

Cours : 2,36€ 8 Mars 2024

Objectif : 4,20€

ACHETER (1)

Initiation de couverture

| | |
|---|------------------------|
| Marché | Euronext Growth |
| ISIN / Mnémonique | FR0014003XT0 / ALNFL |
| Reuters / Bloomberg | ALNFL.PA / ALNFL.FP |
| Indice | Euronext GROWTH |
| Analyse payée partiellement par l'émetteur | |
| Eligibilité PEA-PME | Oui |

| | |
|----------------------------|-------------|
| Capitalisation (M€) | 19,1 |
| Flottant (%) | 53,8% |
| Nbre de Titres (Mio) | 8,110 |
| Date de clôture | 31-Déc |

| | |
|---------------------|-------|
| Actionnariat | |
| Gérard LEDUC | 10,5% |
| Bruno LAFONT | 8,9% |
| Joël BESSE | 8,2% |

| | 22 | 23e | 24e |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Cash Flow Libre | -2,0 | -3,3 | -5,0 |
| Inv. financiers | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Augmentation capital | 0,0 | 2,8 | 3,0 |
| Var Trésorerie | -2,0 | 1,0 | -2,0 |
| Trésorerie nette | 1,2 | 2,3 | 0,2 |
| Trésorerie nette/actior | 0,24 | 0,44 | 0,05 |
| Prod. d'exploitation | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| ROP | -3,0 | -4,0 | -4,7 |
| % Prod. exploitation | ns | ns | ns |
| RN pdg publié | -2,4 | -3,5 | -4,6 |
| % Prod. exploitation | ns | ns | ns |

Des médicaments botaniques contre l'addiction

NFL Biosciences développe des médicaments à base d'extraits naturels de plantes destinés à lutter contre les addictions. Son principal programme vise l'addiction au tabac, tandis que deux programmes exploratoires ont l'ambition de réduire la consommation d'alcool de type « binge drinking » et l'arrêt du cannabis.

NFL-101 dans l'accompagnement du sevrage tabagique. Issu d'un produit de désensibilisation des ouvriers des manufactures de tabac développé par l'institut Paster dans les années 80, ce traitement se compose d'extraits de tabac sans nicotine. Les résultats de phase 2b sont attendus à l'été 2024 dans l'indication du sevrage tabagique.

Un marché colossal et en transformation. L'OMS estime le nombre de fumeurs à 1,3 milliard dans le monde avec 8 millions de décès chaque année. 70% d'entre eux souhaitent arrêter, 55% essaient chaque année et seulement 7% réussissent. Ce faible taux de réussite démontre à la fois la puissance de l'addiction à un produit dont nous connaissons pourtant tous les risques mortels à long terme, et l'absence de solutions thérapeutiques véritablement efficaces et sûres. Les cigarettes électroniques transforment ce marché. Elles sont en croissance dans les pays à forts revenus ; elles réduisent la consommation de tabac mais favorisent la consommation mixte. Cette transition encourage certains fumeurs à envisager l'arrêt total, stimulant ainsi le marché des traitements de sevrage tabagique. L'aide à l'arrêt de la cigarette électronique pourrait en outre représenter un nouveau marché pour des médicaments innovants de sevrage tabagique.

Le marché des médicaments de sevrage tabagique non nicotiques, sans traitement disponible depuis l'arrêt du Champix®. Le marché des traitements thérapeutiques non-nicotiniques n'a pas vacillé et a connu une croissance continue entre 2015 et 2019, jusqu'au retrait du Champix® de Pfizer à la suite de problèmes de fabrication. Les attentes de ce marché, actuellement sans produit nouveau dédié au sevrage, sont fortes et la FDA n'a pas autorisé de nouveaux traitements depuis 17 ans. NFL-101 se positionne comme un candidat très prometteur avec un mécanisme innovant entraînant une forte adhérence et sans effet secondaire, deux critères responsables, en partie, des échecs dans l'arrêt du tabac.

Une structure agile. NFL est une structure de cinq personnes basée à Montpellier qui se concentre sur le pilotage des programmes de développement. La société s'appuie sur un CRO pour la réalisation des essais cliniques, et a déjà conclu un accord auprès d'un CDMO pour produire le principe actif de NFL-101. Aussi, la société recherche actuellement un partenaire pour réaliser la commercialisation et potentiellement assurer tout ou partie de la phase 3. Ainsi, NFL n'assurera aucun coût fixe important, se concentrant uniquement sur le pilotage des projets.

Aux portes de la phase 3 avec une valorisation qui pourrait quadrupler. En cas de résultats de phase 2 positifs et de l'entrée en phase 3, avec ou sans l'aide d'un partenaire de R&D, le relèvement des probabilités de succès clinique propulserait l'Entreprise Value estimée de NFL Biosciences de 33,0M€ à 127,1M€.

Nous valorisons la société par la méthode rNPV et en tenant seulement compte du programme NFL-101 aux USA et dans le Top 5 Europe. Nous estimons que les programmes dans l'alcool et le cannabis sont à des stades trop précoces pour être valorisés mais ils représentent un upside potentiel sur cette valorisation, tout comme les autres marchés de NFL-101 comme l'Inde et la Chine. Nous initions la couverture avec une recommandation Acheter (1) et un objectif de 4,2€.

Clément Bassat, Analyste Financier

+33 (0)2 40 44 94 49
clement.bassat@bnpparibas.com

Table des matières

| | |
|---|----|
| SWOT | 3 |
| 1. Cerner les excès de toutes parts..... | 4 |
| 1.1. Un pipeline de produits naturels..... | 4 |
| 1.2. News flows clinique, réglementaire et financier..... | 4 |
| 2. Sevrage de l'addiction au tabac (NFL-101)..... | 5 |
| 2.1. Impact sur la santé..... | 5 |
| 2.2. Impact sur la planète | 5 |
| 2.3. Mécanisme de l'addiction | 6 |
| 2.4. Mécanisme de NFL-101..... | 7 |
| 2.5. Résultats cliniques prometteurs de NFL-101..... | 8 |
| 2.6. Marché des substituts au tabac | 9 |
| 3. Alcool (NFL-301) et cannabis | 14 |
| 4. Potentiel de ventes de 600M€ (USA + Top5 Europe).... | 15 |
| 5. Valorisation..... | 17 |
| 5.1. Approche de valorisation..... | 17 |
| 5.2. Hypothèses de valorisation | 17 |
| 5.3. Synthèse de valorisation | 18 |
| 6. Annexes..... | 20 |
| 6.1. Historique de la société..... | 20 |
| 6.2. Management..... | 21 |
| 6.3. Actionnariat..... | 22 |

SWOT

| Forces | Faiblesses |
|--|---|
| <p>Approche innovante reposant sur le système immunitaire avec une restauration de l'activité cérébrale normale en période de sevrage tabagique.</p> <ul style="list-style-type: none">□ Traitement 100% d'origine végétal, susceptible d'être bien perçu par les utilisateurs.□ Aucun effet secondaire indésirable et traitement déjà exploité hors AMM sur près de 10 000 fumeurs avec des résultats très prometteurs, à confirmer dans le cadre d'une prochaine phase 3.□ Posologie allégée avec 2 injections sous cutanée (vs prises quotidiennes pendant 12 semaines pour les concurrents). | <p>Mécanisme d'action à mieux comprendre, notamment le lien entre l'effet immunitaire et la restauration de l'activité cérébrale normale en période de sevrage.</p> <ul style="list-style-type: none">□ Administration par des professionnels de santé, pouvant dissuader les populations les plus rurales.□ Efficace principalement sur les fumeurs de cigarettes, efficacité à démontrer sur les fumeurs s'étant définitivement convertis à la cigarette électronique. |
| Opportunités | Risques |
| <p>Marché thérapeutique du sevrage actuellement sans traitement autre que les substituts nicotiques depuis l'arrêt du Champix®.</p> <ul style="list-style-type: none">□ Rachat envisageable par big pharma vu l'absence de concurrents directs sur ce marché.□ Extension de l'indication aux cigarettes électroniques compte tenu de l'effet de restauration de l'activité cérébrale mis en évidence et qui pourrait s'appliquer aux utilisateurs de cigarettes électroniques. | <p>Risque d'échec clinique inhérent au développement de tout traitement.</p> <ul style="list-style-type: none">□ Essor de la cigarette électronique, notamment chez les plus jeunes qui fument moins de tabac.□ Arrivée prochaine de la Cytisinicline®, dont Champix® était dérivé et qui est commercialisé en Europe de l'Est depuis plus de 50 ans. |

1. Cerner les excès de toutes parts

1.1. Un pipeline de produits naturels

NFL Biosciences s'engage dans la lutte contre les conduites à risque dans le cas de prise de produits addictifs de grande consommation tels que le tabac, l'alcool et le cannabis. Le premier programme NFL-101 vise à sevrer les patients addictifs au tabac, donc en aval de l'addiction, celle-ci étant déjà installée.

À l'inverse, le second programme NFL-301 se place en amont de l'addiction. Le but n'est pas l'arrêt complet de l'alcool, mais la modération des épisodes de consommation effrénée en diminuant l'appétence pour l'alcool. Une troisième addiction, au cannabis, est aussi envisagée par NFL mais elle est pour le moment en stand-by afin de se concentrer sur le tabac.

Le pipeline de NFL a la particularité d'être exclusivement constitué de produits naturels. NFL-101 est un extrait de feuilles de tabac sans nicotine aux propriétés désensibilisantes dont la composition fut développée par l'institut Pasteur et précédemment commercialisé par Starlegènes jusqu'en 2004. NFL-301 est un extrait de la plante grimpante kudzu, originaire d'Asie, dont la composition riche en flavonoïdes lui conférerait des propriétés détoxifiantes contre l'éthanol¹. Enfin, le troisième traitement, NFL-201, sera un extrait mixte composé de tabac et de cannabis sans nicotine ni THC.

| Résumé du pipeline clinique | | | | | |
|-----------------------------|----------------------|-----------------------------|------|---------------------------------------|--------|
| Programme | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 |
| NFL-101 Tabac | Phase 2b CESTO II | Phase 3 | | FDA / EMA soumission / approbation | Marché |
| NFL-301 Alcool | Pre-IND attendu | Workflow clinique à définir | | | |

Source: Portzamparc

1.2. News flows clinique, réglementaire et financier

Nous attendons principalement à l'été 2024 les résultats de l'étude CESTO-II de phase 2b du programme NFL-101 dans le tabac ouvrant la voie à l'étude pivotale attendue mi-2025 qui portera sur 700-800 patients pendant 2 ans. Dans une moindre mesure, le retour de la FDA au T2 sur la demande de pre-IND pour NFL-301 dans l'alcool pourrait déboucher sur un nouveau programme que nous ne pouvons valoriser pour le moment, étant encore au stade exploratoire et au marché peu défini.

Disposant d'une trésorerie de 3,6M€ au 30/06, et d'un cash burn annuel attendu autour de 3,7M€ pour 2023, nous estimons un horizon de trésorerie à fin 2024, soit au-delà des résultats de phase de 2b de NFL-101. Nous attendons une AK de 3M€ courant 2024 afin de préparer la phase 3 de NFL-101, suivi d'une seconde levée de fonds en 2025 au lancement de l'étude. En cas de partenariat de R&D, cette levée de fonds sera revue à la baisse, et la valeur du programme sera ainsi réévaluée.

¹ Liang J, Olsen RW. Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: the role of GABA(A) receptors. Acta Pharmacol Sin. 2014;35(8):981-993. doi:10.1038/aps.2014.50

2. Sevrage de l'addiction au tabac (NFL-101)

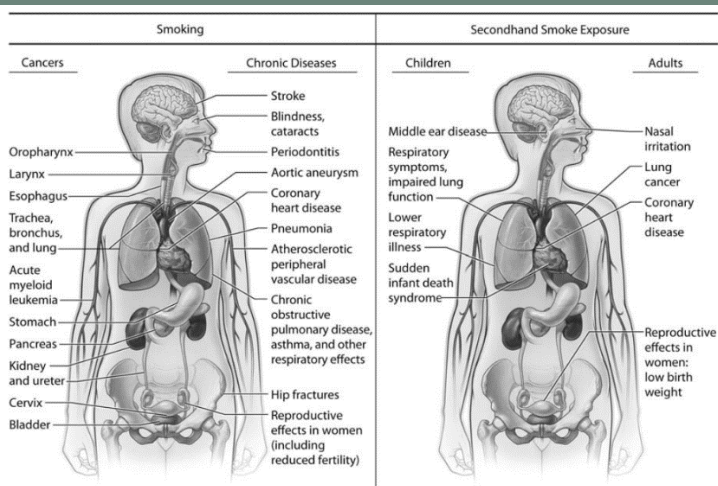
2.1. Impact sur la santé

Le tabac contient plus de 7 000 composés chimiques dont 250 sont connus pour être nocifs et 69 pour être cancérigènes. La nicotine contenue dans le tabac crée une forte dépendance et entraîne l'inhalation de ces produits toxiques, détruisant progressivement l'ADN des cellules les plus exposées, aboutissant à près de 20 types de cancers différents. Ainsi, le tabac tuera plus de 50% de ses consommateurs s'ils n'entament pas une démarche de sevrage.

Chaque année, plus de 8 millions de personnes meurent du tabagisme dont 1,3 million du tabagisme passif, ce qui inclut 65 000 enfants. L'OMS indique que 80% des fumeurs vivent dans des pays à faible revenu ou intermédiaire, ce qui entraîne leur appauvrissement en plus des risques mortels sur leur santé. Au global, le tabagisme coûterait 1 400 Md\$ à l'économie mondiale².

Principaux composés toxiques du tabac et leurs effets sur le corps humain

- Stearic acid (which is used to make candle wax)
- Butane (the gas inside a lighter)
- Paint
- Methanol (gas commonly used for rocket fuel)
- Acetic acid (a main component of vinegar)
- Hexamine (a common component of barbecue starters)
- Methane (sewer gas)
- Nicotine (an addictive substance commonly used for insecticides)
- Cadmium (a main ingredient in batteries)
- Arsenic (poison)
- Toluene (Industrial solvent)
- Ammonia (toxic component of detergents)
- Carbon monoxide (gas from car exhaust)



Source: A guide for tobacco users to quit, WHO, 2014

La convention-cadre de l'OMS, en vigueur depuis 2005 et réunissant 182 parties soit plus de 90% de la population mondiale, a posé les bases de la lutte contre le tabac. Le programme MPOWER, lancé en 2007, vise à accélérer les dispositions de cette convention à travers 6 mesures :

- Monitor : Surveiller la consommation et les politiques de prévention
- Protect : Protéger la population contre la fumée du tabac
- Offer : Offrir une aide à ceux qui veulent renoncer au tabac
- Warn : Mettre en garde contre les méfaits du tabagisme
- Enforce : Faire respecter l'interdiction de la promotion du tabac
- Raise : Augmenter les taxes sur le tabac

La démarche de NFL Bioscience s'inscrit dans la mesure « Offer » et pourrait bénéficier du soutien des pouvoirs publics en cas de résultats positifs de son traitement.

2.2. Impact sur la planète

La production de tabac consomme de larges quantités de ressources naturelles, tandis que les mégots contiennent de nombreuses substances écotoxiques. Entre les deux, la consommation fumée de tabac rejette du CO₂, et des produits de combustion.

² Rapport de l'OMS sur l'épidémie mondiale de tabagisme, 2021 : les produits nouveaux et émergents, WHO, 2021

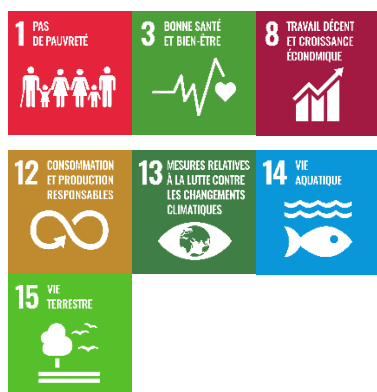
Ainsi, l'OMS³ estime que la production de tabac est responsable de l'abattage de 600 millions d'arbres à travers la déforestation de 200k hectares annuellement, soit 5% de la déforestation totale, correspondant quasiment à la superficie du Luxembourg et ses 250k hectares. De plus, une fois planté, le tabac consomme annuellement 22 milliards de tonnes d'eau douce, soit 678 L par kilogramme de tabac. Son packaging pèse 2 millions de tonnes de matières (plastique et carton) et sa consommation rejette 84 millions de tonnes de CO₂, soit l'équivalent de 280k lancements orbitaux, toujours selon l'OMS.

Ainsi, l'Organisation identifie 5 étapes dans la vie d'une cigarette (culture, production, consommation, gestion des déchets, et résidus dans les écosystèmes), chacune responsable de coûts environnementaux, sanitaires et sociaux pour l'ensemble des intervenants (fermiers, employés, consommateurs, pouvoirs publics, faune et flore).

Impacts du cycle de vie d'une cigarette sur son environnement



Source: Tobacco: Poisoning our planet, WHO, 2022



Toute mesure permettant de prévenir ou de sevrer le tabagisme entraînera mécaniquement une baisse de la pression anthropique sur les ressources écosystémiques qui seraient alors redirigées vers des activités agricoles destinées à l'alimentation des populations. À ce titre, NFL Bioscience est plus qu'une Biotech développant un traitement médical, c'est également une entreprise dont l'impact contribue à l'atteinte de nombreux objectifs de l'ONU, tant sur le plan social et sanitaire que sur le plan environnemental et économique.

2.3. Mécanisme de l'addiction

Comme tous les alcaloïdes, la nicotine est d'origine végétale et possède des effets à la fois thérapeutiques et toxiques. Ces alcaloïdes sont principalement des molécules de défense, produites par les plantes, dans le but de se protéger d'un prédateur ou d'autres compétiteurs. Détournées de leur fonction initiale, nous les exploitons à des fins médicales dans le traitement de la douleur, mais nous les consommons aussi à des fins récréatives avec plus ou moins de risques pour la santé. La nicotine, bien qu'entraînant une forte dépendance, n'altère en aucun cas les sens du consommateur, et n'a que peu d'impact sur sa santé. Ce sont les produits l'entourant lors de sa consommation, tels que des métaux lourds ou des résidus de combustion, qui sont responsables de la dégradation de la santé du consommateur.

Les neurones de notre cerveau, comme toute cellule, possèdent deux types de récepteurs à sa surface lui permettant de communiquer avec son environnement ou avec d'autres cellules voisines : les récepteurs métabotropes qui, au contact d'un messenger chimique, vont changer leur

³ Tobacco: poisoning our planet, WHO, 2022.

conformation pour initier une cascade métabolique, et les récepteurs ionotropes qui ouvriront un canal ionique à travers lequel circuleront des ions spécifiques.

Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine se trouve à la surface d'un neurone, proche de la zone synaptique permettant la communication avec un autre neurone voisin. Ces récepteurs se trouvent notamment dans le système de la récompense impliquant la dopamine comme neurotransmetteur. C'est un récepteur ionotrope, activé par l'acétylcholine, permettant l'entrée dans la cellule d'ions sodium Na⁺ et la sortie d'ions potassium K⁺. Un différentiel de potentiel se crée, entraînant le relargage de dopamine dans la synapse, permettant la diffusion du message de neurone en neurone.

Sans nicotine, ce récepteur n'est pas suractivé, et la concentration de dopamine entre neurones est correctement régulée. Or, la nicotine étant un agoniste de ce récepteur, sa consommation va suractiver ce récepteur qui par conséquent va augmenter le relargage de dopamine entre synapses. Cela entraîne une brève euphorie, un sentiment de plaisir, d'apaisement et de réduction de l'appétit. Également, il a été constaté l'inhibition des mono-amines oxydases chez les fumeurs, impliquées dans la dégradation de la dopamine, favorisant son hyperconcentration dans la synapse.

2.4. Mécanisme de NFL-101

Comme indiqué précédemment, la consommation de tabac agit sur les récepteurs de nicotine-acétylcholine ainsi que sur l'enzyme dégradant la dopamine dans le système nerveux central. Or il est également démontré que le tabac entraîne une forte diminution de l'activation des protéines de translocation (TSPO) dans le cerveau. Ces protéines sont un biomarqueur de l'activité des cellules microgliales qui jouent un rôle de régulateur des cellules nerveuses en réponse à leur émission de neurotransmetteurs. Elles contribuent ainsi au traitement de l'information cérébrale et nerveuse. Ainsi, il est supposé qu'une diminution de l'activité microgliale favoriserait l'addiction au tabac, mais également à tout type de produit tel que l'alcool ou le cannabis.

Après administration de NFL-101, le corps génère des cytokines pro-inflammatoires et des immunoglobulines IgG, deux composants majeurs de la réponse immunitaire face à un pathogène. Une étude réalisée par le CEA⁴ dont les résultats ont été communiqués en janvier 2024 suggère qu'il existe une communication entre le système immunitaire et le système nerveux central lors de l'administration de NFL-101, offrant un mode d'action innovant dans la lutte contre l'addiction au tabac.

Un modèle d'étude murin a consisté à comparer des groupes de souris non exposées au tabac, exposées au tabac et placées en condition de sevrage, ayant ou pas reçues du NFL-101 ou un placebo au début de la période correspondant au sevrage. La sous-activation de la région du thalamus, dans le cerveau, associée à l'envie irrésistible de fumer (*craving*), a été observée par imagerie tomographique par émission de positrons (TEP) chez les souris exposées au tabac et placées en condition de sevrage, par rapport aux souris non exposées au tabac (image de gauche, zones en bleu). Chez les souris exposées au tabac et placées en condition de sevrage, l'administration de NFL-101 par rapport à un placebo suractive la zone du thalamus (image de droite, zones en rouge). En définitive, NFL-101 restaure la zone du cerveau impactée par le sevrage, démontrant ainsi son efficacité. Enfin, il n'a pas été observé de modification de l'activité cérébrale après injection de NFL-101 sur des souris n'ayant pas été exposées au tabac, validant l'action ciblée et spécifique du traitement.

Il est en outre à noter que l'exposition au tabac a été réalisée par le CEA de façon à maintenir les souris à un niveau constant en nicotine avant l'arrêt de l'exposition et le début du sevrage. La région du thalamus étant fortement imprégnée de récepteurs nicotiques, les résultats obtenus pourraient suggérer un effet de NFL-101 lors d'une exposition uniquement à la nicotine et donc une efficacité de NFL-101 pour aider les consommateurs exclusifs de cigarettes électroniques à arrêter.

⁴ Communiqué de presse de l'entreprise, 30/01/2024

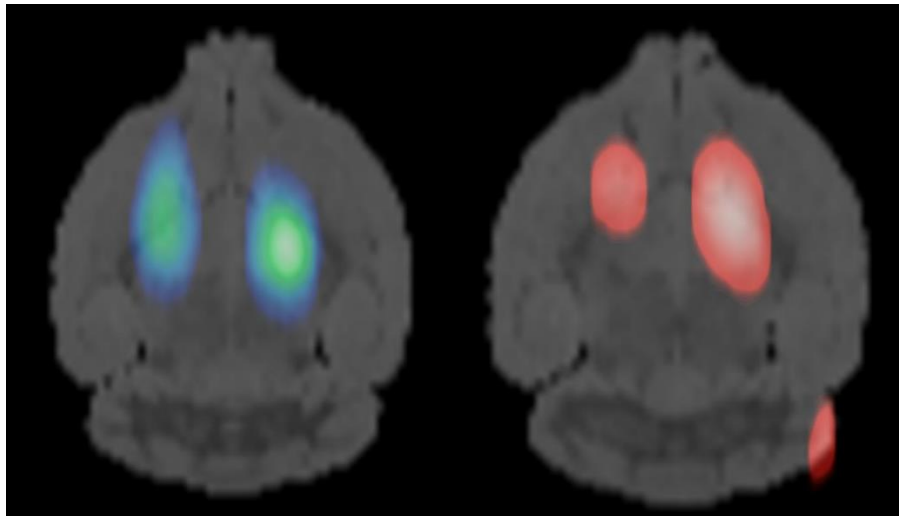


Image de gauche : en bleu la sous-activation du thalamus chez des souris exposées au tabac et placées en condition de sevrage en comparaison avec des souris non exposées au tabac

Image de droite : en rouge la suractivation du thalamus chez des souris exposées au tabac et placées en condition de sevrage après administration de NFL-101 en comparaison avec l'administration d'un placebo

Source: NFL Bioscience et CEA

2.5. Résultats cliniques prometteurs de NFL-101

2.5.1 Phase 1 – 2015/2017 « CESTO » - Sécurité confirmée

Afin d'évaluer l'innocuité du traitement et sa potentielle efficacité, deux cohortes de 12 sujets chacune ont été recrutées, soit 24 participants considérés comme gros fumeurs (20 cigarettes par jour, test de Fagerström = 6,25). Chaque sujet a reçu 2 doses de NFL-101, à 4 semaines d'intervalle, par voie sous-cutanée. Aucune date d'arrêt du tabac n'avait été définie et les sujets étaient invités à cesser leur consommation lorsqu'ils se sentaient prêts.

Cette étude a permis de démontrer que l'administration de NFL-101 n'entraîne pas d'effets indésirables, validant ainsi l'innocuité du traitement. Aussi, les participants ont confirmé une réduction immédiate du désir de fumer, certains ont même ressenti un dégoût de la cigarette, ce qui suggérerait une diminution de l'effet de « renforcement positif » induit par la consommation de cigarette.

Le pic d'effet perçu se ferait ressentir à J4. Le recrutement a été effectué en deux temps. Les 12 premiers sujets ont été recrutés sans réelle volonté d'arrêter de fumer et les 12 suivants avec une motivation confirmée pour l'arrêt. Sur les 12 premiers, seuls 3 ont fait une tentative d'arrêt. Sur les 12 suivants, 9 ont fait une tentative d'arrêt, 5 étaient abstinents à 3 mois (soit 42%), 4 étaient abstinents à 6 mois (soit 33%), et 3 étaient abstinents à 12 mois (soit 25%).

Ces résultats sont supérieurs à ceux du Champix® (efficacité à 3 mois après la fin du traitement de 21,8% d'après l'étude de référence EAGLES, NCT01456936) bien que les résultats de NFL ne soient pas significatifs à ce stade compte tenu du faible nombre de participants.

2.5.2 Phase 2a – 2023 « PRECESTO » - Réduction de la satisfaction à fumer

L'objectif de cette étude est de confirmer la réduction du renforcement positif procuré par la consommation de cigarettes, à travers un questionnaire de la sous-partie « satisfaction » du mCEQ (Modified Cigarette Evaluation Questionnaire). Les trois questions retenues sont les suivantes : Fumer était-il satisfaisant ? Les cigarettes avaient-elles bon goût ? Avez-vous pris du plaisir à fumer ? L'étude en cross-over de deux périodes de 28 jours, randomisée, contre placebo, en double aveugle, portait sur 34 sujets ne souhaitant pas arrêter de fumer. Chaque sujet recevait alternativement NFL-101 ou le placebo au début de chacune des deux périodes et répondait au questionnaire à J4, J7, J14, J21 et J28.

Il ressort des réponses aux questionnaires que l'effet maximal de NFL-101 par rapport au placebo est significatif et maximal à J28 contre J4 lors de l'étude précédente, ce qui suggère un effet plus

prolongé qu'envisagé. Cet effet prolongé est très intéressant pour NFL car il pourrait limiter les rechutes suite à la réussite d'une tentative d'arrêt, favoriser des tentatives dans le temps et aussi parce que de nombreux fumeurs ne souhaitant pas arrêter arrivent tout de même à se laisser convaincre par leurs proches de tenter une thérapie, aboutissant à une très faible observance de leur part malgré un début de sevrage.

L'administration de NFL-101 en seulement 2 injections à 1 semaine d'intervalle (contre 3 puis 2 prises orales quotidiennes pendant 12 semaines pour le Champix®), associé à son effet prolongé, pourrait considérablement abaisser la motivation requise pour réussir l'arrêt du tabac.

2.5.3 Phase 2b – 2021/2024 « CESTO 2 » : Réel impact sur l'arrêt du tabac ?

Cette étude évalue 318 sujets randomisés, en double aveugle et contre placebo. L'administration consiste en 2 injections initiales à 1 semaine d'intervalle, suivie d'injections optionnelles à 3 et 6 mois pour les sujets non abstinents et volontaires. L'objectif principal porte sur l'abstinence continue pendant 4 semaines en accord avec les critères de la FDA, confirmée par le monoxyde de carbone exhalé.

Les critères secondaires seront l'abstinence continue pendant 3, 6, 9 et 12 mois. Enfin, des critères exploratoires seront également observés tels que le nombre de cigarettes fumées, les symptômes de sevrage ou l'état de manque. Les résultats principaux de cette étude sont attendus à l'été 2024 et conditionneront la suite du programme comme l'avenir de la société.

2.6. Marché des substituts au tabac

2.6.1 Deux stratégies pour se débarrasser des cigarettes

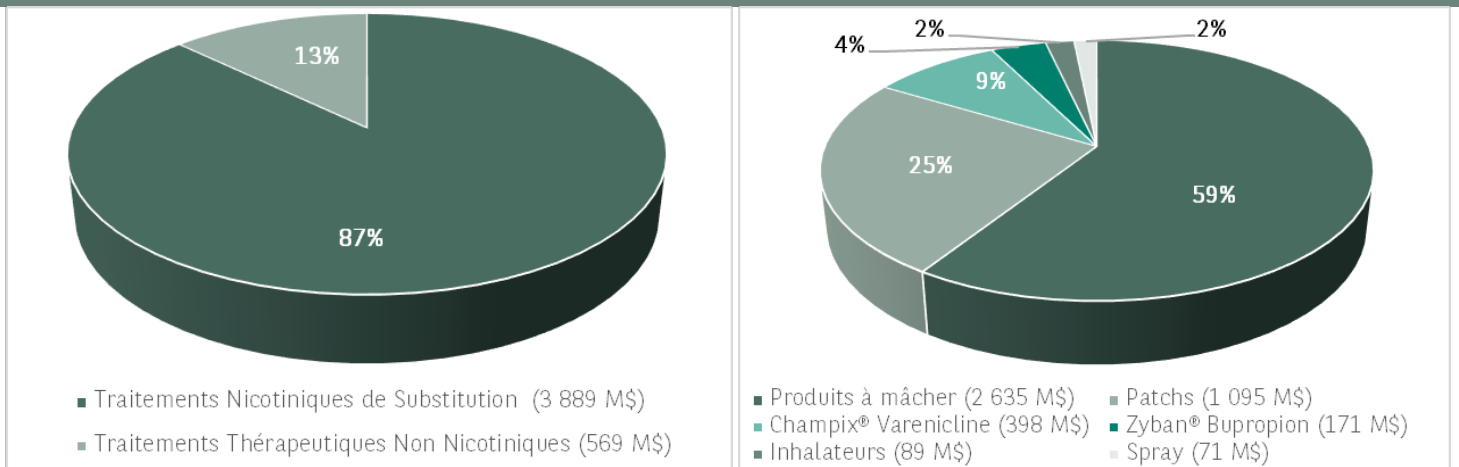
Le marché des alternatives au tabac se compose principalement de 2 classes de produits : les médicaments de sevrage tabagique et les cigarettes électroniques. Les médicaments comprennent les Traitements Nicotiniques de Substitution (TNS ou NRT pour Nicotine Replacement Therapy) en vente libre ou sur ordonnance, et les traitements thérapeutiques non nicotiniques (Champix®, Zyban®, Tabex®), uniquement sur ordonnance. Les cigarettes électroniques se rapprochent des TNS car elles se substituent également aux cigarettes classiques dans l'apport de nicotine, mais se distinguent en mimant la consommation de cigarettes classiques, contrairement aux gommes et aux patches. À la différence des TNS ce ne sont pas des médicaments et elles n'ont pas de posologie, elles n'ont donc pas de durée d'utilisation pouvant être comparée à une durée de traitement.

Les TNS se composent de produits à mâcher, de sprays, d'inhalateurs et de patches. Tous ces traitements contiennent de la nicotine qui se diffuse progressivement dans le corps pour les patches et rapidement pour les autres formes. Le principe consiste à réduire progressivement l'apport en nicotine jusqu'au sevrage complet. La durée des traitements est de 12 semaines. Les médicaments non-nicotiniques (Champix®, Zyban®, Tabex®) ont des mécanismes d'actions spécifiques. L'objectif est, comme pour les traitements de substitution nicotinique, d'obtenir un sevrage après plusieurs semaines. Champix® est à prendre 3 fois puis 2 fois par jour pendant 12 semaines, tandis qu'une seule prise quotidienne suffit pour Zyban® pendant 12 semaines aussi. Jusqu'à 6 prises par jour pendant 25 jours sont nécessaires pour Tabex®

Hors marché de la cigarette électronique évalué à 22,5Md\$ en 2021, le marché des substituts au tabac est estimé à 4,809Md\$ d'après Coherent Market (2021). Nous ajustons ce marché à 4,459M\$ compte tenu de l'arrêt prématuré du Champix® cette même année suite à la présence dans certains lots de nitrosamines, des impuretés cancérigènes.

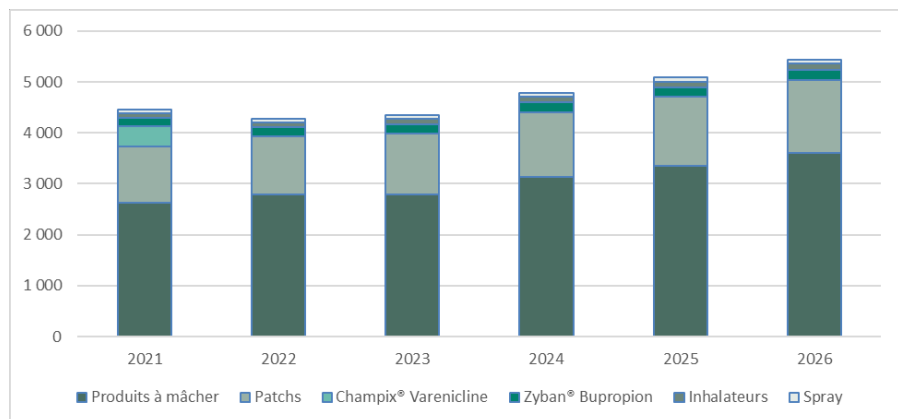
Les traitements nicotiniques de substitution s'élèvent à 3,9 Md\$, soit 87% du marché, étant notamment en libre accès, tandis que les traitements thérapeutiques non nicotiniques se limitent à 0,6 M\$, soit 13% du marché depuis le retrait progressif du Champix® en 2021. Les produits à mâcher (gommes, losanges, tablettes) dominent le marché (59%), suivi par les patches (25%), tandis que les inhalateurs et les sprays ne contribuent que marginalement avec 4% de part de marché. L'arrivée du Champix® de Pfizer a considérablement élargi le marché, s'octroyant près de 30% de celui-ci avec le Zyban®, avant de retomber à 13% en 2021, puis 4% en 2022. NFL-101 se classe dans cette ligne thérapeutique de médicaments non-nicotiniques avec un mécanisme innovant reposant sur la stimulation du patient à travers son système immunitaire, et notamment sans effet indésirable constaté jusqu'à présent, et avec deux administrations seulement.

Répartition du marché des alternatives au tabac (4,459Md\$)



Source: Portzamparc et Coherent Market Insight

Évolution du marché des alternatives au tabac (CAGR +6,1%)



Source: Portzamparc et Coherent Market Insight

À l'inverse des traitements, les cigarettes électroniques offrent aux fumeurs une expérience de consommation proche de leur habitude et à moindre risque supposé. Néanmoins le geste qui entre dans une part importante des mécanismes de maintien de l'addiction au tabac est toujours présent, ce qui explique sans doute la faible proportion d'utilisateurs de cigarettes électroniques qui parviennent à arrêter tout apport de nicotine. Les utilisateurs de TNS arrêtent leur traitement au plus tard après 12 semaines alors que les utilisateurs de cigarettes électroniques arrêtent peu la cigarette électronique et s'engagent en outre très majoritairement dans une consommation duale tabac fumé et cigarette électronique. Il ne s'agit en définitive pas réellement de traitements visant à lutter contre l'addiction mais à détourner le consommateur d'une prise à risque embarquant de nombreux résidus cancérigènes vers une prise sans moindres risques, limitée à la nicotine et aux composés présents dans les liquides, l'incitant dans le même temps à réduire sa consommation de tabac fumé

| | E-cig | Gommes & Comprimés | Spray | Patch | Champix | Tabex | Zyban | NFL-101 |
|---------------------------|---|---|---|---|--|---|---|---|
| Dispositif |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Principe actif | Nicotine | Nicotine | Nicotine | Nicotine | Varenicline | Cytisin | Bupropion | Extraits de feuilles de tabac sans nicotine |
| Mode d'action | Agoniste des récepteurs nicotiques | Agoniste des récepteurs nicotiques | Agoniste des récepteurs nicotiques | Agoniste des récepteurs nicotiques | Agoniste des récepteurs nicotiques | Agoniste des récepteurs nicotiques | Inhibite la recapture de neurotransmetteurs | Désensibilisation |
| Posologie | À la discrétion du consommateur | 8 à 12 gommes / jour Max 30 / jour | 4 pulvérisations / heure Max 64 / jour | 1 patch / 16 heures | 2 comprimés / jour | 2 comprimés / jour | 2 comprimés / jour | 2 injections à 1 semaine d'intervalle |
| Durée du traitement | Infini | 3 mois | 3 mois | 3 à 6 mois | 3 mois | 3 mois | 2 mois | 1 semaine + Injections optionnelles |
| Efficacité à 1 mois | 0% (aucun arrêt) | 23,4% | 23,4% | 23,4% | 33,5% | ND | ND | Attendu 2026 |
| Effets indésirables | Aucun | Irritation bouche, yeux, nausées, céphalées | Irritation bouche, yeux, nausées, céphalées | Irritation bouche, yeux, nausées, céphalées | Nausées, céphalées, troubles du sommeil, troubles psychiatriques | Nausées, céphalées, Troubles gastro-intestinaux | Insomnie, nausée, irritation bouche, céphalées | Aucun à la connaissance de Starlegènes |
| Adhérence | Forte | 30% | 30% | 30% | 38% | ND | ND | Attendue très forte |
| Prix mensuel France / USA | 50€ / \$50 (15 fioles / mois) | 70€ / \$150 (10 boîtes / mois) | 115€ / \$450 (10 sprays / mois) | 24€ / \$84 (30 patches / mois) | 37€ / \$485 (1 boîte / mois) | 30€ / \$86 (1 boîte / mois) | 50€ / \$58 (1 boîte / mois) | 150€ / \$300 Pour 2 injections |

Source: Portzamparc

2.6.2 Focus sur les traitements thérapeutiques

Efficacité

Les deux principales thérapies autres que les TNS sont le Champix® de Pfizer et le Zyban® développé par GSK et depuis commercialisé par différents laboratoires. Ces traitements ont reçu leur approbation en 2006 et 2004 respectivement et aucun nouveau médicament n'a depuis été commercialisé. Un troisième traitement plus confidentiel, le Tabex®, est utilisé en Europe de l'Est depuis 40 ans et une version modifiée avec 3 prises par jour pendant 6 ou 12 semaines au lieu de jusqu'à 6 prises par jour pendant 25 jours, a été testée dans deux phase 3 aux Etats-Unis.

À 3 mois après la fin des 12 semaines de traitement les efficacités en termes d'abstinence continue sont de 21,8% pour Champix®, 16,2% pour Zyban®, 15,7% pour les TNS (patches) et 9,4% pour le placebo⁵.

En comparaison, NFL-101, pourrait afficher une abstinence 3 mois après la fin du traitement de 57% selon l'étude rétrospective réalisée par le Dr Nicolas, cofondateur de NFL, sur 490 de ses patients sélectionnés au hasard parmi 1750 en 2003.

Mécanismes

Le Champix®, dont le principe actif est la varenicline, a une affinité sélective pour le récepteur nicotinique $\alpha 7$ et pour les sous-types $\alpha 4 \beta 2$, $\alpha 3 \beta 4$, et $\alpha 6 \beta 2$. Son action est à la fois agoniste, où elle stimule le récepteur avec une intensité certes moindre que la nicotine, et à la fois antagoniste, en occupant la place que prendrait la nicotine dans le cerveau, limitant ainsi son action sur le récepteur.

Le Zyban®, dont le principe actif est le bupropion, est initialement un antidépresseur qui a par la suite démontré une réduction des effets de manque dans le sevrage tabagique. Son mode d'action n'est pas pleinement élucidé, mais on a démontré qu'il inhibe la recapture de la dopamine et de la noradrénaline⁶. Le Zyban® diminue l'irritabilité des patients consécutives au sevrage, limite d'éventuelles difficultés de concentration ainsi que les risques de dépression. Ce traitement n'interfère pas avec la nicotine mais accompagne le patient dans sa démarche d'arrêt du tabac en limitant les effets du sevrage.

Rappelons qu'à l'inverse de ces traitements, NFL-101 est dérivé d'un extrait allergénique de feuilles de tabac qui n'agit en aucun cas directement sur les cibles des messagers chimiques du cerveau, mais sur le système immunitaire, en communication avec le système nerveux central.

Adhérence

⁵ Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016;387(10037):2507-2520. doi:10.1016/S0140-6736(16)30272-0

⁶ Costa R, Oliveira NG, Dinis-Oliveira RI. Pharmacokinetic and pharmacodynamic of bupropion: integrative overview of relevant clinical and forensic aspects. *Drug Metab Rev*. 2019;51(3):293-313. doi:10.1080/03602552.2019.1620763

Le Champix® comme le Zyban® partagent une durée de traitement similaire, avec une phase d'amorçage de 7 à 14 jours permettant au traitement de s'installer dans le corps, puis l'arrêt du tabac suivi par une phase de stabilisation jusqu'à 10 semaines. Champix® est à prendre 3 fois par jour au début puis 2 fois par jour ensuite, alors que Zyban® n'est à prendre qu'une fois par jour.

Comme tout médicament, l'adhérence au traitement est cruciale pour réussir son sevrage tabagique et NFL-101, avec seulement deux injections, sera un traitement peu lourd, entraînant peu de non-adhérence. Également, le patient doit pouvoir poursuivre son abstinence, même plusieurs mois ou années après l'arrêt du traitement. NFL-101, avec son mécanisme innovant et ses résultats rétrospectifs, semble diffuser ses effets à long terme contrairement au Champix® dont les effets cessent peu après l'arrêt du traitement.

Effets indésirables

Arrêter de fumer entraîne inéluctablement des effets indésirables. Bien que les traitements thérapeutiques visent à les atténuer, ils peuvent aussi les exacerber, notamment en potentialisant les effets de l'alcool. Le Champix® peut ainsi entraîner nausées, constipations, vomissement et insomnie, tandis que le Zyban® entraîne une hyposialie (sécheresse de la bouche) et des insomnies. Un temps soupçonné d'augmenter les risques de suicide, ces deux traitements s'étaient vu imposer une black box par la FDA. Celle-ci a depuis été retirée en 2016, après l'étude EAGLES confirmant le faible risque de troubles neuropsychiatriques.

À l'inverse, NFL-101 n'enregistre aucun effet secondaire comme le confirme Starllegènes, dans son attestation délivrée en mai 2010.

2.6.3 Produits en cours de développement

Le principal traitement en cours d'évaluation est la cytisinicline (aussi appelé cytisine) du laboratoire Achieve Life Sciences (capitalisation boursière c.100M\$ vs NFL 17M€). Son principe actif est identique au Tabex® qui n'est pas autorisé aux USA. La cytisine, prélevée sur l'arbre Laburnum, est un alcaloïde comme la nicotine, et son mode d'action est très similaire à celui de la varenicline de Champix® de Pfizer.

En revanche, la cytisine se lie moins fermement que la varenicline aux récepteurs nicotiques, entraînant moins d'effets secondaires. Deux études de phase 3 ont été réalisées ORCA-2 et ORCA-3, évaluant la prise du traitement 3 fois par jour pendant 6 ou 12 semaines. Dans le cadre d'une prise pendant 6 semaines, l'abstinence lors des 4 dernières semaines de traitement (critère principal) est de 14,8% et 25,3% (4,4% et 6,0% pour le placebo) ; tandis que celle-ci s'élève à 30,3% et 32,6% pour un traitement de 12 semaine (7,0% et 9,4% pour le placebo). À 24 semaines, l'abstinence est de 6,8% et 8,9% pour le bras actif (1,1% et 2,6% pour le placebo) lors d'un traitement de 6 semaines, et de 20,5% et 21,1% (4,2% à 4,8% pour placebo) lors d'un traitement de 12 semaines⁷. Ces résultats, associés à de moindres effets secondaires que la varenicline, la FDA pourrait autoriser le traitement dès 2025.

2.6.4 Évolution du marché

Le marché du tabac a fortement évolué depuis l'arrivée des cigarettes électroniques. Aux USA, le CDC estime que 4,5% des adultes utilisent des cigarettes électroniques en 2021 en notant un fort engouement des 18-24% avec 11% de consommateurs⁸. Ainsi, nous estimons qu'il est désormais scindé en trois, avec d'une part les fumeurs « classiques » toujours attachés à la cigarette, les consommateurs « mixtes » qui utilisent à la fois des cigarettes classiques et électroniques et les « vapoteurs purs ». Ces derniers sont soit d'anciens fumeurs de tabac, soit de jeunes consommateurs entrant directement dans l'univers de la « vap ». Il existe en outre des vases communicants entre ces trois catégories. Par exemple, en France et selon l'Office Français des Drogues et de la Toxicomanie (OFDT), la part des vapoteurs exclusifs chez les jeunes expérimentant la cigarette électronique était de 5,8% en 2022⁹, signe que la cigarette électronique est encore loin de se substituer complètement au tabac.

NFL-101 vise actuellement les fumeurs « classiques » et « mixtes ». Des études cliniques dédiées incluant des « vapoteurs purs » seraient nécessaires si NFL voulait s'adresser au marché du sevrage de la cigarette électronique.

⁷ Achieve Life Sciences, Corporate Presentation, Décembre 2023

⁸ Current Electronic Cigarette Use Among Adults Aged 18 and Over: United States, 2021, CDC, 2023

⁹ Tabagisme et arrêt du tabac en 2022, OFDT, Mai 2023

Selon Coherent Market, le marché des TNS est attendu en croissance de +3,6% par an aux États-Unis entre 2018 et 2026, et de +1,7% en Europe sur cette même période. Le marché des médicaments non-nicotiniques est actuellement en fort ralentissement. Pfizer a perdu l'exclusivité du Champix® en 2020 où il réalisait encore 919M\$ de revenus et a rappelé l'ensemble de ses lots en 2021 pour ensuite cesser la distribution du traitement la même année. Depuis, aucune date de retour sur le marché n'a été annoncée par l'entreprise et l'arrivée de génériques pourrait avoir scellé le sort du traitement le plus populaire pour arrêter du fumer. Le Zyban® est, depuis 2010, produit sous forme de génériques, notamment par Mylan et ses revenus sont estimés entre 150M\$ et 171M\$ pour l'ensemble des acteurs.

Nous estimons que la cigarette électronique représente à la fois une menace et une opportunité pour les médicaments de sevrage tabagique. D'une part, elle constitue une menace en détournant les fumeurs du tabac. D'autre part, elle représente une opportunité car les consommateurs « mixtes » peuvent être remotivés par la baisse de leur consommation de tabac fumé pour tenter un arrêt avec l'aide des médicaments. Ce phénomène peut clairement s'observer en France où les ventes de médicaments de sevrage tabagiques sont en augmentation annuelle constante depuis 10 ans, le nombre annuel de fumeurs utilisant des patches de nicotine étant passé de 468 000 en 2014 à 2 608 000 en 2023¹⁰.

Le réservoir de fumeurs « classiques » souhaitant arrêter définitivement avec des médicaments d'aide au sevrage ou attirés par l'usage de produits naturels est important et NFL-101 a le potentiel de répondre à leur besoin en se substituant au Champix®, tout en bénéficiant d'un programme de prise en charge par les autorités, aux USA comme en Europe.

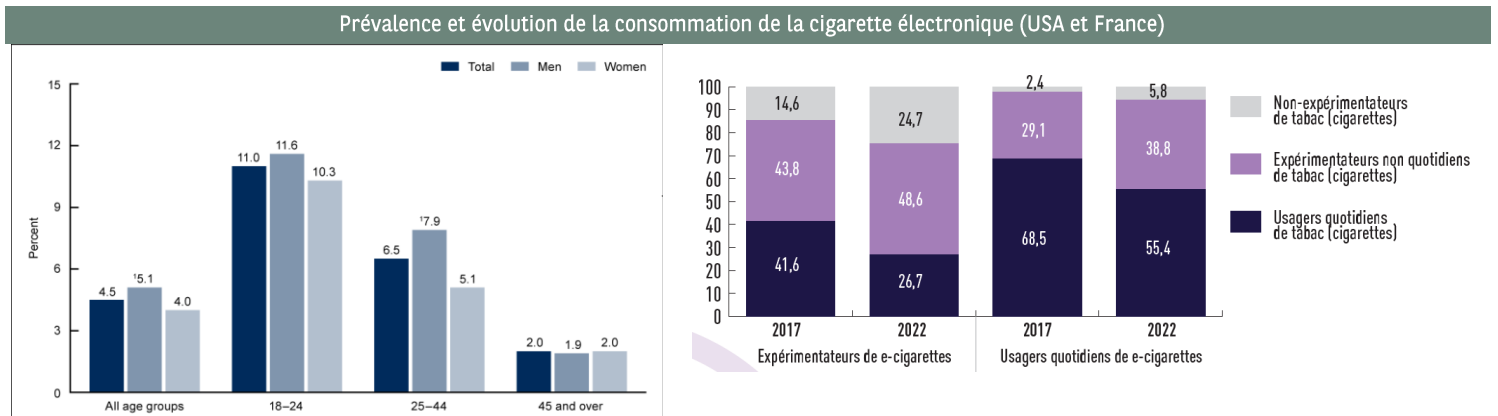


Figure de gauche : Prévalence de la cigarette électronique dans la population américaine, par tranche d'âge

Figure de droite : Évolution de la structure de la consommation de tabac (cigarettes) selon l'usage de la e-cigarette parmi les adolescents de 17 ans entre 2017 et 2022 (%)

Source: CDC et OFDT

¹⁰ Tabagisme et arrêt du tabac, OFDT

3. Alcool (NFL-301) et cannabis

Au côté du tabac, NFL Biosciences étudie des approches également innovantes dans la lutte contre l'alcoolisation ponctuelle importante (API), plus communément connue sous le nom de Binge Drinking, et contre l'addiction au cannabis. Les marchés sont importants mais les programmes cliniques de NFL dans ces indications sont encore à des stades très précoces. Nous ne les valorisons donc pas pour le moment.

Dans l'alcool, NFL et son partenaire Athena Pharmaceutiques (non coté), ont développé une formulation contenant un flavonoïde de la plante Kudzu, connue pour sa capacité à diminuer l'envie de consommer de l'alcool. La population cible ne retiendra pas les alcoolodépendants à la consommation à la fois excessive et quotidienne.

Seront concernées les populations considérées comme non alcooliques (au sens clinique du DSM-5, à savoir trouble sévère) mais basculant souvent dans une consommation ponctuelle excessive et donc à risque. Une demande de pre-IND a été déposée auprès de la FDA et la société attend son retour courant 2024 avant d'envisager la poursuite du programme.

Cette approche est totalement innovante et vise une population spécifique de consommateurs d'alcool que nous considérons atteints d'un trouble léger ou modéré au sens du DSM V (test ci-dessous). Cela ne nous permet pas pour le moment d'estimer la profondeur de marché comme l'accueil que réserveront les potentiels consommateurs excessifs d'alcool à NFL-301. Ainsi nous excluons à ce stade ce programme de notre valorisation.

Le programme concernant le cannabis, dont la formulation serait composée de NFL-101 et d'un extrait de cannabis dénué de THC, est pour le moment suspendu par la société afin de concentrer ses ressources sur le tabac.

Détecter un trouble de l'usage d'alcool (TUA) – Le DSM-5

Le trouble de l'usage de l'alcool (recouvrant les catégories antérieures d'abus et de dépendance) est défini selon la version 5 du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) sur la base des 11 critères suivants et la présence d'au moins 2 d'entre eux au cours d'une période de 12 mois :

1. La substance est prise en quantité plus importante ou durant une période plus prolongée que prévu.
2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation de cette substance.
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance, utiliser la substance ou récupérer de ses effets.
4. Il existe une envie intense, un besoin impérieux et irrésistible de consommer la substance (craving).
5. L'utilisation répétée de la substance conduit à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.
6. Il existe une utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance.
7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance.
8. Il existe une utilisation répétée de la substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
9. L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance.
10. Il existe une tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
 - effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance.
11. Il existe un sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - syndrome de sevrage caractérisé à la substance,
 - la substance (ou une substance proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

Un nombre seuil de 2 critères au moins est nécessaire pour parler de TUA avec la stratification des TUA suivante :

- léger (2-3 symptômes)
- modéré (4-5 symptômes)
- sévère (6 symptômes ou plus)

Source: Agir en premier recours pour diminuer le risque alcool, Haute Autorité de Santé, 2023

4. Potentiel de ventes de 600M€ (USA + Top5 Europe)

Nos données épidémiologiques reposent sur la prévalence de fumeurs chez les plus de 16 ans aux USA et dans le Top 5 Europe (Allemagne, Espagne, France, Grande-Bretagne, Italie), à partir des données de recensements de chaque territoire^{11,12,13} et des données de l'Organisation Mondiale de la Santé¹⁴.

| Pays | Pop > 16 ans 2024 (M) | Nombre de fumeurs (M) | Prévalence Fumeurs % | Source |
|--------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------------|
| USA | 275,8 | 38,6 | 14% | US Census Bureau |
| Allemagne | 72,1 | 12,2 | 17% | Eurostat |
| Italie | 51,2 | 10,7 | 21% | Eurostat |
| France | 55,8 | 15,6 | 28% | Eurostat |
| Espagne | 41,3 | 10,7 | 26% | Eurostat |
| UK | 56,5 | 6,8 | 12% | Office for National Statistics |
| Total Europe | 276,8 | 56,1 | 20% | |

Sources: *Census.gov, OMS*

Sur la base d'une étude du CDC compilé par la Lung American Association¹⁵, nous estimons que ces prévalences diminuent d'environ 1,5% annuellement. Aussi, selon le CDC et l'OFDT, nous relevons une consommation exclusive de cigarette électronique de 5% en 2024 que nous projetons à 10% d'ici 2040 pour intégrer l'entrée dans l'âge adulte du consommateur actuel, que nous excluons à ce stade, de notre modélisation.

Environ 50% des fumeurs ont effectué une tentative d'arrêt au cours des 12 derniers mois et environ 30% ont eu recours à un conseil médical selon deux études publiées par le CDC^{16,17} et le British Medical Journal¹⁸. Enfin, bien que l'adhérence en études cliniques soit de 61%¹⁹ pour les NRT et d'environ 88%²⁰ pour le Champix®, nous estimons une adhérence en vie réelle de 95% pour NFL-101 compte tenu de sa posologie constituée de seulement deux injections à une semaine d'intervalle contre plusieurs prises quotidiennes pour les autres traitements.

La société prévoit un prix de vente de 300€ aux USA et de 150€ en Europe, par patient. Rappelons qu'en 2007 le prix du Champix® pour un mois de traitement était de 485\$, soit 1 455\$ pour une cure de 3 mois²¹ aux USA. En France, Pfizer indiquait que le traitement journalier était inférieur au prix d'un paquet de cigarette (5,13€ en 2007), nous pouvons ainsi estimer le coût d'une cure de 1 mois à 155€ (208\$ au taux €/ \$ de 1,34 au 30/06/2007).

Le graphique ci-dessous présente les ventes de Champix® depuis son lancement en 2006. Nous observons une forte adhésion au traitement dès la seconde année, suivi d'un ralentissement des ventes après l'ajout d'une BlackBox par la FDA en 2009, qui fut par la suite retirée en 2016. La perte de l'exclusivité en 2020, suivie par la découverte en 2021 de nitrosamines, a entraîné un arrêt brutal des ventes puis le retrait définitif du produit.

¹¹ <https://www.census.gov>

¹² <https://ec.europa.eu/eurostat>

¹³ <https://www.ons.gov.uk/>

¹⁴ WHO report on the global tobacco epidemic, WHO, 2023

¹⁵ Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. National Health Interview Survey 1965-2018. Analysis for years 1997-2018 by the American Lung Association Research Team using SPSS software. <https://www.lung.org/research/trends-in-lung-disease/tobacco-trends-brief/overall-tobacco-trends>

¹⁶ Creamer MR, Wang TW, Babb S, et al. Tobacco Product Use and Cessation Indicators Among Adults - United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(45):1013-1019. Published 2019 Nov 15. doi:10.15585/mmwr.mm6845a2

¹⁷ Babb S, Malarcher A, Schauer G, Asman K, Jamal A. Quitting Smoking Among Adults - United States, 2000-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;65(52):1457-1464. Published 2017 Jan 6. doi:10.15585/mmwr.mm6552a1

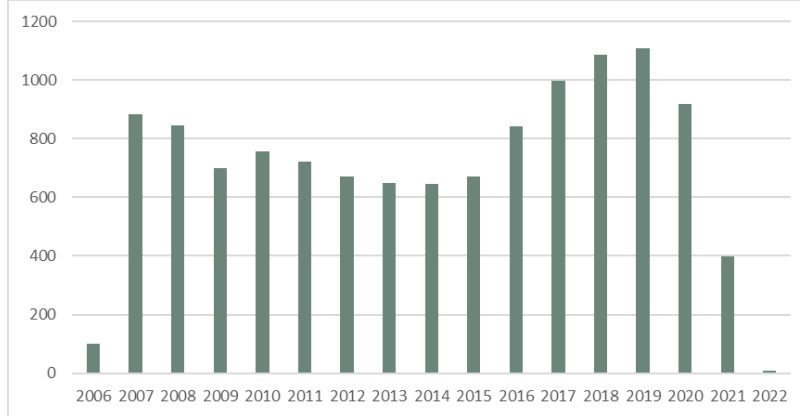
¹⁸ El Asmar ML, Laverty AA, Vardavas CI, et al. How do Europeans quit using tobacco, e-cigarettes and heated tobacco products? A cross-sectional analysis in 28 European countries. *BMI Open* 2022;12:e059068. doi:10.1136/bmjopen-2021-059068

¹⁹ Mersha, A.G., Eftekhari, P., Bovill, M. et al. Evaluating level of adherence to nicotine replacement therapy and its impact on smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Public Health* 79, 26 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13690-021-00550-2>

²⁰ Catz SL, Jack LM, McClure JB, et al. Adherence to varenicline in the COMPASS smoking cessation intervention trial. *Nicotine Tob Res*. 2011;13(5):361-368. doi:10.1093/ntr/ntr003

²¹ <https://www.fiercepharma.com/pfizer-hikes-price-smoking-cessation-drug-chantix-106-5-years-report>

Ventes annuelles mondiales de Champix® en M\$



Source: Pfizer Annual Reports

Sur la base de ces hypothèses et d'une part de marché de 27%, comparable au Champix® de Pfizer, nous estimons que NFL-101 pourrait atteindre c.1,3M patients aux USA et c.1,4M en Europe, générant un peak sales de 600M€.

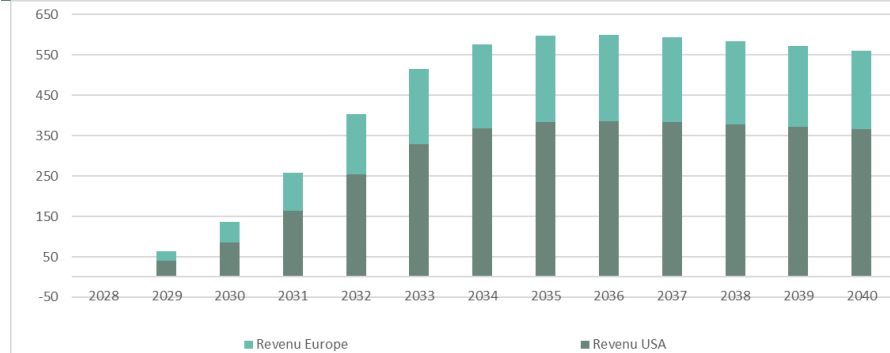
| NFL-101 USA | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 | 2032 | 2033 | 2034 | 2035 | 2036 | 2037 | 2038 | 2039 | 2040 | |
|-----------------------------|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| Population > 16 ans (M) | 275,8 | 275,8 | 277,5 | 279,2 | 280,9 | 282,6 | 284,2 | 285,6 | 286,9 | 288,2 | 289,5 | 290,9 | 291,7 | 292,6 | 293,5 | 294,4 | 295,3 | |
| Prévalence fumeurs (M) | 14%-11% | 38,6 | 38,1 | 37,8 | 37,5 | 37,2 | 36,9 | 36,6 | 36,2 | 35,9 | 35,5 | 35,1 | 34,7 | 34,3 | 33,8 | 33,4 | 32,9 | 32,5 |
| Prévalence fumeurs ex-Ecig | 95% - 90% | 36,7 | 36,1 | 35,7 | 35,3 | 34,9 | 34,5 | 34,1 | 33,6 | 33,2 | 32,7 | 32,3 | 31,8 | 31,3 | 30,8 | 30,3 | 29,7 | 29,2 |
| Tentative d'arrêt | 55,10% | 20,2 | 19,9 | 19,7 | 19,4 | 19,2 | 19,0 | 18,8 | 18,5 | 18,3 | 18,0 | 17,8 | 17,5 | 17,2 | 17,0 | 16,7 | 16,4 | 16,1 |
| Avec conseil médical | 31,20% | 6,3 | 6,2 | 6,1 | 6,0 | 5,9 | 5,9 | 5,8 | 5,7 | 5,6 | 5,5 | 5,5 | 5,4 | 5,3 | 5,2 | 5,1 | 5,0 | |
| Adherence | 90,0% | 5,7 | 5,6 | 5,5 | 5,5 | 5,4 | 5,3 | 5,3 | 5,2 | 5,1 | 5,1 | 5,0 | 4,9 | 4,8 | 4,8 | 4,7 | 4,6 | 4,5 |
| Ramp-up (%) | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 2% | 5% | 10% | 17% | 22% | 25% | 26% | 27% | 27% | 27% | 27% | 27% | |
| Nombre de patients (M) | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,3 | 0,5 | 0,8 | 1,1 | 1,2 | 1,3 | 1,3 | 1,3 | 1,3 | 1,2 | 1,2 | |
| Revenu pour 2 doses (en M€) | 300 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 39,3 | 85,7 | 163,0 | 254,9 | 327,7 | 367,5 | 383,2 | 385,9 | 383,2 | 378,2 | 372,4 | 366,2 | |

Source: Portzamparc

| NFL-101 Europe | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 | 2032 | 2033 | 2034 | 2035 | 2036 | 2037 | 2038 | 2039 | 2040 | |
|-----------------------------|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| Population > 16 ans (M) | 276,8 | 278,0 | 279,1 | 280,1 | 280,9 | 281,6 | 282,3 | 283,1 | 283,7 | 284,4 | 284,9 | 285,4 | 285,7 | 286,0 | 286,3 | 286,5 | 286,7 | |
| Prévalence fumeurs (M) | 20%-14% | 56,1 | 55,3 | 54,4 | 53,5 | 52,6 | 51,6 | 50,6 | 49,6 | 48,6 | 47,6 | 46,6 | 45,6 | 44,5 | 43,4 | 42,3 | 41,2 | 40,1 |
| Prévalence fumeurs ex-Ecig | 95% - 90% | 53,3 | 52,4 | 51,3 | 50,3 | 49,3 | 48,2 | 47,1 | 46,1 | 45,0 | 43,9 | 42,8 | 41,7 | 40,6 | 39,5 | 38,4 | 37,2 | 36,1 |
| Tentative d'arrêt | 51,10% | 27,3 | 26,8 | 26,2 | 25,7 | 25,2 | 24,6 | 24,1 | 23,5 | 23,0 | 22,4 | 21,9 | 21,3 | 20,7 | 20,2 | 19,6 | 19,0 | 18,5 |
| Avec conseil médical | 28,80% | 7,8 | 7,7 | 7,6 | 7,4 | 7,3 | 7,1 | 6,9 | 6,8 | 6,6 | 6,5 | 6,3 | 6,1 | 6,0 | 5,8 | 5,6 | 5,5 | 5,3 |
| Adherence | 90,0% | 7,1 | 6,9 | 6,8 | 6,7 | 6,5 | 6,4 | 6,2 | 6,1 | 6,0 | 5,8 | 5,7 | 5,5 | 5,4 | 5,2 | 5,1 | 4,9 | 4,8 |
| Ramp-up (%) | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 2% | 5% | 10% | 17% | 22% | 25% | 26% | 27% | 27% | 27% | 27% | 27% | |
| Nombre de patients (M) | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,2 | 0,3 | 0,6 | 1,0 | 1,3 | 1,4 | 1,4 | 1,4 | 1,4 | 1,4 | 1,3 | 1,3 | |
| Revenu pour 2 doses (en M€) | 150 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 23,5 | 50,8 | 95,6 | 148,0 | 188,2 | 208,8 | 215,2 | 214,4 | 210,4 | 205,2 | 199,6 | 193,7 | |

Source: Portzamparc

Estimation des ventes USA + Europe (en M€)



Source: Portzamparc

5. Valorisation

5.1. Approche de valorisation

Nous valorisons NFL Biosciences par la méthode rNPV (risk Adjusted Net Present Value), où les flux de trésorerie du programme NFL-101 sont pondérés par des probabilités de succès cliniques et réglementaires.

À ce stade, nous excluons le programme NFL-301 encore trop précoce ainsi que le programme dans le cannabis. NFL-101 étant un extrait allergénique, nous appliquons la table de succès clinique de traitements évalués dans cette aire thérapeutique, présentée ci-dessous :

| Probabilités de succès | NFL-101 |
|------------------------------------|---------|
| Phase 1 à Phase 2 | |
| Phase 2 à Phase 3 | 28,3% |
| Phase 3 à Dépôt AMM | 64,7% |
| Dépôt AMM à l'approbation (marché) | 100,0% |
| Cumulé | 18,3% |

Source: *Biotechnology Innovation Organization*

5.2. Hypothèses de valorisation

Le modèle économique de la société repose sur le licensing de la phase 3 comme de la commercialisation. Aussi, la société estime qu'une phase 3 allégée pourrait se dérouler avec seulement 350 patients contre 700 si les autorités de santé considéraient l'étude de phase 2, dont nous attendons les résultats cet été, comme une phase 2b. Par esprit conservateur, nous considérons que la société assurera sur ses fonds propres la phase 3 sur 700 patients, mais fera bien appel à des distributeurs pour assurer la commercialisation du traitement.

Nos principales hypothèses de valorisation sont :

Horizon de valorisation :

- Commercialisation jusqu'à 2040 aux USA comme en Europe, correspondant à l'horizon des brevets, en supposant la fin de la collaboration avec le partenaire de distribution à ce moment-là.
- Aucune valeur terminale intégrée à la valorisation.

Reprise des scénarios de CA :

- Royalties de 15% et prix de transfert de 20%.
- Versement de 10M€ de milestones en cas de succès de la phase 3 et de 10M€ en cas d'AMM.

Frais de développement à venir et frais opérationnels :

- R&D : 25M€ pour l'ensemble du programme NFL-101.
- COGS : 2,5% aux USA et 5% en Europe.
- SG&A : 2% aux USA et 4% en Europe.

Dépenses d'investissement et BFR :

- Commercialisation par licensing donc aucun CAPEX attendu ni BFR significatif.

Taxes :

- Impôts sur les sociétés de 25%.
- Défis reportables consommés entre 2029 et 2031 (6,83M€ au 31/12/23), les économies réalisées sont actualisées et intégrées au bridge de valorisation.

5.3. Synthèse de valorisation

Sur la base des hypothèses retenues, notre valorisation de NFL Biosciences ressort à 3,1€ par action en intégrant l'hypothèse d'une prochaine augmentation de capital de 3M€ réalisée à 2,0€ par action. L'Entreprise Value ressort à 23,7M€, et en cas de validation de la phase 2 attendue cet été, suivi de l'entrée en phase 3, celle-ci évoluerait mécaniquement à 94,3M€ après mise à jour des probabilités de succès clinique.

| | |
|--------------------------------------|--------------|
| Entreprise Value | 33,01 |
| + Present Value of Loss Carryforward | 3,38 |
| + Financials Assets - Provisions | 0,00 |
| - Net debt End Of 2022 | -1,13 |
| + Capital Increase 2023 | 2,80 |
| + Capital Increase 2024 Expected | 3,00 |
| + Dilutives instruments | 1,34 |
| Equity Value | 44,67 |
| Shares Outstanding | 10,7 |
| Equity Value / Shares | 4,20 |

Source : Portzamparc

Valorisation NFL-101 USA

| | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 | 2032 | 2033 | 2034 | 2035 | 2036 | 2037 | 2038 | 2039 | 2040 |
|-----------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Sales USA Partners | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 39,3 | 85,7 | 163,0 | 254,9 | 327,7 | 367,5 | 383,2 | 385,9 | 383,2 | 378,2 | 372,4 | 366,2 |
| Royalties | | | | | | 5,9 | 12,9 | 24,5 | 38,2 | 49,2 | 55,1 | 57,5 | 57,9 | 57,5 | 56,7 | 55,9 | 54,9 |
| Milestones | | | | 5 | | 5 | | | | | | | | | | | |
| Transfert Price | | | | | | 7,9 | 17,1 | 32,6 | 51,0 | 65,5 | 73,5 | 76,6 | 77,2 | 76,6 | 75,6 | 74,5 | 73,2 |
| Sales USA NFL | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 5,0 | 0,0 | 18,8 | 30,0 | 57,1 | 89,2 | 114,7 | 128,6 | 134,1 | 135,1 | 134,1 | 132,4 | 130,3 | 128,2 |
| R&D | 0,0 | -3,4 | -5,1 | -4,4 | | | | | | | | | | | | | |
| Regulatory Filling + Launch | | | | | -1,5 | -1,5 | | | | | | | | | | | |
| COGS | | | | | | -1,0 | -2,1 | -4,1 | -6,4 | -8,2 | -9,2 | -9,6 | -9,6 | -9,6 | -9,5 | -9,3 | -9,2 |
| SG&A | -2,3 | -0,7 | -0,7 | -0,7 | -1,0 | -0,8 | -1,7 | -3,3 | -5,1 | -6,6 | -7,3 | -7,7 | -7,7 | -7,7 | -7,6 | -7,4 | -7,3 |
| OPEX | -2,3 | -4,0 | -5,8 | -5,0 | -2,5 | -3,3 | -3,9 | -7,3 | -11,5 | -14,7 | -16,5 | -17,2 | -17,4 | -17,2 | -17,0 | -16,8 | -16,5 |
| EBIT | -2,3 | -4,0 | -5,8 | 0,0 | -2,5 | 15,5 | 26,2 | 49,7 | 77,7 | 99,9 | 112,1 | 116,9 | 117,7 | 116,9 | 115,4 | 113,6 | 111,7 |
| Taxes | | | | | | -3,9 | -6,5 | -12,4 | -19,4 | -25,0 | -28,0 | -29,2 | -29,4 | -29,2 | -28,8 | -28,4 | -27,9 |
| FCFF | -2,3 | -4,0 | -5,8 | 0,0 | -2,5 | 11,6 | 19,6 | 37,3 | 58,3 | 75,0 | 84,1 | 87,7 | 88,3 | 87,7 | 86,5 | 85,2 | 83,8 |
| Step | Phase 2 | Phase 3 | Phase 3 | Phase 3 | Filling | Market | Market | Market | Market | Market | Market | Market | Market | Market | Market | Market | Market |
| Likehood | 100% | 28% | 28% | 28% | 18% | 18% | 18% | 18% | 18% | 18% | 18% | 18% | 18% | 18% | 18% | 18% | 18% |
| Adjusted FCF | -2,3 | -1,1 | -1,6 | 0,0 | -0,5 | 2,1 | 3,6 | 6,8 | 10,7 | 13,7 | 15,4 | 16,0 | 16,2 | 16,0 | 15,8 | 15,6 | 15,3 |
| Discounted Adjusted FCF | -2,1 | -0,9 | -1,1 | 0,0 | -0,2 | 0,9 | 1,4 | 2,3 | 3,1 | 3,5 | 3,4 | 3,1 | 2,7 | 2,3 | 2,0 | 1,7 | 1,5 |

Valorisation NFL-101 USA

| | |
|------------------|------|
| WACC | 15% |
| Entreprise Value | 23,6 |

Source: Portzamparc

Valorisation NFL-101 Europe

| | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 | 2032 | 2033 | 2034 | 2035 | 2036 | 2037 | 2038 | 2039 | 2040 |
|-----------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Sales Europe Partners | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 23,5 | 50,8 | 95,6 | 148,0 | 188,2 | 208,8 | 215,2 | 214,4 | 210,4 | 205,2 | 199,6 | 193,7 |
| Royalties | | | | | | 3,5 | 7,6 | 14,3 | 22,2 | 28,2 | 31,3 | 32,3 | 32,2 | 31,6 | 30,8 | 29,9 | 29,1 |
| Milestones | | | | 5 | | 5 | | | | | | | | | | | |
| Transfert Price | | | | | | 4,7 | 10,2 | 19,1 | 29,6 | 37,6 | 41,8 | 43,0 | 42,9 | 42,1 | 41,0 | 39,9 | 38,7 |
| Sales USA NFL | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 5,0 | 0,0 | 13,2 | 17,8 | 33,5 | 51,8 | 65,9 | 73,1 | 75,3 | 75,0 | 73,7 | 71,8 | 69,8 | 67,8 |
| R&D | 0,0 | -3,4 | -5,1 | -4,4 | | | | | | | | | | | | | |
| Regulatory Filling + Launch | | | | | -1,5 | -1,5 | | | | | | | | | | | |
| COGS | | | | | | -1,2 | -2,5 | -4,8 | -7,4 | -9,4 | -10,4 | -10,8 | -10,7 | -10,5 | -10,3 | -10,0 | -9,7 |
| SG&A | -2,3 | -0,3 | -0,3 | -0,3 | -0,6 | -0,9 | -2,0 | -3,8 | -5,9 | -7,5 | -8,4 | -8,6 | -8,6 | -8,4 | -8,2 | -8,0 | -7,7 |
| OPEX | -2,3 | -3,7 | -5,5 | -4,7 | -2,1 | -3,6 | -4,6 | -8,6 | -13,3 | -16,9 | -18,8 | -19,4 | -19,3 | -18,9 | -18,5 | -18,0 | -17,4 |
| EBIT | -2,3 | -3,7 | -5,5 | 0,3 | -2,1 | 9,6 | 13,2 | 24,9 | 38,5 | 48,9 | 54,3 | 55,9 | 55,7 | 54,7 | 53,4 | 51,9 | 50,4 |
| Taxes | | | | | | -2,4 | -3,3 | -6,2 | -9,6 | -12,2 | -13,6 | -14,0 | -13,9 | -13,7 | -13,3 | -13,0 | -12,6 |
| FCFF | -2,3 | -3,7 | -5,5 | 0,3 | -2,1 | 7,2 | 9,9 | 18,6 | 28,9 | 36,7 | 40,7 | 42,0 | 41,8 | 41,0 | 40,0 | 38,9 | 37,8 |
| Step | Phase 2 | Phase 3 | Phase 3 | Phase 3 | Filling | Market | Market | Market | Market | Market | Market | Market | Market | Market | Market | Market | Market |
| Likehood | 100% | 28% | 28% | 28% | 18% | 18% | 18% | 18% | 18% | 18% | 18% | 18% | 18% | 18% | 18% | 18% | 18% |
| Adjusted FCF | -2,3 | -1,1 | -1,5 | 0,1 | -0,4 | 1,3 | 1,8 | 3,4 | 5,3 | 6,7 | 7,5 | 7,7 | 7,7 | 7,5 | 7,3 | 7,1 | 6,9 |
| Discounted Adjusted FCF | -2,1 | -0,8 | -1,0 | 0,0 | -0,2 | 0,6 | 0,7 | 1,1 | 1,5 | 1,7 | 1,6 | 1,5 | 1,3 | 1,1 | 0,9 | 0,8 | 0,7 |

Valorisation NFL-101 Europe

| | |
|------------------|-----|
| WACC | 15% |
| Entreprise Value | 9,4 |

Source: Portzamparc

6. Annexes

6.1. Historique de la société

| Date | Événements |
|-------|---|
| 1980s | Développement d'un extrait aqueux de feuille de tabac par l'Institut Pasteur afin de désensibiliser les ouvriers des manufactures de tabac ayant développé une allergie cutanée aux feuilles de tabac. |
| 1990s | Exploitation commerciale du produit par Stallergènes en tant qu'Allergène Préparé Spécialement pour un Individu (APSI). Aucun retour négatif de pharmacovigilance rapporté. <ul style="list-style-type: none">□ Le Dr Jean-Pierre Nicolas, cofondateur de NFL Biosciences, traite plus de 10 000 patients hors indication avec le traitement de Stallergènes afin de les accompagner dans leur sevrage tabagique. |
| 2004 | Changement de réglementation imposant l'obtention d'une AMM délivrée par l'ANSM. <ul style="list-style-type: none">□ Stallergènes ne dépose pas de dossier et cesse la commercialisation. |
| 2006 | Création de NFL Biosciences par cinq associés dont Bruno Lafont et le Dr Jean-Pierre Nicolas. |
| 2009 | NFL se fixe comme objectif de transformer la spécialité pharmaceutique de Stallergènes en un médicament d'aide au sevrage tabagique. |
| 2010 | Rachat du savoir-faire de Stallergènes. <ul style="list-style-type: none">□ Réalisation d'essais précliniques réglementaires. |
| 2017 | Résultats positifs de l'étude clinique de phase 1 « CESTO ». |
| 2021 | Introduction en bourse (augmentation de capital : 5M€). |
| 2023 | Résultats positifs de l'étude clinique de phase 2a « PRECESTO ». <ul style="list-style-type: none">▣ Augmentation de capital : 3M€. |
| 2024 | Résultats de l'étude clinique de phase 2b attendus à l'été 2024. <ul style="list-style-type: none">□ Augmentation de capital probable selon nous (horizon de trésorerie : fin 2024). |

6.2. Management



Dr Ignacio Faus, Président Directeur Général – Dr Ignacio Faus a rejoint NFL Biosciences en 2019 comme investisseur, puis l'équipe dirigeante début 2021 en tant qu'administrateur et directeur général. En février 2023 il est nommé Président du Conseil d'administration. Dr Ignacio Faus bénéficie de 27 ans d'expérience dans de grandes et moyennes entreprises pharmaceutiques et dans des sociétés de biotechnologie : Bristol Myers Squibb, Grupo Uriach, Ferrer et co-fondateur en 2006 et Directeur général de Palau Pharma (cédée en 2013). Pendant les dernières années, Dr Ignacio Faus a été également administrateur de plusieurs sociétés privées comme cotées de biotechnologie ainsi que de fonds de Private Equity en Europe et aux États-Unis. Ignacio est titulaire d'un Doctorat en Biochimie (Université de l'Indiana, USA) et d'un MBA en Entrepreneurship et Finance à la Kellogg School of Management (Northwestern University, USA).



Bruno Lafont, Co-Fondateur et Directeur Général Délégué - Bruno Lafont a cofondé NFL Biosciences en 2009. Il est en charge de la structuration et du développement technique de NFL Biosciences et de ses différents projets. Auparavant, Bruno a passé 12 ans au sein de l'équipe dirigeante de PCM, groupe industriel français international en tant que Directeur de l'Innovation de 1999 à 2004 puis comme Président. Il a été en charge de la création de la filiale américaine du groupe à Houston (Texas) de 2004 à 2009. Bruno a un diplôme d'Ingénieur en biochimie de l'Institut National des Sciences Appliquées (INSA) de Toulouse, d'un Master en management de l'EM Lyon, et détenteur d'un Executive MBA de l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne et d'HEC Lausanne.



Guillaume Audema, Directeur Administratif et Financier – Guillaume Audema a rejoint la Direction Financière de NFL Biosciences début 2022. Guillaume a passé 7 ans dans les cabinets internationaux KPMG puis PWC, intervenant sur des missions d'audit et de conseils dans les domaines organisationnels et financiers pour des sociétés de toutes tailles et notamment cotées sur les marchés financiers français et américains. Avant d'intégrer l'équipe, il a passé 3 ans sur une mission de structuring financier au sein d'une PME. Guillaume est diplômé d'un Master Comptabilité Contrôle Audit de l'Université de Montpellier et titulaire du Diplôme Supérieur de Comptabilité et de Gestion.

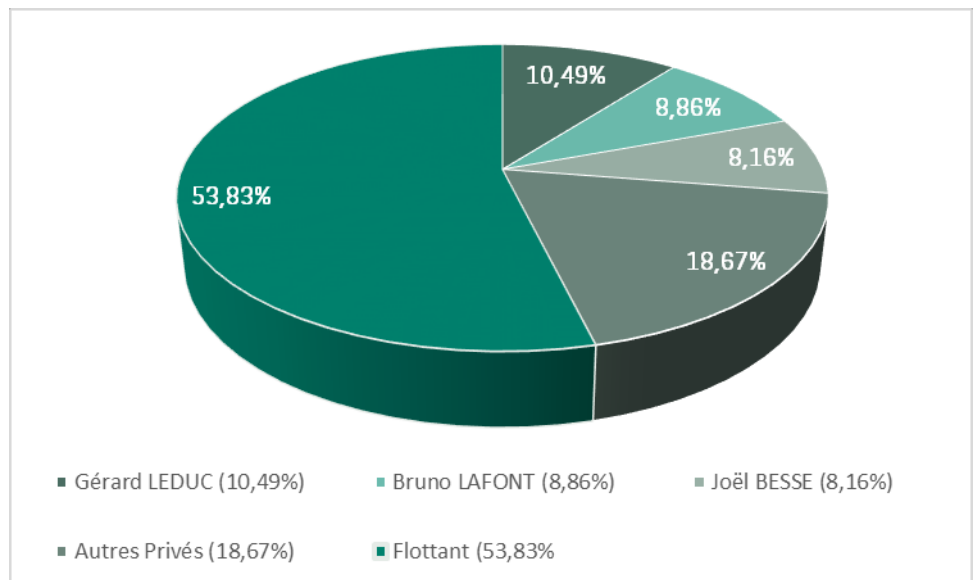


Violaine Desort-Hémin, Directeur des Opérations Médicales – Violaine Desort-Henin est titulaire d'un diplôme d'État de Docteur Vétérinaire de l'Université de Lyon, complété par des diplômes universitaires en management des études de toxicologie, en interprétation des études cliniques, en formation en tant qu'investigateur d'études cliniques, en sécurité produit et pharmacovigilance, et des formations pratiques à l'hôpital de la Croix Rousse, à l'hôpital Cochin, à l'APHP et à la Clinique du Parc à Lyon. Violaine travaille depuis plus de 10 ans dans le développement préclinique et clinique de médicaments à usage humain. Elle a notamment été en charge du pilotage d'études cliniques au sein des laboratoires Thea et des start-up Eyevensys, iDD Biotech et Adocia.



Marie-Laure Fraisse, Chef de Projet Clinique Senior – Marie Laure Fraisse a rejoint NFL Biosciences en 2021. Après avoir exercé le métier d’infirmière dans plusieurs hôpitaux pendant 4 ans, Marie-Laure s’est reconvertie dans le suivi puis le management d’études cliniques. Marie-Laure a ainsi été Attachée de Recherche clinique (ARC) au sein des laboratoires Servier puis de l’Hôpital Régional d’Annecy avant de rejoindre Merck Sereno en tant que responsable puis directeur de projet clinique. Elle a ensuite travaillé pour les laboratoires Théa puis pour Medincell. Marie-Laure Fraisse est titulaire d’un diplôme d’infirmière et d’un master en développement de médicament de l’EudiPharm à Lyon.

6.3. Actionnariat



NFL BIOSCIENCES

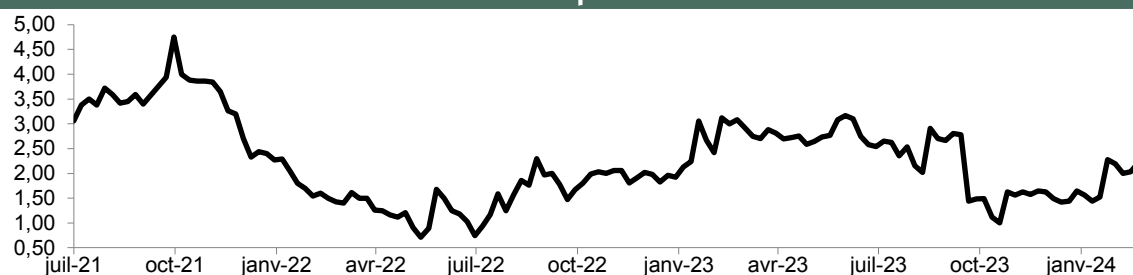
| | 19 | 20 | 21 | 22 | 23e | 24e | 25e | |
|----------------------------------|----|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Financement | - | 19 | 20 | 21 | 22 | 23e | 24e | 25e |
| Cash Flow | - | -0,2 | -0,2 | -0,7 | -2,6 | -3,4 | -4,5 | -7,7 |
| Variation BFR | - | 0,0 | 0,0 | -0,1 | 0,5 | 0,1 | -0,5 | 0,0 |
| Investissements industriels | - | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Cash Flow Libre | - | -0,3 | -0,2 | -0,8 | -2,0 | -3,3 | -5,0 | -7,7 |
| Cessions d'actifs | - | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Investissements financiers | - | 0,0 | 0,0 | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Dividendes | - | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Augmentation de capital | - | 0,0 | 0,0 | 4,5 | 0,0 | 2,8 | 3,0 | 10,0 |
| Autres | - | 0,3 | 0,2 | -1,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Variation Trésorerie | - | - | 0,1 | 2,9 | -2,0 | 1,0 | -2,0 | 2,4 |
| Trésorerie nette | - | 0,2 | 0,3 | 3,2 | 1,2 | 2,3 | 0,2 | 2,6 |
| Exploitation | - | 19 | 20 | 21 | 22 | 23e | 24e | 25e |
| Produit d'exploitation | - | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| ROP | - | -0,3 | -0,3 | -0,9 | -3,0 | -4,0 | -4,7 | -7,8 |
| CIR | - | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,4 | 0,4 | 1,1 | 1,1 |
| R&D immobilisée | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Frais R&D | - | - | - | - | - | - | - | - |
| RN Pdg publié | - | -0,3 | -0,3 | -1,0 | -2,4 | -3,5 | -4,6 | -7,7 |
| Frais de personnel | - | 0,0 | -0,1 | -0,3 | -0,7 | - | - | - |
| Effectif moyen | - | 1 | 1 | 3 | 4 | - | - | - |
| Bilan | - | 19 | 20 | 21 | 22 | 23e | 24e | 25e |
| Fonds propres Pdg | - | 0,4 | 0,4 | 3,4 | 0,9 | 0,2 | -1,3 | 0,9 |
| Autres | - | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Capitaux investis | - | 0,2 | 0,2 | 0,3 | -0,2 | -0,4 | 0,0 | 0,0 |
| Immobilisations nettes | - | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,0 | 0,0 |
| <i>dont écarts d'acquisition</i> | - | - | - | - | - | - | - | - |
| <i>dont financières</i> | - | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Trésorerie nette | - | 0,2 | 0,3 | 3,2 | 1,2 | 2,3 | 0,2 | 2,6 |
| BFR | - | 0,1 | 0,1 | 0,2 | -0,4 | -0,5 | 0,0 | 0,0 |
| Actif économique | - | 0,2 | 0,2 | 0,3 | -0,2 | -0,4 | 0,0 | 0,0 |

Valorisation NPV

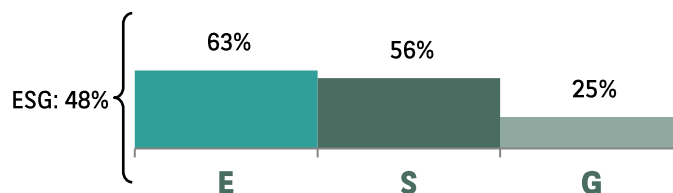
| | 19 | 20 | 21 | 22 | 23e | 24e | 25e | |
|----------------------------|----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Données par action | - | 19 | 20 | 21 | 22 | 23e | 24e | 25e |
| Trésorerie nette / action | - | 0,57 | 0,79 | 0,61 | 0,24 | 0,44 | 0,05 | 0,50 |
| CFPA | - | -0,6 | -0,6 | -0,1 | -0,5 | -0,7 | -0,9 | -1,5 |
| Nb de titres (Mio) | - | 0,392 | 0,392 | 5,235 | 5,235 | 8,107 | 8,107 | 8,107 |
| Nb de titres corrigé (Mio) | - | 0,392 | 0,392 | 5,235 | 5,162 | 9,165 | 9,165 | 9,165 |
| % de la dilution | - | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 13,9% | 13,9% | 13,9% |

| | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | |
|-------------------------------|----|----|----|------|------|------|
| Données intermédiaires | - | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 |
| Produit d'exploitation T1 | - | - | - | - | - | - |
| Produit d'exploitation T2 | - | - | - | - | - | - |
| Produit d'exploitation S1 | - | - | - | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| ROP S1 | - | - | - | -0,2 | -1,3 | -2,4 |
| RN pdg publié S1 | - | - | - | -0,2 | -1,1 | -2,1 |
| Trésorerie S1 | - | - | - | 0,2 | 2,1 | 3,6 |
| Produit d'exploitation T3 | - | - | - | - | - | - |
| Produit d'exploitation T4 | - | - | - | - | - | - |
| Produit d'exploitation S2 | - | - | - | 0,0 | 0,0 | - |
| ROP S2 | - | - | - | -0,7 | -1,7 | - |
| RN pdg publié S2 | - | - | - | -0,8 | -1,4 | - |
| Trésorerie S2 | - | - | - | 0,0 | 0,0 | - |

Historique de cours



NFL BIOSCIENCES



| Critères ESG Portzamparc | | | | |
|---|------|---------|---------|------------------------------------|
| ENVIRONNEMENT | 2020 | 2021 | 2022 | Commentaires |
| Empreinte carbone | | | | |
| Emissions de GES en teqCO2 (Scope 1 et 2) / CA (M€) | ND | ND | ND | |
| Politique de compensation des émissions CO2 | ND | NA | NA | |
| Prime environnementale liée à la nature de l'activité | ND | Modérée | Modérée | |
| Politique environnementale | | | | |
| Publication d'un rapport environnemental | ND | Non | Non | |
| Amendes/Litiges liés à l'environnement sur les trois dernières années | ND | Non | Non | |
| Certification 14001 | ND | NA | NA | |
| SOCIAL | 2020 | 2021 | 2022 | Commentaires |
| Promotion de la diversité | | | | |
| Part des femmes dans la société | ND | 33% | 25% | |
| Index égalité salariale femmes / hommes | ND | ND | ND | |
| Plan d'actions en faveur de l'égalité professionnelle | ND | NA | NA | |
| Part des personnes en situation de handicap | ND | 0,0% | 0,0% | |
| Formation | | | | |
| Part de salariés ayant suivi une formation lors de l'exercice | ND | 0,0% | 0,0% | |
| Recrutement & Attractivité | | | | |
| Taux d'attrition (employés) | ND | 0,0% | 0,0% | |
| Certification Great Place To Work / Happy At Work | ND | NA | NA | |
| Conditions de travail | | | | |
| Présence d'un DRH au comité de direction | ND | Non | Non | |
| Encouragement de l'actionnariat salarié | ND | Oui | Oui | Plan de BSA pour tous les employés |
| Nombre de titres détenus par les salariés (k) | ND | 0 | 0 | |
| Taux d'absentéisme | ND | 0,0% | 0,0% | |
| Taux de fréquence des accidents du travail (AT) | ND | 0 | 0 | |
| GOVERNANCE & ACTIONNARIAT | 2020 | 2021 | 2022 | Commentaires |
| Respect du code Afep-Medef ou Middlednext | ND | Non | Non | |
| Composition des instances de gouvernance | | | | |
| Séparation des fonctions de Président et de Directeur général | ND | Oui | Oui | |
| Nombre de membres composants le conseil d'administration | ND | 6 | 5 | |
| <i>dont indépendants</i> | ND | 3 | 3 | |
| <i>dont femmes</i> | ND | 0 | 0 | |
| Administrateur représentant les salariés au CA | ND | NA | NA | |
| Assiduité des membres du CA | ND | 92% | 69% | |
| Comité d'audit | ND | Non | Non | |
| Comité des risques | ND | Non | Non | |
| Comité des risques : une partie dédiée à la cybersécurité | ND | Non | Non | |
| Comité RSE | ND | NA | NA | |
| Respect des actionnaires minoritaires | | | | |
| Droits de votes doubles/multiples | ND | Oui | Oui | |
| Poids de l'actionnaire principal (droits de vote) | ND | 21% | 15% | Joël BESSE |
| Rémunération des dirigeants | | | | |
| Transparence sur la rémunération variable du CEO | ND | Non | Non | |
| Déclaration de la rémunération du CEO | ND | Non | Non | |
| Rémunération du CEO liée aux critères de performances RSE | ND | NA | NA | |
| Ratio d'équité (salaire médian) | ND | ND | ND | |
| PARTIES PRENANTES EXTERNES | 2020 | 2021 | 2022 | Commentaires |
| Mise en place d'une charte éthique avec ses fournisseurs | ND | NA | NA | |
| Mise en place d'indicateurs de satisfaction clients | ND | NA | NA | |
| Part des frais d'audits financiers dans les frais d'audits | ND | 100% | 100% | |

Avertissements généraux

Les informations contenues dans le présent document proviennent de sources publiques réputées fiables. Les opinions et les données prévisionnelles sont celles de leurs auteurs. Les appréciations formulées reflètent leur opinion à la date de publication et sont donc susceptibles d'être révisées ultérieurement. Les prévisions chiffrées sont effectuées à normes comptables constantes ; le passage aux normes IFRS pourra entraîner des modifications importantes des estimations.

Ni la société émettrice, ni Portzamparc, 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. Ce document ne peut être distribué au Royaume-Uni qu'aux seules personnes qui sont des personnes autorisées ou des personnes exemptées au sens du U.K. Financial Services Act 1986 (ou d'un quelconque règlement pris en application de ce dernier) ou aux autres personnes du type décrit à l'Article 11(3) du Financial Services Act (Investment Advertisements) (Exemptions) Order 1996 (tel que modifié). La transmission, l'envoi ou la distribution du présent document (ou de toute copie qui en serait faite) sont interdits aux Etats-Unis ou à un quelconque ressortissant des Etats-Unis d'Amérique (au sens de la règle « S » du U.S. Securities Act de 1933). Tout manquement au respect de ces restrictions est susceptible de constituer une violation du droit américain des valeurs mobilières. La diffusion de ce document dans d'autres juridictions peut être soumise à des restrictions légales et les personnes qui se trouvent en possession de ce document doivent s'informer et respecter de telles restrictions. Le présent document ne constitue ni une offre ni une invitation à acheter ou souscrire des valeurs mobilières ou autres titres ; il ne peut servir en aucune manière de support ou être utilisé dans le cadre d'un quelconque contrat ou engagement. Il ne vous est remis qu'à titre d'information et ne peut être reproduit ou redistribué à un tiers. En recevant le présent document, vous vous engagez à observer les restrictions mentionnées ci-dessus.

En tant qu'établissement de crédit et d'investissement, Portzamparc relève de l'Autorité des Marchés Financiers et est agréée par le Comité des Etablissements de Crédit et des Entreprises d'Investissements.

Modalités administratives et organisationnelles visant à prévenir et éviter les conflits d'intérêts relatifs à la production d'analyse financière :

La société Portzamparc s'est dotée d'un règlement intérieur intégrant des dispositions intitulées "Murailles de Chine" qui décrivent l'organisation mise en place en vue de prévenir la circulation induite d'informations confidentielles ou privilégiées. Cette organisation est sous la responsabilité du Déontologue, qui fixe les règles et contrôle leur application. Elle prévoit notamment la séparation des activités susceptibles d'être en conflit d'intérêt entre elles : gestion pour compte propre, gestion pour compte de tiers, animation de valeur, négociation, vente institutionnelle, montage d'opérations financières et analyse financière.

Les analystes financiers, comme l'ensemble des collaborateurs de la société de bourse, sont soumis au dispositif de gestion des informations privilégiées et des restrictions applicables au sein d'un prestataire de service d'investissement conformément aux articles 315-15 à 315-19 du règlement général de l'AMF, ils ont pour obligation de domicilier leurs comptes titres au sein de la société de bourse. Le Déontologue tient à jour 3 listes de valeurs :

- une liste des valeurs interdites aux collaborateurs sur laquelle sont inscrites toutes les valeurs suivies par le service d'analyse financière et toutes les valeurs sous contrat avec la société de bourse. Dans le cas particulier des analystes, il leur est interdit individuellement d'intervenir en direct sur un instrument financier autre que : les parts d'OPC, le titre BNP PARIBAS et les titres acquis dans le cadre statutaire d'une fonction d'administrateur ou de mandataire.

- une liste des valeurs sous surveillance qui recense essentiellement les valeurs sur lesquelles un ou plusieurs collaborateurs de la société de bourse détient une information privilégiée.

- une liste publique des valeurs en interdiction qui recense les valeurs sur lesquelles une opération financière est en cours et pour lesquelles il ne peut plus y avoir d'opération pour compte propre ni de publication d'analyse financière.

Le déontologue contrôle les opérations réalisées sur les valeurs inscrites sur ces listes, qu'il s'agisse d'opérations de la clientèle, d'opérations de collaborateurs ou d'opérations pour compte propre.

Enfin, l'organe qui décide de la réalisation d'opérations financières : le Comité des Engagements, fait l'objet d'un dispositif spécifique visant à assurer la totale confidentialité des débats et décisions.

Le Groupe Portzamparc se positionne sur l'éligibilité des actions au PEA-PME sur la base des informations émises par les émetteurs et du Décret n° 2014-283 du 4 mars 2014 pris pour l'application de l'article 70 de la loi n° 2013-1278 du 29 décembre 2013 de finances pour 2014 fixant l'éligibilité des entreprises au PEA-PME soit : moins de 5 000 salariés, d'une part, chiffre d'affaires annuel inférieur à 1 500 millions d'euros ou total de bilan inférieur à 2 000 millions d'euros, d'autre part. La responsabilité du Groupe Portzamparc ne saurait être engagée dans l'hypothèse où les données utilisées pour l'analyse s'avèreraient inexactes

L'ensemble des avertissements concernant la recherche Portzamparc (Historique des recommandations, engagement de transparence, politique de gestion des conflits d'intérêt, système de recommandation, répartition par recommandation, prévisions...) est accessible sur <https://www.midcaps.portzamparc.fr/wp-content/fileadmin/pubt/avertissements.pdf>(clientèle institutionnelle)..

Détail des potentiels conflits d'intérêts BNP PARIBAS

Sociétés dans lesquelles BNP PARIBAS détient des participations : <https://wealthmanagement.bnpparibas/fr/conflict-of-interest.html>

Les cours utilisés sont les cours de clôture de la veille sauf indication contraire.

Avertissements généraux

Les informations contenues dans le présent document proviennent de sources publiques réputées fiables. Les opinions et les données prévisionnelles sont celles de leurs auteurs. Les appréciations formulées reflètent leur opinion à la date de publication et sont donc susceptibles d'être révisées ultérieurement. Les prévisions chiffrées sont effectuées à normes comptables constantes ; le passage aux normes IFRS pourra entraîner des modifications importantes des estimations.

Ni la société émettrice, ni Portzamparc, 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. Ce document ne peut être distribué au Royaume-Uni qu'aux seules personnes qui sont des personnes autorisées ou des personnes exemptées au sens du U.K. Financial Services Act 1986 (ou d'un quelconque règlement pris en application de ce dernier) ou aux autres personnes du type décrit à l'Article 11(3) du Financial Services Act (Investment Advertisements) (Exemptions) Order 1996 (tel que modifié). La transmission, l'envoi ou la distribution du présent document (ou de toute copie qui en serait faite) sont interdits aux Etats-Unis ou à un quelconque ressortissant des Etats-Unis d'Amérique (au sens de la règle « S » du U.S. Securities Act de 1933). Tout manquement au respect de ces restrictions est susceptible de constituer une violation du droit américain des valeurs mobilières. La diffusion de ce document dans d'autres juridictions peut être soumise à des restrictions légales et les personnes qui se trouvent en possession de ce document doivent s'informer et respecter de telles restrictions. Le présent document ne constitue ni une offre ni une invitation à acheter ou souscrire des valeurs mobilières ou autres titres ; il ne peut servir en aucune manière de support ou être utilisé dans le cadre d'un quelconque contrat ou engagement. Il ne vous est remis qu'à titre d'information et ne peut être reproduit ou redistribué à un tiers. En recevant le présent document, vous vous engagez à observer les restrictions mentionnées ci-dessus.

En tant qu'établissement de crédit et d'investissement, Portzamparc relève de l'Autorité des Marchés Financiers et est agréée par le Comité des Etablissements de Crédit et des Entreprises d'Investissements.

Modalités administratives et organisationnelles visant à prévenir et éviter les conflits d'intérêts relatifs à la production d'analyse financière :

La société Portzamparc s'est dotée d'un règlement intérieur intégrant des dispositions intitulées "Murailles de Chine" qui décrivent l'organisation mise en place en vue de prévenir la circulation indue d'informations confidentielles ou privilégiées. Cette organisation est sous la responsabilité du Déontologue, qui fixe les règles et contrôle leur application. Elle prévoit notamment la séparation des activités susceptibles d'être en conflit d'intérêt entre elles : gestion pour compte propre, gestion pour compte de tiers, animation de valeur, négociation, vente institutionnelle, montage d'opérations financières et analyse financière.

Les analystes financiers, comme l'ensemble des collaborateurs de la société de bourse, sont soumis au dispositif de gestion des informations privilégiées et des restrictions applicables au sein d'un prestataire de service d'investissement conformément aux articles 315-15 à 315-19 du règlement général de l'AMF, ils ont pour obligation de domicilier leurs comptes titres au sein de la société de bourse. Le Déontologue tient à jour 3 listes de valeurs :

- une liste des valeurs interdites aux collaborateurs sur laquelle sont inscrites toutes les valeurs suivies par le service d'analyse financière et toutes les valeurs sous contrat avec la société de bourse. Dans le cas particulier des analystes, il leur est interdit individuellement d'intervenir en direct sur un instrument financier autre que : les parts d'OPC, le titre BNP PARIBAS et les titres acquis dans le cadre statutaire d'une fonction d'administrateur ou de mandataire.

- une liste des valeurs sous surveillance qui recense essentiellement les valeurs sur lesquelles un ou plusieurs collaborateurs de la société de bourse détient une information privilégiée.

- une liste publique des valeurs en interdiction qui recense les valeurs sur lesquelles une opération financière est en cours et pour lesquelles il ne peut plus y avoir d'opération pour compte propre ni de publication d'analyse financière.

Le déontologue contrôle les opérations réalisées sur les valeurs inscrites sur ces listes, qu'il s'agisse d'opérations de la clientèle, d'opérations de collaborateurs ou d'opérations pour compte propre.

Enfin, l'organe qui décide de la réalisation d'opérations financières : le Comité des Engagements, fait l'objet d'un dispositif spécifique visant à assurer la totale confidentialité des débats et décisions.

Le Groupe Portzamparc se positionne sur l'éligibilité des actions au PEA-PME sur la base des informations émises par les émetteurs et du Décret n° 2014-283 du 4 mars 2014 pris pour l'application de l'article 70 de la loi n° 2013-1278 du 29 décembre 2013 de finances pour 2014 fixant l'éligibilité des entreprises au PEA-PME soit : moins de 5 000 salariés, d'une part, chiffre d'affaires annuel inférieur à 1 500 millions d'euros ou total de bilan inférieur à 2 000 millions d'euros, d'autre part. La responsabilité du Groupe Portzamparc ne saurait être engagée dans l'hypothèse où les données utilisées pour l'analyse s'avèreraient inexactes

L'ensemble des avertissements concernant la recherche Portzamparc (Historique des recommandations, engagement de transparence, politique de gestion des conflits d'intérêt, système de recommandation, répartition par recommandation, prévisions...) est accessible sur <https://www.midcaps.portzamparc.fr/wp-content/fileadmin/pubt/avertissements.pdf>(clientèle institutionnelle)..

Détail des potentiels conflits d'intérêts BNP PARIBAS

Sociétés dans lesquelles BNP PARIBAS détient des participations : <https://wealthmanagement.bnpparibas/fr/conflict-of-interest.html>

Les cours utilisés sont les cours de clôture de la veille sauf indication contraire.

Mentions obligatoires

Recommandations boursières

Nos recommandations boursières traduisent la performance absolue attendue sur le titre à un horizon 6-12 mois. Elles sont basées sur les objectifs de cours définis par l'analyste et intègrent des facteurs exogènes liés à l'environnement de marché, susceptibles de fortes variations. Le bureau d'analyse Portzamparc établit ses évaluations selon une approche d'analyse fondamentale multicritères (principalement et de manière non exhaustive actualisation des flux, multiples des comparables, multiples de transaction, somme des parties, actif net réévalué).

ACHETER (1) : Performance attendue supérieure à +15%

RENFORCER (2) : Performance attendue comprise entre +5% et +15%

CONSERVER (3) : Performance attendue comprise entre -5% et +5%

ALLEGER (4) : Performance attendue comprise entre -5% et -15%

VENDRE (5) : Performance attendue inférieure à -15% ou absence de visibilité sur les fondamentaux de la société.

L'ensemble des avertissements concernant la recherche Portzamparc (Historique des recommandations, engagement de transparence, politique de gestion des conflits d'intérêt, système de recommandation, répartition par recommandation...) est accessible sur <https://www.midcaps.portzamparc.fr/wp-content/fileadmin/pubt/avertissements.pdf> (clientèle institutionnelle).

Les cours utilisés sont les cours de clôture de la veille sauf indication contraire.

Historique des recommandations sur l'émetteur au cours des 12 derniers mois

Le tableau ci-dessous reflète l'historique des changements de recommandations et d'objectifs de cours faits par le département d'analyse financière de Portzamparc sur une période de 12 mois.

La mise à jour des recommandations intervient, soit à l'occasion d'un commentaire lié à une publication officielle ou légale, soit à l'occasion d'un événement exceptionnel (croissance externe, accords significatifs).

| Date | Analyste | Ancien Objectif de prix | Nouveau Objectif de prix | Cours de clôture | Ancienne Recommandation | Nouvelle Recommandation |
|------|----------|-------------------------|--------------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|
|------|----------|-------------------------|--------------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|

Détail des conflits d'intérêts potentiels PORTZAMPARC

| Société | Détail des conflits d'intérêts potentiels |
|-----------------|---|
| NFL Biosciences | 6 |

1. Portzamparc possède ou contrôle 5 % ou plus du capital en actions émis par cet émetteur;
2. Cet émetteur, ou ses actionnaires principaux, possèdent ou contrôlent, directement ou indirectement, 5% ou plus du capital en actions émis par Portzamparc;
3. Portzamparc 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;
4. Portzamparc est teneur de marché pour les instruments financiers de cet émetteur;
5. Portzamparc a signé un contrat de liquidité avec l'émetteur.
6. Portzamparc et l'émetteur ont signé une convention de prestation de service d'analyse à travers laquelle Portzamparc Société de Bourse s'est engagée à produire et à diffuser des études de recherche d'investissement sur ledit émetteur. Document de recherche produit conformément à la Charte de Bonnes Pratiques sur la recherche sponsorisée. Analyse payée partiellement par l'émetteur, diffusion réservée;
7. Portzamparc a été rémunérée par cet émetteur en échange de la fourniture de services d'investissement ou des services en conseil financier au cours des douze derniers mois;
8. L'auteur de cette étude ou une personne qui aurait aidé à l'élaboration de cette étude (ou un membre de son foyer), ou encore une personne qui, malgré sa non-implication dans l'élaboration de cette étude avait ou pouvait raisonnablement avoir accès aux éléments substantiels de cette étude avant sa diffusion détient une position nette ou courte supérieure à 0,5% du capital de cet émetteur
9. La recommandation présentée dans ce document a été divulguée à l'émetteur avant sa publication et diffusion et a été subséquemment modifiée préalablement à sa diffusion

Détail des conflits d'intérêts potentiels BNP PARIBAS

Sociétés dans lesquelles BNP PARIBAS détient des participations : <https://wealthmanagement.bnpparibas/fr/conflict-of-interest.html>

Nantes : 13 rue de la Brasserie - BP 38629 - 44186 Nantes Cedex 4

Paris : 16 rue de Hanovre - 75002 Paris - 33 (0) 1 40 17 50 08

Recherche

| | |
|---|---------------------------------|
| Nicolas ROYOT, CFA <i>Co-responsable de l'Analyse Financière</i> | nicolas.royot@bnpparibas.com |
| Maxence DHOURY, CFA <i>Co-responsable de l'Analyse Financière</i> | maxence.dhoury@bnpparibas.com |
| Arnaud DESPRE <i>Analyste Financier</i> | arnaud.despre@bnpparibas.com |
| Nicolas MONTEL <i>Analyste Financier</i> | nicolas.monTEL@bnpparibas.com |
| Jeremy SALLÉE, CFA <i>Analyste Financier</i> | Jeremy.sallee@bnpparibas.com |
| Gaétan CALABRO <i>Analyste Financier</i> | gaetan.calabro@bnpparibas.com |
| Mohamed KAABOUNI <i>Analyste Financier</i> | mohamed.kaabouni@bnpparibas.com |
| Clément BASSAT, CFA <i>Analyste Financier</i> | clement.bassat@bnpparibas.com |
| Nicolas DELMAS <i>Analyste Financier</i> | nicolas.delmas@bnpparibas.com |
| Alice GARDAN <i>Corporate Access</i> | alice.gardan@bnpparibas.com |
| Manon BERNARD <i>Edition</i> | manon.bernard@bnpparibas.com |
| Amandine PRIGENT <i>Edition</i> | amandine.prigent@bnpparibas.com |
| Téléphone | 33 (0) 2 40 44 94 09 |

Vente Institutionnelle

| | |
|---|--|
| François BREDOUX <i>Responsable Vente Clients Institutionnels</i> | 33 (0) 2 40 44 95 21 francois.bredoux@bnpparibas.com |
| Henri TASSO <i>Vendeur Clients Institutionnels</i> | 33 (0) 2 40 44 95 41 henri.tasso@bnpparibas.com |
| Henrique CRISTINO <i>Vendeur Clients Institutionnels</i> | 33 (0) 2 40 44 95 31 henrique.cristino@bnpparibas.com |
| Nitin KHEDNAH <i>Vendeur Clients Institutionnels</i> | 33 (0) 2 40 44 95 11 nitin.khednah@bnpparibas.com |
| Alexandre LE DROGOFF <i>Vendeur Clients Institutionnels</i> | 33 (0) 2 40 44 95 48 alexandre.ledrogoFF@bnpparibas.com |
| Céline BOURBAN <i>Vendeuse Clients Institutionnels</i> | 33 (0) 2 40 44 95 04 celine.bourban@bnpparibas.com |
| Franck JAUNET <i>Responsable Négociation, Sales trading</i> | 33 (0) 2 40 44 95 26 franck.jaunet@bnpparibas.com |

Nantes : 13 rue de la Brasserie - BP 38629 - 44186 Nantes Cedex 4

Paris : 16 rue de Hanovre - 75002 Paris - 33 (0) 1 40 17 50 08