 Plus de 11m€ de trésorerie à date selon nos estimations

Au 31 décembre 2020, la position de cash de NOXXON s'élevait à 10,3m€ vs 1,4m€ en 2019, grâce à un renforcement de la trésorerie en 2020 de 14,5m€. En 2021, la société a levé 6,4m€ supplémentaires dans le cadre d'un placement privé. Plus récemment, la société a également levé 1,2m€ via BSA auprès de Kreos et d'actionnaires historiques, et 2,3m€ par l'émission d'OC dans le cadre de son contrat avec ASO (Atlas Special Opportunities). Avec un cash burn estimé à 1,5m€/mois, nous estimons que NOXXON bénéficie d'une visibilité financière jusqu'en janvier 2022 et, avec les ressources du véhicule de financement ASO (capacité nominale de près de 10,5m€), jusqu'en juillet 2022.

La société compte 15 effectifs, plusieurs recrutements ayant été réalisés durant les derniers mois écoulés. Du fait de la prise en maturité des programmes cliniques, nous estimons que le rythme de cash burn de NOXXON pourrait s'accélérer dès 2022. Nous estimons qu'à date, NOXXON doit bénéficier d'une trésorerie de 11 à 12m€, sachant qu'elle peut étendre d'un semestre son horizon financier grâce au financement ASO.

3.2 Renforcement de trésorerie significatif au S1 2021

Après avoir restructuré son capital au T4 2020, la société a procédé à plusieurs refinancements complémentaires durant le S1 2021 afin de renforcer sa trésorerie et sécuriser ses développements cliniques et précliniques. Le montant total de ces différents refinancements est de près de 10m€, soit plus d'une 1/2 année de consommation de cash.

En Octobre 2020, NOXXON a annoncé avoir procéder à une amélioration des conditions de conversion des obligations convertibles. Dans le cadre de son contrat conclu avec ASO, (Atlas Special Opportunities), NOXXON a apporté des modifications relatives aux conditions de conversion des obligations flexibles dans le but d'accroître sa capacité. Le contrat amendé offre désormais 10 tranches supplémentaires d'une valeur nominale de 475k€ chacune, vs le contrat initial, ce qui porte dorénavant la capacité nominale totale à 18,95m€, dont 10,5m€ n'ont pas encore été émis à ce jour. L'émission des obligations reste à l'entière discrétion de NOXXON, et le prix pour la conversion des obligations convertibles en circulation en actions sera désormais le prix moyen pondéré en fonction du volume ("VWAP") sur 5 jours des actions de la société précédant directement la date de conversion.

En janvier 2021, NOXXON a procédé à une augmentation de capital par placement privé de 6,4m€ auprès d'investisseurs correspondant à l'émission de 14 277 219 nouvelles actions au prix de souscription de 0,45€/action nouvelle. Cette augmentation de capital a été complétée en mai par une autre augmentation de capital de 1,2m€ via BSA auprès de Kreos Capital et d'autres investisseurs historiques pour un total de 3 768 449 nouvelles actions.

Enfin, en juin de cette année, NOXXON a activé de nouvelles tranches de financement dans le cadre de son accord avec Atlas Special Opportunities (ASO) par l'émission de 2368 obligations convertibles pour un montant de 2,3m€.

Ces différentes opérations de refinancement devraient permettre à NOXXON d'accélérer la production de ses produits en vue des prochains essais cliniques :

- (i) production de fournitures nécessaires aux essais cliniques du NOX-A12 en prévision des futurs essais cliniques,
- (ii) production de fournitures nécessaires aux essais cliniques du NOX-E36 en prévision des futurs essais cliniques,
- et (iii) achat de stocks de matières premières à une échelle plus rentable pour une production plus rapide et efficace des futurs lots de NOX-A12 ou NOX-E36.

4- Mise à jour de notre recommandation: Achat et OC de 1,3€

4.1 Mise à jour des données financières

Dans le cadre de cette mise à jour, nous avons procédé au roll-over tout en intégrant les refinancements opérés sur le S1 2021, et le nouveau nombre d'actions qui découle des augmentations de capital. Désormais, la société dispose de suffisamment de trésorerie pour mener à son terme l'étude clinique de Ph I dans le cancer du cerveau. Nous considérons donc que cette étude est sécurisée tant sur le plan des coûts R&D, que sur le plan exécutif, la société ayant renforcé ses équipes de plusieurs compétences récemment, mais également sur le plan clinique du fait des avis positifs du DSMB accordés après évaluation des deux premières cohortes de l'étude. En raison de ce dernier point, nous avons décidé d'intégrer ce programme à notre valorisation.

4.2 Intégration du programme dans le GBM

Comme évoqué, nous considérons que l'étude clinique est désormais très bien engagée avec des premières évaluations intermédiaires très encourageantes. Nous avons décidé d'intégrer ce programme dans notre modèle de valorisation. En effet, l'étude de Ph I en cours a validé les 2 premières doses en termes d'innocuité et sécurité, mais elle a surtout délivré des premiers signaux d'efficacité très prometteurs, ce qui sécurise fortement selon nous l'issue finale de l'étude. Par ailleurs, le produit NOX-A12 a d'ores et déjà validé une étude de Ph I dans une autre indication, le cancer du pancréas métastatique, réputé également pour être un cancer agressif sans solution thérapeutique satisfaisante. De fait, cette première validation d'innocuité et de sécurité dans une indication difficile, nous rassure quant à l'issue de l'étude en cours dans le glioblastome.

4.3 Achat vs Sous-revue, OC de 1,3€ vs 1,9€ (DCF)

Tenant compte des éléments évoqués ci-dessus, nous relevons notre recommandation à l'ACHAT vs SOUS-REVUE, et notre objectif de cours passe à 1,3€ vs 1,9€ précédemment.

En termes de newsflow, la société entend communiquer les résultats de la dernière cohorte dans le glioblastome au T4 de cette année, ce qui suppose une probable initiation de Ph II en 2022.

Catalyseurs et newsflow:

- T4 21: résultats de la Ph I/II dans le glioblastome - NOX-A12
- S2 21: Recrutement 1^{er} patient dans Ph II dans le cancer du pancréas métastatique
- S2 21: initiation d'une Ph I avec NOX-E36 en combinaison dans des tumeurs solides
- S1 22: Initiation d'une étude pivot dans le glioblastome nouvellement diagnostiqué
- S2 23: résultats de Ph II dans le cancer du pancréas métastatique - NOX-A12
- 2024: Résultats de l'étude pivot dans le glioblastome - NOX-A12

AVERTISSEMENT GÉNÉRAL

Invest Securities est agréée et supervisée par l'Autorité de Contrôle Prudentiel et de Résolution (ACPR) et régulée par l'Autorité des Marchés Financiers (AMF).

Le présent document ne constitue ni ne fait partie d'aucune offre ou invitation à souscrire, acheter ou vendre des titres financiers, ou à participer à toute autre transaction.

Les informations contenues dans le présent document proviennent de sources publiques considérées fiables, mais n'ont pas été vérifiées de manière indépendante. Aucune garantie n'est donnée quant à l'exactitude, la sincérité ou l'exhaustivité des informations publiques qui ont permis d'établir le présent document et Invest Securities n'accepte aucune responsabilité quant à l'exactitude, la sincérité ou l'exhaustivité des informations publiques qui ont permis la réalisation du présent document, sauf dans la mesure requise par la loi.

Les opinions, prévisions et estimations contenues dans le présent document sont celles de leurs auteurs uniquement. Les appréciations formulées reflètent leur opinion à la date de publication et sont donc susceptibles d'évolution ou d'invalidation à tout moment, sans préavis. Invest Securities n'a aucune obligation d'actualiser, de modifier ou d'amender le présent document ou d'informer d'une quelconque manière le destinataire de ce document dans le cas où un fait, une opinion, une prévision ou une estimation contenus dans ce document, changent ou deviennent inexacts.

Les investissements mentionnés dans ce document peuvent ne pas convenir à tous ses destinataires. Les destinataires du document sont invités à fonder leurs décisions d'investissement sur les diligences appropriées qu'ils jugent nécessaires. Il est rappelé que les performances passées ne préjugent pas des performances à venir. Investir sur les marchés présente un risque de perte en capital. Toute perte ou autre conséquence découlant de l'utilisation des informations contenues dans le document relève exclusivement de la responsabilité de l'investisseur. Ni Invest Securities, ni une quelconque autre personne ne pourra être tenue responsable de quelque manière que ce soit au titre d'un quelconque dommage direct ou indirect résultant de l'utilisation de ce document. En cas de doute sur un quelconque investissement, les destinataires doivent contacter leurs propres conseillers en investissement, juridiques et/ou fiscaux pour obtenir des conseils concernant l'opportunité d'investir.

Les rapports de recherche y compris leur préparation et leur distribution sont soumis aux dispositions du règlement abus de marché (UE) n°2014/596 et du règlement délégué (UE) n°2016/958 sur les modalités techniques de présentation objective des recommandations d'investissement. Le présent document est destiné uniquement (A) à des personnes fournissant le service d'investissement de gestion de portefeuille pour compte de tiers et/ou (B) à des investisseurs qualifiés agissant pour compte propre, au sens de l'article L.411-2 du Code monétaire et financier.

Le présent document vous est fourni à titre confidentiel pour information et ne peut être reproduit ou transmis, en tout ou partie, à toute autre personne ou publié.

OBJECTIFS DE COURS ET RECOMMANDATION

Nos opinions boursières traduisent la performance absolue attendue sur le titre à horizon 6-12 mois. Elles sont basées sur le profil de risque de l'entreprise et sur les objectifs de cours définis par l'analyste, élément intégrant des facteurs exogènes liés à l'environnement de marché qui sont susceptibles de fortes variations. Le bureau d'analyse financière d'Invest Securities établit ses objectifs de cours sur la base d'une approche fondamentale multicritères, incluant, de façon non exhaustive, l'actualisation des flux de trésorerie disponibles, l'approche analogique des comparables boursiers ou des multiples de transactions, la somme des parties, l'actif net réévalué, l'actualisation des dividendes.

Les opinions boursières émises par le bureau d'analyse financière d'Invest Securities sont définies comme tel :

- **ACHAT** : potentiel de hausse supérieur à +10% (le potentiel requis minimum peut être revu à la hausse selon le profil de risque de la société)
- **NEUTRE** potentiel compris entre -10% et +10% (le potentiel requis maximum peut être revu à la hausse selon le profil de risque de la société)
- **VENTE** : potentiel de baisse supérieur à -10%
- **APPORTER, ou NE PAS APPORTER** : recommandations utilisées lorsque l'émetteur fait l'objet d'une offre publique (OPA, OPE, Retrait Obligatoire...)
- **SOUSCRIRE ou NE PAS SOUSCRIRE** : recommandations utilisées dans le cadre d'une augmentation de capital
- **SOUS REVUE** : recommandation temporaire, lorsqu'un événement exceptionnel à l'impact significatif sur les résultats de l'entreprise ou notre objectif de cours, ne permet plus d'émettre une opinion ACHAT, NEUTRE ou VENTE

HISTORIQUE DES RECOMMANDATIONS AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS

Le tableau ci-dessous reflète l'historique des changements de recommandation et d'objectif de cours réalisés par le bureau d'analyse financière d'Invest Securities au cours des 12 derniers mois.

Société couverte	Analyste principal	Date de publication	Opinion	Objectif de Cours	Potentiel vs OC
------------------	--------------------	---------------------	---------	-------------------	-----------------

DÉTAIL DES CONFLITS D'INTÉRÊTS POTENTIELS

	NOXXON
Invest Securities a été chef de file ou co-chef de file dans une offre publique concernant les instruments financiers de cet émetteur durant les douze derniers mois.	Non
Invest Securities a signé un contrat de liquidité avec l'émetteur.	Non
Invest Securities et l'émetteur ont signé une convention de prestation de service d'analyse.	Non
Invest Securities et l'émetteur ont signé une convention de Listing sponsor.	Non
Invest Securities a été rémunérée par cet émetteur en échange de la fourniture d'autres services d'investissement au cours des douze derniers mois (RTO, Exécution pour compte tiers, conseil, placement, prise ferme).	Non
Le présent document a été communiqué à l'émetteur préalablement à sa publication. Cette relecture n'a pas conduit l'analyste à modifier son objectif de cours et sa recommandation boursière.	Non
Le présent document a été communiqué à l'émetteur pour relecture préalablement à sa publication. Cette relecture a conduit l'analyste à modifier son objectif de cours et sa recommandation boursière.	Non
L'analyste financier a des intérêts dans le capital de l'émetteur.	Non
L'analyste financier a acquis des titres de capital de l'émetteur avant l'opération d'offre publique.	Non
L'analyste financier perçoit une rémunération directement liée à l'opération ou à un service d'investissement fourni par Invest Securities.	Non
Un dirigeant d'Invest Securities est en situation de conflit d'intérêt avec l'émetteur et a eu accès à la recommandation avant son achèvement.	Non
Invest Securities ou le groupe All Invest détient ou contrôle 5 % ou plus du capital en actions émis par l'émetteur.	Non
Invest Securities ou le groupe All Invest détient, à titre temporaire, une position longue nette de plus de 0.5% du capital de l'émetteur.	Non
Invest Securities ou le groupe All Invest détient, à titre temporaire, une position courte nette de plus de 0.5% du capital de l'émetteur.	Non
L'émetteur détient ou contrôle 5 % ou plus du capital d'Invest Securities ou du groupe All Invest.	Non

La politique de gestion des conflits d'intérêts d'Invest Securities est accessible sur le site d'Invest Securities dans la rubrique Règlements. Une liste de toutes les recommandations diffusées sur 12 mois ainsi que la publication trimestrielle de la part des « ACHAT, VENTE, NEUTRE, AUTRES » sur 12 mois, sont accessibles sur le site de recherche d'Invest Securities.

DIRECTION

Marc-Antoine Guillen
Président

+33 1 44 88 77 80
maguillen@invest-securities.com

Jean-Emmanuel Vernay
Directeur Général

+33 1 44 88 77 82
jevernay@invest-securities.com

Anne Bellavoine
Directeur Général Délégué

+33 1 55 35 55 75
abellavoine@invest-securities.com

Pascal Hadjedj
Directeur Général Adjoint

+33 1 55 35 55 61
phadjedj@invest-securities.com

ANALYSE FINANCIÈRE

Maxime Dubreil
Responsable Recherche

+33 1 44 88 77 98
mdubreil@invest-securities.com

Matthieu Lavillunière, CFA
Responsable Adjoint

+33 1 73 73 90 34
mlavilluniere@invest-securities.com

Stéphane Afonso
Immobilier

+33 1 73 73 90 25
safonso@invest-securities.com

Johann Carrier
Stock-Picking

+33 1 44 88 77 88
jcarrier@invest-securities.com

Bruno Duclos
Immobilier

+33 1 73 73 90 25
bduclos@invest-securities.com

Jamila El Bougrini, PhD, MBA
Biotech/Healthtech

+33 1 44 88 88 09
jelbougrini@invest-securities.com

Benoît Faure-Jarrosson
Immobilier

+33 1 73 73 90 25
bfaure-jarrosson@invest-securities.com

Christian Guyot
Biens de Consommation

+33 1 80 97 22 01
cguyot@invest-securities.com

Ludovic Martin, CFA
Biens de Consommation

+33 1 73 73 90 36
lmartin@invest-securities.com

Thibault Morel
Technologie

+33 1 44 88 77 97
tmorel@invest-securities.com

Jean-Louis Sempé
Automobile

+33 1 73 73 90 35
jlsempé@invest-securities.com

Thibaut Voglimacci
Medtechs / Biotechs

+33 1 44 88 77 95
tvoglimacci@invest-securities.com

SALLE DE MARCHÉ

François Habrias
Vente Institutionnelle

+33 1 55 35 55 70
fhabrias@invest-securities.com

Dominique Humbert
Vendeur-Négociateur

+33 1 55 35 55 64
dhumbert@invest-securities.com

Bertrand Le Mollé-Montanguon
Vente Institutionnelle

+33 1 55 35 55 74
blmm@invest-securities.com

Ralph Olmos
Vente Institutionnelle

+33 1 55 35 55 72
rolmos@invest-securities.com

Kaspar Stuart
Vente Institutionnelle

+33 1 55 35 55 65
kstuart@invest-securities.com

Renaud Vallette Viallard
Vente Institutionnelle

+33 1 72 38 26 32
rvv@invest-securities.com

Frédéric Vals
Vente Institutionnelle

+33 1 55 35 55 71
fvals@invest-securities.com

SERVICES AUX ÉMETTEURS

Thierry Roussilhe
Responsable

+33 1 55 35 55 66
troussilhe@invest-securities.com

Fabien Huet
Liquidité

+33 1 55 35 55 60
fhuet@invest-securities.com

Charlène Imbert
Listing Sponsor

+33 1 55 35 55 69
cimberty@invest-securities.com