



NFL Biosciences

Société anonyme à conseil d'administration
au capital de 117.563,10 €

Siège social : 199 rue Hélène Boucher,
34170 Castelnau-le-Lez
France

R.C.S. MONTPELLIER 494 700 321

DOCUMENT D'INFORMATION

AVERTISSEMENT

EURONEXT GROWTH est un marché géré par EURONEXT. Les sociétés admises sur EURONEXT GROWTH ne sont pas soumises aux mêmes règles que les sociétés du marché réglementé. Elles sont au contraire soumises à un corps de règles moins étendu adapté aux petites entreprises de croissance. Le risque lié à un investissement sur EURONEXT GROWTH peut en conséquence être plus élevé que d'investir dans une société du marché réglementé.

Le présent Document d'Information ne constitue pas un prospectus au sens du règlement européen (UE) 2017/1129 du Parlement européen et du Conseil du 14 juin 2017 concernant le prospectus à publier en cas d'offre au public de valeurs mobilières ou en vue de l'admission de valeurs mobilières à la négociation sur un marché réglementé.

Le présent Document d'Information a été établi sous la responsabilité de l'Emetteur. Il a fait l'objet d'une revue par le Listing Sponsor et d'un examen par Euronext de son caractère complet, cohérent et compréhensible.

Des exemplaires du présent document d'information (le « Document d'information ») sont disponibles sans frais auprès de la société NFL Biosciences, 199 rue Hélène Boucher, 34170 Castelnau-le-Lez (www.nflbiosciences.com), ainsi que sur le site Internet d'Euronext (www.euronext.com)

NOTE INTRODUCTIVE

Dans le présent Document d'information, les termes « NFL Biosciences » ou la Société désignent la société NFL Biosciences dont le siège social est situé 199 rue Hélène Boucher, 34170 Castelnau-le-Lez, immatriculée au Registre de Commerce de Montpellier No: 494 700 321.

Le présent Document d'information contient des indications sur les objectifs ainsi que les axes de développement de la Société. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel et de termes à caractère prospectif tels que « considérer », « envisager », « penser », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entendre », « devoir », « ambitionner », « estimer », « croire », « souhaiter », « pouvoir », ou, le cas échéant, la forme négative de ces mêmes termes, ou toute autre variante ou terminologie similaire.

L'attention du lecteur est attirée sur le fait que ces objectifs et ces axes de développement dépendent de circonstances ou de faits dont la survenance ou la réalisation est incertaine.

Ces objectifs et axes de développement ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétés comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront, que les hypothèses seront vérifiées ou que les objectifs seront atteints. Par nature, ces objectifs pourraient ne pas être réalisés et les déclarations ou informations figurant dans le présent Document d'information pourraient se révéler erronées, sans que la Société se trouve soumise de quelque manière que ce soit à une obligation de mise à jour, sous réserve de la réglementation applicable et notamment du Règlement général de l'Autorité des marchés financiers.

Les investisseurs sont invités à prendre attentivement en considération les facteurs de risques décrits au chapitre 4 « Facteurs de risques » du présent Document d'information avant de prendre leur décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet négatif sur les activités, la situation, les résultats financiers de la Société ou ses objectifs. Par ailleurs, d'autres risques, non encore actuellement identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient perdre tout ou partie de leur investissement.

Le présent Document d'information contient en outre des informations relatives à l'activité de la Société ainsi qu'au marché et à l'industrie dans lesquels elle opère. Ces informations proviennent notamment d'études réalisées par des sources internes et externes (rapports d'analystes, études spécialisées, publications du secteur, toutes autres informations publiées par des sociétés d'études de marché, de sociétés et d'organismes publics). La Société estime que ces informations donnent une image fidèle du marché et de l'industrie dans lesquels elle opère et reflètent fidèlement sa position concurrentielle ; cependant bien que ces informations soient considérées comme fiables, ces dernières n'ont pas été vérifiées de manière indépendante par la Société et la Société ne peut pas garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur les marchés obtiendrait les mêmes résultats. La Société, les actionnaires directs ou indirects de la Société et les prestataires de services d'investissement ne prennent aucun engagement ni ne donnent aucune garantie quant à l'exactitude de ces informations.

** * **

Sommaire

1ERE PARTIE : DOCUMENT D'INFORMATION.....	10
1 PERSONNES RESPONSABLES	11
1.1 PERSONNES RESPONSABLES DES INFORMATIONS CONTENUES DANS LE DOCUMENT D'INFORMATION	11
1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT D'INFORMATION.....	11
1.3 RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE	11
2 CONTROLEUR LEGAL DES COMPTES	12
2.1 COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE	12
2.2 CONTROLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNE OU AYANT ETE ECARTES DURANT LA PERIODE COUVERTE PAR LES INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES	12
3 INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	13
3.1 INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES.....	13
3.2 COMPTES SOCIAUX ANNUELS	13
3.2.1 Bilan annuel.....	13
3.2.2 Compte de résultat.....	13
4 FACTEURS DE RISQUES.....	15
4.1 RISQUES STRATEGIQUES.....	16
4.1.1 Risque de liquidité	16
4.1.2 Risque de dépendance vis-à-vis des programmes en développement.....	17
4.1.3 Risques liés au développement par la Société de produits nécessitant des études coûteuses et réglementées, dont le nombre, les délais de réalisation et l'issue sont incertains et qui constituent des préalables à toute autorisation de mise sur le marché (AMM).....	17
4.1.4 Risques liés aux approches thérapeutiques retenues par la Société.....	19
4.1.5 Risques liés à la recherche et à la conclusion d'accords de collaboration ou de licence pour le développement et la commercialisation de ses candidats médicaments.....	19
4.1.6 Risques liés aux pertes historiques et aux pertes prévisionnelles.....	20
4.1.7 Risques liés à l'environnement concurrentiel.....	21
4.1.8 Risques liés à une protection incertaine des brevets et autres droits de propriété intellectuelle.....	22
4.1.9 Risque d'espionnage industriel / attaques informatiques.....	23
4.1.10 Risques liés à l'absence de réussite commerciale des produits.....	23
4.1.11 Risques liés à la crise sanitaire et économique générée par le Covid-19.	23
4.2 RISQUES OPERATIONNELS	24
4.2.1 Risques liés à la dépendance vis-à-vis d'hommes clés.....	24
4.2.2 Risques de défaut de sous-traitance (et notamment ceux liés à l'externalisation des études cliniques et de la fabrication des produits pharmaceutiques).....	25
4.2.3 Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité en particulier en matière de responsabilité du fait des produits.....	26
4.2.4 Risques de pénurie de matières premières et des matières clés nécessaires à ses activités 27	
4.3 RISQUES REGLEMENTAIRES.....	27
4.3.1 Risques liés à l'environnement réglementaire.....	27
4.3.2 Risques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)	28
4.3.3 Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments	29
4.4 RISQUES LIES AUX RESSOURCES HUMAINES.....	30
4.4.1 Risques liés à la nécessité de conserver, d'attirer et de retenir le personnel clé et les conseillers scientifiques et techniques	30

4.5	RISQUES FINANCIERS.....	30
4.5.1	<i>Risque de taux</i>	30
4.5.2	<i>Engagements hors bilan</i>	31
4.5.3	<i>Risque pays</i>	31
4.5.4	<i>Risque sur actions</i>	31
4.5.5	<i>Risque de dilution</i>	31
4.5.6	<i>Risques liés à l'accès aux subventions publiques et au crédit d'impôt recherche</i>	32
4.5.7	<i>Risques liés aux financements supplémentaires incertains</i>	32
4.6	ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES.....	33
5	INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR	35
5.1	HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE.....	35
5.1.1	<i>Raison sociale</i>	35
5.1.2	<i>Lieu et numéro d'enregistrement</i>	35
5.1.3	<i>Date de constitution et durée</i>	35
5.1.4	<i>Siège social, forme juridique et législation</i>	35
5.1.5	<i>Historique de la Société</i>	35
5.2	INVESTISSEMENTS.....	38
5.2.1	<i>Principaux investissements réalisés par la Société en 2020 et 2019</i>	38
5.2.2	<i>Principaux investissements de la Société en cours de négociation depuis le 31 décembre 2020</i>	38
5.2.3	<i>Principaux investissements à venir</i>	38
6	ACTIVITE DE LA SOCIETE	39
6.1	PRESENTATION GENERALE DE NFL BIOSCIENCES.....	39
6.2	PRESENTATION DES ACTIVITES DE NFL BIOSCIENCE.....	44
6.2.1	<i>Présentation du savoir-faire développé par NFL Biosciences</i>	45
6.2.2	<i>Présentation du pipeline de NFL Biosciences</i>	53
6.3	ESTIMATION DES MARCHES PHARMACEUTIQUES DES PRODUITS EN DEVELOPPEMENT OU SUSCEPTIBLES D'Y ENTRER.....	61
6.3.1	<i>Dépendance au tabac (NFL-101)</i>	61
6.3.2	<i>Dépendance au cannabis (NFL-101, NFL-102)</i>	75
6.3.3	<i>Dépendance à l'alcool (partenariat en cours d'évaluation)</i>	77
7	ORGANIGRAMME	83
7.1	PRESENTATION GENERALE DE LA SOCIETE.....	83
7.2	FILIALES ET PARTICIPATIONS.....	83
8	PROPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS	84
8.1	PROPRIETES IMMOBILIERES.....	84
8.2	PROBLEMES ENVIRONNEMENTAUX.....	84
9	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET RESULTAT	85
9.1	SITUATION FINANCIERE.....	85
9.2	PRINCIPAUX FACTEURS AYANT UNE INCIDENCE SUR LES RESULTATS.....	85
9.3	ETATS FINANCIERS ANNUELS COMPARES.....	85
9.3.1	<i>Compte de résultat au 31 décembre 2020 et 31 décembre 2019</i>	85
9.3.2	<i>Chiffres comparés des bilans au 31 décembre 2020 et au 31 décembre 2019</i>	87
10	TRESORERIE ET CAPITAUX	89
10.1	INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX DE L'EMETTEUR.....	90
10.2	FLUX DE TRESORERIE.....	90
10.3	CONDITIONS D'EMPRUNTS.....	90
10.3.1	<i>Dettes financières</i>	90
10.3.2	<i>Dettes en crédit-bail</i>	91
10.3.3	<i>Dettes obligataires</i>	91

10.4	RESTRICTION A L'UTILISATION DES CAPITAUX AYANT INFLUE SENSIBLEMENT OU POUVANT INFLUER SENSIBLEMENT, DE MANIERE DIRECTE OU INDIRECTE, SUR LES OPERATIONS DE L'EMETTEUR	91
10.5	SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES	91
11	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	92
11.1	PROPRIETE INDUSTRIELLE.....	92
11.1.1	<i>Demandes de brevets déposées par la Société.....</i>	92
11.1.2	<i>Contrats de licence et accords.....</i>	93
11.2	MARQUES	93
11.3	NOMS DE DOMAINE	93
12	INFORMATION SUR LES TENDANCES	94
12.1	PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE.....	94
12.2	EXISTENCE DE TOUTE TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE OU DEMANDE OU TOUT ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SENSIBLEMENT SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE.....	94
12.2.1	<i>Litige en cours avec la Direction départementale des Finances publiques de l'Hérault ...</i>	<i>94</i>
13	PREVISION OU ESTIMATION DU BENEFICE.....	95
14	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE	96
14.1	CONSEIL D'ADMINISTRATION.....	96
14.1.1	<i>Composition du Conseil d'Administration.....</i>	<i>96</i>
14.1.2	<i>Renseignements personnels relatifs aux membres du Conseil d'Administration.....</i>	<i>97</i>
14.1.3	<i>Liste des mandats et fonctions exercés par les membres du Conseil d'Administration dans toutes sociétés au cours des 5 dernières années.....</i>	<i>99</i>
14.1.4	<i>Déclarations concernant les membres du Conseil d'Administration.....</i>	<i>100</i>
14.1.5	<i>Déclaration sur la nature de tout lien familial entre les administrateurs</i>	<i>100</i>
14.2	DIRECTION GENERALE.....	100
14.2.1	<i>Composition de la Direction Générale.....</i>	<i>100</i>
14.2.2	<i>Renseignements personnels relatifs aux membres de la Direction Générale.....</i>	<i>100</i>
14.2.3	<i>Liste des mandats et fonctions exercés par les membres de la Direction Générale dans toutes sociétés au cours des cinq dernières années</i>	<i>100</i>
14.2.4	<i>Déclarations concernant les membres de la Direction Générale.....</i>	<i>100</i>
14.2.5	<i>Déclaration sur la nature de tout lien familial entre les membres de la Direction Générale</i>	<i>101</i>
14.3	PRESENTATION DE L'EQUIPE DE DIRECTION	101
14.4	CONFLITS D'INTERETS POTENTIELS AU NIVEAU DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE	101
14.4.1	<i>Restriction acceptée par les membres du Conseil d'Administration ou de la Direction Générale concernant la cession, dans un certain laps de temps, de leur participation dans le capital social de l'émetteur.....</i>	<i>101</i>
15	REMUNERATION ET AVANTAGES.....	103
15.1	REMUNERATION BRUTE GLOBALE DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE	103
15.1.1	<i>Principes généraux concernant la politique de rémunération des mandataires sociaux.</i>	<i>103</i>
15.1.2	<i>Rémunérations des membres de la Direction Générale</i>	<i>104</i>
15.1.3	<i>Rémunérations des membres du Conseil d'Administration.....</i>	<i>104</i>
16	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	105
16.1	FONCTIONNEMENT ET MANDATS DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE	105
16.1.1	<i>Le Conseil d'Administration (article 14 des statuts)</i>	<i>105</i>

16.1.2	<i>La Direction Générale (article 15 des statuts)</i>	111
16.2	INFORMATIONS SUR LES CONTRATS DE SERVICES LIANT LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE A LA SOCIETE OU L'UNE DE SES FILIALES	113
16.2.1	<i>Conventions entre la Société, un administrateur, le Directeur Général ou un Directeur Général délégué</i>	113
16.3	COMITES.....	113
16.4	DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE.....	113
16.5	CONTROLE INTERNE.....	114
16.6	ADMINISTRATEURS INDEPENDANTS.....	115
16.7	PACTE D'ACTIONNAIRES	115
17	SALARIES	116
17.1	RESSOURCES HUMAINES	116
17.1.1	<i>Organigramme fonctionnel</i>	116
17.1.2	<i>Nombre de salariés</i>	116
17.1.3	<i>Bons de Souscription de parts de créateurs d'Entreprise (BSPCE)</i>	116
17.1.4	<i>Contrats d'intéressement et de participation</i>	117
17.1.5	<i>Récapitulatifs des instruments dilutifs existants</i>	117
18	REPARTITION DU CAPITAL	118
19	OPERATIONS AVEC DES APPARENTES	119
19.1	CONVENTIONS SIGNIFICATIVES CONCLUES AVEC DES APPARENTES	119
19.1.1	<i>Convention entre les filiales de la Société et des actionnaires</i>	119
19.1.2	<i>Transactions entre parties liées</i>	119
20	INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE	120
20.1	INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES	120
20.1.1	<i>Rapport d'audit sur les comptes annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2020</i>	120
20.1.2	<i>Rapport d'audit sur les comptes annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2019</i>	124
20.1.3	<i>Comptes annuels pour les exercices clos les 31 décembre 2019 et 2020</i>	128
20.2	VERIFICATIONS DES INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES ANNUELLES.....	143
20.3	POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES.....	143
20.3.1	<i>Dividendes versés au cours des trois derniers exercices</i>	143
20.3.2	<i>Politique de distribution de dividendes (article 31 des statuts)</i>	143
20.4	PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE	143
20.5	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE	144
21	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	145
21.1	CAPITAL SOCIAL.....	145
21.1.1	<i>Montant du capital social</i>	145
21.2	CAPITAL AUTORISE NON EMIS.....	145
21.3	CAPITAL POTENTIEL	147
21.3.1	<i>Bons de souscription d'actions (BSA)</i>	147
21.3.2	<i>Bons de souscription de part de créateur d'entreprise (BSPCE)</i>	148
21.4	AUTOCONTROLE.....	148
21.5	INFORMATIONS SUR LE CAPITAL DE TOUT MEMBRE DU GROUPE FAISANT L'OBJET D'UNE OPTION D'UN ACCORD CONDITIONNEL OU INCONDITIONNEL PREVOYANT DE LE PLACER SOUS OPTION	149
21.6	NANTISSEMENT	150
21.7	ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS A LA DATE DU PRESENT DOCUMENT D'INFORMATION	150
21.7.1	<i>Objet social (article 2)</i>	150
21.7.2	<i>Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société concernant les membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale (Articles 14 à 17)</i>	150

21.7.3	<i>Droits attachés aux actions (Articles 9 à 13)</i>	150
21.7.4	<i>Assemblées générales d'actionnaires (articles 19 à 27)</i>	152
21.7.5	<i>Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société qui pourraient avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.</i>	155
21.7.6	<i>Modification du capital (article 8)</i>	155
22	CONTRATS IMPORTANTS	156
23	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS	157
24	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	158
25	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	159
	DEUXIEME PARTIE : NOTE D'OPERATION	160
	RESUME DU DOCUMENT D'INFORMATION	161
1.	FACTEURS DE RISQUES LIES A L'OFFRE	169
1.1.	LES ACTIONS DE LA SOCIETE N'ONT JAMAIS ETE NEGOCIEES SUR LE MARCHÉ FINANCIER ET SONT SOUMISES AUX FLUCTUATIONS DE MARCHÉ	170
1.2.	LE COURS DES ACTIONS DE LA SOCIETE EST SUSCEPTIBLE D'ETRE AFFECTE PAR UNE VOLATILITE IMPORTANTE.....	170
1.3.	LA CESSIION D'UN NOMBRE IMPORTANT D' ACTIONS DE LA SOCIETE POURRAIT AVOIR UN IMPACT SIGNIFICATIF SUR LE COURS DE BOURSE DES ACTIONS DE LA SOCIETE.....	171
1.4.	RISQUES LIES A L'INSUFFISANCE DES SOUSCRIPTIONS ET A L'ANNULATION DE L'OFFRE.....	171
1.5.	ABSENCE DE POLITIQUE DE VERSEMENT DE DIVIDENDE A COURT TERME COMPTE TENU DU STADE DE DEVELOPPEMENT DE LA SOCIETE.....	172
1.6.	L'EMISSION FUTURE D'INSTRUMENTS D'INTERESSEMENT DU PERSONNEL EST SUSCEPTIBLE D'ENTRAINER UN RISQUE DE DILUTION	172
2.	INFORMATIONS DE BASE	173
2.1.	FONDS DE ROULEMENT NET	173
2.2.	CAPITAUX PROPRES ET ENDETTEMENT	173
2.3.	INTERET DES PERSONNES PARTICIPANT A L'EMISSION.....	173
2.4.	RAISONS DE L'EMISSION ET UTILISATION PREVUE DU PROFIT NET DE L'OPERATION.....	174
3.	INFORMATIONS SUR LES VALEURS MOBILIERES DEVANT ETRE OFFERTES ET ADMISES A LA NEGOCIATION	175
3.1.	NATURE, CATEGORIE ET DATE DE JOUISSANCE DES ACTIONS OFFERTES ET ADMISES A LA NEGOCIATION	175
3.1.1.	<i>Nature et nombre des titres dont l'inscription aux négociations est demandée</i>	175
3.1.2.	<i>Date de jouissance</i>	175
3.1.3.	<i>Libellé pour les actions</i>	175
3.1.4.	<i>Code ISIN</i>	175
3.1.5.	<i>Mnémonique</i>	175
3.1.6.	<i>LEI</i>	175
3.1.7.	<i>Secteur d'activité</i>	175
3.1.8.	<i>Première cotation et négociation des actions</i>	175
3.2.	DROITE APPLICABLE ET TRIBUNAUX COMPETENTS	176
3.3.	FORME ET MODE D'INSCRIPTION EN COMPTE DES ACTIONS	176
3.4.	DEVISE D'EMISSION	176
3.5.	DROITS ET RESTRICTIONS ATTACHES AUX ACTIONS	176
3.5.1.	<i>Droit à dividendes</i>	177
3.5.2.	<i>Droit de vote</i>	177
3.5.3.	<i>Droit préférentiel de souscription</i>	177
3.5.4.	<i>Droit de participation aux bénéfices de la Société</i>	178
3.5.5.	<i>Droit de participation à tout excédent en cas de liquidation</i>	178

3.5.6. <i>Clauses de rachat ou de conversion</i>	178
3.5.7. <i>Identification des détenteurs de titres</i>	178
3.5.8. <i>Franchissements de seuils</i>	179
3.6. AUTORISATIONS	179
3.6.1. <i>Assemblée générale ayant autorisé l'émission</i>	179
3.6.2. <i>L'Assemblée Générale Extraordinaire de la Société ayant décidé le principe de l'émission</i>	182
3.7. DATE PREVUE D'EMISSION DES ACTIONS NOUVELLES	182
3.8. RESTRICTIONS A LA LIBRE NEGOCIABILITE DES ACTIONS	182
3.9. REGLEMENT FRANÇAISE EN MATIERE D'OFFRES PUBLIQUES	182
3.9.1. <i>Offre publique obligatoire</i>	182
3.9.2. <i>Offre publique de retrait et retrait obligatoire</i>	182
3.10. OFFRE PUBLIQUE D'ACHAT LANCEE PAR DES TIERS SUR LE CAPITAL DE LA SOCIETE DURANT LE DERNIER EXERCISE ET L'EXERCISE EN COURS	183
3.11. REGIME FISCAL DES DIVIDENDES VERSES	183
3.11.1. <i>Actionnaires dont la résidence fiscale est située en France</i>	183
3.11.2. <i>Actionnaires dont la résidence fiscale est située hors en France</i>	187
3.11.3. <i>Régime spécial des plans d'épargne en actions (« PEA »)</i>	189
3.11.4. <i>Droits d'enregistrement</i>	190
4. CONDITIONS DE L'OFFRE	191
4.1. CONDITIONS, STATISTIQUES DE L'OFFRE, CALENDRIER PREVISIONNEL ET MODALITES DE SOUSCRIPTION	191
4.1.1. <i>Conditions de l'offre</i>	191
4.1.2. <i>Montant de l'émission</i>	191
4.1.3. <i>Procédure et période de souscription</i>	192
4.1.4. <i>Révocation de l'offre</i>	195
4.1.5. <i>Réduction des ordres</i>	195
4.1.6. <i>Montant minimum et montant maximum des ordres</i>	195
4.1.7. <i>Révocation des ordres</i>	196
4.1.8. <i>Règlement-livraison des actions</i>	196
4.1.9. <i>Publication des résultats de l'Offre</i>	196
4.1.10. <i>Droits préférentiels de souscription</i>	196
4.2. PLAN DE DISTRIBUTION ET ALLOCATION DES VALEURS MOBILIERES	196
4.2.1. <i>Catégories d'investisseurs potentiels– Pays dans lesquels l'Offre sera ouverte – Restrictions applicables à l'Offre</i>	197
4.2.2. <i>Intention de souscription des principaux actionnaires de la Société ou des membres de ses principaux organes d'administration, de direction ou de surveillance ou de quiconque entendrait prendre une souscription de plus de 5%</i>	199
4.2.3. <i>Informations sur d'éventuelles tranches de pré-allocation</i>	200
4.2.4. <i>Notification aux souscripteurs</i>	200
4.2.5. <i>Clause d'extension</i>	200
4.2.6. <i>Option de Surallocation</i>	200
4.3. FIXATION DU PRIX	201
4.3.1. <i>Méthode de fixation du prix</i>	201
4.3.2. <i>Procédure de publication du Prix de l'Offre et des modifications des paramètres de l'Offre</i>	201
4.3.3. <i>Restrictions ou suppression du droit préférentiel de souscription</i>	203
4.3.4. <i>Disparités de prix</i>	204
4.4. PLACEMENT ET GARANTIE	204
4.4.1. <i>Chef de file – PSI, Teneur de Livre</i>	204
4.4.2. <i>Listing Sponsor et Conseil</i>	204

4.4.3. Service financier et dépositaire	204
4.4.4. Garantie	204
4.4.5. Engagements d'abstention.....	204
4.4.6. Date de règlement-livraison des Actions Offertes	204
5. INSCRIPTION A LA NEGOCIATION ET MODALITES DE NEGOCIATION	205
5.1. INSCRIPTION AUX NEGOTIATIONS	205
5.2. PLACES DE COTATION.....	205
5.3. OFFRES CONCOMITANTS D' ACTIONS	205
5.4. CONTRAT DE LIQUIDITE SUR LES ACTIONS DE LA SOCIETE	205
5.5. STABILISATION	206
6. DETENEURS DE VALEURS MOBILIERES SOUHAITANT LES VENDRE	207
6.1. IDENTIFICATION DES PERSONNES OU ENTITES AYANT L'INTENTION DE VENDRE	207
6.2. NOMBRE ET CATEGORIE DES VALEURS MOBILIERES OFFERTES PAR LES DETENEURS DE VALEURS MOBILIERES SOUHAITANT LES VENDRE.....	207
6.3. ENGAGEMENTS D'ABSTENTION ET DE CONSERVATION DES TITRES	207
6.3.1. Engagement d'abstention.....	207
6.3.2. Engagements de conservation.....	207
7. DEPENSES LIEES A L'OFFRE.....	208
8. DILUTION.....	209
8.1. INCIDENCE DE L'EMISSION SUR LES CAPITAUX PROPRES	209
8.2. INCIDENCE DE L'EMISSION SUR LA SITUATION DE L' ACTIONNAIRE	209
8.3. REPARTITION DU CAPITAL SOCIAL ET DES DROITS DE VOTE	210
8.4. INCIDENCE DE L'OFFRE SUR LA REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE	210
9. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	211
9.1. CONSEILLERS AYANT UN LIEN AVEC L'OPERATION	211
9.2. AUTRES INFORMATIONS VERIFIEES PAR LE COMMISSAIRE AUX COMPTES	211
9.3. RAPPORT D'EXPERT	211
9.4. INFORMATIONS CONTENUES DANS LE DOCUMENT D'INFORMATION PROVENANT D'UNE TIERCE PARTIE.....	211
GLOSSAIRE.....	212
BIBLIOGRAPHIE	214

1ERE PARTIE : DOCUMENT D'INFORMATION

1 PERSONNES RESPONSABLES

1.1 Personnes responsables des informations contenues dans le Document d'information

Monsieur Joël Besse
Président du Conseil d'Administration
199 rue Hélène Boucher,
34170 Castelnau-le-Lez,
Téléphone : + 44 (0) 75 25 966 000
Email : joel@sfthera.com

Monsieur Ignacio Faus
Directeur Général
199 rue Hélène Boucher,
34170 Castelnau-le-Lez,
Téléphone : + 34 626 464 298
Email : ignacio@fthera.com

Monsieur Bruno Lafont
Directeur Général Délégué
199 rue Hélène Boucher,
34170 Castelnau-le-Lez,
Téléphone : +33 (0) 6 03 06 32 66
Email : bruno@sfthera.com

1.2 Attestation du Responsable du Document d'information

« Je déclare que, à ma connaissance, l'information fournie dans le présent Document d'information est juste et que, à ma connaissance, le Document d'information ne fait pas l'objet d'omission substantielle et comprend toute l'information pertinente.»

A Castelnau-le-Lez, le 15 Juin 2021

Bruno Lafont
Directeur Général Délégué

1.3 Responsable de l'information financière

Monsieur Bruno Lafont
Directeur Général Délégué
199 rue Hélène Boucher,
34170 Castelnau-le-Lez,
Téléphone : +33 (0) 6 03 06 32 66
Email : bruno@sfthera.com

2 Contrôleur légal des comptes

2.1 Commissaire aux comptes titulaire

Commissaire aux comptes titulaire

Institut Fiduciaire d'Expertise Comptable (IFEC), société anonyme, dont le siège social est 82 bis Rue de PARIS, 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de NANTERRE sous le numéro 622 022 424.

Date de début du premier mandat : nomination lors de l'assemblée générale ordinaire du 6 mai 2021

Durée du mandat : 6 exercices à compter des comptes clos de 31 décembre 2021

Date d'expiration du mandat : à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2026.

2.2 Contrôleurs légaux ayant démissionné ou ayant été écartés durant la période couverte par les informations financières historiques

Néant.

3 Informations financières sélectionnées

3.1 Informations financières historiques

Les informations financières sélectionnées présentées dans le présent chapitre 3 sont issues des comptes annuels de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2020 et 2019. Ces informations financières figurent respectivement aux paragraphes 20.1 et 20.2 du présent Document d'information. Elles sont établies en normes françaises.

Ces informations financières doivent être lues en parallèle avec (i) l'examen du résultat et de la situation financière de la Société présenté au chapitre 9 du présent Document d'information et (ii) l'examen de la trésorerie et des capitaux de la Société présenté au chapitre 10 du présent Document d'information.

3.2 Comptes sociaux annuels

3.2.1 Bilan annuel

En €	31/12/2020	31/12/2019	31/12/2018
Actif Immobilisé	108 946	118 755	154 539
<i>Immobilisations incorporelles</i>	108 946	118 728	154 073
<i>Immobilisations corporelles</i>	-	27	466
Actif circulant	467 692	348 236	111 343
<i>Créances clients et comptes rattachés</i>	-	-	-
<i>Autres créances</i>	156 160	123 303	41 392
<i>Trésorerie</i>	310 201	224 933	69 951
<i>Charges constatées d'avance</i>	1 331	-	-
Total Actif	576 638	466 991	265 881

En €	31/12/2020	31/12/2019	31/12/2018
Capitaux propres	150 025	411 525	77 092
<i>Capital Social</i>	391 877	391 877	192 329
<i>Primes liées au capital</i>	1 852 422	1 852 422	1 449 576
<i>Réserves</i>	-1 832 774	-1 564 813	-1 467 902
<i>Résultat</i>	-261 500	-267 961	-96 911
Autres fonds propres	252 000	-	117 500
<i>Avances conditionnées</i>	252 000	-	117 500
Dettes	174 613	55 465	71 289
<i>Dettes financières</i>	85 000	-	50 000
<i>Dettes fournisseurs et comptes rattachés</i>	45 528	32 736	20 237
<i>Dettes fiscales et sociales</i>	39 169	12 324	1 052
<i>Autres dettes</i>	4 916	10 405	-
Total du Passif	576 638	466 991	265 881

3.2.2 Compte de résultat

En €	2020	2019
------	------	------

	12 mois	12 mois
Produits d'exploitation	3	17
<i>dont Chiffre d'affaires net</i>	-	-
<i>dont Autres produits</i>	3	17
Charges d'exploitation	318 031	347 312
<i>Achats de matières et autres approvisionnements</i>	7 844	10 043
<i>Autres achats et charges externes</i>	161 513	243 829
<i>Impôts, taxes et versements assimilés</i>	984	176
<i>Salaires et traitements</i>	74 098	37 902
<i>Charges sociales du personnel</i>	31 283	11 588
<i>Dotations aux amortissements sur immobilisations</i>	41 957	43 688
<i>Autres charges</i>	352	86
Résultat d'exploitation	-318 028	-347 296
Produits financiers	-	-
Charges financières	-	-376
Produits exceptionnels	4 984	-
Impôts sur les sociétés	51 544	79 711
Résultat net	-261 500	-267 961

4 FACTEURS DE RISQUES

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent Document d'information, y compris les facteurs décrits dans le présent chapitre, avant de décider d'acquiescer ou de souscrire des actions de la Société. Dans le cadre de la préparation du présent Document d'information, la Société a procédé à une revue des risques qu'elle estime, à la date du présent Document d'information, comme étant susceptibles d'avoir, s'ils se réalisaient, un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses perspectives, ses résultats ou son développement.

L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que la liste des risques présentée au présent Chapitre 4 n'est pas exhaustive et que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date du présent Document d'information, comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement, peuvent exister ou pourraient survenir.

La nouvelle présentation des facteurs de risques se concentre exclusivement sur des risques considérés spécifiques à NFL Biosciences et significatifs au regard de l'état d'avancement actuel de l'activité.

L'importance des risques a été appréciée en fonction de :

- La probabilité d'occurrence (Faible : * ; Moyen : ** et Elevé : ***)
 - L'impact estimé (Faible : * ; Moyen : ** et Elevé : ***)
 - Du degré de criticité nette (probabilité d'occurrence x impact potentiel) déterminé après prise en compte des mesures mises en œuvre par la Société et visant à gérer ces risques (Faible : * ; Moyen : ** et Elevé : ***)
- et a été complétée de la tendance (A la hausse : □ ; en baisse : □ ou inchangée : □).

Intitulé du risque	Probabilité d'occurrence	Impact du risque	Degré de criticité nette	Tendance
4.1 Risques stratégiques				
4.1.1 Risque de liquidité	**	***	***	↔
4.1.2 Risque de dépendance vis-à-vis des programmes en développement Risques liés au développement par la Société de produits nécessitant des études coûteuses et très réglementées, dont le nombre, les délais de réalisation et l'issue sont incertains et qui constituent des préalables à toute autorisation de mise sur le marché (AMM)	***	**	***	↔
4.1.3 Risques liés aux approches thérapeutiques retenues par la Société	**	*	*	↔
4.1.4 Risques liés à la recherche et à la conclusion d'accords de collaboration ou de licence pour le développement et la commercialisation de ses candidats médicaments	*	*	*	↔
4.1.5 Risques liés à la recherche et à la conclusion d'accords de collaboration ou de licence pour le développement et la commercialisation de ses candidats médicaments	*	**	*	↔
4.1.6 Risques liés aux pertes historiques et aux pertes prévisionnelles	**	***	**	↔
4.1.7 Risques liés à l'environnement concurrentiel	*	*	*	↔
4.1.8 Risques liés à une protection incertaine des brevets et autres droits de propriété intellectuelle	*	**	*	↔
4.1.9 Risques liés à l'absence de réussite commerciale des produits.	**	**	*	↔
4.1.10 Risques liés à la crise sanitaire et économique générée par le Covid-19	*	*	*	↘
4.2 Risques opérationnels				
4.2.1 Risques liés à la dépendance vis-à-vis d'hommes clés	**	**	**	↘
4.2.2 Risques de défaut de sous-traitance (et notamment ceux liés à l'externalisation des études cliniques et de la fabrication des produits)	*	*	*	↔
4.2.3 Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité en particulier en matière de responsabilité du fait des produits	*	*	*	↔
4.2.4 Risques de pénurie de matières premières et des matières clés nécessaires à ses activités	*	*	*	↔
4.3 Risques réglementaires				
4.3.1 Risques liés à l'environnement réglementaire	**	**	**	↔
4.3.2 Risques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)	**	**	**	↔
4.3.3 Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments	**	**	**	↔
4.4 Risques liés aux ressources humaines				
4.4.1 Risques liés à la nécessité de conserver, d'attirer et de retenir le personnel clé et les conseillers scientifiques	*	*	*	↔
4.5 Risques financiers				
4.5.1 Risque de taux	*	*	*	↔
4.5.2 Engagements hors bilan	*	*	*	↔
4.5.3 Risque pays	*	*	*	↔
4.5.4 Risque sur actions	*	*	*	↔
4.5.5 Risque de dilution	**	**	**	↔
4.5.6 Risques liés à l'accès aux subventions publiques et au crédit d'impôt recherche	*	**	**	↔
4.6 Assurances et couverture des risques				
4.6.1 Assurances et couverture des risques	*	*	*	↔

4.1 Risques stratégiques

Les principaux risques stratégiques sont les suivants :

4.1.1 Risque de liquidité

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et, compte tenu de l'augmentation de capital de 598 k€ réalisée au cours de l'année 2019 et de l'avance en compte courant réalisée en avril 2021 pour un montant de 160 k€, elle a considéré que sa trésorerie disponible à la date d'enregistrement du présent Document d'information devrait lui permettre de financer ses dépenses d'exploitation courante des 12 prochains mois sans réaliser de nouvelles levées de fonds, hors études cliniques, l'un des buts de l'introduction en bourse.

La Société a pour objectif de débiter à court terme une étude de Phase II/III nécessitant des ressources significatives. Elle ne dispose pas à ce jour de moyens suffisants pour réaliser cette étude de Phase II/III dans son intégralité et envisage ainsi de se financer auprès des marchés financiers.

La Société entend par ailleurs continuer à bénéficier des aides publiques existantes, du type Crédit d'Impôt Recherche (plus de 600k€ perçus par la Société depuis sa création), en France ainsi qu'en Australie, où son étude de Phase II/III devrait se dérouler en tout ou partie.

Les capitaux propres et l'avance en compte courant d'avril 2021 constituent la quasi-totalité des ressources de la Société, le recours à l'endettement bancaire étant limité par sa situation structurellement déficitaire.

La Société n'a à ce jour pas eu recours à l'emprunt bancaire de façon substantielle, mis à part un Prêt Garanti par l'Etat (PGE) auprès de la Société Générale pour un montant de 85.000 euros dans le cadre de la crise du Covid-19, et entend se financer pour l'essentiel par émission d'actions nouvelles jusqu'à ce que les conditions de rentabilité permettent le financement par la dette.

Dans ces conditions, la Société estime ne pas être exposée à des risques de liquidité résultant de l'éventuelle mise en œuvre de clauses de remboursement anticipé d'emprunts bancaires.

Afin de couvrir les besoins de financement, l'Assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 19 mai 2021 a délégué au Conseil d'administration de NFL Biosciences SA tous pouvoirs pour initier une augmentation de capital avec introduction en bourse des actions de la Société sur le marché Euronext Growth Paris. Les capitaux levés dans ce cadre devront permettre à la Société de poursuivre ses activités.

Il est précisé qu'en cas de non réalisation de cette levée de fonds, la Société dispose parmi les options possibles de la capacité de différer le lancement de l'étude de Phase II/III et ainsi de financer ses dépenses d'exploitation courante des 12 prochains mois sans réaliser de nouvelles levées de fonds, hors études cliniques, l'un des buts de l'introduction en bourse.

Un litige partiel est en cours avec la Direction Départementale des Finances Publiques de l'Hérault pour la réclamation de la part de la Société du Crédit Impôt Recherche au titre de l'année 2019 pour un montant de 80 k€, partiellement accepté à hauteur de 36 k€. Si, dans le cadre de ce litige, la société n'obtenait gain de cause à hauteur de ses demandes, il y aurait un risque de liquidité faible pour la Société étant donné le montant.

4.1.2 Risque de dépendance vis-à-vis des programmes en développement

Le développement d'un produit thérapeutique exige des investissements significatifs en temps et en ressources financières ainsi que l'implication d'un personnel qualifié. Le futur succès de la Société et sa capacité à générer des revenus à long terme dépendront de la réussite du développement ainsi que du succès commercial de ses produits et notamment de la survenance de nombreux facteurs, tels que :

- l'atteinte d'un des critères principaux réglementaires de la Phase II/III d'une manière statistiquement significative pour le programme de développement de NFL-101 pour le traitement de l'addiction au tabac, sous réserve des financements reçus ;
- la mise en place de partenariats et/ou d'accords de licence ;
- la réussite d'une ou plusieurs études confirmatoires à l'étude ci-dessus ;
- l'autorisation de mise sur le marché (« AMM ») accordée par les autorités réglementaires ;
- l'acceptation des produits de la Société par la communauté médicale, les prescripteurs de soins et les tiers payants (tels que les systèmes de sécurité sociale) ;
- leur succès commercial ; et
- le succès du développement d'autres candidats médicaments botaniques que la société a l'objectif d'initier, dont le NFL-201,

Il est précisé que la Société cherche à constituer un pipeline de produits en développement afin de réduire l'impact d'un éventuel échec dans le développement de NFL-101 actuellement en Phase II/III.

4.1.3 Risques liés au développement par la Société de produits nécessitant des études coûteuses et réglementées, dont le nombre, les délais de réalisation et l'issue sont incertains et qui constituent des préalables à toute autorisation de mise sur le marché (AMM)

La Société mène, seule ou dans le cadre de partenariats, des programmes de formulation, de recherche et d'études précliniques et cliniques ayant comme objectif principal la mise sur le marché de produits thérapeutiques permettant un traitement efficace et efficient dans le temps de certaines pathologies liées aux dépendances, addictions et en général maladies du système nerveux central.

Le modèle économique actuel de la Société prévoit une intention de mener par elle-même son produit principal (NFL-101) jusqu'à l'approbation aux Etats-Unis et en Europe (attendues avant la fin 2026), avant d'octroyer des licences à des sociétés pharmaceutiques de taille moyenne ou grande très bien implantées, donc capables de faire monter les ventes de NFL-101 à leur maximum le plus rapidement. Des licences pourront être cédées plus en amont pour des pays importants mais requérant une expertise spécifique tels que l'Inde, La Chine, le Japon. Une non-obtention d'une AMM par l'un des partenaires, ou des délais significatifs pour une telle autorisation, auraient un impact négatif sur les revenus futurs de la Société.

Le développement d'un produit thérapeutique relève d'un processus réglementaire long, complexe, particulièrement contraignant et onéreux, structuré en plusieurs Phases successives. Chacune peut conduire à un échec ou un retard du fait par exemple de la difficulté à recruter et retenir des patients ou de la nécessité de mise en œuvre de travaux complémentaires, et est susceptible de remettre en cause

l'obtention de l'AMM nécessaire à la commercialisation du produit final, ou à l'obtenir mais dans des délais et à des coûts bien supérieurs à ceux anticipés.

Certaines autorités de santé – et en particulier l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé («ANSM») pour la France, l'Agence Européenne du Médicament («EMA») pour l'Europe et la *Food and Drug Administration* («FDA») pour les États-Unis – ont imposé des exigences de plus en plus contraignantes concernant le volume des données requises dans la démonstration de l'efficacité et la sécurité d'un produit thérapeutique. Ces exigences pourraient réduire le nombre de produits répondant aux critères d'octroi d'une « New Drug Application » ou d'une AMM (définis ensemble comme « AMM ») et par suite le nombre de produits autorisés à être commercialisés. Par ailleurs et en tout état de cause, les réglementations sont susceptibles d'évoluer dans un sens qui pourrait accroître les obligations auxquelles doit se conformer la Société ou la soumettre à un environnement réglementaire plus contraignant.

L'obtention d'une AMM dépend donc de plusieurs facteurs, dont certains ne sont pas uniquement du ressort de la Société ou de ses partenaires ayant fait la demande d'obtention, tels que: la capacité de la Société ou de ses partenaires à poursuivre le développement de ses produits thérapeutiques tout au long du processus réglementaire, à mener à bien les essais cliniques et précliniques requis, dans les délais impartis ou finançables, sur une population suffisamment importante et avec des moyens humains, techniques et financiers suffisants et sans la survenance d'effets indésirables liés à la mauvaise utilisation des produits ou à une réaction imprévue sur un patient recruté.

L'obtention d'une AMM dépend également de la capacité de la Société et de ses partenaires à respecter les Bonnes Pratiques Cliniques et Bonnes Pratiques de Laboratoires. De plus, l'obtention d'une AMM dans un pays donné ou une zone géographique donnée ne conduit par ailleurs ni systématiquement ni immédiatement à l'obtention d'une AMM dans d'autres pays.

Les incertitudes liées à ces contraintes font peser sur la Société des risques significatifs à la fois en termes :

- De poursuite ou non du développement de chaque produit ;
- De besoin et de l'obtention de financement complémentaires en cas de difficultés au cours de l'une des Phases du processus réglementaire de chacun des produits ; et
- D'incertitudes quant au calendrier d'obtention d'autorisation de mise sur le marché dans le ou les pays concernés par la demande d'AMM. Cela aura pour conséquence d'empêcher la Société et/ou son partenaire de commercialiser chaque produit thérapeutique objet du programme dans le ou les pays régis par l'autorité compétente en cas de refus ou avec retard en cas de processus plus long que prévu. La survenance de l'une ou l'autre de ces hypothèses pour chacun des produits, impacterait significativement les objectifs commerciaux.

La Société estime l'impact de ce risque comme très significatif à travers à la fois la perte :

- Des coûts de développement engagés sur le produit concerné par la demande d'AMM concernée, voire l'ensemble des coûts de développement engagés par la Société si sa technologie devait être remise en cause ;
- De la valeur de marché de chaque produit concerné par le refus d'AMM ou de son décalage dans le temps et de la valeur de la propriété intellectuelle qui y est attachée ; et

- Une incapacité à commercialiser le produit à grande échelle si le(s) produits(s) n'obtenai(en)t pas toutes les AMM nécessaires aux marchés géographiques envisagés par la Société et/ou son (ses) partenaire(s).

4.1.4 Risques liés aux approches thérapeutiques retenues par la Société

NFL Biosciences développe en Phase II/III un extrait aqueux de feuilles de tabac pour la préparation d'un médicament sous forme d'une solution dans de l'eau stérile pour injection, pour une administration par voie sous cutanée, pour le traitement de la dépendance tabagique.

Les extraits allergéniques de feuilles de tabac ont été utilisés hors prescription comme aide au sevrage tabagique par le Docteur Nicolas sur plus de 10,000 patients et ce pendant une période de plus de 10 ans, de 1992 à 2004. Le laboratoire Stallergènes qui les commercialisait depuis les années 80 et jusqu'en 2004 n'a remonté aucun retour de pharmacovigilance comme l'a attesté le 4 mai 2010 le Pharmacien Responsable de Stallergènes : « .Je soussigné, Laurent ARTAUD, Pharmacien de STALLERGENES SA, situé 6 rue Alexis de Tocqueville, 92183 ANTONY Cedex, atteste que, dans le cadre de son système de pharmacovigilance, STALLERGENES n'a pas enregistré de cas d'effets secondaires concernant l'extrait de tabac. ». Il convient ici de préciser que les extraits allergéniques de feuilles de tabac ne sont plus fabriqués et commercialisés depuis 2004 (voir partie 5.1.5 Historique de la Société).

NFL-101 est une forme purifiée d'un extrait allergénique de feuilles de tabac. Des études précliniques BPL ont démontré sa non-génotoxicité, sa non-mutagénicité et son absence de toxicité lors d'administrations répétées sur animal. NFL-101 a aussi été testé sur 24 fumeurs lors d'une étude de Phase I à l'Institut du Cancer de Montpellier sans que des signes de toxicité ne soient identifiés.

En pratique, le candidat médicament en développement clinique NFL-101 ne semble donc pas présenter de risque spécifique en particulier pour les patients mais dans le cadre de l'étude de Phase II/III devant être conduite sur 318 patients, ainsi que dans le cadre d'études de confirmation ou autre études conduites par des partenaires, des toxicités pourraient alors apparaître, remettant en cause ou non la vitesse d'exécution des essais cliniques voir la poursuite des programmes, même si la Société estime que la probabilité en est faible compte tenu des résultats passés.

4.1.5 Risques liés à la recherche et à la conclusion d'accords de collaboration ou de licence pour le développement et la commercialisation de ses candidats médicaments

Afin de développer et de commercialiser des produits, la Société cherchera à conclure des accords de collaboration et de licence avec des sociétés pharmaceutiques pouvant l'assister dans le développement des médicaments et son financement. Au jour du présent Document d'information, la Société n'a conclu aucun accord de licence avec des laboratoires pharmaceutiques.

La Société pourrait ne pas trouver de partenaires ou ne pas trouver les bons partenaires pour développer ses produits. Si elle trouve ces partenaires, ils pourraient décider de se retirer des accords. La Société pourrait également ne pas réussir à conclure de nouveaux accords sur ses autres médicaments. De plus, ses accords de collaboration et de licence futurs pourraient ne pas porter leurs fruits.

Si la Société était dans l'incapacité de maintenir en vigueur ses accords de collaboration existants ou de conclure de nouveaux accords, elle pourrait être amenée à étudier des conditions de développement alternatives, y compris abandonner ou céder intégralement certains programmes, ce qui pourrait freiner voire limiter sa croissance.

La Société ne pourra que partiellement contrôler l'importance et le calendrier des ressources que ses partenaires existants ou futurs consacreront au développement, à la fabrication et à la commercialisation de ses produits, et ce dans le cadre des clauses des contrats de collaboration et de licence. Ces partenaires pourraient ne pas remplir leurs obligations comme la Société l'anticipe. C'est pourquoi elle pourrait être confrontée à des retards significatifs ou ne pas réussir à introduire ses produits sur certains marchés.

Par ailleurs, bien qu'elle cherche à inclure des clauses de non-concurrence dans ses accords de collaboration et de licence, ces restrictions pourraient ne pas offrir à la Société une protection suffisante. Ses partenaires pourraient poursuivre des technologies alternatives et concurrentielles, seuls ou en collaboration avec d'autres et nécessiter l'engagement de poursuites judiciaires aux coûts élevés et aux conclusions incertaines

Pour mener à bien certaines tâches dans le cadre du développement de ses produits, la Société s'appuie sur un réseau d'experts scientifiques intervenant comme consultants externes, y compris des chercheurs rattachés à des institutions académiques. Pour construire et maintenir un tel réseau à des conditions acceptables, elle est confrontée à une concurrence. Ces collaborateurs extérieurs peuvent mettre fin à leurs engagements unilatéralement. La Société n'exerce qu'un contrôle limité sur leurs activités. Cependant, certains de ces consultants externes sont également administrateurs de la Société, renforçant ainsi leur motivation au succès de l'approche thérapeutique et de la réalisation des objectifs de la Société.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société. Afin de limiter les risques liés à ses partenariats actuels et futurs, les stratégies de partenariat, de croissance et d'acquisition de nouveaux candidats sont maintenues.

4.1.6 Risques liés aux pertes historiques et aux pertes prévisionnelles

Depuis le début de ses activités, la Société a enregistré des pertes opérationnelles. Au 31 décembre 2020, les pertes nettes cumulées s'élevaient à 1.812.509 € y compris une perte nette de 283.729 € au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2020. Ces pertes résultent principalement des investissements dans les programmes de recherche et développement et l'absence de revenus significatifs.

La Société prévoit le maintien de pertes opérationnelles au cours des prochaines années, en relation avec ses activités de développement, et en particulier du fait de la poursuite de ses investissements dans le développement de ses médicaments.

A la date du présent Document d'information, aucun des produits de la Société ou produits issus de la technologie de la Société n'a été mis sur le marché et n'a donc généré de chiffre d'affaires. La capacité de la Société à générer du profit viendra de sa capacité à valider la Phase II/III de NFL-101, à développer un ou plusieurs autres candidats médicaments botaniques, à nouer des partenariats avec des firmes pharmaceutiques et à obtenir elle-même et à travers ces partenaires des AMM au plan international, afin de commercialiser avec succès ses produits. A la date du présent Document d'information, la Société prévoit que ses principales sources de revenus pour les trois prochaines années seront :

- les versements effectués par des futurs partenaires au titre de certains contrats (collaborations, options de licence et licences) ; et
- les subventions publiques et remboursements de crédits d'impôt.

La Société ne peut garantir qu'elle génèrera dans un avenir proche des revenus provenant de la vente de produits ou de redevances, permettant d'atteindre la rentabilité. L'interruption de l'une de ces sources de revenus pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement. Ceci aurait un impact significatif sur l'activité, les résultats, la situation financière et le développement de la Société.

Afin d'y faire face, la Société pourrait alors signer des accords de partenariat plus en amont en fonction du développement, des résultats et des perspectives de ses différents projets, et elle a déjà débuté des négociations pour le marché Indien.

4.1.7 Risques liés à l'environnement concurrentiel

Le marché pharmaceutique se caractérise par l'évolution constante des technologies, la prédominance de produits protégés par des droits de propriété intellectuelle et une concurrence intense dans certaines aires thérapeutiques. De nombreuses structures, laboratoires pharmaceutiques, sociétés de biotechnologie, institutions académiques et autres organismes de recherche, sont activement engagés dans la découverte, la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments, dont des produits en lien avec le sevrage tabagique, les dépendances, les addictions, et en général les maladies du système nerveux central. La société estime que son approche consistant à développer des candidats médicaments botaniques en conduisant des essais cliniques probants et non pas des molécules chimiques est originale et conforme aux attentes de nombreux patients mais cette assertion pourrait être remise en cause et une compétition plus intense apparaître.

Enfin, la Société ne peut garantir que ses produits :

- obtiennent les autorisations réglementaires ou soient mis sur le marché plus rapidement que ceux de ses concurrents ;
- restent concurrentiels face à d'autres produits développés par ses concurrents et qui s'avèreraient plus sûrs, plus efficaces ou moins coûteux à produire et commercialiser;
- soient un succès commercial ; ou
- ne soient pas rendus obsolètes ou non rentables par les progrès technologiques ou d'autres thérapies développées par des concurrents.

De tels évènements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, es résultats et le développement de la Société. Cependant, les domaines thérapeutiques concernés par les produits en développement par la Société sont des marchés majeurs de la Pharmacie, que la Société considère comme dépourvus à ce jour de traitements véritablement efficaces à long terme.

Par ailleurs, la stratégie de la Société passe par la conclusion de partenariats avec d'autres entités, notamment des laboratoires pharmaceutiques de taille moyenne ou grande, pour le développement, l'enregistrement et la commercialisation de son produit thérapeutique NFL-101 et des autres produits que la société compte être amenée à développer, ceci dans la plupart des zones géographiques. Il existe également une pression concurrentielle pour la conclusion de tels partenariats et un nombre limité de

laboratoires de taille moyenne ou grande impliqués dans les traitements des dépendances et addictions ou qui voudraient s'y impliquer.

La Société estime cependant que le risque concurrentiel est modéré pour son activité, en particulier compte tenu de l'offre de pharmacothérapies existante ou en développement et qu'elle pourrait avoir la possibilité, sur les marchés financiers ou grâce à des financements publics, de lever les fonds nécessaires pour mener les études cliniques confirmatoires nécessaires pour l'approbation de NFL-101 en Europe et aux États-Unis, sous réserve du bon déroulement de l'étude de Phase II/III, et ceci compte tenu du coût comparativement modéré des études cliniques dans l'indication du sevrage tabagique. La problématique concurrentielle est donc intégrée dans les choix de développement de la Société.

4.1.8 Risques liés à une protection incertaine des brevets et autres droits de propriété intellectuelle

Il est important pour la réussite de l'activité de la Société, que celle-ci et ses concessionnaires de licences, soient en mesure d'obtenir, de maintenir et de faire respecter ses brevets et ses droits de propriété intellectuelle en Europe, aux États-Unis et dans d'autres pays. Il ne peut être exclu que :

- les brevets accordés à elle-même ou à ses licenciés soient contestés, réputés non valables, ou que la Société ne puisse pas les faire respecter ;
- l'étendue de la protection conférée par un brevet soit insuffisante pour protéger la Société de ses concurrents ; ou
- des tiers revendiquent des droits sur des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle que la Société détient en propre.

La Société se doit de maintenir un haut niveau de veille perpétuelle pour anticiper l'apparition de tout droit ou brevet pouvant avoir un impact négatif sur la Société et son environnement.

La délivrance d'un brevet ne garantit pas sa validité ou son applicabilité et des tiers peuvent mettre en doute ces deux aspects. La délivrance et l'applicabilité d'un brevet dans le domaine des biotechnologies sont hautement incertaines et soulèvent des questions juridiques et scientifiques complexes. Jusqu'ici, aucune politique uniforme n'a émergé au niveau mondial en termes de contenu des brevets octroyés dans le domaine des biotechnologies et d'étendue des revendications autorisées. Une action en justice pourrait s'avérer nécessaire pour faire respecter les droits de propriété intellectuelle de la Société, protéger ses secrets commerciaux ou déterminer la validité et l'étendue de ses droits de propriété intellectuelle. Tout litige pourrait entraîner des dépenses considérables, réduire ses bénéfices et ne pas lui apporter la protection recherchée. Les concurrents pourraient contester avec succès les brevets de la Société, qu'ils aient été délivrés ou licenciés, devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures, ce qui pourrait avoir pour conséquence de réduire l'étendue de ses brevets. De plus, ces brevets pourraient être contrefaits ou contournés avec succès grâce à des innovations.

La survenance de l'un de ces éléments concernant l'un de ses brevets ou droits de propriété intellectuelle pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société. Ces risques sont d'autant plus élevés pour la Société compte tenu de ses capacités financières et humaines limitées. Afin de limiter ce risque, le processus de gestion des brevets et des droits de la Société a été structuré et organisé. Il est présenté au chapitre 11 du présent Document d'information.

4.1.9 Risque d'espionnage industriel / attaques informatiques.

Compte tenu de son activité innovante, de ses projets de recherche et développement avancés qui sont susceptibles de lui conférer un avantage concurrentiel sur ses marchés, la Société est exposée à un risque d'espionnage industriel. Une divulgation ou un vol du contenu de ses recherches scientifiques déposséderait la Société de sources de revenus potentiels et de son avance technologique, ce qui pourrait permettre à des concurrents de lancer des produits similaires. Une telle situation, si elle se produisait, serait susceptible d'avoir un impact défavorable sur la Société, ses perspectives, son activité, sa situation financière et/ou son développement.

4.1.10 Risques liés à l'absence de réussite commerciale des produits.

Si les produits issus des technologies développées par la Société bénéficient d'une AMM permettant leur commercialisation, il pourrait lui falloir du temps, à travers ses partenaires licenciés, pour gagner l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers payants. Le degré d'acceptation du marché dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- de la perception du bénéfice thérapeutique du produit par les prescripteurs ;
- des développements cliniques effectués après l'AMM ;
- de la survenance d'effets indésirables postérieurs à l'AMM ;
- de l'existence d'options thérapeutiques alternatives ;
- de la facilité d'utilisation du produit, liée notamment au mode d'administration ;
- du coût du traitement ;
- des politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers ;
- de la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication scientifique ; et
- du soutien d'experts reconnus.

Une mauvaise pénétration du marché, résultant de l'un ou plusieurs de ces facteurs, pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

Ce risque ne se présentera cependant que lorsque les produits de la Société seront enregistrés et commercialisés ou proches de la commercialisation.

4.1.11 Risques liés à la crise sanitaire et économique générée par le Covid-19.

Une situation pandémique, comme celle du coronavirus ou Covid-19 qui touche de nombreux pays depuis décembre 2019, est susceptible de perturber l'activité de la Société. Elle peut notamment avoir un effet négatif important sur ses opérations propres ou celles menées avec des partenaires, y compris sur les études cliniques en cours et par conséquent, sur le calendrier anticipé relatif au développement du portefeuille de produits, sur sa situation financière ou sur ses perspectives.

En effet, les risques supportés par la Société concernent à la fois ceux sous son contrôle et ceux dont elle n'a pas la maîtrise, parmi lesquels la gestion de l'impact Covid-19 chez ses principaux partenaires ou encore chez différents acteurs de son environnement comme par exemple, les autorités de santé.

La pandémie pourrait notamment confronter la Société aux principaux risques suivants :

- Du retard dans les études cliniques à mener pour le NFL-101, du fait :

- De l'incapacité des partenaires à mener les études en cours dans le calendrier prévu compte tenu des contraintes de réorganisation du monde hospitalier ; ce risque s'est déjà matérialisé en mars 2020 quand la Société a dû, suite aux confinements décrétés par la puissance publique, chez Eurofins Optimed à Grenoble, interrompre son étude clinique (selon le protocole approuvé par l'ANSM à l'époque) après seulement quatre patients recrutés, et quand en octobre 2020 elle a dû faire de même alors qu'un second confinement était décrété en France et qu'aucun nouveau patient n'avait pu être recruté ;
 - De délais plus importants dans la gestion des aspects réglementaires et les interactions avec les autorités de santé du fait des contraintes organisationnelles ;
 - D'un manque de disponibilité des matières premières compte tenu des contraintes liées à l'approvisionnement ou à l'organisation de la production au sein des fournisseurs ;
- L'indisponibilité plus ou moins prolongée de collaborateurs clés pour des raisons sanitaires.

Dans ce contexte, la Société avait démarré une étude clinique en France en Janvier 2020 laquelle avait dû être interrompu en mars 2020. Cette étude n'a pu reprendre à cause du deuxième confinement. En octobre 2020 la Société a pris diverses mesures de prévention des risques qu'elle peut gérer, comme par exemple la relocalisation de son étude clinique de Phase II/III en Australie, pays relativement épargné par l'épidémie de Covid-19 , et qui de plus offre un crédit d'impôt recherche (R&D Tax Incentive) à hauteur de 43.5%. Le démarrage de l'étude en Australie est prévu après l'introduction en bourse à savoir en juillet 2021.

4.2 Risques opérationnels

Outre les risques liés au retard et arrêt du développement de ses produits thérapeutiques, décrits ci-dessus, les principaux risques opérationnels sont les suivants :

4.2.1 Risques liés à la dépendance vis-à-vis d'hommes clés

Compte tenu de son stade de développement et du caractère innovant de ses produits, la Société pourrait perdre des collaborateurs clés et ne pas être en mesure d'attirer de nouvelles personnes qualifiées. Le succès de la Société dépend en particulier de l'implication de son dirigeant, Monsieur Bruno Lafont, Fondateur et Directeur Général Délégué, ainsi que de l'ensemble de ses consultants et administrateurs. La Société a l'intention de conclure une assurance dite « homme clé » (police d'assurance invalidité permanente/décès) sur les personnes de son Directeur Général et de son Directeur Général Délégué une fois l'introduction en bourse accomplie, mais une telle assurance n'est pas conclue à ce jour. La perte des compétences des collaborateurs clés de la Société pourrait altérer sa capacité à atteindre ses objectifs.

La Société a mis en place dans ses contrats de travail ou contrats de consulting des dispositifs spécifiques à son activité et conformes à la législation en droit du travail et des contrats tels que des clauses de non-concurrence, de non-débauchage, de transfert de la propriété intellectuelle et de confidentialité. Les clauses de non-concurrence, pour la majorité des contrats, sont destinées à limiter le risque de départ immédiat chez un concurrent, même si en pratique leur mise en application est souvent difficile.

L'incapacité de la Société à attirer et retenir l'ensemble de ces personnes clés pourrait l'empêcher d'atteindre ses objectifs et ainsi avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses résultats, son développement et ses perspectives.

Néanmoins, ce risque de dépendance a été réduit tout au long de la vie de la société par des systèmes de partage de connaissance et d'informations qui permettent à ce jour substituer chacun des collaborateurs sans une perte très significative. La Société a l'intention de recruter en 2021 un Directeur Financier ainsi que trois ou quatre autres collaborateurs : (i) un chef de projet pour le suivi de processus de fabrication des extraits botaniques en développement aux normes pharmaceutiques internationales, (ii) un ou deux Attaché(s) de Recherche Clinique en Australie, (iii) et un Chef de Projet pour le suivi des études cliniques.

4.2.2 Risques de défaut de sous-traitance (et notamment ceux liés à l'externalisation des études cliniques et de la fabrication des produits pharmaceutiques)

La Société recourt essentiellement à la sous-traitance dans le cadre de son activité. Elle est donc dépendante de ces sous-traitants en particulier pour la production de lots précliniques et cliniques de ses candidats médicaments en développement, et le sera pour la fabrication à grande échelle (millions de doses par an) de futurs lots commerciaux sauf si elle prenait la décision de produire elle-même ces lots à destination de certains marchés, et elle le sera pour la commercialisation de ses produits un fois les AMMs délivrées, sauf si elle prenait la décision de commercialiser en direct dans certains territoires, ce qui est improbable compte tenu de la nature de « marché de masse » du sevrage tabagique en particulier. Dans le cadre de ses essais cliniques, la Société dépend de la qualité d'exécution de leur mission par des Contract Research Organizations indépendantes, telles Eurofins Optimed en France et InClin en Australie, et, même si la Société a l'intention de mettre en place un logiciel de suivi analytique de l'activité quotidienne de ces sous-traitants, les CROs souvent n'exécutent pas leurs missions dans les délais impartis. La Société dépend donc de tiers pour la fabrication et le test de ses produits, et ultérieurement en dépendra pour leur commercialisation. La durée de ses contrats est la même que celle prévue pour l'étude de Phase II / III et donc jusqu'à mi 2023.

La Société pourrait être mise en difficulté pour conclure ou renouveler, à des conditions commerciales équilibrées, ces accords de sous-traitance. Si tel était le cas, la Société pourrait ne pas être capable de produire, développer et commercialiser ses produits avec succès.

De plus, la dépendance vis-à-vis de fabricants et de sociétés de service tierces pose des risques supplémentaires auxquels la Société ne serait pas confrontée si elle était capable de produire elle-même ses produits ou de conduire elle-même ses essais cliniques ou commercialiser ses produits après les AMMs obtenues, savoir :

- le non-respect par ces tiers des normes réglementaires et de contrôle qualité ;
- la violation par eux des accords conclus; et
- la rupture ou le non-renouvellement de ces accords pour des raisons échappant au contrôle de la Société.

Si des produits ou services, fabriqués ou rendus par des fournisseurs tiers s'avéraient non conformes aux normes réglementaires, des sanctions pourraient être imposées à la Société. Ces sanctions pourraient inclure des amendes, des injonctions, des pénalités civiles, le refus des instances réglementaires d'accorder l'AMM de ses produits, des retards, la suspension ou le retrait des autorisations, des révocations de licence, la saisie ou le rappel de ses produits, des restrictions opérationnelles et des poursuites pénales, toutes ces mesures pouvant avoir un impact négatif et potentiellement considérable sur l'activité de la Société.

De plus, les contrats conclus avec les sous-traitants contiennent habituellement des clauses limitatives de responsabilité en leur faveur, ce qui signifie que la Société pourrait ne pas obtenir de dédommagement complet des pertes éventuelles qu'elle pourrait subir en cas de violation de ces engagements par les sous-traitants concernés.

Dans la mesure où la Société changerait de fabricants pour ses produits, il lui serait demandé de procéder à la revalidation du procédé et des procédures de fabrication en conformité avec les normes de Bonnes Pratiques de Fabrication (« BPF ») en vigueur. Les fabricants doivent s'assurer du renouvellement de leur conformité aux normes. Cette revalidation pourrait être coûteuse, consommatrice de temps et pourrait requérir l'attention du personnel le plus qualifié de la Société. Si la revalidation était refusée, la Société pourrait être forcée de chercher un autre fournisseur, ce qui pourrait retarder la production, le développement et la commercialisation de ses produits et accroître leurs coûts de fabrication.

La Société pourrait aussi devoir modifier ses procédés de fabrication afin de faciliter ou permettre la production de lots cliniques ou de produits commercialisés par les fabricants. Cela pourrait entraîner une revalidation des procédés et des procédures de fabrication en conformité avec les normes de Bonnes Pratiques de Fabrication (« BPF ») en vigueur et de démontrer l'équivalence avec les procédés précédents. Cette revalidation pourrait être coûteuse, consommatrice de temps et pourrait requérir l'attention du personnel le plus qualifié de la Société. Si la revalidation était refusée, la Société pourrait ne pas pouvoir modifier ses procédés de fabrication, ce qui pourrait retarder la production, le développement préclinique ou clinique et la commercialisation de ses produits une fois les AMMs délivrées et accroître les coûts de fabrication de ses produits.

De tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et sur le calendrier de développement de la Société. Afin de limiter ces risques, la Société accorde la plus grande importance à la relation ainsi qu'à la communication avec ses sous-traitants. Les sous-traitants potentiels sont mis en concurrence, sélectionnés, évalués et soumis à des audits par la Société et ses consultants.

4.2.3 Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité en particulier en matière de responsabilité du fait des produits

La Société est exposée à des risques de mise en jeu de sa responsabilité, en particulier la responsabilité du fait des produits, liée aux essais, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques chez l'homme. Sa responsabilité peut également être engagée au titre des essais cliniques dans le cadre de la préparation des produits thérapeutiques testés et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ces produits. Des plaintes ou des poursuites pourraient être déposées ou engagées contre la Société par des patients, les agences réglementaires, des sociétés de biopharmaceutique et tout autre tiers utilisant ou commercialisant ses produits. Ces actions peuvent inclure des plaintes résultant d'actes de ses partenaires, licenciés ou sous-traitants, sur lesquels la Société n'exerce peu ou pas de contrôle. La Société ne peut garantir que sa couverture d'assurance actuelle soit suffisante pour répondre aux conséquences des actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle. Si sa responsabilité ou celle de ses partenaires, licenciés et sous-traitants était ainsi mise en cause, si elle-même ou si ses partenaires, licenciés et sous-traitants n'étaient pas en mesure d'obtenir et de maintenir une couverture d'assurance appropriée à un coût acceptable, ou de se prémunir d'une manière quelconque contre des actions en responsabilité du fait des produits, ceci aurait pour conséquence d'affecter

gravement la commercialisation de ses produits et plus généralement nuire à ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement. La Société pourrait également faire l'objet de poursuites civiles ou pénales, l'image de la Société serait alors altérée. Afin de limiter ce risque, la Société a souscrit des polices d'assurances détaillées dans la présente section et prendra les assurances nécessaires lors de l'avancement de ses produits. Cf chapitre 4.6

4.2.4 Risques de pénurie de matières premières et des matières clés nécessaires à ses activités

La Société est dépendante de tiers pour l'approvisionnement de feuilles de tabac qui sont nécessaires à la fabrication de ses médicaments.

Même si elle a pour politique de nouer des relations contractuelles à long terme avec ses fournisseurs stratégiques, et de recourir à des fournisseurs de poids dans l'industrie pharmaceutique, son approvisionnement sur certains produits biologiques pourrait être limité, interrompu, ou restreint. De plus, si tel était le cas, la Société pourrait ne pas être capable de trouver d'autres fournisseurs de feuilles de tabac en mesure de respecter les bonnes pratiques agricoles requises dans le cadre de la fabrication de médicaments botaniques. Si ses principaux fournisseurs ou fabricants lui faisaient défaut ou si son approvisionnement en produits était réduit ou interrompu, la Société pourrait être retardée dans ses programmes de développement ou de commercialisation.

Concernant le prix des feuilles de tabac la Société estime qu'une potentielle variation des prix ne devrait pas avoir un impact substantiel sur le résultat de la Société, compte tenu du fait que les feuilles de tabac ont un impact marginal sur le coût de fabrication total du produit.

Si la Société rencontrait des difficultés dans l'approvisionnement de ces feuilles de tabac, si elle n'était pas en mesure de maintenir ses accords de sous-traitance, de nouer de nouveaux accords, ou d'obtenir les feuilles de tabac nécessaires pour développer et fabriquer ses produits dans le futur, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient en être significativement affectés.

4.3 Risques réglementaires

Les principaux risques réglementaires sont les suivants :

4.3.1 Risques liés à l'environnement réglementaire

La Société n'a, à ce jour, reçu aucune AMM pour ses produits de la part d'une agence réglementaire. La Société ne peut être assurée que ses produits recevront les autorisations nécessaires de commercialisation. Ses produits sont soumis à de nombreuses législations très rigoureuses et les exigences réglementaires applicables sont complexes, parfois difficiles à appliquer et sujettes à modification. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (« ANSM ») en France, l'European Medicines Agency (« EMA ») en Europe et la Food and Drug Administration (« FDA ») aux Etats-Unis, ainsi que leurs homologues dans d'autres pays, réglementent, entre autres, la recherche et le développement, les essais cliniques, la fabrication, l'innocuité, l'efficacité, l'archivage, l'étiquetage, la commercialisation et la distribution des produits thérapeutiques. En particulier, sans l'autorisation de la FDA, il serait impossible d'accéder au marché américain qui est le plus grand marché pharmaceutique du monde en valeur.

Le processus réglementaire d'autorisation des nouveaux produits thérapeutiques impose de soumettre les caractéristiques détaillées du produit, celles du procédé de fabrication et de contrôle, ainsi que des données pré-cliniques et cliniques et toute information permettant d'établir l'innocuité et l'efficacité potentielle du produit pour chaque indication. Il peut aussi exiger de façon continue des études après l'AMM, ainsi que des contrôles sur la qualité de la fabrication.

Ces démarches réglementaires sont coûteuses, peuvent prendre de nombreuses années et leur résultat est en partie imprévisible. De plus, les autorités peuvent procéder à des inspections afin de vérifier que le développement d'un médicament se déroule conformément à la réglementation en vigueur.

La Société dispose en interne et en externe des compétences de chercheurs et techniciens dédiés aux problématiques de respect de son environnement réglementaire. La veille réglementaire mise en place par la Société vise à limiter le risque de ne pas respecter la réglementation et par conséquent limite le risque que les autorités, lors d'une inspection, identifient une non-conformité réglementaire. Cependant, même si la Société met tout en œuvre afin de respecter la réglementation en vigueur, il se pourrait que les autorités relèvent un manquement à la réglementation significatif, ce qui pourrait engendrer un retard ou l'arrêt d'un programme de développement voire, dans le pire des cas, entraîner la suspension des activités de la Société.

Les données provenant des développements précliniques et cliniques sont susceptibles de donner lieu à des interprétations divergentes, ce qui pourrait retarder l'obtention, restreindre l'étendue de l'autorisation réglementaire ou contraindre la Société à refaire des essais afin qu'ils répondent aux exigences des différents régulateurs. Les exigences et les processus réglementaires varient largement d'un pays à l'autre, de sorte que la Société ou ses partenaires stratégiques pourraient ne pas être en mesure d'obtenir à temps l'autorisation dans chaque pays concerné.

En Europe, aux États-Unis et dans d'autres pays, la réglementation est susceptible :

- de retarder et/ou d'augmenter de manière significative le coût de développement, de test, de fabrication et de commercialisation des produits ;
- de limiter les indications pour lesquelles la Société serait autorisée à commercialiser ses produits ;
- d'imposer de nouvelles exigences plus strictes, de suspendre l'autorisation de ses produits, d'exiger l'arrêt des essais cliniques ou celui de la commercialisation si des résultats inattendus sont obtenus pendant des essais par d'autres chercheurs sur des produits similaires aux siens ;
- d'imposer des étiquetages contraignants.

Enfin, si la Société ne respectait pas la législation et la réglementation qui régissent ses activités, elle pourrait faire l'objet de sanctions, qui pourraient inclure un refus d'autoriser des demandes en cours, des rappels de produits, des restrictions de vente, la suspension temporaire ou permanente de ses opérations ainsi que des poursuites civiles ou pénales.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

4.3.2 Risques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)

Comme expliqué au paragraphe 4.1.3, la Société porte partiellement le risque de la validation de l'autorisation de mise sur le marché puisque son modèle économique actuel repose sur la cession de licences à des laboratoires pharmaceutiques dès la Phase II /III, et possiblement avant dans certains cas, validée sur certaines zones géographiques. A la date du présent Document d'information la Société prévoit

une obtention d'une AMM en Europe et une autre aux Etats-Unis début 2026. Néanmoins, la non-obtention d'une AMM par le partenaire futur pourrait avoir des conséquences économiques.

Pour obtenir une AMM pour l'un ou plusieurs de ses produits, la Société, ou ses partenaires, devront démontrer auprès des autorités réglementaires compétentes la qualité pharmaceutique de ses produits, leur sécurité d'emploi et leur efficacité dans les indications ciblées.

La capacité de la Société à obtenir une AMM pour ses produits dépendra de plusieurs facteurs, notamment:

- la possibilité de poursuivre le développement de ses produits (fabrication des lots et tests) ;
- le fait que la Société ou ses partenaires parviennent à mener à bien les essais cliniques, et dans les délais impartis et avec les moyens humains, techniques et financiers prévus initialement ;
- le fait que ses produits soient approuvés ou non pour une autre indication ayant déjà fait l'objet d'une AMM ; et
- le fait que ses concurrents n'annoncent pas de résultats cliniques susceptibles de modifier les critères d'évaluation utilisés par les autorités réglementaires compétentes.

Si la Société n'obtient aucune AMM, elle ne pourra pas commercialiser ses produits. En outre, ses produits pourraient ne pas obtenir une AMM sur une zone géographique donnée, ce qui pourrait en restreindre significativement la commercialisation.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

4.3.3 Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments

La Société développe des produits de prescription et avec pour objectif d'obtenir un remboursement proportionnel au service médical rendu. Une fois commercialisés, l'acceptation par le marché des produits de la Société dépendra donc, en partie, du taux auquel les caisses publiques d'assurance maladie et les assureurs privés les rembourseront. Les caisses primaires d'assurance maladie et autres tiers-payants chercheront à limiter le coût des soins en restreignant ou en refusant de couvrir des produits et des procédures thérapeutiques coûteux. Ce risque se trouve actuellement accru en Europe du fait de la crise budgétaire de certains Etats et, plus généralement, de la faible croissance économique.

La politique de remboursement des produits similaires dépend de chaque pays. En France les produits de sevrage tabagique sont remboursés à 65% par la sécurité sociale. Il est difficile d'anticiper les évolutions de taux de remboursement dans les différents pays. Néanmoins, la Société estime peu probable une évolution défavorable en matière de remboursement, compte tenu du fait que la lutte contre les addictions est une priorité dans de nombreux pays.

La capacité de la Société à commercialiser ses produits avec succès dépendra en partie de la fixation par les autorités publiques, les assureurs privés et d'autres organismes en Europe et aux États-Unis de taux de remboursement suffisants de ses médicaments et des traitements qui y sont associés. Les tiers-payants remettent en cause de plus en plus fréquemment les prix des produits thérapeutiques et des services médicaux. Les mesures de maîtrise des coûts que les prestataires de soins et les organismes de remboursement mettent en place et l'effet des éventuelles réformes des systèmes de santé pourraient affecter les résultats opérationnels de la Société de manière défavorable. Elle pourrait ainsi ne pas obtenir de remboursement satisfaisant pour ses produits, ce qui nuirait à leur acceptation par le marché, auquel cas la Société serait dans l'incapacité de réaliser un retour suffisant sur ses investissements.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

4.4 Risques liés aux ressources humaines

4.4.1 Risques liés à la nécessité de conserver, d'attirer et de retenir le personnel clé et les conseillers scientifiques et techniques

Le succès de la Société dépend largement du travail, de l'expérience et de l'expertise de ses collaborateurs. La perte de leurs compétences pourrait altérer sa capacité à atteindre ses objectifs.

Actuellement la société dépend pour la conduite de ses affaires de l'implication de son Directeur Général, le Dr. Ignacio Faus, de son fondateur Monsieur Bruno Lafont, Directeur Général Délégué et du Président (non-exécutif) de son Conseil d'Administration, Monsieur Joël Besse. Monsieur Bruno Lafont est titulaire d'un contrat de travail. Messieurs Lafont et Besse sont titulaires de BSPCEs, qui sont totalement vestés à l'occasion d'une introduction en bourse. Monsieur Ignacio Faus est lié à la Société par un contrat de conseil avec sa société de service. Il sera proposé au Conseil d'Administration statuant après l'IPO, d'attribuer à Messieurs Faus, Lafont, Besse ainsi qu'aux autres membres du Conseil d'Administration, lesquels seront amenés à exercer des missions techniques ponctuelles en sus de leur mandat, de nouveaux BSPCEs.

Dans le cadre de son développement, la Société sera amenée à recruter des nouveaux collaborateurs qualifiés, en particulier un Directeur Financier, des directeurs responsables de projets pour le suivi management de la fabrication et le suivi des études cliniques et des Attachés de Recherche Clinique pour le suivi des études cliniques, et ceux-ci seront fidélisés par attributions de BSPCE, BSA, actions gratuites et stock-options en fonction des circonstances.

4.5 Risques financiers

Les données comptables mentionnées dans le présent paragraphe sont issues des comptes annuels de la Société en normes comptables françaises au 31 décembre 2020.

Outre les risques liés aux pertes prévisionnelles et au financement de son activité décrits ci-dessus, les principaux risques financiers de la Société sont les suivants :

4.5.1 Risque de taux

La Société ne dispose pas de financement bancaire significatif. Cependant, la réalisation des études cliniques en Australie représente une exposition de la société au taux de change AUD / EUR. La société n'a pas prévu de couverture de taux de change pour couvrir ce risque et toute fluctuation défavorable pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

4.5.2 Engagements hors bilan

La Société ne fait état d'aucun engagement hors bilan identifié à la date du présent Document d'information

4.5.3 Risque pays

La Société est implantée en France et prévoit la réalisation de son étude clinique de Phase II/III en Australie pour NFL-101. La Société pourrait ouvrir des centres d'enrôlement ou démarrer de nouvelles études cliniques aux Etats-Unis, au Royaume-Uni, ou même redémarrer l'étude en cours en France si la situation sanitaire dans ce pays le permet. La Société estime donc que le risque pays est négligeable.

4.5.4 Risque sur actions

A la date du présent Document d'information, la Société ne détient pas de participation dans des sociétés cotées et n'est, par conséquent, pas exposée à un risque sur actions.

4.5.5 Risque de dilution

A la date du présent Document d'information, la Société a émis et attribué des séries de bons de souscription d'actions (BSA) et des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE). Leur exercice intégral aurait un impact dilutif total de l'ordre de 35% (sur une base non diluée) sur la participation des actionnaires.

D'autres attributions / émissions de titres de cette nature pourraient intervenir ce qui pourrait entraîner une dilution supplémentaire, potentiellement significative, pour les actionnaires actuels et futurs de la Société. La dilution pourrait entraîner une baisse du prix des actions de la Société.

Au-delà de l'horizon de 12 mois, La Société pourrait avoir besoin de fonds supplémentaires afin de réaliser de nouveaux investissements qui porteraient sur des projets en cours de développement ou couvriraient d'éventuels frais supplémentaires pour les besoins des programmes de développement de produits futurs. Ces potentiels investissements sont encore inconnus à la date du présent Document ou difficiles à évaluer.

Le niveau des besoins de financement de la Société et leur échelonnement dans le temps dépendent d'éléments indépendants du contrôle de la Société tels que :

- des coûts associés à d'éventuelles demandes de modification des études, ou d'inclusion d'un nombre supérieur de patients ;
- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle ; et
- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux anticipés pour les différentes Phases de développement et l'obtention d'AMM de ses produits ainsi que de leur accès au remboursement, y compris le temps de préparation des dossiers de demandes auprès des autorités compétentes.

- la prise en licence ou développement pharmaceutique interne d'autres candidats médicaments botaniques pour le traitement des dépendances, addictions ou maladies du système nerveux central.

Le financement par endettement, dans la mesure où il serait disponible, pourrait par ailleurs comprendre des engagements contraignants pour la Société et ses actionnaires de nature à engendrer des frais financiers additionnels qui pourraient affecter la santé financière de la Société.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, ses résultats et/ou son développement.

4.5.6 Risques liés à l'accès aux subventions publiques et au crédit d'impôt recherche

Depuis le début de ses activités, la Société a bénéficié de financements publics de dépenses de recherche, et notamment du soutien de la BPI / OSEO (c.580 k€) pour financer ses activités et du Crédit d'Impôt Recherche français. A ce titre, elle a reçu plus de 614 k€ depuis sa création dont 48k€ au titre de l'exercice 2020.

Le Crédit d'Impôt Recherche est une des sources de financement. La Société ne peut pas être assurée qu'elle aura accès à ce financement, ou qu'il sera maintenu dans le futur. Cette source pourrait en effet être remise en cause par un changement de réglementation ou par une vérification des services fiscaux qui conduirait à une réduction des montants reçus ou à recevoir alors même que la Société se conforme aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses. La Société va dépendre de manière significative de la bonne perception du Research & Development Tax Incentive australien dans le cadre de son étude de Phase II/III, d'un montant maximal de 43.5% et auquel les risques cités ci-dessus s'appliquent.

4.5.7 Risques liés aux financements supplémentaires incertains

Le Groupe pourrait avoir besoin de fonds supplémentaires afin de réaliser de nouveaux investissements inconnus à la date du présent Document d'information ou encore difficiles à évaluer car portant sur des projets en cours de développement. Le développement clinique des produits thérapeutiques de la Société engendre des coûts d'un montant variable et est encadré par des réglementations strictes. Il est donc difficile d'anticiper parfaitement l'ensemble des coûts liés aux développements précliniques et cliniques. Il se pourrait que la Société se trouve dans l'incapacité d'autofinancer sa croissance, ce qui le conduirait à rechercher d'autres sources de financement, en particulier par le biais d'augmentations de capital. Le niveau des besoins de financement de la Société et leur échelonnement dans le temps dépendent d'éléments qui ne sont toujours pas sous le contrôle de la Société tels que:-des coûts associés à d'éventuelles demandes de modification des études, ou d'inclusion d'un nombre supérieur de patients;- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle; et-des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux anticipés pour les différentes phases de développement et l'obtention d'AMM de ses produits ainsi que de leur accès au remboursement, y compris le temps de préparation des dossiers de demandes auprès des autorités compétentes. La Société pourrait ne pas réussir à se procurer des capitaux supplémentaires quand elle en aura besoin, ou ces capitaux pourraient ne pas être disponibles à des conditions financières acceptables pour la Société. Si les fonds nécessaires n'étaient pas disponibles, la Société pourrait devoir:-retarder, réduire ou supprimer le

nombre ou l'étendue de ses programmes de recherche, d'essais précliniques et cliniques;-accorder des licences sur ses technologies à des partenaires ou des tiers, et/ou conclure de nouveaux accords de collaboration à des conditions moins favorables pour la Société que celles que la Société aurait pu obtenir dans un contexte différent.

Dans l'hypothèse où la Société lèverait des capitaux par émission d'actions nouvelles, la participation de ses actionnaires pourrait être diluée. Le financement par endettement, dans la mesure où il serait disponible, pourrait par ailleurs comprendre des engagements contraignants pour le Groupe et ses actionnaires et pourrait engendrer des frais financiers additionnels qui pourraient affecter la santé financière de la Société.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, ses résultats et/ou son développement.

4.6 Assurances et couverture des risques

Les procédures internes de la Société en matière de sauvegarde et de prévention des risques, ainsi que les assurances qu'elle a souscrites, constituent une réponse que la Société estime adaptée aux principaux risques qu'elle a identifiés pouvant faire l'objet d'une couverture d'assurance.

La Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles avec ses impératifs de consommation de trésorerie.

La Société a souscrit une police d'assurance :

- Assurance « *Responsabilité Civile* »

Les couvertures de risques de responsabilité civile exploitation du contrat CHUBB sont les suivantes :

- Tout dommages confondus y compris corporels : 7,5 M€ par sinistre, dont :
 - o Faute inexcusable : 1 M€ par victime et 3 M€ par année d'assurance
 - o Dommages aux biens confiés : 50 000 € par sinistre
 - o Dommages immatériels non-consécutifs : 200 000 € par année d'assurance
 - o Atteinte à l'environnement accidentelle (hors soumis à autorisation) : 500 000 € par année d'assurance

Compte tenu de la spécificité de ses activités - à ce stade concentrées sur le développement – et sur le caractère innovant de son approche, la quantification de ses risques éventuels en l'absence d'une sinistralité directe ou d'indicateurs de sinistralité dans son secteur d'activité, rend difficile la détermination d'un montant de garantie, notamment en matière de responsabilité civile mais la Société estime que la police d'assurance ci-dessus couvre de manière adaptée les risques inhérents à ses activités et sa politique d'assurance est cohérente avec les pratiques dans son secteur d'activité. La Société n'envisage pas de difficultés particulières pour conserver, à l'avenir, des niveaux d'assurance adaptés dans la limite des conditions et des capacités du marché. La police d'assurance est souscrite auprès de CHUBB bénéficiant d'une bonne notation financière et choisie pour sa capacité à accompagner le développement de la Société. NFL Biosciences estime que sa couverture d'assurance et les limitations de celle-ci sont raisonnables et prudentes compte tenu de ses activités et des risques liés.

La Société ne peut garantir qu'elle sera toujours en mesure de conserver, et le cas échéant d'obtenir, une couverture d'assurance similaire à un coût acceptable, ce qui pourrait la conduire à accepter une police

d'assurance plus onéreuse et à assumer un niveau de risque plus élevé. Ceci en particulier au fur et à mesure qu'elle développera son activité. Par ailleurs, l'occurrence d'un ou de plusieurs sinistres importants, mêmes s'ils sont couverts par cette police d'assurance, pourrait sérieusement affecter l'activité et la situation financière de la Société compte-tenu de l'interruption de ses activités pouvant résulter d'un tel sinistre, des délais de remboursement par la compagnie d'assurance, en cas de dépassement des limites fixées dans les polices et enfin en raison du renchérissement des primes qui s'en suivrait.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

Compte tenu des perspectives de la Société, et dans la mesure où elle va être amenée à un plus grand nombre d'essais cliniques, la Société anticipe que le montant de ses primes d'assurances pourrait croître tout en restant peu significatif au regard du montant de ses dépenses de recherche et développement, de ses pertes annuelles et de la valeur de ses actifs.

5 Informations concernant l'émetteur

5.1 Histoire et évolution de la Société

5.1.1 Raison sociale

La dénomination sociale de la Société est « NFL Biosciences ».

5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement

La Société est immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Montpellier sous le numéro d'identification 494 700 321.

Le code activité de la Société est 7219Z. Il correspond à l'activité de recherche-développement en autres sciences physiques et naturelles.

5.1.3 Date de constitution et durée

La Société a été constituée le 03 septembre 2006 pour une durée de 99 ans à compter de son immatriculation.

5.1.4 Siège social, forme juridique et législation

Le siège social de la Société est situé 199 rue Hélène Boucher, 34170 Castelnau-le-Lez,.

L'assemblée générale extraordinaire du 19 mai 2021 a décidé de transformer la société en société anonyme de droit français à conseil d'administration. Elle est régie par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur et à venir, notamment par le Code de Commerce et ses textes modificatifs, ainsi que par ses statuts.

5.1.5 Historique de la Société

NFL Biosciences est créée en septembre 2006 par 5 associés, dont Bruno Lafont et le Dr. Jean-Pierre Nicolas, et a démarré son activité en 2009 avec l'objectif initial de transformer une spécialité pharmaceutique destinée à la désensibilisation des personnes allergiques aux feuilles de tabac en un médicament approuvé dans l'indication du sevrage tabagique, NFL-101. Actuellement et suite au décès du Dr. Jean Pierre Nicolas, parmi ces fondateurs seul Bruno Lafont est toujours impliqué dans la gestion de la société.

La spécialité pharmaceutique en question est un extrait aqueux de feuille de tabac développé par l'Institut Pasteur dans les années 1980 afin de **désensibiliser** les ouvriers et les ouvrières des manufactures de tabac ayant développé une **allergie cutanée aux feuilles de tabac**. Elle est ensuite fabriquée et commercialisée par le laboratoire Stallergènes jusqu'en 2004 en tant qu'Allergène Préparé Spécialement pour un Individu (APSI). Durant toute cette période de commercialisation, aucun retour négatif de pharmacovigilance n'a été rapporté. Le traitement de désensibilisation par immunothérapie consistait en des injections sous-cutanées, administrées à doses croissantes, toutes les deux ou trois semaines, pendant deux ou trois ans.

Stallergènes cesse la fabrication et la commercialisation de cet extrait de feuilles de tabac après un changement de réglementation survenu en février 2004. En effet, la mise sur le marché de tout APSI requiert désormais l'obtention d'une autorisation de commercialisation auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (ou Afssap, devenue Agence Nationale de Sécurité du Médicament, ou ANSM, en 2012). Pour ce faire, il faut réaliser un Dossier Technique incluant la détermination du marché potentiel pour l'APSI concerné. Faute de pouvoir justifier d'un marché conséquent dans le cadre d'une utilisation pour la désensibilisation, Stallergènes ne dépose pas de Dossier Technique.

Le docteur **Jean-Pierre Nicolas**, anesthésiste à la Clinique du Parc à Orange ainsi que praticien de la mésothérapie, co-fondateur de NFL Biosciences, utilise l'extrait de feuilles de tabac de Stallergènes hors indication jusqu'en 2004 et traite plus de 10.000 patients. Il l'emploie pour aider les fumeurs à cesser leur consommation. Les doses utilisées dans le cadre de ce sevrage tabagique sont bien plus importantes que celle injectées pour le traitement de l'allergie. Elles sont délivrées non pas sur une longue période, mais sous la forme d'une unique injection sous-cutanée, au moment de la date d'arrêt cible. Les patients ayant de la difficulté à demeurer abstinents peuvent demander une seconde injection. Cette nouvelle administration, délivrée une semaine après la première, permet ainsi de les accompagner dans une nouvelle tentative d'arrêt.

Une analyse statistique réalisée en 2006 sur des patients traités en 2003 motive le lancement du projet et la création de NFL Biosciences. Sur une base de 1.750 fumeurs traités en 2003, 480 sont sélectionnés au hasard et 290 sont interrogés au téléphone (les autres n'ayant pas répondu). La population étudiée regroupe des fumeurs de longue durée (fumant depuis plus de 15 ans) dont la majorité consommait d'importantes quantités tabac. L'étude met en évidence les éléments suivants :

- une perte de l'envie de fumer suite à l'injection,
- 44 % d'arrêt à 1 an,
- 32% d'arrêt à 3 ans,
- une très bonne tolérance.

NFL Biosciences est alors créée et se fixe pour **objectif de transformer cette spécialité pharmaceutique destinée à la désensibilisation des personnes allergiques aux feuilles de tabac en un médicament d'aide au sevrage tabagique, NFL-101**. Cette transformation implique d'améliorer et de standardiser la qualité de production, de conduire des études précliniques réglementaires et de démontrer l'innocuité et l'efficacité dans des études cliniques.

L'activité de NFL Biosciences commence véritablement en 2010, avec le **rachat du savoir-faire de Stallergènes** en matière de fabrication des extraits de tabac pour son utilisation exclusive dans le domaine du sevrage tabagique. NFL négocie aussi la sous-traitance à Stallergènes de la fabrication de trois lots d'essais précliniques.

Ces trois lots précliniques ont permis de réaliser des analyses de composition, essentielles pour la caractérisation d'un extrait botanique complexe et de mener des premières études de toxicité afin de disposer d'une évaluation préalable rigoureuse.

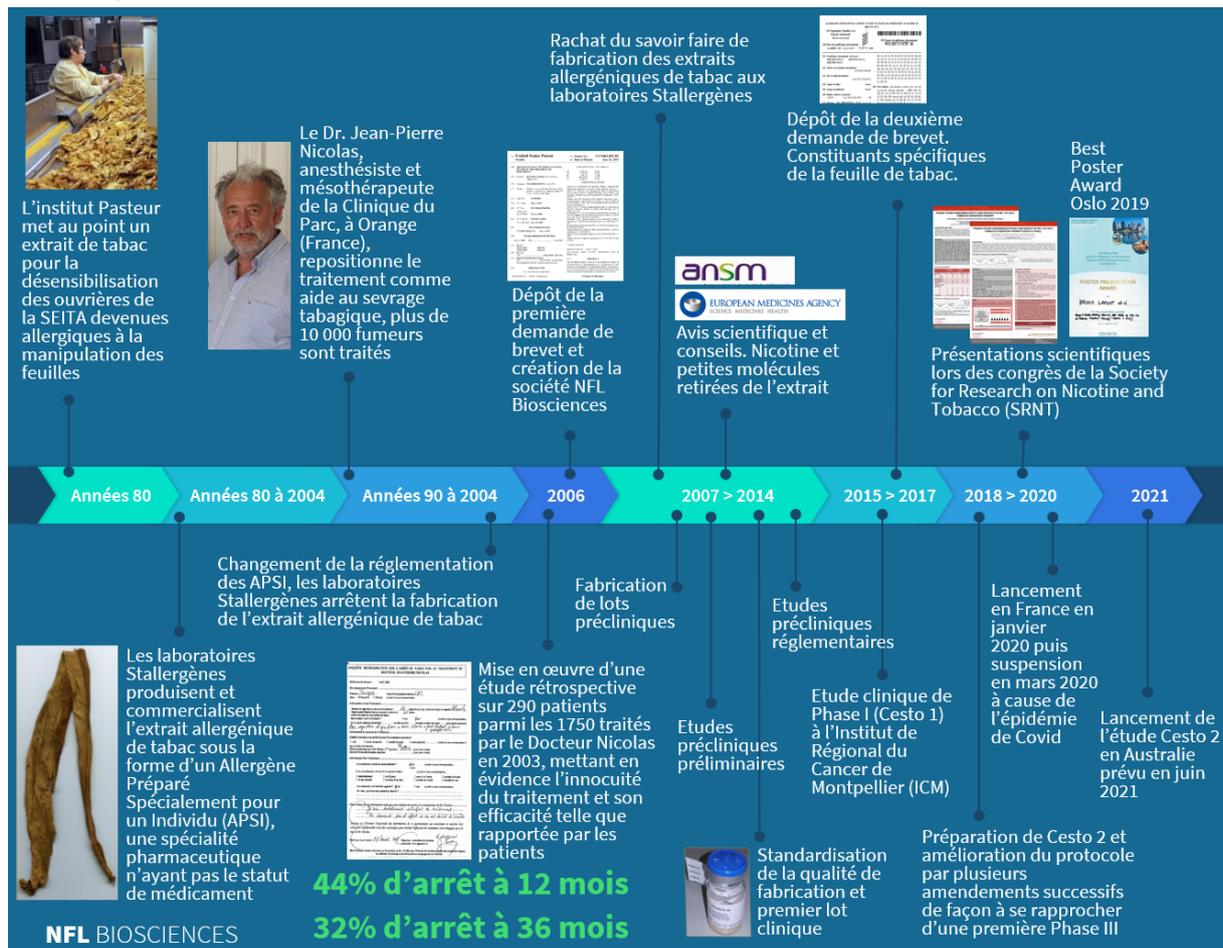
L'amélioration de la qualité de fabrication nécessaire afin d'obtenir une standardisation et une reproductibilité entre les lots de produit s'est appuyée sur des réunions avec l'AFSSAP ainsi que sur les recommandations formulées par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) dans le cadre d'un Avis Scientifique. Les structures et procédures pour produire NFL-101 en conformité avec la législation des

produits pharmaceutiques ont été définies et adoptées et un lot de qualité clinique a été produit pour le compte de NFL par un laboratoire à façon respectant les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

NFL-101 a ensuite été testé pour sa sécurité (absence de toxicité, mutagénicité, génotoxicité) dans le cadre d'un **programme préclinique réglementaire**, sans qu'aucun signe de toxicité ne soit mis en évidence.

Une **étude clinique de Phase I** a été réalisée de décembre 2015 à date 2017 par l'Institut Régional du Cancer de Montpellier (ICM) sur 24 fumeurs fortement dépendants. Cette étude a permis de confirmer l'innocuité du NFL-101, de mettre en évidence une réponse immunitaire spécifique, de décrire l'effet du produit et de mesurer une abstinence continue de 33% à 6 mois, durée d'observation requise par l'EMA pour enregistrement, sur la deuxième cohorte de l'étude, 12 patients qui avaient été recrutés par annonce de presse, donc motivés à arrêter. NFL-101 présente **l'unique avantage de réduire quasi-immédiatement l'envie de fumer après l'injection sous-cutanée. L'effet décrit par tous les patients de l'étude de Phase I** est ressenti pendant une semaine avec un pic perçu le deuxième et le quatrième jour. Cette cinétique est remarquable car c'est durant cette période d'une semaine que la majorité des fumeurs qui tentent l'arrêt rechutent.

Une **étude clinique de Phase II/III** sur 318 patients doit permettre de démontrer l'efficacité du NFL-101 contre son placebo et pouvoir, en fonction de son résultat, servir de première étude de confirmation sur les deux requises dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché. Cette étude initiée en France en janvier 2020 et rapidement suspendue à cause de l'épidémie de Covid-19 doit reprendre en Tasmanie, Australie mi-2021.



Trame chronologique

5.2 Investissements

Les informations financières ci-dessous sont issues des états financiers combinés de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2020 et 2019 figurant respectivement aux paragraphes 20.1 et 20.2 du présent Document d'information.

5.2.1 Principaux investissements réalisés par la Société en 2020 et 2019

Les principaux investissements réalisés par la Société pour l'exercice 2019 et 2020 correspondent aux coûts immobilisés de dépôt et de maintien des brevets. Le montant des dépenses immobilisées afférentes au dépôt et au maintien des brevets s'élève à : (i) 32 148,63 € pour l'année 2020 et 7 904,11 € pour l'année 2019.

5.2.2 Principaux investissements de la Société en cours de négociation depuis le 31 décembre 2020

Néant.

5.2.3 Principaux investissements à venir

Néant.

6 Activité de la Société

6.1 Présentation générale de NFL Biosciences

NFL Biosciences est une société de biotechnologie fondée en 2006 sur la base d'une première demande de brevet, et qui a démarré son activité opérationnelle en 2009 par l'engagement à temps plein de Bruno Lafont (fondateur) en tant que Directeur de Projet. La société est implantée à Castelnau-le-Lez (34).

Elle est spécialisée dans le développement pharmaceutique de candidats médicaments botaniques ou de molécules d'origine naturelle, pour le traitement des dépendances, addictions et maladies neurologiques.

Un produit est actuellement en phase de développement, NFL-101, candidat médicament en Phase II/III dans le traitement de l'addiction au tabac.

Le projet de développement d'un produit similaire dans son format, mais pour une indication différente, est en cours de mise en place, NFL-201, futur candidat médicament dans le traitement de la dépendance au cannabis.

Des dossiers sont en évaluation pour prise de licence d'autres candidats médicaments, à fort service médical rendu, dont le risque technologique est réduit et le dont l'enregistrement peut être accéléré. En particulier, un médicament botanique pour le traitement de l'alcoolisme, déjà évalué en Phase II, est en négociation.

NFL Biosciences a adopté une organisation légère afin de limiter au maximum les coûts de structure et de privilégier l'apport de compétences externes en fonction des besoins et le financement d'études cliniques aux fins d'enregistrement.

La société emploie actuellement deux salariés, Ignacio Faus et Bruno Lafont et s'appuie sur des administrateurs impliqués opérationnellement, des conseillers experts, une vingtaine de partenaires, ainsi que de leaders d'opinion académiques mondialement reconnus dans le domaine de l'addiction.

L'équipe de management :



Ignacio Faus

Directeur Général (CEO)

Membre du Conseil d'Administration

Titulaire d'un Doctorat en Biochimie de l'Université de l'Indiana (Bloomington), d'un MBA en Entrepreneurship et Finance à l'Kellogg School of Management (Northwestern University), IESE Business School Executive Education Program. Ignacio Faus bénéficie de 27 ans d'expérience dans de grandes et moyennes entreprises pharmaceutiques, des sociétés de biotechnologie privées et publiques : Bristol Myers Squibb-INSERM-CNRS, Grupo Uriach, Ferrer, co-fondateur et Directeur Général de Palau Pharma (cédé en 2013), Directeur Général de Mologen AG (MGN). Ignacio Faus est également administrateur de plusieurs sociétés privées de biotechnologie ainsi que de fonds de Private Equity en Europe.



Bruno Lafont

Fondateur, Directeur Général Délégué, (COO)

Membre du Conseil d'Administration

En charge de la structuration et du développement de NFL Biosciences depuis 2009. Bruno a auparavant passé 12 ans au sein de l'équipe dirigeante de PCM, groupe industriel français international.

Ingénieur en biochimie de l'Institut National des Sciences Appliquées (INSA) de Toulouse, EMLyon, Executive MBA EPFL/HEC Lausanne

Des administrateurs impliqués opérationnellement :

Joël Besse, Président, est impliqué opérationnellement depuis trois ans. Francis Ahner et Michel Huc ont suivi le projet de développement de NFL-101 depuis le début et ont désormais rejoint le conseil d'administration. Le Dr Yannick Plétan a conseillé la société pendant trois ans avant de rejoindre son conseil d'administration.



Joël Besse

Président du Conseil d'Administration

Ingénieur aérospatial de l'ISAE Sup'aero et maîtrise scientifique de l'université de Toulouse.

Depuis 30 ans investisseur en capital-risque (SED Ventures, Atlas Venture) , Business Angel (Momentum Biotech, Angels Santé) , administrateur (Actelion, Novoxel, Novuspharma...) , fondateur et consultant de sociétés de biotech, medtech (CeQur), foodtech et de fonds de capital-risque internationaux, particulièrement dans le domaine de l'Impact Investing. Président de NFL Biosciences SAS entre juillet 2018 et mai 2021



Francis Ahner

Membre du Conseil d'Administration

Expert en Propriété Intellectuelle

Francis Ahner est un ancien Président de la Fédération internationale des conseils en propriété

industrielle (Ficpi). Ingénieur chimiste de l'ENSC, diplômé du Centre d'études internationales de la propriété industrielle (Ceipi) et ancien professeur au Ceipi.

Conseil en propriété industrielle, spécialisé dans la chimie, la pharmacie et la cosmétologie, ancien associé du cabinet Regimbeau, à Paris, qu'il a rejoint en 1972.

Il est en outre mandataire européen auprès de l'Office européen des brevets (OEB), chargé d'oppositions et d'appels pour des sociétés privées et des organismes publics français, américains et japonais.



Michel Huc, Pharm. D.

Membre du Conseil d'Administration

Expert Fabrication et Affaires Réglementaires

Doctorat en pharmacie, 30 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique.

Auparavant directeur général et pharmacien en chef de plusieurs sociétés pharmaceutiques.

16 ans pour les Laboratoires Pierre Fabre avec une expertise dans le développement, la fabrication, le contrôle qualité et les affaires réglementaires des médicaments botaniques où il était le pharmacien responsable des médicaments à base de plantes de Pierre Fabre.



DR. Yannick Plétan

Membre du Conseil d'Administration

Expert en Développement Clinique

Diplômé en pneumologie, immunologie, pharmacologie clinique et pharmacocinétique - post-doctorat à l'INSERM et professeur invité à l'Université de Californie Davis.

Praticien hospitalier pendant plusieurs années, il a rejoint l'industrie pharmaceutique où il occupe des postes de Direction pendant 20 ans dans la R&D et les affaires médicales : Sanofi / Institut de recherche Pierre Fabre / Pfizer et Roche-Genentech.

Rôle décisif dans la création et développement mondial du patch à la nicotine, et dans dernière phase de développement et au lancement de Chantix®

Harvard Business School + HEC

Des conseillers experts :



DR. François Brackman

Conseiller Scientifique – Expert en Développement Clinique

Diplômé de médecine, pharmacologie clinique et pharmacocinétique humaine.

Plus de 35 ans dans l'industrie pharmaceutique, en tant que Vice-Président (Développement Global et Affaires Médicales), VP Affaires Médicales et Réglementaires, Responsable de Plateforme de Développement...

Membre de conseils d'administration, de conseils stratégiques de R&D et de comités de gestion de portefeuille. (Servier, Sandoz/Novartis, Fournier, Pierre Fabre).

Impliqué dans les interactions réglementaires avec les autorités nationales/internationales, (FDA, Santé Canada, l'AEM, l'ANSM, la MHRA, le Koseisho) pour les programmes de développement et autorisations de mise sur le marché international.



Dr. Violaine Desort-Henin

Conseillère Scientifique – Experte en gestion Responsable de projets cliniques

Violaine Desort-Henin est titulaire d'un diplôme d'Etat 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.

Des partenaires :

Partenaires	Activités
Sicarappam (Aubiat, 83)	Culture et la récolte des feuilles de tabac

Diverchim (Roissy, 95)	Broyage de feuilles et le conditionnement conformément aux normes BPF
Stallergènes (Antony, 92)	Fabrication de lots précliniques
Baccinex (Courroux, Suisse)	Fabrication de lots cliniques
Charles River	Etudes précliniques réglementaires
l'Institut Pasteur de Lille	Etudes précliniques réglementaires
Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) (Paris, 75)	Analyse et interprétation des réponses immunitaires lors des essais cliniques et les études immunologiques précliniques
Gimopharm (Longjumeau, 91)	Développements analytiques et analyses
TexCell (Evry, France)	Développements analytiques et analyses
Institut de Biologie et de Chimie des Protéines Iserm (IBCP) (Lyon, France)	Développements analytiques et analyses
ASPE Conseil (Toulouse, France)	Affaires règlementaires
3BioTech (Paris, France)	Affaires règlementaires
Eurofins Pharma Quality Control (Courtaboeuf, 91)	Conditionnement secondaire et la libération des lots cliniques
Institut Régional du Cancer de Montpellier (ICM)	Réalisation de l'étude clinique de Phase I
Eurofins Optimed	Organisation et pilotage de l'étude clinique de Phase II / III
InClin (Sydney, Australie)	Gestion de la partie Australienne de l'étude clinique de Phase II / III
Centre d'Investigation Clinique du CHU de Poitiers	Principal centre clinique en France pour l'étude clinique de Phase II / III
Université de Tasmanie (Hobart, Australie)	Principal centre clinique en Australie pour l'étude clinique de Phase II / III

Des leaders d'opinion mondialement reconnus pour aider NFL Biosciences à définir les protocoles cliniques, analyser les résultats et les valoriser lors des congrès scientifiques. Un comité scientifique regroupant ces leaders d'opinion sera formalisé après l'IPO :



Pr. Scott Leischow

Scientific Advisory Board

Membre du Conseil d'Administration – Expert en Stratégie et Business Development
Le Dr Leischow est un **ancien Président de la Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT)** et fondateur et rédacteur en chef de la revue Tobacco Regulatory Science.

Il a rejoint l'Arizona State University en juin 2017, et est professeur et directeur des sciences cliniques et translationnelles. Auparavant, il était à la Mayo Clinic Arizona de 2012 à 2017, où il a dirigé le programme de recherche sur l'équité en santé et la santé communautaire (REACH) et codirigé la prévention et le contrôle du cancer. Il était auparavant directeur associé au centre de lutte contre le cancer de l'Université de l'Arizona et a également été chef de la division de recherche sur la lutte contre le tabagisme au National Cancer Institute et conseiller principal pour la politique du tabac au bureau du secrétaire du département américain de la santé et des services à la personne.

Ses recherches portent sur les traitements pharmacologiques et comportementaux de la dépendance au tabac, la réglementation du tabac et la santé de la population.



Dr. Mitch Nides

Scientific Advisory Board

Le Dr Nides est le Président de Los Angeles Clinical Trials, spécialisé dans la recherche clinique et le développement de produits et de médicaments pour aider les fumeurs à cesser de consommer du tabac combustible. Le Dr Nides a été l'investigateur principal de plus de 60 essais sur l'abandon du tabac testant la nicotine et les produits sans nicotine, y compris les patchs, les gommes, les pastilles, l'inhalateur, le Zyban et la varénicline.

De 1987 à 1999, le Dr Nides a été chercheur sur l'abandon du tabac au département des soins pulmonaires et critiques de la faculté de médecine de l'UCLA. Au fil des ans, le Dr Nides a formé des milliers de médecins, de pharmaciens, d'infirmières et d'autres professionnels de santé sur les moyens d'aider les fumeurs à cesser de fumer.



Pr. Carole Clair

Scientific Advisory Board

Le Dr Clair est l'actuelle Présidente de la **Society for Research on Nicotine and Tobacco Europe (SRNT-E)**.

Médecin diplômée de l'Université de Lausanne (2002), spécialiste FMH en médecine interne générale (2007), Thèse de doctorat (MD) sur le lien entre tabagisme et diabète (2008).

Après une formation clinique, a effectué un stage postdoctoral (2009-2011) au Centre de médecine interne générale et tabacologie du Massachusetts General Hospital (Boston), formation en épidémiologie clinique (Harvard School of Public Health - Boston). Diplôme de Master of Science (2012).

En Suisse, obtention d'une bourse FNS Ambizione (2015) pour poursuivre ses travaux de recherche (arrêt du tabac chez les personnes diabétiques). Obtention d'un Privat Docent et un titre clinique MER (2016), nomination comme professeure assistante à la PMU (direction du centre de R&D).



Pr. Stuart Ferguson

Scientific Advisory Board

Le professeur associé Ferguson est psychologue de la santé à l'École de médecine du Collège de la santé et de la médecine à l'Université de Tasmanie en Australie. Il s'intéresse principalement au changement de comportement lié à la santé (par exemple, arrêter de fumer, gérer son poids, etc.).

Son principal intérêt de recherche est d'explorer le processus et les facteurs de rechute, en particulier chez les fumeurs de cigarettes. Il s'intéresse également à l'efficacité du traitement et aux facteurs qui influent sur la probabilité d'utilisation du traitement et l'observance du traitement, dans le cadre des tentatives d'arrêt. Pour explorer ces sujets, le professeur Assoc Ferguson utilise un large éventail de méthodologies de recherche, allant des techniques de laboratoire à la surveillance sophistiquée sur le terrain en temps quasi réel.



Pr. Paul Aveyard

Independent Clinical Reviewer

Professeur de médecine comportementale (Oxford), membre du Wolfson College et Collaboration for Leadership in Applied Health Research and Care (Oxford).

Son travail consiste à aider les gens à modifier leur comportement, (prévention ou traitement de maladies graves), reposant sur notamment sur l'arrêt ou la réduction de la consommation de tabac.

Il a été président de la UK Society of Behavioural Medicine, administrateur de l'Association for the Study of Obesity et membre de la Society for Research on Nicotine and Tobacco.

Rédacteur pour les revues : Addiction et Cochrane Tobacco Addiction Group.

Membre du NICE et a conseillé le ministère de la santé sur le tabagisme et l'obésité.



Des leaders d'opinion internationaux

6.2 Présentation des activités de NFL Bioscience

NFL Biosciences développe un savoir-faire spécifique et un pipeline unique de candidats médicaments botaniques ou d'origine naturelle pour le traitement des dépendances, addictions et maladies neurologiques.

La Société recherche des preuves scientifiques reproductibles, précliniques et cliniques, de sécurité et d'efficacité contre placebo, avec pour objectif des AMM de ses produits en tant que médicaments princeps, disponibles sur ordonnance. NFL Biosciences dépose et assure le maintien de brevets dans l'objectif de bénéficier, après approbation des AMM, de protection de ses données ainsi que de certificats complémentaires de protection (CCP).

Afin de réduire risque technologique, coûts et temps de développement, NFL Biosciences adopte une démarche de « pharmacologie inverse » où des observations d'usage en pratique médicale complémentaire, alternative ou traditionnelle (ethnobotanique), validées par des études rétrospectives ou même cliniques non-réglementaires, établissent un certain niveau de sécurité et d'efficacité, qui sera confirmé dans le cadre d'un programme de développement pharmaceutique contre placebo, puis possiblement d'une recherche de mécanisme d'action biologique.

6.2.1 Présentation du savoir-faire développé par NFL Biosciences

6.2.1.1 Pourquoi travailler sur des médicaments botaniques ou d'origine naturelle ?

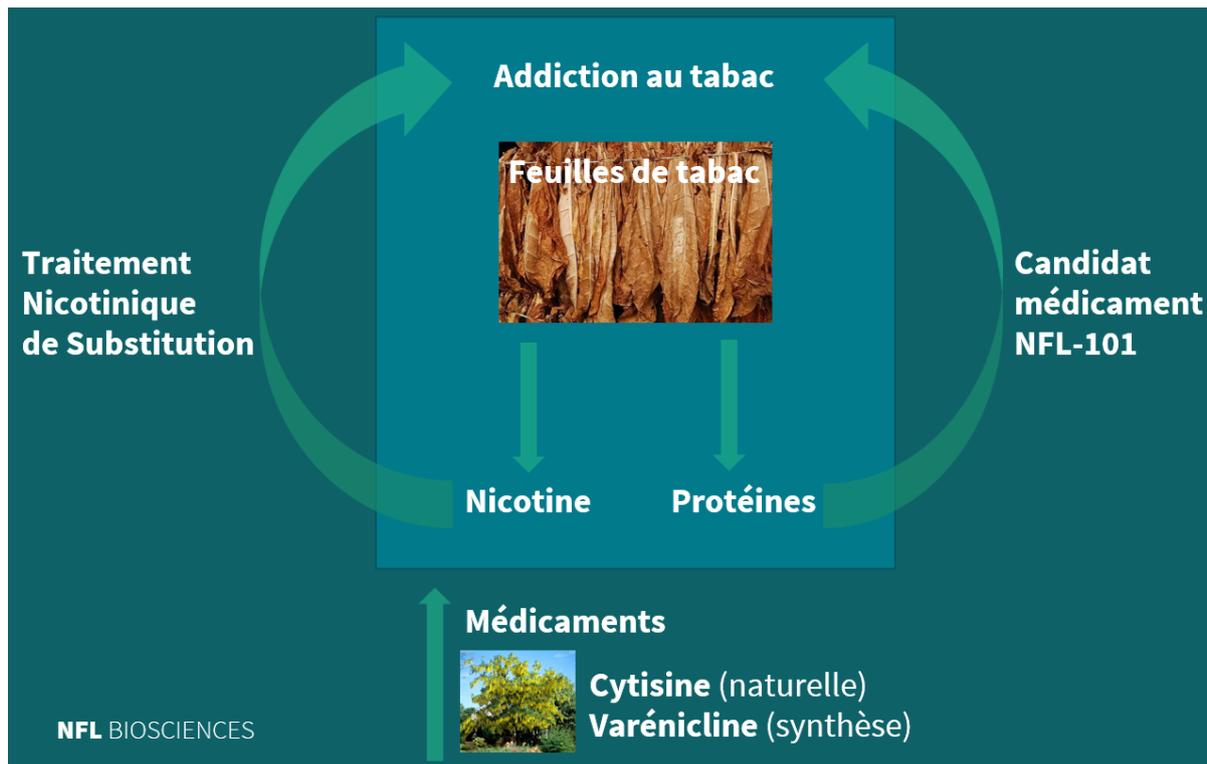
Les plantes sont à l'origine de la dépendance au tabac tout comme les deux principaux traitements de cette dépendance, à savoir le groupe des Traitements Nicotiniques de Substitution (TNS) et la varénicline, commercialisée par Pfizer sous les noms Champix® ou Chantix® depuis 2006.

La nicotine est un alcaloïde d'origine naturelle présent dans la feuille de tabac. Elle fut à l'origine des premiers traitements développés pour favoriser le sevrage tabagique : les TNS. Leur principe est simple, il consiste à apporter avec des timbres transdermiques (patches) ou des gommes à mâcher de la nicotine au fumeur pour compenser l'absence d'apport de nicotine par le tabac. Ces traitements maintenant anciens sont toujours les plus utilisés par les fumeurs pour tenter de mettre fin à leur dépendance. Leur efficacité est modeste à long terme.

La cytisine est un alcaloïde d'origine végétale provenant des graines de la plante *Laburnum anagyroides*. La cytisine est structurellement similaire à la nicotine et possède un mécanisme d'action à la fois agoniste et antagoniste avec les récepteurs de la nicotine dans le cerveau. La cytisine est un traitement de sevrage tabagique qui est commercialisé en Europe centrale et orientale par Sopharma AD depuis plus de 20 ans sous la marque Tabex™, elle est aussi commercialisée au Canada. Aux Etats-Unis la société Achieve Life Sciences (ACHV) tente de la faire approuver par la FDA.

La varénicline (Champix®/Chantix®) a été développée par Pfizer en copiant les propriétés de la cytisine mais avec une structure symétrique (la cytisine est asymétrique) ce qui permet d'éviter lors de la synthèse d'obtenir un mélange racémique avec les deux énantiomères. Cette varénicline synthétique est responsable d'effets secondaires significatifs qui ont nui à sa commercialisation, même si un pic de ventes annuelles a été atteint en 2019 à plus un milliard de dollars.

NFL Biosciences s'inscrit dans la continuité de ces développements de traitements et médicaments d'origine botanique **en utilisant cette fois non plus la nicotine ou un alcaloïde comparable mais la partie protéique de la feuille de tabac**. En outre, et comme cela fut le cas pour la cytisine, **c'est en constatant une efficacité en pratique réelle que le développement pharmaceutique du NFL-101 a été initié**.



La dépendance tabagique et ses traitements sont d'origine naturelle

6.2.1.2 Origine du NFL-101

Origine de l'innovation : NFL-101 est un extrait protéique de feuilles de tabac dépourvu de nicotine, il a pour origine un extrait allergénique développé par l'Institut Pasteur dans les années 1970 pour traiter par injections sous-cutanées répétées **l'allergie aux feuilles de tabac chez les travailleurs de la SEITA qui les manipulent de manière quotidienne**. Le Dr Jean-Pierre Nicolas (co-fondateur de NFL Biosciences), anesthésiste à la Clinique du Parc à Orange et mésothérapeute, a ensuite l'idée d'administrer l'allergène extrait des feuilles de tabac aux fumeurs pour les aider dans leurs tentatives d'abandon. On émet alors l'hypothèse que **l'administration de NFL-101 provoque une réponse immunitaire puis neurologique**, conduisant à des **changements sensoriels et comportementaux** : ceux-ci seraient à l'origine d'une **diminution voire d'une disparition de l'envie de fumer dans les jours suivant le traitement**.

Le Dr Nicolas a administré le produit hors indication pendant 10 ans, jusqu'à l'arrêt de sa production par le laboratoire pharmaceutique **Stallergènes** (aujourd'hui Stallergenes-Greer). Les injections s'effectuaient sur la base du volontariat, sur des patients souhaitant cesser leur consommation. Ceux-ci s'engageaient à arrêter de fumer à une date cible correspondant au jour de la première administration. Une deuxième injection était possible 7 à 10 jours après la première sur demande du patient et sans frais supplémentaires. **Sur les plus de 10 000 fumeurs traités au cours de la période**, on a observé des taux de réussite significativement plus élevés que ceux obtenus avec les thérapies classiques (44% d'abstinents continus à 1 an contre moins de 20% pour les traitements actuels dans les meilleures conditions d'observance des traitements, 32% à trois ans, chiffre d'efficacité jamais rapporté par les producteurs des traitements actuels).

Les deux éléments suivants ont ensuite conduit à la création de NFL Biosciences :

- **La suspension de la production du traitement par Stallergènes en 2004** après l'introduction d'une nouvelle réglementation. Comme il n'existe que peu ou plus de personnel en contact direct et répété avec les feuilles de tabac dans les usines françaises, l'utilisation anti-allergénique ne se justifie plus : il n'existe donc aucun marché potentiel officiel pour le produit de Stallergènes.

- En 2006, les résultats d'une étude rétrospective portant sur les fumeurs traités par le Dr Nicolas en 2003 attestent de **l'efficacité et du haut degré de tolérance** à l'extrait utilisé dans le cadre du sevrage tabagique. Sur les 1.750 patients ayant reçu une ou deux injections cette année-là, 290 ont été contactés avec succès par téléphone : **44% d'entre eux ont déclaré une abstinence continue d'au moins un an après l'administration de l'extrait et 32% une abstinence d'au moins trois ans**, soit un taux de succès bien supérieur à celui des solutions sur le marché.

Les données ci-dessus ont été obtenues de manière rétrospective, donc de tels éléments de preuve ne peuvent pas être considérés comme concluants sur le plan scientifique ou réglementaire. Cependant l'efficacité rapportée en termes de volume et de magnitude par les patients du Dr Nicolas amène les fondateurs de NFL Biosciences à créer leur entreprise en septembre 2006. L'activité débute pleinement en 2010 avec l'acquisition du savoir-faire de Stallergènes pour la production de l'extrait allergénique de feuilles de tabac. NFL Biosciences cherche alors à lancer et mener les développements pharmaceutiques requis afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché. L'objectif final consiste donc à lancer un traitement innovant, à fort impact médical et social compte tenu de la gravité des conséquences de la dépendance tabagique au niveau mondial, tout en étant fidèle aux plus hauts standards cliniques et de production requis dans les différentes zones géographiques.

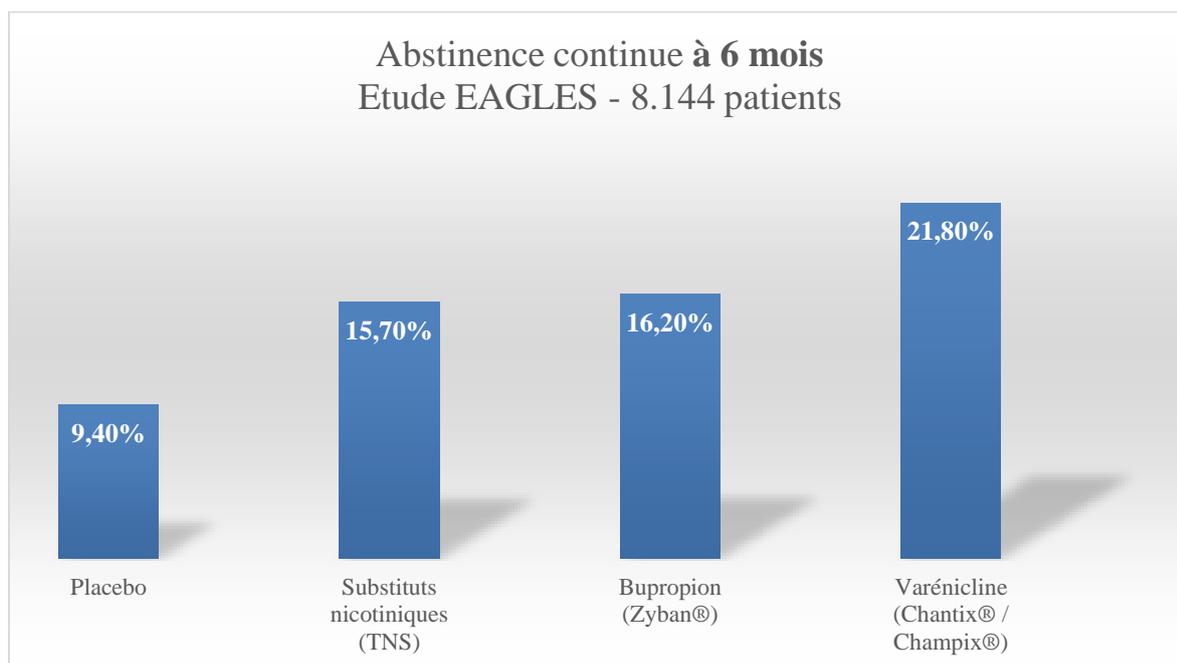
Point de départ : l'étude statistique rétrospective de 2006 sur les patients traités trois ans plus tôt : la tolérance et l'efficacité du produit anti-allergie Pasteur/Stallergenes ont été étudiées en 2006 de manière rétrospective. Pour ce faire, une solide méthode statistique qui vise à éviter tout biais a été retenue : sur les plus de 1.700 patients traités par le Dr Nicolas en 2003, 290 sont ainsi contactés avec succès par téléphone. Les patients doivent ensuite compléter, signer et retourner un questionnaire. Les taux d'abstinence continue sont repris ci-dessous :

Durée de l'abstinence continue depuis l'administration du traitement	Téléphone (n=290)	Voie postale (n=171)
1 mois	70%	74%
3 mois	57%	63%
6 mois	54%	60%
1 an	44%	53%
> 3 ans	32%	44%

Etude rétrospective sur les patients traités en 2003

Le taux de patients rapportant une abstinence continue pendant un an après l'injection sous-cutanée (ou les deux injections) **est de 44%, soit bien plus élevé que les taux recensés pour les solutions commercialisées**. Concernant la tolérance, neuf effets secondaires ont été rapportés (n=171), mais ils peuvent être liés à l'arrêt du tabac. Ils comprennent la fatigue et la somnolence (3/171), la nervosité (3/171), les sentiments dépressifs (3/171). Aucun événement indésirable ou grave n'a été signalé.

L'étude la plus aboutie sur les traitements pour le sevrage tabagique (EAGLES, Pfizer) est parue en 2016ⁱ. Elle visait en premier lieu à identifier de potentiels effets secondaires « cliniquement significatifs » chez **8.144 patients** recevant des traitements sous forme de varenicline, de bupropion, de TNS ou des placebos. Conduite dans **140 centres situés dans 16 pays différents**, elle reste l'étude la plus fiable en termes d'évaluation des taux de succès. Elle confirme le **peu d'efficacité des TNS et des médicaments sous prescription**, sur une durée de 6 mois et non de 12 ou plus, et ceci même sous conditions de contrôle clinique, donc favorables par rapport à une utilisation dans la pratique médicale quotidienne:



Taux d'abstinence continue en %

(ex : 21.8% d'abstinence continue entre les semaines 9 à 24 avec le traitement par varenicline)

Il convient de préciser que ces traitements réclament une adhérence de l'ordre de 12 semaines, avec des prises ou applications de patches quotidiennes et, pour la varénicline, des effets secondaires significatifs. Dans la pratique réelle, la plupart des patients interrompent le traitement en cours de route, ce qui conduit à une baisse significative de l'efficacité réelle.

6.2.1.3 Savoir-faire lié à la fabrication

Fabrication du produit : d'une substance antiallergique à un médicament candidat au sevrage tabagique et conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication. Une fois les résultats de l'étude rétrospective obtenus, NFL Biosciences s'est attachée à la fabrication de lots précliniques de NFL-101, son candidat médicament.

L'entreprise parvient à développer un candidat médicament appartenant à la classe des **plantes médicinales à usage parentéral** et qui se compose :

- D'une ampoule contenant un extrait aqueux protéique, dépourvu de nicotine, lyophilisé et stérile de feuilles de tabac,
- D'une ampoule contenant une solution stérile de reconstitution (chlorure de sodium Lavoisier ® 0,9 % – sérum physiologique) pour préparation injectable.

L'extrait aqueux, lyophilisé et stérile de feuilles de tabac séchées est normalisé. Il prend la forme d'un matériau lyophilisé de couleur brun clair facilement cassable et formant une poudre libre. Il est produit par extraction de feuilles séchées de *Nicotiana tabacum L.* La collaboration avec Gimopharm et ASPE Conseil permet la production de monographies qui décrivent les caractéristiques physiques, biologiques et chimiques de la matière première (feuilles de tabac) et du NFL-101 ainsi que les méthodes d'analyses

connexes ayant permis de les déterminer. Les monographies obtenues sont ainsi conformes à la Pharmacopée Européenne.

NFL Biosciences **requiert ensuite un avis scientifique de l'AEM** en 2012 afin, entre autres, de valider les procédures associées à l'évaluation de la qualité du NFL-101. Le rapport de l'AEM préconisant d'améliorer la qualité du produit et de le mettre aux normes conformément aux réglementations en vigueur sur le marché du médicament, NFL Biosciences met alors en œuvre des procédures d'adaptation. Elle commence par adopter **de Bonnes Pratiques Agricoles (BPA)** et abandonne le mélange de trois variétés de tabac à l'origine de l'extrait produit par Stallergènes au profit d'une variété unique. L'entreprise développe également un **procédé de préparation de poudre de tabac conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)**. Elle conduit ensuite des études d'immunogénicité afin d'étudier le mécanisme d'action et d'identifier les composants actifs du NFL-101. Enfin, elle optimise les mécanismes de filtration avant de remplacer la solution de reconstitution du phénol à 0,4 % par un sérum physiologique.

6.2.1.4 *Savoir-faire lié au développement*

(a) Préclinique

Mise en œuvre d'un programme d'évaluation de l'innocuité non-clinique : plusieurs études toxicologiques et mécanistiques non-cliniques sur NFL-101 sont ensuite conduites.

NFL Biosciences a mené des **études toxicologiques** :

- *Études in vitro – Génotoxicité* : 2 études sont conduites (Institut Pasteur de Lille) selon les lignes directrices du CIH (Conseil International pour l'Harmonisation des Exigences Techniques Relatives aux Produits Pharmaceutiques à Usage Humain) et de l'AEM afin de rechercher tout potentiel effet mutagène chez NFL-101. Les résultats indiquent la **non-toxicité du NFL-101** pour les bactéries et les cellules de mammifères, et ce même administré dans les plus hauts taux de concentration prévus dans l'étude. Le produit peut donc être considéré comme **non mutagène** et **non génotoxique**.
- *Études toxicologiques in vivo chez le rat Han Wistar* : 2 études sont conduites (avec WIL Research, France) selon les lignes directrices du CIH et de l'AEM pour évaluer l'effet de doses répétées de NFL-101. Les résultats indiquent la bonne tolérance de l'administration sous-cutanée de NFL-101 et attestent de **l'absence d'effets indésirables**. La dose maximale sans effet néfaste observable représente 56 fois la dose initiale administrée dans l'essai clinique de phase 1 (*voir ci-dessous*).

La société a aussi conduit des **études mécanistiques** avec l'Hôpital Européen Georges Pompidou :

- *Étude d'immunogénicité in vitro sur les Cellules Mononucléées du Sang Périphérique humain (CMSP_h)* : la stimulation des CMSP_h par NFL-101 montre qu'il active principalement les cellules NK *in vitro*. L'analyse du profil des cytokines du surnageant de culture grâce à la technique de Luminex révèle ensuite que NFL-101 induit la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL6, l'IL-17, l'IL-8 et le TNF. D'autres cytokines comme l'IFN, l'IL-10, le G-CSF et le MCP-1 sont également produites, mais pas les cytokines TH2 (IL-4, IL-5, IL-13). L'utilisation de la polymyxine B a quant à elle montré qu'une partie de cette activité était due à une faible quantité de molécules LPS ce qui pourrait jouer le rôle adjuvant dans le traitement.

- *Étude d'immunogénicité in vivo sur les souris C57BL/6 et Balb/c* : deux souches de souris femelles de 7 semaines sont immunisées au NFL-101. Les immunoglobulines de type G (IgG) et les immunoglobulines de type E (IgE) anti-NFL-101 présents dans les sérums des souris sont ensuite analysés par le logiciel ELISA. Les résultats montrent une augmentation des IgG anti-NFL-101 chez 80% des souris et attestent ainsi du fait que NFL-101 induit une réponse immunitaire IgG spécifique. Aucune réponse humorale d'IgE n'a été détectée.

Ces études mettent en évidence l'activité biologique du NFL-101 sur les Cellules Mononucléées du Sang Périphérique humain (CMSPH) dans les conditions in vitro et l'induction d'une réponse humorale chez la souris.

(b) Clinique

Succès de l'essai clinique de phase 1 : une première phase d'essai clinique « **Étude de phase I évaluant l'innocuité et l'efficacité du NFL-101 en tant que thérapie pour le sevrage tabagique** » (étude CESTO I, NCT02521701) est ensuite réalisée en collaboration avec l'Institut régional du Cancer de Montpellier (ICM) entre juin 2015 et avril 2017. Le Docteur Nicolas injectait une ou deux doses de l'extrait Stallergènes, à 7 ou 10 jours d'intervalle et simultanément avec une tentative d'arrêt. L'objectif de la phase 1 est d'évaluer la sûreté de chacune de deux injections, en espaçant suffisamment leur administration, et de mesurer leur effet en dehors de tout conditionnement des patients. Chaque patient reçoit donc deux doses de NFL-101 par voie sous-cutanée, à 4 semaines d'intervalle, et sans qu'aucune date d'arrêt cible n'ait été définie, les participants étant invités à faire une tentative « lorsqu'ils se sentent prêts ». Sur les **24 participants inscrits**, 12 ont été contactés directement par l'ICM et sont peu motivés pour cesser de fumer (seulement 3 d'entre eux ont tenté d'arrêter : la cohorte s'est avérée donc inappropriée pour effectuer une mesure d'efficacité). Les 12 autres patients sont des participants volontaires ayant répondu à une campagne de communication diffusée dans la presse locale. Neuf d'entre eux vont ainsi tenter d'arrêter de fumer.

L'étude de phase 1 permet :

- De confirmer la **sûreté** du NFL-101,
- De montrer la réduction immédiate du désir, voire du besoin de fumer après administration de NFL-101. Dans certains cas, les participants ont rapporté un « dégoût pour la cigarette ». Ces effets correspondent à **une diminution de l'effet dit de « renforcement positif »** induit par la consommation de cigarettes
- De montrer la durée de l'effet : une semaine avec un pic aux jours 3 et 4
- De montrer l'efficacité du NFL-101 :
 - o sur la **réduction de la consommation de cigarettes** : 11 des 12 patients du groupe de volontaires motivés pour arrêter de fumer fument 50% moins de cigarettes à 3 mois après traitement, passant ainsi d'une moyenne de 20 par jour à moins de 10
 - o sur le **sevrage tabagique** : **5 des 12** patients du groupe de volontaires motivés pour arrêter de fumer **restent abstinents de manière continue à 3 mois (42%), 4 à 6 mois (33%), et 3 à 12 mois (25%)**.

Les conclusions de l'essai de phase 1 ont été présentées sous la forme d'un poster à l'occasion de la **dernière session de la Société de Recherche sur la Nicotine et le Tabac (SRNT) en février 2019**.

Etude Phase I : innocuité et effet du traitement démontrés

ETUDE "CESTO 1"

(NCT02521701) menée de 2015 à 2017 à l'Institut Régional du Cancer de Montpellier (ICM) :

24 patients

"une absence du besoin de fumer"

"un dégoût des cigarettes"

"Moins envie de fumer"

"impossibilité de finir mes cigarettes"

NFL BIOSCIENCES

MÉTHODOLOGIE

- ◆ Recrutement de 24 gros fumeurs (moyenne de 20 cigarettes / jour, test de Fagerström : 6,25)
- ◆ Protocole similaire à celui d'un vaccin : 2 injections à 1 mois d'écart, le fumeur peut arrêter quand il se sent prêt
- ◆ Première vague de recrutement : 12 fumeurs hors démarche de cessation, 3 ont essayé d'arrêter : validation de l'étude de cohorte pour la sécurité et description des effets ressentis
- ◆ Seconde vague de recrutement : 12 fumeurs se portant volontaire sur annonce de presse, en démarche d'arrêt : 9 font une tentative, 5 sont abstinents à 3 mois, 4 à 6 mois et 3 à 12 mois (25%)
- ◆ Forte réduction de la consommation quotidienne pour ceux qui n'ont pu arrêter, ceci sans augmentation du tirage sur chaque cigarette, effet unique

Les résultats de cette étude montrent la pertinence de la méthode adoptée par le Docteur Nicolas, demandant aux patients qui le contactaient, donc motivés pour arrêter, de faire leur tentative d'arrêt simultanément avec l'injection sous-cutanée, et offrant une seconde injection 7 à 10 jours après la première, s'ils en ressentaient le besoin.

(c) Mécanisme d'action

Plusieurs composants du tabac ont un effet addictif via leur action sur le cerveau humain. Le plus connu d'entre eux reste la nicotine qui agit sur le cerveau via la stimulation des récepteurs de nicotine acétylcholine (nAChRs) et via l'augmentation des taux de plusieurs neurotransmetteurs comme la dopamine. Ces taux élevés de dopamine activent le circuit de la récompense situé dans le cerveau et contribuent à la sensation de plaisir, d'apaisement, à la réduction de l'appétit, ainsi qu'à l'addiction au tabac. Le tabac contient également des produits tels que de l'anabasine, l'anatabine, la nornicotine, de la β -Carboline (ou norharman) et un de ses dérivés (harman). Ceux-ci diminuent de manière significative l'action des monoamines oxydases (MAO) chez les fumeurs. Or, cette enzyme est impliquée dans la décomposition de la dopamine : elle en accroît les effets sensoriels. Le tabac perturbe aussi la liaison entre les systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques dans le Système Nerveux Central (SNC). Le tout entraîne des changements comportementaux et augmente la réactivité des neurones dopaminergiques responsables de l'addiction au tabac.

On reconnaît désormais que la tabaco-dépendance est aussi due à d'autres mécanismes qui impliquent d'autres zones et voies du Système Nerveux Central. On remarque par exemple que le comportement des fumeurs varie en fonction de facteurs génétiques et environnementauxⁱⁱ. Les récentes images obtenues grâce à la tomographie par émission de positon (TEP) semblent également indiquer l'importance de la protéine de translocation (TSPO) dans la consommation et l'addiction au tabac. En effet, les études ont montré une diminution significative de l'activation de la TSPO dans le cerveau des fumeurs par rapport au cerveau des non-fumeursⁱⁱⁱ. Or, le TSPO est un biomarqueur de la fonction microgliale. Bien que n'étant pas directement impliqué dans le fonctionnement synaptique, les cellules microgliales sont des éléments importants de la physiologie et du fonctionnement du système nerveux central (SNC). Elles y jouent un rôle aussi important que celui des neurones car contribuant au traitement de l'information par le cerveau et l'organisme. On peut donc supposer que la diminution de l'activité microgliale favorise l'addiction au tabac.

NFL-101 génère des cytokines pro-inflammatoires et des immunoglobulines G spécifiques (IgG) : la corrélation observée entre le processus immunitaire et l'addiction au tabac suggère que NFL-101 peut ainsi venir stimuler l'activité microgliale et influencer sur l'envie et la dépendance au tabac.

A l'heure actuelle, on ne comprend que partiellement les mécanismes par lesquels la nicotine et d'autres composants du tabac induisent la dépendance à la consommation de tabac. Comme l'a fait remarquer le Président du Congrès National de la Société Française de Tabacologie en 2018 : "les défis à relever dans le secteur de la tabacologie restent nombreux : la compréhension des mécanismes de l'addiction au tabac est toujours fragmentée"^{iv}. On ne peut dire avec certitude quelles sont, parmi les substances qui composent le tabac, celles qui disposent de propriétés addictives. Les mécanismes de la dépendance au tabac restent en effet extrêmement complexes puisqu'ils impliquent différentes branches du SNC et sont influencés par des facteurs génétiques, environnementaux ou diverses molécules. On reconnaît désormais le rôle déterminant de l'immunité neuronale dans le développement et l'extinction de l'addiction (*voir ci-dessus*).

Ces nouvelles découvertes quant au fonctionnement de la tabaco-dépendance attestent de la pertinence de la démarche « plante entière » qui sous-tend le développement du NFL-101. Cette solution se base en effet sur une observation empirique d'efficacité et de sûreté, suivie d'études pré-cliniques et cliniques réglementaires, puis par la recherche de mécanismes d'action au niveau moléculaire, et non sur des hypothèses de mécanismes, agissant de manière partielle, pour lesquels des molécules synthétiques sujettes à effets secondaires et à efficacité limitée sont développées.

(d) Protection intellectuelle

NFL Biosciences a acquis de façon exclusive auprès de Stallergenes le savoir-faire de fabrication de l'extrait allergénique de feuilles de tabac pour son utilisation dans le cadre du traitement des addictions.

La société a déposé deux demandes de brevets. La première a été délivrée dans de nombreux pays et la seconde est en cours d'extension régionale et nationale selon le Patent Cooperation Treaty.

Nom du brevet	Revendications	Régions
Extrait aqueux de feuille de tabac utilisé dans le traitement de la dépendance	Utilisation d'extraits de feuilles de tabac pour le traitement de la dépendance au tabac (brevet UE) : Solution aqueuse stérile d'extrait de feuilles de tabac ayant une teneur en matière solide de 0,05 à 150 mg / ml d'eau stérile, de préférence de 0,5 à 100 mg / ml d'eau stérile, et plus préférentiellement encore de 1 à 20 mg / ml d'eau stérile	Brevet initial déposé en France en mai 2006 Délivré dans : Europe (077311427.6), Etats-Unis (9061052), Canada (2 651 296), Japon (2009-508426), Corée du Sud (7027534/2008), France (0604104), Russie (2008148334), Israël (195096) et Inde (6080/CHEMP/2008)
Extrait aqueux de feuille de tabac et son utilisation pour le traitement de la dépendance	Utilisation de constituants spécifiques de feuilles de tabac pour le traitement de la dépendance au tabac (PCT) : extrait de feuille de tabac contenant au moins 5% en poids, par rapport au poids total de l'extrait sec, de protéines de masse moléculaire supérieure à 10 kDa et essentiellement dépourvu de molécules de masse moléculaire inférieurs à 10 kDa, lesdites protéines étant de préférence choisies dans le groupe constitué des familles de protéines suivantes : peroxydase anionique formant de la lignine, glucane endo-1,3-bêta-glucosidase, endochitinase, pathogénèse, inhibiteur de l'osmotine et de la protéinase, et leurs mélanges	Nouvelle demande de brevet déposée en France en avril 2016 Brevet délivré en France (B248924FR) , en phase nationale d'examen en Europe, Etats-Unis, Chine, Japon, Canada, Corée, Australie, Brésil, Inde, Indonésie, Israël, Mexique, Philippines, Eurasie, Arabie Saoudite, Emirats Arabes Unis, Nigéria

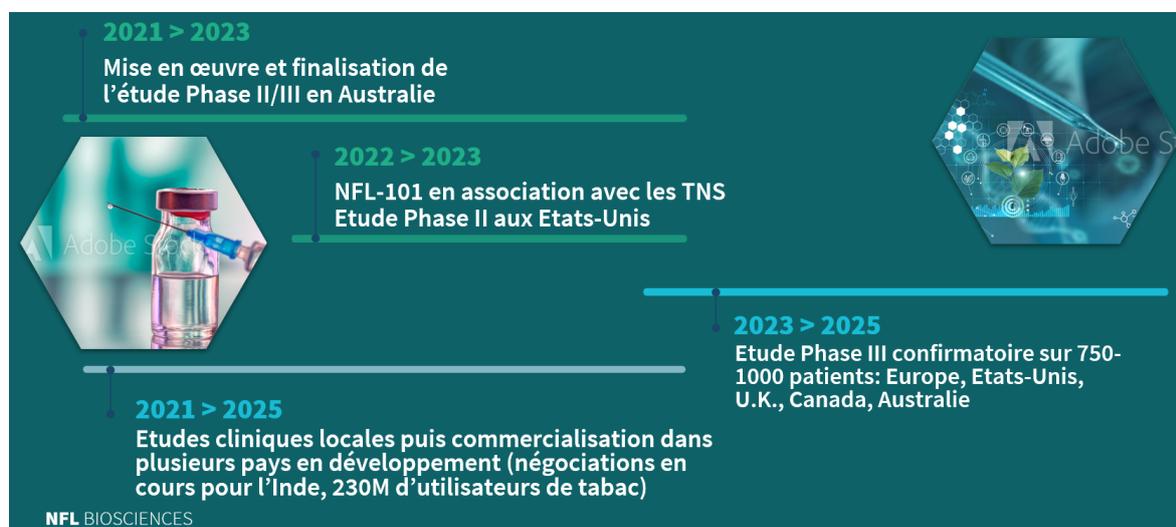
L'entreprise a adopté une stratégie de gestion et de protection des connaissances qui l'a amenée à déposer deux brevets garantissant l'exclusivité de son produit. **L'innovation sur laquelle repose NFL-101 est ainsi protégée jusqu'en 2036 en France** et vraisemblablement dans de nombreux autres pays du monde au terme de l'aboutissement des phases nationales en cours de la demande de 2016. De plus, NFL-101 se fonde sur un mélange de molécules biologiques complexes, difficilement répliquable. L'exclusivité des données accordée par les agences réglementaire ainsi que l'obstacle technique à l'entrée sur le marché sont de nature à renforcer protection de NFL-101 contre les génériques.

6.2.2 Présentation du pipeline de NFL Biosciences

Afin d'obtenir les autorisations de mise sur le marché pour le sevrage tabagique et dans les différentes zones géographiques, NFL Biosciences met en place un programme de développement clinique visant à maximiser les chances de succès du NFL-101 avec deux études menées en parallèle avant une étude de confirmation.

La société va aussi tester NFL-101 contre la dépendance au cannabis pour les fumeurs qui consomment le cannabis avec le tabac, et aussi lancer un programme de développement d'un extrait de cannabis et de tabac, NFL-201.

Au moins un autre produit sera ajouté au pipeline. Des projets sont actuellement à l'étude notamment deux dans le domaine du traitement de la dépendance alcoolique, avec des produits eux aussi dé-risqués de par l'existence de données antérieures de sûreté et d'efficacité chez l'homme, candidats d'origine botanique ou molécules naturelles.



NFL-101 en sevrage tabagique

6.2.2.1 Etude de Phase II/III (CESTO 2)

La première étude cherche à démontrer l'efficacité du NFL-101 sous contrôle d'un placebo. Elle s'appuie sur un échantillon de **318 patients** qui souhaitent arrêter de fumer et vise à comparer les effets des deux niveaux de dose de la phase 1 avec l'effet d'un placebo. Il s'agit d'une étude **multicentrique, randomisée et en double aveugle**. NFL Bioscience l'a déjà initiée en France en 2020 sur un échantillon prévisionnel de 99 puis de 204 patients (protocole amendé approuvé par l'ANSM en mai 2020). L'étude ayant été suspendue à deux reprises en raison de l'épidémie de Covid-19, en mars puis octobre 2020, l'entreprise va désormais la lancer dans deux centres situés en Tasmanie, Australie, région épargnée par le Covid dans

un pays connu pour la qualité de sa recherche clinique et pour son crédit d'impôt recherche allant jusqu'à 43.5% des dépenses engagées pour la R&D. Ce faisant, l'étude australienne inclut un amendement par rapport à la version de l'étude approuvée en France en mai 2020. L'étude selon le protocole australien pourra être ouverte en France sous réserve de son approbation par l'ANSM mais l'objectif actuel est d'enrôler la totalité des patients en Australie, dans au moins six centres.

PHASE II STUDY ASSESSING EFFICACY AND SAFETY OF NFL-101 AS A TOBACCO CESSATION THERAPY (CESTO II TRIAL)

Aurélie Augsburger*, Carole Clair*, Jacques Cornuz*, Yves Donazzolo*, Bruno Lafont*

* Center for Primary Care and Public Health (Unisanté), University of Lausanne, Lausanne, Switzerland
 † Smoke Free Therapeutics, Cambridge, MA, USA, www.smokefreetherapeutics.com

BACKGROUND:
 Long-term smoking cessation or reduction has been observed in thousands of patients when 1 or 2 subcutaneous injections of a desensitization treatment against tobacco allergy were taking place concomitantly with Target Quit Date (TQD). Smoke Free Therapeutics developed a tobacco cessation drug candidate (NFL-101) consisting of a nicotine-free extract of tobacco proteins. According to the observations made during CESTO, a Phase I study on 24 smokers, NFL-101 appears to work by reducing cigarette appearance immediately and over a week after each injection.

Participants' feeling after an injection (CESTO Phase I)

"less desire to smoke" "a cigarette elicits" "not possible to finish my cigarettes" "a lack of need" All 24 participants felt an effect lasting over a week after each injection with a peak at days 3-4.

OBJECTIVES:
 The main objectives of the CESTO II study are to select the most efficient dose and to assess long-term efficacy of NFL-101 compared to placebo, for abrupt cessation and for reduction before cessation.

Primary endpoint
 6-month continuous abstinence measured from D15 to M6, confirmed by urinary cotinine and exhaled CO, with an efficacy objective of 30% for NFL-101 versus 10% for its placebo ($\alpha = 5\%$, $1-\beta = 80\%$).

Secondary endpoints
 Continuous abstinence between two visits, 7-day point prevalence abstinence, number of cigarettes smoked, exhaled CO, urinary cotinine, 50% reduction, change in withdrawal symptoms (MNSW), craving (FTCQ-12).

STUDY:
 CESTO II is a 198 participants, 3-arm, multicentric, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase II clinical trial.

Intervention group 200µg
Intervention group 100µg
Placebo control group

Timing: D1 D8 D15 M1 M3 M6 M12

ELIGIBILITY CRITERIA:
Main inclusion criteria
 • Male or female subject ≥ 18 and ≤ 70 year-old;
 • Subject currently smoking at least 11 cigarettes per day and with a dependency level ≥ 5 according to Fagerström Test for Nicotine Dependence scoring;
 • Subject willing to quit smoking.
Main non-inclusion criteria
 • Concomitant use (or within previous 60 days) of any smoking cessation therapy (including electronic nicotine delivery systems or alternative methods such as hypnosis or acupuncture);
 • Pregnancy or breastfeeding;
 • Concomitant participation to another clinical trial;
 • Concomitant active infectious diseases.

Sponsor information
 This research is supported by NFL BioSciences SAS (d.b.a. Smoke Free Therapeutics)

CONTACTS:
bruno@smokefreethera.com
aurilie.augsburger@chuv.ch

unisanté
 Centre universitaire
 de santé publique
 de lausanne

Smoke Free Therapeutics
 Two Single Injections for Total Smoking Cessation

I declare that I have no conflict of interest. I am independent intellectually, financially, politically and I have the entire responsibility and intellectual property of the study.

Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT) Europe
 19th Annual Conference in Oslo
 12-14, September 2019

The Board of the Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT) Europe is honoured to present the

POSTER PRESENTATION AWARD

to
BRUNO LAFONT et al.

For the presentation entitled
Phase II study assessing efficacy and safety of NFL-101 as tobacco cessation therapy (CESTO II trial)

Oslo, 14, September 2019

Professor Daniel Kotz
 President, SRNT Europe

Description de l'étude : pour cette étude, les 318 patients sont répartis en trois groupes : un groupe placebo, qui reçoit des injections de dose placebo ; un premier groupe test qui reçoit la dose niveau 1 de NFL-101, soit 100µg de protéines de feuille de tabac à chaque injection, et un deuxième groupe test qui reçoit la dose niveau 2 de NFL-101, soit 200µg à chaque injection. Les trois bras sont équilibrés : chacun comporte 106 patients.

Chaque participant reçoit une **première injection sous-cutanée** à la date d'arrêt cible (J1). Pour un fumeur qui veut arrêter de fumer, il est très important de définir une date d'arrêt cible, il y a toujours un moment où il devra arrêter totalement de fumer et essayer de ne plus fumer ne serait-ce qu'une seule cigarette, qu'il ait ou non réduit sa consommation de cigarettes ou pas avant ce moment-là. Une **deuxième injection** est administrée une semaine plus tard (J8). En cas de reprise de la consommation, le patient peut bénéficier d'une **troisième injection, optionnelle**, à la fin du troisième mois (J99). Celle-ci peut avoir lieu à la fin du sixième mois (J196) en cas d'abstinence jusqu'au troisième mois mais de rechute entre le troisième et le sixième mois. Enfin, une **quatrième injection est possible** au sixième mois (M6 ou J196) si le patient fume dans les trois mois qui suivent sa troisième injection.

Lors de l'étude clinique de Phase I, 8 patients sur 24 ont considéré *a posteriori* avoir « manqué une chance d'arrêter » suite aux injections alors qu'ils avaient pourtant continuellement réduit leur consommation pendant trois mois. **Les troisièmes et quatrièmes injections optionnelles de l'étude de Phase II/III donnent des opportunités supplémentaires de réussir une tentative d'arrêt** aux patients qui ne seraient pas parvenus à arrêter de fumer avec les deux premières injections et qui pourraient avoir réduit

leur consommation de cigarettes. **Ces patients bénéficient alors d'une nouvelle chance en ayant préalablement réduit leur niveau de dépendance.**

Tout au long de l'étude, les patients effectuent des visites régulières. Elles permettent de vérifier leur **abstinence continue** ou non depuis la dernière consultation. Elles ont lieu à (J pour jours et M pour mois) : J15, J29, J43, J85 (M3), J182 (M6), J274 (M9) et J365 (M12). En cas d'injection optionnelle à J99, une visite de suivi additionnelle est prévue deux semaines après, soit à J113. De même, en cas d'injection optionnelle à J196, une visite de suivi additionnelle est prévue deux semaines après soit à J210. Des prises de biomarqueurs sont effectuées au cours de ces visites (relevé du taux de cotinine dans les urines, mesure du CO exhalé).

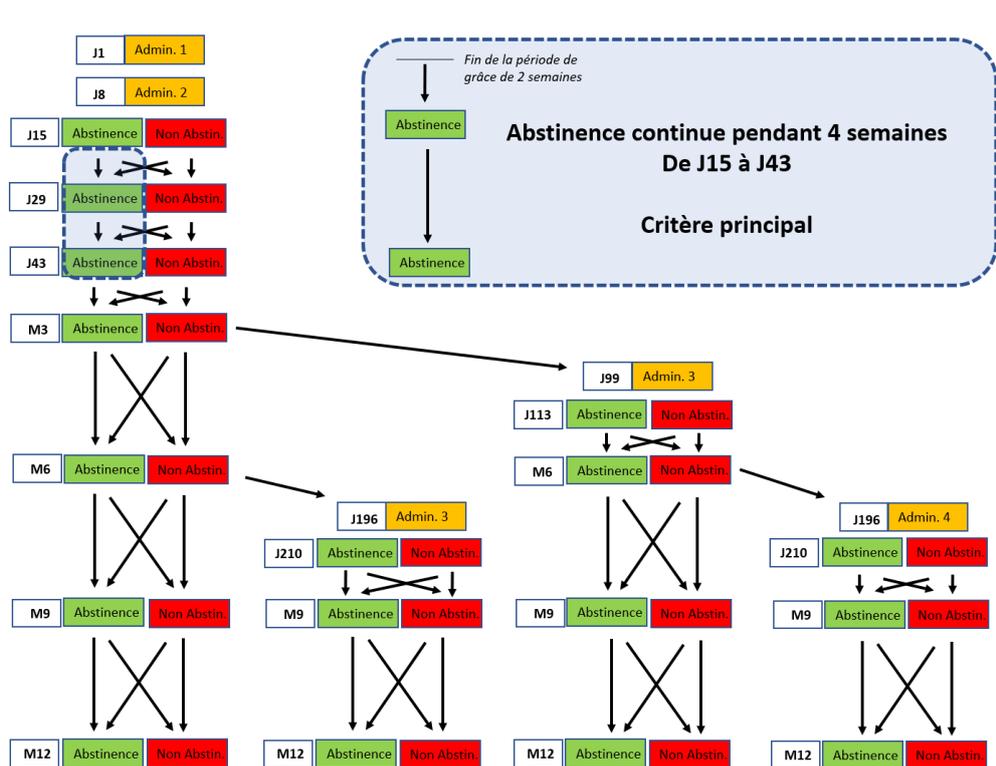
Ce protocole permet d'explorer les deux approches les plus couramment utilisées en tabacologie : **l'arrêt graduel** (diminution progressive de la consommation, donc de la dépendance, avant de viser une abstinence totale en effectuant une tentative d'arrêt) et **l'arrêt immédiat** (abstinence totale à partir d'une tentative d'arrêt sans qu'il y ait eu de recherche d'une réduction de la consommation tabagique préalable). Le choix de l'une ou l'autre des approches dépend des préférences de fumeurs et de leur confiance dans la réussite d'une tentative d'arrêt. Par exemple, certains fumeurs ne se sentent pas capable d'essayer de passer de vingt cigarettes à zéro d'un seul coup et ressentent le besoin de d'abord réduire le nombre de cigarettes qu'ils fument avant d'essayer d'arrêter totalement.

Critères d'évaluation : ils sont hiérarchisés en critères principaux, secondaires et exploratoires dans le but de mesurer l'efficacité du NFL-101 le plus complètement possible.

Les critères principaux sont au nombre de deux et mesurent l'efficacité du NFL-101 dans les arrêts immédiats, c'est-à-dire l'abstinence totale à partir de la date d'arrêt cible :

- **Critère principal : le patient s'abstient continuellement de fumer pendant 4 semaines.** Dans le cadre de l'étude, cela correspond à une abstinence continue entre la première semaine après la deuxième injection (J15) et la cinquième semaine après celle-ci (J43). Ce critère répond aux attentes de la Food and Drug Administration (FDA) américaine pour démontrer l'efficacité d'un médicament de sevrage tabagique.
- **Critère secondaire clé : le patient s'abstient continuellement de fumer pendant six mois à partir de la date d'arrêt cible.** Il dispose de deux semaines dites « de grâce ». Cela signifie que l'abstinence doit être totale entre le début de la troisième semaine (J15) et le sixième mois après le début du traitement (6M). Ce critère répond aux attentes de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour démontrer l'efficacité d'un médicament de sevrage tabagique. (Guideline CHMP/EWP/369963/05).

Ces deux critères sont emboîtés. Si le patient satisfait les critères imposés par l'EMA (abstinence continue de J15 à M6), il satisfait aussi les critères de la FDA (abstinence continue pendant quatre semaines, de J15 à J43). L'étude est dimensionnée pour mettre en évidence une différence significative d'au moins 19% (un taux de 29% pour NFL-101 et de 10% pour le placebo).



Exemple : mesure du critère principal (abstinence continue de J15 à J43)

Les critères secondaires sont au nombre de six et mesurent tous des abstinenances continues pendant au moins trois mois.

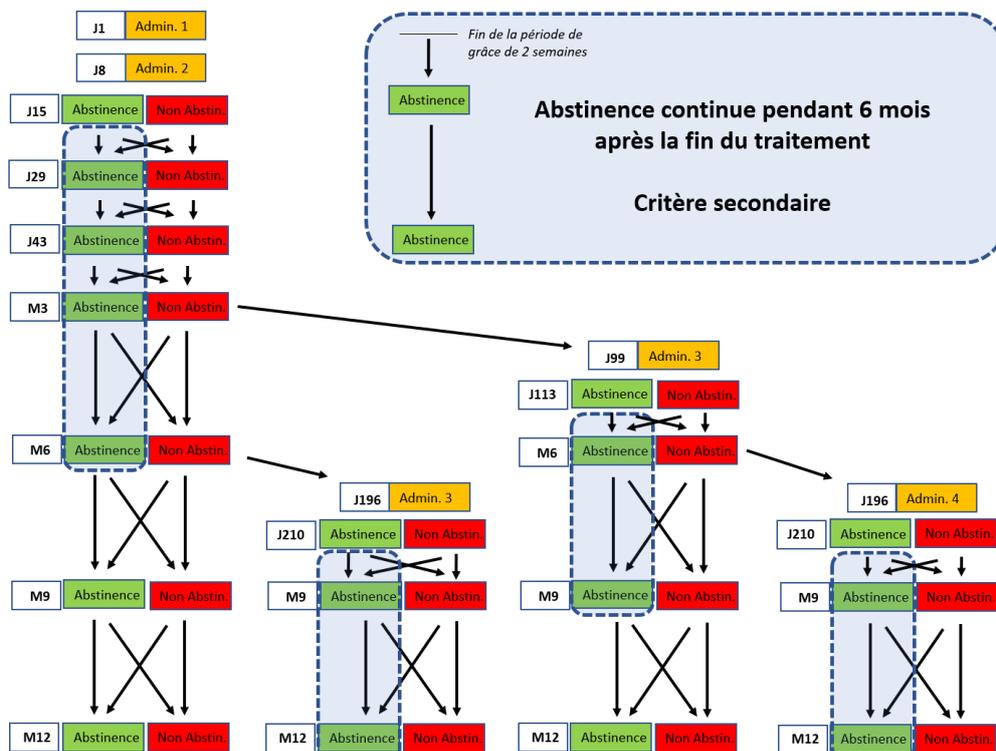
Deux vont mesurer l'efficacité dans les arrêts immédiats et sur des périodes différentes de celles retenues en critères principaux :

- **Abstinence continue pendant 3 mois**, entre J15 et J85 (3mCA)
- **Abstinence continue pendant 12 mois**, entre J15 et J365 (12mCA)

Quatre vont mesurer l'efficacité en associant les arrêts immédiats et graduels. Les patients, s'ils ont effectivement diminué leur consommation de cigarettes, peuvent se trouver dans de meilleures dispositions pour un sevrage au moment de la troisième voire de la quatrième injection. Ils peuvent donc répondre à l'un des critères secondaires suivants :

- **Abstinence continue pendant 3 mois après la fin du traitement** (incluant la période de 14 jours dite « de grâce ») :
 - entre J15 et J85 (M3) pour les patients qui reçoivent seulement deux administrations à J1 et J8 ;
 - entre J113 et J182 (M6) pour les patients qui reçoivent leur troisième et dernière administration à J99
 - entre J210 et J274 (M9) pour les patients qui reçoivent leur dernière administration à J196.
- **Abstinence continue pendant 6 mois après la fin du traitement** (incluant la période de 14 jours dite « de grâce ») :
 - entre J15 et J182 (M6) pour les patients qui reçoivent seulement deux administrations à J1 et J8 ;
 - entre J113 et J274 (M9) pour les patients qui reçoivent leur troisième et dernière administration à J99
 - entre J210 et J365 (M12) pour les patients qui reçoivent leur dernière administration à J196.
- **Abstinence continue pendant 3 mois entre le troisième et le sixième mois de fin de traitement** :

- entre J85 (M3) et J182 (M6) pour les patients qui reçoivent seulement deux administrations à J1 et J8 ;
 - entre J182 (M6) et J274 (M9) pour les patients qui reçoivent leur troisième et dernière administration à J99
 - entre J274 (M9) et J365 (M12) pour les patients qui reçoivent leur dernière administration à J196.
- **Abstinence continue pendant trois mois au douzième mois, de J274 (M9) à J365 (M12)**



Exemple : mesure d'un critère secondaire (abstinence continue pendant 6 mois après la fin de traitement)

Enfin, divers **critères exploratoires** sont prévus : ils visent entre autres à **analyser les effets du produit**, en termes de réduction de la consommation ou de potentiels effets secondaires par exemple. Ainsi, à chaque visite, les patients répondent à des questionnaires tabacologiques. Ceux-ci correspondent aux standards internationaux (MNSW, FTCQ-12, MTSS). Des analyses sur le taux de cotinine présent dans les urines, la quantité de CO exhalé ou encore des analyses immunologiques sont aussi réalisées. Parmi les critères exploratoires, on retrouve la réduction de 50% de la consommation de la consommation de cigarettes ou encore la diminution du CO expiré ou de la cotinine et l'abstinence prévalente sur 7 jours (ne pas avoir fumé lors des 7 derniers jours).

Un design visant à dé-risquer l'étude : le design de l'étude limite les risques d'échec sur plusieurs aspects. D'une part, l'étude permet de **valider deux critères réglementaires** : ceux de l'AEM et ceux de la FDA américaine. En cas de succès, c'est-à-dire si le patient s'abstient de fumer entre J15 et M6, **le résultat obtenu répond donc aux deux réglementations**. D'autre part, la possibilité de recevoir des injections supplémentaires en cas d'échec des deux premières permet de récupérer des patients en échec sur l'arrêt immédiat en leur donnant de nouvelles chances en arrêt graduel. **La probabilité d'avoir des résultats positifs est donc augmentée.**

Etant donné que des critères exploratoires sont aussi évalués (réduction de la consommation...), on peut donc **exploiter de nombreux résultats**. Enfin, l'étude permet aussi de comparer l'effet de deux doses différentes.

Durée de l'étude : le protocole décrit ci-dessus implique **l'étalement de l'étude sur vingt-quatre mois**. Douze mois sont ainsi prévus pour l'inclusion des 318 patients (trimestre 3 de 2021 ou T3 de 2021 jusqu'au T2 de 2022) puis douze mois de suivi à partir de l'inclusion du dernier patient (jusqu'au T2 de 2023). Le suivi commence dès l'inclusion du premier patient et termine à la fin du suivi du dernier patient (de T3 de 2021 à T2 de 2023). Une phase d'analyse des résultats est prévue au cours du troisième trimestre de 2023. Ces durées dépendront évidemment de la performance de la Clinical Research Organisation (CRO) agissant pour NFL Biosciences en Australie (InClin) ainsi que de celle des centres chargés du recrutement et du suivi sur le terrain. NFL Biosciences compte s'équiper d'un logiciel de suivi analytique alimenté en temps réel par les données de terrain afin de pouvoir détecter les écarts indépendamment, ainsi qu'embaucher au moins un Attaché de Recherche Clinique (ARC) en Australie pour suivre le travail de la CRO locale et vérifier qu'elle assure un bon suivi des centres cliniques.

6.2.2.2 Etude de Phase II du NFL-101 en association avec les TNS

NFL Biosciences prévoit de mener, simultanément à l'étude de Phase II/III (CESTO 2), une étude de type « **preuve de concept** » aux Etats-Unis ou au Royaume Uni, sous réserve de son financement et de l'approbation de son protocole par la FDA ou la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Cette étude impliquerait **l'association de NFL-101 avec des TNS**.

Présentation du concept : **NFL-101 et les TNS pourraient être complémentaires**. NFL-101 permet de réduire l'envie de fumer au cours des deux ou trois premières semaines. Il s'agit d'un effet important puisque les patients qui parviennent à arrêter de fumer la première ou la deuxième semaine après leur date d'arrêt cible ont 9 fois plus de chance d'être abstinents à un an que ceux qui mettent plus de temps à arrêter.^v L'accompagnement des fumeurs dans les premiers jours de sevrage, notamment via NFL-101, peut avoir un effet déterminant dans la réussite à long terme de leur tentative. Cependant, NFL-101 n'agirait pas sur la dépendance à la nicotine car le patient, malgré les injections, reste soumis aux effets du manque nicotinique (irritabilité, anxiété, nervosité). Ce manque peut être compensé par des apports nicotiques extérieurs, sous la forme de patch et/ou de gommes à mâcher. Cela laisse envisager une **potentielle complémentarité entre les deux types de produits**. Associés, **ils agiraient sur l'envie de fumer et sur les symptômes de manque**, augmentant le taux de succès des tentatives d'arrêt.

Description de l'étude : cette deuxième étude clinique viserait donc à **comparer l'efficacité de l'association des TNS et NFL-101 avec l'association des TNS et du placebo de NFL-101**. Elle inclurait un échantillon randomisé en double aveugle de 102 patients. La moitié d'entre eux recevrait des TNS et

le placebo de NFL-101, l'autre moitié un traitement associant des TNS et NFL-101. Les résultats obtenus dans les deux bras seraient comparés. Le protocole pourrait consister à administrer NFL-101 une première fois une semaine avant la date d'arrêt cible puis une seconde fois à la date d'arrêt cible. Les TNS seraient administrés conformément aux recommandations de leurs autorisations de mise sur le marché à savoir au moment de la date d'arrêt cible et pendant 12 semaines. Les TNS pourraient être composés de formes lentes de délivrance de nicotine (timbres transdermiques) et de formes rapides (gommes à mâcher). Lors de l'association avec les TNS, l'intérêt d'une première administration de NFL-101 avant la date d'arrêt cible et le début de la prise des TNS est de dégoûter/désintéresser le fumeur de la cigarette avant sa tentative d'arrêt et renforcer ainsi sa motivation tout en réduisant sa dépendance. La seconde administration au moment de la date d'arrêt permettrait ensuite de favoriser la réussite de celle-ci.

Critères de réussite : l'étude sera considérée comme un succès si les résultats obtenus avec l'association NFL-101 et les TNS sont significativement supérieurs à ceux obtenus par les TNS seuls. Les critères de jugement incluront l'abstinence continue sur 4 semaines telle qu'attendue par la FDA (par exemple entre les 8^{ème} et 12^{ème} semaines après la date d'arrêt cible), l'abstinence continue à 6 mois telle qu'attendue par l'AEM, des abstinenances prévalentes sur 7 jours (ne pas avoir fumé lors des 7 derniers jours), la réduction de consommation de cigarettes et les questionnaires standardisés et internationaux utilisés en tabacologie (MNSW, FTCQ-12, MTSS). Le choix du critère de jugement principal sera retenu en tenant compte du nombre de patients inclus afin de disposer de la puissance statistique nécessaire.

Avantages en cas de succès de l'étude : en cas de résultats positifs, c'est-à-dire si le traitement associant les TNS et NFL-101 offre de meilleurs résultats que le traitement par les TNS seuls, l'association aurait trois avantages :

- **L'augmentation des taux de succès** par rapport à la prise des TNS seuls grâce à l'action couplée sur la réduction l'envie de fumer et sur la réduction des symptômes de manque ;
- **Des effets secondaires moindres** par rapport aux traitements médicamenteux actuellement présents sur le marché et qui agissent à la fois sur l'envie de fumer et sur le manque de nicotine. Les médicaments du type CHAMPIX® restent associés à d'importants effets secondaires (fréquente apparition de nausées, insomnies...)vi alors que les substituts nicotiques et NFL-101 n'en présentent pas particulièrement.
- **L'insertion de NFL-101 dans le marché préexistant en tant que potentiel complément** et non en qualité de concurrent direct des TNS. Les prescripteurs de médicaments de sevrages tabagiques seront intéressés par une association des TNS avec NFL-101 si celle-ci leur permet d'augmenter les taux d'efficacité sans générer d'effets secondaires.

Durée de l'étude : l'étude pourrait s'étendre sur 2 ans. Cela inclut une période de soumission et d'obtention des autorisations de six mois par la FDA ou la MHRA, trois trimestres pour inclure les patients, deux trimestres de suivi puis un trimestre pour analyser les résultats. Le même logiciel de suivi analytique des CROs et des centres cliniques pourrait être utilisé.

6.2.2.3 Etude de Phase III confirmatoire pour l'obtention des AMM en Europe et aux Etats-Unis

Les deux études ci-dessus pourraient être conduites de manière simultanée, l'étude principale CESTO 2 de 318 patients, dans laquelle NFL-101 agit seul, et l'étude exploratoire, dans laquelle NFL-101 agit en association avec des substituts nicotiques. L'analyse des résultats pourrait prendre fin en automne 2023. L'étude CESTO 2 pourrait en fonction de ses résultats être considérée par l'AEM et la FDA comme une première démonstration de l'efficacité dans un dossier de demande d'AMM. Une étude confirmatoire de Phase III sera réclamée par l'AEM et par la FDA. Une telle étude confirmatoire, qui devrait comprendre au moins 750 patients vu la taille de la population ciblée par NFL-101, pourrait être préparée en amont des résultats de CESTO 2 et lancée en parallèle dans plusieurs pays (Europe, USA, Australie, UK, Canada, sous réserve des approbations réglementaires locales). Il est estimé qu'une telle étude aurait un coût de l'ordre de €15M, possiblement allégé par la disponibilité d'argent public compte tenu de la valeur sociétale du sevrage tabagique.

En fonction des négociations avec l'AEM et la FDA une seconde étude confirmatoire identique à la première et pouvant être conduite en parallèle pourrait être exigée. Deux études confirmatoires peuvent être demandées par les agences réglementaires afin de réduire la probabilité de l'obtention d'un succès lors d'une étude par le fait du hasard. Les études cliniques sont généralement dimensionnées en retenant un risque de première espèce de 5% signifiant qu'il y a 5% de chance qu'une différence significative sur le critère principal soit mis en évidence par le fait du hasard. Les agences peuvent donc attendre la réalisation de deux études de confirmations afin de réduire considérablement l'éventualité de résultats positifs dus au hasard. C'est là tout l'intérêt de faire reconnaître l'étude CESTO 2 comme une première démonstration de l'efficacité pouvant être prise en compte dans un dossier d'AMM, cela pourrait éviter de devoir réaliser deux études confirmatoires, même conduites en parallèle.

6.2.2.4 Autres éléments du pipeline

Programme de mise sur le marché accélérée pour les pays en développement : NFL Biosciences négocie déjà un partenariat possible en Inde avec au moins un laboratoire local (270 millions de fumeurs et utilisateurs de tabac non-brûlé), pays où une AMM indépendante de celle recherchée en Europe et aux Etats-Unis pourrait être obtenue en 2 ou 3 ans d'après les déclarations de ce laboratoire. Un tel accord générerait des paiements échelonnés, à la signature et à l'atteinte d'étapes cliniques et d'enregistrement, avant une redevance sur les ventes annuelles réalisées en Inde, qui pourraient atteindre €100M à leur pic, en fonction du prix de vente acceptable par ce marché. D'autre part, des lots cliniques et pré-commerciaux de NFL-101 pourraient être produits en Inde, à coût compétitif, et utilisables ou non en Europe et aux Etats-Unis. Enfin, la mise à disposition de NFL-101 auprès d'une large population dans les pays en voie de développement correspond à la mission d'impact qui anime le projet.

Recherche des mécanismes d'action du NFL-101 avec le CEA de Saclay : NFL Bioscience s'appliquera à la recherche du ou des mécanismes d'action de NFL-101, en partenariat avec le CEA de Saclay. Ceci impliquerait la réalisation d'études pour tester l'hypothèse selon laquelle NFL-101 engendre une **réaction neuro-immune**. Il est supposé que cette réaction est à l'origine de la diminution de l'envie de fumer voire de la sensation de dégoût pour le tabac associé à l'administration du NFL-101. L'étude chercherait ainsi à prouver l'effet des injections sur les cellules cérébrales gliales. L'examen des mécanismes doit être réalisé à l'aide de techniques telles que l'Imagerie à Rayonnement Magnétiques (IRM) ou bien la Tomographie par Emission de Positrons (TEP) et pourrait comporter une phase préclinique, potentiellement suivie d'une phase clinique.

Fabrication de lots cliniques : NFL Biosciences se doit de **faire produire les lots nécessaires à la phase 3** confirmatoire décrite ci-dessus. Pour ce faire, il est nécessaire de trouver des partenaires avant de procéder au transfert de fabrication puis à la fabrication desdits lots et enfin à leur libération. Il faudrait que cette libération soit obtenue avant la fin de l'étude CESTO2.

Développement de patchs microaiguilles : l'entreprise envisage aussi le **développement d'un mode d'administration alternatif aux injections sous-cutanées**. Le programme consisterait à trouver un partenaire détenant la technologie, mener des essais de faisabilité avec NFL-101 avant de procéder à la fabrication de lots cliniques de patchs microaiguilles. Des tests de bioéquivalence seront menés en simultané.

NFL Biosciences prévoit enfin de s'intéresser à deux autres dépendances : celle liée au cannabis et celle associée à l'alcool.

Etude préclinique sur l'addiction au cannabis : NFL-201 (extrait de cannabis et de tabac) représente l'équivalent du NFL-101 pour le consommateur de cannabis et de tabac. La molécule psychoactive THC ainsi que le CBD seraient retirés de l'extrait lors du processus de fabrication, comme la nicotine l'est de l'extrait de feuille de tabac pour NFL-101. Il est envisagé que NFL-201 posséderait un mécanisme

d'action similaire au NFL-101 dans l'organisme. Il serait ainsi susceptible d'entraîner une diminution de l'envie de consommer du cannabis et du tabac, voire une sensation de dégoût. NFL Biosciences compte mener une **étude préclinique non-BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) pour mettre son efficacité en évidence sur un modèle animal de dépendance au cannabis**. Ensuite, des études de toxicité préliminaires et BPF puis une étude d'efficacité devront être menées.

Développement d'un candidat médicament dans le traitement de la dépendance alcoolique : NFL-301 (extrait botanique) serait développé à partir d'un extrait botanique identifié, déjà testé chez l'homme, à licencier, de façon à diversifier son pipeline mais en cohérence avec son expertise. Une due diligence est en cours avec un partenaire potentiel aux Etats-Unis. En cas d'accord, NFL Biosciences intégrera le développement de ce candidat médicament à son pipeline et y apportera son savoir-faire botanique et réglementaire acquis avec le développement de NFL-101 depuis 2009. Les objectifs consisteront dans le cas particulier précité, à mettre au point une nouvelle forme d'administration, à déposer de nouvelles demandes de brevet et à conduire des études précliniques puis cliniques afin d'obtenir des AMM en Europe et aux Etats-Unis. Des critères principaux plus faibles de réduction sont approuvables en matière de dépendance alcoolique, contrairement au tabagisme où la cessation est demandée par l'AEM et la FDA.

6.3 Estimation des marchés pharmaceutiques des produits en développement ou susceptibles d'y entrer

6.3.1 Dépendance au tabac (NFL-101)

6.3.1.1 Données générales sur le tabagisme

On recense plus de 1,1 milliards de fumeurs de cigarettes dans le monde^{vii} et plus de 7,2 millions de décès liés au tabagisme chaque année^{viii}. La dépendance au tabac tue davantage que le VIH/sida, le paludisme et la tuberculose combinés. Le tabagisme entraîne la mort de plus de la moitié de ses utilisateurs de long terme^{ix,x} et représente la première cause de décès des suites d'une maladie évitable dans le monde (près de 80% des morts par cancer du poumon chez les hommes et 50% chez les femmes^{xi} sont liées au tabagisme).

Après trois décennies de campagnes et de politiques d'éducation antitabac (voir par exemple la loi Veil de juillet 1976 en France, la première loi sur la pureté de l'air intérieur ou first Clean Air Acts aux États-Unis en 1975...), la population est de plus en plus consciente des effets nocifs du tabac. Cela se traduit par une augmentation constante du nombre de fumeurs **cherchant des solutions rapides, simples, abordables, bien tolérées et efficaces pour cesser de fumer**. En France, 58 % des fumeurs ordinaires déclarent vouloir renoncer au tabac (soit environ 9 millions de personnes)^{xii} ; aux Etats-Unis, ils sont 70 % (soit plus de 30 millions de personnes)^{xiii} et 60 % au Royaume-Uni (soit plus de 4 millions de personnes)^{xiv}.

Bien que la demande pour des solutions de sevrage tabagique soit plus importante dans les pays industrialisés (notamment en Amérique du Nord, dans l'Union européenne, en Australie et au Japon) en raison de stratégies déjà bien établies pour décourager le tabagisme, cette tendance devrait continuer à croître dans l'ensemble du monde dans les années à venir. Malgré la volonté exprimée par la majorité des fumeurs, le tabagisme **reste une dépendance** et, à ce titre, il est très difficile d'arrêter de fumer. Une étude de 2016 a conclu que « pour de nombreux fumeurs, 30 tentatives d'abandon sont nécessaires avant de réussir »^{xv}. Dans l'ensemble, les chances de rester abstinents à long terme (soit abstinence continue à 12 mois) en arrêtant immédiatement de fumer sans aide (« Cold Turkey ») sont de moins de 5 %. Ce faible taux de succès s'explique entre autres par le manque de motivation réelle, la mauvaise préparation et le manque de soutien^{xvi}. Les solutions d'aide au sevrage tabagique actuellement commercialisées peinent à

accompagner les fumeurs dans leurs tentatives d'arrêt : **plus de 80% de leurs utilisateurs recommencent à fumer au cours de la première année**^{xviii}.

6.3.1.2 Environnement concurrentiel

Les solutions pour aider les consommateurs de tabac à arrêter peuvent être regroupées en deux catégories : produits et services^{xix}.

Catégorie	Technologie /solution	Principaux prestataires / concepteurs	Enjeux / limites
Produits	Traitements Nicotiques de Substitution (TNS)	GSK, Johnson&Johnson (leaders mondiaux), Novartis, Pfizer, Takeda, Niconovum etc. Produits (2017): gommes (53%), patches (24%), pastilles (18%), inhalateurs (1%), autres (4%)	Faible compliance au traitement en raison de la nécessité de le suivre pendant 12 semaines ce qui entraîne une faible efficacité dans les conditions de vie réelle .
	Médicaments	Pfizer (leader mondial) - Chantix/Champix GSK – Zyban et génériques Sopharma - Tabex	Faible compliance au traitement en raison de la nécessité de le suivre pendant 12 semaines ce qui entraîne une faible efficacité dans les conditions de vie réelle . Les importants effets secondaires (problèmes de sûreté) y contribuent également. Tabex est commercialisé seulement en Europe de l'Est.
	Appareils	Inhalateurs oraux de nicotine: J&J, Pfizer, Boots Smartband + App : GSK, CVS, Somatix Sonde de CO2 + App: Carrot Inc., Bedfont Sc.	Relativement peu de preuves d'efficacité et nombre limité de mécanismes d'action, principalement des services de livraison de nicotine
Services	Thérapies alternatives	Thérapie par aversion, par acupressions, par hypnose, yoga, exercices	Manque de clarté quant aux mécanismes d'action, manque de preuves d'efficacité tangibles, coûts souvent élevés
	Incitations financières	Incitations délivrées par des spécialistes de santé ou des individus, compétitions « quitter et gagner », mécanismes de récompense	Impact limité sur le taux d'abstinence de long terme (efficacité de long terme limitée)
	Sources d'informations	Medias de masse, campagnes de sensibilisation, rapports de santé...	Difficultés à analyser l'efficacité de façon objective

	Conseils entraînements /	Groupes d'entraide / conseils individuels (thérapies comportementales...), Quit Lines	Effets positifs sur le sevrage tabagique mais manque de fournisseurs de services/de praticiens crédibles et manque de preuves de succès
	Développement personnel / entraînements autonomes	Conseils en développement personnel / entraînements : imprimés, audio, vidéo...	Peu de données sur l'efficacité
	Technologie	Applications : plus de 5000 applications antitabac ex : 2Q, QuitGenius, MyQuitBuddy... Messagerie instantanée : chatbots, SMS... Forums sur les réseaux sociaux : Twee2Quit, groupes Facebook...	Seulement 9 applications possèdent quelques preuves scientifiques (limitées) de leur efficacité. Les autres solutions ne sont supportées par aucune preuve.

Une troisième catégorie est constituée par les alternatives à la cigarette à combustion^{xx}, elle est mise en avant par les principaux fabricants de cigarettes. L'objectif recherché par ces derniers est de trouver un nouveau relai de croissance face à la baisse des ventes des cigarettes dans les pays développés. Des arguments de réduction des risques sont avancés. Philip Morris International (PMI) a ainsi créé la « Foundation for a Smoke-Free World » afin de promouvoir ces alternatives et notamment les tabacs chauffés (IQOS). PMI s'est engagée à financer sa fondation à hauteur d'un milliard de dollars sur une période de 12 ans.^{xxi}

Catégorie	Technologie /solution	Principaux prestataires / concepteurs	Enjeux / limites
Alternative à la cigarette	Systèmes électroniques de délivrance de nicotine	Cigarettes électroniques et cig-a-likes, vapoteuses... fabriquées principalement en Chine (<90%) et non régulées par les gouvernements	Pourraient entraîner les non-fumeurs et les plus jeunes générations à fumer des cigarettes. Preuves d'efficacité et de sûreté sur le long terme peu concluantes
	Produits de tabac chauffé (heat-not-burn)	Appareils qui chauffent le tabac afin de générer une fumée inhalable : iQOS, GLO...	Preuves d'efficacité encore plus limitées que pour les alternatives électroniques à la cigarette : la majorité des études cliniques sont financées par l'industrie du tabac.

Les solutions alternatives à la cigarette se divisent en deux groupes : les Systèmes Électroniques de Délivrance de Nicotine (SEDNs) et les « Heat-not-Burn Products » (HNB), qui sont des produits qui chauffent le tabac sans le brûler :

- **Les SEDNs (par exemple les cigarettes électroniques, les JUUL...)** sont souvent présentés comme des solutions de renoncement au tabac ou comme des substituts « sains » à la cigarette. Cependant, on ignore quels sont les risques potentiellement associés à leur utilisation. Plusieurs études relient l'utilisation de la cigarette électronique à une probabilité significativement plus basse de cesser la consommation de cigarettes^{xxii}. Les agences de régulation sanitaire telles que la FDA (Food and Drug Agency) envisagent la mise en place de mesures pour contrôler la vente de ces substituts. En effet, leur efficacité reste à prouver et ils pourraient avoir un effet délétère en

incitant des non-fumeurs à fumer^{xxiii}. **Une méta analyse de février 2021 combinant les résultats de 55 études observationnelles indépendantes a conclu à l'absence d'efficacité des e-cigarettes dans le sevrage tabagique lors d'une utilisation en vie réelle, c'est-à-dire hors études cliniques.**^{xxiv}

- **Les produits HNB** sont présentés par l'industrie du tabac comme réduisant les effets nocifs de la consommation de tabac car ils ne nécessitent pas. Ceux-ci, contrairement aux SEDNs, ne sont pas présentés comme des solutions antitabac. Ils sont néanmoins commercialisés en tant qu' « alternative sûre » aux cigarettes classiques. Ces produits qui chauffent le tabac sans le brûler font l'objet d'inquiétudes. En effet, leur fumée contient des éléments issus de la pyrolyse et de la dégradation thermogénique qui sont tout aussi nocifs que les composants de la fumée des cigarettes à combustion^{xxv}. Après avoir suivi des utilisateurs de produits HNB, des fumeurs de cigarettes et des non consommateurs de tabac, **une étude d'avril 2021 conclut que les HNB ne sont pas moins nocifs que les cigarettes.**^{xxvi}

NFL-101 appartient à la catégorie Produits et son marché est le même que celui des TNS (patches, gommes à mâcher, pastilles, inhalateur) et des médicaments (la varécline commercialisée sous les noms Chantix®/Champix® et le bupropion commercialisé sous le nom Zyban®).

En ce qui concerne le développement de nouveaux médicaments innovants, le domaine du sevrage tabagique est peu actif car il a souffert des deux échecs de développement de « vaccins anti-nicotiniques », présentés comme des innovations majeures lors d'essais cliniques de grande envergure. Les experts ont mentionné l'impossibilité d'augmenter les titres d'anticorps. Le premier a concerné NIC002 développé par Cytos puis Novartis (échec en phase II en 2009) et le second NicVAX développé par Nabi Pharmaceuticals et GSK (échec en phase III en 2011). EVT 302, un inhibiteur de Monoamine Oxydase développé par Evotec Neurosciences, a aussi échoué en phase II en 2009.

La société américaine Achieve Life Science (Nasdaq : ACHV) développe la cytisine pour le marché américain et dispose d'un partenariat avec Sopharma pour l'approvisionnement en cytisine. Sopharma commercialise déjà la cytisine en Bulgarie et en Pologne. La cytisine est aussi disponible comme aide au sevrage tabagique au Canada. Une étude de phase 3 a démarrée en début 2021 aux Etats-Unis sur 750 patients et va comparer l'efficacité de la cytisine à un placebo. L'essai randomisé en double aveugle comprend 3 bras, un bras sous cytisine pendant 6 semaines suivies de 6 semaines sous placebo, un bras sous cytisine pendant 12 semaines et un bras sous placebo pendant 12 semaines. Le critère principal est l'abstinence continue pendant les 4 dernières semaines de traitement. La cytisine et la varécline sont en concurrence directe car elles ont des structures très proches et un mode d'action comparable. La varécline est à l'origine une version synthétique chimiquement simplifiée et brevetée par Pfizer de la cytisine.

NFL-101 est le seul candidat médicament innovant en phase clinique avancée. En comparaison avec les candidats médicaments ayant échoué à démontrer leur efficacité, NFL-101 est considéré comme dé-risqué car son développement a été initié suite à l'observation de l'efficacité d'extraits de tabac pour le sevrage tabagique en pratique réelle par le Docteur Nicolas sur plus de 10.000 patients. Ces observations empiriques d'efficacité, confirmées par analyse rétrospective, ont ensuite été confirmées lors d'une étude clinique prospective de Phase I.

(a) Analyse de la concurrence

Les résultats des thérapies d'aide à l'arrêt du tabac restent mitigés. L'efficacité relativement faible s'explique par trois raisons principales : la **faible adhésion des utilisateurs** au suivi de traitements prévus sur 12 semaines, de **potentiels effets secondaires** et l'**action incomplète des substances actives**. Ainsi et pour chacune des deux grandes catégories de thérapies :

- **Les Traitements Nicotiniques de Substitution (TNS)** : ceux-ci peuvent s’obtenir sans prescription médicale et prennent la forme de patchs, de gommes à mâcher, de sprays ou de lozenges. Ils visent simplement à remplacer la nicotine contenue dans le tabac via la prise de doses journalières. Ces doses doivent être réduites quotidiennement, ce qui permet d’atténuer graduellement la dépendance nicotinique. Les **TNS sont relativement peu efficaces** dans la pratique : les utilisateurs qui les achètent sans prescription médicale et qui tentent un sevrage sans suivi spécifique ont des taux de succès similaires à ceux qui arrêtent sans aucune aide (+/- 5%)^{xxvii}. En effet, l’efficacité des TNS dépend grandement de l’adhérence au traitement, dont la prise s’étend sur 12 semaines. Or, la plupart des usagers cessent de le suivre de manière prématurée^{xxviii}. Selon une étude réalisée par Cochrane, seuls **36,8% des fumeurs utilisant des TNS présentent un niveau d’adhérence au traitement satisfaisant**^{xxix}. Les TNS vont atténuer les symptômes de manque (nervosité, irritabilité, anxiété...) présents en début de sevrage tabagique par contre leur action sur l’envie de fumer est très limitée.
- **Les traitements médicaux** sont au nombre de deux et sont disponibles sur prescription dans la plupart des pays. La varénicline (Chantix®/Champix®, Pfizer) existe depuis 2006 et le bupropion (Zyban®, GSK) est commercialisé depuis 1997. Chacun d’entre eux agit sur le Système Nerveux Central (SNC). Ils entraînent **d’importants effets secondaires**, y compris des nausées, des troubles du sommeil, des réactions allergiques, des troubles cardiovasculaires, etc. Comme pour les TNS, leur efficacité affichée dépend du respect strict des 12 semaines de traitement, avec prise bi-quotidienne de comprimés. En pratique, étant donné le coût des traitements et l’importance de leurs effets secondaires, ceux-ci sont rarement suivis jusqu’à terme. Une étude menée sur plus de 1.000 participants en conditions réelles a montré **un faible taux d’adhérence de 33% à la varénicline**^{xxx}. La varénicline va réduire à la fois les symptômes de manque du début du sevrage tabagique mais aussi diminuer l’envie de fumer.

L’étude clinique la plus aboutie sur la mesure de l’efficacité des traitements pour le sevrage tabagique (EAGLES) est parue en 2016^{xxxi}. Elle visait en premier lieu à identifier de potentiels effets secondaires « cliniquement significatifs » chez **8.144 patients** recevant des traitements sous forme de varénicline, de bupropion, de TNS (patchs) ou de placebo. Conduite dans **140 centres situés dans 16 pays différents**, elle constitue l’étude la plus fiable en termes d’évaluation des taux de succès. Elle confirme la **faible efficacité des TNS et des médicaments sous prescription**, et ce même sous conditions de contrôle clinique.

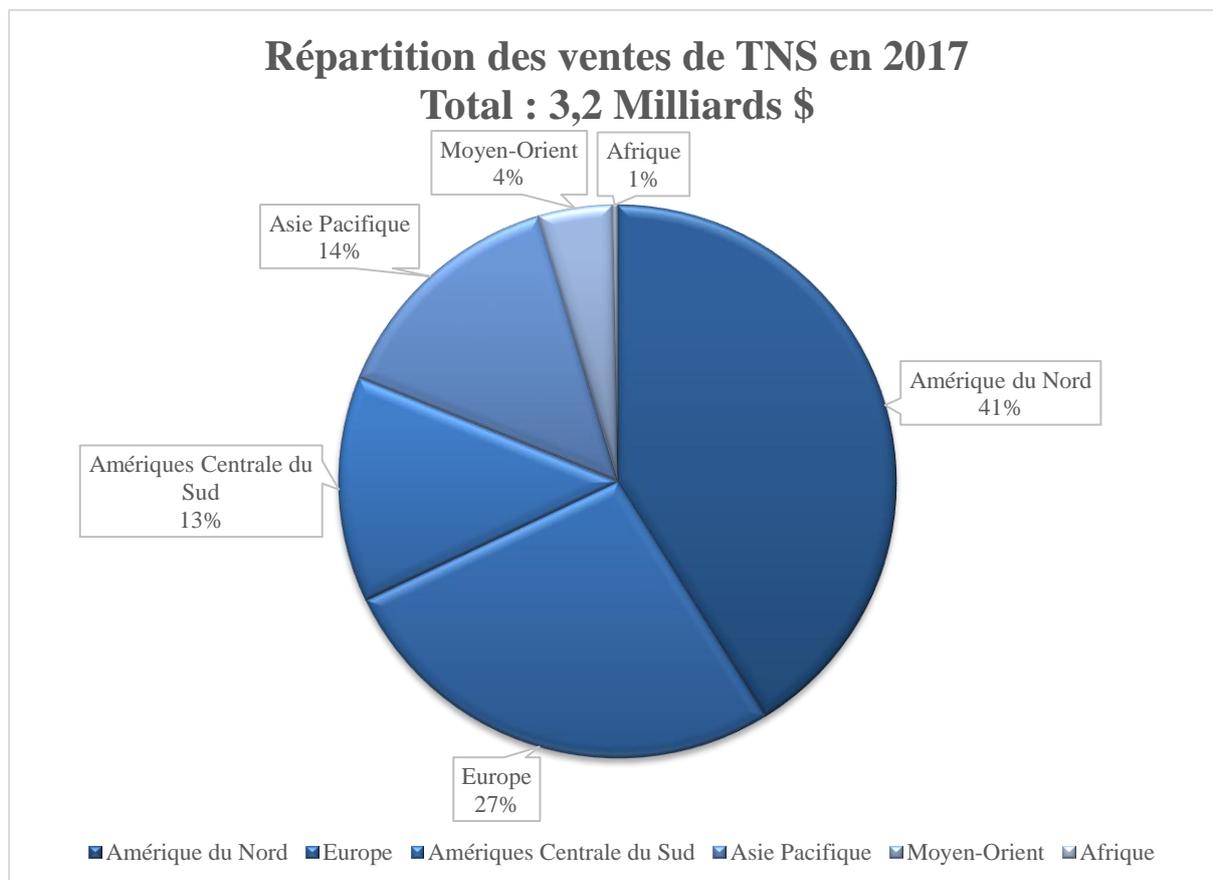
Traitement (semaines 1 à 12)	Taux d’abstinence continue (entre les semaines 9 et 24)
Placebo	9,4%
Substitutifs nicotiniques (TRNs)	15,7%
Bupropion (Zyban®)	16,2%
Varénicline (Chantix® / Champix®)	21,8%

Etude clinique EAGLES (2016) réalisée sur un échantillon de plus de 8,000 fumeurs^{xxxii}

(b) Ventes

Le marché des traitements d’aide à l’arrêt du tabac dans le monde, c’est-à-dire des TNS et les médicaments, s’élevait à 4,4 milliards de dollars en 2017 et devrait atteindre les **6 milliards de dollars en 2026**^{xxxiii}.

Les TNS : les ventes de TNS représentaient 3,2 milliards de dollars en 2017. Elles ont principalement été réalisées en Amérique du Nord puis en Europe.^{xxxiv xxxv}



Source : Coherent Market Insight

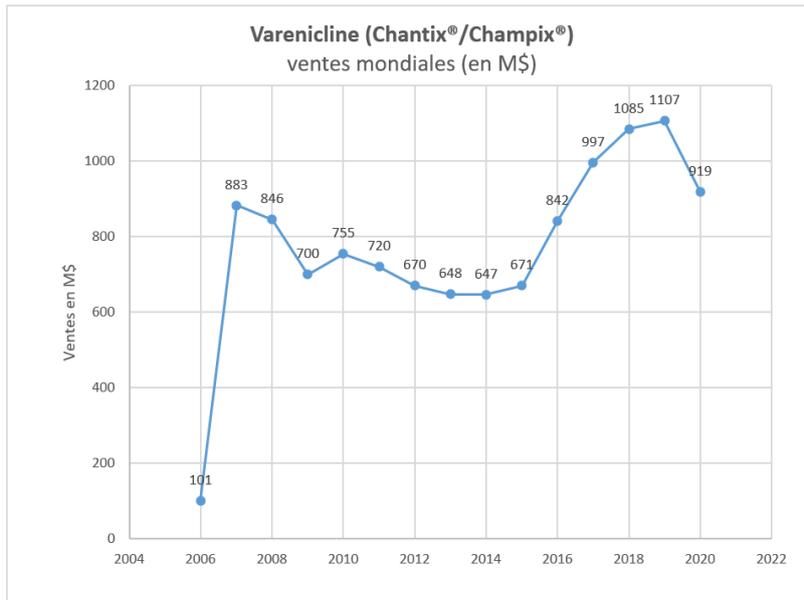
Les médicaments : la majeure partie des ventes de médicaments est représentée par la varénicline commercialisée par Pfizer sous les noms Chantix® / Champix®.

Les ventes ont augmenté très rapidement après le lancement commercial en 2006 puis ont été stoppées net suite à des suicides suspectés d'avoir été induits par la varénicline. La notice de Chantix® / Champix® précise ainsi toujours que « **Des modifications du comportement ou pensée anormale, de l'anxiété, une psychose, des sautes d'humeur, un comportement agressif, une dépression, des idées et comportements suicidaires et des tentatives de suicide, ont été rapportés chez des patients au cours de tentatives de sevrage tabagique avec CHAMPIX depuis sa commercialisation.** » Malgré ses effets secondaires, la faible adhérence des patients au traitement et le manque d'efficacité qui en résulte dans les conditions réelles d'utilisation, les ventes de Chantix® / Champix® ont ensuite repris jusqu'à dépasser le milliard de dollars annuel (voir graphique ci-dessous), suggérant l'existence d'une forte demande latente de traitements pour arrêter de fumer si des produits plus efficaces étaient disponibles.

L'épidémie de Covid, en limitant les déplacements et donc les prescriptions, expliquerait d'après Pfizer la baisse des ventes en 2020.

Alors que les ventes hors Etats-Unis ont entre 2010 et 2012 représenté plus de la moitié des ventes totales, ces dernières sont désormais marginales et Pfizer réalise plus de 80% des ventes de Chantix® / Champix® aux Etats-Unis.

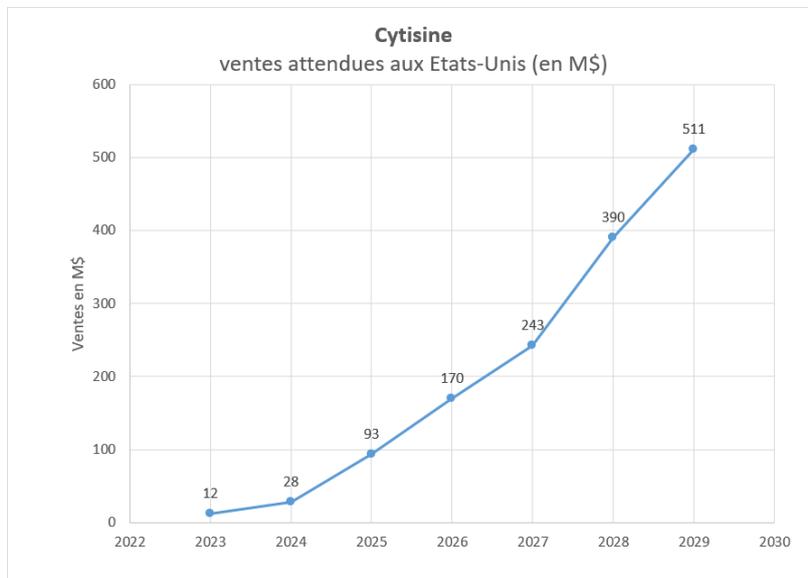
Le principal brevet américain de Pfizer est tombé dans le domaine public en novembre 2020 et l'expiration du brevet est attendue en 2021 en Europe et en 2022 au Japon.



Source : rapports annuels Pfizer

La société Achieve Life Science (Nasdaq : ACHV) développe la cytisine pour le marché américain. Une étude clinique de Phase III est en cours et vise à comparer l'efficacité de la cytisine à celle d'un placebo. Deux durées de traitement sont étudiées, une de **25 jours et une autre de 12 semaines, avec dans les deux cas la prise quotidienne de trois comprimés.**

Malgré le fait que la cytisine n'apporte pas une innovation majeure et qu'elle soit très comparable à la varénicline, les ventes telles qu'attendues par des analystes sont importantes et en croissance rapide.



Source : Maxim Group - EQUITY RESEARCH COMPANY UPDATE Achieve Life Science March 2021

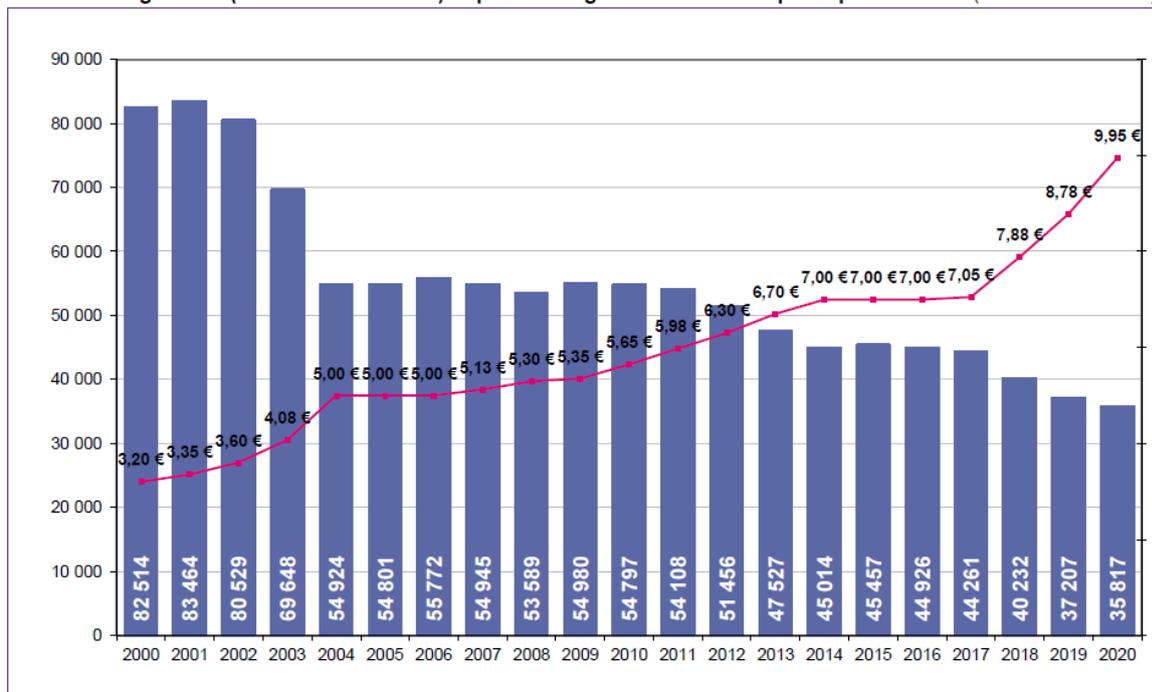
L'analyse des ventes passées et attendues de médicaments d'aide à l'arrêt tabagique montre le potentiel du marché véritablement en attente de nouveaux traitements.

(c) Impact de la consommation de tabac sur les ventes de traitements de sevrage

La baisse de la consommation de tabac et notamment de cigarettes dans les pays développés n'affecte pas la hausse des ventes de traitements d'aide à l'arrêt tabagique.

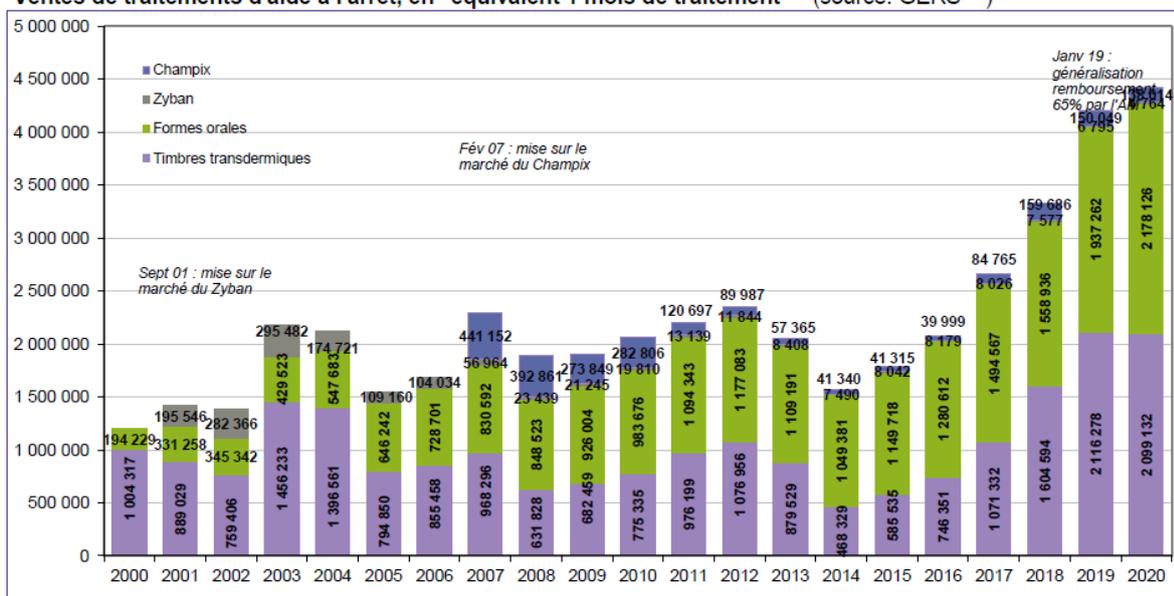
En France, l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) publie des rapports très détaillés sur les consommations de cigarettes et sur l'usage des produits de sevrage tabagique. Alors que les ventes de cigarettes sont en forte baisse, les ventes de traitements de sevrage tabagique sont-elles en forte hausse.

Ventes de cigarettes (en millions d'unités) et prix des cigarettes de la marque la plus vendue (source: DGDDI ⁽¹⁾)



En France, baisse des ventes de cigarettes

Ventes de traitements d'aide à l'arrêt, en "équivalent 1 mois de traitement" * (source: GERS ⁽⁴⁾)



* pour les posologies QUOTIDIENNES suivantes : 10 formes orales, 1 timbre transdermique, 2 comprimés de Zyban ou de Champix

En France, hausse des ventes de traitements d'aide à l'arrêt

La situation en Australie permet aussi d'illustrer cette situation. En 2017, la prévalence du tabagisme y était de 14,5%^{xxxvi} et les ventes de traitement d'aide à l'arrêt y ont représenté plus de 75 millions de dollars^{xxxvii} alors que l'OMS a estimé qu'en 2016 il n'y avait moins de 2,5 millions de fumeurs quotidiens. Ce

très forts recours aux traitements s'explique par la pression sociale mise sur les fumeurs et le coût prohibitif d'un paquet de cigarette (plus de 30 dollars australiens).

(d) Prix des traitements

TNS :

Traitement de 12 semaines comprenant 84 patches et 300 gommes à mâcher

Chantix®/Champix® :

Traitement de 12 semaines comprenant 168 comprimés

Régions / pays	TNS	Chantix®/Champix®
Europe	183 €	238 €
Etats-Unis	344 €	1.117 €
Chine	98 €	218 €
Inde	111 €	111 €

6.3.1.3 Estimation du marché cible

(a) Stratégie visée par NFL Biosciences

L'objectif de NFL Biosciences est de capitaliser sur NFL-101 pour construire une Entreprise de Taille Intermédiaire (ETI) générant plusieurs centaines de millions d'euros de chiffre d'affaires annuel dans les dix ans.

La société ambitionne de générer un maximum de valeur et souhaiterait aller jusqu'à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en Europe et aux Etats-Unis (en 2026) avant de nouer des partenariats avec des sociétés pharmaceutiques de taille moyenne ou grande très bien implantées, donc capables de faire monter les ventes au pic le plus rapidement possible.

Cette stratégie pourrait être facilitée par le fait que **les études cliniques en sevrage tabagique sont relativement peu onéreuses** (le coût par patient inclus dans une étude clinique et suivi pendant un an est d'en moyenne 10 000 dollars en Europe ou en Australie, avant crédit d'impôt, double aux Etats-Unis, avant possibles subventions NIH/NIDA) et que les critères principaux pour approbation d'un produit de sevrage tabagique par l'EMA et la FDA sont clairs.

Des licences pourraient être cédées plus en amont (avant ou après les résultats de CESTO 2 en 2023) pour des pays importants et requérant une expertise spécifique tels l'Inde (négociations en cours), la Chine, le Japon, la Corée du Sud.

Des distributeurs pourraient être sélectionnés dans le reste du monde, où l'AMM locale de NFL-101 s'obtiendrait sur la base des enregistrements AEM/FDA, éventuellement complétés par une unique étude dans la population locale.

NFL Biosciences a pour objectif de contrôler la production de NFL-101 pour les pays de l'Ouest dans le double but de maximiser la marge sur les ventes globales et de faciliter la commercialisation par des laboratoires pharmaceutiques de tailles moyennes et bien implantés dans leur zone géographique. Il est estimé qu'un hectare de tabac permettrait de produire plusieurs dizaines de millions de doses, les risques sur la matière première seraient donc limités. La Société a pour objectif de conclure des accords de sous-

traitance de fabrication avec des laboratoires à façon capable de produire des dizaines de millions de dose de produits sous forme liquide et non plus lyophilisée.

(b) Avantages concurrentiels de NFL-101

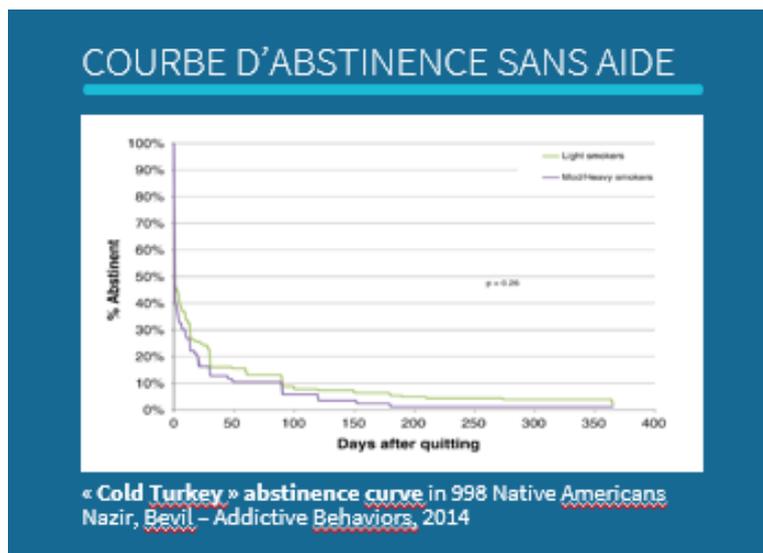
NFL-101 est un candidat médicament innovant qui présente différents avantages concurrentiels :

Adhérence inégalée : les solutions d'aide à l'arrêt tabagique existantes (TNS, varénicline) impliquent toutes le respect du traitement pendant 12 semaines pour atteindre l'efficacité affichée. **NFL-101 serait quant à lui administré en seulement 2 injections sous-cutanées**, effectuées à une semaine d'intervalle (indication pour l'arrêt immédiat) avec la possibilité de recevoir 2 injections supplémentaires facultatives (indication pour l'arrêt graduel). Un tel traitement serait administré par un professionnel de santé habilité et difficile à ne pas respecter pour les patients. Il devrait donc éviter les problèmes d'observance/de suivi des traitements. Le taux d'adhérence pour la seconde injection devrait être d'au moins 75%, ce qui induirait un **taux d'adhérence pour le traitement complet de 2 semaines de 88%** alors que les taux moyens d'adhérence aux solutions existantes varient entre 30 et 35 %^{xxxviii}). Les deux injections seraient vraisemblablement vendues ensemble, si bien que le chiffre d'affaires de NFL Biosciences ne serait pas forcément impacté par la non-administration de la deuxième injection.

Innocuité confirmée : tandis que les thérapies médicamenteuses actuelles ont des effets secondaires significatifs, et que les TNS contiennent la principale substance addictogène, la nicotine, **l'essai clinique CESTO 1 a confirmé l'innocuité de NFL-101 chez l'homme**, déjà établie par les dix ans de pratique hors prescription du Dr Nicolas. La notice de Champix®/Chantix® indique que des cas élevés de nausées, de rêves anormaux, de constipation, de flatulences et de vomissements peuvent être ressentis par les patients traités par Champix®/Chantix® par rapport aux patients traités par placebo, et l'étiquetage de Zyban® révèle des effets indésirables potentiels, notamment l'insomnie, la rhinite, la sécheresse de la bouche, des étourdissements, des troubles nerveux, anxiété, nausée, constipation, arthralgie et convulsions.

Efficacité potentielle supérieure aux standards de soins : l'analyse rétrospective de l'utilisation en sevrage tabagique des extraits allergéniques de feuilles de tabac ayant précédé le NFL-101 témoigne d'un niveau d'efficacité inédit par rapport aux solutions disponibles (44 % d'abstinence continue à 12 mois, 32 % à 36 mois, tels que déclarés par 290 anciens patients de 2003 du Dr Nicolas tirés au sort). De plus, l'étude clinique de Phase I CESTO 1, bien que non optimisée pour obtenir un taux de réussite élevé (injections espacées d'un mois, pas de date d'arrêt cible demandée aux patients), a montré pour la seconde vague de recrutement de 12 patients **un taux d'abstinence continu à 6 mois de 33% et à 12 mois de 25 % avec NFL-101**. En comparaison, les taux d'efficacité à un an des solutions actuelles sont inférieurs à 20%. Ces dernières ont pourtant été testées dans des conditions d'essais cliniques qui ne **rendent pas compte des faibles suivis des traitements actuellement sur le marché ou des effets secondaires rencontrés dans les conditions réelles**. On peut donc considérer que leur efficacité réelle aurait été encore plus faible si elle avait été mesurée dans une étude rétrospective comme ce fut le cas pour les extraits allergéniques de feuilles de tabac.

Effet ressenti unique : l'étude CESTO 1 a montré que NFL-101 avait **un effet quasi immédiat** juste après l'injection, le jour même ou le lendemain. Celui-ci culmine entre le 3^{ème} et le 4^{ème} jour post-injection et se prolonge sur une semaine. Les deux à trois premières semaines après une tentative d'arrêt du tabac sont les plus difficiles. Les 3^{ème} et 4^{ème} jours sont particulièrement difficiles et c'est alors que se produisent la plupart des rechutes.



Les premiers jours sont les plus difficiles et induisent le plus grand nombre de rechutes

Par conséquent, l'administration de la 1^{ère} injection de NFL-101 à la date d'arrêt cible suivie d'une 2^{ème} injection 7 jours plus tard devrait permettre de **maximiser les chances de réussite d'une tentative d'arrêt**. Cela s'avère d'autant plus important que le fait de réussir à cesser de fumer le plus tôt possible après la date d'arrêt cible **augmente les chances de devenir abstinent à long terme par un facteur 9^{xxxix}**, les Anglo saxons ont l'habitude de dire « the long term abstainers are the early quitters »^{xl}. NFL-101 a de plus été développé après l'observation de **taux très importants d'arrêt tabagique** sur un échantillon tiré au sort parmi des fumeurs auxquels avait été administré un extrait allergénique de feuilles de tabac. Contrairement aux pharmacothérapies actuellement proposées, son concept ne repose pas sur une base dite « rationnelle » fondée sur des mécanismes d'actions partiellement compris. L'étude CESTO 1 suggère cependant que NFL-101 agirait au travers d'un **mécanisme d'action de type neuro-immunité** (à confirmer dans le cadre d'une étude du mécanisme d'action spécifique avec le CEA Saclay). Or la neuro-immunité est désormais considérée comme étant déterminante dans le développement et l'extinction des dépendances. **NFL-101 pourrait moduler l'immunité au niveau périphérique** et entraîner ainsi une diminution voire une disparition temporaire de l'envie de fumer.

Traitement pour tous : NFL-101 serait une solution abordable étant donné son **faible coût de fabrication** (\pm 5 EUR/dose selon les estimations actuelles, voire inférieur à 1 EUR par dose en Inde). Ce faible coût de fabrication permettrait de déterminer des prix de commercialisation compétitifs en fonction des pays.

	Thérapies non nicotiniques (Chantix® / Champix®)	TNSs	NFL-101
Sûreté	Effets secondaires significatifs	Pas de problème de sûreté significatif	Sûreté démontrée hors prescription et en phase I
Traitement	2 comprimés quotidien pendant 12 semaines	Idéalement un patch par jour pendant 12 semaines et au moins 3 gommes à mâcher par jour	2 injections, la première au moment de la date d'arrêt et la seconde une semaine après (possibilité d'injections supplémentaires en cas d'arrêt graduel aux mois 3 et 6)
Adhérence / Conformité au traitement	Faible adhérence/conformité é (+/- 30%)	Faible adhérence/conformité é (+/- 35%)	Niveau élevé d'adhérence/conformité (estimé à au moins 88%)
Efficacité à 6 mois	+/- 20% (EAGLES)	+/-15 % (EAGLES) en combinaison	33% en Phase I non optimisée pour mesurer l'efficacité ; 54%

(mesurée dans des conditions cliniques pour les traitements actuels)			pour l'étude rétrospective de 2006)
Effet ressenti	Réduit les symptômes de manque et dans une certaine mesure l'envie de fumer après plusieurs semaines de traitement	Réduit les symptômes de manque	Réduit quasi immédiatement l'envie de fumer avec un effet maximum les 3 ^{ème} et 4 ^{ème} jours, qui sont les plus difficiles lors d'une tentative d'arrêt
Coût de fabrication	Elevé mais arrivée des génériques à court/moyen terme	Faible	Faible

(c) Positionnement

Une fois approuvé, en pratique clinique NFL-101 pourrait être utilisé dans des situations variées, à savoir dans les cas :

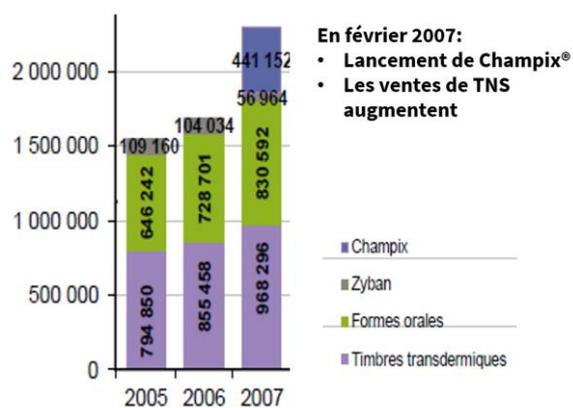
- **D'arrêt immédiat**, en étant administré une première fois au moment de la date d'arrêt cible afin d'aider le fumeur à réussir sa tentative d'arrêt puis une seconde une semaine après afin de consolider l'arrêt ou d'apporter une aide supplémentaire afin de réussir à arrêter ;
- **D'arrêt graduel**, en étant administré une première fois avant une tentative d'arrêt de façon à permettre au fumeur de réduire sa consommation puis une seconde fois au moment de la tentative d'arrêt ;
- **De réduction** comme cela est reconnu par l'agence anglaise du médicament (MHRA) ;
- **Juste après une rechute** afin d'aider le fumeur à arrêter de nouveau au plus vite et avant qu'il ne retrouve le niveau de consommation de cigarettes qu'il pouvait avoir avant d'arrêter ;
- **Voire même en prévention de la rechute** lorsqu'un fumeur sent qu'il traverse une période difficile et qu'il est prêt à craquer.

NFL-101 cible à la fois la cigarette et tous les tabacs à combustion, ainsi que les tabacs chauffés (IQOS® par exemple) ou même vraisemblablement mâchés, pratique importante en Asie, notamment en Inde, et dans les pays nordiques.

NFL-101 pourrait aussi être associé aux TNS. Aucun risque de toxicité n'est à redouter pour l'association car les fumeurs auxquels NFL-101 est administré sont déjà exposés à la nicotine par leur consommation de tabac. **Une synergie potentielle entre les deux types de traitements permettrait de réduire à la fois l'envie de fumer avec NFL-101 et d'atténuer les symptômes de manque avec les TNS.**

En définitive NFL-101 pourrait être non seulement utilisé dans toutes les démarches d'arrêt tabagique mais aussi renforcer l'efficacité des TNS qui représentent la solution actuelle la plus utilisée. Il n'y aurait donc pas de cannibalisation des ventes de TNS par les ventes de NFL-101 mais au contraire un accroissement général de la taille du marché.

Cette analyse est défendue par l'étude des données de 2006-2007 publiée par l'OFDT au moment du lancement commercial de Champix® en France.



Ventes France en équivalent mois de traitements (source OFDT)

Alors que Champix® et les TNS sont directement concurrents (ils ciblent d’ailleurs tous deux le récepteur nicotinique à l’acétylcholine) et ne sont pas associés en pratique clinique, le lancement de Champix® n’a pas cannibalisé les TNS mais au contraire a accéléré la croissance de leur vente. Au final **l’arrivée d’un nouveau produit a considérablement augmenté la taille du marché global** (ici +36%).

NFL Biosciences entend commercialiser NFL-101 avec un prix compétitif et inférieur au prix actuel du Chantix®/Champix® (lequel devrait être prochainement copié par des génériqueurs) et celui des TNS, depuis longtemps génériques. L’objectif est non seulement de cibler l’Europe et les Etats-Unis mais aussi de favoriser le développement du marché des traitements d’arrêt du tabac dans les pays qui possèdent les plus grands nombres de consommateurs de tabac : l’Inde (270 millions de fumeurs et consommateurs de tabac sans combustion), la Chine (280 millions de fumeurs)^{xli xlii} et généralement les pays en voie de développement

Régions / pays	NFL-101 (traitement de 2 injections)
Europe	150 €
Etats-Unis	300 €
Japon, Corée, Australie	150 €
Chine	50 €
Inde	50 €

Prix minimum de lancement estimé de NFL-101 par régions/pays

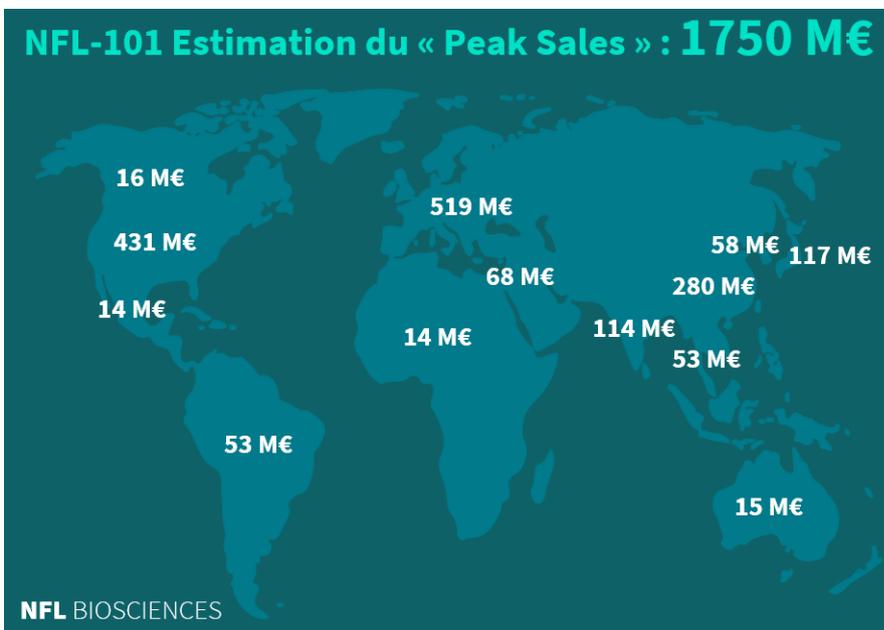
(d) Estimation

NFL Biosciences a pour objectif de nouer des partenariats avec des sociétés pharmaceutiques de taille moyenne ou grande très bien implantées localement, donc capables de faire monter les ventes au « peak » le plus rapidement possible.

Le niveau potentiel auquel pourrait prétendre NFL-101 compte tenu de ses avantages concurrentiels et sa capacité à faire croître la taille du marché global est estimé à partir d’hypothèses de pourcentages de fumeurs traités annuellement.

Les données publiées par l’OMS en 2017 servent à l’estimation du nombre de fumeurs par pays en 2025.^{xliii}

Régions et Pays	Estimation du nombre de fumeurs quotidiens en 2025			% de fumeurs traités chaque année par le NFL-101 <i>Hypothèses NFL</i>	Nombre de fumeurs traités par an (en milliers)	Prix du traitement NFL-101 (€)	Respect du traitement	Peak annuel des ventes (k€)
	2016 (en milliers) <i>source OMS</i>	Coeff var <i>Extrapolé source OMS</i>	2025 (en milliers)					
TOTAL	1 059 781		1 048 284		19 497			1 753 700
Europe	168 159	0,87	146 435		4 150			518 863
Allemagne	14 843	0,87	12 925	5,0%	646	150	0,88	84 823
France	12 468	0,87	10 857	5,0%	543	150	0,88	71 251
Italie	9 356	0,87	8 147	5,0%	407	150	0,88	53 467
Royaume Uni	8 752	0,87	7 621	5,0%	381	150	0,88	50 015
Espagne	8 564	0,87	7 458	5,0%	373	150	0,88	48 941
Pologne	7 537	0,87	6 563	5,0%	328	150	0,88	43 072
Russie	37 313	0,87	32 493	0,5%	162	150	0,88	21 323
Reste de la région Europe	69 326		60 370		1 309			145 971
Amériques Nord et Sud	93 804	0,83	78 170		3 287			513 516
Etats-Unis	39 372	0,83	32 810	5,0%	1 641	300	0,88	430 631
Canada	2 981	0,83	2 484	5,0%	124	150	0,88	16 302
Bésil	17 929	0,83	14 941	5,0%	747	50	0,88	32 683
Méxique	7 620	0,83	6 350	5,0%	318	50	0,88	13 891
Argentine	5 060	0,83	4 217	5,0%	211	50	0,88	9 224
Reste de la région Amériq	20 842		17 368		247		0,00	10 784
Région Pacifique Ouest	333 436	0,00	318 827		7 852			472 088
Chine	267 027	0,96	255 327	2,5%	6 383	50	0,88	279 264
Japon	18 620	0,96	17 804	5,0%	890	150	0,88	116 840
Corée du Sud	9 168	0,96	8 766	5,0%	438	150	0,88	57 529
Australie	2 466	0,96	2 358	5,0%	118	150	0,88	15 474
Reste de la région Pacifiq	36 155		34 571		23		0,00	2 981
Asie du Sud-Est	340 168	0,00	344 474		3 184			167 205
Inde	232 396	1,01	235 338	1,1%	2 615	50	0,00	114 000
Indonésie	63 899	1,01	64 708	0,5%	324	150	0,88	42 465
Thaïlande	9 697	1,01	9 820	2,5%	245	50	0,88	10 740
Reste de la région Asie d	34 176		34 609		-			-
Eastern Mediterranean	71 151	0,00	92 843		704			68 051
Arabie Saoudite	3 105	1,30	4 052	5,0%	203	150	0,88	26 589
Emirats Arabes Unis	1 864	1,30	2 432	5,0%	122	150	0,88	15 962
Maroc	4 888	1,30	6 378	2,5%	159	50	0,88	6 976
Reste de la région Médite	61 294	0,00	79 981	0,0%	220			18 524
Afrique	53 063	0,00	67 535		319			13 978
Afrique du Sud	6 501	1,27	8 274	2,5%	207	50	0,88	9 050
Algérie	3 540	1,27	4 505	2,5%	113	50	0,88	4 928
Reste de la région Afrique	43 022		54 755	0,0%	-			-



NFL Biosciences estime que les ventes de NFL-101 pourraient atteindre **2 milliards de dollars par an à leur maximum**, sous réserve d'obtention d'AMM dans les territoires principaux (Europe, , USA, Japon, Chine, Inde, Australie, Canada, Corée du Sud, Indonésie, Mexique, Turquie EAU) et distribution par des partenaires locaux bien implantés auprès des médecins généralistes ou addictologues, ceci sur la base d'un

prix de vente adapté aux territoires correspondants (facteur de 1 à 10 entre l'Inde et les USA par exemple) et de la disponibilité d'un remboursement en fonction des pratiques locales.

6.3.2 Dépendance au cannabis (NFL-101, NFL-102)

6.3.2.1 Données générales sur l'usage du cannabis

Le cannabis est le nom générique de la plante consommée sous forme d'herbe (marijuana), de résine (haschisch) et plus rarement d'huile. L'espèce de cannabis la plus répandue est le *Cannabis sativa* et ses effets psychoactifs sont essentiellement dus au delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC). Le cannabis possède des effets euphorisants, désinhibants et relaxants. Comme d'autres produits psychoactifs, sa consommation peut s'accompagner de troubles psychiatriques (troubles anxieux et dépressifs, troubles psychotiques).

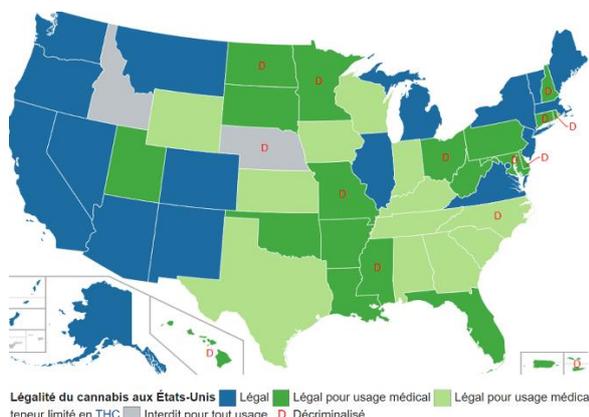
Les effets neuropsychiques du cannabis fumé apparaissent environ 15 à 20 min après son inhalation chez un consommateur occasionnel, un peu plus tard chez un usager régulier. Une prise de cannabis entraîne en général une euphorie modérée et un sentiment de bien être suivi d'une somnolence mais aussi un affaiblissement de la mémoire à court terme et des troubles de l'attention. En fonction de la dose absorbée et de la tolérance du consommateur, la prise de cannabis entraîne une augmentation du temps de réaction, une difficulté à effectuer des tâches complètes et des troubles de la coordination motrice susceptibles d'augmenter les risques associés à la conduite. La prise de cannabis potentialise en outre les effets de l'alcool. Le cannabis diminue les capacités de mémorisation et d'apprentissage, mais une prise peut également donner lieu à des symptômes psychiatriques : hallucinations ; troubles anxieux très intenses. Une consommation soutenue peut conduire à un désintérêt pour les activités habituelles, à une fatigue physique et intellectuelle, à des difficultés de concentration et de mémorisation et à une humeur dépressive.^{xliv}

À un niveau de consommation élevé, apparaît le risque de dépendance – psychique surtout – et peuvent survenir des problèmes relationnels, scolaires et professionnels. L'usage régulier de cannabis peut, par ailleurs, accompagner ou aggraver l'apparition de troubles psychiatriques.^{xlv}

En 2016, il y aurait eu plus de 190 millions de consommateurs de cannabis dans le monde.^{xlvi}

Un consommateur de cannabis sur dix deviendrait dépendant et lorsque la consommation a commencé avant l'âge de 18 ans c'est un consommateur sur 6.^{xlvii xlviii xlix}

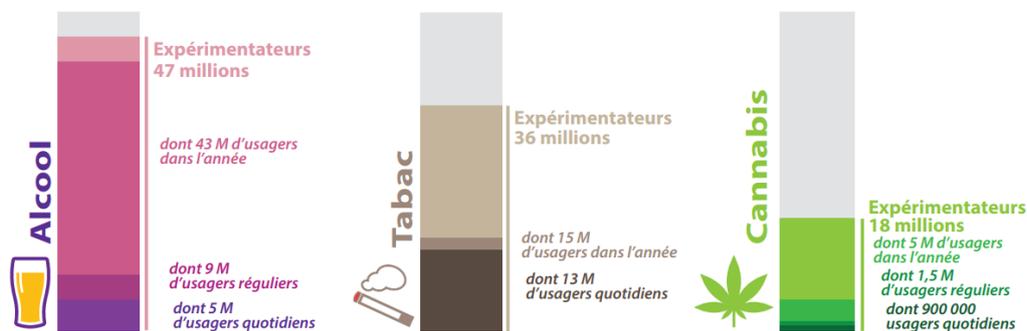
Aux Etats-Unis, le cannabis est légal dans 17 états et 4 autres devaient le légaliser prochainement. 70% de la population américaine vit dans des États où le cannabis médical ou récréatif est légalisé. Le cannabis y est principalement consommé sous forme d'herbe associée ou non au tabac.



Légalisation du cannabis aux Etats-Unis

En 2016, 8,9% des américains consommaient du cannabis, soit 24 millions de personnes. En 2018, 124 millions d'américains ont dit avoir expérimenté le cannabis contre 105 millions en 2009 et 11,8 millions de jeunes adultes avaient fumé du cannabis lors de l'année écoulée.^{1 li}

En France, la possession et la vente de cannabis sont illégales. 45 % des adultes de 18 à 64 ans ont expérimenté le cannabis 11 % sont des usagers actuels. 39 % des jeunes de 17 ans ont expérimenté le cannabis et 7 % sont des fumeurs réguliers. Un peu plus de 1 million de personnes sont concernées par un usage problématique ou une dépendance (soit 3 % des 18-64 ans et 7 % des 17 ans). Le nombre total de personnes vues dans un centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) pour un problème lié au cannabis dépasse 59.000, dont 24.000 jeunes. D'autres professionnels de santé (hospitaliers, médecins de ville) sont également susceptibles d'accueillir ces consommateurs.^{liii} Le cannabis y est principalement consommé sous forme de résine associée au tabac.



Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives en France métropolitaine parmi les 11-75 ans – OFDT Juin 2019, Drogues, Chiffres Clés 8^{ème} édition

6.3.2.2 Environnement concurrentiel

La dépendance au cannabis se caractérise par une perte de contrôle sur les consommations, des conséquences sociales négatives, un risque pour la santé, une tolérance et un sevrage (craving, irritabilité, colère, tristesse, insomnie, anorexie et perte pondérale).

Il n'y a actuellement aucun médicament approuvé pour le traitement de la dépendance au cannabis.

Les symptômes de sevrage surviennent rapidement après l'arrêt du cannabis et persistent quelques jours (max. 1-3 semaines). Parmi ceux-ci, le plus problématique est souvent l'insomnie avec un impact particulier sur le sommeil profond. Le traitement de ce trouble reste un défi sans qu'aucune molécule n'ait pu montrer de réelle efficacité à ce jour.

La substitution avec le THC ou des dérivés de cannabis tels que le nabiximols (Sativex®) entraîne une certaine amélioration des symptômes de sevrage mais n'induit pas de réduction des consommations.^{liiii}

Des études examinent l'efficacité des médicaments qui aident à dormir, comme le somnifère zolpidem (Ambien®), un médicament anti-anxiété / anti-stress appelé buspirone (BuSpar®) et un médicament antiépileptique appelé gabapentine (Horizant®, Neurontin®). Parmi les autres molécules à l'étude figurent le supplément nutritionnel N-acétylcystéine et les inhibiteurs de la FAAH (fatty acid amide hydrolase), qui peuvent réduire le sevrage en inhibant la dégradation des cannabinoïdes. Les modulateurs allostériques sont aussi d'intérêts en interagissant avec les récepteurs cannabinoïdes pour inhiber les effets gratifiants du THC.^{liv}

6.3.2.3 Estimation du marché cible

Stratégie visée par NFL Biosciences

Pour les consommateurs de cannabis qui consomment aussi du tabac, mélangé ou non avec le cannabis, NFL Biosciences ambitionne de tester NFL-101, extrait de tabac sans nicotine.

La société envisage aussi de développer un nouveau produit, NFL-201, faisant l'objet d'une revendication dans le brevet de 2016, extrait mixte de feuille de tabac et de feuille de cannabis sans nicotine ni THC (l'agent psychoactif du cannabis), et de le tester sur les consommateurs de cannabis en démarche de sevrage, que ces derniers consomment aussi du tabac ou pas. Sur la période 2021-2023, l'objectif est de produire l'extrait mixte et de conduire des études chez l'animal, éventuellement suivies par des études précliniques réglementaires avant dépôt d'une autorisation de démarrer une Phase I/II.

La réduction de la consommation et l'arrêt seront visés.

Les critères de jugement de l'efficacité devront être négociés avec les différentes agences réglementaires.

6.3.3 Dépendance à l'alcool (partenariat en cours d'évaluation)

6.3.3.1 Données générales sur l'alcoolisme

L'usage nocif de l'alcool entraîne une charge de morbidité ainsi qu'un fardeau économique et social important pour les sociétés. En 2012, près de 3,3 millions de décès, soit 5,9% de la totalité des décès dans le monde, étaient attribuables à la consommation d'alcool. Dans l'ensemble, 5,1% de la charge mondiale des maladies et traumatismes, tels que mesurés par les années de vie ajustées sur l'incapacité (DALY), est attribuable à l'alcool. La consommation d'alcool entraîne des décès et des incapacités relativement tôt dans la vie, dans la tranche d'âge 20-39 ans, près de 25% du nombre total de décès sont attribuables à l'alcool.^{iv}

La consommation excessive et chronique d'alcool est directement à l'origine de certaines pathologies telles que la cirrhose du foie, la psychose alcoolique ou le syndrome d'alcoolisation fœtale. Elle est également impliquée, à des degrés divers, dans la survenue d'un grand nombre d'autres dommages : cancers des voies aéro-digestives, maladies cardio-vasculaires (**coresponsabilité du tabac pour ces deux groupes de pathologies**), cancer du foie, troubles psychiques, atteintes du système nerveux, etc. Une alcoolisation ponctuelle excessive peut aussi entraîner des accidents (de la route, professionnels ou de la vie courante), des rixes et des suicides.

Aux Etats-Unis, l'agence fédérale des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) met en avant les conséquences sociales et économiques de la consommation excessive d'alcool.

Celle-ci **tue chaque année plus de 95.000 personnes aux Etats-Unis**. Elle pèse lourdement sur l'économie américaine avec un **coût estimé à 249 milliards de dollars** en 2010, soit environ 2,05 dollars par verre. 77% de ces coûts sont attribuables au comportement de « **binge drinking** », défini par la consommation de quatre boissons alcoolisées ou plus par occasion pour les femmes et de cinq ou plus pour les hommes. Une personne sur six serait concernée par le « binge drinking ».

Ce comportement dangereux a des impacts sur la vie du buveur et celle de ceux qui l'entourent, tels que la douleur et la souffrance dues aux blessures et maladies liées à l'alcool.

La plupart des coûts résultent de pertes de productivité sur le lieu de travail (72% du coût total), des dépenses de santé pour traiter les problèmes causés par une consommation excessive d'alcool (11% du

total), des frais d'application de la loi et d'autres frais de justice pénale (10%), et les pertes liées aux accidents de la route liés à une consommation excessive d'alcool (5%).

En France, à la fin des années 2000, le **nombre de décès annuels attribuables à l'alcool est évalué à 49 000**, dont un tiers par cancer et un quart par maladie cardio-vasculaire. On estime que la conduite sous l'influence de l'alcool est responsable d'environ 1.400 décès par an.^{lvi}

6.3.3.2 *Environnement concurrentiel*

Il y a deux indications pour la prise en charge de l'alcoolisme :

- Le **maintien de l'abstinence** (quatre molécules disponibles : acamprostate, naltrexone, disulfirame et baclofène) ;
- La **réduction de la consommation** d'alcool (deux molécules disponibles : nalméfène et baclofène).

Les tailles d'effet calculées par les méta-analyses sont **faibles à modérées dans le maintien de l'abstinence**. Les études disponibles montrent également des **tailles d'effet faibles à modérées dans l'indication de réduction**. Le résultat est meilleur si l'on considère seulement les patients qui présentent une forte consommation d'alcool.^{lvii}

L'**acamprostate** (Aotal®) dont la date d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France remonte à 1987 est un médicament dont le mécanisme d'action n'est pas totalement connu. Il est prescrit pour diminuer l'envie de boire et doit être pris immédiatement après le sevrage.

La **naltrexone** (Revia®, AMM française en 1996) est une substance qui bloque les récepteurs opioïdes dans le cerveau et diminue ainsi, chez certains, l'envie de boire.

Le **disulfirame** (Esperal®, AMM française en 1977) est une substance qui bloque la dégradation de l'alcool au niveau de l'acétaldéhyde, produit toxique pour l'organisme, provoquant ainsi un effet aversif. Toute consommation d'alcool se traduit par des sensations négatives (rougeurs, désorientation, nausées) et doit conduire ainsi à ne plus en consommer.

Le **nalméfène** (Selincro® du laboratoire Lundbeck, AMM européenne en 2013), le plus récent de ces médicaments, agit comme un antagoniste des récepteurs opioïdes dans le cerveau diminuant comme la naltrexone l'envie de boire. Il a la particularité de pouvoir être pris de façon ponctuelle environ une à deux heures avant une occasion anticipée de boire. Il est indiqué pour la réduction de la consommation chez des patients dépendants qui ne nécessitent pas un sevrage immédiat.

Le **baclofène** (Baclocur® du laboratoire Ethypharm, est un agoniste des récepteurs GABA B dans le cerveau. Le baclofène est à l'origine un médicament prescrit dans une indication d'affection neurologique, il n'a commencé à être prescrit pour le traitement de la dépendance à l'alcool qu'à la fin des années 2000. Il est prescrit, après échec des autres traitements médicamenteux disponibles, pour réduire ou supprimer la dépendance et l'appétence pour l'alcool. Une étude a mis en évidence un risque d'augmentation des hospitalisations, crises d'épilepsies, intoxications, voire même de décès après une consommation de baclofène à haute dose. Il a bénéficié d'une RTU et a obtenu une AMM en France en octobre 2018 (pas à des doses supérieures à 80mg/jour pourtant considérées comme nécessaires par l'association Baclohelp).^{lviii}

Il y a très peu de candidats médicaments en développement avancé. La société Kinnov développe le KT-110 qui est une association de deux molécules avec AMM : la cyproheptadine (un antagoniste du récepteur 5HT2A ciblé dans le traitement des allergies) et la prazosine (un antagoniste des récepteurs alpha1b-adrenergique ciblés dans le traitement de l'hypertension artérielle). Une étude clinique de Phase 2 est en cours.

Lundbeck a obtenu une autorisation européenne de mise sur le marché pour le nalméfène (nom commercial Selincro®) dans l'indication de la réduction de la consommation d'alcool en 2013. **Depuis**

cette AMM, la prise en charge d'un patient alcoolique est désormais possible en visant une réduction de la consommation plutôt qu'une abstinence.

(a) Analyse de la concurrence

Le médicament de première intention dans l'indication de la réduction alcoolique est Selincro®.

Le nalméfène (Selincro®) est un antagoniste des opiacés : il se fixe sur certains récepteurs du cerveau qui sont stimulés par les opiacés et qui jouent un rôle dans les mécanismes de dépendance. En modulant l'action de ces récepteurs, il aide à réduire l'envie impérieuse de boire chez les personnes qui consomment beaucoup d'alcool.

Il est utilisé pour réduire la consommation d'alcool des personnes dépendantes à l'alcool avec une consommation supérieure à 60 g (environ 6 verres de vin) par jour pour les hommes et à 40 g (environ 4 verres de vin) par jour pour les femmes. En général on considère qu'un verre de vin (100 ml) ou qu'un demi de bière (250 ml) contiennent environ 10 g d'alcool.

Il doit être associé à un suivi psychologique incluant des conseils pour aider le patient à réduire sa consommation d'alcool et à observer son traitement.

Le patient doit prendre un comprimé de Selincro® par voie orale «en cas de besoin», c'est-à-dire lorsqu'il y a un risque qu'il se mette à boire. Un seul comprimé peut être pris par jour, de préférence une à deux heures avant le moment où il est susceptible de commencer à boire. Si le patient a commencé à boire sans avoir pris Selincro®, un comprimé doit être pris dès que possible.

Des données relatives à l'utilisation de Selincro®, issues d'études cliniques classiques, sont disponibles pour une période de six mois à un an. Il est conseillé de faire preuve de prudence si Selincro® est prescrit pour plus d'un an.

L'efficacité de Selincro® a été mesurée sur deux critères principaux d'évaluation : la modification, entre l'état initial et 6 mois, du nombre de jours de consommation excessive par mois (HDD : Heavy Drinking Days) et la modification, entre l'état initial et 6 mois, de la consommation totale d'alcool par jour (TAC : Total Alcohol Consumption). Un jour de consommation excessive (HDD) a été défini comme un jour au cours duquel la consommation d'alcool était ≥ 60 g d'alcool pur chez l'homme et ≥ 40 g chez la femme.

Résultats de l'analyse poolée des répondeurs chez les patients présentant une consommation à risque élevé ou très élevé à l'état initial et à la randomisation :

Réponse ^a	Placebo	Nalméfène (Selincro®)	Odds Ratio (IC 95%)	p
TAC R70 ^b	19,9%	25,4%	1,44 (0,97 ; 2,13)	0,067
0-4 HDD ^c	16,8%	22,3%	1,54 (1,02 ; 2,35)	0,040

^a L'analyse a considéré les patients sortis de l'étude comme non répondeurs

^b Réponse : réduction $\geq 70\%$ de la TAC à 6 mois par rapport à l'état initial (périodes de 28 jours)

^c Réponse : 0 à 4 HDD/mois à 6 mois (périodes de 28 jours)

Les différences obtenues entre le groupe Selincro® et le groupe placebo sont très faibles. C'est grâce à un grand nombre de patients (1941) inclus dans deux études poolées qu'elles sont significatives. Une autorisation de mise sur le marché valable dans toute l'Europe n'en a pas moins été accordée.

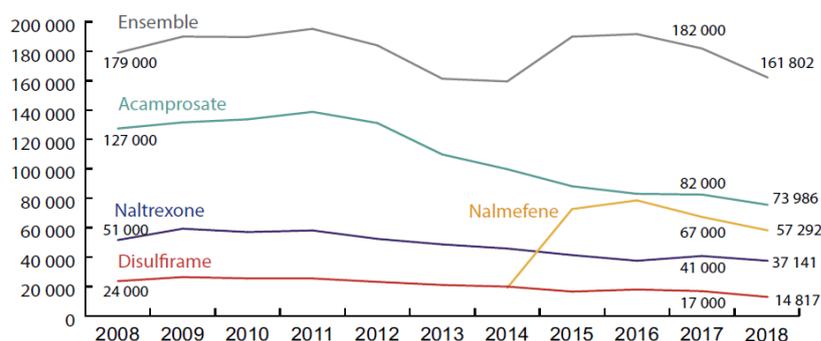
Les effets indésirables les plus couramment observés (chez plus d'un patient sur 10) étaient les suivants : nausées (sensation de malaise), vertiges, insomnie (difficulté à dormir) et maux de tête. La majorité de ces réactions étaient légères ou modérées et de courte durée.

Baclocur® est indiqué pour réduire la consommation d'alcool, après échec des autres traitements médicamenteux disponibles, chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé (> 60 g/jour pour les hommes ou > 40 g/jour pour les femmes).

(b) Nombre de personnes traitées avec des médicaments (en France) :

En 2018 et en France, le nombre total de personnes ayant été traitées pour le sevrage ou la réduction alcoolique était d'environ 260.000.

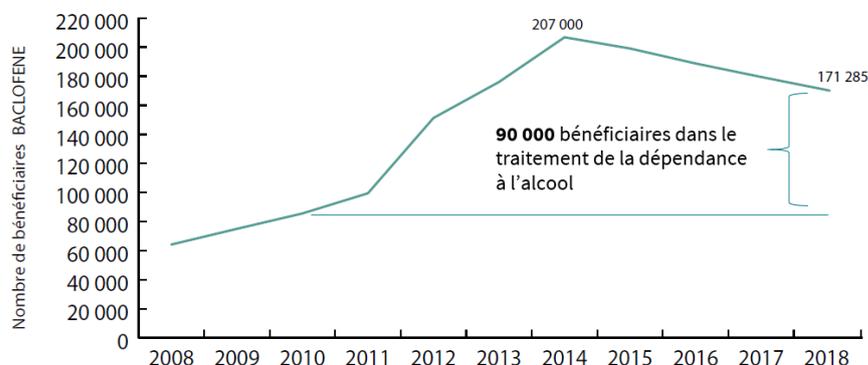
Graphique 14. Nombre de bénéficiaires de remboursements de prescriptions de médicaments d'aide au sevrage d'alcool, 2008-2018 (régime général uniquement)



Source : échantillon généraliste des bénéficiaires simplifié (EGBS), CNAM, exploitation OFDT

Entre 2017 et 2018, le nombre de personnes ayant bénéficié de remboursements de l'acamprostate, du naltrexone, du disulfirame et du nalméfène a diminué de 11 %. La baisse a été générale pour tous les traitements. Elle atteint presque 15 % pour le nalméfène. La période 2008-2018 est marquée par une baisse importante à partir de 2012 du nombre de personnes avec une prescription d'acamprostate, et l'augmentation dans un premier temps des prescriptions de nalméfène suite à sa mise sur le marché en 2013. Le nombre de personnes à qui a été prescrit du nalméfène est cependant en diminution depuis 2016. Le nombre de personnes concernées par l'ensemble de ces prescriptions est estimé à environ 160 000 personnes en 2018 soit le niveau de 2013 avant la mise sur le marché du nalméfène.^{lix}

Graphique 15. Nombre de bénéficiaires de remboursements de prescriptions de baclofène, 2008-2018 (régime général uniquement)



Source : CNAM, Échantillon généraliste des bénéficiaires simplifié (EGBS), exploitation OFDT

Les chiffres de l'Assurance maladie sur le nombre de bénéficiaires de remboursements de baclofène recouvrent à la fois les prescriptions pour affections neurologiques et pour dépendance à l'alcool. La très forte augmentation au début des années 2010 (graphique 16) peut cependant être considérée comme entièrement liée à sa prescription dans la seconde indication. L'évolution à la baisse depuis le pic de 2014 semble également pouvoir être principalement imputée à la diminution des prescriptions pour dépendance à l'alcool. En 2018, le nombre de personnes concernées par ces prescriptions a diminué de 5 %, rythme de diminution à peu près identique chaque année depuis 2014.^k

(c) Prix des traitements (en France) :

Selincro® est un médicament sur ordonnance (Liste I) remboursé à 30% dans l'indication de la réduction de la consommation d'alcool.

Le prix de vente d'une boîte de 14 comprimés est de 45,09 €. La posologie étant d'un comprimé par jour, **le prix de traitement journalier est de 3,2 €**. La durée maximale de traitement recommandée est d'un an, **le prix maximum pour un traitement d'un an est donc de 1.175 €** (en supposant la prise d'un comprimé par jour et sans discontinuité).

Baclocur® est un médicament sur ordonnance (Liste I) remboursé à 15% dans l'indication de la réduction de la consommation d'alcool et après échec des autres traitements.

Le prix de vente dépend de la dose :

Boîtes de Baclocur®	Prix par boîte	Prix par comprimé
30 comprimés à 10 mg	4,84 €	0,1613
30 comprimés à 20 mg	9,60 €	0,32
30 comprimés à 30 mg	14,37 €	0,479
30 comprimés à 40 mg	19,14 €	0,638

La dose recommandée de baclofène pour les adultes varie selon les besoins. Le traitement débute habituellement par des doses de 5 mg (3 fois par jour pendant 3 jours) avant de passer à 10 mg (3 fois par jour pendant 3 jours) et ainsi de suite jusqu'à l'obtention de la dose efficace. La dose maximale recommandée est 20 mg pris 4 fois par jour.

En considérant une dose par prise de 30 mg et 3 prises par jour, le prix de traitement journalier est de 1,44 €. Pour un **traitement d'un an le prix est de 525 €**.

6.3.3.3 Estimation du marché cible

(a) Stratégie visée par NFL Biosciences

La stratégie réglementaire encadrant le développement du candidat médicament, botanique ou d'origine naturelle, sera basée sur **l'indication de la réduction de la consommation**. Le marché mondial sera visé.

La société et toujours dans une logique de réduction de la consommation, portera un intérêt particulier à la prévention du « binge drinking », notamment aux Etats-Unis. Pour rappel, le « binge drinking » est

défini par la consommation de quatre boissons alcoolisées ou plus par occasion pour les femmes et de cinq ou plus pour les hommes.

(b) Avantages concurrentiels du candidat médicament à développer

Idéalement le candidat médicament devrait être très bien toléré et sans effets secondaires afin de pouvoir prétendre à une commercialisation sans ordonnance.

Le respect de la durée de traitement par les patients dépendra de l'efficacité, des éventuels effets secondaires, du choix de la forme galénique et de la possibilité de **limiter les administrations grâce à une formulation à libération prolongée.**

Un mécanisme d'action différents des mécanismes des médicaments actuellement sur le marché offrirait en outre des possibilités d'utilisation en association.

(c) Positionnement

Les possibilités sont nombreuses et à intégrer dans le plan de développement du candidat médicament. Il est en effet possible de tester l'efficacité en fonction du niveau de dépendance alcoolique, du comportement (« binge drinking » ou consommation continue) et des éventuelles associations avec des médicaments.

Une administration conjointe avec NFL-101 permettrait en outre de développer une offre de traitement NFL Biosciences pour les personnes à la fois dépendante à l'alcool et au tabac. Cette double dépendance est malheureusement fréquente et génère des effets de renforcement et de rappel entre le tabac et l'alcool qui rendent son traitement ou sa réduction particulièrement délicate.

En prenant pour référence Selincro®, le prix d'un nouveau médicament dans l'indication de la réduction de la consommation d'alcool devra s'établir autour de **3€ par journée de traitement.**

NFL Biosciences est en phase d'évaluation d'un produit sous forme orale et ayant été testé chez l'homme dans deux études cliniques de phase 2 aux Etats Unis, financées par les National Institutes of Health (NIH). Une forme pharmaceutique non orale et à délivrance prolongée serait développée, améliorant la compliance et possiblement l'efficacité. Ce programme, si la décision de le poursuivre est prise, sera révélé après dépôt d'une demande de brevet. D'autres candidats dé-risqués dans le domaine de l'alcoolisme sont aussi évalués.

7 Organigramme

7.1 Présentation générale de la Société

A la date d'enregistrement du présent Document d'information, l'organigramme juridique du Groupe est le suivant :

<p style="text-align: center;">NFL Biosciences SA à conseil d'administration au capital de 117.563,10 € RCS Montpellier 494 700 321 – SIRET 494 700 321 00024</p>
--

L'objet social de NFL Biosciences est le développement, la fabrication et la commercialisation, par tous moyens, de traitements contre tout type d'addiction en général, et l'addiction tabagique en particulier en France et à l'étranger. Et, plus généralement, toutes opérations industrielles, commerciales, financières, mobilières ou immobilières, se rapportant directement ou indirectement à l'objet social ou susceptibles d'en faciliter l'extension ou le développement.

7.2 Filiales et participations

A la date du présent Document d'information, la Société ne détient aucune filiale ni aucune autre participation. Néanmoins la création d'une filiale NFL-Australie est prévue dans le court terme, après l'obtention des autorisations d'essai en Australie et notamment afin de récupérer les 43,5% de crédit d'impôt recherche.

8 Propriétés immobilières et équipements

8.1 Propriétés immobilières

Le siège social de la société NFL Biosciences est domicilié aux 199 rues Hélène Bouché, 34170 Castelnau-le-Lez (France). NFL Biosciences a un contrat de domiciliation avec la société SAS Convergence depuis le 02 mai 2019 qui lui donne accès à un nombre des services définis, dont la domiciliation dans les locaux situés au 199 rue Hélène Boucher 34170 Castelnau-le-Lez, en contrepartie d'une somme forfaitaire mensuelle.

8.2 Problèmes environnementaux

L'activité de la Société n'est pas susceptible d'avoir un quelconque impact matériel sur l'environnement.

9 Examen de la situation financière et résultat

9.1 Situation financière

Le chapitre 9 est consacré à la présentation des résultats et de la situation financière de la Société pour les exercices clos le 31 décembre 2019 et le 31 décembre 2020. Les comptes de la Société ont été préparés conformément aux normes comptables françaises actuellement en vigueur.

La société ne préparant pas de comptes consolidés, aucun tableau de flux de trésorerie n'est présenté dans les annexes aux comptes.

Le lecteur est invité à lire le présent chapitre au regard de l'ensemble du Document d'information. Il est en particulier invité à prendre connaissance du descriptif de l'activité de la Société exposé au chapitre 6 du présent Document d'information.

9.2 Principaux facteurs ayant une incidence sur les résultats

Les événements ayant eu une incidence sur les résultats 2020 sont les suivants :

- Impact majeur de la gestion de la crise sanitaire lié à la Covid-19 sur les résultats. La Société a été obligée d'arrêter l'étude deux fois en raison de la crise sanitaire. Néanmoins la Société a démontré une capacité à s'adapter aux circonstances en relançant l'étude en Tasmanie (Australie), région peu touchée par la Covid-19.

9.3 Etats financiers annuels comparés

9.3.1 Compte de résultat au 31 décembre 2020 et 31 décembre 2019

En €	2020 12 mois	2019 12 mois
Produits d'exploitation	3	17
<i>dont Chiffre d'affaires net</i>	-	-
<i>dont Autres produits</i>	3	17
Charges d'exploitation	318 031	347 312
<i>Achats de matières et autres approvisionnements</i>	7 844	10 043
<i>Autres achats et charges externes</i>	161 513	243 829
<i>Impôts, taxes et versements assimilés</i>	984	176
<i>Salaires et traitements</i>	74 098	37 902
<i>Charges sociales du personnel</i>	31 283	11 588
<i>Dotations aux amortissements sur immobilisations</i>	41 957	43 688
<i>Autres charges</i>	352	86
Résultat d'exploitation	-318 028	-347 296
Produits financiers	-	-
Charges financières	-	-376
Produits exceptionnels	4 984	-
Impôts sur les sociétés	51 544	79 711
Résultat net	-261 500	-267 961

Produits d'exploitation

Le chiffre d'affaires de la Société est historiquement nul car elle ne dispose pas encore d'autorisation de mise sur le marché de ses médicaments et n'a pas encore conclu d'accord de licence.

Charges d'exploitation

Le résultat opérationnel de NFL Biosciences est structurellement en perte étant donné que la Société ne génère pas encore de revenus significatifs. Les charges opérationnelles comprennent principalement :

- Achats de matières et autres approvisionnements à hauteur de 8 k€ stable sur la période
- Autres achats et charges externes, comprenant principalement des honoraires et des frais de consultants, pour un montant de 161 k€ pour la période 2020 en baisse de 82 k€ par rapport à l'année précédente due à une moindre sollicitation des consultants et à une réduction des frais de déplacement et communication due à la crise sanitaire Covid-19.
- Impôts et taxes à hauteur de 1 k€ stable sur la période analysé.
- Frais de personnel, comprenant salaires et charges sociales du personnel, pour un montant de 105k€ en 2020 contre 49 k€ en 2019. Nous observons une augmentation des frais de personnel en 2020 qui s'explique par une augmentation de la rémunération de M. Bruno Lafont à partir Aout 2019 en qualité de Directeur de projets en plus de sa rémunération précédente en qualité de Directeur Général.
- Une dotation d'amortissement à hauteur de 42 k€, en ligne avec l'année précédente.

Charges financières

Aucune charge financière n'a été reconnue pour l'exercice 2020 étant donné que le PGE souscrit par la Société pour un montant de 85 k€ a été seulement souscrit le 02 décembre 2020. Les charges financières reconnues en 2019 étaient liées à l'intérêt de retard d'une avance remboursable en place avec la BPI et remboursé en juillet 2019.

Produits exceptionnels

Un produit exceptionnel a été reconnu à hauteur de 4.984 euros pendant l'exercice 2020 en raison de la restitution de la part non financière du crédit impôt recherche de l'année 2016.

9.3.2 Chiffres comparés des bilans au 31 décembre 2020 et au 31 décembre 2019

Bilan - Actif

En €	31/12/2020	31/12/2019
Actif Immobilisé	108 946	118 755
<i>Immobilisations incorporelles</i>	<i>108 946</i>	<i>118 728</i>
<i>Immobilisations corporelles</i>	<i>-</i>	<i>27</i>
Actif circulant	467 692	348 236
<i>Créances clients et comptes rattachés</i>	<i>-</i>	<i>-</i>
<i>Autres créances</i>	<i>156 160</i>	<i>123 303</i>
<i>Trésorerie</i>	<i>310 201</i>	<i>224 933</i>
<i>Charges constatées d'avance</i>	<i>1 331</i>	<i>-</i>
Total Actif	576 638	466 991

Actif immobilisé

Sur les 2 exercices présentés, les acquisitions d'immobilisations incorporelles correspondent principalement aux coûts immobilisés de dépôt et de maintien des brevets.

Les immobilisations corporelles sont constituées de matériels de laboratoire et d'équipements techniques qui se trouvent complètement amortis au 31/12/2020.

Créances clients et comptes rattachés

La société ne présente pas de créances clients sur les 2 exercices présentés du fait que son chiffre d'affaires est encore nul puis qu'elle ne dispose pas encore d'autorisation de mise sur le marché de ses médicaments et n'a pas conclu d'accord de licence.

Autres créances

Les autres créances sont composées principalement de créances d'impôt comprenant des subventions de type Crédit Impôt Recherche (demandées mais non encore reçues) ainsi que d'autres créances fiscales. Le remboursement du crédit d'impôt recherche des exercices 2019 et 2020, s'élève respectivement à 80.049 euros et 51.544 euros, un total de 131.593 euros pour un remboursement attendu courant 2021.

Bilan – Passif

En €	31/12/2020	31/12/2019
Capitaux propres	150 025	411 525
<i>Capital Social</i>	<i>391 877</i>	<i>391 877</i>
<i>Primes liées au capital</i>	<i>1 852 422</i>	<i>1 852 422</i>
<i>Réserves</i>	<i>-1 832 774</i>	<i>-1 564 813</i>
<i>Résultat</i>	<i>-261 500</i>	<i>-267 961</i>
Autres fonds propres	252 000	-
<i>Avances conditionnées</i>	<i>252 000</i>	<i>-</i>
Dettes	174 613	55 465
<i>Dettes financières</i>	<i>85 000</i>	<i>-</i>
<i>Dettes fournisseurs et comptes rattachés</i>	<i>45 528</i>	<i>32 736</i>
<i>Dettes fiscales et sociales</i>	<i>39 169</i>	<i>12 324</i>
<i>Autres dettes</i>	<i>4 916</i>	<i>10 405</i>
Total du Passif	576 638	466 991

Capitaux Propres

Au 31 décembre 2020, le capital social de la Société s'établissait à 391.877 € divisé en 391.877 actions de 1 euro de nominal chacune. La société n'a procédé à aucune augmentation de capital au cours de l'année 2020. La variation des capitaux propres sur la période est donc essentiellement due à l'accumulation des pertes antérieures.

Avances conditionnées

Au 31 décembre 2020, la Société bénéficie d'un contrat d'avance remboursable. Bpifrance Financement a accordé à la Société une aide de 360.000 euros le 12 décembre 2019 pour une étude clinique visant à démontrer l'efficacité du produit NFL-101. Un montant de 252.000 euros a été versé à la société le 9 mars 2020 à la signature du contrat ; le solde de 108.000 euros sera reçu à l'issue du constat de fin de programme.

Emprunts et dettes financières

Le 2 décembre 2020, la Société a obtenu un Prêt Garanti par l'Etat (PGE) auprès de la Société Générale pour un montant de 85.000 euros dans le cadre de la crise du Covid-19. Ce prêt d'une durée initiale de 12 mois peut faire l'objet d'un rééchelonnement de 1 à 5 ans. Le taux d'intérêt annuel est de 0,25%.

Fournisseurs et comptes rattachés

Les dettes fournisseurs et comptes rattachés ont augmenté sur la période pour atteindre 45.528 € le 31 décembre 2020, différence uniquement lié à des factures non parvenues.

Dettes fiscales et sociales et autres dettes

Sur l'exercice 2020, les autres passifs courants étaient composés principalement de dettes fiscales et sociales à hauteur de 39.169 €, en augmentation par apport à l'année précédente due à des charges différées à l'URSAFF en raison de la crise sanitaire.

10 Trésorerie et capitaux

Depuis sa création, la Société a réalisé un certain nombre d'opérations de financement. Le tableau ci-dessous récapitule l'ensemble des sources de financements utilisées :

Date	Mouvement des capitaux propres	Nb actions	Nominal	Prime	Capital social	Prime d'apport	Prime d'émission	Capitaux propres
9-mai-06	Constitution	10 001	0,6800		6 800,68			6 800,68
13-juil.-08	Augmentation de capital - Compensation créances	1 428	0,6800		971,04	299 367,00		300 338,04
21-avr.-09	Augmentation de capital avec prime émission	857	0,6800		582,76		3 930,00	4 512,76
22-sept.-10	Augmentation du nominal par incorporation de la prime d'apport		0,3190		3 931,52		-3 931,52	
14-sept.-11	Augmentation de capital avec prime émission	571	1,0000	349,00	571,00		199 279,00	199 850,00
8-nov.-12	Augmentation de capital avec prime émission	429	1,0000	349,00	429,00		149 721,00	150 150,00
14-juin-13	Augmentation de capital avec prime émission	1 739	1,0000	114,00	1 739,00		198 246,00	199 985,00
20-oct.-13	Augmentation de capital avec prime émission	1 302	1,0000	114,00	1 302,00		148 428,00	149 730,00
4-déc.-14	Augmentation de capital avec prime émission	714	1,0000	349,00	714,00		249 186,00	249 900,00
28-avr.-16	Augmentation de capital avec prime émission	571	1,0000	349,00	571,00		199 279,00	199 850,00
2-juil.-18	Augmentation de capital - Compensation créances	23 067	1,0000		23 067,00			23 067,00
2-juil.-18	Augmentation de capital	151 650	1,0000		151 650,00			151 650,00
8-mars-19	Augmentation de capital avec prime émission	199 548	1,0000	2,00	199 548,00		399 096,00	598 644,00
	Sous-total capitaux propres	391 877	11,36		391 877,00		1 543 233,48	2 234 477,48
23-févr.-12	Avances remboursables OSEO							60 000,00
21-juin-13	Avances remboursables OSEO							60 000,00
11-mai-15	Avances remboursables Bpifrance							100 000,00
16-déc.-19	Avances remboursables BPI							360 000,00
	Sous-total avances remboursables							580 000,00
3-déc.-20	Prêt Garanti par l'Etat (PGE) URSSAF KLESIA RETRAITE							85 000,00 18 378,00 7 438,92
	Sous-total emprunts							110 816,92
21-oct.-11	Subventions OSEO							25 000,00
6-nov.-13	Subventions Bpifrance							100 000,00
	Sous-total subventions							235 816,92
30-avr.-21	Avances en compte courant							160 000,00
	Sous-total avances en compte courant							160 000,00

10.1 Informations sur les capitaux de l'Emetteur

Les données contenues dans le tableau ci-dessous sont issues des comptes annuels clos au 31 décembre 2020 et au 31 décembre 2019 en normes françaises.

En €	31/12/2020	31/12/2019
Capitaux Propres	150 025	411 525
Emprunts et dettes financières	337 000	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	310 201	224 933
Endettement (Trésorerie) - Position nette	26 799	-224 933
Endettement financier net sur capitaux propres	NS	NS

Par ailleurs, il est précisé qu'une augmentation de capital a été constatée lors de l'AG du 08 mars 2019 pour un montant total de 598.644 € suite à l'émission de 199.548 actions de 3€ de valeur nominale.

10.2 Flux de trésorerie

La société ne présente pas de compte consolidé elle n'est donc pas obligée de présenter de tableau de flux de trésorerie au sein de ses annexes. Les tableaux de flux de trésorerie n'ont donc fait preuve d'aucune revue de la part des commissaires aux comptes et ne sont donc pas présentés au sein de ce Document d'information.

10.3 Conditions d'emprunts

10.3.1 Dettes financières

Au 31 décembre 2020, les dettes financières de la Société sont constituées d'un montant de 256.504€.

Elles sont constituées d'un **Prêt Garanti par l'Etat (PGE)** auprès de la Société Générale pour un **montant de 85.000 euros**, pour une durée de 12 mois. Le taux effectif global est de 0.25% l'an.

Elles sont également constituées d'une **avance remboursable d'un montant de 360 k€** qui a été accordée en décembre 2019 par Bpifrance pour financer une étude clinique visant à démontrer l'efficacité du produit NFL-101. L'avance est versée en deux tranches, 252 k€ à la signature du contrat (09 mars 2020) et le solde de 108 k€ à l'issue du constat de fin de programme. Ce montant de 360.000 euros est remboursable en 20 échéances trimestrielles de 18.000 euros à compter du 31 mars 2022.

Cette avance est remboursable selon des critères de succès ou d'échec technique du programme ayant fait l'objet de ce financement. Néanmoins, nonobstant l'échec commercial ou technique du programme, la Société remboursera un minimum forfaitaire de 144k€. Cette avance remboursable n'est pas porteuse d'intérêts. Elle ne fait l'objet d'aucune garantie ou sureté et n'est sujet à aucun covenant.

10.3.2 Dettes en crédit-bail

Néant.

10.3.3 Dettes obligataires

Néant.

10.4 Restriction à l'utilisation des capitaux ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sensiblement, de manière directe ou indirecte, sur les opérations de l'émetteur

Néant.

10.5 Sources de financement attendues

Néant.

11 Recherche et développement, brevets et licences

11.1 Propriété industrielle

La Société est assistée dans ses démarches et actions de protection de ses droits de propriété intellectuelle par le cabinet REGIMBEAU, spécialisé en propriété intellectuelle.

11.1.1 Demandes de brevets déposées par la Société

La société a déposé deux demandes de brevets. La première a été délivrée dans de nombreux pays, la seconde a été délivrée en France et en Israël et est en cours d'extension PCT régionale et nationale. L'entreprise a adopté dès 2006 une stratégie de gestion et de protection des connaissances qui l'a amenée à déposer deux brevets garantissant l'exclusivité de son produit. **La technologie sur laquelle repose le NFL-101 est ainsi protégée jusqu'en 2036, d'ores et déjà en France et en Israël, et pourra l'être dans les pays listés ci-dessous :**

D34567 EXTRAIT ACQUEUX DE FEUILLE DE TABAC, SON UTILISATION DANS LE TRAITEMENT DE LA DEPENDANCE

Description	Utilisation d'un extrait aqueux de feuilles de tabac pour la préparation d'un médicament sous forme d'une solution dans de l'eau stérile pour injection, de préférence pour une administration par voie sous cutanée, pour le traitement de la dépendance : solution stérile aqueuse d'un extrait de feuilles de tabac ayant une teneur en matière sèche de 0,05 à 150 mg/ml d'eau stérile, de préférence de 0,5 à 100 mg/ml d'eau stérile, et plus préférentiellement encore de 1 à 20 mg/ml d'eau stérile.
-------------	---

Remarques générales	Référence	Code Pays	Status	Date de dépôt	Número de dépôt	Date d'attribution	Número d'octroi	Date d'expiration
Priorité	B248507FR	FR	révoqué	09/05/2006	0604104	26/10/2012	0604104	
Extension	B366935PCT	QT	Pour information	09/05/2007	FR2007/000786			
Phase Nationale	B366998BR	BR	Abandonné	09/05/2007	PI 0711363.3			
Phase Nationale	B366999CA	CA	Accordé	09/05/2007	2 651 296	16/08/2016	2 651 296	09/05/2027
Phase Nationale	B367000CN	CN	Abandonné	09/05/2007	200780016499.3			
Phase Nationale	B367001KR	KR	Accordé	09/05/2007	7027534/2008	02/07/2014	10-1416944	09/05/2027
Phase Nationale	B367002US	US	Accordé	09/05/2007	12/299 850	23/06/2015	9 061 052	22/10/2029
Phase Nationale	B367003RU	RU	Accordé	09/05/2007	2008148334	27/03/2012	2445971	09/05/2027
Phase Nationale	B367004IN	IN	Accordé	09/05/2007	6080/CHENP/2008	24/03/2017	281752	09/05/2027
Phase Nationale	B367005IL	IL	Accordé	09/05/2007	195096	01/03/2016	195096	09/05/2027
Phase Nationale	B367006JP	JP	Accordé	09/05/2007	2009-508426	26/04/2013	5253383	09/05/2027
Phase Nationale	B367007MX	MX	Accordé	09/05/2007	MX/a/2008/014247	14/02/2014	318050	09/05/2027
Phase Nationale	B367008PH	PH	Accordé	09/05/2007	1-2008-502441	27/10/2017	12008502441	09/05/2027
Phase Nationale	B367009UA	UA	Abandonné	09/05/2007	a 2008 14049	10/05/2011	94461	
Phase Nationale	B367420CN	CN	Abandonné	17/03/2015	201510116717.7			
Phase Nationale	B367072HK	HK	Abandonné	12/11/2009	09110553.9			
Phase Nationale	B71806EP	EP	Accordé et validé	09/05/2007	07731427.6	18/11/2015	2015764	09/05/2027
Validation	B71806DE	DE	En attente	09/05/2007	07731427.6	18/11/2015	2 015 764	
Validation	B71806ES	ES	En attente	09/05/2007	07731427.6	18/11/2015	2 015 764	
Validation	B71806FR	FR	En attente	09/05/2007	07731427.6	18/11/2015	2 015 764	
Validation	B71806IT	IT	En attente	09/05/2007	07731427.6	18/11/2015	2 015 764	
Validation	B71806GB	GB	En attente	09/05/2007	07731427.6	18/11/2015	2 015 764	
Validation	B71806CH	CH	En attente	09/05/2007	07731427.6	18/11/2015	2 015 764	
Validation	B71806TR	TR	En attente	09/05/2007	07731427.6	18/11/2015	2 015 764	
Validation	B71806IE	IE	En attente	09/05/2007	07731427.6	18/11/2015	2 015 764	

Description

Utilisation de constituants spécifiques de feuilles de tabac pour le traitement de la dépendance au tabac (PCT): extrait de feuilles de tabac contenant au moins 5 % en poids, par rapport au poids total de l'extrait sec, de protéines de masse moléculaire supérieure à 10 kDa et essentiellement exempt de molécules de masse moléculaire inférieure à 10 kDa, lesdites protéines étant de préférence choisies parmi le groupe constitué des familles de protéines suivantes : peroxidase anionique formant de la lignine, glucan endo-1,3-bétaglucosidase, endochitinase, protéine liée à la pathogénèse, osmotine et inhibiteur de protéinase ainsi que leurs mélanges.

Remarques générales	Référence	Code Pays	Status	Date de dépôt	Número de dépôt	Date d'attribution	Numéro d'octroi	Date d'expiration
Priorité	B248924FR	FRANCE	Accordé	07/04/2016	1653079	06/09/2019	1653079	07/04/2036
Extension	B372304LB	LEBANON	Accordé	07/04/2017	1210	13/06/2017	11162	07/04/2036
Extension	B372123PCT	PCT	Engagé	07/04/2017	EP2017/058398			
Phase Nationale	B375402ZA	SOUTH AFRICA	Examen en cours	07/04/2017	2018/07436			
Phase Nationale	B375403EA	EURASIA	Examen en cours	07/04/2017	201892254			
Phase Nationale	B375404IN	INDIA	Examen en cours	07/04/2017	201817041665			
Phase Nationale	B375405ID	INDONESIA	Examen en cours	07/04/2017	PID201808868			
Phase Nationale	B375406UA	UKRAINE	Examen en cours	07/04/2017	a 2018 10968			
Phase Nationale	B375209SA	SAUDI ARABIA	Examen en cours	07/04/2017	518400176			
Phase Nationale	B375210AU	AUSTRALIA	Examen en cours	07/04/2017	2017248103			
Phase Nationale	B375212CA	CANADA	Examen en cours	07/04/2017	3,020,055			
Phase Nationale	B375213CN	CHINA	Examen en cours	07/04/2017	201780033409.5			
Phase Nationale	B375214KR	SOUTH KOREA	Examen en cours	07/04/2017	10-2018-7032224			
Phase Nationale	B375215AE	UAE	Examen en cours	07/04/2017	P6001396/2018			
Phase Nationale	B375216US	USA	Examen en cours	07/04/2017	16/091,676			
Phase Nationale	B74794EP	EUROPE	Examen en cours	07/04/2017	17716853.1			
Phase Nationale	B375217IL	ISRAEL	Examen en cours	07/04/2017	262145			
Phase Nationale	B375218JP	JAPAN	Examen en cours	07/04/2017	2018-552714			
Phase Nationale	B375219MX	MEXICO	Examen en cours	07/04/2017	MX/a/2018/012235			
Phase Nationale	B375220NG	NIGERIA	Examen en cours	07/04/2017	NG/PT/C/2018/3198			
Phase Nationale	B375221PH	PHILIPPINES	Examen en cours	07/04/2017	1-2018-502138			
Phase Nationale	B375222BR	BRAZIL	Examen en cours	07/04/2017	BR 11 2018 070579 9			

11.1.2 Contrats de licence et accords

À la date du Document d'information la Société ne détient pas de contrats de licence ou accords significatif.

NFL Biosciences a conclu un contrat de transfert de savoir-faire auprès de Stallergenes concernant la fabrication de l'extrait allergénique de feuilles de tabac pour son utilisation exclusive dans le cadre du traitement des addictions. NFL n'a aucun droit de licence à payer à Stallergenes.

11.2 Marques

Néant.

11.3 Noms de domaine

La Société est propriétaire des noms de domaine suivants :

www.smokefreetherapeutics.com

www.nflbiosciences.com

www.sfthera.com

12 Information sur les tendances

12.1 Principales tendances depuis la fin du dernier exercice

Depuis le début de l'exercice 2021 les principales tendances sont liées à l'ouverture de l'étude clinique en Australie. Le protocole a été retravaillé pour son amélioration : (i) La Société est passé à 318 patients, (ii) le critère principal a été changé pour avoir un critère principal et un critère secondaire clé et (iii) le protocole a été soumis aux autorités pour passage en comité le 21 avril 2021. La Société est actuellement en attente pour savoir si l'étude est autorisée en Australie.

12.2 Existence de toute tendance connue, incertitude ou demande ou tout engagement ou événement raisonnablement susceptible d'influer sensiblement sur les perspectives de la Société

12.2.1 Litige en cours avec la Direction départementale des Finances publiques de l'Hérault

La Société est actuellement en litige avec la Direction départementale des Finances publiques de l'Hérault au sujet du remboursement d'une créance de crédit d'impôt recherche à hauteur de 80.049 euros pour les dépenses exposées au cours de l'année 2019. Par une décision du 1er mars 2020, la Direction départementale des Finances publiques de l'Hérault a accepté d'accorder à la Société un remboursement à hauteur de 35.730 euros, soit un rejet de 44.319 euros. Ce rejet est afférent aux dépenses exposées relatives aux opérations de sous-traitance et de veille technologique.

13 Prévision ou estimation du bénéfice

La Société ne fait pas de prévision ou d'estimation de bénéfice.

14 Organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale

14.1 Conseil d'Administration

14.1.1 Composition du Conseil d'Administration

A la date du présent Document d'information, le Conseil d'Administration est composé de 5 membres :

Nom-Prénom ou dénomination sociale du membre	Date de 1ère nomination	Date d'échéance du mandat	Fonction principale exercée dans la Société	Fonction principale exercée en dehors de la Société
Besse Joël	19 mai 2021	A l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023	Président du Conseil d'administration	Investisseur en capital-risque, Business Angel et consultant auprès de startups biotech/foodtech et fonds de VC.
Faus Ignacio	19 mai 2021	A l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023	Directeur Général	Membre du Conseil d'Administration de la société Abologix SARL (Suisse) et de plusieurs sociétés gérées par DRI Capital, fonds de Private-Equity ; Investisseur dans des sociétés de biotechnologies via la société d'investissement FAIGJO (Communauté de biens - Espagne) ; Associé de la société de conseil FABAR (Société civile privée - Espagne)
Lafont Bruno	19 mai 2021	A l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023	Directeur Général Délégué	Aucune
Ahner Francis	19 mai 2021	A l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023	Membre du Conseil d'Administration	Conseil en Propriété Intellectuelle Honoraire
Huc Michel	19 mai 2021	A l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023	Membre du Conseil d'Administration	Fondateur et gérant d'un cabinet de conseil en affaires réglementaires, recherche et développement et qualité dans le domaine des produits de santé
Plétan Yannick	19 mai 2021	A l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023	Membre du Conseil d'Administration	Directeur Général d'ULTRACE Development Partner, société de conseil en stratégie et développement dans les Sciences de la Vie

14.1.2 Renseignements personnels relatifs aux membres du Conseil d'Administration

Joël Besse – Président (non-exécutif) du Conseil d'administration

Président de NFL Biosciences SAS entre juillet 2018 et mai 2021. Joël a depuis 30 ans été investisseur en capital-risque, Business Angel et consultant auprès de startups biotech/medtech/foodtech et fonds de VC. Ingénieur aérospatial de l'ISAE Sup'aero et a une maîtrise scientifique de l'université de Toulouse.

Ignacio Faus – Directeur Général – Expert en Stratégie et Business Development

Titulaire d'un Doctorat en Biochimie de l'Université de l'Indiana (Bloomington), d'un MBA en Entrepreneurship et Finance Kellogg School à la Kellogg School of Management (Northwestern University), IESE Business School Executive Education Program. Ignacio Faus bénéficie de 27 ans d'expérience dans de grandes et moyennes entreprises pharmaceutiques, des sociétés de biotechnologie privées et publiques : Bristol Myers Squibb-INSERM-CNRS, Grupo Uriach, Ferrer, co-fondateur et Directeur Général de Palau Pharma (cédé en 2013), Directeur Général de Mologen AG (MGN). Administrateur de plusieurs sociétés privées de biotechnologie ainsi que de fonds de Private Equity en Europe.

Bruno Lafont - Directeur Général Délégué

En charge de la structuration et du développement de NFL Biosciences depuis 2009. Bruno a auparavant passé 12 ans au sein de l'équipe dirigeante de PCM, groupe industriel français international. Ingénieur en biochimie de l'Institut National des Sciences Appliquées (INSA) de Toulouse, EMLyon, Executive MBA EPFL/HEC Lausanne

Francis Ahner - Membre du Conseil d'Administration – Expert en Propriété Intellectuelle

Francis Ahner est un ancien Président de la Fédération internationale des conseils en propriété industrielle (Ficpi). Ingénieur chimiste de l'ENSC, diplômé du Centre d'études internationales de la propriété industrielle (Ceipi) et ancien professeur au Ceipi. Conseil en propriété industrielle, spécialisé dans la chimie, la pharmacie et la cosmétologie, ancien associé du cabinet Regimbeau, à Paris, qu'il a rejoint en 1972. Il est en outre mandataire européen auprès de l'Office européen des brevets (OEB), chargé d'oppositions et d'appels pour des sociétés privées et des organismes publics français, américains et japonais.

Michel Huc, Pharm. D. - Membre du Conseil d'Administration – Expert Fabrication et Affaires Réglementaires :

Doctorat en pharmacie, 30 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique. Auparavant directeur général et pharmacien en chef de plusieurs sociétés pharmaceutiques. 16 ans pour les Laboratoires Pierre Fabre avec une expertise dans le développement, la fabrication, le contrôle qualité et les affaires réglementaires des médicaments botaniques où il était le pharmacien responsable des médicaments à base de plantes de Pierre Fabre.

DR. Yannick Plétan - Membre du Conseil d'Administration - Expert en Développement Clinique :

Diplômé en pneumologie, immunologie, pharmacologie clinique et pharmacocinétique - post-doctorat à l'INSERM et professeur invité à l'Université de Californie Davis.

Praticien hospitalier pendant plusieurs années, il a rejoint l'industrie pharmaceutique où il occupe des postes de Direction pendant 20 ans dans la R&D et les affaires médicales : Sanofi / Institut de recherche Pierre Fabre / Pfizer et Roche-Genentech.

Rôle décisif dans la création et développement mondial du patch à la nicotine, et dans dernière phase de développement et au lancement de Chantix®.

14.1.3 Liste des mandats et fonctions exercés par les membres du Conseil d'Administration dans toutes sociétés au cours des 5 dernières années

Nom-Prénom ou dénomination sociale du membre	Autres mandats actuellement exercés dans d'autres sociétés	Autres mandats et fonctions exercés dans d'autres sociétés au cours cinq dernières années et non exercés à la date du présent Document d'information
Besse Joël	Director de la société Affas Besse Advisors Ltd (UK)	Aucun
Faus Ignacio	<ul style="list-style-type: none"> - Administrateur – Abologix SARL (Suisse) Administrateur FABAR - Société civile privée (Espagne) - Administrateur – FAIGJO - Communauté de biens (Espagne) - Administrateur - Sibylla Biotech SARL (Italie) - Administrateur - LSRC SARL (Luxembourg) - Administrateur - LSRC III SARL (Luxembourg) - Administrateur - Drug Royalty SARL (Feeder LU) (Luxembourg) - Administrateur - ROC Royalties SARL (Luxembourg) 	<ul style="list-style-type: none"> - Administrateur - Genmedica Therapeutics SARL (Espagne) - Directeur Général - Mologen SA (Allemagne) - Administrateur - LSRC II SARL (Luxembourg) - Administrateur - LSRC II Investor SARL (Luxembourg) - Administrateur - LSRC II F&F Investor SARL (Luxembourg)
Lafont Bruno	Aucun	Aucun
Ahner Francis	Aucun	<ul style="list-style-type: none"> - Membre du Conseil d'Administration du CEIPI (Centre d'Etudes Internationales de la Propriété Intellectuelle) Université de Strasbourg - Gérant de Regimbeau SC - Président de Regimbeau SAS
Huc Michel	Gérant – ASPE Conseil SARL unipersonnelle	Aucun
Plétan Yannick	<ul style="list-style-type: none"> - Membre du Conseil d'Administration de DEINOVE (Fr) et membre du Comité d'Audit Financier - Membre du Conseil d'Administration de NH-THERAGUIX (Fr), et représentant de la société HOLA parmi les investisseurs - Membre du Conseil de Surveillance de CROSSJECT (Fr) 	<ul style="list-style-type: none"> - Membre du Conseil d'Administration de XIGEN SA (Suisse)

14.1.4 Déclarations concernant les membres du Conseil d'Administration

Au cours des cinq dernières années, aucun des membres du Conseil d'Administration de la Société :

- n'a fait l'objet d'une condamnation pour fraude, d'une incrimination ou d'une sanction publique officielle prononcée contre lui par les autorités statutaires ou réglementaires ;
- n'a été impliqué dans une faillite, mise sous séquestre ou liquidation en tant que dirigeant ou mandataire social, sauf Monsieur Ignacio Faus (Genmedica Therapeutics, 2018, liquidation volontaire suite à l'échec du programme clinique)
- n'a été empêché d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou de participer à la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur ;
- n'a fait l'objet d'une incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés).

14.1.5 Déclaration sur la nature de tout lien familial entre les administrateurs

Il n'existe pas de lien familial entre les administrateurs.

14.2 Direction Générale

14.2.1 Composition de la Direction Générale

Monsieur Ignacio Faus est le Directeur Général et Monsieur Bruno Lafont est le Directeur Général Délégué de la Société.

14.2.2 Renseignements personnels relatifs aux membres de la Direction Générale

Il est renvoyé au paragraphe 14.1.2 du présent Document d'information.

14.2.3 Liste des mandats et fonctions exercés par les membres de la Direction Générale dans toutes sociétés au cours des cinq dernières années

Il est renvoyé au paragraphe 14.1.3 du présent Document d'information.

14.2.4 Déclarations concernant les membres de la Direction Générale

Au cours des cinq dernières années, Messieurs Ignacio Faus et Bruno Lafont :

- n'ont fait l'objet d'aucune condamnation pour fraude, d'une incrimination ou d'une sanction publique officielle prononcée contre elle par les autorités statutaires ou réglementaires ;
- n'ont été impliqués dans aucune faillite, mise sous séquestre ou liquidation en tant que dirigeant ou mandataire social (sauf Monsieur Ignacio Faus pour Genmedica Therapeutics en 2018, liquidation volontaire suite à l'échec du programme clinique) ;
- n'ont pas été empêchés d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou de participer à la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur ;
- n'ont fait l'objet d'aucune incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés).

14.2.5 Déclaration sur la nature de tout lien familial entre les membres de la Direction Générale

Néant.

14.3 Présentation de l'équipe de Direction

Joël Besse – Président (non-exécutif) du Conseil d'Administration : Président de NFL Biosciences SAS entre juillet 2018 et mai 2021, Joël a été depuis 30 ans investisseur en capital-risque, Business Angel et consultant auprès de startups biotech/medtech/foodtech et fonds de VC.

Ingénieur aérospatial de l'ISAE Sup'aero et a une maîtrise scientifique de l'université de Toulouse.

Ignacio Faus – Directeur Général : Titulaire d'un Doctorat en Biochimie de l'Université de l'Indiana (Bloomington), d'un MBA en Entrepreneurship et Finance à l'Kellogg School of Management (Northwestern University), IESE Business School Executive Education Program. Ignacio Faus bénéficie de 27 ans d'expérience dans de grandes et moyennes entreprises pharmaceutiques, des sociétés de biotechnologie privées et publiques : Bristol Myers Squibb-INSERM-CNRS, Grupo Uriach, Ferrer, cofondateur et Directeur Général de Palau Pharma (cédé en 2013), Directeur Général de Mologen AG (MGN). Ignacio Faus est également administrateur de plusieurs sociétés privées de biotechnologie ainsi que de fonds de Private Equity en Europe.

Bruno Lafont - Directeur Général Délégué : En charge de la structuration et du développement de NFL Biosciences depuis 2009. Bruno a auparavant passé 12 ans au sein de l'équipe dirigeante de PCM, groupe industriel français international.

Ingénieur en biochimie de l'Institut National des Sciences Appliquées (INSA) de Toulouse, EMLyon, Executive MBA EPFL/HEC Lausanne.

14.4 Conflits d'intérêts potentiels au niveau des membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale

14.4.1 Restriction acceptée par les membres du Conseil d'Administration ou de la Direction Générale concernant la cession, dans un certain laps de temps, de leur participation dans le capital social de l'émetteur

A la date du présent Document d'information, Messieurs Joel Besse, Ignacio Faus et Bruno Lafont sont actionnaires, directement ou indirectement, de la Société et/ou titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêts actuel ou potentiel entre les devoirs à l'égard de la Société et les intérêts privés et/ou autres devoirs des personnes membres du Conseil d'Administration.

À la date d'enregistrement du présent Document d'information et à la connaissance de la Société:

- il n'existe pas de conflit actuel ou potentiel, entre les devoirs, à l'égard de la Société, des personnes décrites aux paragraphes 14.1.1 et 14.1.2 ci-dessus et leurs intérêts privés et d'autres devoirs ;
- il n'existe pas d'accord quelconque conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou tout autres personnes en vertu duquel l'un des membres du Conseil d'Administration a été nommé en cette qualité ;
- il n'existe aucune restriction acceptée par les administrateurs ou les membres de la Direction Générale concernant la cession de leur participation dans le capital de la Société.

15 Rémunération et avantages

15.1 Rémunération brute globale des membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale

Il est présenté ci-après la politique de rémunération des mandataires sociaux exécutifs et non-exécutifs.

15.1.1 Principes généraux concernant la politique de rémunération des mandataires sociaux

La politique de rémunération des mandataires sociaux définit les principes et les critères de détermination, de révision et de mise en œuvre des éléments de rémunération attribuables aux mandataires sociaux de la Société en raison de leur mandat.

Toutefois, en cas de circonstances exceptionnelles, le Conseil d'Administration pourra exceptionnellement déroger à l'application de la politique de rémunération si cette dérogation est temporaire, conforme à l'intérêt social et nécessaire pour garantir la pérennité ou la viabilité de la Société. Conformément à l'ordonnance n°2019-1234 du 27 novembre 2019 relative à la rémunération des mandataires sociaux des sociétés non-cotées, l'adaptation de la politique de rémunération à des circonstances exceptionnelles serait décidée par le Conseil d'Administration sur recommandation.

La détermination, la révision et la mise en œuvre de la politique de rémunération de chacun des mandataires sociaux est réalisée par le Conseil d'Administration.

- **L'exhaustivité de la rémunération** présentée : l'ensemble des éléments de la rémunération est retenu dans l'appréciation globale de la rémunération ; ceux-ci sont clairement motivés,
- Le **principe d'équilibre et de cohérence** : le Comité des rémunérations veille à l'équilibre et à la cohérence des rémunérations afin que celles-ci correspondent à l'intérêt général de l'entreprise,
- La **lisibilité des règles** : les règles doivent être simples ; les critères de performance utilisés pour établir la partie variable de la rémunération, ou le cas échéant, pour l'attribution d'options ou d'actions gratuites doivent être en lien avec la performance de l'entreprise, correspondre à ses objectifs, être exigeants, explicables et, autant que possible, pérennes,
- La **mesure** : la détermination de la rémunération doit réaliser un juste équilibre et tenir compte à la fois de l'intérêt général de l'entreprise, des pratiques du marché et des performances des dirigeants,
- La **transparence** : l'information annuelle des actionnaires sur l'intégralité des rémunérations et des avantages perçus par les dirigeants et les membres du Conseil d'Administration est effectuée de façon transparente conformément à réglementation applicable.

Le Conseil d'Administration respecte le **principe de comparabilité** (benchmark). Les rémunérations sont appréciées dans le contexte du marché de référence dans la limite des particularités des missions, de la responsabilité assumée, des résultats obtenus et du travail effectué par les dirigeants mandataires sociaux exécutifs et les membres du Conseil d'Administration.

Les membres de la Direction Générale de la Société sont :

- Monsieur Joël BESSE, Président du Conseil d'administration
- Monsieur Ignacio FAUS, Directeur Général
- Monsieur Bruno LAFONT, Directeur Général Délégué

Les membres du Conseil d'Administration sont :

- Monsieur Joël BESSE, Président du Conseil d'administration
- Monsieur Ignacio FAUS, Directeur Général
- Monsieur Bruno LAFONT, Directeur Général Délégué
- Monsieur Francis AHNER, Membre du Conseil d'Administration
- Monsieur Michel HUC, Membre du Conseil d'Administration
- Monsieur Yannick Plétan, Membre du Conseil d'Administration

15.1.2 Rémunérations des membres de la Direction Générale

Les rémunérations perçues au cours de l'exercice 2020 par la Direction Général sont les suivantes :

- **Monsieur Bruno LAFONT – Directeur Général Délégué**

Salaire fixe de 5 000€ brut par mois pour le mois de janvier et février et puis un salaire fixe de 7.000 € brut par mois en qualité de Directeur Général et Responsable de Projet.

15.1.3 Rémunérations des membres du Conseil d'Administration

Néant.

16 Fonctionnement des organes d'administration et de direction

16.1 Fonctionnement et mandats des membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale

16.1.1 Le Conseil d'Administration (article 14 des statuts)

ARTICLE 14 - CONSEIL D'ADMINISTRATION

La Société est administrée par un Conseil d'administration composé de trois (3) membres au moins et de dix-huit (18) membres au plus.

14.1 Nomination - Révocation - Démission des membres du Conseil d'administration

14.1.1 Nomination

Les membres du Conseil d'administration, personnes physiques ou personnes morales, sont élus par l'Assemblée Générale ordinaire des actionnaires parmi ou en dehors de ses membres.

En cas de fusion ou de scission, la nomination peut être faite par l'Assemblée Générale extraordinaire.

L'accès aux fonctions de membre du Conseil d'administration est soumis aux conditions de cumul de mandats édictées par la loi. Tout administrateur qui se trouve en infraction avec les limitations ci-dessus doit, dans les trois (3) mois de sa nomination, se démettre de son ou de ses autre(s) mandat(s). À défaut, à l'expiration dudit délai, il est réputé démissionnaire de son mandat au sein de la Société. Aucune personne ne peut être nommée administrateur si elle tombe sous le coup des incompatibilités, déchéances ou interdictions prévues par les lois et règlements en vigueur.

Au moins deux tiers des membres du Conseil d'administration doivent être âgés de moins de 75 ans.

14.1.2 Durée des fonctions - Renouvellement

Les administrateurs sont nommés dans leurs fonctions par l'Assemblée Générale ordinaire des actionnaires pour une durée de trois (3) ans.

Les fonctions d'un administrateur prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale ordinaire annuelle des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire son mandat.

A l'expiration de leur mandat, les administrateurs sont rééligibles.

14.1.3. Démission - Vacance

Lorsqu'un membre du Conseil d'administration vient à démissionner ou à décéder en cours de fonctions, il peut être remplacé par cooptation dès lors que le nombre des membres du Conseil d'administration restant en exercice n'est pas inférieur au minimum statutaire.

Lorsque, en raison des mêmes événements, le nombre des administrateurs est devenu inférieur au nombre statutaire sans être réduit au-dessous du minimum légal, le Conseil d'administration a l'obligation de procéder aux nominations provisoires nécessaires pour compléter son effectif dans le délai de trois (3) mois à compter du jour où s'est produite la vacance.

Les nominations effectuées par le Conseil d'administration, en vertu de ces dispositions, sont soumises à la ratification de la prochaine Assemblée Générale ordinaire. A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le Conseil d'administration n'en demeurent pas moins valables.

L'administrateur nommé en remplacement d'un autre ne demeure en fonction que pendant le temps restant à courir du mandat de son prédécesseur.

Lorsque le Conseil d'administration néglige de procéder aux nominations requises ou si l'Assemblée Générale n'est pas convoquée, tout intéressé peut demander en justice la désignation d'un mandataire chargé de convoquer l'Assemblée Générale à l'effet de procéder aux nominations ou de ratifier les nominations en cause. Le mandataire en question est désigné par le Président du Tribunal de Commerce statuant sur requête.

Lorsque le nombre des administrateurs devient inférieur au minimum légal, les administrateurs restants doivent convoquer immédiatement l'Assemblée Générale ordinaire en vue de compléter l'effectif du Conseil d'administration.

14.1.4. Révocation

Les membres du Conseil d'administration sont révocables par l'Assemblée Générale ordinaire à tout moment, sans préavis ni indemnité. L'Assemblée Générale ordinaire n'a pas à justifier sa décision.

14.2 Organisation et délibérations du Conseil d'administration

14.2.1. Président du Conseil

Le Conseil d'administration élit un Président, personne physique, choisi parmi ses membres.

La durée des fonctions du Président est de trois (3) ans, mais elle ne pourra en tout état de cause pas excéder la durée de son mandat d'administrateur. Le Président est rééligible.

Le Président représente le Conseil d'administration. Il organise et dirige les travaux de celui-ci dont il rend compte à l'Assemblée Générale et exécute ses décisions. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société et s'assure que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Le Conseil d'administration détermine la rémunération du Président.

Le Président peut, à toute époque, être révoqué par décision du Conseil d'administration. Le Président révoqué conserve son mandat d'administrateur.

14.2.2 Secrétaire

Le Conseil d'administration choisit parmi ses membres ou non un secrétaire qui a pour mission de tenir ou de faire tenir matériellement à jour les registres et documents du Conseil d'administration.

14.2.3. Réunions du Conseil d'administration

Le Président peut réunir le Conseil d'administration aussi souvent qu'il est nécessaire. Les réunions du Conseil se tiennent au siège social ou en tout autre lieu déterminé dans la convocation par le Président.

La convocation des membres du Conseil d'administration, accompagnée de tous les documents nécessaires à la bonne information des administrateurs, est faite par tous moyens et même par simple lettre, par télécopie ou par courriel, envoyée huit (8) jours ouvrables avant la date prévue pour ladite réunion. Ce délai peut être réduit à trois (3) jours ouvrables en cas d'urgence.

Deux (2) administrateurs peuvent également réunir le Conseil d'administration aussi souvent qu'il est nécessaire sur un ordre du jour qu'ils déterminent. La réunion du Conseil se tient obligatoirement, dans cette hypothèse, au siège de la Société. Elle est convoquée dans les conditions visées au paragraphe précédent.

Si le Conseil d'administration ne s'est pas réuni depuis plus de deux (2) mois, des administrateurs représentant au moins le tiers des membres du Conseil peuvent demander au Président la convocation d'un Conseil sur un ordre du jour déterminé.

Le Directeur Général peut également demander au Président la convocation d'un Conseil sur un ordre du jour déterminé.

Les réunions du Conseil d'administration peuvent être organisées par des moyens de visioconférence dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi, son décret d'application et, le cas échéant, le règlement intérieur du Conseil. Elles peuvent aussi être organisées par des moyens de télécommunication permettant l'identification des administrateurs et leur participation effective et, ce, dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi, son décret d'application et le règlement intérieur du Conseil.

Le Conseil d'administration peut également, conformément aux dispositions légales, adopter par voie de consultation écrite certaines décisions relevant de ses attributions propres, savoir :

- la nomination provisoire de membres du Conseil d'administration ;
- l'autorisation de cautions, avals et garanties données par la Société ;
- la décision prise sur délégation de l'assemblée générale extraordinaire de modifier les statuts pour les mettre en conformité avec les dispositions législatives et réglementaires ;
- la convocation de l'assemblée générale ; et
- le transfert du siège dans le même département.

14.2.4. Quorum - Majorité

Le Conseil d'administration ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents. Les décisions sont prises à la majorité des membres présents ou représentés, chaque administrateur disposant d'une voix. La voix du Président est prépondérante.

La participation des administrateurs au Conseil d'administration par voie de visioconférence ou de télécommunication est prise en compte pour le calcul du quorum et de la majorité, à l'exception de la participation relative aux décisions suivantes : établissement des comptes annuels et du rapport de gestion et établissement des comptes consolidés et du rapport sur la gestion du groupe s'il n'est pas inclus dans le rapport.

14.2.5. Représentation - Présidence - Secrétariat de séance

Tout membre du Conseil d'administration peut donner, par lettre, télégramme, courriel ou tout autre document écrit à un autre membre du Conseil d'administration pouvoir de le représenter à une séance du Conseil d'administration.

Chaque membre du Conseil d'administration ne peut disposer, au cours d'une même séance, que d'une seule des procurations reçues par application de l'alinéa précédent. Ces dispositions sont applicables au représentant permanent d'une personne morale, membre du Conseil d'administration.

La séance est ouverte sous la présidence du Président du Conseil d'administration. En cas d'absence ou d'empêchement du Président, le Conseil désigne à chaque séance celui de ses membres présents qui doit présider la séance. En cas d'absence de secrétaire permanent, le Conseil peut désigner, lors de chaque séance, une personne quelconque pour remplir cette fonction.

14.2.6. Registre de présence - Procès-verbaux des délibérations

Il est tenu un registre de présence qui est signé par les membres du Conseil d'administration participant à la séance du Conseil et qui mentionne le nom des administrateurs présents, réputés présents ou représentés au sens de l'article L. 225-37 du Code de commerce. Il mentionne le nom des administrateurs ayant participé aux délibérations par des moyens de visioconférence ou de télécommunication.

Les procès-verbaux sont conservés et tenus dans les conditions prévues par les dispositions réglementaires en vigueur. Les copies ou extraits de procès-verbal des délibérations sont valablement certifiés par le Président du Conseil d'administration, le Directeur général, les Directeurs généraux délégués ou un fondé de pouvoir habilité à cet effet.

Au cours de la liquidation de la Société, ces copies ou extraits sont valablement certifiés par un seul liquidateur.

14.2.7. Pouvoirs du Conseil d'administration

Le Conseil d'administration exerce ses pouvoirs collégalement. À cet effet, chaque administrateur reçoit en temps opportun tous renseignements utiles sur les décisions à prendre. De plus, chacun des administrateurs a le droit de demander que soient mis à sa disposition tous les éléments nécessaires à sa pleine information sur la conduite des affaires sociales.

Au titre de ses pouvoirs généraux, il détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Dans les limites de l'objet social et sous réserve des pouvoirs expressément attribués par la loi aux assemblées d'actionnaires, le Conseil d'administration se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Le Conseil d'administration adoptera un règlement intérieur qui, en complément de ce qui précède, pourra déterminer les décisions concernant la Société qui devront être soumises à son approbation préalable et pourra fixer le niveau de majorité requis pour cette approbation.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

Le déplacement du siège social dans le même département ou dans un département limitrophe peut être décidé par le Conseil d'administration sous réserve de ratification de cette décision par la prochaine Assemblée Générale ordinaire.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même par les actes du Conseil d'administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve. Toute limitation des pouvoirs du Conseil d'administration est inopposable aux tiers.

Le Conseil d'administration peut décider la création en son sein de comités dont il fixe la composition et les attributions et qui exercent leur activité sous sa responsabilité, sans que lesdites attributions puissent avoir pour objet de déléguer à un comité les pouvoirs qui sont attribués au Conseil d'administration lui-même par la loi ou les statuts ni pour effet de réduire ou de limiter les pouvoirs du Directeur général.

Le Conseil d'administration pourra établir un règlement intérieur qui réglera, en complément des présents statuts, les questions concernant ses réunions et délibérations, ainsi que les éventuelles limitations de pouvoirs à titre interne du Directeur Général et des Directeurs généraux délégués.

14.2.8 Rémunération des membres du Conseil d'administration

L'Assemblée Générale ordinaire peut allouer aux administrateurs, en rémunération de leur activité, une somme annuelle fixe que cette Assemblée Générale détermine sans être liée par des décisions antérieures. Son montant est porté aux charges d'exploitation.

La répartition de cette somme annuelle fixe entre les administrateurs est déterminée conformément à la loi.

Le Conseil d'administration peut en outre allouer des rémunérations exceptionnelles pour les missions ou mandats spécifiques confiés à ses membres ; ces rémunérations, également portées aux charges d'exploitation, sont alors soumises à la procédure spéciale visant les conventions réglementées.

Aucune rémunération, permanente ou non, autre que celles prévues ci-dessus, ne peut être versée aux administrateurs. Toutefois, le Conseil d'administration peut autoriser le remboursement des frais de voyage et de déplacement et des dépenses engagées par ses membres dans l'intérêt de la Société.

Le nombre des membres du Conseil d'administration liés à la Société par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des membres en fonction. Toutefois, les administrateurs élus par les salariés ne sont pas comptés pour la détermination de ce nombre.

La rémunération du Président et des membres du Conseil d'administration est fixée par le Conseil d'administration dans les conditions visées aux présents statuts ; elle peut être fixe ou variable selon des modalités arrêtées par le Conseil d'administration ou, à la fois fixe et variable.

Des engagements peuvent être pris au bénéfice du Président correspondant à des éléments de rémunération, des indemnités ou des avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions ou postérieurement à celles-ci. Dans ce cas, ces engagements sont soumis à la procédure d'approbation des conventions particulières prévue à l'article L.225-38 du Code de commerce.

14.3 Censeurs

Sur proposition du Président, le Conseil d'administration peut nommer un ou plusieurs censeurs, personnes physiques ou morales, sans que leur nombre soit supérieur à cinq. Les censeurs sont choisis parmi les actionnaires ou en dehors d'eux.

Ils sont nommés pour une durée de trois ans, prenant fin à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expirent leurs fonctions.

Nul ne peut être nommé censeur s'il est âgé de plus de 75 ans ; au cas où un censeur en fonction viendrait à dépasser cet âge, il serait réputé démissionnaire d'office à l'issue de la plus prochaine assemblée générale ordinaire.

En cas de vacance par décès ou démission d'un ou plusieurs postes de censeurs, le Conseil d'administration peut procéder à des nouvelles nominations ou décider du non remplacement du ou des postes.

Les censeurs sont convoqués aux séances du Conseil d'administration et peuvent prendre part aux délibérations avec voix consultative, sans toutefois que leur absence puisse nuire à la validité de ces délibérations.

Ils veillent à la bonne application des statuts, examinent les comptes annuels et présentent à ce titre, lorsqu'ils le jugent utile, leurs observations aux administrateurs lors de séances du Conseil d'administration.

Les censeurs peuvent recevoir au titre de leurs fonctions une rémunération déterminée par le Conseil d'administration.

16.1.2 La Direction Générale (article 15 des statuts)

ARTICLE 15 - DIRECTION GENERALE

15.1 Choix du mode d'exercice de la direction générale

La direction générale de la Société est assurée, sous sa responsabilité, soit par le Président du Conseil d'administration, soit par un tiers, personne physique, administrateur ou non, nommé par le Conseil d'administration, portant le titre de Directeur Général.

Le choix des modalités d'exercice de la direction générale est effectué par le Conseil d'administration lors de la réunion du Conseil procédant à la nomination du Président. Cette décision est prise à la majorité des administrateurs présents ou représentés. Les actionnaires et les tiers en sont informés dans les conditions réglementaires.

15.2 Nomination - Révocation - Démission du Directeur Général

Nul ne peut être nommé Directeur Général - ou le demeurer - s'il se trouve sous l'effet d'une condamnation définitive quelconque entraînant l'incapacité de diriger, de gérer ou de contrôler à un titre quelconque une entreprise commerciale ou industrielle ou une société commerciale.

Le Directeur Général est nommé par le Conseil d'administration qui fixe sa rémunération et, le cas échéant, les limitations de ses pouvoirs à titre interne. Il doit être âgé au maximum de 75 ans révolus au plus. Le Directeur Général est réputé démissionnaire d'office à l'issue de la plus prochaine réunion du Conseil d'administration lorsqu'il atteint la limite d'âge.

La durée des fonctions du Directeur Général est fixée par le Conseil d'administration, étant précisé qu'en cas de cumul des fonctions de Directeur Général et de Président du Conseil d'administration, cette durée ne pourra pas, en tout état de cause, excéder la durée de son mandat de Président du Conseil d'administration. Le Directeur Général est rééligible.

Le Directeur Général peut être révoqué à tout moment par décision du Conseil d'administration. Si elle est décidée sans juste motif, sa révocation peut donner lieu au versement de dommages et intérêts sauf lorsque le Directeur Général cumule ses fonctions avec celles de Président du Conseil d'administration.

15.3 Pouvoirs du Directeur Général

Sous réserve des pouvoirs que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires ou au Conseil d'administration et dans la limite de l'objet social, le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société.

Le Directeur Général assume sous sa responsabilité la direction générale de la Société et sa représentation dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur Général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Toute limitation des pouvoirs du Directeur Général est inopposable aux tiers.

15.4 Directeurs généraux délégués

Sur proposition du Directeur Général, le Conseil d'administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques chargées d'assister le Directeur Général, avec le titre de Directeurs généraux délégués. Leur nombre ne peut excéder cinq (5).

Les Directeurs généraux délégués sont nommés par le Conseil d'administration qui fixe en accord avec le Directeur Général la durée de leur mandat, leur rémunération et, le cas échéant, les limitations de leurs pouvoirs à titre interne autres que celles déjà prévues par les présents statuts. La durée des fonctions d'un Directeur général délégué ne peut néanmoins excéder celle du mandat du Directeur général. Un Directeur général délégué est rééligible.

Nul ne peut être nommé Directeur général délégué - ou le demeurer - s'il se trouve sous l'effet d'une condamnation définitive quelconque entraînant l'interdiction de diriger, de gérer ou de contrôler à un titre quelconque une entreprise commerciale ou industrielle ou une société commerciale.

Un Directeur général délégué doit être âgé de 75 ans révolus au plus. Un Directeur général délégué est réputé démissionnaire d'office à l'issue de la plus prochaine réunion du Conseil d'administration lorsqu'il atteint la limite d'âge.

En cas d'empêchement du Directeur Général, le ou les Directeurs généraux délégués conservent, sauf décision contraire du Conseil d'administration, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination du nouveau Directeur Général.

Un Directeur général délégué peut, sur proposition du Directeur Général, être révoqué à tout moment par décision du Conseil d'administration. Si elle est décidée sans juste motif, sa révocation peut donner lieu au versement de dommages et intérêts.

Chaque Directeur général délégué est investi à l'égard des tiers des mêmes pouvoirs que le Directeur Général et assume sous sa responsabilité la direction générale de la Société et sa représentation dans ses rapports avec les tiers.

La Société est engagée même par les actes d'un Directeur général délégué qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Toute limitation des pouvoirs d'un Directeur général délégué est inopposable aux tiers.

15.5 Rémunération de la Direction Générale

La rémunération du Directeur Général et celle du ou des Directeurs généraux délégués sont fixées par le Conseil d'administration dans les conditions visées aux présents statuts ; elle peut être fixe ou variable selon des modalités arrêtées par le Conseil d'administration ou, à la fois fixe et variable.

Des engagements peuvent être pris au bénéfice du Directeur Général ou Directeurs généraux délégués correspondant à des éléments de rémunération, des indemnités ou des avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions ou postérieurement à celles-ci. Dans ce cas, ces engagements sont soumis à la procédure d'approbation des conventions particulières prévue à l'article L.225-38 du Code de commerce.

16.2 Informations sur les contrats de services liant les membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale à la Société ou l'une de ses filiales

16.2.1 Conventions entre la Société, un administrateur, le Directeur Général ou un Directeur Général délégué

Néant.

16.3 Comités

La Société n'a pas encore mis en place de comité spécialisé de type comité d'audit ou comité des rémunérations au sein du Conseil d'Administration et n'envisage pas de créer de comité de ce type.

16.4 Déclaration relative au gouvernement d'entreprise

Dans la perspective d'une éventuelle admission de ses titres aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris, la Société entend, sous condition suspensive d'une telle admission, se référer volontairement aux principes de gouvernement d'entreprise tels que définis par le code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites de Middlednext.

Les principales mesures permettant la mise en œuvre des recommandations du Code Middlednext seront mises en place de manière progressive à l'issue de l'éventuelle admission de ses titres aux négociations sur le marché Euronext Growth. Le tableau de synthèse ci-dessous décrit les recommandations du code Middlednext et leurs modalités d'application.

Recommandations du Code Middlenext	En cours d'application	Ne sera pas appliquée	En cours de réflexion
<i>I. Le pouvoir de surveillance</i>			
R1 : Déontologie des membres du conseil			X
R2 : Conflit d'intérêt			X
R3 : Composition du conseil – Présence de membres indépendants			X
R4 : Informations des membres du conseil			X
R5 : Organisation des réunions du conseil et des comités			X
R6 : Mise en place de comités			X
R7 : Mise en place d'un règlement intérieur du conseil			X
R8 : Choix de chaque administrateur			X
R9 : Durée des mandats des administrateurs			X
R10 : Rémunération de l'administrateur			X
R11 : Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil			X
R12 : Relation avec les actionnaires			X
<i>II. Le pouvoir exécutif</i>			
R13 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux			X
R14 : Préparation de la succession des dirigeants			X
R15 : Cumul contrat de travail et mandat social			X
R16 : Indemnités de départ			X
R17 : Régimes de retraite supplémentaires			X
R18 : Stock-options et actions gratuites			X
R19 : Points de vigilance			X

16.5 Contrôle interne

La Société mettra en place des procédures de contrôle interne lorsque la taille de ses effectifs et son activité le justifieront.

16.6 Administrateurs indépendants

La Société envisagera la désignation d'administrateurs indépendants après l'admission de ses actions sur le marché d'Euronext Growth Paris.

16.7 Pacte d'actionnaires

A la date du présent Document d'information, il n'existe pas de pacte d'actionnaires.

17 Salariés

17.1 Ressources humaines

17.1.1 Organigramme fonctionnel

A la date du présent Document d'information, l'organigramme fonctionnel de la Société est le suivant :

Ignacio FAUS <i>Directeur Général</i>	Bruno LAFONT <i>Directeur Général Délégué</i>
---	---

17.1.2 Nombre de salariés

A la date du présent Document d'information, l'effectif de la Société est de 1 salarié :

- Monsieur Bruno Lafont, Directeur Général Délégué

La Société compte également avec deux mandataires sociaux :

- Monsieur Ignacio Faus, Directeur Général
- Monsieur Joël Besse, Président non-exécutif du Conseil d'Administration

Un certain nombre de recrutements essentiels sont prévus au cours des prochains mois en fonction de l'évolution de la situation financière. Ces recrutements permettront de transférer progressivement les connaissances et le pilotage des projets à des personnes supplémentaires.

2021 : Directeur Financier (CFO)

2021 : Chef de projet études cliniques

2021 : ARC (attaché de recherche clinique) en Australie

2022 : Chef de Projet fabrication

17.1.3 Bons de Souscription de parts de créateurs d'Entreprise (BSPCE)

A la date du présent Document d'information, le nombre de BSPCE restant à exercer est de 100 000 sur un total attribué de 100 000.

	BSPCE 2018	BSPCE-2019-1
Date de l'assemblée générale ayant attribué le plan	2 juillet 2018	8 mars 2019
Nombre de BSPCE émis	50 000 BSPCE	50 000 BSPCE
Période d'exercice	A compter de la date d'attribution et jusqu'à l'expiration d'un délai de 7 ans	A compter de la date d'attribution et jusqu'à l'expiration d'un délai de 7 ans.
Parité d'exercice	L'exercice de chaque BSPCE confère le droit souscrire à 10 actions de la société de 0,03 € de nominal ¹	L'exercice de chaque BSPCE confère le droit souscrire à 10 actions de la société de 0,03 € de nominal ¹

Prix de souscription d'une action issue d'un BSPCE	0,10 euro ²	0,30 euro ³
Nombre maximum d'actions à émettre	500 000 ¹	500 000 ¹

¹ Après ajustement consécutif à la division du nominal décidée par l'assemblée générale extraordinaire du 6 mai 2021, chaque BSPCE qui donnait initialement le droit de souscrire 1 action de 1 € de nominal, donne désormais le droit de souscrire à 10 actions de 0,03 € de nominal.

² Le prix de souscription d'une action initialement fixé à 1 € ressort désormais à 0,10 € par action en conséquence de la division par 10 du nominal et multiplication corrélative par 10 du nombre d'actions.

³ Le prix de souscription d'une action initialement fixé à 3 € ressort désormais à 0,30 € par action en conséquence de la division par 10 du nominal et multiplication corrélative par 10 du nombre d'actions.

17.1.4 Contrats d'intéressement et de participation

A la date du présent Document d'information aucun contrat d'intéressement ni de participation n'a été mis en place par la Société.

17.1.5 Récapitulatifs des instruments dilutifs existants

Voir section 4.5.5 (risque de dilution).

18 Répartition du capital

Le tableau ci-dessous indique la répartition du capital de NFL Biosciences à la date du présent Document d'information ainsi que la répartition du capital en cas d'exercice de la totalité des instruments financiers émis ou à émettre donnant accès au capital :

Noms	Nbre d'actions non diluées	% du capital	BSA 2018 (1)	Prix d'exercice BSA 2018 (€) (2)	BSA 2019 (1)	Prix d'exercice BSA 2019 (€) (3)	BSPCE 2018 (4)	Prix d'exercice BSPCE 2018 (€) (5)	BSPCE 2019 (4)	Prix d'exercice BSPCE 2019 (€) (6)	Nbre d'actions diluées	% du capital potentiel
Joël Besse	979 690	24,99%							25 000	0,3	1 229 690	20,35%
Société Emma 1	333 330	8,51%									333 330	5,52%
François Mereau	333 190	8,50%			12 500	0,3					458 190	7,58%
Bruno Lafont	330 790	8,44%					50 000	0,1	25 000	0,3	1 080 790	17,88%
Chantal Mereau	319 860	8,16%									319 860	5,29%
Famille Nicolas	275 320	7,03%									275 320	4,56%
GB Holding	76 550	1,95%	100 000	0,5							1 076 550	17,81%
Autres actionnaires	1 270 040	32,41%									1 270 040	21,01%
Total	3 918 770	100,00%	100 000	0,5	12 500	0,3	50 000	0,1	50 000	0,3	6 043 770	100,00%

Note : Répartition du capital après ajustement consécutif à la division du nominal décidée par l'assemblée générale extraordinaire du 6 mai 2021. Chaque action a dorénavant une valeur de 0,03 € de nominal.

¹ Après ajustement consécutif à la division du nominal décidée par l'assemblée générale extraordinaire du 6 mai 2021, chaque BSA qui donnait initialement le droit de souscrire 1 action de 1 € de nominal, donne désormais le droit de souscrire à 10 actions de 0,03 € de nominal.

² Le prix de souscription d'une action initialement fixé à 5 € ressort désormais à 0,50 € par action en conséquence de la division par 10 du nominal et multiplication corrélative par 10 du nombre d'actions.

³ Le prix de souscription d'une action initialement fixé à 3 € ressort désormais à 0,30 € par action en conséquence de la division par 10 du nominal et multiplication corrélative par 10 du nombre d'actions.

⁴ Après ajustement consécutif à la division du nominal décidée par l'assemblée générale extraordinaire du 6 mai 2021, chaque BSPCE qui donnait initialement le droit de souscrire 1 action de 1 € de nominal, donne désormais le droit de souscrire à 10 actions de 0,03 € de nominal.

⁵ Le prix de souscription d'une action initialement fixé à 1 € ressort désormais à 0,10 € par action en conséquence de la division par 10 du nominal et multiplication corrélative par 10 du nombre d'actions.

⁶ Le prix de souscription d'une action initialement fixé à 3 € ressort désormais à 0,30 € par action en conséquence de la division par 10 du nominal et multiplication corrélative par 10 du nombre d'actions.

A ce jour, le capital social s'établit à 117.563,10 euros, divisé en 3 918 770 actions ordinaires de trois centimes d'euro (0,03 €) de valeur nominal chacune.

19 Opérations avec des apparentés

19.1 Conventions significatives conclues avec des apparentés

19.1.1 Convention entre les filiales de la Société et des actionnaires

A la date du présent Document d'information, il n'existe aucune convention entre les actionnaires de la Société et une filiale, la Société n'ayant pas de filiales.

19.1.2 Transactions entre parties liées

Néant.

NFL BIOSCIENCES

S.A.S. AU CAPITAL DE 391.877 EUROS
SIEGE SOCIAL : 199 rue Hélène Boucher
34170 CASTELNAU-LE-LEZ
R.C.S. MONTPELLIER : 494 700 321

RAPPORT D'AUDIT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES

SUR LES COMPTES ANNUELS

EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2020

Au Président,

OPINION

En réponse à votre demande dans le cadre de votre prochaine introduction en bourse sur Euronext Growth, nous avons effectué un audit des comptes annuels de la S.A.S. NFL BIOSCIENCES relatifs à l'exercice clos le 31 Décembre 2020 tels qu'ils sont joints au présent rapport.

A notre avis, les comptes annuels présentent sincèrement, dans tous leurs aspects significatifs et au regard des règles et principes comptables français, le patrimoine et la situation financière de la société au 31 Décembre 2020, ainsi que le résultat de ses opérations pour l'exercice écoulé.

FONDEMENT DE L'OPINION

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France et la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette intervention. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités du commissaire aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1^{er} Janvier 2020 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.



RESPONSABILITES DE LA DIRECTION ET DES PERSONNES CONSTITUANT LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE RELATIVES AUX COMPTES ANNUELS

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle au regard des règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le Président.

RESPONSABILITES DU COMMISSAIRE AUX COMPTES RELATIVES A L'AUDIT DES COMPTES ANNUELS

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France et à la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette intervention permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Notre mission d'audit des comptes annuels ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France et à la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette intervention, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;



- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Ce rapport est établi à votre attention dans le contexte décrit ci-avant et ne doit pas être utilisé, diffusé, ou cité à d'autres fins. Nous n'acceptons aucune responsabilité vis-à-vis de tout tiers auquel ce rapport serait diffusé ou parviendrait.

Fait à Montpellier, le 23 Avril 2021.
Le Commissaire aux Comptes,



INSTITUT FIDUCIAIRE D'EXPERTISE COMPTABLE
Xavier GALAINE

NFL BIOSCIENCES

S.A.S. AU CAPITAL DE 391.877 EUROS
SIEGE SOCIAL : 199 rue Hélène Boucher
34170 CASTELNAU-LE-LEZ
R.C.S. MONTPELLIER : 494 700 321

RAPPORT D'AUDIT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES
SUR LES COMPTES ANNUELS
EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2019

Au Président,

OPINION

En réponse à votre demande dans le cadre de votre prochaine introduction en bourse sur Euronext Growth, nous avons effectué un audit des comptes annuels de la S.A.S. NFL BIOSCIENCES relatifs à l'exercice clos le 31 Décembre 2019 tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous précisons que les informations relatives à la période du 1^{er} Janvier 2018 au 31 Décembre 2018 présentées à titre comparatif n'ont pas fait l'objet d'un audit.

A notre avis, les comptes annuels présentent sincèrement, dans tous leurs aspects significatifs et au regard des règles et principes comptables français, le patrimoine et la situation financière de la société au 31 Décembre 2019, ainsi que le résultat de ses opérations pour l'exercice écoulé.

FONDEMENT DE L'OPINION

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France et la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette intervention. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités du commissaire aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.



Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1^{er} Janvier 2019 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

RESPONSABILITES DE LA DIRECTION ET DES PERSONNES CONSTITUANT LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE RELATIVES AUX COMPTES ANNUELS

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle au regard des règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le Président.

RESPONSABILITES DU COMMISSAIRE AUX COMPTES RELATIVES A L'AUDIT DES COMPTES ANNUELS

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France et à la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette intervention permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Notre mission d'audit des comptes annuels ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France et à la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette intervention, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit.



En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Ce rapport est établi à votre attention dans le contexte décrit ci-avant et ne doit pas être utilisé, diffusé, ou cité à d'autres fins. Nous n'acceptons aucune responsabilité vis-à-vis de tout tiers auquel ce rapport serait diffusé ou parviendrait.

Fait à Montpellier, le 23 Avril 2021.
Le Commissaire aux Comptes,

INSTITUT FIDUCIAIRE D'EXPERTISE COMPTABLE
Xavier GALAINE

20.1.3 Comptes annuels pour les exercices clos les 31 décembre 2019 et 2020

MORENO ROUBY ET ASSOCIES	NFL BIOSCIENCES	Page: 2
--------------------------	-----------------	---------

Bilan Actif

Etat exprimé en euros		31/12/2020			31/12/2019
		Brut	Amort. et Dépréc.	Net	Net
Capital souscrit non appelé (I)					
ACTIF IMMOBILISE	IMMOBILISATIONS INCORPORELLES				
	Frais d'établissement				
	Frais de développement				
	Concessions brevets droits similaires	457 710	348 764	108 946	118 728
	Fonds commercial (1)				
	Autres immobilisations incorporelles				
	Avances et acomptes				
	IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
	Terrains				
	Constructions				
	Installations techniques, mat. et outillage indus.	35 760	35 760		
	Autres immobilisations corporelles	1 467	1 467		27
	Immobilisations en cours				
Avances et acomptes					
IMMOBILISATIONS FINANCIERES (2)					
Participations évaluées selon mise en équival.					
Autres participations					
Créances rattachées à des participations					
Autres titres immobilisés					
Prêts					
Autres immobilisations financières					
TOTAL (II)		494 937	385 991	108 946	118 755
ACTIF CIRCULANT	STOCKS ET EN-COURS				
	Matières premières, approvisionnements				
	En-cours de production de biens				
	En-cours de production de services				
	Produits intermédiaires et finis				
	Marchandises				
	Avances et Acomptes versés sur commandes				
	CREANCES (3)				
	Créances clients et comptes rattachés				
	Autres créances	156 160		156 160	123 303
Capital souscrit appelé, non versé					
VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT DISPONIBILITES	310 201		310 201	224 933	
Charges constatées d'avance	1 331		1 331		
TOTAL (III)		467 692		467 692	348 236
COMPTES DE REGULARISATION	Frais d'émission d'emprunt à étaler (IV)				
	Primes de remboursement des obligations (V)				
	Ecart de conversion actif (VI)				
TOTAL ACTIF (I à VI)		962 629	385 991	576 638	466 991

(1) dont droit au bail
(2) dont immobilisations financières à moins d'un an
(3) dont créances à plus d'un an

Bilan Passif

Etat exprimé en euros		31/12/2020	31/12/2019
Capitaux Propres	Capital social ou individuel	391 877	391 877
	Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	1 852 422	1 852 422
	Ecart de réévaluation		
	RESERVES		
	Réserve légale		
	Réserves statutaires ou contractuelles		
	Réserves réglementées		
	Autres réserves		
	Report à nouveau	(1 832 774)	(1 564 813)
	Résultat de l'exercice	(261 500)	(267 961)
Subventions d'investissement			
Provisions réglementées			
Total des capitaux propres		150 025	411 525
Autres fonds propres	Produits des émissions de titres participatifs		
	Avances conditionnées	252 000	
Total des autres fonds propres		252 000	
Provisions	Provisions pour risques		
	Provisions pour charges		
Total des provisions			
DETTES (1)	DETTES FINANCIERES		
	Emprunts obligataires convertibles		
	Autres emprunts obligataires		
	Emprunts dettes auprès des établissements de crédit (2)	85 000	
	Emprunts et dettes financières divers		
	Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
	DETTES D'EXPLOITATION		
	Dettes fournisseurs et comptes rattachés	45 528	32 736
	Dettes fiscales et sociales	39 169	12 324
	DETTES DIVERSES		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés			
Autres dettes	4 916	10 405	
Produits constatés d'avance (1)			
Total des dettes		174 613	55 465
Ecart de conversion passif			
TOTAL PASSIF		576 638	466 991
Résultat de l'exercice exprimé en centimes		(261 500,20)	(267 960,96)
(1) Dettes et produits constatés d'avance à moins d'un an		174 613	55 465
(2) Dont concours bancaires courants, et soldes créditeurs de banques et CCP			

Compte de Résultat 1/2

		Etat exprimé en euros		31/12/2020	31/12/2019
		France	Exportation	12 mois	12 mois
PRODUITS D'EXPLOITATION	Ventes de marchandises				
	Production vendue (Biens)				
	Production vendue (Services et Travaux)				
	Montant net du chiffre d'affaires				
	Production stockée				
	Production immobilisée				
	Subventions d'exploitation				
	Reprises sur provisions et amortissements, transfert de charges				
	Autres produits			3	17
	Total des produits d'exploitation (1)			3	17
CHARGES D'EXPLOITATION	Achats de marchandises				
	Variation de stock				
	Achats de matières et autres approvisionnements			7 844	10 043
	Variation de stock				
	Autres achats et charges externes			161 513	243 829
	Impôts, taxes et versements assimilés			984	176
	Salaires et traitements			74 098	37 902
	Charges sociales du personnel			31 283	11 588
	Cotisations personnelles de l'exploitant				
	Dotations aux amortissements :				
	- sur immobilisations			41 957	43 688
	- charges d'exploitation à répartir				
	Dotations aux dépréciations :				
	- sur immobilisations				
	- sur actif circulant				
Dotations aux provisions					
Autres charges			352	86	
	Total des charges d'exploitation (2)			318 031	347 312
	RESULTAT D'EXPLOITATION			(318 028)	(347 296)

Compte de Résultat 2/2

Etat exprimé en euros

		31/12/2020	31/12/2019
RESULTAT D'EXPLOITATION		(318 028)	(347 296)
Opéra. comm.	Bénéfice attribué ou perte transférée Perte supportée ou bénéfice transféré		
PRODUITS FINANCIERS	De participations (3) D'autres valeurs mobilières et créances d'actif immobilisé (3) Autres intérêts et produits assimilés (3) Reprises sur provisions et dépréciations et transferts de charges Différences positives de change Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement		
	Total des produits financiers		
CHARGES FINANCIÈRES	Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions Intérêts et charges assimilées (4) Différences négatives de change Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement		376
	Total des charges financières		376
RESULTAT FINANCIER			(376)
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS		(318 028)	(347 672)
PRODUITS EXCEPTIONNELS	Sur opérations de gestion Sur opérations en capital Reprises sur provisions et dépréciations et transferts de charges	4 984	
	Total des produits exceptionnels	4 984	
CHARGES EXCEPTIONNELLES	Sur opérations de gestion Sur opérations en capital Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions		
	Total des charges exceptionnelles		
RESULTAT EXCEPTIONNEL		4 984	
PARTICIPATION DES SALAIRES IMPOTS SUR LES BÉNÉFICES		(51 544)	(79 711)
TOTAL DES PRODUITS		4 987	17
TOTAL DES CHARGES		266 487	267 978
RESULTAT DE L'EXERCICE		(261 500)	(267 961)
(1) dont produits afférents à des exercices antérieurs			
(2) dont charges afférentes à des exercices antérieurs			
(3) dont produits concernant les entreprises liées			
(4) dont intérêts concernant les entreprises liées			

Annexe au Bilan

Etat exprimé en euros

Annexe au bilan avant répartition qui présente les caractéristiques suivantes :

- Le bilan de l'exercice présente un total de **576 638** euros

- Le compte de résultat, présenté sous forme de liste, affiche :
 - un total produits de **4 987** euros
 - un total charges de **266 487** euros
 - dégage un résultat de **-261 500** euros

L'exercice considéré :

- débute le **01/01/2020**
- finit le **31/12/2020**
- et a une durée de **12** mois.

Les notes et tableaux ci-après, font partie intégrante des Comptes Annuels.

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Les comptes au 31 décembre 2020 sont établis en conformité avec les dispositions du code de Commerce (articles L123-12 à L123-28), du règlement ANC n°2014-03 à jour à l'arrêté des comptes.

Les conventions générales comptables ont été appliquées conformément aux hypothèses de base :

- continuité de l'exploitation.
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre.
- indépendance des exercices.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Aucun changement dans les méthodes d'évaluation et dans les méthodes de présentation n'a été apporté.

Les principales méthodes utilisées sont :

Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires, hors frais d'acquisition des immobilisations) ou à leur coût de production.

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant le mode linéaire ou dégressif en fonction de la durée normale d'utilisation des biens.

Immobilisations incorporelles

Les coûts engagés sur la période de développement sont portés à l'actif sous respect des conditions d'activation:

- la faisabilité technique nécessaire à l'achèvement de l'immobilisation incorporelle en vue de sa mise en service ou de sa vente;
- l'intention d'achever l'immobilisation incorporelle et de l'utiliser ou de la vendre ;
- la capacité à utiliser ou à vendre l'immobilisation incorporelle ;
- la façon dont l'immobilisation incorporelle générera des avantages économiques futurs probables ;

Les amortissements pour dépréciation de brevets et de concessions sont calculés suivant le mode linéaire. L'amortissement des brevets et des concessions s'effectue sur une période de 5 ans.

Frais de Recherche :

Les travaux de recherche engagés au cours de l'année ont été comptabilisés en charges.

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Créances et dettes

Les créances et les dettes ont été évaluées pour leur valeur nominale. Les créances ont, le cas échéant, été dépréciées par voie de provision pour tenir compte des difficultés de recouvrement auxquelles elles étaient susceptibles de donner lieu. Les créances clients présentées dans le tableau de financement, ont été retenues pour leur valeur brute, conformément aux principes comptables.

COVID-19

Les impacts de la COVID-19 dans les comptes clos au **31/12/2020** sont les suivants :

- **Report d'échéances**

NFL BIOSCIENCES a bénéficié du report d'échéances des cotisations Urssaf et de Retraite des mois de mars à août 2020. La dette correspondante s'élève au 31/12/2020 à 25 810 €.

- **Prêts contractés dans le cadre des politiques de soutien (PGE)**

Pour faire face aux conséquences de la pandémie de la COVID-19 et pour la préservation de son activité en France, la société NFL BIOSCIENCES s'est vue accorder un Prêt Garanti par l'Etat d'un montant de 85 000 € dont le déblocage a été effectif le 02/12/2020.

Informations complémentaires pour donner une image fidèle

Avances conditionnées

NFL BIOSCIENCES a perçu 252 000 €, soit 70% des 360 000 € de l'aide octroyée par Bpifrance Financement relative au projet "Etude Clinique pour démontrer l'efficacité du produit NFL-101". Le solde de 108 000 € sera perçu par NFL BIOSCIENCES à la date prévue de fin du programme soit le 01/06/2021. Les modalités de remboursement de cette avance récupérable sont détaillées ci dessous :

Montant de l'annuité	Premier prélèvement de l'annuité le
72 000 €	31/03/2022
72 000 €	31/03/2023
72 000 €	31/03/2024
72 000 €	31/03/2025
72 000 €	31/03/2026

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en euros

Crédit d'impôt recherche

La société a procédé à la déclaration du crédit d'impôt en faveur de la recherche pour un montant de 51 544 €.

Ce crédit d'impôt a été comptabilisé dans les comptes de l'exercice 2020.

Immobilisations

Etat exprimé en euros		Valeurs brutes début d'exercice	Mouvements de l'exercice				Valeurs brutes au 31/12/2020
			Augmentations		Diminutions		
			Révaluations	Acquisitions	Virt.p.à.p.	Cessions	
INCORPORELLES	Frais d'établissement et de développement						
	Autres	425 561		32 149			457 710
	TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	425 561		32 149			457 710
CORPORELLES	Terrains						
	Constructions sur sol propre sur sol d'autrui instal. agenc. aménagement						
	Instal technique, matériel outillage industriels	35 760					35 760
	Instal., agencement, aménagement divers						
	Matériel de transport						
	Matériel de bureau, informatique et mobilier	1 467					1 467
	Emballages récupérables et divers						
	Immobilisations corporelles en cours Avances et acomptes						
TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES	37 227					37 227	
FINANCIERES	Participations évaluées en équivalence						
	Autres participations						
	Autres titres immobilisés						
	Prêts et autres immobilisations financières						
	TOTAL IMMOBILISATIONS FINANCIERES						
TOTAL		462 788		32 149			494 937

Amortissements

Etat exprimé en euros

	Amortissements début d'exercice	Mouvements de l'exercice		Amortissements au 31/12/2020
		Dotations	Diminutions	
INCORPORELLES				
Frais d'établissement et de développement				
Autres	306 833	41 931		348 764
TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	306 833	41 931		348 764
CORPORELLES				
Terrains				
Constructions sur sol propre sur sol d'autrui instal. agencement aménagement				
Instal technique, matériel outillage industriels	35 760			35 760
Autres Instal, agencement, aménagement divers				
Matériel de transport				
Matériel de bureau, mobilier	1 440	27		1 467
Emballages récupérables et divers				
TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES	37 200	27		37 227
TOTAL	344 034	41 957		385 991

	Ventilation des mouvements affectant la provision pour amortissements dérogatoires						
	Dotations			Reprises			Mouvement net des amortisse- ment à la fin de l'exercice
	Différentiel de durée et autre	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	Différentiel de durée et autre	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	
Frais d'établissement et de développement							
Autres immobilisations incorporelles							
TOTAL IMMOB INCORPORELLES							
Terrains							
Constructions sur sol propre sur sol d'autrui instal, agencement, aménag.							
Instal. technique matériel outillage industriels							
Instal générales Agencet aménagt divers							
Matériel de transport							
Matériel de bureau, informatique, mobilier							
Emballages récupérables, divers							
TOTAL IMMOB CORPORELLES							
Frais d'acquisition de titres de participation							
TOTAL							
TOTAL GENERAL NON VENTILE							

Créances et Dettes

Etat exprimé en euros		31/12/2020	1 an au plus	plus d'1 an
CREANCES	Créances rattachées à des participations			
	Prêts			
	Autres immobilisations financières			
	Clients douteux ou litigieux			
	Autres créances clients			
	Créances représentatives des titres prêtés			
	Personnel et comptes rattachés			
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux			
	Impôts sur les bénéfices	131 593	131 593	
	Taxes sur la valeur ajoutée	15 987	15 987	
	Autres impôts, taxes versements assimilés			
	Divers			
	Groupe et associés			
	Débiteurs divers	8 580	8 580	
	Charges constatées d'avances	1 331	1 331	
	TOTAL DES CREANCES	157 491	157 491	
Prêts accordés en cours d'exercice				
Remboursements obtenus en cours d'exercice				
Prêts et avances consentis aux associés (personnes physiques)				

		31/12/2020	1 an au plus	1 à 5 ans	plus de 5 ans
DETTES	Emprunts obligataires convertibles				
	Autres emprunts obligataires				
	Emprunts dettes ets de crédit à 1an max. à l'origine				
	Emprunts dettes ets de crédit à plus 1 an à l'origine	85 000	85 000		
	Emprunts et dettes financières divers				
	Fournisseurs et comptes rattachés	45 528	45 528		
	Personnel et comptes rattachés	5 214	5 214		
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux	32 561	32 561		
	Impôts sur les bénéfices				
	Taxes sur la valeur ajoutée	33	33		
	Obligations cautionnées				
	Autres impôts, taxes et assimilés	1 360	1 360		
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés				
	Groupe et associés				
	Autres dettes	4 916	4 916		
	Dettes représentative de titres empruntés				
Produits constatés d'avance					
TOTAL DES DETTES	174 613	174 613			
Emprunts souscrits en cours d'exercice		85 000			
Emprunts remboursés en cours d'exercice					
Emprunts dettes associés (personnes physiques)					

Charges à payer

Etat exprimé en euros		31/12/2020
Total des Charges à payer		39 831
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		38 828
<i>FOURNISSEURS FACTURES NON PARVENUES</i>	<i>38 828</i>	
Dettes fiscales et sociales		1 003
<i>ETAT - TAXE D'APPRENTISSAGE</i>	<i>530</i>	
<i>ETAT - FORMATION CONTINUE</i>	<i>473</i>	

Charges constatées d'avance

Etat exprimé en euros	Période	Montants	31/12/2020
Charges constatées d'avance - EXPLOITATION		1 331	1 331
Charges constatées d'avance - FINANCIERES			
Charges constatées d'avance - EXCEPTIONNELLES			
TOTAL			1 331

Capital social

Etat exprimé en euros		31/12/2020	Nombre	Val. Nominale	Montant
ACTIONS / PARTS SOCIALES	Du capital social début exercice		391 877,00	1,0000	391 877,00
	Emises pendant l'exercice			0,0000	
	Remboursées pendant l'exercice			0,0000	
	Du capital social fin d'exercice		391 877,00	1,0000	391 877,00

Effectif moyen

		31/12/2020	Interne	Eterne
EFFECTIF MOYEN PAR CATEGORIE	Cadres & professions intellectuelles supérieures		1	
	Professions intermédiaires			
	Employés			
	Ouvriers			
	TOTAL		1	

Variations des Capitaux Propres

Etat exprimé en euros

	Capitaux propres clôture 31/12/2019	Affectation du résultat N-1 ¹	Apports avec effet rétroactif	Variations en cours d'exercice ²	Capitaux propres clôture 31/12/2020
Capital social	391 877				391 877
Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	1 852 422				1 852 422
Ecarts de réévaluation					
Réserve légale					
Réserves statutaires ou contractuelles					
Réserves réglementées					
Autres réserves					
Report à nouveau	(1 564 813)	(267 961)			(1 832 774)
Résultat de l'exercice	(267 961)	267 961		(261 500)	(261 500)
Subventions d'investissement					
Provisions réglementées					
TOTAL	411 525			(261 500)	150 025

Date de l'assemblée générale

Dividendes attribués

¹ dont dividende provenant du résultat n-1

Capitaux propres à l'ouverture de l'exercice après affectation du résultat n-1 411 525

Capitaux propres à l'ouverture de l'exercice après apports avec effet rétroactif 411 525

² Dont variation dues à des modifications de structure au cours de l'exercice

Variation des capitaux propres au cours de l'exercice hors opérations de structure (261 500)

20.2 Vérifications des informations financières historiques annuelles

20.3 Politique de distribution des dividendes

20.3.1 Dividendes versés au cours des trois derniers exercices

Néant.

20.3.2 Politique de distribution de dividendes (article 31 des statuts)

Sous la condition suspensive de l'admission des actions de la Société à la cote du marché d'Euronext Growth Paris, l'article 31 des statuts sera rédigé comme suit sur décision de l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société du 19 mai 2021 :

Lorsqu'un bilan établi au cours ou à la fin de l'exercice et certifié par les Commissaires aux Comptes fait apparaître que la Société, depuis la clôture de l'exercice précédent, après constitution des amortissements et provisions nécessaires et déduction faite s'il y a lieu des pertes antérieures ainsi que des sommes à porter en réserve, en application de la loi ou des statuts, a réalisé un bénéfice, il peut être distribué des acomptes sur dividende avant l'approbation des comptes de l'exercice. Le montant de ces acomptes ne peut excéder le montant du bénéfice ainsi défini.

L'Assemblée Générale peut accorder aux actionnaires pour tout ou partie du dividende mis en distribution ou des acomptes sur dividende, une option entre le paiement du dividende en numéraire ou en actions dans les conditions légales.

Les modalités de mise en paiement des dividendes en numéraire sont fixées par l'Assemblée Générale, ou à défaut par le Conseil d'administration.

La mise en paiement des dividendes en numéraire doit avoir lieu dans un délai maximal de neuf mois après la clôture de l'exercice, sauf prolongation de ce délai par autorisation de justice.

Aucune répétition de dividende ne peut être exigée des actionnaires sauf lorsque la distribution a été effectuée en violation des dispositions légales et que la Société établit que les bénéficiaires avaient connaissance du caractère irrégulier de cette distribution au moment de celle-ci ou ne pouvaient l'ignorer compte tenu des circonstances. Le cas échéant, l'action en répétition est prescrite trois ans après la mise en paiement de ces dividendes.

Les dividendes non réclamés dans les cinq ans de leur mise en paiement sont prescrits.

20.4 Procédures judiciaires et d'arbitrage

Une procédure est en cours contre la Direction Départementale des Finances Publiques de l'Hérault pour la réclamation de la part de la Société du Crédit Impôt Recherche au titre de l'année 2019. Le paragraphe 12.2.1 du présent Document d'information présente une vision actualisée de ce litige préparée par la Société.

20.5 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

Néant.

21 Informations complémentaires

21.1 Capital social

21.1.1 Montant du capital social

Le capital est fixé à 117 563,10 euros.

Il est divisé en 3 918 770 actions de trois centimes d'euro (0,03 €) de valeur nominale chacune.

Se reporter également au chapitre 18 du présent Document d'information relatif à la répartition du capital.

21.2 Capital autorisé non émis

Le tableau ci-après présente les différentes délégations financières qui ont été consenties au Conseil d'Administration par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société en date du 19 mai 2021 :

Emissions avec droit préférentiel de souscription				
Titres concernés	Source (N° de résolution)	Durée de l'autorisation et expiration	Utilisation de l'autorisation	Montant nominal maximum d'augmentation de capital en euros
(1) Augmentation du capital social (i) soit par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières de quelque nature que ce soit, donnant accès, immédiatement ou à terme, au capital de la Société (ou au capital des sociétés dont la Société possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital), (ii) soit par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres.	4 ^{ème} résolution	26 mois soit jusqu'au 19 juillet 2023		Dans la limite du plafond maximum de 200 000 € (plafond spécifique et plafond maximum global)
Emissions sans droit préférentiel de souscription				
Titres concernés	Source (N° de résolution)	Durée de l'autorisation et expiration	Utilisation de l'autorisation	Montant nominal maximum d'augmentation de capital en euros
(2) Augmentation du capital social par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières donnant accès, immédiatement ou à	5 ^{ème} résolution	26 mois soit jusqu'au 19 juillet 2023		Dans la limite de 200 000 €, ce montant s'imputant sur le

terme, au capital de la Société ou au capital des sociétés dont la société possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital				plafond maximum global de 200 000 € fixé au (1)
Augmentation du montant des émissions visées aux (1) et (2) en cas de demandes excédentaires	6 ^{ème} résolution	26 mois soit jusqu'au 19 juillet 2023		Dans la limite de 15% de l'émission initiale et dans la limite du plafond maximum global de 200 000 € fixé au (1)
Emission de titres financiers et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme, à une quotité du capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de personnes conformément à l'article L.225-138 du Code de commerce.	7 ^{ème} résolution	18 mois soit jusqu'au 19 novembre 2022		Dans la limite de 150 000 €, ce montant s'imputant sur le plafond global de 200 000 € fixé au (1)
Augmentation du capital social par émission d'actions ordinaires, de valeurs mobilières et/ou de titres financiers donnant accès au capital par une offre visée au 1° de l'article L.411-2 du Code monétaire et financier	8 ^{ème} résolution	26 mois soit jusqu'au 19 juillet 2023		Dans la limite de 20% du capital social par an et dans la limite du plafond de 200 000 € fixé au (1)
Attributions gratuites d'actions existantes ou à créer au profit des salariés de la Société ou des mandataires sociaux ou de certaines catégories d'entre eux.	10 ^{ème} résolution	38 mois soit jusqu'au 19 juillet 2024		Dans la limite de 10% du capital social
Options de souscription ou d'achat d'actions au profit des salariés de la Société ou de certaines catégories d'entre eux.	11 ^{ème} résolution	38 mois soit jusqu'au 19 juillet 2024		Dans la limite de 10% du capital social et dans la limite du plafond maximum global de 200 000 € fixé au (1)
Bons de souscription de part de créateur d'entreprise	12 ^{ème} résolution	18 mois soit jusqu'au 19 novembre 2022		Dans la limite de 5% du capital social et dans la limite du plafond maximum global de 200 000 € fixé au (1)
Emissions réservées au personnel				
Titres concernés	Source (N° de résolution)	Durée de l'autorisation et expiration	Utilisation de l'autorisation	Caractéristiques

Augmentation du capital social par création d'actions ordinaires au profit des salariés ayant adhéré à un plan d'épargne entreprise	9 ^{ème} résolution	18 mois soit jusqu'au 19 novembre 2022	Dans la limite de 50 000 €, ce montant s'imputant sur le plafond global de 200 000 € fixé au (1)
---	-----------------------------	--	--

En outre, il est rappelé que l'assemblée générale ordinaire des actionnaires de la Société en date du 19 mai 2021 a, aux termes de sa 1^{ère} résolution, autorisé le Conseil d'administration, sous la condition suspensive de l'admission des actions de la Société à la cote du marché d'Euronext Growth Paris, pour une durée de 18 mois à compter de cette assemblée, à acheter ou faire acheter des actions de la Société, dans les conditions prévues par les articles L.225-209 et suivants du Code de commerce, dans la limite de 200 000 €.

21.3 Capital Potentiel

21.3.1 Bons de souscription d'actions (BSA)

A la date du présent Document d'information, le nombre de BSA restants à exercer est de 112 500 sur un total attribué de 112 500.

Caractéristiques des plans de BSA

	BSA 2018	BSA-2019-1
Date de l'assemblée générale ayant attribué le plan	2 juillet 2018	8 mars 2019
Nombre de BSA émis	100 000BSA	12 500BSA
Période d'exercice	A compter de leur émission et jusqu'à l'expiration d'un délai de 5 ans.	A compter de la date d'attribution et jusqu'à l'expiration d'un délai de 7 ans.
Parité d'exercice	Chaque BSA confère le droit souscrire à 10 actions de la société de 0,03 € de nominal ¹	Chaque BSA confère le droit souscrire à 10 actions de la société de 0,03 € de nominal ¹
Prix de souscription des BSA	0,10 euro	0,30 euro
Prix de souscription d'une action issue d'un BSA	0,50 euro ²	0,30 euro ³
Nombre maximum d'actions à émettre	1 000 000 ⁴	125 000 ¹

¹ Après ajustement consécutif à la division du nominal décidée par l'assemblée générale extraordinaire du 6 mai 2021, chaque BSA qui donnait initialement le droit de souscrire 1 action de 1 € de nominal, donne désormais le droit de souscrire à 10 actions de 0,03 € de nominal.

² Le prix de souscription d'une action initialement fixé à 5 € ressort désormais à 0,50 € par action en conséquence de la division par 10 du nominal et multiplication corrélative par 10 du nombre d'actions.

³ Le prix de souscription d'une action initialement fixé à 3 € ressort désormais à 0,30 € par action en conséquence de la division par 10 du nominal et multiplication corrélative par 10 du nombre d'actions.

⁴ Ce nombre a été porté à 125 000 BSA après ajustement consécutif à la division du nominal décidée par l'assemblée générale extraordinaire du 6 mai 2021, chaque BSA donnant le droit de souscrire à 10 actions de 0,03 € de nominal.

21.3.2 Bons de souscription de part de créateur d'entreprise (BSPCE)

A la date du présent Document d'information, le nombre de BSPCE restant à exercer est de 100 000 sur un total attribué de 100 000.

Caractéristiques des plans de BSPCE

	BSPCE 2018	BSPCE-2019-1
Date de l'assemblée générale ayant attribué le plan	2 juillet 2018	8 mars 2019
Nombre de BSPCE émis	50 000 BSPCE	50 000 BSPCE
Période d'exercice	A compter de la date d'attribution et jusqu'à l'expiration d'un délai de 7 ans	A compter de la date d'attribution et jusqu'à l'expiration d'un délai de 7 ans.
Parité d'exercice	L'exercice de chaque BSPCE confère le droit souscrire à 10 actions de la société de 0,03 € de nominal ¹	L'exercice de chaque BSPCE confère le droit souscrire à 10 actions de la société de 0,03 € de nominal ¹
Prix de souscription d'une action issue d'un BSPCE	0,10 euro ²	0,30 euro ³
Nombre maximum d'actions à émettre	500 000 ¹	500 000 ¹

¹ Après ajustement consécutif à la division du nominal décidée par l'assemblée générale extraordinaire du 6 mai 2021, chaque BSPCE qui donnait initialement le droit de souscrire 1 action de 1 € de nominal, donne désormais le droit de souscrire à 10 actions de 0,03 € de nominal.

² Le prix de souscription d'une action initialement fixé à 1 € ressort désormais à 0,10 € par action en conséquence de la division par 10 du nominal et multiplication corrélative par 10 du nombre d'actions.

³ Le prix de souscription d'une action initialement fixé à 3 € ressort désormais à 0,30 € par action en conséquence de la division par 10 du nominal et multiplication corrélative par 10 du nombre d'actions.

21.4 Autocontrôle

A la date du présent Document d'information, la Société ne détient aucune action propre. Toutefois, l'assemblée générale ordinaire de la Société du 19 mai 2021 a autorisé le Conseil d'Administration, avec faculté de subdélégation conformément aux dispositions légales et réglementaires, sous la condition suspensive de l'admission des actions de la Société à la cote du marché d'Euronext Growth Paris, à acheter ou faire acheter des actions de la Société, dans les conditions prévues par les articles L.225-209 et suivants du Code de commerce, en vue :

« – d'assurer la liquidité et animer le marché des titres de la Société par l'intermédiaire d'un prestataire de services d'investissement, intervenant au nom et pour le compte de la Société en toute indépendance et agissant dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers, ou

– de la conservation et la remise ultérieure d'actions (à titre d'échange, de paiement ou autre) dans le cadre d'opérations financières ou de croissance externe de la Société, de fusion, de scission ou d'apport, ou

– de la remise d’actions lors de l’exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant droit par remboursement, conversion, échange, présentation d’un bon ou de toute autre manière, à l’attribution d’actions de la Société, ou

– d’attribuer des actions aux salariés ou mandataires sociaux de la Société ou des sociétés qui lui sont liées, notamment dans le cadre de la participation aux fruits de l’expansion de l’entreprise, au titre d’un plan d’épargne entreprise, ou pour l’attribution gratuite d’actions dans le cadre des dispositions de l’article L.225-197-1 et suivants du Code de commerce, ou

– de la mise en œuvre de tout plan d’options d’achat d’actions de la Société dans le cadre des dispositions des articles L.225-177 et suivants du Code de commerce.

Les actions pourront être ainsi acquises, conservées et, le cas échéant, échangées ou transférées, par tous moyens et dans le respect de la réglementation boursière applicable et des pratiques de marché admises et publiées par l’Autorité des marchés financiers.

La Société se réserve la possibilité d’intervenir par achat de blocs de titres ainsi que de poursuivre l’exécution du présent programme de rachat d’actions en période d’offre publique d’acquisition ou d’échange portant sur des titres de capital.

Elles pourront également être annulées par voie de réduction du capital social dans les conditions prévues par la loi.

Les achats d’actions et leur cession éventuelle en vertu de cette autorisation, seront exécutés dans la limite d’un prix unitaire d’achat maximum de quinze (15) euros et d’un prix unitaire de cession minimum égal à un (1) euro sous réserve des ajustements liés aux éventuelles opérations sur le capital de la Société.

L’assemblée générale fixe à deux cent mille (200 000) euros le montant maximum des fonds destinés à la réalisation de ce programme de rachat d’actions.

Le total des actions détenues par la Société à une date donnée ne pourra dépasser 10% du capital existant à cette même date.

L’assemblée générale confère tous pouvoirs au Conseil d’administration, avec faculté de délégation, pour décider et effectuer la mise en œuvre de la présente autorisation et la réalisation de ce programme de rachat d’actions, dans les limites de l’autorisation donnée, pour en préciser, si nécessaire les termes et en arrêter les modalités et notamment pour passer tous ordres en bourse, conclure tous accords en vue notamment de la tenue des registres d’achats et ventes d’actions, effectuer toutes déclarations auprès de l’Autorité des marchés financiers et de tous autres organismes, remplir toutes autres formalités, faire toutes déclarations prévues par la loi et, plus généralement faire tout ce qui est nécessaire.

L’assemblée générale décide que la présente autorisation est valable pour une durée de dix-huit mois à compter de la présente assemblée. »

21.5 Informations sur le capital de tout membre du groupe faisant l’objet d’une option d’un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

21.6 Nantissement

Néant.

21.7 Acte constitutif et statuts à la date du présent Document d'information

21.7.1 Objet social (article 2)

La Société a pour objet, en France et à l'étranger :

- Le développement, la fabrication et la commercialisation, par tous moyens, de traitements contre tout type d'addiction et de maladie du système nerveux central en général, et l'addiction tabagique en particulier.
- Et, plus généralement, toutes opérations industrielles, commerciales, financières, mobilières ou immobilières, se rapportant directement ou indirectement à l'objet social ou susceptibles d'en faciliter l'extension ou le développement.

21.7.2 Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société concernant les membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale (Articles 14 à 17)

Il est renvoyé au paragraphe 16.1.

21.7.3 Droits attachés aux actions (Articles 9 à 13)

ARTICLE 9 - LIBERATION DES ACTIONS

Les actions souscrites en numéraire doivent être libérées, lors de la souscription, d'un quart au moins de leur valeur nominale et, le cas échéant, de la totalité de la prime d'émission.

La libération du surplus doit intervenir en une ou plusieurs fois sur appel du Conseil d'administration dans le délai de cinq ans à compter du jour où l'augmentation du capital est devenue définitive.

Les sommes restantes à verser sur les actions à libérer en espèces sont appelées par le Conseil d'administration.

Les quotités appelées et la date à laquelle les sommes correspondantes doivent être versées sont portées à la connaissance, soit par une insertion faite quinze (15) jours francs au moins à l'avance dans un journal habilité à recevoir les annonces légales, dans le département du siège social, soit par lettre recommandée adressée à chacun des actionnaires dans le même délai.

Tout retard dans le versement des sommes dues sur le montant non libéré des actions entraîne de plein droit le paiement d'un intérêt au taux légal à partir de la date d'exigibilité, sans préjudice de l'action personnelle que la Société peut exercer contre l'actionnaire défaillant et des mesures d'exécution forcée prévues par la loi.

En outre, lorsqu'il n'a pas été procédé dans le délai légal aux appels de fonds pour réaliser la libération intégrale du capital, tout intéressé peut demander au président du Tribunal de Commerce du siège social

de la Société, statuant en référé, soit d'enjoindre sous astreinte aux dirigeants de procéder à ces appels de fonds, soit de désigner un mandataire chargé de procéder à cette formalité.

ARTICLE 10 - FORME DES ACTIONS

Les actions, entièrement libérées, sont nominatives ou au porteur, au choix de l'actionnaire.

Les actions donnent lieu à une inscription en compte dans les conditions et selon les modalités prévues par les dispositions légales et réglementaires applicables.

La Société est autorisée à faire usage à tout moment des dispositions prévues par les articles L. 228-2 et suivants du Code de commerce en matière d'identification de détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses propres assemblées d'actionnaires.

ARTICLE 11 – CESSION ET TRANSMISSION DES ACTIONS

1. Les actions sont librement cessibles et négociables. Leur cession s'effectue conformément aux dispositions légales et réglementaires.

2. La transmission des actions s'opère par virement de compte à compte dans les conditions et selon les modalités prévues par les textes en vigueur.

3. Toute personne, agissant seule ou de concert, qui vient à détenir, directement ou indirectement, par l'intermédiaire de sociétés qu'elle contrôle au sens de l'article L.233-3 du Code de Commerce, (i) une fraction du capital ou des droits de vote égale à 2% ou tout multiple de ce pourcentage ainsi que (ii) l'un quelconque des seuils légaux visés à l'article L.233-7 du Code de Commerce, est tenue de déclarer tout franchissement de ces seuils dans les délais, conditions et selon les modalités prévus par les articles L.233-7 et suivants du Code de Commerce.

A défaut d'avoir été déclarées dans les conditions ci-dessus, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée sont privées du droit de vote pour toute assemblée d'actionnaires qui se tiendrait jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la régularisation de la notification. Dans les mêmes conditions, les droits de vote attachés à ces actions et qui n'ont pas été régulièrement déclarés ne peuvent être exercés ou délégués par l'actionnaire défaillant. Conformément aux stipulations du paragraphe VI de l'article L.233-7 du Code de Commerce, et par exception aux 2 premiers alinéas de l'article L.233-14 du Code de Commerce, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée seront privées du droit de vote si le défaut de déclaration est constaté et consigné dans un procès-verbal de l'assemblée générale à la demande d'un ou plusieurs actionnaires détenant 2% du capital ou des droits de vote de la Société.

A l'obligation d'information ci-dessus, s'ajoutent les obligations qui pourraient être mises à la charge de la personne venant à franchir l'un de ces seuils au titre des dispositions du Code de Commerce, du Règlement Général de l'Autorité des Marchés Financiers ou des Règles d'Euronext applicables au marché sur lequel les titres émis par la Société sont inscrits à la date de la transaction.

ARTICLE 12 – DROITS ET OBLIGATIONS ATTACHES AUX ACTIONS

Les droits et obligations attachés à l'action suivent celle-ci, dans quelque main qu'elle passe. La propriété d'une action emporte de plein droit adhésion aux statuts de la Société et aux décisions de l'Assemblée Générale.

Chaque action donne droit, dans la propriété de l'actif social, dans le partage des bénéfices, et dans le boni de liquidation, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

Les actionnaires ne sont responsables du passif social qu'à concurrence de leurs apports.

Chaque action donne droit au vote et à la représentation dans les assemblées générales d'actionnaires, ainsi que le droit d'être informé sur la marche de la Société et d'obtenir communication de certains documents sociaux aux époques et dans les conditions prévues par la loi et les statuts.

Un droit de vote double est attribué à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il est justifié d'une inscription nominative depuis deux (2) ans au moins au nom du même actionnaire. En cas d'augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission, ce droit de vote double bénéficiera, dès leur émission, aux actions nouvelles attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficie déjà de ce droit. Toute action convertie au porteur ou transférée en propriété perd le droit de vote sous réserve des exceptions prévues par la loi.

Les héritiers, créanciers, ayants droit et autres représentants d'un actionnaire ne peuvent requérir l'apposition des scellés sur les biens et valeurs de la Société, ni en demander le partage ou la licitation, ni s'immiscer dans les actes de son administration ; ils doivent pour l'exercice de leurs droits, s'en rapporter aux inventaires sociaux et aux décisions de l'Assemblée Générale.

Chaque fois qu'il sera nécessaire de posséder un certain nombre d'actions pour exercer un droit quelconque, les propriétaires de titres isolés ou qui ne possèdent pas ce nombre auront à faire leur affaire personnelle du groupement, et éventuellement de l'achat ou de la vente du nombre d'actions nécessaires.

La Société a la faculté d'exiger le rachat, dans les conditions prévues à l'article L. 228-35-10 du Code de commerce, soit de la totalité de ses propres actions à dividende prioritaire sans droit de vote, soit de certaines catégories d'entre elles, chaque catégorie étant déterminée par la date de son émission.

ARTICLE 13 - INDIVISIBILITE DES ACTIONS - NUE PROPRIETE - USUFRUIT

Les actions sont indivisibles à l'égard de la Société.

Les propriétaires indivis d'actions sont représentés aux assemblées générales d'actionnaires par un seul d'entre eux, considéré comme seul propriétaire, ou par un mandataire unique. En cas de désaccord, le mandataire unique peut être désigné en justice à la demande du copropriétaire le plus diligent.

Sauf convention contraire notifiée à la Société, le droit de vote appartient à l'usufruitier dans les assemblées générales ordinaires et au nu-propriétaire dans les assemblées générales extraordinaires.

Le droit de l'actionnaire d'obtenir communication des documents sociaux ou de les consulter peut également être exercé par chacun des propriétaires indivis d'actions, par l'usufruitier et le nu-propriétaire d'actions.

21.7.4 Assemblées générales d'actionnaires (articles 19 à 27)

ARTICLE 19 - ASSEMBLEE GENERALE

Les décisions collectives des actionnaires sont prises en assemblées générales qualifiées d'ordinaires, d'extraordinaires ou de spéciales selon la nature des décisions qu'elles sont appelées à prendre.

Les délibérations des assemblées générales obligent tous les actionnaires, même absents, dissidents ou incapables.

ARTICLE 20 - CONVOCATION ET LIEU DE REUNION DES ASSEMBLEES GENERALES

Les assemblées générales sont convoquées soit par le Conseil d'administration ou, à défaut par les Commissaires aux Comptes, soit par un mandataire désigné en justice dans les conditions prévues par la loi.

Les réunions ont lieu au siège social ou en tout autre endroit indiqué dans la convocation.

Les assemblées générales peuvent être organisées par des moyens de visioconférence dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi et son décret d'application. Elles peuvent aussi être organisées par des moyens de télécommunication permettant l'identification des actionnaires et leur participation effective et, ce, dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi et son décret d'application.

La convocation est faite conformément aux dispositions légales et réglementaires applicables.

Lorsque l'assemblée n'a pu délibérer faute de réunir le quorum requis, la deuxième assemblée et, le cas échéant, la deuxième assemblée prorogée sont convoquées conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur.

ARTICLE 21 - ORDRE DU JOUR

L'ordre du jour des assemblées est arrêté par l'auteur de la convocation.

Un ou plusieurs actionnaires, représentant au moins la quotité du capital social requise et agissant dans les conditions et délais fixés par la loi, ont la faculté de requérir, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, l'inscription à l'ordre du jour de l'assemblée de projets de résolutions.

Le comité d'entreprise peut également requérir l'inscription de projets de résolutions à l'ordre du jour des assemblées.

L'assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas à l'ordre du jour. Elle peut cependant, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs membres du Conseil d'administration et procéder à leur remplacement.

ARTICLE 22 - ACCES AUX ASSEMBLEES - POUVOIRS

1. Tout actionnaire, quel que soit le nombre d'actions qu'il possède dès lors que ses titres sont libérés des versements exigibles, a le droit d'assister et de participer aux assemblées générales.

2. A défaut d'assister personnellement à cette assemblée, les actionnaires peuvent se faire représenter aux assemblées générales dans les conditions et selon les formes prévues par les dispositions légales et réglementaires applicables.

3. Le droit d'assister, de participer et/ou de se faire représenter aux assemblées générales est subordonné à la justification par l'actionnaire de sa qualité d'actionnaire de la Société dans les conditions, délais et selon les formes prévus par les dispositions légales et réglementaires applicables.

4. Deux membres du comité d'entreprise, désignés par le comité dans les conditions fixées par la loi, peuvent assister aux assemblées générales. Ils doivent, à leur demande, être entendus lors de toutes les délibérations requérant l'unanimité des actionnaires.

ARTICLE 23 - FEUILLE DE PRESENCE - BUREAU - PROCES-VERBAUX

Les assemblées générales sont présidées par le Président du Conseil d'administration ou, en son absence, par un membre du Conseil d'administration spécialement délégué à cet effet par le Conseil. A défaut,

L'Assemblée désigne elle-même son Président. En cas de convocation par les commissaires aux comptes ou par un mandataire de justice, l'assemblée est présidée par celui ou l'un de ceux qui l'ont convoquée.

Les fonctions de scrutateurs sont remplies par les deux actionnaires, présents et acceptants, qui disposent, tant par eux-mêmes que comme mandataires, du plus grand nombre de voix.

Le Président de l'Assemblée et les scrutateurs constituent ensemble le Bureau de l'Assemblée. Le Bureau ainsi composé désigne ensuite un secrétaire qui peut être choisi en dehors des actionnaires.

Il est tenu une feuille de présence dans les conditions prévues par la loi.

Les procès-verbaux sont dressés et les copies ou extraits des délibérations sont délivrés et certifiés par le Président du Conseil d'administration, par un membre du Conseil d'administration ou par le secrétaire de l'Assemblée.

ARTICLE 24 - ASSEMBLEE GENERALE ORDINAIRE

Elle est réunie au moins une fois par an, dans les délais légaux et réglementaires en vigueur, pour statuer sur les comptes de l'exercice écoulé.

Elle ne délibère valablement que si les actionnaires présents, représentés ou ayant voté par correspondance possèdent au moins, sur première convocation, le cinquième des actions ayant le droit de vote. Sur deuxième convocation, aucun quorum n'est requis.

Elle statue à la majorité des voix dont disposent les actionnaires présents ou représentés, y compris les actionnaires ayant voté par correspondance.

ARTICLE 25 - ASSEMBLEE GENERALE EXTRAORDINAIRE

L'Assemblée Générale Extraordinaire ne délibère valablement que si les actionnaires présents, représentés ou ayant voté par correspondance possèdent au moins, sur première convocation, le quart et, sur deuxième convocation, le cinquième des actions ayant le droit de vote. A défaut de ce dernier quorum, la deuxième assemblée peut être prorogée à une date postérieure de deux mois au plus à celle à laquelle elle avait été convoquée ; pour cette assemblée prorogée, le quorum du cinquième est à nouveau exigé.

Elle statue à la majorité des deux tiers des voix dont disposent les actionnaires présents ou représentés, y compris les actionnaires ayant voté par correspondance.

ARTICLE 26 - ASSEMBLEES SPECIALES

S'il existe plusieurs catégories d'actions, aucune modification ne peut être faite aux droits des actions d'une de ces catégories, sans vote conforme d'une Assemblée Générale Extraordinaire ouverte à tous les actionnaires et, en outre, sans vote également conforme d'une Assemblée Spéciale ouverte aux seuls propriétaires des actions de la catégorie intéressée.

Les Assemblées Spéciales ne délibèrent valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins, sur première convocation, un tiers et, sur deuxième convocation, le cinquième des actions de la catégorie concernée.

A défaut de ce quorum, la deuxième assemblée peut être prorogée à une date postérieure de deux mois au plus à celle à laquelle elle avait été convoquée, et il est toujours nécessaire que le quorum du cinquième soit atteint.

Pour le reste elles sont convoquées et délibèrent dans les mêmes conditions que les Assemblées Générales Extraordinaires sous réserve des dispositions particulières applicables aux Assemblées de titulaires d'actions à dividende prioritaire sans droit de vote.

ARTICLE 27 - DROIT DE COMMUNICATION DES ACTIONNAIRES

Tout actionnaire a le droit d'obtenir communication des documents nécessaires pour lui permettre de statuer en toute connaissance de cause sur la gestion et la marche de la Société.

La nature de ces documents et les conditions de leur envoi ou mise à disposition sont déterminées par la loi et les règlements en vigueur.

21.7.5 Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société qui pourraient avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.

Néant.

21.7.6 Modification du capital (article 8)

ARTICLE 8 - MODIFICATIONS DU CAPITAL SOCIAL

Le capital social peut être augmenté, réduit ou amorti par tous procédés et selon toutes modalités prévues par la loi et la réglementation applicable aux sociétés commerciales.

Le droit à l'attribution d'actions nouvelles, à la suite de l'incorporation au capital de réserves, bénéfices ou primes d'émission appartient au nu-propriétaire, sous réserve des droits de l'usufruitier.

22 Contrats importants

Néant.

23 Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts

Néant.

24 Documents accessibles au public

Pendant la durée de validité du présent Document d'information, les documents suivants (ou copie de ces documents) peuvent être consultés, sur support physique, au siège social de la Société : 199 rue Hélène Boucher, 34170 Castelnau-le-Lez.

- L'acte constitutif et les statuts de la Société ;
- Tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de la Société, dont une partie est incluse ou visée dans le présent Document d'information ;
- Les informations financières historiques de la Société pour chacun des trois exercices précédant la publication du présent Document d'information.

L'information réglementée au sens du règlement général de l'AMF sera disponible sur le site Internet de la société (www.nflbiosciences.com) ainsi que sur le site d'Euronext (www.euronext.com).

25 Informations sur les participations

Il est renvoyé sur ce point au paragraphe 7.2 « Filiales et Participations » du présent Document d'information qui précise que la Société ne détient aucune filiale ni aucune autre participation.

DEUXIEME PARTIE : NOTE D'OPERATION

Résumé

Section 1 – Introduction

1.1 Identification des valeurs mobilières offertes

Libellé pour les actions : ALNFL

Code ISIN pour les actions : FR0014003XT0

1.2 Identité et coordonnées de l'Émetteur, y compris son identifiant d'entité juridique (LEI)

Dénomination sociale et nom commercial : NFL Biosciences

Lieu et numéro d'immatriculation : 494 700 321 RCS Montpellier

Code LEI : 9695006VJWNTN4UNHA27

1.3 Identité et coordonnées de l'autorité compétente qui a revu le Document d'information

Euronext – 14, place des Reflets | 92054 | Paris La Défense Cedex | France

1.4 Avertissement au lecteur

Ce résumé doit être lu comme une introduction à la note d'opération (la « **Note d'Opération** »). Toute décision d'investir dans les valeurs mobilières concernées doit être fondée sur un examen de l'intégralité du Document d'information et de la Note d'Opération par l'investisseur. L'investisseur peut perdre tout ou partie du capital investi dans le cas d'une baisse du cours des actions de la Société. Si une action concernant l'information contenue dans le Document d'information ou la Note d'Opération est intentée devant un tribunal, l'investisseur plaignant peut, selon le droit national, avoir à supporter les frais de traduction du Document d'information et de la Note d'Opération avant le début de la procédure judiciaire. Une responsabilité civile n'incombe aux personnes qui ont présenté le résumé, y compris sa traduction, que pour autant que le contenu du résumé soit trompeur, inexact ou incohérent, lu en combinaison avec les autres parties du Document d'information et de la Note d'Opération ou qu'il ne fournisse pas, lu en combinaison avec les autres parties du Document d'information et de la Note d'Opération, les informations clés permettant d'aider les investisseurs lorsqu'ils envisagent d'investir dans ces valeurs mobilières.

Section 2 – Informations clés sur l'émetteur

2.1 Qui est l'émetteur des valeurs mobilières ?

Dénomination sociale : NFL Biosciences

Siège social : 199 rue Hélène Boucher ; 34170 Castelnau-le-Lez ; France

Forme juridique : Société anonyme à conseil d'administration

Droit applicable : Droit français

Pays d'origine : France

RCS : 494 700 321 RCS Montpellier

LEI : 9695006VJWNTN4UNHA27

Principales activités :

NFL Biosciences est une société de biotechnologie fondée en 2006 spécialisée dans le développement pharmaceutique de candidats médicaments botaniques ou de molécules d'origine naturelle, pour le traitement des dépendances, addictions et maladies neurologiques. Un produit est actuellement en phase de développement, NFL-101, candidat médicament en Phase II/III dans le traitement de l'addiction au tabac.

Le projet de développement d'un produit similaire dans son format, mais pour une indication différente, est en cours de mise en place, NFL-201, futur candidat médicament dans le traitement de la dépendance au cannabis.

Des dossiers sont en évaluation pour prise de licence d'autres candidats médicaments, à fort service médical rendu, dont le risque technologique est réduit et le dont l'enregistrement peut être accéléré. En particulier, un médicament botanique pour le traitement de l'alcoolisme, déjà évalué en Phase II, est en évaluation.

Actionnariat à la date de la présente Note d'Opération :

Noms	Nbre d'actions non diluées	% du capital	Nbre d'actions diluées	% du capital potentiel
Joël Besse	979 690	24,99%	1 229 690	20,35%
Société Emma 1	333 330	8,51%	333 330	5,52%
François Mereau	333 190	8,50%	458 190	7,58%
Bruno Lafont	330 790	8,44%	1 080 790	17,88%
Chantal Mereau	319 860	8,16%	319 860	5,29%
Famille Nicolas	275 320	7,03%	275 320	4,56%
GB Holding	76 550	1,95%	1 076 550	17,81%
Autres actionnaires	1 270 040	32,41%	1 270 040	21,01%
Total	3 918 770	100,00%	6 043 770	100,00%

Identité des principaux dirigeants : Monsieur Joël Besse, Président du Conseil d'Administration, Monsieur Ignacio Faus, Directeur Général et Monsieur Bruno Lafont, Directeur Général Délégué.

Identité des contrôleurs légaux :

IFEC SA, 82 bis Rue de PARIS, 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT

2.2 Quelles sont les informations financières clés concernant l'émetteur ?

Informations financières sélectionnées des comptes audités

En €	2020 12 mois	2019 12 mois
Produits d'exploitation	3	17
<i>dont Chiffre d'affaires net</i>	-	-
<i>dont Autres produits</i>	3	17
Charges d'exploitation	318 031	347 312
<i>Achats de matières et autres approvisionnements</i>	7 844	10 043
<i>Autres achats et charges externes</i>	161 513	243 829
<i>Impôts, taxes et versements assimilés</i>	984	176
<i>Salaires et traitements</i>	74 098	37 902
<i>Charges sociales du personnel</i>	31 283	11 588
<i>Dotations aux amortissements sur immobilisations</i>	41 957	43 688
<i>Autres charges</i>	352	86
Résultat d'exploitation	-318 028	-347 296
Produits financiers	-	-
Charges financières	-	-376
Produits exceptionnels	4 984	-
Impôts sur les sociétés	51 544	79 711
Résultat net	-261 500	-267 961

En €	31/12/2020	31/12/2019	31/12/2018
Actif Immobilisé	108 946	118 755	154 539
<i>Immobilisations incorporelles</i>	108 946	118 728	154 073
<i>Immobilisations corporelles</i>	-	27	466
Actif circulant	467 692	348 236	111 343
<i>Créances clients et comptes rattachés</i>	-	-	-
<i>Autres créances</i>	156 160	123 303	41 392
<i>Trésorerie</i>	310 201	224 933	69 951

<i>Charges constatées d'avance</i>	1 331	-	-
Total Actif	576 638	466 991	265 881

En €	31/12/2020	31/12/2019	31/12/2018
Capitaux propres	150 025	411 525	77 092
<i>Capital Social</i>	391 877	391 877	192 329
<i>Primes liées au capital</i>	1 852 422	1 852 422	1 449 576
<i>Réserves</i>	-1 832 774	-1 564 813	-1 467 902
<i>Résultat</i>	-261 500	-267 961	-96 911
Autres fonds propres	252 000	-	117 500
<i>Avances conditionnées</i>	252 000	-	117 500
Dettes	174 613	55 465	71 289
<i>Dettes financières</i>	85 000	-	50 000
<i>Dettes fournisseurs et comptes rattachés</i>	45 528	32 736	20 237
<i>Dettes fiscales et sociales</i>	39 169	12 324	1 052
<i>Autres dettes</i>	4 916	10 405	-
Total du Passif	576 638	466 991	265 881

Réserves dans le rapport d'audit ayant trait aux informations financières historiques : néant.

Prévisions ou estimations du bénéfice : La Société n'entend pas faire d'estimations ou de prévisions du bénéfice.

2.3 Quels sont les risques spécifiques à l'émetteur ?

La liste des principaux facteurs de risques propres à la Société et à son secteur d'activité sont présentés ci-dessous. Le détail de cette liste est présenté au sein de la partie 4 du présent Document d'information :

- Risque de liquidité
- Risque de dépendance vis-à-vis des programmes en développement
- Risques liés au développement par la Société de produits nécessitant des études coûteuses et très réglementées, dont le nombre, les délais de réalisation et l'issue sont incertains et qui constituent des préalables à toute autorisation de mise sur le marché (AMM)
- Risques liés aux approches thérapeutiques retenues par la Société
- Risques liés à la recherche et à la conclusion d'accords de collaboration ou de licence pour le développement et la commercialisation de ses candidats médicaments
- Risques liés aux pertes historiques et aux pertes prévisionnelles
- Risques liés à l'environnement concurrentiel
- Risques liés à une protection incertaine des brevets et autres droits de propriété intellectuelle
- Risques d'espionnage industriel / attaques informatiques.
- Risques liés à l'absence de réussite commerciale des produits.
- Risques liés à la crise sanitaire et économique générée par le Covid-19.
- Risques liés à la dépendance vis-à-vis d'hommes clés
- Risques de défaut de sous-traitance (et notamment ceux liés à l'externalisation des études cliniques et de la fabrication des produits)
- Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité en particulier en matière de responsabilité du fait des produits.
- Risques de pénurie de matières premières et des matières clés nécessaires à ses activités
- Risques liés à l'environnement réglementaire
- Risques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)
- Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments

- Risques liés à la nécessité de conserver, d'attirer et de retenir le personnel clé et les conseillers scientifiques
- Risque de taux
- Engagements hors bilan
- Risque pays
- Risque sur actions
- Risque de dilution
- Risques liés à l'accès aux subventions publiques et au crédit d'impôt recherche
- Risques liés aux financements supplémentaires incertains

Section 3 - Informations clés sur les valeurs mobilières

3.1 NATURE, CATEGORIE ET DATE DE JOUISSANCE DES ACTIONS OFFERTES ET ADMISES A LA NEGOCIATION

Nature et nombre des titres dont l'inscription aux négociations est demandée

L'ensemble des actions ordinaires composant le capital social, soit 3 918 770 actions ordinaires de trois centimes d'euro (0,03 €) de valeur nominale chacune, intégralement souscrites et entièrement libérées et de même catégorie (les « **Actions Existantes** ») ;

Un maximum de 1 315 032 Actions Nouvelles, pouvant être porté à un nombre maximum de 1 512 286 Actions Nouvelles (en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension), augmenté le cas échéant d'un nombre maximum de 226 842 Actions Nouvelles Supplémentaires (en cas d'exercice de l'Option de Surallocation).

Etant entendu que le montant brut maximal de l'Offre ne doit pas excéder 8 000 000 €.

Les Actions Nouvelles et Actions Existantes sont des actions ordinaires de la Société, toutes de même catégorie.

Monnaie, dénomination, valeur nominale et nombre d'Actions Nouvelles susceptibles d'être émises

Devise d'émission : euro

Libellé pour les actions : NFL Biosciences

Valeur nominale : 0,03 euros

Nombre maximum d'Actions Nouvelles susceptibles d'être émises dans le cadre de l'Offre : 1 315 032 Actions Nouvelles

Droits attachés aux Actions Nouvelles : Les Actions Nouvelles seront, dès leur création, soumises à toutes les stipulations des statuts de la Société. En l'état actuel de la législation française et des statuts de la Société, les principaux droits attachés aux actions nouvelles sont les suivants : (i) droit à dividendes, étant précisé que les Actions Nouvelles porteront jouissance courante et donneront droit, à compter de leur émission, à toutes les distributions décidées par la Société à compter de cette date (ii) droit de vote, (iii) droit préférentiel de souscription, (iv) droit de participation à tout excédent en cas de liquidation et (v) droit d'information des actionnaires.

Rang relatif des Actions Nouvelles dans la structure du capital de l'émetteur en cas d'insolvabilité : sans objet.

Restrictions à la libre négociabilité des Actions Nouvelles : Aucune

Politique en matière de dividendes : Depuis sa création, la Société n'a pas distribué de dividende. Compte tenu du stade de développement de la Société, il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court terme.

3.2 Où les valeurs mobilières sont-elles négociées ?

Les Actions Existantes et les Actions Nouvelles de la Société feront l'objet d'une demande d'admission aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris. Elles seront admises aux négociations sur ce marché à compter du 5 juillet 2021 selon le calendrier indicatif.

3.3 Les valeurs mobilières font-elles l'objet d'une garantie ?

La présente émission ne fait pas l'objet d'une garantie de bonne fin au sens de l'article L. 225-145 du

code de commerce.

3.4 Quels sont les principaux risques spécifiques aux valeurs mobilières ?

Les principaux risques spécifiques aux valeurs mobilières émises par la Société sont les suivants :

Nature du risque	Degré de criticité du risque net
Risques liés à la première cotation des actions	Elevé
Risques liés à la volatilité du cours des actions	Elevé
Risques liés à la cession d'un nombre important d'actions	Faible
Risques liés à l'insuffisance des souscriptions	Moyen
Risques liés à l'absence de politique de versement de dividendes	Elevé
Risques liés à l'émission future d'instruments d'intéressement du personnel	Moyen

Pour plus de détails sur la nature de ces risques, se référer au chapitre 1 de la présente Note d'Opération.

Section 4 – Informations clés sur l'offre au public de valeurs mobilières et/ou l'admission à la négociation sur un marché

4.1 A quelles conditions et selon quel calendrier puis-je souscrire à l'Offre au public de valeurs mobilière?

Structure de l'émission des Actions Nouvelles

L'Offre (telle que définie ci-dessous) s'effectuera par la mise sur le marché d'un nombre maximum de 1 315 032 Actions Nouvelles en format central, pouvant être porté à un nombre maximum de 1 512 286 Actions Nouvelles (en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension), augmenté le cas échéant d'un nombre maximum de 226 842 Actions Nouvelles Supplémentaires (en cas d'exercice de l'Option de Surallocation).

Etant entendu que le montant brut maximal de l'Offre ne doit pas excéder 8 000 000 €.

Il est prévu que la diffusion des Actions Nouvelles soit réalisée dans le cadre d'une offre globale (l'« **Offre** »), comprenant :

- une offre au public en France réalisée sous la forme d'une offre à prix ouvert, principalement destinée aux personnes physiques (l'« **Offre à Prix Ouvert** » ou « **OPO** ») ;
- un placement global en France principalement destiné aux investisseurs institutionnels (le « **Placement Global** »).

La répartition des Actions Offertes entre le Placement Global, d'une part, et l'OPO, d'autre part, sera effectuée en fonction de la nature et de l'importance de la demande.

Si la demande exprimée dans le cadre de l'OPO le permet, le nombre d'actions offertes (les « **Actions Offertes** ») en réponse aux ordres émis dans le cadre de l'OPO sera au moins égal à 10% du nombre d'actions dans le cadre de l'Offre.

Prix de souscription

Le Prix de l'Offre pourrait se situer dans une fourchette comprise entre 3,40 euros et 4,60 euros par action (la « **Fourchette Indicative du Prix de l'Offre** »), fourchette arrêtée par le Conseil d'Administration lors de sa réunion en date du 14 juin 2021, au vu des conditions de marché prévalant à la date de sa décision. Cette Fourchette Indicative du Prix de l'Offre pourra être modifiée à tout moment jusqu'au (et y compris le) jour prévu pour la clôture de l'Offre dans les conditions prévues au sein de la Note d'Opération.

Modalités de souscription

L'OPO et le Placement Global débiteront le 16 juin 2021 et prendront fin, pour l'OPO, le 29 juin 2021

à 17 heures (heure de Paris) pour les souscriptions aux guichets et à 20 heures (heure de Paris) pour les souscriptions par Internet et le 30 juin 2021 à 12 heures pour le Placement Global. Merci de bien vouloir se référer au paragraphe 4.1 de la présente Note d'Opération pour plus de détails sur les modalités de souscription.

Il est prévu que le règlement-livraison de l'Offre intervienne le 02 juillet 2021, selon le calendrier indicatif.

Révocation des ordres

L'Offre sera réalisée sous réserve de l'émission du certificat du dépositaire des fonds constatant la souscription des Actions Nouvelles. L'Offre pourra être annulée par la Société à la date de règlement-livraison si le certificat du dépositaire des fonds n'était pas émis.

En cas de non émission du certificat du dépositaire, cette information fera l'objet d'un communiqué de presse diffusé par la Société et d'un avis diffusé par Euronext Paris. Dans ce cas, les ordres de souscription seraient rétroactivement annulés et les Actions Offertes ne seront pas admises aux négociations sur le marché d'Euronext Growth Paris.

Si le montant des souscriptions n'atteignait pas un minimum de 75% de l'augmentation de capital envisagée dans le cadre de l'Offre, soit la souscription d'un minimum de 986 274 Actions Nouvelles représentant un montant d'environ 3,4 millions d'euros (sur la base de la borne inférieure de la Fourchette Indicative du Prix de l'Offre, soit 3,40 euros par action), l'Offre serait annulée et les ordres de souscription seraient caducs.

Clause d'Extension

En fonction de la demande, la Société pourra, en accord avec le Chef de File – Teneur de Livre, décider d'augmenter le nombre d'Actions Nouvelles d'un maximum de 15%, soit un maximum de 197 254 actions supplémentaires, au Prix de l'Offre (tel que ce terme est défini au paragraphe 4.3.1 de la présente Note d'Opération).

La décision d'exercer la Clause d'Extension sera prise au moment de la fixation du Prix de l'Offre par le Conseil d'administration, prévu le 30 juin 2021 et sera mentionnée dans le communiqué de la Société et l'avis d'Euronext annonçant le résultat de l'Offre.

Jouissance des Actions Nouvelles

Les Actions Nouvelles porteront jouissance courante.

Droit préférentiel de souscription

L'augmentation de capital réalisée dans le cadre de l'Offre sera réalisée avec suppression du droit préférentiel de souscription.

Restrictions applicables à l'Offre

La diffusion du Document d'information et de la Note d'Opération, la vente et la souscription des Actions Nouvelles peuvent, dans certains pays, y compris les États-Unis d'Amérique, faire l'objet d'une réglementation spécifique. Les personnes en possession de tout document relatifs à l'Offre doivent s'informer des éventuelles restrictions découlant de la réglementation locale et s'y conformer.

Admission à la négociation sur un système multilatéral de négociation organisée:

Il est prévu que les Actions Nouvelles émises dans le cadre de l'Offre soient admises aux négociations sur Euronext Growth Paris à compter du 05 juillet 2021, selon le calendrier indicatif.

Pays dans lesquels l'Offre sera ouverte : l'Offre sera ouverte au public en France.

Principales dates du calendrier indicatif :

• Décision du comité d'admission d'EURONEXT	15 juin 2021
• Diffusion du communiqué annonçant l'Offre	16 juin 2021
• Ouverture de l'Offre au public et du Placement Global	16 juin 2021
• Clôture de l'Offre au public	29 juin 2021
• Clôture du Placement Global	30 juin 2021
• Pricing & Allocation	30 juin 2021
• Règlement livraison	02 juillet 2021
• Admission des actions à la cote d'Euronext Growth	05 juillet 2021

Montant et pourcentage de dilution résultant immédiatement de l'Émission :

Sur la base du nombre total d'actions composant le capital de la Société à la date de la Note d'Opération, l'effet dilutif de l'Offre pour les actionnaires de la Société s'établirait comme suit :

Participation de l'actionnaire (en %)		
	Base non diluée	Base diluée*
Avant émission des Actions Nouvelles émises dans le cadre de l'Offre	1,00	0,65
Après émission de 1 315 032 Actions Nouvelles émises dans le cadre de l'Offre	0,75	0,53
Après émission de 986 274 Actions Nouvelles émises de l'Offre en cas de réduction à 75%	0,80	0,56

* : à la date de la présente Note d'Opération, il existe 100 000 BSPCE et 112 500 BSA donnant chacun droit à 10 actions.

Estimation des dépenses totales : Les dépenses liées à l'Offre (rémunération des intermédiaires financiers et frais juridiques et administratifs) à la charge de la Société sont estimées à 500 000 euros.

Dépenses facturées à l'investisseur par la Société : Non applicable

4.2 Pourquoi l'Offre est-elle réalisée ?

Utilisation et montant estimé net du produit

L'émission des Actions Nouvelles dans le cadre de l'inscription de la totalité des actions de la Société aux négociations sur le marché d'Euronext Growth Paris est destinée à fournir à la Société des moyens supplémentaires pour financer son activité et son développement.

Le produit net des fonds levés dans le cadre de l'émission des Actions Nouvelles (4,76 millions d'euros sur la base de la borne centrale de la Fourchette Indicative du Prix de l'Offre) permettra à la Société de poursuivre les objectifs suivants :

- Développement NFL-101
- Développement préclinique de NFL 201 et NFL 301
- Frais de personnel y compris recrutement des talents supplémentaires pour densifier la structure et renforcer l'organisation
- Frais généraux

Sur la base de la borne centrale de la Fourchette Indicative du Prix de l'Offre, le produit brut de l'émission est estimé à environ 5,3 millions d'euros en format central, susceptible d'être porté à un maximum d'environ 6,0 millions d'euros en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension et d'être porté à un minimum d'environ 3,9 millions d'euros en cas de limitation de l'Offre à 75% du montant de l'augmentation de capital envisagée.

Intentions de souscription

L'Offre fait l'objet d'engagements de souscription pour un montant total de 2,46 M€ représentant 46,84% de l'Offre d'Actions Nouvelles (en format central). Ces engagements de souscription, qui seront alloués prioritairement, se décomposent comme suit :

- 803 K€ d'engagements de souscription reçus de la part des actionnaires historiques de la Société, personnes physiques, dont 525 K€ par ses Managers (Ignacio Faus, Bruno Lafont et Joël Besse)
- 561 K€ d'engagements de souscription reçus de la part d'autres investisseurs personnes physiques
- 1 100 K€ d'engagements de souscription reçus de la part d'institutionnels et de fonds d'investissements européens, dont 800 K€ par Nyenburgh Partners.

En outre, l'offre fait l'objet d'engagements de garantie pour un montant total de 2,07 M€ représentant 39,35% de l'Offre d'Actions Nouvelles (en format central), qui seront alloués uniquement si dans le cadre de l'Offre, un minimum de 986 274 Actions Nouvelles n'était pas souscrit, représentant un minimum de 75% de l'augmentation de capital initiale envisagée.

Engagement de conservation :

Des engagements de conservation des actions de la Société ont été signés par un quota d'actionnaires représentant 100% des actions et des droits de vote de la Société. Lesdits actionnaires s'engagent à conserver les actions qu'ils détiennent à concurrence de :

- 100% desdites actions pendant une période de 6 mois à compter de l'admission des titres de la Société à la cote du marché Euronext Growth d'Euronext Paris, et
- 50% pendant une période de 6 mois débutant à l'expiration de la première période de 6 mois.

4.3 Qui est l'offreur et/ou la personne qui sollicite l'admission à la négociation ?

NFL Biosciences

1. FACTEURS DE RISQUES LIES A L'OFFRE

En complément des facteurs de risques décrits au chapitre 4 « Facteurs de risques » Du Document d'information, l'investisseur est invité à tenir compte des facteurs de risques suivants et des autres informations contenues dans la présente Note d'Opération avant de décider d'investir dans les actions de la Société. Un investissement dans les actions de la Société implique des risques. Les risques significatifs que la Société a identifiés à la date de la présente Note d'Opération sont décrits dans sa première partie telle que complétée par les informations ci-dessous.

Si l'un des risques suivants ou l'un des risques décrits dans la présente section ou dans la première partie de la présente Note d'Opération venait à se concrétiser, les activités, la situation financière, les résultats ou les perspectives de la Société pourraient en souffrir. Dans une telle éventualité, le cours des actions de la Société et des valeurs mobilières émises par elle pourrait baisser et l'investisseur pourrait perdre une partie ou la totalité des sommes qu'il aurait investies dans les actions de la Société. D'autres risques et incertitudes non connus de la Société à la date de la Note d'Opération ou qu'elle juge aujourd'hui non significatifs pourraient exister et survenir et également perturber ou avoir un effet défavorable sur les activités, la situation financière, les résultats, les perspectives de la Société ou sur le cours des actions de la Société.

Il est précisé qu'en application des dispositions des articles L.411-2 du Code monétaire et financier et 211-2 du règlement général de l'Autorité des Marchés Financiers (AMF), la présente admission sur le marché Euronext Growth Paris et l'émission des Actions Nouvelles ne donneront pas lieu à un Prospectus visé par l'AMF, cette dernière représentant un total d'offre inférieur à 8 000 000 €, étant précisé qu'aucune offre similaire n'a été faite par la Société au cours des douze derniers mois.

Sont présentés dans ce chapitre les seuls risques spécifiques aux actions de la Société, et qui sont importants pour la prise d'une décision d'investissement en connaissance de cause.

Pour chacun des risques exposés ci-dessous, la Société a procédé comme suit :

- présentation du risque brut, tel qu'il existe dans le cadre de l'activité de la Société ;
- présentation des mesures mises en œuvre par la Société aux fins de gestion dudit risque.

L'application de ces mesures au risque brut permet à la Société d'analyser un risque net. La Société a évalué le degré de criticité du risque net, lequel repose sur l'analyse conjointe de deux critères : (i) la probabilité de voir se réaliser le risque et (ii) l'ampleur estimée de son impact négatif.

Le degré de criticité de chaque risque est exposé ci-après, selon l'échelle qualitative suivante :

- faible ;
- moyen ;
- élevé.

Tableau synthétique :

Nature du risque	Degré de criticité du risque net
Risques liés à la première cotation des actions	Elevé
Risques liés à la volatilité du cours des actions	Elevé
Risques liés à la cession d'un nombre important d'actions	Moyen
Risques liés à l'insuffisance des souscriptions	Moyen
Risques liés à l'absence de politique de versement de dividendes	Elevé
Risques liés à l'émission future d'instruments d'intéressement du personnel	Moyen

1.1. Les actions de la société n'ont jamais été négociées sur le marché financier et sont soumises aux fluctuations de marché

Les actions de la Société, jusqu'à leur inscription aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris, n'auront fait l'objet d'aucune cotation sur un marché réglementé ou organisé, en France ou à l'étranger. Le Prix de l'Offre ne présage pas des performances du prix de marché des actions de la Société à la suite de leur inscription aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris. Le cours qui s'établira postérieurement à l'inscription des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris est susceptible de varier significativement par rapport au Prix de l'Offre. Bien que la Société ait demandé l'inscription de ses actions aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris, il n'est pas possible de garantir l'existence d'un marché liquide pour ses actions ni qu'un tel marché, s'il se développe, perdurera. Si un marché liquide pour les actions de la Société ne se développe pas, le prix de marché de ses actions et la capacité des investisseurs à négocier leurs actions dans des conditions qu'ils pourraient juger satisfaisantes pourraient en être affectés.

La Société estime que le degré de criticité de ce risque net est élevé, étant considéré que :

- l'admission des actions de la Société sur le marché Euronext Growth Paris ne garantit pas la liquidité du marché des actions de la Société ;
- la réalisation des événements décrits dans la présente section pourrait avoir un impact négatif élevé sur les actions de la Société (impact sur le prix de marché des actions de la Société).

1.2. Le cours des actions de la société est susceptible d'être affecté par une volatilité importante

Le prix de marché des actions de la Société pourrait être affecté de manière significative par de nombreux facteurs ayant un impact sur la Société, ses concurrents, ou les conditions économiques générales et les secteurs que son activité adresse. Le prix de marché des actions de la Société pourrait notamment fluctuer de manière sensible en réaction à des événements tels que :

- des variations des résultats financiers, des prévisions ou des perspectives de la Société ou de ceux de ses concurrents d'une période à l'autre ;
- des annonces de concurrents ou d'autres sociétés ayant des activités similaires et/ou des annonces concernant les marchés de la Société, y compris celles portant sur la performance financière et opérationnelle des sociétés concurrentes ou leurs perspectives ou des annonces des secteurs d'activité de la Société portant sur des questions les affectant ;
- des évolutions défavorables de l'environnement réglementaire applicable dans les pays ou les marchés propres au secteur d'activité de la Société ou à la Société elle-même ;
- des annonces portant sur des modifications de l'actionnariat de la Société ;
- des annonces portant sur des modifications de l'équipe dirigeante ;
- des annonces portant sur le périmètre des actifs de la Société (acquisitions, cession, etc.) ; et
- tout autre événement significatif affectant la Société ou le marché dans lequel elle évolue.

Par ailleurs, les marchés boursiers connaissent d'importantes fluctuations qui ne sont pas toujours en rapport avec les résultats et les perspectives des sociétés dont les actions y sont négociées. De telles

fluctuations de marché ainsi que la conjoncture économique pourraient donc également affecter de manière significative le prix de marché des actions de la Société.

La Société estime que le degré de criticité de ce risque net est élevé, étant considéré que :

- la fluctuation du prix de marché des actions de la Société dépend en partie de circonstances extérieures sur lesquelles la Société ne peut intervenir ;
- la réalisation des évènements décrits dans la présente section pourrait avoir un impact négatif élevé sur les actions de la Société (évolution à la baisse du prix de marché des actions de la Société).

1.3. La cession d'un nombre important d'actions de la société pourrait avoir un impact significatif sur le cours de bourse des actions de la société

La décision d'un actionnaire de la Société détenant un nombre important d'actions, de céder tout ou partie de sa participation sur le marché, ou la perception qu'une telle cession est imminente, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur le marché Euronext Growth Paris.

La Société estime que le degré de criticité de ce risque net est moyen, étant considéré qu'aucun actionnaire ne détient plus de 20,35% du capital et des droits de vote de la Société avant le lancement de l'Offre (après conversion des BSA / BSPCE). Par ailleurs, un engagement de conservation (lock-up) a été signé par la majorité des actionnaires historiques détenant conjointement 100% du capital et des droits de vote avant le lancement de l'Offre.

Cet engagement de conservation confirme que l'actionnaire s'engage de manière irrévocable à conserver, et à ne pas céder de quelque manière que ce soit, les actions de la Société qu'il détient, à concurrence de :

- 100% desdites actions pendant une période de 6 mois à compter de l'admission des titres de la Société à la cote du marché Euronext Growth d'Euronext Paris, et
- 50% pendant une période de 6 mois débutant à l'expiration de la première période de 6 mois.

1.4. Risques liés à l'insuffisance des souscriptions et à l'annulation de l'Offre

L'Offre ne fera pas l'objet d'une garantie de bonne fin au sens de l'article L. 225-145 du Code de commerce. Le début des négociations des actions de la Société n'interviendra donc qu'à l'issue des opérations de règlement-livraison et après délivrance du certificat du dépositaire.

En cas d'insuffisance de la demande, l'augmentation de capital envisagée dans le cadre de l'Offre (telle que définie au paragraphe 4.1.3.1 de la deuxième partie de la présente Note d'Opération) pourrait être limitée aux souscriptions reçues dès lors que celles-ci atteindraient 75% du montant de l'émission initialement prévue, ce qui ne remettrait pas en cause la réalisation des objectifs de la Société.

L'Offre fait l'objet d'engagements de souscription pour un montant total de 2,46 M€ représentant 46,84% de l'Offre d'Actions Nouvelles (en format central). Ces engagements de souscription, qui seront alloués prioritairement, se décomposent comme suit :

- 803 K€ d'engagements de souscription reçus de la part des actionnaires historiques de la Société, personnes physiques, dont 525 k€ par ses Managers (Ignacio Faus, Bruno Lafont et Joël Besse)
- 561 K€ d'engagements de souscription reçus de la part d'autres investisseurs personnes physiques
- 1 100 K€ d'engagements de souscription reçus de la part d'institutionnels et de fonds d'investissements européens, dont 800 K€ par Nyenburgh Partners.

En outre, l'offre fait l'objet d'engagements de garantie pour un montant total de 2,07 M€ représentant 39,35% de l'Offre d'Actions Nouvelles (en format central), qui seront alloués uniquement si dans le cadre de l'Offre, un minimum de 986 274 Actions Nouvelles n'était pas souscrit, représentant un minimum de 75% de l'augmentation de capital initiale envisagée.

La Société estime que le degré de criticité de ce risque net est moyen, étant considéré que :

1. la part de l'Offre couverte par les engagements irrévocables de souscription est considérable;
2. l'annulation de l'Offre pourrait avoir un impact négatif élevé sur la Société (atteinte à l'image de la Société, recherche de nouvelles sources de financement pour financer le développement de la Société).

1.5. Absence de politique de versement de dividende à court terme compte tenu du stade de développement de la Société

La Société n'a procédé à aucune distribution de dividende depuis sa constitution, ceci incluant les exercices clos et n'a pas prévu d'initier une politique de versement de dividendes réguliers compte tenu de son stade de développement.

1.6. L'émission future d'instruments d'intéressement du personnel est susceptible d'entraîner un risque de dilution

A la date du présent Document d'information, la Société a émis et attribué des séries de bons de souscription d'actions (BSA) et des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE). Leur exercice intégral aurait un impact dilutif total de l'ordre de 35% (sur une base non diluée) sur la participation des actionnaires.

D'autres attributions/émissions de cette nature pourraient intervenir ce qui pourrait entraîner une dilution supplémentaire, potentiellement significative, pour les actionnaires actuels et futurs de la Société. La dilution pourrait entraîner une baisse du prix des actions de la Société.

2. INFORMATIONS DE BASE

2.1. Fonds de roulement net

La Société atteste que, de son point de vue, son fonds de roulement net, avant augmentation de capital objet du présent Document d'information, n'est pas suffisant au regard de ses obligations actuelles au cours des douze prochains mois à compter de la date de la présente Note d'Opération. Néanmoins, il permet de respecter ses obligations actuelles jusque début avril.

La Société considère que le produit net des fonds levés dans le cadre de l'émission des Actions Nouvelles (5,3 millions d'euros sur la base de la borne centrale de la Fourchette Indicative du Prix de l'Offre) permettra à la Société d'avoir un fonds de roulement net suffisant au regard de ses obligations au cours des douze prochains mois à compter de la date du Document d'information (même en cas d'émission à 75% du montant de l'émission initialement prévue).

2.2. Capitaux propres et endettement

La situation des capitaux propres et de l'endettement financier net de la Société au 31 décembre 2020 établie est présentée ci-après :

En €	31/12/2020	31/12/2019
Capitaux Propres	150 025	411 525
Emprunts et dettes financières	337 000	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	310 201	224 933
Endettement (Trésorerie) - Position nette	26 799	-224 933
Endettement financier net sur capitaux propres	NS	NS

Entre le 31 décembre 2020 et la date de la présente Note d'Opération, la société n'a pas procédé à aucune augmentation de capital.

2.3. Intérêt des personnes participant à l'émission

Le Teneur de Livre et/ou certains de ses affiliés ont réalisé et/ou pourront réaliser dans le futur, divers services bancaires, financiers, d'investissements, commerciaux et autres au profit de la Société, ses affiliés ou actionnaires ou à ses mandataires sociaux, dans le cadre desquels ils ont reçu ou pourront recevoir une rémunération.

2.4. Raisons de l'émission et utilisation prévue du profit net de l'Offre

L'émission des Actions Nouvelles dans le cadre de l'inscription de la totalité des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris est destinée à fournir à la Société des moyens supplémentaires pour financer son activité et son développement.

Le produit net des fonds levés dans le cadre de l'émission des Actions Nouvelles (4,76 millions d'euros sur la base de la borne centrale de la Fourchette Indicative du Prix de l'Offre) permettra à la Société de poursuivre les objectifs suivants :

- Développement NFL-101
- Développement préclinique de NFL 201 et NFL 301
- Frais de personnel y compris recrutement des talents supplémentaires pour densifier la structure et renforcer l'organisation
- Frais généraux

Pour atteindre ces objectifs, NFL Biosciences envisage d'allouer le produit de l'augmentation de capital issue de l'Offre de la manière suivante :

Utilisation envisagée (en pourcentage)	Fonds levés	
	75%	100%
Développement NFL 101	62%	67%
Développement préclinique NFL 201 et NFL 301	5%	4%
Frais de personnel	23%	21%
Frais généraux	10%	8%
TOTAL	100%	100%

En outre, le statut de société cotée devrait permettre à la Société de bénéficier d'une plus grande visibilité sur ses marchés, un facteur non négligeable lors des négociations commerciales avec les partenaires stratégiques de son secteur.

3. INFORMATIONS SUR LES VALEURS MOBILIERES DEVANT ETRE OFFERTES ET ADMISES A LA NEGOCIATION

3.1. Nature, catégorie et date de jouissance des actions offertes et admises à la négociation

3.1.1. Nature et nombre des titres dont l'inscription aux négociations est demandée

L'ensemble des actions ordinaires composant le capital social, soit 3 918 770 actions ordinaires de trois (3) centimes d'euro de nominal chacune, intégralement souscrites et entièrement libérées et de même catégorie (les « **Actions Existantes** ») ;

Un maximum de 1 315 032 Actions Nouvelles, pouvant être porté à un nombre maximum de 1 512 286 Actions Nouvelles (en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension), augmenté le cas échéant d'un nombre maximum de 226 842 Actions Nouvelles Supplémentaires (en cas d'exercice de l'Option de Surallocation).

Etant entendu que le montant maximal de l'Offre ne doit pas excéder 8 000 000 €.

Les Actions Nouvelles et Actions Existantes sont des actions ordinaires de la Société, toutes de même catégorie.

3.1.2. Date de jouissance

Les Actions Nouvelles seront assimilables dès leur émission aux Actions Existantes et porteront jouissance courante.

3.1.3. Libellé pour les actions

NFL Biosciences

3.1.4. Code ISIN

FR0014003XT0

3.1.5. Mnémonique

ALNFL

3.1.6. LEI

9695006VJWNTN4UNHA27

3.1.7. Secteur d'activité

Recherche-développement en autres sciences physiques et naturelles (Code NAF 7219Z)

3.1.8. Première cotation et négociation des actions

La première cotation des Actions sur Euronext Growth Paris devrait avoir lieu le 30 juin 2021 et les négociations devraient débiter le 05 juillet 2021, selon le calendrier indicatif.

A compter du 05 juillet 2021, toutes les Actions de la Société seront admises sur une ligne de cotation intitulée « NFL Biosciences ».

3.2. Droit applicable et tribunaux compétents

Les valeurs mobilières de la Société sont régies par le droit français.

Les tribunaux compétents en cas de litige sont ceux du siège social lorsque la Société est défenderesse et sont désignés en fonction de la nature des litiges, sauf disposition contraire du Code de Procédure Civile.

3.3. Forme et mode d'inscription en compte des actions

Les actions de la Société pourront revêtir la forme nominative ou au porteur, au choix des actionnaires.

Conformément à l'article L. 211-3 du Code monétaire et financier, elles seront obligatoirement inscrites en compte-titres tenu, selon le cas, par la Société ou un intermédiaire habilité.

En conséquence, les droits des titulaires seront représentés par une inscription sur un compte-titres ouvert à leur nom dans les livres :

- de CACEIS CORPORATE TRUST, mandatée par la Société, pour les actions conservées sous la forme nominative pure ;
- d'un intermédiaire habilité de leur choix et CACEIS CORPORATE TRUST, mandatée par la Société, pour les actions détenues sous la forme nominative administrée ;
- d'un intermédiaire habilité de leur choix pour les actions détenues sous la forme au porteur.

Conformément aux articles L. 211-15 et L. 211-17 du Code monétaire et financier, les actions se transmettent par virement de compte à compte et le transfert de propriété des actions résultera de leur inscription au compte-titres de l'acquéreur.

Les actions de la Société feront l'objet d'une demande d'inscription aux opérations d'Euroclear France qui assurera la compensation des actions entre teneurs de compte-conservateurs.

Selon le calendrier indicatif, il est prévu que les actions de la Société soient inscrites en compte-titres le 02 juillet 2021.

3.4. Devise d'émission

L'émission des Actions Nouvelles est réalisée en Euros.

3.5. Droits et restrictions attachés aux actions

Les actions seront soumises à toutes les stipulations des statuts tels que modifiés par l'assemblée générale extraordinaire du 19 mai 2021. En l'état actuel de la législation française et des statuts de la

Société qui régiront la Société à l'issue de la cotation, les principaux droits attachés aux actions sont décrits ci-après :

3.5.1.Droit à dividendes

Les actionnaires de la Société ont droit aux bénéfices dans les conditions définies par les articles L. 232-10 et suivants du Code de commerce.

L'assemblée générale, statuant sur les comptes de l'exercice, peut accorder un dividende à l'ensemble des actionnaires (article L. 232-12 du Code de commerce).

Il peut également être distribué des acomptes sur dividendes avant l'approbation des comptes de l'exercice (article L. 232-12 du Code de commerce).

L'assemblée générale peut proposer à tous les actionnaires, pour tout ou partie du dividende ou des acomptes sur dividende mis en distribution, une option entre le paiement du dividende ou des acomptes sur dividende, soit en numéraire, soit en actions émises par la Société (articles L. 232-18 et suivants du Code de commerce).

La mise en paiement des dividendes doit avoir lieu dans un délai maximal de neuf mois après la clôture de l'exercice. La prolongation de ce délai peut être accordée par décision de justice (article L. 232-13 du Code de commerce).

Toutes actions contre la Société en vue du paiement des dividendes dus au titre des actions seront prescrites à l'issue d'un délai de cinq ans à compter de leur date d'exigibilité. Par ailleurs, les dividendes seront également prescrits au profit de l'Etat à l'issue d'un délai de cinq ans à compter de leur date d'exigibilité.

Les dividendes versés à des non-résidents sont en principe soumis à une retenue à la source (voir paragraphe 3.11 ci-après).

3.5.2.Droit de vote

Les statuts de la Société adoptés par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires en date du 19 mai 2021 prévoient à l'article 12 qu'un droit de vote double sera accordé, à compter de l'admission des actions sur Euronext Growth Paris, à toutes les actions pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins.

Ce droit de vote double cessera de plein droit pour toute action convertie au porteur ou transférée en propriété sous réserve des exceptions prévues par la loi.

3.5.3.Droit préférentiel de souscription

L'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires en date du 19 mai 2021 a décidé, sous la condition résolutoire de l'absence d'admission des actions de la Société à la cote du marché d'Euronext Growth Paris le 31 décembre 2021 au plus tard :

- de déléguer au conseil d'administration la compétence de décider une ou plusieurs augmentations du capital par voie d'émission, en France ou à l'étranger, en faisant offre au public

de titres financiers, en euros, en monnaies étrangères ou en unité monétaire quelconque établie par référence à plusieurs monnaies, d'actions ordinaires de la Société et/ou de toutes valeurs mobilières de quelque nature que ce soit, émises à titre onéreux ou gratuit régies par les articles L.225-129 et suivants du Code de commerce et L.228-91 et suivants du Code de commerce, donnant accès par tous moyens, immédiatement et/ou à terme, à tout moment ou à date fixe, à des actions ordinaires existantes ou à émettre de la Société ou d'une Filiale, étant précisé que la souscription des actions et autres valeurs mobilières pourra être opérée soit en espèces, soit par compensation de créances ;

- de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux actions ordinaires de la Société et/ou aux valeurs mobilières qui seront émises par le Conseil d'administration dans le cadre de la présente délégation et délègue au Conseil d'administration, en application de l'article L.225-135 du Code de commerce, la faculté d'instituer au profit des actionnaires, pendant un délai et selon les modalités qu'il fixera en conformité avec les dispositions légales et réglementaires applicables et pour tout ou partie d'une émission effectuée dans le cadre de la présente délégation, un délai de priorité de souscription ne donnant pas lieu à la création de droits négociables et qui devra s'exercer proportionnellement au nombre d'actions possédées par chaque actionnaire et pourra éventuellement être complété par une souscription à titre réductible, étant précisé que les titres non souscrits ainsi feront l'objet d'une offre au public en France et/ou à l'étranger et/ou sur le marché international. Si les souscriptions, y compris, le cas échéant, celles des actionnaires, n'ont pas absorbé la totalité de l'émission, le Conseil d'administration pourra limiter le montant de l'opération dans les conditions prévues par la loi.

3.5.4.Droit de participation aux bénéfices de la Société

Les actionnaires de la Société ont droit aux bénéfices dans les conditions définies par les articles L. 232-10 et suivants du Code de commerce.

3.5.5.Droit de participation à tout excédent en cas de liquidation

Le partage de l'actif net subsistant après remboursement du nominal des actions est effectué entre les actionnaires dans les mêmes proportions que leur participation au capital social (article L. 237-29 du Code de commerce).

3.5.6.Clauses de rachat ou de conversion

Néant.

3.5.7.Identification des détenteurs de titres

Conformément à l'article L.228-2 du Code de commerce et de l'article 10 des statuts de la Société, en vue de l'identification des propriétaires des titres au porteur, la Société ou son mandataire sera en droit de demander, à tout moment à compter de l'admission des actions sur Euronext Growth Paris et contre rémunération à sa charge, soit au dépositaire central qui assure la tenue du compte émission de ses titres, soit directement à un ou plusieurs intermédiaires mentionnés à l'article L. 211-3 du Code monétaire et financier, les informations concernant les propriétaires de ses actions et des titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses propres assemblées d'actionnaires.

3.5.8. Franchissements de seuils

Outre les obligations résultantes des dispositions législatives et réglementaires relatives aux franchissements de seuils qui s'appliqueront à compter de l'admission des actions de la Société sur le marché Euronext Growth Paris, les statuts contiennent des dispositions spécifiques relatives aux franchissements de seuils.

Ainsi, conformément à l'article 11 des statuts de la Société, toute personne, agissant seule ou de concert, qui vient à détenir, directement ou indirectement, par l'intermédiaire de sociétés qu'elle contrôle au sens de l'article L.233-3 du Code de Commerce, (i) une fraction du capital ou des droits de vote égale à 2% ou tout multiple de ce pourcentage ainsi que (ii) l'un quelconque des seuils légaux visés à l'article L.233-7 du Code de Commerce, est tenue de déclarer tout franchissement de ces seuils dans les délais, conditions et selon les modalités prévus par les articles L.233-7 et suivants du Code de Commerce.

3.6. Autorisations

3.6.1. Assemblée générale ayant autorisé l'émission

L'assemblée générale extraordinaire des actionnaires en date du 19 mai 2021, a décidé aux termes de sa cinquième résolution de déléguer sa compétence au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission, sans droit préférentiel de souscription, d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières de quelque nature que ce soit donnant accès au capital de la Société ou au capital des sociétés dont la Société possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital.

Le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées, immédiatement et/ou à terme, dans le cadre de la présente délégation ne pourra être supérieur à deux cent mille (200 000) d'euros, ce montant s'imputant sur le plafond global fixé à la 4ème résolution. Sur ces plafonds s'ajoutera, le cas échéant, le montant nominal des actions à émettre éventuellement, en cas d'opérations financières nouvelles, pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital.

Le texte de la cinquième résolution de l'assemblée générale du 19 mai 2021 est reproduit ci-après :

« CINQUIEME RESOLUTION

(Délégation de compétence au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission, sans droit préférentiel de souscription, d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières de quelque nature que ce soit donnant accès au capital de la Société ou au capital des sociétés dont la Société possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital)

L'assemblée générale, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, et conformément aux dispositions des articles L.225-129 et suivants du Code de commerce, des articles L.225-135 et L.225-136, ainsi que des articles L.228-91 et suivants du Code de commerce, sous la condition résolutoire de l'absence d'admission des actions de la Société à la cote du marché d'Euronext Growth le 31 décembre 2021 au plus tard :

1. délègue au Conseil d'administration la compétence de décider une ou plusieurs augmentations du capital par voie d'émission, en France ou à l'étranger, en faisant offre au public de titres financiers, en euros, en monnaies étrangères ou en unité monétaire quelconque établie par référence à plusieurs monnaies, d'actions ordinaires de la Société et/ou de toutes valeurs mobilières de quelque nature que ce soit, émises à titre onéreux ou gratuit régies par les articles L.225-129 et suivants du Code de

commerce et L.228-91 et suivants du Code de commerce, donnant accès par tous moyens, immédiatement et/ou à terme, à tout moment ou à date fixe, à des actions ordinaires existantes ou à émettre de la Société ou d'une Filiale, étant précisé que la souscription des actions et autres valeurs mobilières pourra être opérée soit en espèces, soit par compensation de créances ;

2. décide de fixer comme suit les limites des montants des augmentations de capital autorisées en cas d'usage par le Conseil d'administration de la présente délégation :

(i) le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées, immédiatement et/ou à terme, dans le cadre de la présente délégation ne pourra être supérieur à deux cent mille (200 000) d'euros, ce montant s'imputant sur le plafond global fixé à la 4^{ème} résolution ;

(ii) sur ces plafonds s'ajoutera, le cas échéant, le montant nominal des actions à émettre éventuellement, en cas d'opérations financières nouvelles, pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital ;

3. décide de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux actions ordinaires de la Société et/ou aux valeurs mobilières qui seront émises par le Conseil d'administration dans le cadre de la présente délégation et délègue au Conseil d'administration, en application de l'article L.225-135 du Code de commerce, la faculté d'instituer au profit des actionnaires, pendant un délai et selon les modalités qu'il fixera en conformité avec les dispositions légales et réglementaires applicables et pour tout ou partie d'une émission effectuée dans le cadre de la présente délégation, un délai de priorité de souscription ne donnant pas lieu à la création de droits négociables et qui devra s'exercer proportionnellement au nombre d'actions possédées par chaque actionnaire et pourra éventuellement être complété par une souscription à titre réductible, étant précisé que les titres non souscrits ainsi feront l'objet d'une offre au public en France et/ou à l'étranger et/ou sur le marché international. Si les souscriptions, y compris, le cas échéant, celles des actionnaires, n'ont pas absorbé la totalité de l'émission, le Conseil d'administration pourra limiter le montant de l'opération dans les conditions prévues par la loi ;

4. prend acte du fait que la présente délégation emporte de plein droit, au profit des porteurs des valeurs mobilières émises donnant accès au capital de la Société, renonciation expresse par les actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions auxquelles les valeurs mobilières donneront droit ;

5. décide que le prix d'émission des titres émis par le Conseil d'administration sera déterminé par celui-ci dans les conditions suivantes :

- (i) dans le cadre du processus d'inscription des actions à la cote du marché d'Euronext Growth Paris, le prix résultera de la confrontation du nombre d'actions offertes à la souscription et des demandes de souscription émanant des investisseurs, selon la technique dite de construction d'un livre d'ordres telle que développée par les usages professionnels de la place;
- (ii) puis, sous la condition suspensive de l'admission des actions de la Société à la cote du marché d'Euronext Growth Paris et à compter de celle-ci, le prix sera fixé dans une fourchette comprise entre 70 % et 130 % de la moyenne, pondérée par les volumes, des cours des 5 dernières séances de bourse précédant le jour de la fixation du prix d'émission étant précisé que, en toute hypothèse, le prix ne pourra être inférieur à la quote-part de capitaux propres par action tels qu'ils résultent du dernier bilan approuvé ou de la dernière situation comptable intermédiaire certifiée par le commissaire aux comptes de la Société ;

6. décide que le Conseil d'administration aura tous pouvoirs, avec faculté de subdélégation dans les conditions fixées par la loi, pour mettre en œuvre la présente délégation de compétence et notamment pour (i) arrêter les dates, les conditions et les modalités de toute émission ainsi que la forme et les caractéristiques des actions ordinaires et/ou valeurs mobilières à émettre, avec ou sans prime, et en particulier :

– fixer le montant de la ou des émissions qui seront réalisées en vertu de la présente délégation, arrêter notamment le prix d'émission et de souscription des actions ordinaires et/ou valeurs mobilières, les délais, modalités et conditions de souscription, de libération, de délivrance et de jouissance des titres financiers, dans les limites légales ou réglementaires en vigueur ;

– fixer, s'il y a lieu, les modalités d'exercice des droits attachés aux actions et/ou valeurs mobilières donnant accès au capital ou à l'attribution de titres de créance à émettre, déterminer notamment leurs modalités de conversion, d'échange, de remboursement, y compris par remise d'actifs de la Société tels que des valeurs mobilières déjà émises par la Société ;

– déterminer, dans les conditions légales, les modalités d'ajustement des conditions d'accès à terme au capital des valeurs mobilières et/ou titres financiers à émettre ;

– suspendre le cas échéant l'exercice des droits d'attribution d'actions attachés aux valeurs mobilières à émettre pendant un délai qui ne pourra excéder trois mois ;

(ii) en cas d'émission de titres de créance :

– déterminer la nature et arrêter les caractéristiques de ces titres, notamment la valeur nominale et la date de jouissance, le prix d'émission, le taux d'intérêt, le prix de remboursement fixe ou variable, et la prime de remboursement si elle est prévue et, en particulier décider de leur caractère subordonné ou non (la subordination pouvant concerner le capital principal et/ou les intérêts de ces titres), déterminer leur rang de subordination, leur taux d'intérêt (fixe et/ou variable), leur durée (qui pourra être déterminée ou indéterminée) et prévoir, le cas échéant, des cas obligatoires ou facultatifs de suspension ou de non-paiement des intérêts, la possibilité de réduire ou d'augmenter le nominal des titres et les autres modalités d'émission (y compris le fait de leur conférer des garanties ou des sûretés) et d'amortissement (y compris de remboursement par remise d'actifs de la Société) ;

– modifier, pendant la durée de vie des titres concernés, leurs modalités, dans le respect des formalités applicables ;

– procéder auxdites émissions dans la limite ci-dessus fixée, en déterminer la date, la nature, les montants et la monnaie d'émission ;

(iii) procéder auxdites émissions dans la limite ci-dessus fixée, en déterminer la date, la nature, les montants et la monnaie d'émission ;

(iv) recueillir les souscriptions et les versements correspondants, arrêter le montant des créances devant faire l'objet d'une compensation, et constater la réalisation des augmentations de capital à concurrence du montant des actions qui seront souscrites ;

(v) procéder à toutes imputations sur les primes et notamment celles des frais entraînés par la réalisation des émissions et, le cas échéant, prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque augmentation de capital ;

(vi) fixer et procéder à tous ajustements destinés à prendre en compte l'incidence d'opérations sur le capital de la Société, notamment en cas de modification du nominal de l'action, d'augmentation de capital par incorporation de réserves, d'attribution gratuite d'actions, de division ou de regroupement de titres, de distribution de réserves ou de tous autres actifs, d'amortissement du capital, ou de toute autre opération portant sur les capitaux propres, et fixer les modalités selon lesquelles sera assurée, le cas échéant, la préservation des droits des titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital ;

(vii) constater la réalisation des augmentations de capital résultant de toute émission réalisée en application de la présente délégation et procéder à la modification corrélative des statuts.

En outre, et plus généralement, le Conseil d'administration pourra prendre toutes mesures utiles, conclure tous accords pour parvenir à la bonne fin des émissions envisagées, et faire procéder à toutes formalités requises pour l'admission des actions, droits et valeurs mobilières ainsi émis aux négociations sur Euronext Growth ou, le cas échéant, tout autre marché.

7. décide que la présente délégation, qui prive d'effet pour l'avenir à hauteur le cas échéant de la partie non utilisée toute délégation antérieure de même nature, est valable pour une durée de vingt-six mois à compter de la présente assemblée. »

3.6.2. Conseil d'administration faisant usage de la délégation de compétence

Les modalités définitives de l'Offre, parmi lesquelles, le nombre des Actions Nouvelles émises, seront arrêtées par le Conseil d'administration de la Société lors d'une réunion qui devrait se tenir le 14 juin 2021.

3.7. Date prévue d'émission des Actions Nouvelles

La date prévue pour le règlement-livraison des Actions Nouvelles est le 02 juillet 2021 selon le calendrier indicatif figurant au paragraphe 4.1.1 partie de la présente Note d'Opération.

3.8. Restrictions à la libre négociabilité des actions

Aucune clause statutaire ne restreint la libre négociation des actions composant le capital de la Société.

3.9. Règlement française en matière d'offres publiques

3.9.1. Offre publique obligatoire

Conformément à l'article L.433-3 II du Code monétaire et financier, un projet d'offre publique doit être déposé auprès de l'Autorité des Marchés Financiers lorsque toute personne physique ou morale agissant seule ou de concert au sens de l'article L. 233-10 du Code de commerce vient à détenir, directement ou indirectement, plus des cinq dixièmes (50%) du capital ou des droits de vote d'une société dont le siège social est établi en France et dont les actions sont admises aux négociations sur un marché d'instruments financiers ne constituant pas un marché réglementé d'un Etat membre de l'Union Européenne ou d'un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen, conformément à l'article 231-1 2° du Règlement général de l'Autorité des Marchés Financiers.

3.9.2. Offre publique de retrait et retrait obligatoire

L'article L. 433-4 du Code monétaire et financier et les articles 236-1 et suivants (offre publique de retrait), 237-1 et suivants (retrait obligatoire) du Règlement général de l'AMF prévoient les conditions de dépôt d'une offre publique de retrait et de mise en œuvre d'une procédure de retrait obligatoire des actionnaires minoritaires d'une société dont les actions sont admises aux négociations sur un système multilatéral de négociation organisé.

3.10. Offre publique d'achat lancée par des tiers sur le capital de la société durant le dernier exercice et l'exercice en cours

Néant.

3.11. Régime fiscal des dividendes versés

Les informations contenues dans la présente section ne constituent qu'un résumé du régime fiscal qui est susceptible de s'appliquer aux dividendes versés par la Société, en l'état actuel de la législation fiscale française et sous réserve de l'application éventuelle des conventions fiscales internationales. Elles s'appliquent (i) aux actionnaires de la Société dont la résidence fiscale est située en France, personnes morales soumises à l'impôt sur les sociétés ou personnes physiques qui détiennent des titres dans leur patrimoine privé et ne réalisant pas d'opérations de bourse dans des conditions analogues à celles qui caractérisent une activité exercée par une personne se livrant à titre professionnel à ce type d'opérations et (ii) aux actionnaires de la Société dont la résidence fiscale est située hors de France qui détiennent des actions de la Société autrement que par l'intermédiaire d'une base fixe en France ou d'un établissement stable en France.

Les règles dont il est fait mention ci-après sont celles en vigueur à la date de la présente Note d'Opération sont donc susceptibles d'être affectées par d'éventuelles modifications législatives ou réglementaires (assorties le cas échéant d'un effet rétroactif), ou par un changement de leur interprétation par l'administration fiscale française.

En tout état de cause, ces informations n'ont pas vocation à constituer une analyse complète de l'ensemble des effets fiscaux susceptibles de s'appliquer aux actionnaires. Ceux-ci doivent s'assurer, auprès de leur conseiller fiscal habituel, de la fiscalité s'appliquant à leur cas particulier.

Les développements qui suivent n'ont pas vocation à décrire les conséquences liées à la souscription, l'acquisition, la détention et la cession d'actions. Les personnes concernées sont invitées à s'informer, auprès de leur conseiller fiscal habituel, de la fiscalité s'appliquant à leur cas particulier, notamment à raison de la souscription, de l'acquisition, de la détention et de la cession d'actions de la Société.

Les non-résidents fiscaux français doivent également se conformer à la législation fiscale en vigueur dans leur Etat de résidence et, le cas échéant, aux dispositions des conventions fiscales éventuellement applicables.

3.11.1. Actionnaires dont la résidence fiscale est située en France

La présente sous-section décrit le régime fiscal susceptible de s'appliquer sur les dividendes versés par la Société aux investisseurs qui n'ont pas leur résidence fiscale ou leur siège social en France et qui recevront ces dividendes à raison des actions de la Société qu'ils détiendront autrement que par l'intermédiaire d'une base fixe ou d'un établissement stable en France.

Ces informations n'ont pas vocation à constituer une analyse complète de l'ensemble des effets fiscaux susceptibles de s'appliquer auxdits actionnaires. Ceux-ci doivent s'assurer, auprès de leur conseiller fiscal habituel, de la fiscalité s'appliquant à leur situation particulière.

- **ACTIONNAIRES PERSONNES PHYSIQUES DONT LA RESIDENCE FISCALE EST SITUEE EN FRANCE**

Les paragraphes suivants décrivent le régime fiscal susceptible de s'appliquer aux dividendes versés par la Société aux personnes physiques, ayant leur résidence fiscale en France, détenant les actions de la Société dans le cadre de leur patrimoine privé en dehors du cadre d'un plan d'épargne en actions et ne réalisant pas d'opérations de bourse dans des conditions analogues à celles qui caractérisent une activité exercée par une personne se livrant à titre professionnel à ce type d'opérations.

Les personnes physiques résidentes fiscales françaises qui se livrent à des opérations de bourse dans des conditions analogues à celles qui caractérisent une activité exercée à titre professionnel doivent se rapprocher de leur conseiller fiscal habituel pour déterminer les conséquences et modalités d'application du prélèvement à la source de l'impôt sur le revenu sur les revenus tirés de ces opérations.

Retenue à la source

Les dividendes versés par la Société aux personnes physiques dont la résidence fiscale est située en France ne sont, en principe, pas soumis à retenue à la source.

Toutefois, en application des articles 119 bis 2 et 187 du code général des impôts (« CGI »), si les dividendes sont payés hors de France dans un État ou territoire non-coopératif (« ETNC ») au sens de l'article 238-0 A du CGI (la liste des ETNC est publiée par arrêté ministériel et est mise à jour annuellement), les dividendes versés par la Société font l'objet d'une retenue à la source de 75% du montant brut des revenus distribués, sauf si le débiteur apporte la preuve que les distributions de ces produits n'ont ni pour objet ni pour effet de permettre, dans un but de fraude fiscale, leur localisation dans un tel État ou territoire.

Prélèvement forfaitaire non libératoire et imposition au barème progressif à l'impôt sur le revenu

En application de l'article 117 quater du CGI, les dividendes versés aux personnes physiques fiscalement domiciliées en France sont soumis à un prélèvement forfaitaire non libératoire de l'impôt sur le revenu au taux forfaitaire de 12,8% assis sur le montant brut des revenus distribués, sous réserve de certaines exceptions tenant, notamment, aux contribuables dont le revenu fiscal de référence de l'avant-dernière année n'excède pas certains seuils.

Toutefois, les personnes physiques appartenant à un foyer fiscal dont le revenu fiscal de référence de l'avant-dernière année, tel que défini au 1° du IV de l'article 1417 du CGI, est inférieur à 50 000 € pour les contribuables célibataires, divorcés ou veufs et à 75 000 € pour les contribuables soumis à une imposition commune peuvent demander à être dispensés de ce prélèvement, dans les conditions prévues à l'article 242 quater du CGI, c'est-à-dire en produisant, au plus tard le 30 novembre de l'année précédant celle du paiement des revenus distribués, auprès des personnes qui en assurent le paiement, une attestation sur l'honneur indiquant que leur revenu fiscal de référence figurant sur l'avis d'imposition établi au titre des revenus de l'avant-dernière année précédant le paiement desdits revenus est inférieur aux seuils susmentionnés. Toutefois, les contribuables qui acquièrent des actions après la date limite de dépôt de la demande de dispense susmentionnée peuvent, sous certaines conditions,

déposer cette demande de dispense auprès de leur établissement payeur lors de l'acquisition de ces actions, en application du paragraphe 320 de la doctrine administrative BOI-RPPM-RCM-30-20-10-20160711.

Ce prélèvement forfaitaire non libératoire est effectué par l'établissement payeur des dividendes s'il est établi en France. Si l'établissement payeur est établi hors de France, les dividendes versés par la Société sont déclarés et le prélèvement correspondant payé, dans les 15 premiers jours du mois qui suit celui du paiement des dividendes, soit par le contribuable lui-même auprès du service des impôts de son domicile, soit par l'établissement payeur, lorsqu'il est établi dans un Etat membre de l'Union européenne, en Islande, en Norvège ou au Liechtenstein et qu'il a été mandaté à cet effet par le contribuable.

Ce prélèvement forfaitaire non libératoire constitue un acompte d'impôt sur le revenu et s'impute sur l'impôt sur le revenu dû au titre de l'année au cours de laquelle il est opéré, l'excédent étant restitué.

Il est rappelé que les dividendes régulièrement versés aux personnes physiques fiscalement domiciliées en France sont imposés (i) à l'impôt sur le revenu au taux forfaitaire de 12,8% (dit prélèvement forfaitaire unique ou « flat tax ») ou (ii), sur option expresse et irrévocable devant être exercée chaque année lors du dépôt de la déclaration de revenus et au plus tard avant la date limite de déclaration, au barème progressif de l'impôt sur le revenu après un abattement de 40%. L'option pour le barème progressif de l'impôt sur le revenu est globale et porte sur l'ensemble des revenus, gains nets, profits et créances entrant dans le champ du prélèvement forfaitaire unique.

Prélèvements sociaux

Le montant brut des dividendes distribués par la Société est également soumis aux prélèvements sociaux au taux global de 17,2 % répartis comme suit :

- la contribution sociale généralisée, au taux de 9,2% ;
- la contribution pour le remboursement de la dette sociale, au taux de 0,5% ; et
- le prélèvement de solidarité, au taux de 7,5%.

Ces prélèvements sociaux sont effectués de la même manière que le prélèvement forfaitaire non libératoire de 12,8 % précité.

Ces prélèvements sociaux ne sont pas déductibles du revenu imposable lorsque les dividendes sont soumis au prélèvement forfaitaire unique de 12,8%. En cas d'option pour le barème progressif de l'impôt sur le revenu, la contribution sociale généralisée est déductible à hauteur de 6,8% du revenu imposable de l'année de son paiement (le surplus, soit 2,4% n'est pas déductible).

Contribution sur les hauts revenus

En application des dispositions de l'article 223 sexies du CGI, une contribution exceptionnelle sur les hauts revenus est applicable lorsque le revenu fiscal de référence du contribuable concerné excède certaines limites.

Cette contribution est calculée en appliquant un taux de :

- 3% à la fraction du revenu fiscal de référence comprise entre 250.000 et 500.000 euros pour les contribuables célibataires, veufs, séparés ou divorcés et à la fraction du revenu fiscal de

référence comprise entre 500.000 et 1.000.000 euros pour les contribuables soumis à imposition commune ;

- 4% à la fraction du revenu fiscal de référence supérieure à 500.000 euros pour les contribuables célibataires, veufs, séparés ou divorcés et à la fraction du revenu fiscal de référence supérieure à 1.000.000 euros pour les contribuables soumis à imposition commune.

L'assiette de la CEHR est constituée du montant du revenu fiscal de référence du foyer fiscal tel que défini au 1 du IV de l'article 1417 du CGI. Le revenu fiscal de référence visé à l'article 1417 du CGI comprend notamment les dividendes perçus par les contribuables concernés.

- **ACTIONNAIRES PERSONNES MORALES DONT LA RESIDENCE FISCALE EST SITUEE EN FRANCE**

Les revenus distribués au titre des actions détenues par les personnes morales dont la résidence est située en France ne seront, en principe, soumis à aucune retenue à la source.

Toutefois, si les dividendes versés par la Société sont payés hors de France dans un ETNC, les dividendes distribués par la Société font l'objet d'une retenue à la source au taux de 75% en application des articles 119 bis 2 et 187 du CGI, sauf si le débiteur apporte la preuve que les distributions de ces produits n'ont ni pour objet ni pour effet de permettre, dans un but de fraude fiscale, leur localisation dans un tel Etat ou territoire.

Les dividendes perçus par ces personnes sont en principe imposables dans les conditions de droit commun, c'est-à-dire au taux normal de l'impôt sur les sociétés égales, pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2020, à 28%. Pour les entreprises ayant un chiffre d'affaires supérieur ou égal à 250 millions d'euros, le taux d'impôt sur les sociétés est égal à 28% jusqu'à 500 000 € de résultat fiscal et 31% sur la fraction des bénéfices supérieure à 500 000 €. Ce taux est majoré, le cas échéant, de la contribution sociale de 3,3% qui s'applique au montant de l'impôt sur les sociétés excédant 763 000 € par période de douze mois (article 235 ter ZC du CGI).

Nous attirons votre attention sur le fait que baisse du taux de l'impôt sur les sociétés engagées par la loi de finances pour 2018 se poursuit avec la loi de finances pour 2020 et qu'il est prévu une diminution progressive du taux de l'impôt sur les sociétés, pour atteindre 25% en 2022.

Sous certaines conditions, les PME sont susceptibles de bénéficier, dans les conditions prévues aux articles 219-Ib et 235 ter ZC du CGI, d'une réduction du taux de l'impôt sur les sociétés à 15% et d'une exonération de la contribution sociale de 3,3%.

Conformément aux dispositions des articles 145 et 216 du CGI, les personnes morales soumises à l'impôt sur les sociétés détenant une participation représentant au moins 5% du capital de la Société, en pleine ou en nue-propriété, peuvent bénéficier, sous certaines conditions et sur option, du régime des sociétés mères en vertu duquel les dividendes perçus par la société mère ne sont pas soumis à l'impôt sur les sociétés, à l'exception d'une quote-part forfaitaire représentative des frais et charges supportés par cette société et égale à 5% du montant desdits dividendes. Pour pouvoir bénéficier de cette exonération, les titres ouvrant droit au régime des sociétés mères doivent, en particulier, être ou avoir été conservés pendant un délai de deux ans à compter de leur inscription en compte.

3.11.2. Actionnaires dont la résidence fiscale est située hors en France

La présente sous-section décrit le régime fiscal susceptible de s'appliquer en matière de retenue à la source sur les dividendes versés par la Société aux investisseurs qui n'ont pas leur résidence fiscale ou leur siège social en France et qui recevront ces dividendes à raison des actions de la Société qu'ils détiendront autrement que par l'intermédiaire d'une base fixe ou d'un établissement stable en France.

Ces informations n'ont pas vocation à constituer une analyse complète de l'ensemble des effets fiscaux susceptibles de s'appliquer auxdits actionnaires.

Ceux-ci doivent s'assurer, auprès de leur conseiller fiscal habituel, de la fiscalité s'appliquant à leur cas particulier.

Les non-résidents fiscaux français doivent également se conformer à la législation fiscale en vigueur dans leur État de résidence.

- **ACTIONNAIRES PERSONNES PHYSIQUES DONT LA RESIDENCE FISCALE EST SITUEE HORS DE FRANCE**

Les dividendes distribués par la Société font, en principe, l'objet d'une retenue à la source, prélevée par l'établissement payeur des dividendes, lorsque le domicile fiscal du bénéficiaire personne physique effectif est situé hors de France. Sous réserve de ce qui est indiqué ci-après, le taux de cette retenue à la source est fixé à 12,8 %. Elle est liquidée sur le montant brut des revenus mis en paiement.

Toutefois, les dividendes distribués par la Société font l'objet d'une retenue à la source au taux de 75%, s'ils sont payés ou réputés payés hors de France dans un ETNC, sauf si le débiteur apporte la preuve que les distributions de ces produits n'ont ni pour objet ni pour effet de permettre, dans un but de fraude fiscale, leur localisation dans un tel Etat ou territoire.

Cette retenue à la source peut être réduite, voire supprimée, en application des conventions fiscales internationales tendant à éviter les doubles impositions conclues par la France et l'Etat de résidence du bénéficiaire. Les actionnaires sont invités à se renseigner sur les modalités pratiques d'application des conventions fiscales internationales, telles que notamment prévues par la doctrine administrative (BOI-INT-DG-20-20-20-20-20120912) relative aux procédures dites « normale » ou « simplifiée » de réduction ou d'exonération de la retenue à la source.

- **ACTIONNAIRES PERSONNES MORALES DONT LE SIEGE SOCIAL EST SITUE HORS DE FRANCE**

Les dividendes distribués par la Société font, en principe, l'objet d'une retenue à la source au taux de 30%¹, prélevée par l'établissement payeur des dividendes, lorsque le siège social du bénéficiaire est situé hors de France en application des articles 119 bis 2 et 187 du CGI.

¹ Ce taux sera aligné sur le taux normal de l'impôt sur les sociétés défini à l'article 219,I du CGI pour les exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2020. . Le taux sera donc de 28% pour 2020, 26,5% pour 2021 et 25% à compter de 2022.

Toutefois :

- a. l'application des conventions fiscales internationales peut conduire à réduire ou à supprimer la retenue à la source ;
- b. les organismes à but non lucratif, dont le siège est situé (i) dans un État membre de l'Union européenne ou (ii) dans un État partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen ayant conclu avec la France une convention d'assistance administrative en vue de lutter contre la fraude et l'évasion fiscales, peuvent, sous conditions, bénéficier d'un taux de retenue à la source réduit à 15% (articles 187 et 219 bis du CGI) ;
- c. sous réserve de remplir les conditions visées à l'article 119 ter du CGI telles qu'elles sont commentées par la doctrine administrative BOI-RPPM-RCM-30-30-20-10-20190703, les personnes morales qui détiennent, en pleine propriété ou en nue-propriété pendant au moins deux ans, au moins 10% du capital de la Société, étant précisé que ce taux de détention est ramené à 5% du capital de la société française distributrice lorsque la personne morale qui est le bénéficiaire effectif des dividendes détient une participation satisfaisant aux conditions prévues par la doctrine administrative BOI-RPPM-RCM-30-30-20-40-20160607, peuvent bénéficier d'une exonération de retenue à la source à raison des dividendes versés par la Société si (i) leur siège de direction effective est situé dans un État membre de l'Union européenne, ou dans un État partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen ayant conclu avec la France une convention d'assistance administrative en vue de lutter contre la fraude et l'évasion fiscales et (ii) elles revêtent l'une des formes prévues à l'annexe à la directive du 30 novembre 2011 ou une forme équivalente ;
- d. sous réserve de remplir les conditions visées à l'article 119 bis 2 du CGI telles qu'elles sont commentées par la doctrine administrative BOI-RPPM-RCM-30-30-20-70-20170607, les organismes de placement collectif constitués sur le fondement d'un droit étranger situés dans un Etat membre de l'union ou dans un autre Etat ou territoire ayant conclu avec la France une convention d'assistance administrative en vue de lutter contre la fraude et l'évasion fiscales peuvent bénéficier d'une exonération de retenue à la source à raison des dividendes versés par la Société ;
- e. sous réserve de remplir les conditions visées à l'article 119 quinquies du CGI telles qu'elles sont commentées par la doctrine administrative BOI-RPPM-RCM-30-30-20-80-20160406, les actionnaires personnes morales situés dans un Etat membre de l'Union européenne ou dans un autre Etat ou territoire ayant conclu avec la France une convention d'assistance administrative en vue de lutter contre la fraude et l'évasion fiscales faisant l'objet d'une procédure comparable à celle mentionnée à l'article L. 640-1 du Code de commerce peuvent bénéficier d'une exonération de retenue à la source à raison des dividendes versés par la Société.

Les actionnaires concernés sont invités à se renseigner sur les modalités d'application de ces exonérations.

Toutefois, les dividendes distribués par la Société font l'objet d'une retenue à la source au taux de 75 % s'ils sont payés ou réputés payés hors de France dans un ETNC, sauf si le débiteur apporte la preuve que les distributions de ces produits n'ont ni pour objet ni pour effet de permettre, dans un but de fraude fiscale, leur localisation dans un tel Etat ou territoire.

3.11.3. Régime spécial des plans d'épargne en actions (« PEA »)

Plan d'épargne en actions

Les actions ordinaires de la Société constituent des actifs éligibles au PEA pour les actionnaires personnes physiques dont la résidence fiscale est située en France.

Le plafond des versements dans un PEA est de 150.000 euros. Sous certaines conditions tenant, notamment, à l'absence de retrait ou de rachat portant sur les titres inscrits en PEA avant la cinquième année de son fonctionnement, le PEA ouvre droit :

- pendant la durée du PEA, à une exonération d'impôt sur le revenu et de prélèvements sociaux à raison des dividendes, et des plus-values nettes de cession, générés par les placements effectués dans le cadre du PEA, à condition notamment que ces plus-values soient maintenues dans le PEA, et
- au moment de la clôture du PEA ou lors d'un retrait partiel (s'ils interviennent plus de cinq ans après la date d'ouverture du PEA), à une exonération d'impôt sur le revenu à raison des dividendes et des plus-values nettes de cession depuis l'ouverture du plan. Cependant, ces dividendes et ces plus-values restent soumis aux prélèvements sociaux au taux global de 17,2%² (cf. supra).

Les moins-values réalisées sur des actions détenues dans le cadre du PEA ne sont en principe imputables que sur des plus-values réalisées dans le même cadre (des règles spécifiques s'appliquent toutefois à certains cas de clôture du PEA). Les investisseurs sont invités à se rapprocher de leur conseil fiscal sur cette question.

A défaut de respecter les conditions de l'exonération, il résulte des dispositions de l'article 200 A du CGI que le gain net réalisé dans le cadre d'un PEA est imposable (i) lorsque la cession intervient dans les deux ans de son ouverture, au taux de 22,5%, (ii) lorsque la cession intervient entre deux et cinq ans à compter de l'ouverture du PEA, au taux de 19%, auxquels s'ajoutent, en toute hypothèse, les prélèvements sociaux décrits ci-avant.

Plan d'épargne en actions dit « PME-ETI »

Les titres éligibles doivent notamment avoir été émis par une entreprise qui, d'une part, occupe moins de 5.000 personnes et qui, d'autre part, a un chiffre d'affaires annuel n'excédant pas 1,5 milliards d'euros ou un total de bilan n'excédant pas 2 milliards d'euros.

Le plafond des versements est fixé à 75.000 euros, étant précisé que la somme des versements en numéraire effectués sur un PEA et un PEA « PME-ETI » ne peut excéder la limite de 75.000 euros. Le PEA « PME-ETI » est cumulable avec un PEA de droit commun, et chaque contribuable ne peut être titulaire que d'un PEA « PME-ETI ».

Les actions de la Société sont éligibles au PEA dit « PME-ETI ».

² Sauf application éventuelle de la règle du taux historique, les investisseurs sont invités à voir leur conseil fiscal sur ce point.

3.11.4.Droits d'enregistrement

Conformément aux dispositions de l'article 726, I du CGI, les cessions portant sur les actions de la Société, dans la mesure où elles ne sont pas soumises à la taxe sur les transactions financières visée à l'article 235 ter ZD du CGI, sont susceptibles d'être soumises à un droit d'enregistrement, en cas de constatation desdites cessions par acte (passé en France ou à l'étranger) au taux proportionnel unique de 0,1% assis sur le prix de cession des actions.

4. CONDITIONS DE L'OFFRE

4.1. Conditions, statistiques de l'Offre, calendrier prévisionnel et modalités de souscription

4.1.1. Conditions de l'Offre

L'Offre (telle que définie ci-dessous) s'effectuera par la mise sur le marché d'un nombre maximum de 1 315 032 Actions Nouvelles en format central, pouvant être porté à un nombre maximum de 1 512 286 Actions Nouvelles (en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension), augmenté le cas échéant d'un nombre maximum de 226 842 Actions Nouvelles supplémentaires (en cas d'exercice de l'Option de Surallocation).

Etant entendu que le montant brut maximal de l'Offre ne doit pas excéder 8 000 000 €.

Il est prévu que la diffusion des Actions Nouvelles soit réalisée dans le cadre d'une offre globale (l'« **Offre** »), comprenant :

- une offre au public en France réalisée sous la forme d'une offre à prix ouvert, principalement destinée aux personnes physiques (l'« **Offre à Prix Ouvert** » ou « **OPO** ») ;
- un placement global en France principalement destiné aux investisseurs institutionnels (le « **Placement Global** »).

La répartition des Actions Offertes entre le Placement Global, d'une part, et l'OPO, d'autre part, sera effectuée en fonction de la nature et de l'importance de la demande.

Si la demande exprimée dans le cadre de l'OPO le permet, le nombre d'Actions Offertes en réponse aux ordres émis dans le cadre de l'OPO sera au moins égal à 10% du nombre d'actions dans le cadre de l'Offre.

Calendrier indicatif de l'Offre :

• Décision du comité d'admission d'EURONEXT	15 juin 2021
• Diffusion du communiqué annonçant l'Offre	16 juin 2021
• Ouverture de l'Offre au public et du Placement Global	16 juin 2021
• Clôture de l'Offre au public	29 juin 2021
• Clôture du Placement Global	30 juin 2021
• Pricing & Allocation	30 juin 2021
• Règlement livraison	02 juillet 2021
• Admission des actions à la cote d'Euronext Growth	05 juillet 2021

4.1.2. Montant de l'émission

Sur la base d'une émission en format central de 1 315 032 actions à un prix de 4,00 euros par action :

- le produit brut de l'émission d'Actions Nouvelles sera d'environ 5,260 millions d'euros (ramené à environ 3,353 millions d'euros en cas de limitation de l'Offre à 75% du montant minimum à 3,40 € par action) ;
- le produit net de l'émission d'Actions Nouvelles est estimé à environ 4,760 millions d'euros (ramené à environ 2,853 millions d'euros en cas de limitation de l'Offre à 75% du montant minimum de 3,40 € par action).

4.1.3.Procédure et période de souscription

• CARACTERISTIQUES PRINCIPALES DE L'OFFRE A PRIX OUVERT

Durée de l'OPO

L'OPO débutera le 16 juin 2021 et prendra fin le 29 juin 2021 à 17 heures (heure de Paris) pour les souscriptions aux guichets et à 20 heures (heure de Paris) pour les souscriptions par Internet. La date de clôture de l'OPO pourrait être modifiée (voir le paragraphe 4.3.2 de la présente Note d'Opération).

Nombre d'actions offertes dans le cadre de l'OPO

Si la demande exprimée dans le cadre de l'OPO le permet, un minimum de 10% du nombre d'Actions Offertes dans le cadre de l'Offre sera offert. Le nombre d'Actions Offertes dans le cadre de l'OPO pourra être augmenté ou diminué conformément aux modalités détaillées au paragraphe 4.1.1 de la présente Note d'Opération.

Personnes habilitées, réception et transmission des ordres

Les personnes habilitées à émettre des ordres dans le cadre de l'OPO sont les personnes physiques de nationalité française ou résidentes en France ou ressortissantes de l'un des États partie à l'accord et au protocole de l'Espace Économique Européen (États membres de l'Union européenne, Islande, Norvège et Liechtenstein, ci-après les « États appartenant à l'EEE »), les fonds communs de placement ou les personnes morales françaises ou ressortissantes de l'un des États appartenant à l'EEE qui ne sont pas, au sens de l'article L. 233-3 du code de commerce, sous contrôle d'entités ou de personnes ressortissantes d'États autres que les États appartenant à l'EEE, ainsi que les associations et clubs d'investissement domiciliés en France ou dans des États appartenant à l'EEE et dont les membres sont ressortissants français ou de l'un des États appartenant à l'EEE, sous réserve des stipulations figurant au paragraphe 4.2.1.2 du présent Document d'information. Les autres personnes devront s'informer sur les restrictions locales de placement comme indiqué au paragraphe 4.2.1.2 du présent Document d'information. Les personnes physiques, les personnes morales et les fonds communs de placement ne disposant pas en France de comptes permettant la souscription d'actions dans le cadre de l'OPO devront à cette fin ouvrir un tel compte chez un intermédiaire habilité lors de la passation de leurs ordres.

L'ordre de souscription devra être signé par le donneur d'ordres ou son représentant ou, en cas de gestion sous mandat, son mandataire. Dans ce dernier cas, le gestionnaire devra :

- soit disposer d'un mandat prévoyant des stipulations spécifiques aux termes desquelles son client s'est engagé, dans le cadre d'opérations où chaque investisseur n'est autorisé à passer qu'un seul ordre, à ne pas passer d'ordres sans avoir demandé et obtenu une confirmation écrite du

gestionnaire qu'il n'a pas passé un ordre portant sur les mêmes titres dans le cadre du mandat de gestion ;

- soit mettre en place toute autre mesure raisonnable visant à prévenir les ordres multiples (par exemple, information du client par le gestionnaire qu'il a passé un ordre pour son compte et qu'en conséquence, le client ne peut passer directement un ordre de même nature sans l'avoir informé par écrit, avant la clôture de l'opération, de sa décision afin que le gestionnaire puisse annuler l'ordre correspondant).

Catégories d'ordres susceptibles d'être émis en réponse à l'OPO

Les personnes désireuses de participer à l'OPO devront déposer leurs ordres auprès d'un intermédiaire financier habilité en France, au plus tard le 29 juin 2021 à 17 heures (heure de Paris) pour les souscriptions aux guichets et à 20 heures (heure de Paris) pour les souscriptions par Internet, si cette faculté leur est donnée par leur intermédiaire financier, sauf clôture anticipée ou prorogation.

Ordres A

En application de l'article P 1.2.16 du Livre II des Règles de marché d'Euronext Paris relatif aux règles particulières applicables aux marchés réglementés français, les ordres seront décomposés en fonction du nombre de titres demandés :

- fraction d'ordre A1 : de 1 action jusqu'à 250 actions inclus ; et
- fraction d'ordre A2 : au-delà de 250 actions.

Les fractions d'ordre A1 bénéficieront d'un traitement préférentiel dans le cas où tous les ordres A ne pourraient pas être entièrement satisfaits.

Il est par ailleurs précisé que :

- chaque ordre A doit porter sur un nombre minimum de 1 action ;
- un même donneur d'ordres A ne pourra émettre qu'un seul ordre A ; cet ordre A ne pourra être dissocié entre plusieurs intermédiaires financiers et devra être confié à un seul intermédiaire financier ;
- le regroupement des actions acquises au nom des membres d'un même foyer fiscal (ordres familiaux) sera possible ;
- chaque membre d'un foyer fiscal pourra transmettre un ordre A. L'ordre d'un mineur sera formulé par son représentant légal ; chacun de ces ordres A bénéficiera des avantages qui lui sont normalement attachés ; en cas de réduction, celle-ci s'appliquera séparément aux ordres de chacun desdits membres du foyer fiscal ;
- aucun ordre A ne pourra porter sur un nombre d'actions représentant plus de 20% du nombre d'Actions Offertes dans le cadre de l'OPO ;
- au cas où l'application du ou des taux de réduction n'aboutirait pas à l'attribution d'un nombre entier d'actions, ce nombre serait arrondi au nombre entier inférieur ;
- les ordres A seront exprimés en nombre d'actions sans indication de prix et seront réputés stipulés au Prix de l'Offre ; et
- les conditions de révocabilité des ordres sont précisées au paragraphe « Révocation des ordres » ci-dessous et à la section 4.1.7 de la présente Note d'Opération.

Les intermédiaires financiers habilités en France transmettront à Euronext Paris les ordres A, selon le calendrier et les modalités précisés dans l'avis d'ouverture de l'OPO qui sera diffusé par Euronext Paris. Il est rappelé que les ordres seraient nuls si le communiqué de presse de la Société indiquant les modalités définitives du Placement Global et de l'OPO n'était pas diffusé.

Réduction des ordres

Les fractions d'ordres A1 sont prioritaires par rapport aux fractions d'ordres A2. Un taux de réduction pouvant aller jusqu'à 100% peut être appliqué aux fractions d'ordres A2 pour servir les fractions d'ordres A1. Dans l'hypothèse où le nombre d'Actions Offertes serait insuffisant pour couvrir les demandes exprimées au titre des fractions d'ordres A1, ces demandes pourront être réduites de manière proportionnelle.

Dans le cas où l'application des modalités de réduction aboutirait à un nombre non entier d'actions, ce nombre serait arrondi au nombre entier immédiatement inférieur.

Révocation des ordres

Les ordres de souscription reçus passés par les particuliers par Internet dans le cadre de l'OPO seront révocables, par Internet, jusqu'à la clôture de l'OPO (le 29 juin 2021 à 20h00 (heure de Paris)). Il appartient aux particuliers de se rapprocher de leur intermédiaire financier afin de vérifier si les ordres Internet peuvent être révoqués autrement que par Internet.

Résultat de l'OPO

Le résultat de l'OPO fera l'objet d'un communiqué de presse de la Société et d'un avis d'Euronext Paris dont la diffusion est prévue le 30 juin 2021, sauf clôture anticipée auquel cas la diffusion du communiqué et de l'avis devrait intervenir, le lendemain du jour de la clôture de l'Offre.

Cet avis précisera le taux de réduction éventuellement appliqué aux ordres.

• CARACTERISTIQUES PRINCIPALES DU PLACEMENT GLOBAL

Durée du Placement Global

Le Placement Global débutera le 16 juin 2021 et prendra fin le 30 juin 2021 à 12 heures (heure de Paris). En cas de prorogation de la date de clôture de l'OPO (voir le paragraphe 4.3.2 de la deuxième partie du présent Document d'information), la date de clôture du Placement Global pourra être prorogée corrélativement.

Le Placement Global pourra être clos par anticipation sans préavis (voir le paragraphe 4.3.2 de la deuxième partie du présent Document d'information).

Personnes habilitées à émettre des ordres dans le cadre du Placement Global

Le Placement Global sera effectué principalement auprès d'investisseurs institutionnels en France et hors de France dans les conditions permises par la réglementation applicable (excepté, notamment, aux États-Unis d'Amérique, du Canada, du Japon et de l'Australie).

Ordres susceptibles d'être émis dans le cadre du Placement Global

Les ordres seront exprimés en nombre d'actions ou en montants demandés. Ils pourront comprendre des conditions relatives au prix.

Réception et transmission des ordres susceptibles d'être émis dans le cadre du Placement Global

Pour être pris en compte, les ordres émis dans le cadre du Placement Global devront être exclusivement reçus par le Teneur de Livre au plus tard le 30 juin 2021 à 12 heures (heure de Paris), sauf clôture anticipée.

Seuls les ordres à un prix exprimé en euros, supérieur ou égal au Prix de l'Offre, qui sera fixé dans le cadre du Placement Global dans les conditions indiquées au paragraphe 4.3.1 de la deuxième partie du présent Document d'information, seront pris en considération dans la procédure d'allocation.

Réduction des ordres

Les ordres émis dans le cadre du Placement Global pourront faire l'objet d'une réduction totale ou partielle.

Révocation des ordres

Tout ordre émis dans le cadre du Placement Global pourra être révoqué exclusivement auprès du Teneur de Livre ayant reçu cet ordre et ce jusqu'au 30 juin 2021 à 12 heures (heure de Paris), sauf clôture anticipée ou prorogation.

Résultat du Placement Global

Le résultat du Placement Global fera l'objet d'un communiqué de presse de la Société et d'un avis d'Euronext Paris dont la diffusion est prévue le 30 juin 2021, sauf clôture anticipée auquel cas la diffusion du communiqué et de l'avis devrait intervenir, le lendemain du jour de la clôture de l'Offre.

4.1.4.Révocation de l'Offre

L'Offre sera réalisée sous réserve de l'émission du certificat du dépositaire des fonds constatant la souscription des Actions Nouvelles. L'Offre pourra être annulée par la Société à la date de règlement-livraison si le certificat du dépositaire des fonds n'était pas émis.

En cas de non émission du certificat du dépositaire, cette information fera l'objet d'un communiqué de presse diffusé par la Société et d'un avis diffusé par Euronext Paris. Dans ce cas, les ordres de souscription seraient rétroactivement annulés et les Actions Offertes ne seront pas admises aux négociations sur le marché Euronext Growth Paris.

Si le montant des souscriptions n'atteignait pas un minimum de 75% de l'Offre initiale envisagée, soit la souscription d'un minimum de 986 274 Actions Nouvelles représentant un montant d'environ 3,3 millions d'euros (sur la base de la borne inférieure de la Fourchette Indicative du Prix de l'Offre, soit 3,40 euros par action), l'Offre serait annulée et les ordres de souscription seraient caducs.

4.1.5.Réduction des ordres

Voir le paragraphe 4.1.3 de la deuxième partie du présent Document d'information pour une description de la réduction des ordres émis dans le cadre de l'Offre.

4.1.6.Montant minimum et montant maximum des ordres

Voir le paragraphe 3.1 de la deuxième partie du présent Document d'information pour le détail des nombres minimal ou maximal d'actions sur lesquelles peuvent porter les ordres émis dans le cadre de l'OPO.

Il n'y a pas de montant minimal et maximal des ordres émis dans le cadre du Placement Global.

4.1.7.Révocation des ordres

Voir le paragraphe 4.1.3 de la deuxième partie du présent Document d'information pour une description de la révocation des ordres émis dans le cadre de l'Offre à Prix Ouvert et du Placement Global.

4.1.8.Règlement-livraison des actions

Le prix des Actions Offertes (voir le paragraphe 4.3.1 de la deuxième partie du présent Document d'information) dans le cadre de l'Offre devra être versé comptant par les donneurs d'ordres au plus tard à la date de règlement-livraison de l'Offre, soit, selon le calendrier indicatif, le 02 juillet 2021.

Les actions seront enregistrées au compte des donneurs d'ordres dès que possible à compter de la diffusion de l'avis de résultat de l'Offre par Euronext Paris soit, selon le calendrier indicatif, à partir du 30 juin 2021 et au plus tard à la date de règlement-livraison soit, selon le calendrier indicatif, le 02 juillet 2021.

Les fonds versés à l'appui des souscriptions seront centralisés auprès de CACEIS CORPORATE TRUST qui sera chargée d'établir le certificat de dépôt des fonds constatant la réalisation de l'augmentation de capital.

4.1.9.Publication des résultats de l'Offre

Les résultats et les modalités définitives de l'Offre, notamment le nombre des Actions Nouvelles émises, feront l'objet d'un communiqué de presse de la Société et d'un avis d'Euronext Paris dont la diffusion est prévue le 30 juin 2021, sauf clôture anticipée (étant précisé toutefois que la durée de l'OPO ne pourra être inférieure à trois jours de bourse - voir paragraphe 4.3.2 de la deuxième partie du présent Document d'information) auquel cas la diffusion du communiqué et de l'avis devrait intervenir, le lendemain du jour de la clôture de l'Offre.

4.1.10.Droits préférentiels de souscription

L'augmentation de capital réalisée dans le cadre de l'Offre sera réalisée avec suppression du droit préférentiel de souscription.

4.2. Plan de distribution et allocation des valeurs mobilières

4.2.1.Catégories d'investisseurs potentiels– Pays dans lesquels l'Offre sera ouverte – Restrictions applicables à l'Offre

25.1.1.1 4.2.1.1 Catégories d'investisseurs potentiels et pays dans lesquels l'Offre sera ouverte

L'Offre comprend :

- un Placement Global en France principalement destiné aux investisseurs institutionnels comportant :
- une Offre au public en France réalisée sous la forme d'une Offre à Prix Ouvert principalement destinée aux personnes physiques.

25.1.1.2 4.2.1.2 Restrictions applicables à l'Offre

La diffusion du Document d'information, de la Note d'Opération, de son résumé ou de tout autre document ou information relatifs aux opérations prévues par la Note d'Opération ou l'offre ou la vente ou la souscription des actions de la Société peuvent, dans certains pays, y compris les États-Unis d'Amérique, faire l'objet d'une réglementation spécifique. Les personnes en possession des documents susvisés doivent s'informer des éventuelles restrictions découlant de la réglementation locale et s'y conformer. Les intermédiaires habilités ne pourront accepter aucun ordre émanant de clients ayant une adresse située dans un pays ayant instauré de telles restrictions et les ordres correspondants seront réputés être nuls et non avenue. Toute personne (y compris les *trustees* et les *nominees*) recevant le Document d'information, la Note d'Opération, le Prospectus, son résumé ou tout autre document ou information relatifs à l'Offre, ne doit le distribuer ou le faire parvenir dans de tels pays qu'en conformité avec les lois et réglementations qui y sont applicables. Toute personne qui, pour quelque cause que ce soit, transmettrait ou permettrait la transmission des documents susvisés dans de tels pays, doit attirer l'attention du destinataire sur les stipulations de la présente section.

La Note d'Opération, le Document d'information, son résumé et les autres documents relatifs aux opérations prévues par la Note d'Opération ne constituent pas une offre de vente ou une sollicitation d'une offre de souscription de valeurs mobilières dans tout pays dans lequel une telle offre ou sollicitation serait illégale. La Note d'Opération, le Document d'information, le Prospectus n'ont fait l'objet d'aucun enregistrement ou approbation en dehors de France.

Le Chef de File et Teneur de Livre n'offrira les actions à la vente qu'en conformité avec les lois et règlements en vigueur dans les pays où ils feront cette offre de vente.

- *Restrictions concernant les Etats-Unis d'Amérique*

Les actions de la Société n'ont pas été et ne seront enregistrées en application du *U.S. Securities Act* de 1933 (le « *Securities Act* »), ni auprès d'une quelconque autorité de régulation d'un Etat ou d'une autre juridiction aux Etats-Unis d'Amérique. En conséquence, les actions de la Société ne peuvent être ni offertes ni vendues, ni nanties, ni livrées ou autrement cédées ou transférées de quelque manière que ce soit aux États-Unis d'Amérique sauf après enregistrement des actions ou dans le cadre d'exemptions à cet enregistrement prévue par le *Securities Act* et conformément à la réglementation locale applicable dans les Etats concernés.

Le Document d'information, la Note d'Opération, le Prospectus, son résumé, et tout autre document établi dans le cadre de l'Offre ne doivent pas être distribués aux États-Unis d'Amérique.

- *Restrictions concernant les Etats de l'Espace Economique Européen (autres que la France)*

S'agissant des États membres de l'Espace Économique Européen autres que la France (les « Etats Membres »), aucune action n'a été entreprise et ne sera entreprise à l'effet de permettre une offre au public des actions de la Société rendant nécessaire la publication d'un prospectus dans l'un ou l'autre des Etats Membres. Par conséquent, les actions de la Société peuvent être offertes dans les États membres uniquement :

- à des investisseurs qualifiés, tels que définis dans le Règlement (UE) 2017/1129 du Parlement européen et du Conseil du 14 juin 2017 (le « Règlement Prospectus ») ;
- à moins de 150 personnes physiques ou morales (autres que des investisseurs qualifiés au sens du Règlement Prospectus) par Etat Membre ; ou
- dans les autres cas ne nécessitant pas la publication par la Société d'un prospectus au titre de l'article 1(4) du Règlement Prospectus.

Pour les besoins du présent paragraphe, l'expression « offre au public des actions » dans un Etat Membre donné signifie toute communication adressée à des personnes, sous quelque forme et par quelque moyen que ce soit, et présentant une information suffisante sur les conditions de l'offre et sur les valeurs mobilières objet de l'offre, pour permettre à un investisseur de décider d'acheter ou de souscrire ces valeurs mobilières.

Ces restrictions de vente concernant les États Membres s'ajoutent à toute autre restriction de vente applicable dans les États Membres auxquels le Règlement Prospectus est applicable.

- *Restrictions concernant le Royaume-Uni*

Le Prospectus est distribué et destiné uniquement aux personnes qui (i) sont situées en dehors du Royaume-Uni, (ii) sont des « *investment professionals* » (savoir des personnes ayant une expérience professionnelle en matière d'investissement) selon l'article 19(5) du Financial Services and Markets Act 2000 (Financial Promotion) (le « FSMA ») Order 2005 (l'« Ordre »), (iii) sont des « *high net worth entities* » ou toute autre personne entrant dans le champ d'application de l'article 49(2) (a) à (d) de l'Ordre (« *high net worth companies* », « *unincorporated associations* », etc.) ou (iv) sont des personnes auxquelles une invitation ou une incitation à s'engager dans une activité d'investissement (au sens de l'article 21 du FSMA) peut être légalement communiquée ou transmise (ci-après dénommées ensemble les « Personnes Qualifiées »). Toute invitation, offre ou accord de souscription des actions de la Société ne pourront être proposés ou conclus qu'avec des Personnes Qualifiées. Les actions de la Société visées dans le Prospectus ne pourront être offertes ou émises au profit de personnes situées au Royaume-Uni

autres que des Personnes Qualifiées. Toute personne autre qu'une Personne Qualifiée ne devra pas agir ou se fonder sur le Prospectus ou l'une quelconque de ses dispositions. Les personnes en charge de la diffusion du Prospectus doivent se conformer aux conditions légales de la diffusion du Prospectus.

Le Chef de File et Teneur de Livre tel que ce terme est défini au paragraphe 4.4.1 de la Note d'Opération) reconnaissent et garantissent chacun en ce qui le concerne :

- qu'ils ont respecté et respecteront l'ensemble des dispositions du FSMA applicables à tout ce qui a été ou sera entrepris relativement aux actions de la Société, que ce soit au Royaume-Uni, à partir du Royaume-Uni ou dans toute autre circonstance impliquant le Royaume-Uni ; et
 - qu'ils n'ont pas communiqué ou fait communiquer, et ne communiqueront ni ne feront communiquer une quelconque invitation ou incitation à se livrer à une activité d'investissement (au sens de l'article 21 du FSMA) reçue par eux et relative à la cession des actions de la Société, sauf dans les circonstances dans lesquelles l'article 21(1) du FSMA ne s'applique pas à la Société.
- *Restrictions concernant l'Australie, le Canada, le Japon*

Les Actions Offertes ne pourront être offertes ou vendues en Australie, au Canada et au Japon.

4.2.2.Intention de souscription des principaux actionnaires de la Société ou des membres de ses principaux organes d'administration, de direction ou de surveillance ou de quiconque entendrait prendre une souscription de plus de 5%

A la date du présent Document d'information, l'Offre fait l'objet d'engagements de souscription pour un montant total de 2,46 M€ représentant 46,84% de l'Offre d'Actions Nouvelles (en format central). Ces engagements de souscription, qui seront alloués prioritairement, se décomposent comme suit :

- 803 K€ d'engagements de souscription reçus de la part des actionnaires historiques de la Société, personnes physiques, dont 525 K€ par ses Managers (Ignacio Faus, Bruno Lafont et Joël Besse)
- 561 K€ d'engagements de souscription reçus de la part d'autres investisseurs personnes physiques
- 1 100 K€ d'engagements de souscription reçus de la part d'institutionnels et de fonds d'investissements européens, dont 800 K€ par Nyenburgh Partners.

En outre, l'offre fait l'objet d'engagements de garantie pour un montant total de 2,07 M€ représentant 39,35% de l'Offre d'Actions Nouvelles (en format central), qui seront alloués uniquement si dans le cadre de l'Offre, un minimum de 986 274 Actions Nouvelles n'était pas souscrit, représentant un minimum de 75% de l'augmentation de capital initiale envisagée.

4.2.3. Informations sur d'éventuelles tranches de pré-allocation

Néant.

4.2.4. Notification aux souscripteurs

Dans le cadre de l'Offre à Prix Ouvert, les investisseurs ayant passé des ordres de souscription seront informés de leurs allocations par leur intermédiaire financier.

Dans le cadre du Placement Global, les investisseurs ayant passé des ordres de souscription seront informés de leurs allocations par le Teneur de Livre.

4.2.5. Clause d'Extension

En fonction de la demande, la Société pourra, en accord avec les Chef de File – Teneur de Livre, décider d'augmenter le nombre d'Actions Nouvelles d'un maximum de 15% (la « **Clause d'Extension** »), soit un maximum de 197 254 actions supplémentaires, au Prix de l'Offre (tel que ce terme est défini au paragraphe 4.3.1 de la présente Note d'Opération).

La décision d'exercer la Clause d'Extension sera prise au moment de la fixation du prix par le Conseil d'Administration, prévu le 30 juin 2021 et sera mentionnée dans le communiqué de la Société et l'avis Euronext annonçant le résultat de l'Offre.

4.2.6. Option de Surallocation

Afin de couvrir d'éventuelles surallocations, la Société consentira aux Chef de File - Teneur de Livre une option de surallocation (l'« **Option de Surallocation** ») permettant la souscription d'actions nouvelles supplémentaires dans la limite de 15% du nombre d'Actions Nouvelles après exercice éventuel de la Clause d'Extension, soit un maximum 226 842 actions nouvelles supplémentaires (les « **Actions Nouvelles Supplémentaires** »), au Prix de l'Offre (tel que ce terme est défini au paragraphe 4.3.1 de la présente Note d'Opération).

Cette Option de Surallocation pourra être exercée en une seule fois à tout moment, en tout ou partie, pendant une période de trente jours calendaires à compter du jour de la fixation du Prix de l'Offre soit, à titre indicatif, au plus tard le 31 juillet 2021 (inclus).

En cas d'exercice de l'Option de Surallocation, l'information relative à cet exercice et au nombre d'Actions Nouvelles Supplémentaires à émettre serait portée à la connaissance du public au moyen d'un communiqué diffusé par la Société et d'un avis publié par Euronext.

En cas d'exercice de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation, le montant brut global de l'émission ne pourra en aucun cas excéder le montant maximal de l'émission envisagée, soit un montant total de 8,00 millions d'euros.

4.3. Fixation du prix

4.3.1. Méthode de fixation du prix

- **PRIX DES ACTIONS OFFERTES**

Le prix des Actions Offertes dans le cadre de l'Offre à Prix Ouvert sera égal au prix des Actions Offertes dans le cadre du Placement Global (le « **Prix de l'Offre** »).

Il est prévu que le Prix de l'Offre soit fixé le 30 juin 2021 par le Conseil d'administration de la Société, étant précisé que cette date pourrait être reportée ou avancée comme indiqué au sein de la Note d'Opération.

Le Prix de l'Offre fixé par le Conseil d'administration de la Société résultera de la confrontation de l'offre des actions dans le cadre du Placement Global et des demandes émises par les investisseurs selon la technique dite de « construction du livre d'ordres » telle que développée par les usages professionnels.

Cette confrontation sera effectuée notamment sur la base des critères de marché suivants :

- capacité des investisseurs retenus à assurer un développement ordonné du marché secondaire ;
- ordre d'arrivée des demandes des investisseurs ;
- quantité demandée ; et
- sensibilité au prix des demandes exprimées par les investisseurs.

- **FOURCHETTE INDICATIVE DU PRIX DE L'OFFRE**

Le Prix de l'Offre pourrait se situer dans une fourchette comprise entre 3,40 euros et 4,60 euros par action (la « **Fourchette Indicative du Prix de l'Offre** »), fourchette arrêtée par le Conseil d'administration lors de sa réunion en date du 14 juin 2021, au vu des conditions de marché prévalant à la date de sa décision. Cette Fourchette Indicative du Prix de l'Offre pourra être modifiée à tout moment jusqu'au (et y compris le) jour prévu pour la clôture de l'Offre dans les conditions prévues au sein de la Note d'Opération.

Cette information est donnée à titre purement indicatif et ne préjuge en aucun cas du Prix de l'Offre qui pourra être fixé en dehors de cette Fourchette Indicative du Prix de l'Offre.

En cas de fixation du prix en dehors de la Fourchette Indicative du Prix de l'Offre, les investisseurs sont invités à se référer au paragraphe 4.3.2 de la Note d'Opération.

4.3.2. Procédure de publication du Prix de l'Offre et des modifications des paramètres de l'Offre

- **DATE DE FIXATION DU PRIX DE L'OFFRE**

Il est prévu que le Prix de l'Offre soit fixé le 30 juin 2021, étant précisé que cette date pourrait être reportée si les conditions de marché et les résultats de la construction du livre d'ordres ne permettaient pas de fixer le Prix de l'Offre dans des conditions satisfaisantes. Dans ce cas, la nouvelle date prévue

pour la détermination du Prix de l'Offre fera l'objet d'un avis diffusé par Euronext et d'un communiqué de presse diffusé par la Société au plus tard la veille de la date de clôture initiale de l'OPO (sans préjudice des stipulations relatives à la modification de la date de clôture du Placement Global et de l'OPO en cas de modification de la Fourchette Indicative du Prix de l'Offre ou de fixation du Prix de l'Offre en dehors de la Fourchette Indicative du Prix de l'Offre).

Les ordres émis dans le cadre de l'OPO avant la diffusion de l'avis d'Euronext et du communiqué de presse de la Société susvisés seront maintenus sauf s'ils ont été expressément révoqués avant la nouvelle date de clôture de l'OPO (inclusive).

- **PUBLICATION DU PRIX DE L'OFFRE ET DU NOMBRE D' ACTIONS OFFERTES**

Le Prix de l'Offre et le nombre définitif d' Actions Offertes seront portés à la connaissance du public par un communiqué de presse diffusé par la Société et par un avis diffusé par Euronext le 30 juin 2021 selon le calendrier indicatif, sauf fixation anticipée du Prix de l'Offre auquel cas la diffusion du communiqué et de l'avis devrait intervenir, le lendemain du jour de la fixation du Prix de l'Offre.

- **MODIFICATION DE LA FOURCHETTE, FIXATION DU PRIX DE L'OFFRE EN DEHORS DE LA FOURCHETTE ET MODIFICATION DU NOMBRE D' ACTIONS NOUVELLES ET D' ACTIONS NOUVELLES SUPPLEMENTAIRES**

Modifications donnant lieu à révocabilité des ordres émis dans le cadre de l'OPO

En cas de modification à la hausse de la borne supérieure de la Fourchette Indicative du Prix de l'Offre ou en cas de fixation du Prix de l'Offre au-dessus de la borne supérieure de la Fourchette Indicative du Prix de l'Offre (initiale ou, le cas échéant, modifiée), la procédure suivante s'appliquera :

- publication des modifications : les nouvelles modalités de l'Offre seront portées à la connaissance du public au moyen d'un communiqué de presse diffusé par la Société et d'un avis diffusé par Euronext Growth. Le communiqué de presse de la Société et l'avis d'Euronext susvisés indiqueront la nouvelle fourchette de prix et, le cas échéant, le nouveau calendrier, avec la nouvelle date de clôture de l'OPO, la nouvelle date prévue pour la fixation du Prix de l'Offre et la nouvelle date de règlement-livraison de l'Offre.
- date de clôture de l'OPO : la date de clôture de l'OPO sera fixée de telle sorte qu'il s'écoule au moins deux jours de bourse entre la date de diffusion du communiqué susvisé et la nouvelle date de clôture de l'OPO (inclusive).
- révocabilité des ordres émis dans le cadre de l'OPO : tous les ordres émis dans le cadre de l'OPO avant la diffusion du communiqué susvisé seront maintenus sauf s'ils ont été expressément révoqués avant la nouvelle date de clôture de l'OPO inclusive. De nouveaux ordres pourront être émis jusqu'à la nouvelle date de clôture de l'OPO inclusive dont les conditions de révocabilité sont décrites au paragraphe 5.1.3.1 de la Note d'Opération.

Modifications ne donnant pas lieu à révocabilité des ordres émis dans le cadre de l'OPO

Le Prix de l'Offre pourrait être librement fixé en-dessous de la borne inférieure de la Fourchette Indicative du Prix de l'Offre ou la Fourchette Indicative du Prix de l'Offre pourrait être modifiée

librement à la baisse. Le Prix de l'Offre ou la nouvelle fourchette indicative de prix serait alors communiqué au public dans les conditions prévues au paragraphe 4.3.2 de la Note d'Opération en l'absence d'impact significatif sur les autres caractéristiques de l'Offre.

En conséquence, si la fixation du Prix de l'Offre en-dessous de la borne inférieure de la Fourchette Indicative du Prix de l'Offre ou si la modification à la baisse de la Fourchette Indicative du Prix de l'Offre n'avait pas d'impact significatif sur les autres caractéristiques de l'Offre, le Prix de l'Offre sera porté à la connaissance du public par le communiqué de presse de la Société et l'avis d'Euronext visés au paragraphe 4.3.2 de la Note d'Opération, dont la diffusion devrait intervenir, selon le calendrier indicatif, le 01 juillet 2021, sauf fixation anticipée du Prix de l'Offre auquel cas la diffusion du communiqué et de l'avis devrait intervenir, le jour de la fixation du Prix de l'Offre.

En revanche, si la fixation du Prix de l'Offre en-dessous de la borne inférieure de la Fourchette Indicative du Prix de l'Offre ou si la modification à la baisse de la Fourchette Indicative du Prix de l'Offre avait un impact significatif sur les autres caractéristiques de l'Offre, les stipulations du paragraphe « *Modifications significatives des modalités de l'Offre* » ci-dessous seraient applicables.

- **CLOTURE ANTICIPEE OU PROROGATION DE L'OFFRE**

Les dates de clôture du Placement Global et de l'OPO pourront être avancées (sans toutefois que la durée de l'OPO ne puisse être inférieure à trois jours de bourse) ou prorogées dans les conditions suivantes :

- si la date de clôture est avancée, la nouvelle date de clôture fera l'objet d'un communiqué de presse diffusé par la Société et d'un avis diffusé par Euronext annonçant cette modification au plus tard la veille de la nouvelle date de clôture ; et
- si la date de clôture est prorogée, la nouvelle date de clôture fera l'objet d'un communiqué de presse diffusé par la Société et d'un avis diffusé par Euronext annonçant cette modification au plus tard la veille de la date de clôture initiale. Dans ce cas, les ordres émis dans le cadre de l'Offre à Prix Ouvert avant la diffusion du communiqué de presse de la Société et de l'avis d'Euronext susvisés seront maintenus sauf s'ils ont été expressément révoqués avant la nouvelle date de clôture de l'OPO (inclusive).

- **MODIFICATIONS SIGNIFICATIVES DES MODALITES DE L'OFFRE**

En cas de modification significative des modalités initialement arrêtées pour l'Offre non prévue par la Note d'Opération, une note complémentaire serait soumise à l'approbation d'Euronext. Les ordres émis dans le cadre de l'OPO et du Placement Global seraient nuls si Euronext n'approuvait pas cette note complémentaire. Les ordres émis dans le cadre de l'OPO et du Placement Global avant la mise à disposition de la note complémentaire approuvée par Euronext pourraient être révoqués pendant au moins deux jours de négociation après la mise à disposition de celle-ci (voir paragraphe « *Modification de la fourchette, fixation du Prix de l'Offre en dehors de la fourchette et modification du nombre d'Actions Nouvelles et d'Actions Nouvelles Supplémentaires* » de la Note d'Opération pour une description de cas dans lesquels le présent paragraphe s'appliquerait).

4.3.3. Restrictions ou suppression du droit préférentiel de souscription

Les Actions Nouvelles sont émises en vertu de la 5^{ème} résolution de l'assemblée générale mixte des actionnaires de la Société en date du 19 mai 2021 autorisant une augmentation de capital avec

suppression du droit préférentiel de souscription par voie d'offre au public et l'augmentation de son montant dans les conditions de l'article L. 225-135-1 du Code de commerce (voir le paragraphe 3.8 de la présente Note d'Opération).

4.3.4. Disparités de prix

Au cours des douze derniers mois la société n'a pas procédé à aucune augmentation de capital.

4.4. PLACEMENT ET GARANTIE

4.4.1. Chef de file – PSI, Teneur de Livre

Invest Securities
73, boulevard Haussmann,
75008 Paris
Téléphone : +33 1 70 98 39 40

4.4.2. Listing Sponsor et Conseil

Invest Corporate Finance
73, boulevard Haussmann,
75008 Paris
Téléphone : +33 1 70 98 39 40

4.4.3. Service financier et dépositaire

Le service des titres et le service financier des actions de la Société sont assurés par :
CACEIS CORPORATE TRUST
14, rue Rouget de Lisle
92130 Issy-les-Moulineaux

4.4.4. Garantie

La présente émission ne fait pas l'objet d'une garantie de bonne fin au sens de l'article L. 225-145 du code de commerce. Le début des négociations sur le titre n'interviendra donc qu'à l'issue des opérations de règlement livraison et après délivrance du certificat du dépositaire.

4.4.5. Engagements d'abstention et de conservation

Ces informations figurent à la section 6.3 de la présente Note d'Opération.

4.4.6. Date de règlement-livraison des Actions Offertes

Le règlement-livraison des Actions Offertes est prévu le 02 juillet 2021.

5. INSCRIPTION A LA NEGOCIATION ET MODALITES DE NEGOCIATION

5.1. Inscription aux négociations

L'inscription de l'ensemble des actions de la Société est demandée sur le marché Euronext Growth Paris.

Les conditions de négociation de l'ensemble des actions seront fixées dans un avis d'Euronext Paris diffusé le 16 juin 2021.

La première cotation des actions de la Société devrait avoir lieu le 30 juin 2021. Les négociations devraient débiter au cours de la séance de bourse du 05 juillet 2021.

5.2. Places de cotation

A la date du présent Document d'information, les actions de la Société ne sont admises sur aucun marché réglementé ou non.

5.3. Offres concomitantes d'actions

Néant.

5.4. Contrat de liquidité sur les actions de la Société

Aucun contrat de liquidité relatif aux actions de la Société n'a été conclu à la date du Document d'information.

L'assemblée générale ordinaire de la Société réunie le 19 mai 2021, aux termes de sa 1^{ère} résolution, a autorisé, sous condition suspensive de l'admission sur le marché Euronext Growth Paris et pour une durée de dix-huit mois à compter de l'assemblée, le Conseil d'administration à mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions de l'article L. 225-209 du Code de commerce.

Les achats d'actions et leur cession éventuelle en vertu de cette autorisation, seront exécutés dans la limite d'un prix unitaire d'achat maximum de quinze (15) euros et d'un prix unitaire de cession minimum égal à (un) 1 euro sous réserve des ajustements liés aux éventuelles opérations sur le capital de la Société.

L'assemblée générale ordinaire du 19 mai 2021 a fixé à deux cent mille (200 000) euros le montant maximum des fonds destinés à la réalisation de ce programme de rachat d'actions.

La Société devrait signer prochainement un contrat de liquidité conforme à la Charte de déontologie de l'AMAFI et informera le marché des moyens affectés au contrat de liquidité dans le cadre d'un communiqué de presse.

5.5. Stabilisation

Aux termes d'un Contrat de Placement, Invest Securities (ou toute entité agissant pour son compte), agissant en qualité d'agent de la stabilisation (l'« **Agent Stabilisateur** »), pourra (mais ne sera en aucun cas tenue de) réaliser des opérations de stabilisation dans le respect des dispositions législatives et réglementaires applicables, notamment celles du Règlement UE 596/2014 du 16 avril 2014 sur les abus de marché et de son règlement délégué UE n° 2016/1052 du 8 mars 2016 (le « Règlement Délégué »). Il est précisé qu'il n'y a pas d'assurance que de telles opérations seront mises en œuvre et qu'en toute hypothèse il pourra y être mis fin à tout moment et sans préavis.

Les opérations de stabilisation ont pour objet de stabiliser ou de soutenir le prix de marché des actions. Elles sont susceptibles d'affecter le prix de marché des actions et peuvent aboutir à la fixation d'un prix de marché plus élevé que celui qui prévaudrait en leur absence. En cas de mise en œuvre, de telles interventions pourront être réalisées, à tout moment, sur le système multilatéral de négociation Euronext Growth Paris, à compter du début des négociations des actions de la Société sur Euronext Growth Paris soit, selon le calendrier indicatif, 05 juillet 2021 jusqu'au 30 juillet 2021 (inclus).

Si l'Option de Surallocation est exercée en tout ou partie, un communiqué de presse sera publié par la Société.

L'information des autorités de marché compétentes et du public sera assurée par l'Agent Stabilisateur conformément à l'article 6 du Règlement Délégué. Durant la période de stabilisation, l'Agent Stabilisateur assurera la publication adéquate du détail de toutes les opérations de stabilisation au plus tard à la fin de la septième journée boursière suivant la date d'exécution de ces opérations. L'Agent stabilisateur pourra effectuer des surallocations dans le cadre de l'Offre à hauteur du nombre d'actions couvertes par l'Option de Surallocation.

Conformément à l'article 7.1 du Règlement Délégué, les opérations de stabilisation ne peuvent être effectuées à un prix supérieur au Prix de l'Offre.

6. DETENTEURS DE VALEURS MOBILIERES SOUHAITANT LES VENDRE

6.1. Identification des personnes ou entités ayant l'intention de vendre

Sans objet.

6.2. Nombre et catégorie des valeurs mobilières offertes par les détenteurs de valeurs mobilières souhaitant les vendre

Sans objet.

6.3. Engagements d'abstention et de conservation des titres

6.3.1.Engagement d'abstention

Néant.

6.3.2.Engagements de conservation

Des engagements de conservation des actions de la Société ont été signés par un quota d'actionnaires représentant 100% des actions et des droits de vote de la Société. Lesdits actionnaires s'engagent à conserver les actions qu'ils détiennent à concurrence de :

- 100% desdites actions pendant une période de 6 mois à compter de l'admission des titres de la Société à la cote du marché Euronext Growth d'Euronext Paris, et
- 50% pendant une période de 6 mois débutant à l'expiration de la première période de 6 mois.

7. DEPENSES LIEES A L'OFFRE

	Réalisation de l'Offre à 75%	Réalisation de l'Offre à 100%
Produit brut en M€	3,353	5,260
Dépenses liées à l'Offre en M€	(0,380)	(0,500)
Produit net en M€	2,973	4,760

8. DILUTION

8.1. Incidence de l'émission sur les capitaux propres

Sur la base (i) des capitaux propres au 31 décembre 2020 et (ii) du nombre total d'actions composant le capital de la Société à la date du Document d'information (sur la base du prix central de l'Offre à 4,00€ par action), les capitaux propres par action, avant et après réalisation de l'Offre, s'établiraient comme suit :

Quote-part des capitaux propres par action (en euros)	Base non diluée*	Base diluée**
Avant émission des Actions Nouvelles provenant de la présente augmentation de capital réalisée dans le cadre de l'Offre	0,035	0,033
Après émission de 1 315 032 Actions Nouvelles provenant de la présente augmentation de capital réalisée dans le cadre de l'Offre (4,00 € par action)	1,031	0,742
Après émission de 986 274 Actions Nouvelles provenant de la présente augmentation de capital en cas de réduction de l'Offre à 75% (3,40 € par action)	0,890	0,580

* : sur la base d'un montant de capitaux propres de 136 275€ construit sur la base des capitaux propres au 06/05/2021

** : à la date du présent Document d'information, il existe 100 000 BSPCE et 112 500 BSA donnant chacun droit à 10 actions.

8.2. Incidence de l'émission sur la situation de l'actionnaire

Sur la base du nombre total d'actions composant le capital de la Société à la date de la Note d'Opération, l'effet dilutif de l'Offre pour les actionnaires de la Société s'établirait comme suit :

Participation de l'actionnaire (en %)	Base non diluée	Base diluée**
Avant émission des Actions Nouvelles provenant de la présente augmentation de capital réalisée dans le cadre de l'Offre	1,00	0,65
Après émission de 1 315 032 Actions Nouvelles provenant de la présente augmentation de capital réalisée dans le cadre de l'Offre	0,75	0,53
Après émission de 986 274 Actions Nouvelles provenant de la présente augmentation de capital en cas de réduction de l'Offre à 75%	0,80	0,56

** : à la date de la présente Note d'Opération, il existe 100 000 BSPCE et 112 500 BSA donnant chacun droit à 10 actions.

8.3. Répartition du capital social et des droits de vote

L'incidence de l'Offre sur la répartition du capital et des droits de vote est présentée dans les tableaux ci-dessous.

8.4. Incidence de l'Offre sur la répartition du capital et des droits de vote

Avant et après l'Offre souscrite à 100%

Actionnaires	Base non-diluée				Base diluée			
	Avant émission des actions nouvelles		Après émission des actions nouvelles		Avant émission des actions nouvelles		Après émission des actions nouvelles	
	Nombre de titres	% de détention						
Joël Besse	979 690	25,00%	1 104 690	21,11%	1 229 690	20,35%	1 354 690	18,41%
Société Emma 1	333 330	8,51%	370 830	7,09%	333 330	5,52%	370 830	5,04%
François Mereau	333 190	8,50%	339 440	6,49%	458 190	7,58%	464 440	6,31%
Bruno Lafont	330 790	8,44%	333 915	6,38%	1 080 790	17,88%	1 083 915	14,73%
Chantal Mereau	319 860	8,16%	326 110	6,23%	319 860	5,29%	326 110	4,43%
Famille Nicolas	275 320	7,03%	275 320	5,26%	275 320	4,56%	275 320	3,74%
GB Holding	76 550	1,95%	76 550	1,46%	1 076 550	17,81%	1 076 550	14,63%
Autres actionnaires	1 270 040	32,41%	1 290 165	24,65%	1 270 040	21,01%	1 290 165	17,53%
Flottant	0	0,00%	1 116 782	21,34%	0	0,00%	1 116 782	15,18%
TOTAL	3 918 770	100,00%	5 233 802	100,00%	6 043 770	100,00%	7 358 802	100,00%

En cas de limitation de l'Offre à 75%

Actionnaires	Base non-diluée				Base diluée			
	Avant émission des actions nouvelles		Après émission des actions nouvelles		Avant émission des actions nouvelles		Après émission des actions nouvelles	
	Nombre de titres	% de détention						
Joël Besse	979 690	25,00%	1 104 690	22,52%	1 229 690	20,35%	1 354 690	19,27%
Société Emma 1	333 330	8,51%	370 830	7,56%	333 330	5,52%	370 830	5,27%
François Mereau	333 190	8,50%	339 440	6,92%	458 190	7,58%	464 440	6,61%
Bruno Lafont	330 790	8,44%	333 915	6,81%	1 080 790	17,88%	1 083 915	15,42%
Chantal Mereau	319 860	8,16%	326 110	6,65%	319 860	5,29%	326 110	4,64%
Famille Nicolas	275 320	7,03%	275 320	5,61%	275 320	4,56%	275 320	3,92%
GB Holding	76 550	1,95%	76 550	1,56%	1 076 550	17,81%	1 076 550	15,31%
Autres actionnaires	1 270 040	32,41%	1 290 165	26,30%	1 270 040	21,01%	1 290 165	18,35%
Flottant	0	0,00%	788 024	16,07%	0	0,00%	788 024	11,21%
TOTAL	3 918 770	100,00%	4 905 044	100,00%	6 043 770	100,00%	7 030 044	100,00%

9. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

9.1. Conseillers ayant un lien avec l'opération

Non applicable.

9.2. Autres informations vérifiées par le commissaire aux comptes

Non applicable.

9.3. Rapport d'expert

Non applicable.

9.4. Informations contenues dans le Document d'information provenant d'une tierce partie

Non applicable.

Glossaire

AG	Assemblée Générale
AGM	Assemblée Générale Mixte
AGO	Assemblée Générale Ordinaire
AGE	Assemblée Générale Extra-ordinaire
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale Sécurité Médicaments
APSI	Allergène Préparé Spécialement pour un Individu
ARC	Attaché de Recherche Clinique
BPA	Bonnes Pratiques Agricoles
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPI	Banque Publique d'Investissement
BSA	Bon de Souscription d'Actions
BSPCE	Bon de souscription de Parts de Créateur d'Entreprise
CCP	Certificats complémentaires de protection
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEIPI	Centre d'études internationales de la propriété industrielle
CEO	Chief Executive Officer
CFO	Chief Financial Officer
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIH	Conseil International pour l'Harmonisation des Exigences Techniques Relatives aux Produits Pharmaceutiques à Usage Humain
CIR	Crédit Impôt Recherche
CMSPH	Cellules Mononucléées du Sang Périphérique humain
CNRS	Centre National de Recherche Scientifique
COO	Chief Operating Officer
CRO	Contract Research Organization
CSAPA	Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie
EMA	European Medicine Agency
EUR	Euros
FDA	Food & Drug Administration
FICPI	Fédération internationale des conseils en propriété industrielle
HDD	Heavy Drinking Days
HEGP	Hôpital Européen Georges Pompidou
HNB	Heat-not-Burn Products
ICM	Institut Régional du Cancer de Montpellier
INSA	Institut National des Sciences Appliquées
IRM	Imagerie à Rayonnement Magnétiques
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
MAO	Monoamines oxydases
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
NIH	National Institutes of Health
NDA	New Drug Application
OEB	Office européen des brevets
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
PGE	Prêt Garanti par l'Etat
POC	Proof Of Concept
R&D	Recherche & Développement
SEDNs	Systèmes Électroniques de Délivrance de Nicotine
SNC	Système Nerveux Central
SRNT	Society for Research on Nicotine and Tobacco
TAC	Total Alcohol Consumption

TEP	Tomographie par émission de positon
TNS	Traitements Nicotiniques de Substitution
TSPO	Protéine de translocation
URSSAF	Union de Recouvrement des cotisations de Sécurité Sociale et d'Allocations Familiales
USD	US Dollars

Bibliographie

- ⁱ Anthenelli R.M. 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” in *The Lancet*. 2016 April
- ⁱⁱ <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/tobacco-nicotine-e-cigarettes/nicotine-addictive>, 2018
- ⁱⁱⁱ Brody A.L. et al. “Effect of Cigarette Smoking on a Marker for Neuroinflammation: A [11C]DAA1106 Positron Emission Tomography Study” in *Neuropsychopharmacol*. 2017;42:1630-9 & Brody A.L. et al. “Effect of overnight smoking abstinence on a marker for microglial activation: A [11C]DAA1106 Positron Emission Tomography Study” in *Neuropsychopharmacol*. 2018;235:3525-34
- ^{iv} <http://www.csft2018.com/>
- ^v <https://www.nicorette.com.au/media/ready-quit-smoking-completely>
- ^{vi} <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/champix-30459.html#34930>
- ^{vii} Foundation for a Smoke Free World
- ^{viii} World Health Organisation. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2017
- ^{ix} American Cancer Society. Tobacco: True Cost of Smoking
- ^x Banks E, et al. “Tobacco smoking and all-cause mortality in a large Australian cohort study: findings from a mature epidemic with current low smoking prevalence” in *BMC Med*, 2015
- ^{xi} Samet J.M. “Tobacco smoking : the leading cause of preventable disease worldwide” in *Thorac Surg Clin*. 2013 May;23(2):103-12
- ^{xii} <https://www.tabac-info-service.fr/Vos-questions-Nos-reponses/Chiffres-du-tabac>
- ^{xiii} <https://health.usnews.com/health-conditions/allergy-asthma-respiratory/smoking-cessation/overview>
- ^{xiv} <https://www.gov.uk/government/publications/health-matters-stopping-smoking-what-works/health-matters-stopping-smoking-what-works>
- ^{xv} Chaiton M. et al. “Estimating the number of quit attempts it takes to quit smoking successfully in a longitudinal cohort of smokers” in *BMJ Open*. 2016;6:e011045
- ^{xvi} See for example (not limitative): www.who.int/mental_health/evidence/stop_smoking_whomdmdp01_4.pdf or www.nhsinform.scot/healthy-living/stopping-smoking/how-to-stop/getting-ready-to-stop
- ^{xvii} Anthenelli R.M. 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” in *The Lancet*. 2016 April
- ^{xviii} Hum Wee et al. “Rationalizations and identity conflict following smoking relapse: a thematic analysis” in *J Subst Use*. 2017 Jan 2; 22(1):47-52
- ^{xix} Smoking Cessation Products and Services - Global Landscape Analysis – Ernst and Young (August 2018) & Global Trends in Nicotine, prepared by the Foundation for a Smoke-Free World (2018)
- ^{xx} Smoking Cessation Products and Services - Global Landscape Analysis – Ernst and Young (August 2018) & Global Trends in Nicotine, prepared by the Foundation for a Smoke-Free World (2018)
- ^{xxi} 28 September 2017 – WHO Statement on Philip Morris funded Foundation for a Smoke-Free World
- ^{xxii} Kalkhoran S. et al. “E-cigarettes and smoking in real world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis” in *The Lancet*. 2016 Feb;4(2):116-128
- ^{xxiii} <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm620185.htm>, September 2018
- ^{xxiv} Richard J. Wang, Sudhamayi Bhadriraju, Stanton A. Glantz, “E-Cigarette Use and Adult Cigarette Smoking Cessation: A Meta-Analysis”, *American Journal of Public Health* 111, no. 2 (February 1, 2021): pp. 230-246.
- ^{xxv} Berthet A. et al. “Heat-Not-Burn Tobacco Cigarettes: Smoke by Any Other Name” in *JAMA Intern Med*. 2017 Jul 1;177(7):1050-1052
- ^{xxvi} Loffredo L, Carnevale R, Battaglia S, et al Impact of chronic use of heat-not-burn cigarettes on oxidative stress, endothelial dysfunction and platelet activation: the SUR-VAPES Chronic Study Thorax Published Online First: 19 April 2021. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215900
- ^{xxvii} Kotz D. et al. “Real-world” effectiveness of smoking cessation treatments: a population study” in *Addiction*. 2014 March; 109(3):491-9
- ^{xxviii} Wadgave U. et al. “Nicotine Replacement Therapy: An Overview” in *Int J Health Sci*. 2016 Jul; 10(3):425-434
- ^{xxix} Cochrane review – Interventions to increase adherence to medications for tobacco dependence – CD009164
- ^{xxx} Liberman J.N. et al. “Adherence to Varenicline and Associated Smoking Cessation in a Community-Based Patient Setting” in *JMCP*. 2013 March; 19(2):125-131
- ^{xxxi} Anthenelli R.M. 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” in *The Lancet*. 2016 April
- ^{xxxii} 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. Robert M Anthenelli, Neal L Benowitz, Robert West, Lisa St Aubin, Thomas McRae, David Lawrence, John Ascher, Cristina Russ, Alok Krishen, A Eden Evins. Published Online April 22, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30272-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30272-0)
- ^{xxxiii} Coherent Market Insight – Smoking Cessation and Nicotine De-Addiction Product Market, 2018-2026
- ^{xxxiv} Coherent Market Insight – Smoking Cessation and Nicotine De-Addiction Product Market, 2018-2026
- ^{xxxv} Foundation for a Smoke-Free World (2018)
- ^{xxxvi} Statistics, Commonwealth of Australia (31 May 2017). ["Media Release - Australian smoking rates falling"](https://www.abs.gov.au/mediarelease/2017/131117). www.abs.gov.au. 9 June 2019.

-
- xxxvii Coherent Market Insight – Smoking Cessation and Nicotine De-Addiction Product Market, 2018-2026
- xxxviii Cochrane review – Interventions to increase adherence to medications for tobacco dependence – CD009164
- xxxix Nicorette First Week Challenge web site, <https://www.nicorette.co.uk/get-ready-to-quit/first-week-challenge>
- xl See for instance: Westman E.C. et al. “Smoking behavior on the first day of a quit attempt predicts long-term abstinence” in *Arch Intern Med.* 1997;157:335-340
- xli World Health Organisation - *Global Adult Tobacco Survey2 India 2016-17 June*2018
- xlii World Health Organisation. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2017
- xliii World Health Organisation. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2017
- xliv Sasco A., Verdoux H., Tournier M., Canarelli T., Martineau H. Estimation du chiffre d'affaires du cannabis, dans Costes J.-M. (Dir.), Cannabis, données essentielles. Saint-Denis, OFDT, 2007, p. 88-109.
- xliv Le Nézet O. Cannabis, dans OFDT (Dir.), Drogues et addictions, données essentielles. Saint-Denis, OFDT, 2013, p. 214-225.
- xlvi "Annual prevalence of use of drugs, by region and globally, 2016". World Drug Report 2018. United Nations Office on Drugs and Crime. 2018. Retrieved 7 July 2018
- xlvii Lopez-Quintero, C., et al., Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend.* 2011. 115(1-2): p. 120-30.
- xlviii Hall, W. and L. Degenhardt, Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet*, 2009. 374(9698): p. 1383-91.
- xlix Budney, A.J., J.D. Sargent, and D.C. Lee, Vaping cannabis (marijuana): parallel concerns to e-cigs? *Addiction*, 2015. 110(11): p. 1699-704.
- ¹ https://www.drugpolicyfacts.org/table/mj_prevalence
- ^{li} Substance Abuse Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Results from the 2018 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables, SAMHSA. <https://www.samhsa.gov/data/report/2018-nsduh-detailed-tables>. Accessed December 2019.
- ^{lii} OFDT Juin 2019, Drogues, Chiffres Clés 8^{ème} édition
- ^{liii} <https://pro.addictohug.ch/une-nouvelle-approche-therapeutique-dans-le-traitement-de-la-dependance-au-cannabis/>
- ^{liiii} <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/marijuana/available-treatments-marijuana-use-disorders>
- ^{liv} [Consommation d'alcool \(who.int\)](#)
- ^{lv} [Produits et addictions, vue d'ensemble - OFDT](#)
- ^{lvii} "Les innovations thérapeutiques en alcoologie": <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003448718302403>
- ^{lviii} [Dépendance à l'alcool : la suspension des AMM de BACLOCUR \(baclofène\) est levée \(EDIT du 7 décembre 2020\) \(vidal.fr\)](#)
- ^{lix} OFDT - Les évolutions récentes de la consommation d'alcool en France et de ses conséquences - Décembre 2020
- ^{lx} OFDT - Les évolutions récentes de la consommation d'alcool en France et de ses conséquences - Décembre 2020