

# Lettre aux actionnaires

## Mesdames, Messieurs, chers actionnaires,

Nous poursuivons notre mission avec détermination et il est important de souligner que notre engagement est essentiel : **nous luttons contre le tabagisme, un fléau responsable de plus de 8 millions de décès par an** dont 75 000 en France. Le tabac est le premier facteur de risque de cancer, impliqué dans le développement de **17 cancers différents, notamment du poumon** (80% des cas) **et de la vessie** (40% des cas). Un décès sur 5 dus à une **maladie cardiaque** est lié au tabagisme. Il induit aussi, selon l'OMS, de **graves impacts environnementaux**, avec notamment la destruction de 600 millions d'arbres et l'émission de 84 millions de tonnes de CO2 par an.

Actuellement, on peut estimer que **780 millions de fumeurs dans le monde souhaitent arrêter**, mais seulement 4 % d'entre eux réussissent chaque année. **Le dernier médicament mis sur le marché l'a été en 2006**, il y a 18 ans. Cette situation souligne l'urgence de nouvelles solutions pour le sevrage tabagique. Grâce à notre candidat médicament NFL-101, **nous avons la possibilité de jouer un rôle clé, en offrant aux fumeurs une aide innovante : naturelle, efficace, ponctuelle mais durable et sans effets secondaires, pour les accompagner dans leur parcours vers une vie sans tabac.**

Soutenir NFL Biosciences, c'est investir dans l'innovation, et également dans une mission de santé publique et de défense de l'environnement d'envergure mondiale.

**Nous sommes extrêmement fiers de cette double mission qui allie impact sociétal et performance économique.** Relever l'un des défis majeurs de la santé publique mondiale est au cœur de notre engagement.

Au travers cette lettre, nous souhaitons partager avec vous **les prochaines étapes du développement de NFL-101, et les différentes options de notre stratégie de création de valeur.**



**Des avancées décisives en 2024**



**Les prochaines étapes vers la commercialisation**



**Une stratégie de financement pour maximiser la création de valeur**



**Carnet de l'actionnaire**

# Des avancées décisives en 2024

Depuis le début de l'année, nous avons accompli deux avancées majeures dans le développement de NFL-101 : l'étude du mécanisme d'action avec le CEA, et l'étude clinique de Phase 2, CESTO II conduite de 2023 à 2024 sur 318 fumeurs.

## + ÉTUDE DU MÉCANISME D'ACTION



L'étude d'imagerie moléculaire réalisée en collaboration avec le Commissariat à l'Énergie Atomique (CEA) a révélé un mécanisme d'action novateur pour NFL-101.

Ce mécanisme impliquerait une communication neuro-immune restaurant l'activité cérébrale normale du thalamus, une région impliquée dans l'envie de fumer. Cet effet se distingue des traitements actuels, qui ciblent directement les récepteurs nicotiques.

La [publication des résultats](#) dans un journal scientifique international à comité de lecture a offert une nouvelle visibilité au NFL-101, renforçant le fondement scientifique qui soutient l'efficacité et la réduction du craving observées depuis dans l'étude CESTO II.

Le thalamus est la région cérébrale la plus dense en récepteurs nicotiques. En restaurant son activité normale, NFL-101 pourrait s'avérer efficace contre la dépendance aux cigarettes électroniques, dont l'usage augmente rapidement, surtout chez les jeunes. Souvent perçues comme un moyen d'arrêter de fumer, les cigarettes électroniques peuvent maintenir leurs utilisateurs dans une dépendance persistante, difficile à surmonter, et ne sont pas dénuées de risques pour la santé. Cette nouvelle indication, non prise en charge par les traitements actuels, étend le potentiel thérapeutique de NFL-101 au sevrage des cigarettes électroniques.

💡 Consultez le [communiqué du 30 janvier 2024](#) pour les résultats détaillés.

## + ÉTUDE CESTO II

CESTO II est la première étude à confirmer l'efficacité de NFL-101 comparé à un placebo.

✓ **Efficacité** : la significativité statistique a été atteinte pour l'abstinence continue confirmée par la cotinine urinaire pendant les 4 semaines qui correspondent au critère principal de l'étude. L'amélioration relative de 88% par rapport au placebo s'est maintenue à 12 mois.

Les efficacités absolue et relative par rapport au placebo se comparent favorablement à celles des traitements actuels. Elles montrent que NFL-101 a toute sa place dans l'offre thérapeutique de sevrage tabagique.

✓ **Réduction du craving** : des réductions significatives et durables du craving, et en particulier de la compulsion à fumer ont été observées avec le NFL-101 en comparaison avec le placebo.

Le craving, principal facteur de rechute lors des tentatives d'arrêt, est peu traité par les options actuelles de sevrage tabagique. NFL-101 a démontré sa capacité à diminuer cette envie irrépressible, combinée à une excellente tolérance et à un traitement ponctuel. Ceci en fait une option prometteuse pour tout fumeur cherchant à augmenter ses chances de réussite, qu'il utilise ou non d'autres méthodes de sevrage simultanément.

💡 Consultez les communiqués du [15 juillet 2024](#) et du [8 octobre 2024](#) pour les résultats détaillés.

## → CALCUL DE L'EFFECTIF EN PHASE 3

Les efficacités observées dans CESTO II suggèrent qu'un effectif d'environ 520 participants (260 par groupe) serait suffisant pour valider les critères d'abstinence continue de la FDA (4 semaines) et de l'EMA (6 ou 12 mois), sous réserve des autorisations réglementaires.

Le protocole ainsi dimensionné, reposant sur un effectif relativement réduit, traité en ambulatoire, a été conçu pour optimiser l'utilisation des ressources tout en garantissant la robustesse des résultats.

# Les prochaines étapes vers la commercialisation

Deux éléments essentiels doivent être validés avant la Phase 3 : le développement d'une capacité de production et la validation du plan de développement clinique.

## + RENFORCEMENT DES RELATIONS AVEC DES LABORATOIRES ET INSTITUTS DE RECHERCHE ET DE FINANCEMENT

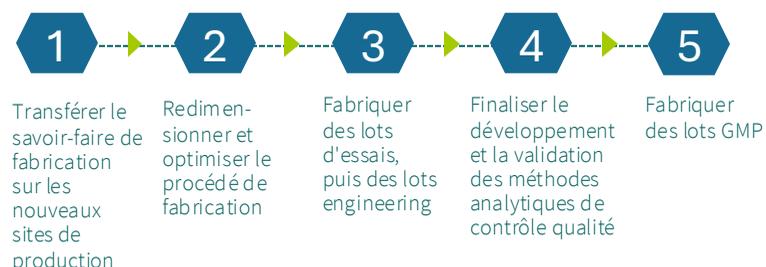
Nous intensifions nos relations avec des laboratoires, qui pourraient devenir nos futurs partenaires commerciaux, ainsi qu'avec de grands instituts de recherche qui apportent également des financements. Pour qu'un achat de licence devienne attractif aux yeux de ces partenaires potentiels ou pour obtenir un soutien financier conséquent en faveur d'un programme clinique, **nous nous concentrons sur la réduction des risques perçus par ces parties prenantes, en démontrant la viabilité et la robustesse de nos projets.**

Un élément essentiel dans cette démarche est notre capacité à produire des lots conformes aux exigences de la Phase 3 et à une éventuelle commercialisation. Par ailleurs, la validation de notre plan de développement clinique pour la Phase 3 et sa confrontation avec les exigences des agences réglementaires leur assure que notre approche est exhaustive et que tous les aspects critiques ont été rigoureusement pris en compte.

## + LE DÉVELOPPEMENT DE LA CAPACITÉ DE PRODUCTION

Nous avons mis en place de **nouveaux contrats de développements et de sous-traitance avec des CDMO internationaux multisites** pour répondre aux besoins des essais cliniques de Phase 3 et de la commercialisation à grande échelle.

### Principales étapes pour l'industrialisation de NFL-101 :



Ces initiatives soutiennent notre stratégie de partenariat en conservant la responsabilité de la production, maximisant ainsi la création de valeur et facilitant les partenariats avec des laboratoires pharmaceutiques sans capacités de production adaptées.

## + LA VALIDATION DU PLAN DE DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

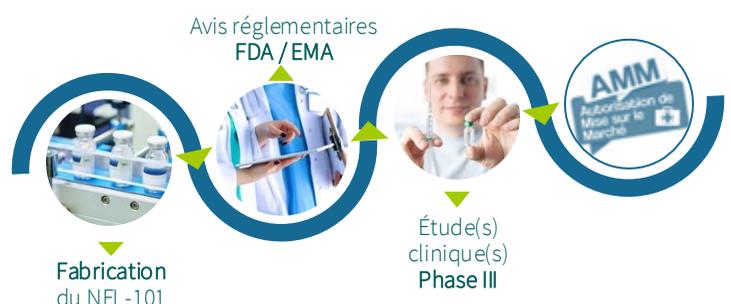
L'approbation des autorités de régulation pour notre plan clinique est une étape clé pour optimiser nos chances de succès. Actuellement, le développement des médicaments de sevrage tabagique est encadré par des directives de la FDA et l'EMA.

Ces directives clarifient des aspects essentiels des études cliniques, comme la reconnaissance de l'abstinence continue comme critère principal, les biomarqueurs, et les critères d'inclusion et d'exclusion. Les points clés à discuter avec les agences réglementaires couvrent en particulier :

- + La nécessité d'une ou deux études de Phase 3 doit être clarifiée. Aux États-Unis, la FDA exige deux études, tandis qu'en Europe, une seule pourrait suffire.
- + En Europe, un bras comparateur supplémentaire pourrait être requis. Aux États-Unis, seul le placebo est nécessaire.
- + La durée du suivi de l'abstinence en Europe, entre 6 ou 12 mois, doit être confirmée.
- + Afin de valider l'innocuité, le nombre de sujets exposés au NFL-101 avant les demandes d'AMM doit être confirmé.
- + En Europe, il faudra choisir entre une procédure centralisée par l'EMA ou une procédure nationale avec reconnaissance mutuelle, selon les avantages de chaque option.

Nous proposerons aux agences de mener une étude sur 520 sujets en Europe avant de déposer une demande d'AMM en Europe, complétée en parallèle par une seconde étude aux États-Unis pour la demande d'AMM américaine.

### Principales étapes pour les autorisations de mise sur le marché (AMM) :



# Une stratégie de financement pour maximiser la création de valeur

## + NOS OPTIONS DE FINANCEMENT

Nous cherchons à maximiser la création de valeur en fonction de l'avancement et du potentiel avéré, et envisagé, de NFL-101.

Les financements non dilutifs sont notre priorité. Nous sommes en contact avec des acteurs clés comme Bpifrance, l'[EIC](#) (European Innovation Council) en Europe et, depuis les résultats de CESTO II, le [NIDA](#) (National Institute of Drug Abuse) aux États-Unis.

Les accords de licence réduisent ou éliminent le besoin d'augmentations de capital. En contrepartie, ils impliquent de partager les revenus futurs avec les partenaires. Plus ces accords sont conclus tôt dans le processus de développement, plus la part de revenus cédée est élevée.

Les augmentations de capital diluent la participation des actionnaires existants mais permettent à l'entreprise de conserver la totalité des revenus futurs. Plus le recours à cette option est important, plus l'effet dilutif sur les actionnaires se fait sentir.

Les financements non dilutifs sont privilégiés et il s'agit ensuite trouver le bon équilibre entre les accords de licence et les augmentations de capital pour disposer des meilleures conditions pour assurer le succès de notre projet.

Nous avançons vers un avenir où NFL-101 pourrait devenir un pilier dans la lutte contre le tabagisme. Portés par notre engagement envers l'innovation, la rigueur scientifique et l'impact sociétal, nous abordons avec confiance les prochaines étapes. Grâce à une gestion financière avisée, nous sommes convaincus que nos efforts actuels préparent le terrain pour notre succès, profitant à la fois à nos actionnaires et à la société dans son ensemble.

Nous vous remercions chaleureusement pour votre soutien,

L'équipe de direction de NFL Biosciences

**Bruno Lafont**

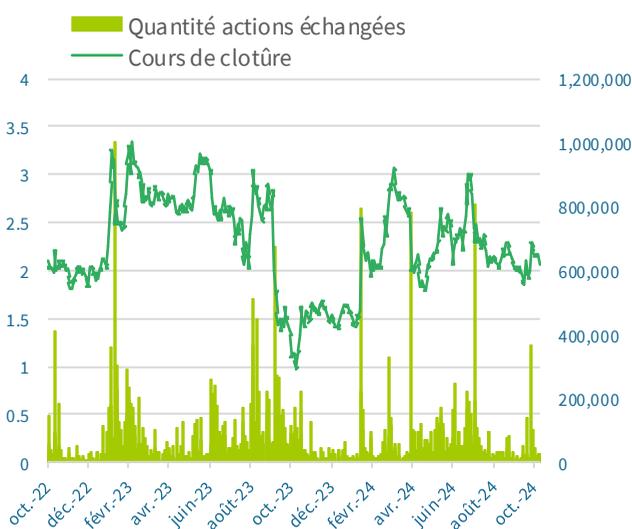
Président Directeur Général

**Ignacio Faus**

Directeur Général Délégué

## Carnet de l'actionnaire

### Évolution de cours de l'action NFL Biosciences



### Évolution de la capitalisation boursière de NFL Biosciences sur 2 ans, en euros



 **Contactez** NFL Biosciences

 **S'inscrire à la mailing list** pour recevoir les informations directement par email

**ALNFL**  
EURONEXT  
GROWTH

EUROPE  
**PEA**  
PME

**bpifrance**  
label **ENTREPRISE INNOVANTE**