

ÉTUDE D'INITIATION

UNE APPROCHE INNOVANTE CONTRE L'ADDICTION

Après le succès de l'IPO en juillet, nous initions la couverture avec une recommandation ACHAT assortie d'un OC totalement dilué de 4,9€/action découlant sur un potentiel de +36%. Nous apprécions le positionnement du groupe dans le traitement de l'addiction (tabac/cannabis/alcool) avec un pipeline de 3 médicaments botaniques. En s'appuyant sur des 1ers résultats probants, le produit principal, NFL-101, rentre en phase II/III dans le traitement de l'addiction au tabac avec des résultats attendus au T3 23. A ce stade, nous tablons sur un lancement commercial en 2026 et un pic de ventes de 900m€. La levée de 5m€ devrait offrir une visibilité financière jusqu'au T3 23.

Thibaut Voglimacci -

Stephanopoli
+33 1 44 88 77 95

tvoglimacci@invest-securities.com

Jamila El Bougrini, PhD, MBA

+33 1 44 88 88 09

jelbougrini@invest-securities.com

Document achevé de
rédiger le 01/09/2021 18:18

Document publié le
06/09/2021 07:46

NFL-101 pour révolutionner le traitement de l'addiction au tabac

NFL Biosciences s'est spécialisée dans le traitement de l'addiction (tabac, cannabis, alcool) avec un pipeline de trois médicaments botaniques. Le produit principal, qui fait l'objet de l'étude, NFL-101, rentre en phase II/III dans le traitement de l'addiction au tabac. Sur ce marché, en croissance annuelle de +5,6% et évalué à plus de 8Mds\$ en 2028, le besoin médical est profondément insatisfait. Au travers d'un programme clinique ambitieux, la société souhaite changer le paradigme de traitement du sevrage tabagique. En s'appuyant sur des résultats intéressants d'une étude rétrospective, un produit d'origine botanique, un mécanisme d'action innovant mais qui reste à valider et une étude de phase I probante, le groupe devrait lancer au T3 21, une étude de phase II/III en Australie. Les résultats sur les deux critères validés par la FDA et l'EMA sont attendus en T3 23. En parallèle, une étude exploratoire en association avec des TNS sera menée pour des résultats attendus également au T3 23. Ces deux études permettront de soutenir le lancement d'études confirmatoires, plus exhaustives, en Europe et aux US au T4 23 pour une commercialisation potentielle mi-2026.

Un lancement de NFL-101 en 2026, un pic de ventes estimé à 900m€

NFL-101 présente des avantages potentiels importants par rapport aux médicaments actuellement commercialisés, (particulièrement Champix® de Pfizer) mais qui restent à confirmer en phase clinique avancée. A ce stade, nous ciblons 4 géographies (l'Europe, les US/Australie, la zone APAC et l'Inde) et une catégorie très précise de fumeurs, ceux souffrant d'une dépendance élevée et désireux d'arrêter avec l'aide d'un médicament. Selon nos hypothèses, le groupe devrait être en mesure de signer des accords de licence dès 2026 en Europe/US/APAC et en 2024 en Inde pour un montant total de 125m€. Nous tablons sur un lancement commercial en Europe/US/Australie/Inde mi-2026 et dans les principaux pays de l'APAC en 2028. Au total, nous anticipons un pic de ventes de NFL-101 de 900m€ en 2034 pour plus de 15m de doses de NFL-101 par an.

Recommandation ACHAT, OC de 4,9€/action, visibilité jusqu'au T3 23

Nous initions avec une opinion ACHAT et un OC de 4,9€/action. Notre valorisation consiste en une somme de rNPV de NFL-101 dans 4 zones : l'Europe, les US/Australie, les principaux pays de la zone APAC et l'Inde. Suite à la levée de 5m€, nous estimons la visibilité financière jusqu'au T3 23, date potentielle de sortie des résultats de CESTO-2.

en € / action	2021e	2022e	2023e
BNA dilué	-0,18	-0,53	-1,04
var. 1 an	n.s.	n.s.	n.s.
Révisions	+0,0%	+0,0%	+0,0%

au 31/12	2021e	2022e	2023e
PE	n.s.	n.s.	n.s.
VE/CA	n.s.	n.s.	n.s.
VE/EBITDA ajusté	n.s.	n.s.	n.s.
VE/EBITA ajusté	n.s.	n.s.	n.s.
FCF yield*	n.s.	n.s.	n.s.
Rendement	n.s.	n.s.	n.s.

* FCF opérationnel fiscalisé avant BFR rapporté à la VE

Informations clés	
Cours de clôture du	03/09/2021 3,6
Nb d'actions (m)	5,2
Capitalisation (m€)	19
Capi. flottante (m€)	3
ISIN	FR0014003XT0
Ticker	ALNFL-FR
Secteur DJ	Health Technology

	1m	3m	Dp 31/12
Variation absolue	+5,6%	n.d.	n.d.
Variation relative	+3,9%	n.d.	n.d.

Source : Factset, estimations Invest Securities

DONNÉES FINANCIÈRES

Données par action	2020	2021e	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e	2027e
BNA publié	-0,07	-0,19	-0,56	-1,10	-1,31	-1,94	9,17	8,41
BNA corrigé dilué	-0,06	-0,18	-0,53	-1,04	-1,24	-1,84	8,70	7,97
Ecart /consensus	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Dividende	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Ratios valorisation	2020	2021e	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e	2027e
P/E	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
VE/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
VE/EBITDA ajusté	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
VE/EBITA ajusté	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
FCF yield op. avt BFR	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
FCF yield opérationnel	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Rendement	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

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

Valeur d'Entreprise (k€)	2020	2021e	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e	2027e
Cours en €	n.s.	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
Capitalisation	n.s.	18 792	18 792	18 792	18 792	18 792	18 792	18 792
Dettes Nettes	27	-4 963	-2 817	1 460	6 570	14 158	-21 673	-53 256
Valeur des minoritaires	0	0	0	0	0	0	0	0
Provisions/ quasi-dettes	0	0	0	0	0	0	0	0
+/- corrections	0	0	0	0	0	0	0	0
Valeur d'Entreprise (VE)	n.s.	13 829	15 976	20 252	25 362	32 950	-2 880	-34 464

Compte résultat (k€)	2020	2021e	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e	2027e
CA	0	0	0	0	3 305	0	49 350	48 796
var.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
EBITDA ajusté	-276	-767	-2 300	-4 582	-4 825	-8 130	47 959	44 212
EBITA ajusté	-276	-767	-2 300	-4 582	-4 825	-8 130	47 959	44 212
var.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
EBIT	-313	-805	-2 336	-4 606	-4 841	-8 140	47 933	43 994
Résultat financier	0	0	0	0	0	0	0	0
IS	52	51	153	305	-284	542	-11 990	-11 053
SME+Minoritaires	0	0	0	0	0	0	0	0
RN pdg publié	-262	-754	-2 183	-4 300	-5 125	-7 598	35 943	32 941
RN pdg corrigé	-262	-754	-2 183	-4 300	-5 125	-7 598	35 943	32 941
var.	-296	+18896	+19096	+9796	+1996	+4896	-57396	-896

Tableau de flux (k€)	2020	2021e	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e	2027e
EBITDA	-276	-767	-2 300	-4 582	-4 825	-8 130	47 959	44 212
IS théorique / EBITA	0	0	0	0	0	0	-11 990	-11 053
Total capex	-32	-32	0	0	0	0	-20	-214
FCF opérationnel net IS avt BFR	-308	-799	-2 300	-4 582	-4 825	-8 130	35 949	32 945
Variation BFR	0	0	0	0	0	0	-119	-1 362
FCF opérationnel net IS après BFR	-308	-799	-2 300	-4 582	-4 825	-8 130	35 830	31 583
Acquisitions/cessions	0	0	0	0	0	0	0	0
Variation de capital	0	5 738	0	0	0	0	0	0
Dividendes versés nets	0	0	0	0	0	0	0	0
Autres dont correction IS	52	51	153	305	-284	542	0	0
Cash-flow publié	-256	4 990	-2 147	-4 277	-5 110	-7 588	35 830	31 583

Bilan (k€)	2020	2021e	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e	2027e
Actifs immobilisés	109	103	67	44	28	18	12	8
dont incorporels/GW	109	103	67	44	28	18	12	8
BFR	68	68	68	68	68	68	187	1 549
Capitaux Propres groupe	150	5 134	2 951	-1 349	-6 474	-14 072	21 871	54 812
Minoritaires	0	0	0	0	0	0	0	0
Provisions	0	0	0	0	0	0	0	0
Dettes fi. nette	27	-4 963	-2 817	1 460	6 570	14 158	-21 673	-53 256

Ratios financiers (%)	2020	2021e	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e	2027e
EBITDA/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	97%	91%
EBITA/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	97%	91%
RN corrigé/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	73%	68%
ROCE	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	24106%	2840%
ROE corrigé	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	164%	60%
DN/FP	17,9%	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
DN/EBITDA (en x)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-0,5x	-1,2x

Source : données sociétés, estimations Invest Securities

SOMMAIRE

1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent	p.6
1.1 Introduction	p.6
1.2 Le tabagisme : risques et solutions	p.7
1.3 Présentation des mécanismes d'action des traitements disponibles	p.8
1.4 La typologie des fumeurs	p.11
1.5 Présentation du marché du sevrage tabagique	p.13
1.6 Analyse comparatives des résultats cliniques	p.23
2- NFL-101 : Un médicament botanique dans le sevrage tabagique	p.31
2.1 L'allergie au tabac et NFL-101, des destins croisés	p.31
2.2 Une activité clinique à confirmer sur les cellules microgliales	p.34
2.3 Protection intellectuelle au-moins jusqu'en 2036	p.34
2.4 Un développement clinique prometteur dans le sevrage tabagique	p.35
2.5 Cannabis et alcool : 2 autres voies à un stade plus précoce	p.40
3- NFL-101 : Une commercialisation mi-2026, un pic de ventes de 900m€	p.43
3.1 Des avantages concurrentiels qui restent à confirmer	p.43
3.2 Quel positionnement estimé de NFL-101 dans le sevrage tabagique ?	p.44
3.3 Un pic de ventes de 900m€ et 15m de doses (8,3m/an patients traités)	p.45
4- Valorisation diluée de 4,9€/action, opinion ACHAT	p.52
4.1 Une rNPV de 26m€ (3,5€/action) en Europe, US et Australie	p.52
4.2 Une rNPV de 5m€ (0,6€/action) au Japon, Corée du Sud, Chine et Inde	p.54
4.3 Une valorisation post monnaie de 36m€ (4,9€/action), opinion ACHAT	p.55
4.4 Un besoin estimé à 14m€ d'ici fin 2025 après le succès de l'IPO	p.56
4.5 Instruments dilutifs	p.57
Annexes	p.58
Avertissement	p.63

1- LE SEVRAGE TABAGIQUE, UN MARCHÉ AU BESOIN MÉDICAL CONSÉQUENT

1.1 Introduction	p.6
L'addiction au tabac, un fléau sanitaire et financier	p.6
Les dernières innovations du marché	p.6
1.2 Le tabagisme : risques et solutions	p.7
L'exposition à la fumée de tabac, un facteur de risque	p.7
Les principales maladies liées au tabac	p.7
Les principaux symptômes	p.8
Le sevrage tabagique, plus qu'une solution, une nécessité	p.8
1.3 Présentation des mécanismes d'action des traitements disponibles	p.8
Mécanismes de l'addiction	p.8
Mécanisme d'action des traitements disponibles	p.9
1.4 La typologie des fumeurs	p.11
1.5 Présentation du marché du sevrage tabagique	p.13
Prévalence du tabagisme	p.13
Un marché du sevrage tabagique conséquent	p.16
Les principaux catalyseurs du marché du sevrage tabagique	p.18
1.6 Analyse comparatives des résultats cliniques	p.23
Présentation de la méthodologie des essais cliniques	p.23

1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent

1.1 Introduction

❖ L'addiction au tabac, un fléau sanitaire et financier

On recense plus de 1,1 milliard de fumeurs de cigarettes dans le monde et plus de 8 millions de décès liés au tabagisme chaque année. 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 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 sont liés au tabagisme).

L'OMS évalue qu'environ 70% des décès engendrés par la dépendance au tabac surviennent dans les pays en développement, là où la charge de morbidité et de mortalité liées au tabac est la plus lourde. Cette clientèle est très prisée, plus de 80% des jeunes âgés de 10 ans à 24 ans à travers le monde vivent dans les pays en développement.

Outre l'impact négatif du tabac sur la santé, le coût économique total du tabagisme (dépenses de santé et pertes de productivité confondues) est estimé à environ 2000 milliards de dollars par an, soit 2,6% du produit intérieur brut (PIB) mondial annuel. Près de 40% de ce coût est imputable aux pays en développement, ce qui met en évidence la charge considérable qui pèse sur ces pays. A titre d'exemple, le coût estimé aux Etats-Unis est supérieur à 300 milliards de dollars chaque année.

Toutes les formes de tabac sont nocives et il n'y a pas de seuil au-dessous duquel l'exposition est sans danger. Le tabac est le plus souvent consommé sous la forme de cigarettes mais il existe d'autres produits comme le tabac pour pipe à eau, différents produits du tabac sans fumée, les cigares, les cigarillos, le tabac à rouler, le tabac pour pipe, les bidis et les kreteks.

❖ Les dernières innovations du marché

• Les produits du tabac chauffés (PTC)

Les produits du tabac chauffés sont, comme tous les produits du tabac, intrinsèquement toxiques et contiennent des substances cancérigènes. Ils doivent donc être traités comme tous les autres produits du tabac dans les politiques antitabac. Ils génèrent des aérosols contenant de la nicotine et d'autres substances chimiques toxiques lorsque le tabac est chauffé, ou lors de l'activation d'un dispositif contenant le tabac (il s'agit notamment des vaporisateurs).

Depuis quelques années, les fabricants présentent les produits du tabac chauffés comme « moins nocifs » ou comme pouvant aider à arrêter de fumer. Or ces produits exposent les utilisateurs à des émissions toxiques, dont beaucoup causent le cancer, et les éléments tendant à montrer qu'ils sont moins nocifs que les cigarettes classiques sont actuellement insuffisants.

• Les cigarettes électroniques

Les systèmes électroniques d'administration de nicotine (ENDS) et les systèmes électroniques d'administration sans nicotine (ENNDS), communément appelés e-cigarettes, sont des dispositifs qui chauffent un liquide contenant ou non de la nicotine pour produire un aérosol ensuite inhalé par l'utilisateur. Les principaux constituants de la solution en volume sont le propylène glycol, avec ou sans glycérol, et les aromatisants. Les cigarettes électroniques ne contiennent pas de tabac mais sont nocives pour la santé et présentent des risques. Il est cependant trop tôt pour avoir une idée claire de l'impact à long terme de l'utilisation de ces produits ou de l'exposition à ces produits.

Les cigarettes électroniques sont particulièrement dangereuses quand elles sont utilisées par les enfants et les adolescents. La nicotine est hautement dépendogène et le cerveau des jeunes continue à se développer jusqu'à 25 ans environ.

1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent

1.2 Le tabagisme : risques et solutions

❖ L'exposition à la fumée de tabac, un facteur de risque

La nicotine contenue dans le tabac crée une forte dépendance et le tabagisme est un facteur de risque majeur de maladies cardiovasculaires et respiratoires, de plus de 20 types ou sous-types différents de cancer et de nombreux autres problèmes de santé débilissants.

Le danger du tabagisme provient des composants que libère le tabac au moment de sa combustion. Les experts ont pu identifier plus de 4 000 substances chimiques dans la fumée du tabac, incluant du monoxyde de carbone, du goudron, de l'arsenic, du formaldéhyde et du benzène. Parmi celles-ci, une cinquantaine est cancérigène pour l'humain.

L'exposition à la fumée secondaire a également été mise en cause dans les effets néfastes sur la santé, causant 1,2 million de décès par an. Des études épidémiologiques expérimentales et cliniques ont démontré que même une faible quantité de fumée est associée à un risque cardio-vasculaire (CV) disproportionné. Ces résultats expliquent pourquoi les non-fumeurs exposés au tabagisme passif ont un risque CV accru de 25 à 30%. Près de la moitié des enfants respirent un air pollué par la fumée du tabac et 65 000 enfants meurent chaque année de maladies liées à la fumée secondaire. Les enfants de parents fumeurs sont plus touchés par l'asthme et les otites à répétition que les enfants de non-fumeurs car leurs muqueuses sont plus fragiles. Fumer pendant la grossesse peut entraîner plusieurs problèmes de santé à vie chez le bébé.

❖ Les principales maladies liées au tabac

L'espérance de vie des fumeurs est en moyenne de 10 ans inférieur à celle des non-fumeurs. A titre d'exemple, le tabagisme représente la première cause de maladies respiratoires chroniques et concerne 10 à 30% des décès liés aux maladies cardiovasculaires.

Le tabagisme est l'un des principaux facteurs de risque pour de nombreuses maladies, telles que :

- l'hypertension,
- les maladies cardiovasculaires, accident vasculaire cérébral (AVC) : les fumeurs courent 70 % plus de risque de mourir d'une maladie coronarienne (32% de tous les décès) que les non-fumeurs. L'artériosclérose peut aussi toucher les artères des jambes et entraîner de la claudication intermittente. Une chirurgie ou une amputation est parfois nécessaire,
- la bronchite chronique et emphysème, pouvant entraîner une insuffisance respiratoire ou cardiaque
- les cancers : cancer du poumon (plus de 87 % des décès), de la bouche, de l'œsophage, de la vessie...
- la dysfonction érectile : 2 fois plus de risque chez les fumeurs que chez les non-fumeurs
- un ulcère gastroduodéal : la nicotine élève la sécrétion d'acide dans l'estomac. Cette sécrétion accrue d'acide peut aussi aggraver les symptômes du reflux gastro-œsophagien
- pendant et après la grossesse : fausse couche, complications durant la grossesse, nouveau-né de petit poids, syndrome de mort subite du nourrisson

Avec le temps, plusieurs autres conséquences peuvent découler du tabagisme, comme de la toux, de l'essoufflement, des maux de tête et des problèmes digestifs. En outre, le tabagisme accélère le vieillissement de la peau.

1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent

❖ Les principaux symptômes

Le sevrage tabagique entraîne une variété de symptômes associés au sevrage physique et psychologique. La plupart des symptômes diminuent brusquement au cours des premiers jours d'arrêt, suivis d'une diminution continue, mais plus lente, au cours de la deuxième et de la troisième semaine d'abstinence. Les premiers jours d'arrêt sont par conséquent l'étape la plus difficile à franchir.

Lorsque les fumeurs cessent de consommer de la nicotine, certains effets dus au sevrage apparaissent. Ces symptômes sont au plus fort après quelques jours de sevrage mais peuvent subsister plusieurs semaines et même quelques mois. Cela dit, la nicotine est éliminée du corps rapidement : 4 jours après l'arrêt tabagique, on ne détecte plus de nicotine dans le sang.

Voici les principaux symptômes du sevrage qui entraînent généralement des rechutes :

- une tension et de l'irritabilité
- par moments, de fortes envies de fumer
- la bouche et la gorge sèches
- de l'anxiété
- des tremblements
- de l'insomnie
- des maux de tête
- un accroissement de l'appétit
- un désir accru de manger des sucreries
- de la diarrhée, de la constipation et des douleurs au ventre

❖ Le sevrage tabagique, plus qu'une solution, une nécessité

De manière générale, quelle que soit la quantité de tabac consommée, les bénéfices de l'arrêt du tabac arrivent très rapidement. Dès 24 heures après la dernière cigarette, le risque d'infarctus du myocarde diminue, les poumons commencent à éliminer le mucus et les résidus de fumée et le CO_2 est éliminé du sang. Dans les semaines qui suivent le sevrage il y a une diminution du risque cardiovasculaire (spasme coronaire et thrombose), et en deux semaines la dysfonction plaquettaire est normalisée. Après 5 ans d'abstinence, le risque équivaut presque à celui d'une personne qui n'a jamais fumé. L'atteinte aux poumons peut toutefois être irréversible après plusieurs années de tabagisme, bien que l'essoufflement et la toux diminuent. Le bénéfice relatif du sevrage est d'autant plus important que les sujets sont jeunes. Pour ce qui est du cancer du poumon, le risque après 10 ans à 15 ans d'arrêt du tabagisme est revenu à celui de la population des non-fumeurs.

1.3 Présentation des mécanismes d'action des traitements disponibles

❖ Mécanismes de l'addiction

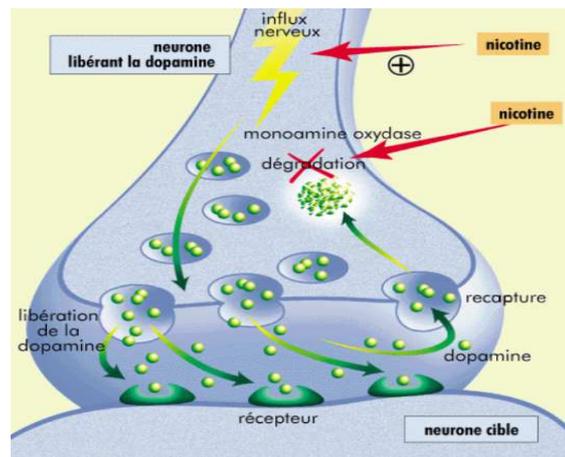
Le sevrage tabagique se définit comme l'arrêt de l'intoxication tabagique. C'est souvent une histoire à rechutes en raison de la difficulté qu'éprouvent les fumeurs pour décrocher et des multiples composants des cigarettes qui renforcent ses mécanismes de dépendance.

Ces mécanismes sont au nombre de trois : dépendance pharmacologique (la dépendance aux produits contenus dans la fumée, essentiellement la nicotine), la dépendance psychique (le besoin régulier d'allumer une cigarette) et la dépendance émotive et comportementale (le réflexe d'allumer la cigarette), comme le plaisir du geste et l'association avec des moments agréables (le premier café, le repas avec des amis...).

1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent

Ce phénomène d'addiction à la nicotine se produit dans le cerveau. La nicotine stimule la libération de dopamine (neurotransmetteur) qui est un messager chimique jouant un rôle clé dans la perception neurologique du plaisir. Il diminue l'anxiété, améliore l'humeur et la mémoire et réduit l'appétit. Pour une personne qui veut cesser de fumer, la perte de ces éléments véritablement positifs du tabagisme est une étape cruciale à franchir.

Zone de contact entre le neurone-émetteur qui produit la dopamine



La dopamine est libérée dans le fin espace entre les deux neurones (fente synaptique). Elle agit en se fixant sur des récepteurs portés par le neurone cible. La dopamine est ensuite recaptée par le neurone émetteur et détruite par une enzyme, la monoamine oxydase. **La nicotine** stimule le neurone-émetteur (influx nerveux) et empêche la destruction de la dopamine après recapture en inhibant la monoamine oxydase.

Chaque fois que la dopamine est relâchée, les récepteurs de dopamine sont mis en état d'alerte. Graduellement, leur sensibilité s'émeuse et ils n'arrivent plus à se satisfaire du taux normal de dopamine : situation de « manque ». Le fumeur est tenté de fumer de plus en plus car une plus grande stimulation est nécessaire pour produire le même effet.

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 nor nicotine, de la β -Carboline 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 environnementaux.

❖ Mécanisme d'action des traitements disponibles

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 varenicline, commercialisée par Pfizer sous les noms Champix® ou Chantix® depuis 2006.

1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent

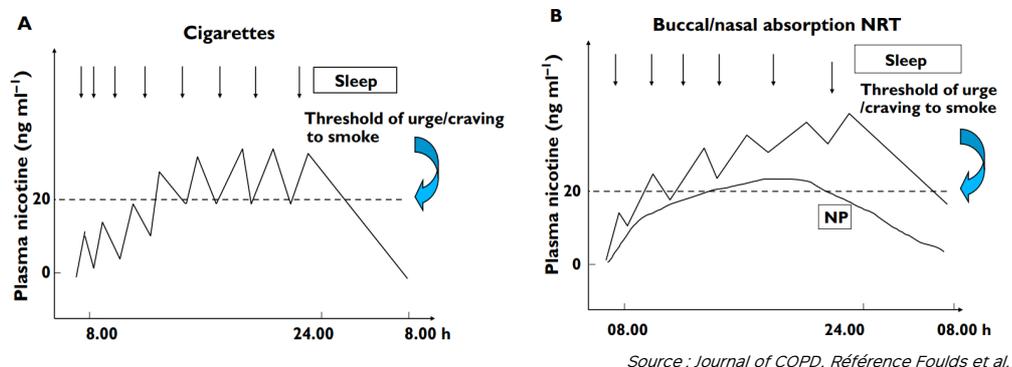
Il existe différentes stratégies pour traiter la dépendance au tabac : des thérapies *comportementales* pour renforcer la motivation et soutenir les tentatives d'arrêt, et *thérapeutiques* pour réduire le renforcement de la nicotine et les symptômes du sevrage liés à l'arrêt du tabac.

- **Les Traitements Nicotiniques de Substitution (TNS) :**

La nicotine est un alcaloïde d'origine botanique présent dans la feuille de tabac. Elle fut à l'origine des premiers traitements développés pour favoriser le sevrage tabagique : les TNS. Elle s'obtient aujourd'hui sans prescription médicale et prennent la forme de patchs, de gommes à mâcher, de comprimés ou encore de sprays. 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. Ces traitements sont toujours les plus utilisés par les fumeurs pour tenter de mettre fin à leur dépendance. Leur efficacité est modeste à long terme.

La biodisponibilité de la nicotine par inhalation de la fumée de cigarette est proche de 100 % en raison de la grande surface d'absorption des poumons et de l'acheminement direct de la nicotine au cerveau par les artères pulmonaires et la circulation cardio-carotidienne. La biodisponibilité de la nicotine par les TNS est bien moindre que celle de la fumée de cigarette. Selon la marque, le système de patchs transdermiques offre une libération continue de nicotine sur 16 ou 24 heures (*figure 1*). En revanche, les formulations orales (c'est-à-dire à absorption buccale) ont une action de courte durée, la dose peut être auto-ajustée et donc ajustée dans le temps en fonction des besoins du patient. Par conséquent, les TNS oraux offrent aux fumeurs une stratégie d'adaptation lorsque l'envie de fumer se fait sentir.

Les graphes ci-dessous sont une présentation schématique des concentrations plasmatiques de nicotine dans le sang d'un fumeur sur une période de 24 heures (A) et chez un fumeur abstinent utilisant un patch de nicotine (NP) et des substituts nicotiniques à absorption buccale/nasale (B). L'association du NP et des substituts nicotiniques à absorption buccale/nasale rapide entraîne une augmentation de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de nicotine et des concentrations maximales de nicotine. Il en résulte un temps plus long passé au-dessus du seuil de concentration plasmatique de nicotine de l'envie ou de l'envie de fumer et une meilleure imitation des pics de nicotine auto-titrés



- **La cytisine :**

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 depuis plus de 40 ans sous la marque Tabex.

1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent

- **La varenicline :**

La varenicline (Champix®) a été développée par Pfizer en copiant les propriétés de la cytosine mais avec une structure symétrique (la cytosine est asymétrique). La varenicline est responsable d'effets secondaires significatifs qui ont nui à son potentiel commercial, même si un pic de ventes annuelles a été atteint en 2019 à plus un milliard de dollars. 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.

- **Le bupropion :**

Le bupropion a été le premier traitement pharmacologique non nicotinique autorisé pour le sevrage tabagique. Il a d'abord été autorisé en tant qu'antidépresseur atypique aux États-Unis et dans d'autres pays avant d'être utilisé dans le sevrage tabagique. Le bupropion est un dérivé de la bétaphényléthylamine, expliquant sa propriété stimulante. Il bloque préférentiellement la recapture de la norépinéphrine et de la dopamine dans le système nerveux central et est également un antagoniste des récepteurs nicotiniques. Il bloque donc dans une certaine mesure les effets renforçateurs de la nicotine.

1.4 La typologie des fumeurs

Dans le cadre de nos recherches, nous avons essayé de déterminer les niveaux de dépendance des fumeurs dans la population. Il s'avère que les mesures de la dépendance au tabac sont principalement utilisées dans le cadre clinique, mais on dispose de peu d'informations sur la dépendance au tabac au niveau de la population.

La dernière étude de ce type, sur une population générale a été réalisée entre 2002 et 2003 en Italie. Deux enquêtes ont été menées par le biais d'un questionnaire de Fagerström (FTCD) sur un échantillon de 6773 individus âgés de 15 ans et plus, représentatif de la population adulte italienne.

Le test de Fagerström est un test permettant de dépister et de quantifier le niveau de la dépendance au tabac au cours du tabagisme. Il comporte six questions portant sur les habitudes de consommation du fumeur. Il est possible d'utiliser ce test pour adapter la prise en charge du sevrage tabagique

Ci-dessous, les six questions présentes dans ce test :

1. "Combien de temps après votre réveil fumez-vous ?": dans les 5 minutes (3), 6-30 minutes (2), 31-60 minutes (1), après 60 minutes (0)
2. "Trouvez-vous difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ?": oui (1), non (0)
3. "Quelle est la cigarette que vous n'aimeriez pas voir disparaître ?": la première du matin (1), toutes les autres (0)
4. "Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?" 10 ou moins (0), 11-20 (1), 21-30 (2), 31 ou plus (3)
5. "Fumez-vous plus souvent pendant les premières heures après le réveil que pendant le reste de la journée ?" oui (1), non (0)
6. "Fumez-vous si vous êtes tellement malade que vous restez au lit la plupart du temps ?": oui (1), non (0)

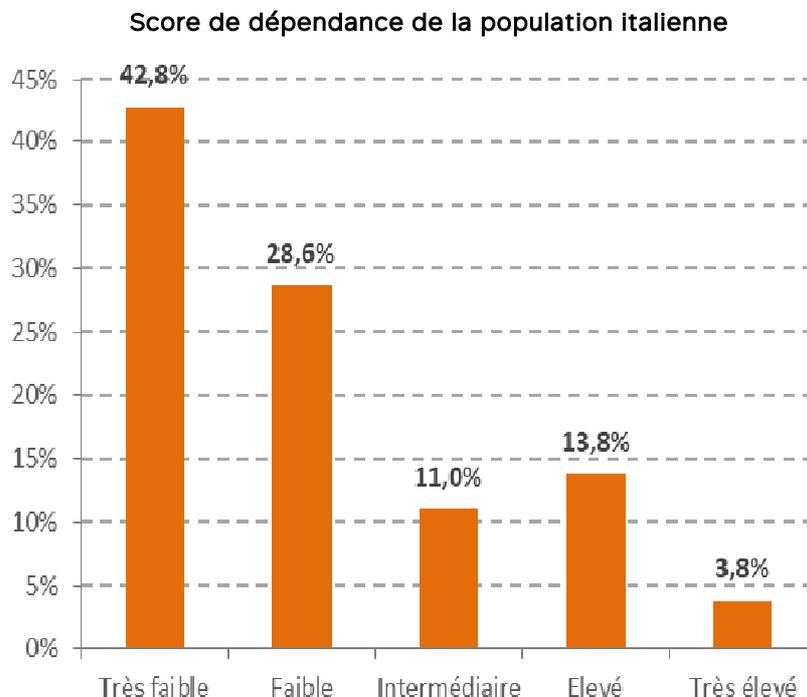
Le score utilisé pour estimer le niveau de dépendance était le suivant :

0-2	très faible	3-4	faible	5	intermédiaire	6-7	élevée	8-10	très élevée
-----	-------------	-----	--------	---	---------------	-----	--------	------	-------------

A l'issue de cette étude, a été retenu 1837 fumeurs (soit 27,1% des 6773 individus sondés) qui présentaient différents scores Fagerström.

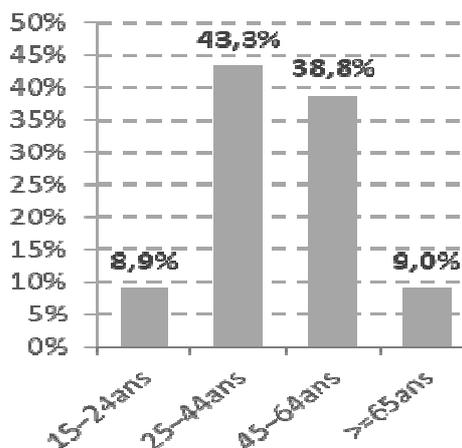
1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent

Ces résultats sont illustrés dans le graphique ci-dessous :



Nous pouvons constater que le pourcentage de fumeur ayant un niveau de dépendance élevé et très élevé (Fagerström > 6) représente 17,6% du total des fumeurs. Il nous est également indiqué ci-dessous, que le niveau de dépendance le plus élevé par tranche d'âge se situe parmi les 25-64 ans.

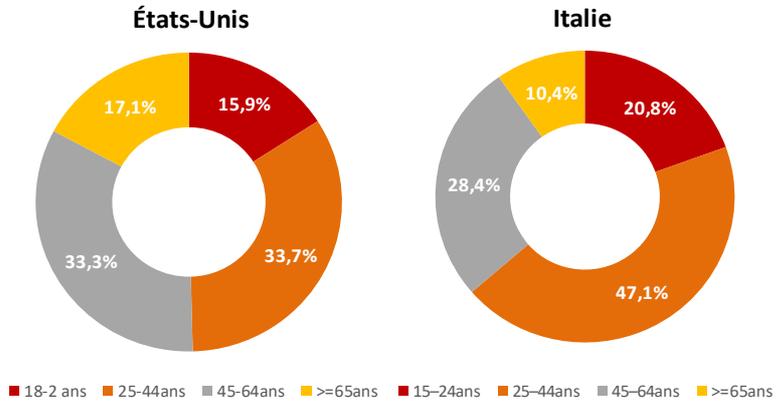
Répartition des fumeurs par âge dans la population italienne



Selon cette même étude, en s'intéressant aux caractéristiques des fumeurs occidentaux nous remarquons que la tranche d'âge de fumeurs qui fume le plus est celle des 25-44 ans. Concernant le niveau de dépendance, Aux U.S., la proportion des 25-44 et des 45-64 représentent 67% des fumeurs contre 75,5% en Italie. Enfin, il est couramment démontré que la majorité des fumeurs sont des hommes. A titre d'exemple, il nous est indiqué dans cette étude que 57,0% des fumeurs étaient des hommes et 43,0% des femmes.

1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent

Pourcentages d'adultes fumeurs, par tranche d'âge aux U.S. en 2018 vs Italie (données de l'étude de 2003)

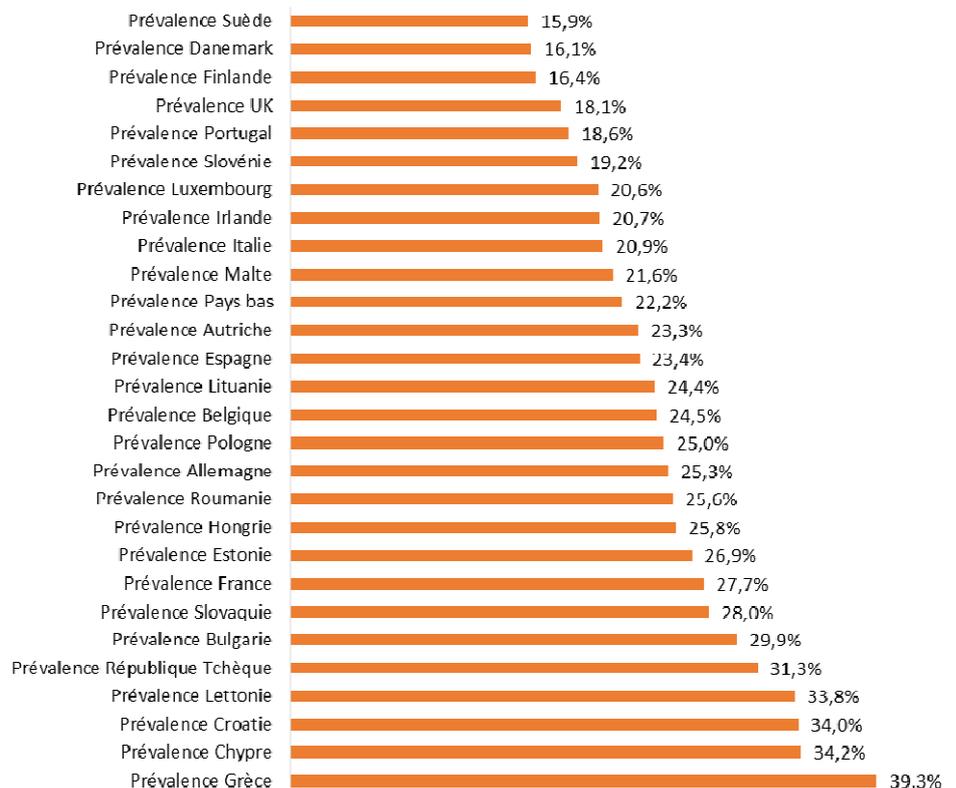


Source : mordorontelligence.com

1.5 Présentation du marché du sevrage tabagique

❖ Prévalence du tabagisme

En 2020, selon l'OMS, la prévalence mondiale de l'addiction au tabac chez l'adulte (>15 ans) était de 18,7%. L'objectif de l'OMS est de faire baisser cette prévalence en 2025 à 15,5% alors que les projections tablent sur une prévalence de 17,3%. Parmi ces consommateurs de tabac, nous relevons du rapport de l'OMS les données sur les « fumeurs » de tabac qui représente la plus grande majorité des consommateurs de tabac. D'après l'OMS, la prévalence moyenne des membres de l'Union Européenne (27 + UK) se situe aux alentours 24,7% de la population en 2020, soit environ 120 millions d'individus.



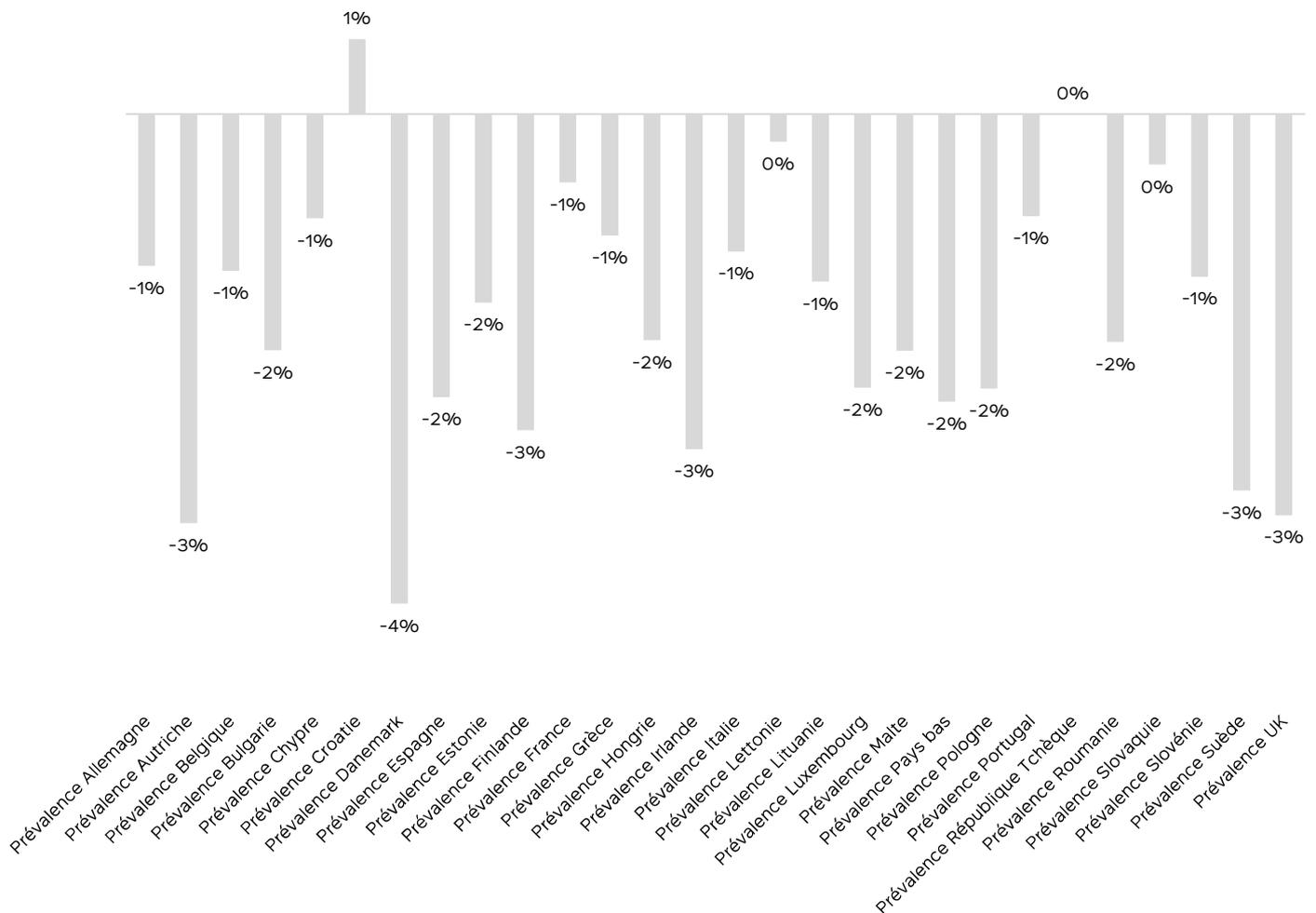
Source : WHO, Global report on trends in prevalence of Tobacco smoking 2000-2025

1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent

En Europe, la Grèce affiche la prévalence la plus élevée avec 39,3% (soit près de 4,2 millions d'individus). En revanche, si nous nous attardons sur les pays avec le nombre de fumeur le plus important, nous avons l'Allemagne en 1^{er} (21 millions), suivie de la France (18,6 millions) et de l'Italie (12,6 millions).

En raison des campagnes de sensibilisations face aux effets nocifs de la cigarette, des politiques de lutttes contre le tabagisme (hausse des prix/taxes des paquets de cigarettes et censure publicitaire), la prévalence du nombre de fumeurs diminue et est attendue en décroissance sur la période d'estimation (2020-2025^e) en Europe. Les pays nordiques et l'Autriche sont les pays où la prévalence devrait le plus diminuer sur cette même période.

Prévalence 2020 et évolution annualisée (projection 2025) de l'addiction en Europe

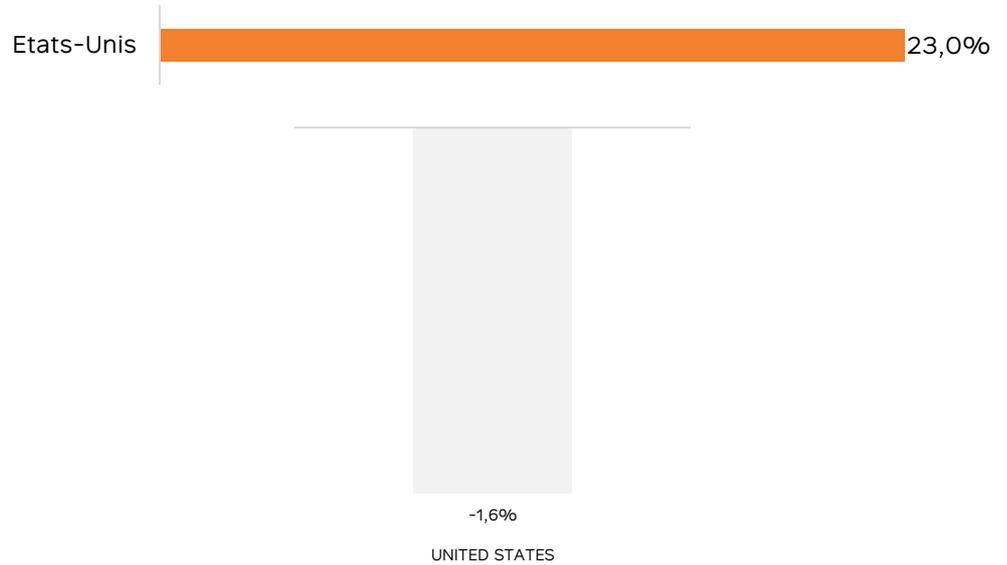


Source : WHO, Global report on trends in prevalence of Tobacco smoking 2000-2025

Les Etats-Unis sont le marché le plus important des traitements pour le sevrage tabagique du fait de prix plus élevés. La prévalence estimée de l'OMS en 2020 était de 23,0%. Tout comme en Europe, cette prévalence est attendue en décroissance de -1,6% sur la période d'estimation (2020-2025^e).

1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent

Prévalence 2020 et évolution annualisée (projection 2025) de l'addiction aux US



En Asie, et plus particulièrement l'Asie du Sud-Est présente des taux de prévalence importants. En Chine, celle-ci s'établit à 26,2% soit environ 370 millions de fumeurs faisant de ce fait le pays du monde avec le nombre de fumeurs le plus important. Avec une prévalence de 9,8% en Inde, cela représenterait plus de 130 millions de fumeurs. Enfin, avec une prévalence de 20,5% et 17,9% pour la Corée du Sud et le Japon, cela représente 10,6 et 22,6 millions d'individus respectivement. En Australie, ce taux de prévalence est de 12,4% représentant 3,2 millions de fumeurs.

Prévalence 2020 et évolution annualisée (projection 2025) de l'addiction en APAC



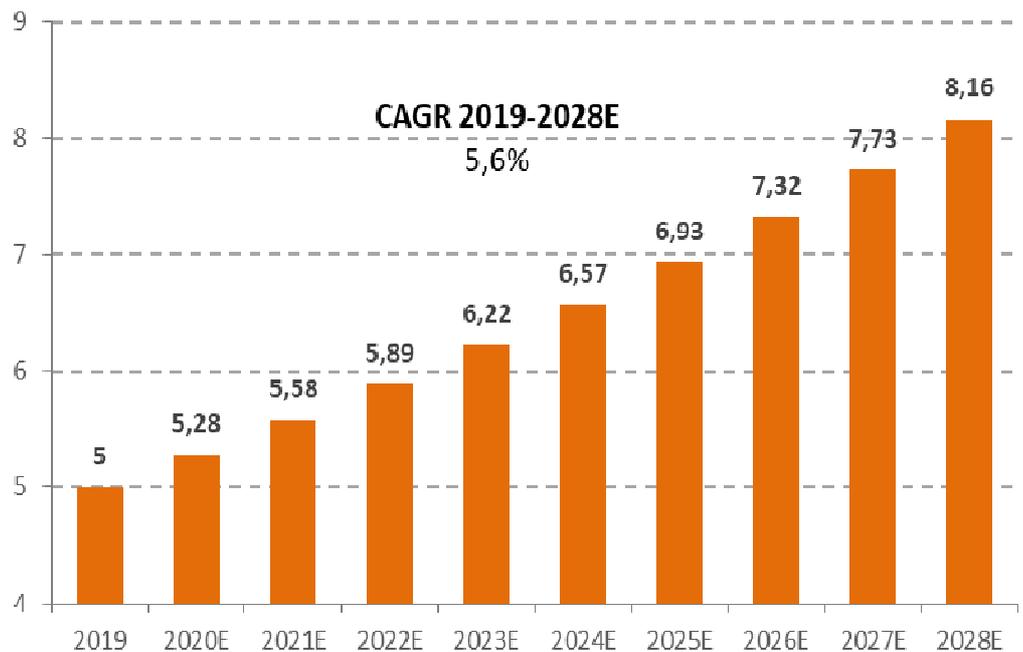
1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent

❖ Un marché du sevrage tabagique conséquent

Le marché mondial du sevrage tabagique pèse environ 5,3Mds\$. Les solutions de sevrage tabagique ne sont pas accessibles à tous. Les pays développés constituent pour l'heure l'essentiel du marché, le prix des solutions étant le plus souvent un frein pour les pays en voie de développement.

Il existe des traitements modestement efficaces qui favorisent le sevrage tabagique, notamment des thérapies comportementales et des médicaments approuvés par la FDA. Il existe aujourd'hui 89 produits et services distincts pour le sevrage tabagique, ainsi que 12 alternatives au tabac qui ne sont pas spécifiquement indiquées pour le sevrage. Les pharmacothérapies approuvées par la FDA comprennent diverses formes de thérapie de substitution nicotinique (TNS) sous forme de patch transdermique, de gomme, de spray nasal, d'inhalateur oral et de pastilles ou des médicaments comme le bupropion (comprimé) et la varenicline (comprimé), depuis 2006.

Evolution du marché mondial des TNS et autres médicaments pour le sevrage tabagique entre 2019 et 2028^e (en Mds\$).



Source : Report Global Smoking Cessation and Nicotine De-Addiction Products Market Coherent Market Insights

Pour l'heure, les TNS représentent l'essentiel du marché (2,8Mds\$ en 2020) et sont vendus sous forme de génériques par un grand nombre d'acteurs différents. Les TNS proposent des modes d'administration beaucoup plus variés qui leur permettent de subvenir aux besoins de ceux ayant des contre-indications sur certaines posologies. Les TNS sont par ailleurs beaucoup plus accessibles que ne le sont d'autres médicaments. Ils sont en vente libre dans de nombreux pays. Les médicaments quant à eux, peuvent nécessiter l'intervention d'un médecin.

1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent

❖ Les principaux catalyseurs du marché du sevrage tabagique

La croissance du marché et l'adoption des thérapies de sevrage tabagique dépendent de plusieurs facteurs :

- La sensibilisation du grand public sur les effets nocifs du tabac.
- L'augmentation des prix et des taxes.

D'après la CDC (Centers for Disease Control and Prevention), l'augmentation du prix des produits du tabac est le moyen le plus efficace de réduire la consommation. Les taxes sur le tabac sont considérées comme le moyen le plus rentable de réduire le tabagisme, en particulier chez les jeunes et les populations à faibles revenus. Une hausse des taxes qui augmente le prix du tabac de 10% diminue la consommation de tabac d'environ 4% dans les pays à revenus élevés et d'environ 5% dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires.

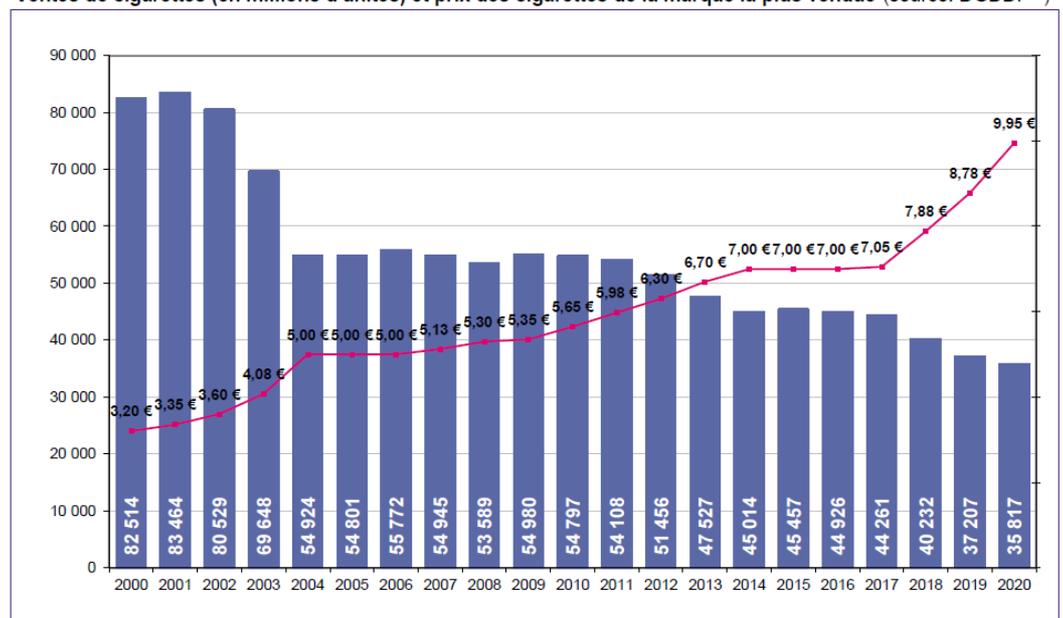
Des recherches sur la consommation de cigarettes suggèrent que :

- ✓ les jeunes et les jeunes adultes sont deux à trois fois plus susceptibles de réagir aux augmentations de prix que les adultes
- ✓ les populations à faibles revenus sont plus susceptibles d'augmenter leurs tentatives d'abandon ou de fumer moins de cigarettes en réponse aux augmentations de prix, bien que le désir d'abandonner et la réussite de l'abandon ne soient pas nécessairement les mêmes dans tous les groupes raciaux/ethniques.

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. Ces traitements visent justement à faire baisser la consommation.

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.

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



Source : DGDDI

Nous constatons une corrélation négative entre l'augmentation du prix des cigarettes et la consommation de cigarettes.

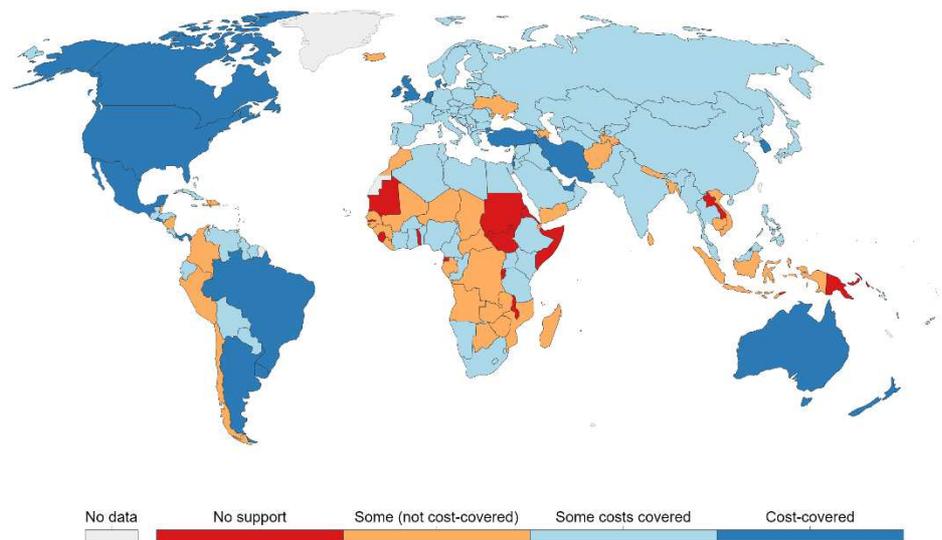
1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent

- Les politiques de remboursement

La réglementation en matière de remboursement a récemment évolué en France. En 2018, la France a admis au remboursement de droit commun les traitements de substitution nicotinique (gommes, pastilles, patches). Ces traitements bénéficiaient auparavant d'un forfait d'aide au sevrage de 150€ par an et par assuré. Ils sont dorénavant, remboursés à hauteur de 65%. Cette mesure vise notamment à faciliter l'accessibilité à ces traitements des personnes aux ressources modestes.

Aux U.S., selon le régime d'assurance (Medicare, Medicaid), bon nombre de solutions sont remboursées. Les aides comportementales (consultations...), émotionnelles, les médicaments approuvés par la FDA et pour certains, le financement de deux tentatives de sevrage par an sont admis au remboursement. Globalement, les autorités sanitaires soutiennent ces politiques de remboursement pour tous les produits ayant démontré une efficacité, et les effets en termes de coûts sanitaires ont déjà été démontrés.

Présentation géographique des pays remboursant le traitement de l'addiction au tabac en 2014



Source: World Health Organization Global Health Observatory (GHO)

CC BY

Le prix des traitements varient selon la zone géographique : les pays à revenus élevés présentent des prix plus importants où les thérapies sont d'ailleurs, pour la plupart partiellement remboursés par les assurances santé. Dans les pays à plus faibles revenus, les politiques de remboursement ne sont pas toujours aussi généreuses. La durée usuelle d'un traitement est de 12 semaines et comprend soit l'utilisation d'un type de TNS soit la combinaison de plusieurs TNS ou l'utilisation de médicaments agissant sur l'addiction. Il existe une très forte différence de prix entre les U.S. et le reste du monde.

Ci-dessous un tableau récapitulatif des principaux traitements sur le marché par zone géographique :

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

Source : NFL BIOSCIENCES

1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent

La plupart des traitements proposés sont des génériques et leur prix de vente est relativement plus faible comparé aux thérapies couvertes par un brevet. Enfin, n'oublions pas la charge financière que représente la consommation de tabac chez un fumeur fumant un paquet de cigarettes par jour. Cela représenterait aujourd'hui, en France, une charge de 3832€ par an. Nous pouvons donc raisonnablement affirmer que le prix de ces traitements ne constitue pas un frein au sevrage tabagique. Cette affirmation est d'autant plus juste dans les pays où les prix de ventes sont relativement importants et où l'augmentation des prix est censée se poursuivre.

- **Environnement concurrentiel et nouveaux produits en développement**

Le paysage concurrentiel du marché du sevrage tabagique est dominé par des grands noms de l'industrie pharmaceutique tels que Pfizer, GlaxoSmithKline, Takeda, J&J ou encore Teva. Une des spécificités de ce marché est qu'il n'y a pas eu de nouveau traitement depuis 2006 (varenicline). Le besoin médical du marché n'est toujours pas satisfait : l'efficacité des thérapies actuelles reste limitée dans la durée et sont parfois sujettes à de nombreux effets indésirables. Enfin, l'observance des traitements est relativement faible et suggèrent de l'innovation en ce sens.

Produit	Société	1ère commercialisation	Ventes 2020	Ventes 2026	CAGR 2020-2026E
Habitrol	GSK	31/12/1989	213,8	231,4	1,3%
NicoDerm CQ	GSK	31/12/1991	190,1	103,0	-9,7%
Chantix	Pfizer	01/08/2006	805,0	81,5	-31,7%
AXS-05	Axsome Therapeutics	31/12/2021		80,1	
Tabex	Achieve Life Sciences	31/12/2023		84,5	
Nicotine Polacrilex	Cipla	30/06/2012	18,1	23,2	4,2%
NicoDerm CQ	Perrigo	31/12/1992	35,0	18,8	-9,8%
Nicorette	GSK	10/09/2001	16,2	15,7	-0,5%
Zyban	GlaxoSmithKline	14/05/1997	14,0	14,2	0,3%
Nicotine Polacrilex	Teva	30/08/1999	14,0	10,3	-5,1%
Nicotine Polacrilex	Perrigo	20/07/2011	4,9	5,4	1,4%
Nicotine Polacrilex	Perrigo	30/09/2004	2,3	2,6	1,6%
Varenicline Tartrate	Viatrix	30/06/2021		2,2	
Varenicline Tartrate	Teva	30/06/2021		2,2	
NicoDerm CQ	Taisho Pharmaceutical	01/07/2008	1,6	1,6	-0,5%
Bupropion Hydrochloride	Teva	30/05/2004	10,8	1,2	-30,3%
Zyban	Bausch Health	30/06/2004	0,3	0,2	-1,0%

Source : Evaluate Pharma

De nouveaux produits vont probablement arriver sur le marché avec de nouvelles approches prometteuses. Elles pourraient présenter des bénéfices thérapeutiques supérieurs aux traitements actuels.

Pipeline de traitements dans l'addiction au tabac

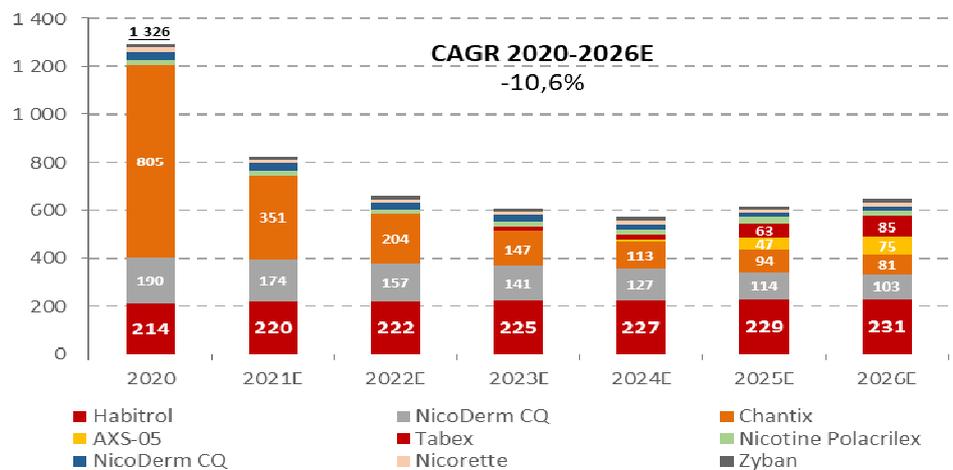
Statut	Produit	Société	Molécule	Mécanisme d'action
Soumis	VLN	22nd Century Group	NICOTINE	Nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) agonist
	Tabex	Achieve Life Sciences	cytisine	Nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) partial agonist
Phase III	Nicotine ODF	NAL Pharma	NICOTINE	Nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) agonist
	Nicotine & Alcohol Addiction	Centre for Addiction and Mental Health	-	14-3-3 protein inhibitor
	BRAND B	22nd Century Group	NICOTINE	Nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) agonist
Phase II	AXS-05	Axsome Therapeutics	dextromethorphan hydrobromide	Dopamine reuptake inhibitor; (NMDA) receptor antagonist;
	Saxenda	Novo Nordisk	liraglutide [rDNA origin]	Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist
	PPAR Gamma	Omeros	pioglitazone hydrochloride	PPAR-gamma agonist
	INV102	Invion	nadolol	Beta adrenoceptor antagonist
	AD04	ADial Pharmaceuticals	ondansetron hydrochloride	5-HT3 (serotonin) receptor antagonist
	AD04	University of Virginia	ondansetron hydrochloride	5-HT3 (serotonin) receptor antagonist
	X-22	22nd Century Group	NICOTINE	Nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) agonist

Source : Evaluate Pharma

1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent

Hors TNS génériques, les sociétés Achieve Life Sciences, Axsome Therapeutics et Novo Nordisk développent également des produits dans le sevrage tabagique. Si ces derniers produits s'avèrent efficaces, la taille du marché devrait croître très fortement. Comme en témoigne le graphique ci-après, les ventes du Champix® vont fortement impacter le marché en valeur. Ce graphique illustre le besoin criant de nouvelles thérapies pouvant entraîner une nouvelle dynamique sur le marché.

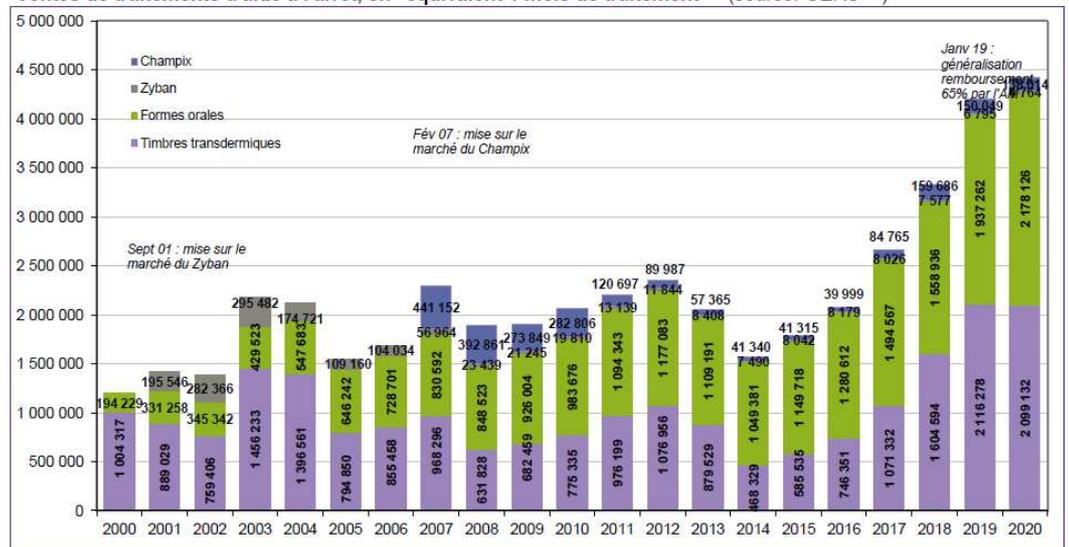
Estimation des ventes mondiales des 9 principaux produits d'aide au sevrage tabagique (2020-2026E)



Source : Evaluate Pharma

Le graphique ci-dessous présente les ventes de traitements d'aide au sevrage tabagique en France entre 2000 et 2020. Nous constatons que la pénétration du Champix® a été extrêmement rapide après sa commercialisation en 2006 ce qui témoigne du besoin médical très important du marché. Ses ventes ont ensuite diminué en raison de la mise en lumière de nombreux effets secondaires et une faible adhérence des patients au traitement. Les ventes se sont par la suite reprises, soulignant une nouvelle fois une forte demande latente de traitements contre le sevrage tabagique dans le cadre de l'apparition de nouveaux produits sur le marché.

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

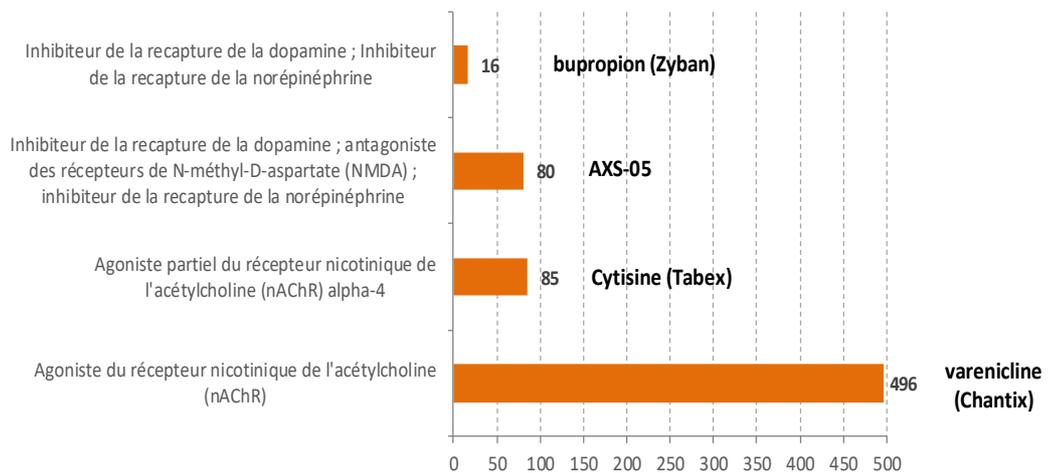


* pour les posologies QUOTIDIENNES suivantes : 10 formes orales, 1 timbre transdermique, 2 comprimés de Zyban ou de Champix

1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent

Parmi les traitements approuvés sur le marché, il n'existe pas vraiment de différenciation sur les mécanismes d'actions. Il n'en existe que très peu et fait donc ressentir le besoin de soutenir le développement de nouveaux mécanismes d'action.

Marché mondial par mécanisme d'action en 2026e



Source : Evaluate Pharma

La varenicline (Champix®) est un médicament sur ordonnance qui est le premier agoniste partiel des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine ($\alpha 4-\beta 2$) approuvé. La varenicline copie les propriétés de la cytosine mais avec une structure symétrique (la cytosine est asymétrique) ce qui permet d'éviter lors de la synthèse d'obtenir un mélange racémique avec les deux énantiomères.

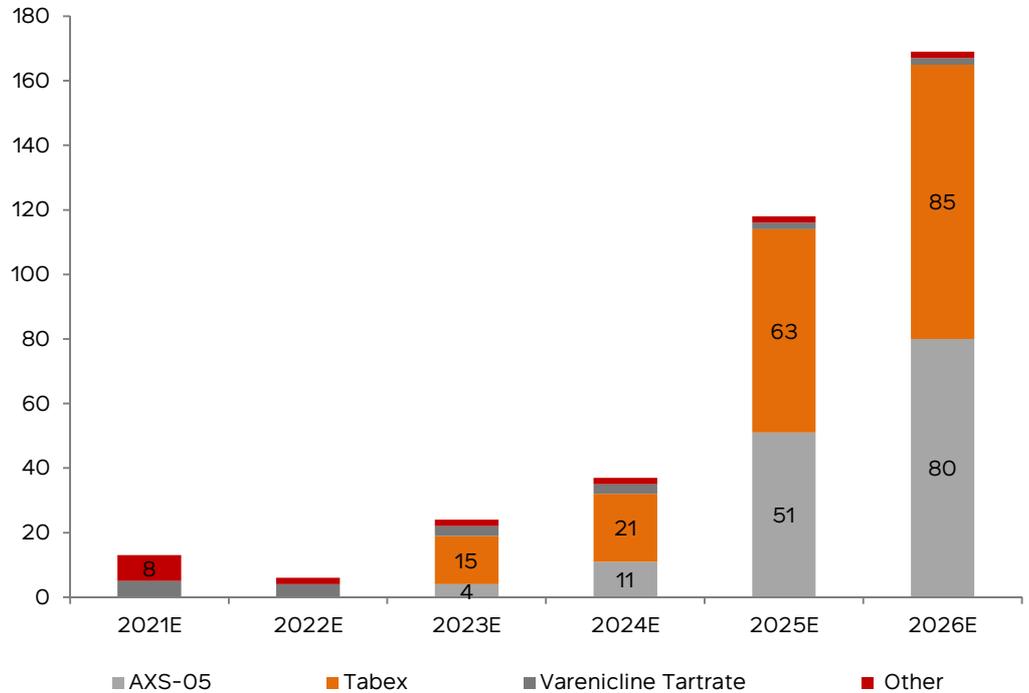
La cytosine (Tabex) est un agoniste partiel peu efficace des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine. On pense que ces derniers jouent un rôle central dans l'effet de la nicotine sur les voies de récompense. Elle est structurellement similaire à la nicotine et possède un mécanisme d'action à la fois agoniste et antagoniste avec les récepteurs de la nicotine dans le cerveau. Aux Etats-Unis la société Achieve Life Sciences (ACHV) est en phase III afin de la faire approuver par la FDA.

Le bupropion (Zyban) est un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine (IRCN) qui confère des effets anti-craving et anti-refoulement en inhibant le recaptage de la dopamine, qui serait par exemple impliquée dans les voies de récompense associées à la nicotine.

L'AXS-05 est un nouvel antagoniste des récepteurs NMDA par voie orale, également connu sous le nom de modulateur des récepteurs du glutamate, un mécanisme d'action potentiellement nouveau pour le traitement du sevrage tabagique. AXS-05 se compose de dextrométhorphan et de bupropion, et utilise la technologie d'inhibition métabolique d'Axsome pour augmenter la biodisponibilité du dextrométhorphan. Les deux composants d'AXS-05 sont des antagonistes des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine, un mécanisme pertinent pour la dépendance à la nicotine.

1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent

Consensus des ventes des nouveaux produits (2021-26e)



Source : Evaluate Pharma

Sur la période de prévision 2020-2026e, les ventes des nouvelles thérapies (AXS-05 et TABEX) sont attendues en forte croissance avec un taux de croissance annualisé de près de 67,0%. Ce taux de croissance est bien supérieur à la croissance du marché des TNS et autres médicaments (CAGR de 5,6% entre 2019 et 2028^F). Les ventes combinées de l'AXS-05 et du Tabex après son approbation aux Etats-Unis devraient atteindre plus de 160m\$ en 2026e.

Ces nouveaux modes d'actions vont pouvoir apporter une diversité thérapeutique et ainsi répondre à des besoins plus précis. Enfin, ces nouveaux mécanismes d'action pourront être sollicités en cas de contre-indication sur d'autres solutions. Ce phénomène de substitution contribuera également à alimenter la taille du marché potentiel.

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.

1.6 Analyse comparatives des résultats cliniques

❖ Présentation de la méthodologie des essais cliniques

Nous avons extrait d'un document de l'EMA (European Medicines Agency) datant de 2008, quelques consignes cliniques pour le développement de médicaments pour le sevrage tabagique. Ces informations nous permettront de mieux comprendre l'analyse des résultats cliniques présentées plus loin dans cette étude.

1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent

- **Caractéristiques des sujets et sélection des sujets**

Les fumeurs ayant exprimé l'intention d'arrêter de fumer sont éligibles. Les hommes et les femmes doivent être inclus. En principe, l'inclusion doit être aussi large que possible. Les sujets peuvent être stratifiés en fonction de leur niveau de dépendance à la nicotine ou de l'utilisation antérieure d'autres traitements pharmacologiques. Le niveau de dépendance peut être mesuré à l'aide du test de Fagerström pour la dépendance à la nicotine (FTND) ainsi que d'autres caractéristiques propres au patient.

- **Définition des critères d'évaluations primaires**

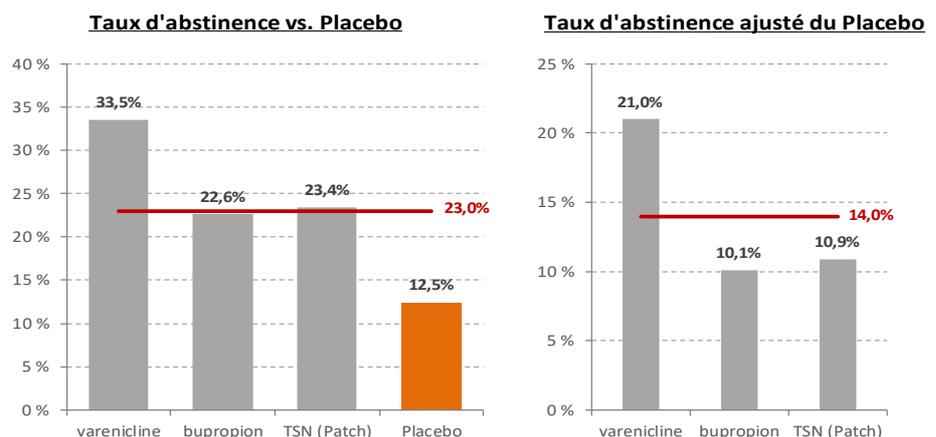
Jusqu'à présent, dans les études sur le sevrage tabagique, le taux d'abstinence est utilisé comme résultat primaire. Il doit refléter un **taux d'abstinence continu** sans dérapages ou épisodes de rechute au tabagisme tout au long de la période de suivi. Il est nécessaire d'obtenir des données de suivi à long terme car le taux de rechute précoce ne permet pas de prédire l'abstinence à long terme, qui est considérée comme plus pertinente. **Le critère principal validé par l'EMA est le taux d'abstinence continue pendant 6 mois. Le critère principal validé par la FDA est le taux d'abstinence continue pendant 4 semaines.** Les traitements actuellement approuvés sont administrés sur une période de 3 mois. Dans les faits, pour maximiser leur chance de réussite aux US, les laboratoires enregistrent l'abstinence continue pendant 4 semaines pendant les semaines 9 et 12 (en fin de traitement).

- **Résultats d'efficacité des traitements approuvés**

Malgré les options de traitement, de nombreuses personnes continuent à avoir des difficultés à devenir abstinentes et surtout à maintenir leur abstinence dans le temps. L'état de manque et les symptômes de sevrage sont forts et persistants, tandis que le risque de prendre du poids suite à l'arrêt du tabac peut être peu attrayant. En outre, les options de traitement sont limitées pour certains groupes de patients spécifiques en raison des contre-indications des traitements établis. Par conséquent, en dépit de l'efficacité établie des options thérapeutiques actuelles, le développement de thérapies pharmacologiques alternatives est encouragé. L'étude la plus aboutie sur les traitements pour le sevrage tabagique (EAGLES, Pfizer) est parue en 2016. 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 12 et 24 semaines.

Résultats d'efficacité de l'étude EAGLES à la 12^{ème} semaine (3 mois) :

Critère d'évaluation principal : taux d'abstinence (monoxyde de carbone expiré < 10ppm) continue à 4 semaines

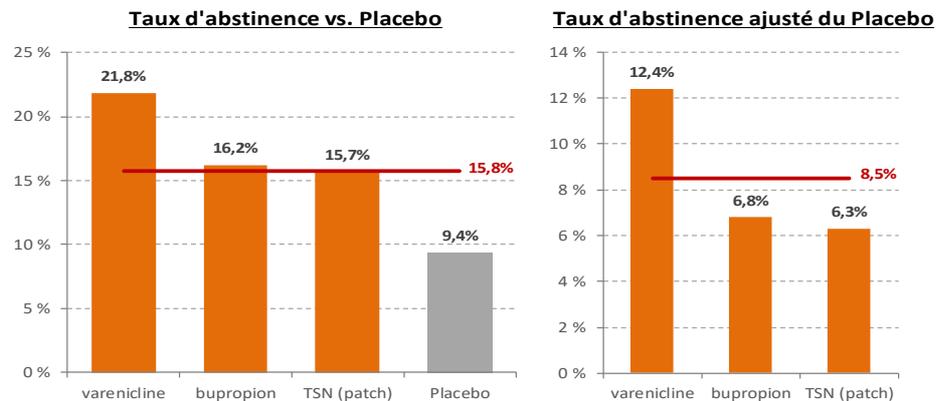


1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent

A la suite de la 12^{ème} semaine de traitement, la varenicline montrait des résultats supérieur au bupropion et aux TNS de près de 10% vs placebo. Le bupropion et le TNS ayant des résultats similaires avec une efficacité légèrement supérieure pour les TNS. Ces résultats sont d'autant plus visibles lorsque nous les ajustons du placebo. La varenicline affiche une efficacité de 21,0% contre 10,1% et 10,9% pour le bupropion et le TNS respectivement. La significativité statistique ayant également été atteinte ($p < 0,001$).

Résultats d'efficacité de l'étude EAGLES à la semaine 24 (6 mois) :

Critère d'évaluation principal : taux d'abstinence continue à 4 semaines (monoxyde de carbone expiré < 10ppm)

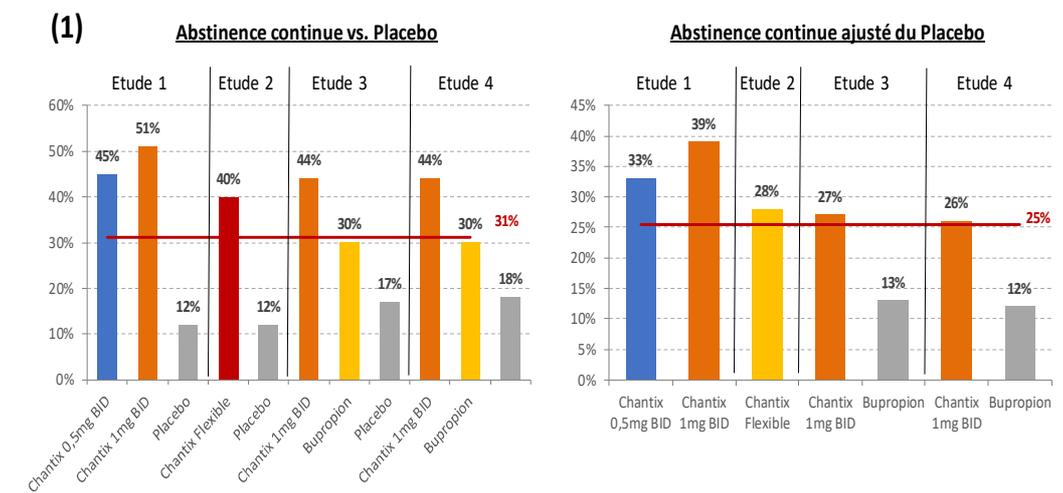


A l'issue des 24 semaines de traitements, le taux d'abstinence global affiche une moyenne de 9,4% contre 26,5% après la 12^{ème} semaine. Le nombre de fumeur abstinent a diminué entre ces deux périodes. Cet échec de traitement peut être lié à certains effets secondaires, une soudaine rechute ou encore une faible adhérence au traitement. La varenicline reste cependant toujours deux fois plus efficace que le bupropion et le TNS (ajusté du placebo). La significativité statistique a également été atteinte.

Différentes études ont également été réalisées par Pfizer et constituaient l'essentiel des preuves cliniques dans le processus d'approbation de la varenicline aux U.S. en 2006. Ces études visaient à évaluer l'efficacité de la varenicline (Champix®) sous diverses doses contre placebo et contre le bupropion.

Synthèse des résultats d'efficacité du Champix® dans 4 études comparatives à la 12^{ème} (1) et à la 52^{ème} (2) semaine

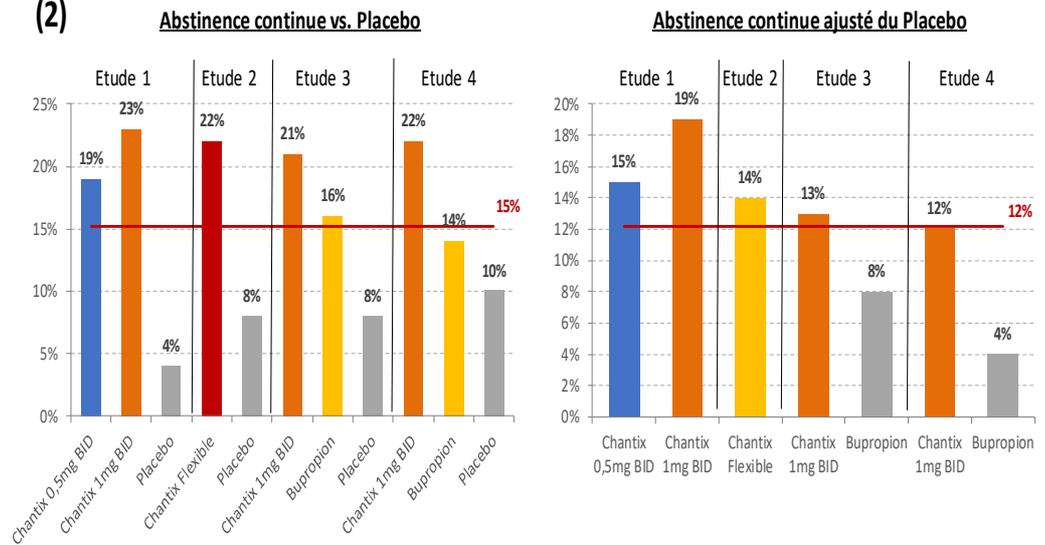
Critère d'évaluation principal : taux d'abstinence (monoxyde de carbone expiré < 10ppm)



1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent

Les résultats de ces études comparatives notamment sur le dosage du Champix® révèlent que la dose de 1mg BID (deux fois par jour) produit les meilleurs résultats d'efficacité à 12 semaines. Celle-ci s'établit à près de 39% (ajusté du placebo) dans l'étude 1. Son efficacité moyenne est proche des 25% (ajusté du placebo) dans les études 3 et 4.

(2)

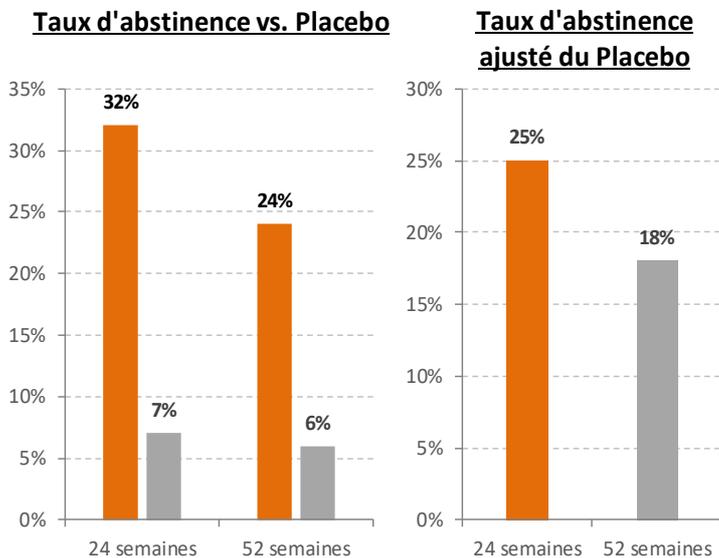


Après la 52^{ème} semaine de traitement l'efficacité moyenne des traitements a diminué de moitié par rapport à la 12^{ème} semaine. L'efficacité du Champix® 1mg reste toutefois le plus élevé à 19% dans l'étude 1 contre 13% et 12% dans l'étude 3 et 4. Pour rappel, l'efficacité à 24 semaines se situait à hauteur de 12,4% pour la même dose, 1mg (BID) dans l'étude EAGLES.

Résultats d'efficacité du Champix® (1 mg) entre la 24 et la 52^{ème} semaine

Nous présentons également ci-dessous les résultats d'une étude du Champix® jusqu'à 52 semaines auprès de 1510 patients. Cela nous permet d'observer l'évolution de l'efficacité du traitement dans la durée.

Critère d'évaluation principal : taux d'abstinence (monoxyde de carbone expiré < 10nm)



1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent

Cette nouvelle étude du Champix® vient conforter les résultats obtenus précédemment à 24 et 52 semaines. Versus placebo, nous oscillons autour de 25% à 24 semaines et autour de 18% à 52 semaines. Ces résultats, bien que meilleur en comparaisons aux autres traitements reste dans l'absolu peut efficace sur le long terme. Les besoins du marché sont dorénavant orientés vers des nouveaux mécanismes d'actions, efficace dans la durée avec peu d'effets secondaires.

- **De nombreux effets secondaires affectent les traitements actuels**

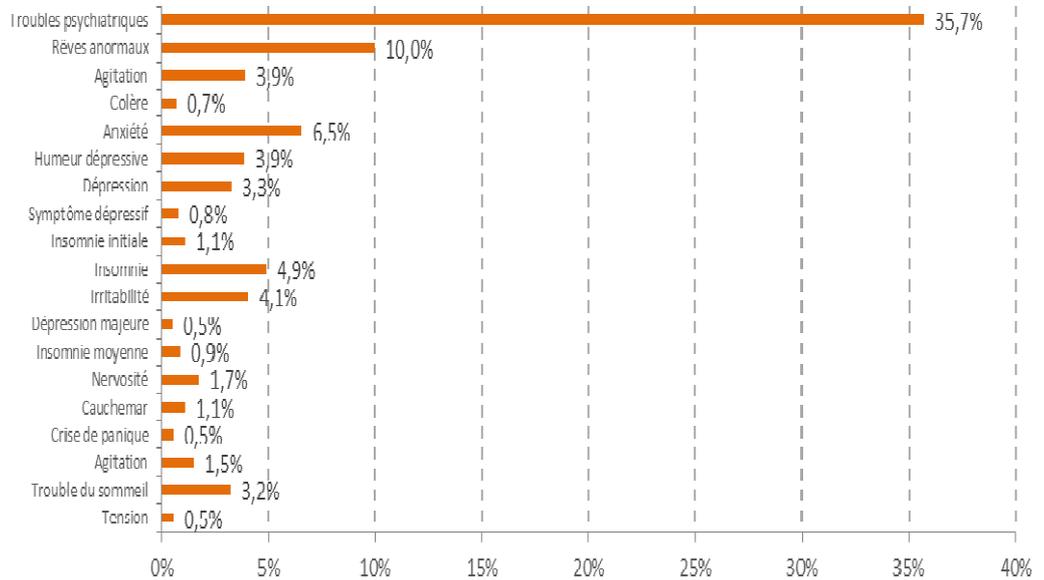
Il convient de rappeler que les traitements commercialisés réclament au minimum une adhérence de l'ordre de 12 semaines, avec des prises ou applications de patches quotidiennes et, pour la varenicline, des effets secondaires significatifs. Dans la pratique réelle, la plupart des patients interrompent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

Cette baisse d'efficacité s'explique par la **faible adhésion (observance) des utilisateurs** du fait de **potentiels effets secondaires** et **d'une perception de l'efficacité limitée**.

- ✓ **Les Traitements Nicotiniques de Substitution (TNS)** : relativement peu efficaces dans la pratique, les utilisateurs qui tentent un sevrage sans suivi spécifique ont des taux de succès similaires à ceux qui arrêtent sans aucune aide. 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. Selon une étude réalisée par Cochrane, seuls 36,8% des fumeurs utilisant des TNS présentent un niveau d'adhérence au traitement satisfaisant. 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 varenicline (Champix®, Pfizer) existe depuis 2006 et le bupropion (Zyban®, GlaxoSmithKline) 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 une double prise 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 varenicline. La varenicline va réduire à la fois les symptômes de manque du début du sevrage tabagique mais aussi diminuer l'envie de fumer.
- ✓ Parmi les principaux effets secondaires relevés dans les études cliniques, nous pouvons en relever certaines : infections des voies respiratoires supérieures, rêves anormaux, nausées, insomnies, maux de tête, fatigues, nasopharyngites, gastro-entérite, anxiété, vomissements, constipation, diarrhées, hypertension artérielle.

Les effets secondaires les plus préoccupants sont ceux provoqués par Champix® au niveau du comportement comme en témoignent les résultats de l'étude EAGLES (voir graphe ci-dessous). A noter qu'en 2008, les attentes des analystes en 2012 (source : Evaluate Pharma) étaient de plus de 2,3Mds\$ avant que les effets secondaires n'apparaissent. La connaissance de ces effets secondaires récurrents et parfois graves ont conduit à un abaissement significatif des attentes. En 2012, les ventes de Champix® ne sont finalement ressorties qu'à 670m\$. Cette divergence notable traduit le besoin important du marché pour un médicament au profil de sécurité irréprochable.

1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent



Source : FDA

• Observance évaluée des traitements actuels

Un sondage a été réalisé aux États-Unis sur les attitudes à l'égard de la désaccoutumance à la nicotine chez les fumeurs : Satisfaction des fumeurs à l'égard des traitements disponibles par la société Achieve Life Sciences.

Méthode

Achieve Life Science a mené une enquête en ligne de 15 minutes auprès de répondants adultes (âgés de 19 à 64 ans) qui étaient des fumeurs quotidiens actuels ou des fumeurs ayant arrêté de fumer au cours de l'année écoulée (mais pas au cours du dernier mois). 1 122 répondants ont participé à l'étude entre le 27 août et le 3 septembre 2019. La population comprenait des "fumeurs actuels" (n=986) et des "fumeurs récents" (n=136).

Résultats

Le traitement complet (12 semaines) n'a pas été suivi par la majorité des utilisateurs de pilules R (Px=prescrite) à savoir, la varenicline et le bupropion. Parmi les 325 utilisateurs antérieurs de pilules R qui ont répondu, 53 % ont terminé \leq 1 mois de traitement. Les effets secondaires (61%) et le manque d'efficacité (27%) étaient les raisons les plus fréquentes d'abandon. Des analyses antérieures des données de réclamation indiquent que 76 % des patients sous varenicline ne terminent pas un traitement de 3 mois.

Tous les sujets devaient avoir utilisé une pilule sur ordonnance (R) approuvée par la FDA (varenicline ou bupropion) et/ou un traitement de substitution à la nicotine (TNS), soit par l'intermédiaire d'une prescription médicale (R), soit en vente libre (OTC), au moins une fois lors d'une tentative d'arrêt antérieure. Les détails des médicaments utilisés sont présentés dans le *tableau 1*. Dans l'ensemble, près de la moitié des répondants avaient essayé d'utiliser une pilule R.

Mode d'administration des médicaments

Statut	Pilule (Px)	TNS (Px)	TNS OTC	Total
Fumeurs actuels	467	281	238	986
Abandons récents	64	37	35	136
Total	531	318	273	1122
	47,3%	28,3%	24,3%	

Px (prescription médicale)

1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent

Le traitement complet (12 semaines) n'a pas été suivi par la majorité des utilisateurs de pilules R (varenicline et bupropion). Parmi les 325 utilisateurs antérieurs de pilules R qui ont répondu, 53 % ont terminé \leq 1 mois de traitement. Les effets secondaires (61%) et le manque d'efficacité (27%) étaient les raisons les plus fréquentes d'abandon. Des analyses antérieures des données de réclamation indiquent que 76 % des patients sous varenicline ne terminent pas un traitement de 3 mois.

Parmi les 591 participants qui n'avaient pas utilisé de pilule R, la peur des effets secondaires (49%), le coût (46%), le risque de pensées suicidaires (44%) et le manque d'efficacité (42%) ont été cités comme raisons pour ne pas initier de thérapies R. Les traitements les plus performants étaient considérés comme efficaces ou entraînaient une satisfaction à l'égard du traitement chez moins d'un tiers des répondants :

Efficacité et satisfaction à l'égard du traitement

	Efficacité	Satisfaction
Champix® (varenicline)	29%	30%
Zyban (bupropion)	22%	24%
e-cigarettes	30%	33%
Conseils comportementaux	28%	30%
TNS (Px)	22%	23%
TNS OTC	17%	18%

Conclusions

La satisfaction générale et l'efficacité perçues des traitements disponibles étaient faibles, les TNS en vente libre étant les plus bas sur les deux critères. La majorité des utilisateurs de pilules R ne terminent pas le traitement complet de trois mois. Les inquiétudes concernant les effets secondaires étaient la raison la plus fréquemment rapportée pour l'abandon ou l'absence d'initiation d'un traitement par pilule R avec la varenicline/bupropion. De nouvelles options de traitement plus tolérables et plus efficaces sont nécessaires pour aider les fumeurs à réussir à arrêter de fumer.

• Résultats d'efficacité des traitements en développement

✓ AXS-05 : Axsome Therapeutics

AXS-05 est un nouvel antagoniste expérimental des récepteurs NMDA, administré par voie orale et doté d'une activité multimodale, en cours de développement clinique pour le traitement du trouble dépressif majeur (TDM), de l'agitation liée à la maladie d'Alzheimer (MA) et du sevrage tabagique. Le médicament se compose de dextrométhorphan (DM) et de bupropion et utilise la technologie d'inhibition métabolique d'Axsome. La société prévoit de rencontrer la FDA au T3 21 pour discuter de la poursuite du développement clinique de l'AXS-05 comme aide au traitement du sevrage tabagique. La société reste, par conséquent, suspendu aux commentaires de l'agence.

Dans le cadre de cette petite étude de phase II sur 58 patients, le critère d'évaluation principal était la réduction du nombre de cigarettes fumé par jour vs buprobion. Celui-ci a été atteint en comparaison avec le bupropion (réduction moyenne de cigarettes par jour de 8,49 avec l'AXS-05 et de 6,79 avec le bupropion, $p=0,0016$). En revanche, la significativité statistique n'a pas été atteinte ($p>0,05$) sur le critère d'évaluation secondaire qui était le taux d'abstinence continue à 3 semaines. Ce dernier est actuellement le principal critère d'évaluation dans un processus réglementaire d'approbation.

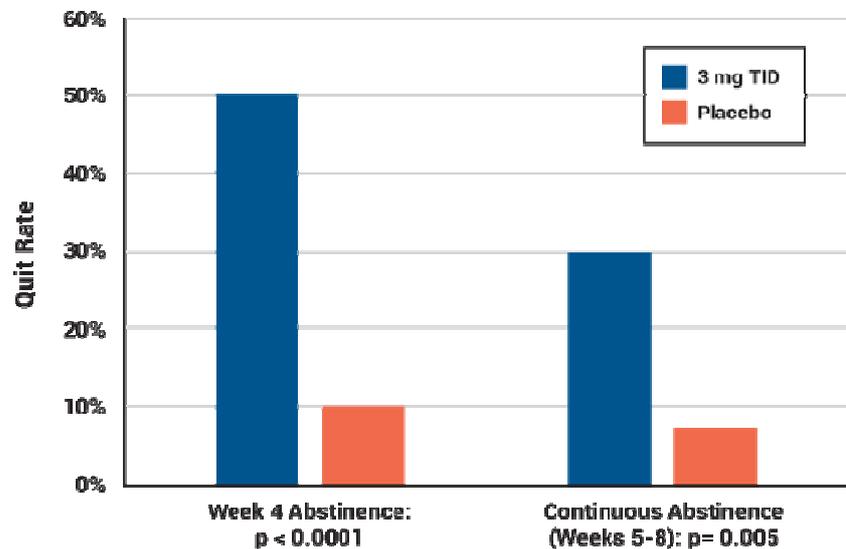
1- Le sevrage tabagique, un marché au besoin médical conséquent

✓ Cytisinicline (cytisine) : Achieve Life Sciences

Grâce à son activité agoniste partielle/antagoniste partielle, la cytisine est censée contribuer à réduire les envies de nicotine, les symptômes de sevrage, ainsi que la récompense et la satisfaction associées au tabagisme. La société a lancé un essai clinique de phase III au T4 20 sur 750 patients dont le recrutement devrait se clôturer mi-2021. L'étude clinique de Phase III actuellement en cours vise à comparer l'efficacité de la cytisine à celle d'un placebo.

Le groupe a réalisé une étude de phase IIb sur une durée de 8 semaines sur une population de 254 fumeurs avec des résultats convaincants sur le volet de l'efficacité et sécurité (taux d'observance de 98%).

Taux d'abstinence continue entre les semaines 5 et 8 (critère non validé par la FDA)



Source : Achieve Lifesciences

✓ Liraglutide : Novo Nordisk

Novo Nordisk a initié un essai clinique de Phase II le 29 novembre 2018 sur 80 volontaires. Une approche innovante repose sur des études animales montrant que les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) atténuent les récompenses induites par l'alcool, la cocaïne, les amphétamines, et la nicotine. Chez la souris, le traitement par un agoniste du GLP-1 à une dose sans autre effet comportemental y atténue la stimulation locomotrice induite par la nicotine, la libération de dopamine et réduit l'expression de la préférence de place. Les agonistes récepteurs du glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) sont parmi les traitements de référence dans le domaine du diabète, et ne cessent de gagner de nouvelles parts de marché. Une des propriétés des GLP-1 est d'être associée à une perte de poids. Cet élément pourrait donc apporter une solution thérapeutique pour les fumeurs souhaitant arrêter de fumer mais ne le font pas, par crainte de prendre du poids. Néanmoins, à ce stade, nous n'avons aucun résultat clinique de l'efficacité de liraglutide sur l'abstinence continue.

Newsflow pipeline

Calendrier	Société	Type de Catalyst	Catalyst	Médicament	Etape de développement	Programme	Mécanisme d'action
S1 2021	Achieve Life Sciences	Avancées cliniques	Finalisation du recrutement	Cytisine	Phase III	ORCA-2	Partial agonist of $\alpha 4$ - $\beta 2$
T3 2021	Axsome Therapeutics	Avancées réglementaires	Lancement de Phase IIb/III	AXS-05	Phase II	-	NMDA receptor agonist
T4 2021	Achieve Life Sciences	Données cliniques	Résultats cliniques de Phase III	Cytisine	Phase III	ORCA-2	Partial agonist of $\alpha 4$ - $\beta 2$
T3 2022	Novo Nordisk	Données cliniques	Résultats cliniques de Phase II	Liraglutide	Phase II	-	GLP-1 receptor agonist

2- NFL-101 : UN MÉDICAMENT BOTANIQUE DANS LE SEVRAGE TABAGIQUE

2.1 L'allergie au tabac et NFL-101, des destins croisés	p.32
Historique du produit	p.32
Des résultats rétrospectifs fondateurs	p.34
2.2 Une activité clinique à confirmer sur les cellules microgliales	p.35
2.3 Protection intellectuelle au-moins jusqu'en 2036	p.35
2.4 Un développement clinique prometteur dans le sevrage tabagique	p.36
Une efficacité et sécurité convaincantes en phase I (CESTO 1)	p.36
Un design de phase II/III rigoureux et bien calibré en Australie	p.37
Des études en combinaison pour renforcer la pénétration de marché	p.40
Vers deux études confirmatoires de phase III en Europe et aux US ?	p.41
2.5 Cannabis et alcool : 2 autres voies à un stade plus précoce	p.41

2- NFL-101 : Un médicament botanique dans le sevrage tabagique

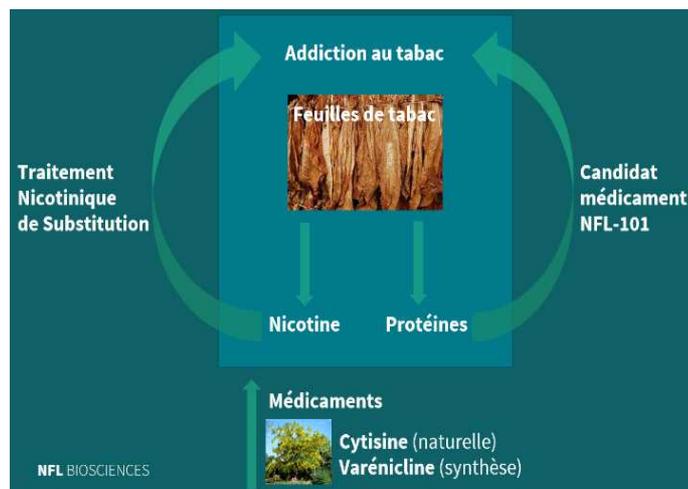
Au travers d'un programme clinique ambitieux sur son candidat médicament principal, NFL-101, la société souhaite changer le paradigme de traitement du sevrage tabagique qui souffre d'un besoin médical conséquent avec des médicaments actuellement commercialisés aux résultats mitigés, particulièrement sur le volet de la sécurité. En s'appuyant sur des résultats intéressants d'une étude rétrospective, un produit d'origine botanique, un mécanisme d'action innovant mais qui reste à valider et une étude de phase I probante, le groupe devrait lancer au T3 21, une étude de phase II/III en Australie. Les résultats sur les deux critères validés par la FDA et l'EMA sont attendus en T3 23. En parallèle, une étude exploratoire en association avec des TNS sera menée pour des résultats attendus également au T3 23. Ces deux études permettront de soutenir le lancement d'études confirmatoires, plus exhaustives, en Europe et aux US au T4 23 pour une commercialisation potentielle mi-2026. Le groupe souhaite également approfondir son pipeline avec deux nouveaux candidats médicaments botaniques dans l'addiction au cannabis (NFL-201) et dans la dépendance à l'alcool (NFL-301, partenariat en cours de due diligence). Bien qu'ils s'agissent d'enjeux sanitaires très importants, nous n'intégrons pas ces actifs dans notre modèle de valorisation du fait de la précocité de développement clinique.

2.1 L'allergie au tabac et NFL-101, des destins croisés

❖ Historique du produit

Les plantes sont à l'origine de la dépendance au tabac tout comme les principaux traitements de cette dépendance. La nicotine est un alcaloïde d'origine botanique présent dans la feuille de tabac. Elle fut à l'origine des premiers traitements développés pour favoriser le sevrage tabagique : les TNS. Les médicaments disponibles sur le marché sont soit d'origine botanique (comme la cytisine) soit synthétique (la varenicline). Au cours des dernières années, de nombreux effets secondaires ont pu être relevé sur l'utilisation de la varenicline. La cytisine quant à elle semble montrer dans ses essais cliniques une meilleure adhérence au traitement et une meilleure sécurité avec un nombre d'effets secondaires plus faibles. Ces meilleurs résultats peuvent être liés aux origines botaniques du médicament.

La dépendance tabagique et ses traitements sont d'origine botanique

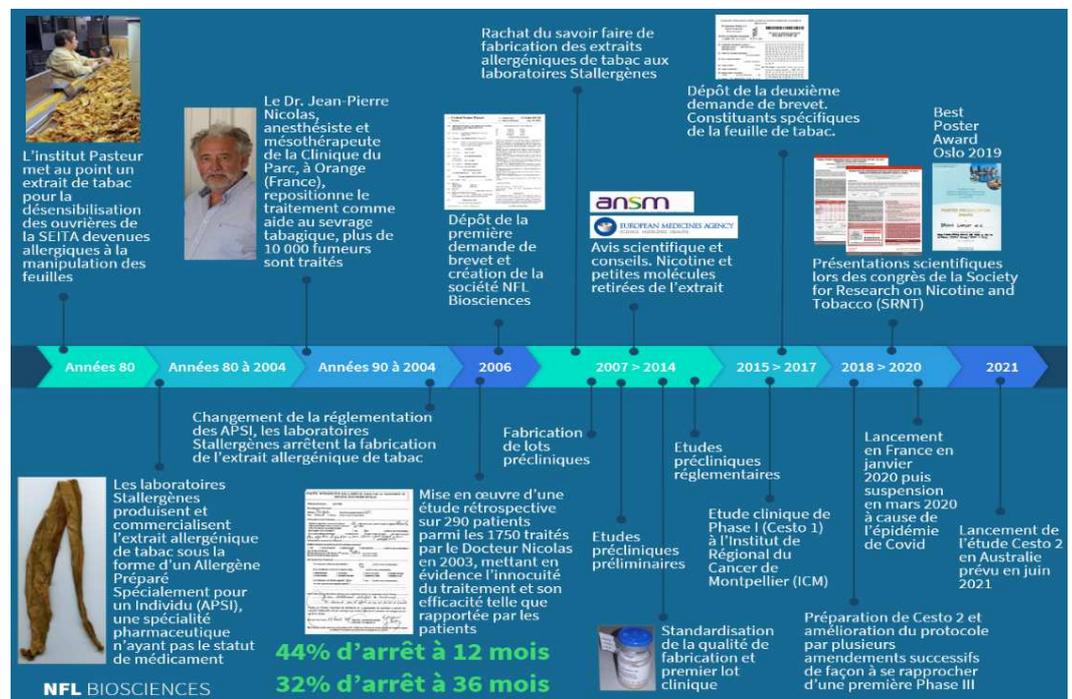


Source : NFL BIOSCIENCES

2- NFL-101 : Un médicament botanique dans le sevrage tabagique

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.

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 1980 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 de sevrage tabagique. 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).



Source : NFL
BIOSCIENCES

Il l'emploi 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. Ceux-ci s'engageaient à arrêter de fumer à une date cible correspondant au jour de la première administration. Les patients ayant de la difficulté à demeurer abstinents peuvent demander une seconde injection qui était possible 7 à 10 jours après la première sur demande du patient et sans frais supplémentaires. Cette nouvelle administration permet ainsi d'accompagner les patients dans une nouvelle tentative d'arrêt.

Suite l'introduction d'une nouvelle réglementation en 2004, Stallergènes suspend sa production. 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 justifiait plus : il n'existait donc aucun marché potentiel officiel pour le produit de Stallergènes.

2- NFL-101 : Un médicament botanique dans le sevrage tabagique

L'activité de la société débute pleinement en 2010 avec l'acquisition du savoir-faire de Stallergènes en matière de fabrication des extraits de tabac pour son utilisation exclusive dans le domaine du sevrage tabagique. NFL entame alors des négociations avec Stallergènes pour la sous-traitance de la fabrication des premiers lots d'essais précliniques.

NFL BIOSCIENCES se fixe alors pour objectif de transformer cette spécialité pharmaceutique de désensibilisation des personnes allergiques aux feuilles de tabac en un médicament d'aide au sevrage tabagique, **NFL-101**. Cette transformation a conduit la société à 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.

❖ Des résultats rétrospectifs fondateurs

La tolérance et l'efficacité du produit anti-allergie Pasteur/Stallergenes ont été étudiées en 2006 de manière rétrospective sur les fumeurs traités par le Dr Nicolas en 2003. Ces résultats ont démontrés l'efficacité et un 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, 445 ont été tirés au sort et 290 ont été contactés avec succès par téléphone. Les patients ont ensuite compléter, signer et retourner un questionnaire. Les taux d'abstinence continue sont repris ci-dessous :

Etude rétrospective sur les patients traités en 2003

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%

Source : NFL BIOSCIENCES

Sur l'ensemble de ces 1750 patients, 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 aux solutions actuellement 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'avait été signalé.

NFL BIOSCIENCES 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. Ces données ont été obtenues de manière rétrospective et ne sont donc pas recevables sur le plan scientifique ou réglementaire.

Cependant l'efficacité rapportée en termes de volume et de magnitude par les patients du Dr Nicolas ont amené les fondateurs de NFL BIOSCIENCES à créer leur entreprise en septembre 2006.

2- NFL-101 : Un médicament botanique dans le sevrage tabagique

2.2 Une activité clinique à confirmer sur les cellules microgliales

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". 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 Système Nerveux Centrale (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.

De nouveaux résultats obtenus 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-fumeurs. 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. 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.

A ce titre, NFL BIOSCIENCES recherche actuellement le ou les mécanismes d'action du 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 Positons (TEP).

2.3 Protection intellectuelle au-moins jusqu'en 2036

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 société a déposé deux demandes de brevets (1/ extrait aqueux de feuille de tabac, son utilisation dans le traitement de la dépendance et 2/ extrait de feuille de tabac et son utilisation pour le traitement de la dépendance au tabac).

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. **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 de nombreux autres pays prochainement.**

2- NFL-101 : Un médicament botanique dans le sevrage tabagique

En Europe, en cas d'approbation du NFL-101 en 2026, le second brevet pourrait obtenir une protection complémentaire de 5 ans offrant alors une protection jusqu'en 2041. De même aux Etats-Unis, où une extension de protection est possible si le NFL-101 est commercialisé en 2026 de 4 années supplémentaire, soit jusqu'en 2040. Ce **second** couvre l'utilisation de constituants spécifiques pour le traitement du sevrage tabagique. Ces constituants spécifiques sont difficile à copier dans la mesure où il s'agit d'un mélange standardisé de protéines de feuille de tabac et non pas une simple molécule comme la varenicline de Pfizer. La France (2019), Israël (2021) et tout récemment les Etats-Unis (2021) ont d'ores et déjà reçu l'autorisation du brevet. Il est à ce jour en phase d'examen dans les pays suivant : Europe, Chine, Japon, Canada, Corée du Sud, Australie, Brésil, Inde, Indonésie, Mexique, Philippines, Eurasie, Arabie Saoudite, Emirats Arabes Unis et Nigéria. **De nouveaux brevets pourront être déposés, notamment en ce qui concerne le mode d'administration du NFL-101.**

2.4 Un développement clinique prometteur dans le sevrage tabagique

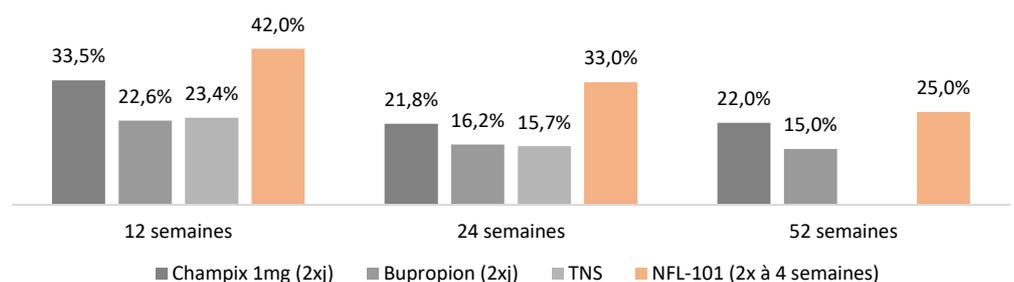
❖ Une efficacité et sécurité convaincantes en phase I (CESTO 1)

Une première étude clinique de phase I, baptisée CESTO 1, évaluant l'innocuité et l'efficacité du NFL-101 en tant que thérapie pour le sevrage tabagique, a été réalisée entre juin 2015 et avril 2017. L'objectif premier était d'évaluer l'innocuité du candidat médicament, les patients étaient donc injectés à 4 semaines d'intervalle sans date d'arrêt cible définie (similaire à un protocole vaccinal) alors que dans l'étude rétrospective, les patients étaient traités par le Dr Nicolas avec une ou deux doses à 7 ou 10 jours d'intervalle et simultanément avec une tentative d'arrêt ce qui est fondamental dans le traitement de l'addiction. Ce design de phase I ne permettait donc pas de maximiser l'efficacité. 24 gros fumeurs ont ainsi été recrutés avec un score Fagerström de 6,25 dont une première cohorte de 12 patients hors démarche de cessation et une seconde cohorte de 12 volontaires en démarche d'arrêt (recrutés via annonce de presse). Les résultats ont été présentés au congrès de la Société de Recherche sur la Nicotine et le Tabac (SRNT) en février 2019.

Cet essai a confirmé l'innocuité de NFL-101 chez l'homme, déjà établie lors de l'étude rétrospective.

Malgré un design défavorable sur le volet efficacité, CESTO 1 a montré des signes probants d'efficacité sur le sevrage tabagique. Pour la première cohorte, seulement 3 patients ont essayé d'arrêter ce qui est inappropriée pour une mesure d'efficacité. Pour la seconde cohorte de recrutement de 12 patients, le taux d'abstinence continue à 3 mois (soit 12 semaines) est ressorti à 42%, à 33% sur 6 mois (soit 24 semaines, critère EMA) et à 25% à 12 mois (soit 52 semaines) ce qui se compare positivement avec les traitements aujourd'hui commercialisés. Le design des études concurrentes ainsi que les objectifs recherchés étant différents, il faut néanmoins nuancer la comparaison.

Efficacité probante sur la seconde cohorte (abstinence continue de 4 semaines)



Source : Champix® prescribing information pour les résultats à 52 semaines, résultats de l'étude EAGLES sur des fumeurs non psychotiques pour les résultats à 12 et 24 semaines

2- NFL-101 : Un médicament botanique dans le sevrage tabagique

Par ailleurs, on notait une réduction immédiate du désir, voire du besoin de fumer après administration avec dans certains cas, un « dégoût pour la cigarette », avec un pic aux jours 3 et 4. Le fait que l'effet soit immédiat est un élément fondamental dans le traitement de l'addiction car les 3ème et 4ème jours sont particulièrement difficiles et c'est alors que se produisent la plupart des rechutes.

En parallèle, on observait une forte réduction de la consommation de cigarettes sur 11 des 12 patients (91%) de la cohorte de volontaires. Cette réduction était de -50% à 3 mois après traitement, soit -10 cigarettes/j en moyenne. Sur les 24 patients évalués, 8 qui avaient fortement réduit leur consommation de cigarettes, ont déclaré avoir manqué une « chance d'arrêter » ce qui valide l'intérêt potentiel d'injections additionnelles 3 mois post traitement.

❖ Un design de phase II/III rigoureux et bien calibré en Australie

Sur la base de ces résultats de phase I probants, le groupe a lancé une étude de phase II/III, baptisée CESTO 2, sur 318 patients fumant au moins 11 cigarettes par jour avec un score Fagerström supérieur à 3 (dépendance faible à très forte). Cette étude devrait s'étaler sur une durée totale de 2 ans. L'étude qui avait été initiée en France sur un échantillon prévisionnel de 99 patients puis de 204 patients après un amendement du protocole par l'ANSM en mai 2020, a été arrêtée à deux reprises (mars et octobre 2020) du fait de la crise sanitaire. Par conséquent, le groupe a décidé de lancer son étude en Australie dans jusqu'à six centres dont deux centres situés en Tasmanie, région totalement épargnée par le virus, après avoir reçu l'accord des autorités australiennes le 18 mai 2021. A noter que l'Australie dispose d'une recherche clinique de haute qualité bien qu'il s'agisse d'un pays avec une prévalence de fumeurs relativement faible (prix du paquet deux fois supérieur à la France). De plus, le taux du crédit impôt recherche de 43,5% en Australie est attractif.

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. A la différence de l'étude CESTO 1, chaque participant recevra une première injection sous-cutanée à une date d'arrêt cible (J1) et une deuxième injection une semaine plus tard (J8).

Afin d'introduire la possibilité d'un traitement graduel de l'addiction au tabac, comme le faisait le Dr Nicolas lors de sa pratique hors indication, en plus d'un arrêt immédiat, le protocole prévoit également qu'en cas de reprise de la consommation, le patient peut bénéficier d'une troisième injection à la fin du troisième mois. Celle-ci peut avoir lieu à la fin du sixième mois 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 si le patient fume dans les trois mois qui suivent sa troisième injection. **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.**

La mesure de l'abstinence continue s'effectue régulièrement avec la prise de biomarqueurs, usuels dans le suivi des patients en sevrage tabagique, tels que le taux de cotinine dans les urines ou une mesure du monoxyde de carbone exhalé.

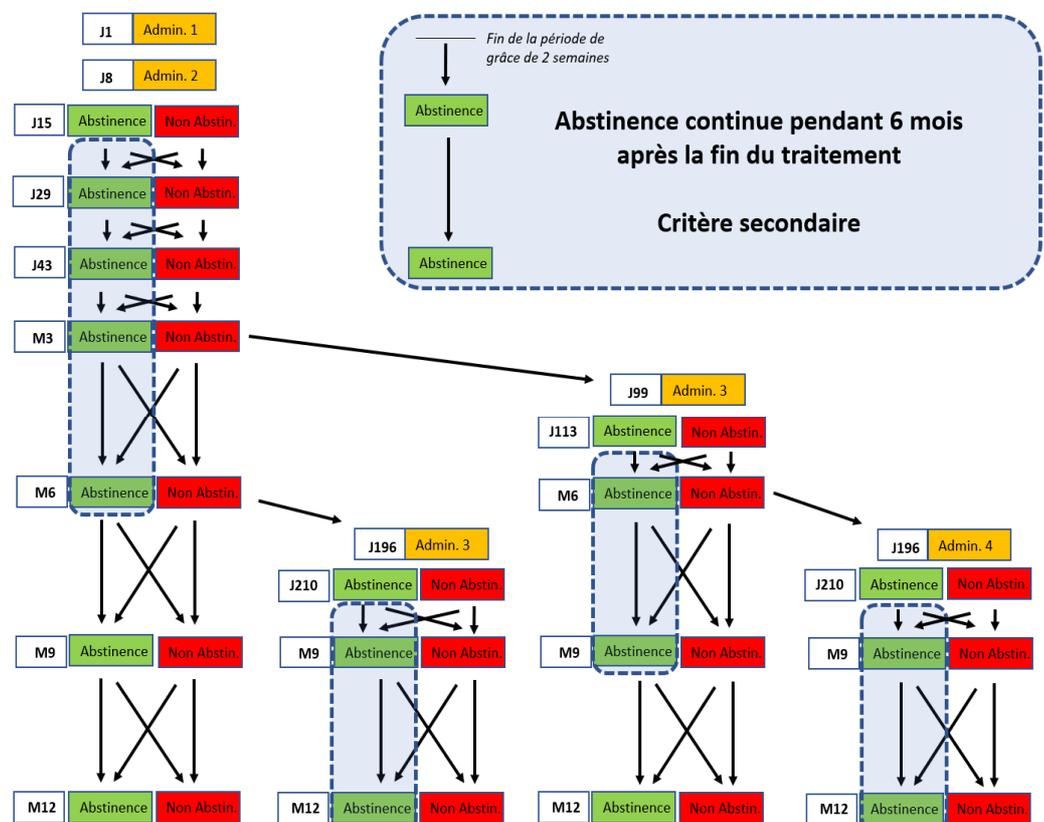
2- NFL-101 : Un médicament botanique dans le sevrage tabagique

Les critères d'évaluation sont nombreux ce qui permettra d'établir précisément une efficacité de NFL-101 et d'adapter efficacement le protocole des études pivotales qui pourraient suivre. Ainsi, la société évaluera en critère principal, l'abstinence continue pendant 4 semaines à partir de la seconde dose (J15 à J43, ou semaines 2 à 6) conformément au critère validé par la FDA. Par ailleurs, en critère secondaire, l'étude prévoit d'évaluer l'abstinence continue à 6 mois à partir de la date cible, avec deux semaines dites « de grâce » signifiant que l'abstinence doit être totale entre le début de la troisième semaine (J15) et le sixième mois après le début du traitement. Ce critère secondaire répond aux exigences de l'EMA pour démontrer l'efficacité d'un médicament de sevrage tabagique. En conclusion, si un patient satisfait le critère secondaire, il satisfait également le critère primaire et inversement. Avec 318 patients, le groupe cherche à mettre en évidence une différence significative d'au-moins 19% vs placebo sur son critère principal.

En parallèle, d'autres critères secondaires, mesurant l'abstinence continue vs placebo pendant au moins 3 mois, sont évalués tels que : l'abstinence continue pendant 3 mois, entre J15 et J85, abstinence continue pendant 12 mois, entre J15 et J365.

Afin de mesurer l'efficacité en associant les arrêts immédiats et graduels, le groupe a également intégré 4 critères secondaires : l'abstinence continue pendant 3 mois après la fin du traitement (incluant la période de 14 jours dite « de grâce »), l'abstinence continue pendant 6 mois après la fin du traitement (incluant la période de 14 jours dite « de grâce »), l'abstinence continue pendant 3 mois entre le troisième et le sixième mois de fin de traitement et l'abstinence continue pendant trois mois au douzième mois, de J274 (M9) à J365 (M12).

Schéma du protocole clinique de CESTO 2



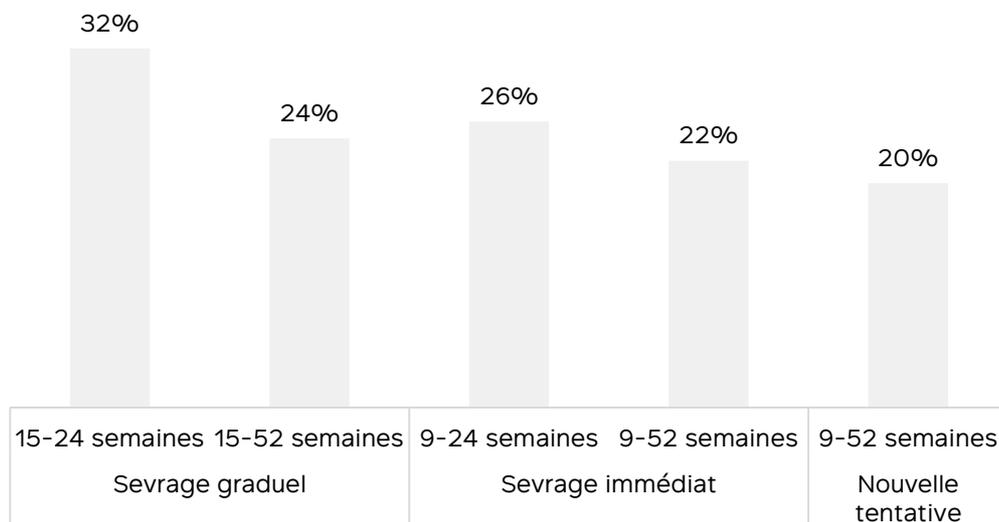
Source : NFL BIOSCIENCES

2- NFL-101 : Un médicament botanique dans le sevrage tabagique

En conclusion, ce design clinique de phase II/III nous paraît ambitieux et devrait apporter une vision exhaustive de l'efficacité de NFL-101 dans différentes doses tant sur le sevrage immédiat que graduel ou l'association des deux.

A noter que Champix® dans une étude d'une durée de 52 semaines sur 1510 sujets, incapables d'arrêter de fumer après 4 semaines mais voulant réduire leur consommation de cigarettes, a montré un taux d'abstinence continue de 32% entre les semaines 15 et 24 (jusqu'au 6^{ème} mois) et de 24% entre les semaines 15 à 52 (voir graphique ci-dessous). Ces résultats en sevrage graduel sont légèrement supérieurs à ceux récoltés sur l'approche de sevrage immédiat. Par ailleurs, une autre étude a évalué Champix® chez 249 patients ayant rechuté ou n'ayant pas réussi à arrêter de fumer mais qui ont fait une nouvelle tentative. On s'aperçoit qu'une nouvelle tentative avec Champix® n'est pas supérieure à long terme par rapport à un sevrage immédiat (20% vs une moyenne de 22% dans trois autres études).

Abstinence continue avec Champix® selon différentes approches médicales



Source : Champix® prescribing information, résultats étude EAGLES pour les résultats 9-24 semaines

Les résultats de CESTO 2 apporteront une réponse claire sur l'efficacité de NFL-101 sur les deux critères de régulation de l'EMA et de la FDA. Les critères secondaires nombreux devraient également servir de base solide pour le lancement d'une étude de phase III aux US et en Europe. Pour rappel, les données cliniques récoltées en Australie sont valables en Europe. Le design exhaustif de CESTO 2 vise également à réduire le risque d'échec de l'étude clinique.

Le premier patient de CESTO 2 devrait être recruté au T3 21 avec un recrutement des 318 patients devant se clôturer au T2 22. Les résultats de CESTO 2 sont attendus après 12 mois de suivi, c'est-à-dire au T3 23 en intégrant 3 mois d'analyse des résultats. Nous intégrons un coût de l'étude CESTO-2 de 3m€ environ.

2- NFL-101 : Un médicament botanique dans le sevrage tabagique

❖ Des études en combinaison pour renforcer la pénétration de marché

En parallèle de CESTO 2, le groupe compte évaluer son candidat médicament, NFL-101, en combinaison avec les suppléments nicotiniques (TNS). Des études ont montré le rationnel de l'association de différentes approches dans la lutte contre l'addiction au tabac. Une étude sur 1504 adultes aux Etats-Unis, fumant plus de 10 cigarettes par jour et non psychotiques, a évalué 5 thérapies seules et en combinaison, par rapport à un bras placebo. En détails, l'étude regroupait 6 bras équitablement répartis et avec des caractéristiques de base globalement similaires : Placebo (n=189), bupropion (n=264), lozengue (n=260), patch nicotine (n=262), bupropion + lozengue (n=262) et patch + lozengue (n=267). L'abstinence continue était mesurée avec la méthode 7-day point-prevalence (abstinences prévalentes sur 7 jours), 8 semaines après la tentative d'arrêt et 6 mois après la tentative d'arrêt, c'est-à-dire l'abstinence sur les 7 derniers jours après 8 semaines et après 6 mois (24 semaines). A 6 mois, les résultats montrent une amélioration notable de l'efficacité de la combinaison patch + lozengue par rapport à leur efficacité en monothérapie. Cela peut s'expliquer par une posologie plus optimale en associant deux substituts nicotiniques.

Treatment	End of Treatment, 8 wk Postquit			6 mo Postquit		
	Wald	P Value	OR (95% CI)	Wald	P Value	OR (95% CI)
Relative to placebo						
Bupropion	4.75	.03	1.55 (1.05-2.31)	5.01	.03	1.63 (1.06-2.51)
Lozengue	4.93	.03	1.57 (1.05-2.33)	6.68	.01	1.76 (1.15-2.70)
Patch	9.64	.002 ^a	1.87 (1.26-2.77)	7.70	.006	1.83 (1.20-2.81)
Bupropion + lozengue	18.10	<.001 ^a	2.35 (1.59-3.49)	6.42	.01	1.74 (1.13-2.67)
Patch + lozengue	24.02	<.001 ^a	2.67 (1.80-3.96)	15.65	<.001 ^a	2.34 (1.54-3.57)
Relative to monotherapies						
Bupropion + lozengue	5.95	.02	1.42 (1.07-1.88)	0.00	>.99	1.00 (0.74-1.35)
Patch + lozengue	11.19	.001 ^a	1.61 (1.22-2.13)	4.12	.04	1.35 (1.01-1.79)
Monotherapies relative to each other ^b						
Patch vs lozengue	0.97	.32	0.84 (0.59-1.19)	0.05	.83	0.96 (0.67-1.38)
Bupropion vs lozengue	0.003	.96	1.01 (0.71-1.43)	0.38	.54	.89 (0.62-1.28)
Patch vs bupropion	1.09	.30	0.83 (0.59-1.18)	0.38	.54	.89 (0.62-1.28)
Patch + lozengue vs bupropion + lozengue	0.53	.47	0.88 (0.63-1.24)	2.68	.10	0.74 (0.52-1.06)

Source : Arch Gen Psychiatry, 2009

La combinaison Bupropion + lozengue surperforme à 8 semaines mais celle-ci ne se maintient pas à 6 mois. Ces résultats sont donc mitigés pour la combinaison médicament + TNS mais cela pourrait s'expliquer par le fait que bupropion n'est pas un médicament d'origine botanique ou botanique et est utilisé dans l'addiction au tabac uniquement pour son effet antidépresseur alors que NFL-101, d'origine botanique (comme la nicotine ou les suppléments nicotiniques) agirait sur l'activité microgliale pour influencer sur l'envie et la dépendance au tabac. Par ailleurs, l'association Champix® + TNS n'est pas conseillé du fait des problèmes de tolérance de Champix®. En France, Champix® est prescrit après échec des TNS alors qu'aux Etats-Unis il n'existe pas de distinction de ligne de traitement. **L'origine botanique de NFL-101 et son profil de sécurité irréprochable sont des arguments de poids pour justifier une combinaison avec les TNS. L'étude en combinaison permettra d'évaluer une synergie potentielle avec NFL-101 permettant de réduire l'envie de fumer en dégoûtant/désintéressant les fumeurs et les TNS permettant d'atténuer les symptômes de manque.**

L'étude de preuve de concept évaluant la combinaison de NFL-101 avec des TNS devrait être lancée en parallèle de l'étude CESTO 2 aux Etats-Unis ou au Royaume-Uni. Celle-ci sera randomisée en double aveugle et pourrait porter sur une centaine de patients. Les patients seront équitablement répartis dans le bras placebo et le bras NFL-101 + TNS. Les différents critères d'efficacité retenus seront : (i) l'abstinence continue sur 4 semaines (critère FDA), (ii) l'abstinence continue à 6 mois (critère EMA), (iii) des abstinences prévalentes sur 7 jours, (iv) la réduction de la consommation de cigarettes ainsi que (v) d'autres critères utilisés en tabacologie (MNSW, FTCQ-12...). Le choix du critère principal dépendra du nombre de patients inclus dans l'étude.

2- NFL-101 : Un médicament botanique dans le sevrage tabagique

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).

L'étude devrait durer 2 ans (6 mois pour le recrutement, 6 mois de suivi, 3 mois d'analyse et 9 mois pour la fabrication d'un nouveau lot clinique et de réglementaire) et délivrer des résultats au T3 23. Des résultats positifs permettraient de renforcer le positionnement de NFL-101 sur le marché du sevrage tabagique en lui octroyant un statut de complément et non plus seulement de concurrent. Une prescription en association permettrait d'améliorer l'efficacité sans générer d'effets secondaires. Nous intégrons un coût de cette étude exploratoire en combinaison de 1,6m€.

❖ Vers deux études confirmatoires de phase III en Europe et aux US ?

Après l'étude CESTO-2 et l'étude en combinaison avec les TNS, deux scénarios se présenteront pour faire valider le produit en Europe et aux US par l'EMA et la FDA.

Le scénario idéal serait que les résultats soient suffisamment positifs sur les deux critères principaux pour ne justifier la réalisation que d'une seule étude confirmatoire menée en parallèle aux US et en Europe. Ce chemin est celui emprunté par le concurrent Achieve Lifescience qui ne réalise qu'une seule étude confirmatoire sur 750 patients dans 15 centres américains avec comme critère principal l'abstinence continue de 4 semaines. Ce pari est risqué sachant que l'étude de phase II d'Achieve Lifescience n'intégrait pas en critère principal l'abstinence continue mais simplement la réduction de la consommation de cigarettes. NFL Biosciences n'aurait donc à réaliser qu'une seule étude en Europe et aux US afin de satisfaire les deux agences. Une telle étude confirmatoire, qui dans un design équivalent à celui d'Achieve Lifescience 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). Nous estimons qu'une telle étude aurait un coût de l'ordre de 15m€ avec 1/3 des patients recrutés dans des centres américains. 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 10k\$ en Europe ou en Australie, avant crédit d'impôt, 20k\$ aux Etats-Unis, avant possibles subventions NIH/NIDA).

Un scénario plus prudent que nous intégrons, à ce stade, étant donné la faible visibilité sur l'efficacité de NFL-101, consisterait à réaliser deux études confirmatoires vs placebo afin de réduire la probabilité de l'obtention d'un succès lors d'une étude par le fait du hasard. Nous ajusterons notre scénario sur le développement clinique en fonction des résultats de l'étude CESTO-2. La réalisation de deux études cliniques confirmatoires de 750 patients chacune devrait coûter environ 22,5m€ au total selon nos estimations. **Nous considérons que ces deux études confirmatoires seront menées en parallèle et pourraient démarrer fin 2023 et se clôturer fin 2025 avec la signature d'accords de licence début 2026 pour une commercialisation potentielle de NFL-101 en Europe et aux US mi-2026.**

2.5 Cannabis et alcool : 2 autres voies à un stade plus précoce

Le groupe compte également explorer deux autres formes de dépendance : l'addiction au cannabis et à l'alcool. A l'instar de l'addiction au tabac, ces dépendances sont destructrices. Le groupe compte ainsi développer un nouveau candidat médicament botanique : NFL-201 dans l'addiction au cannabis alors que le groupe cherche à signer un partenariat de recherche dans l'addiction à l'alcool avec l'idée de développer une offre de traitements botaniques pour les personnes dépendantes à l'alcool et au tabac.

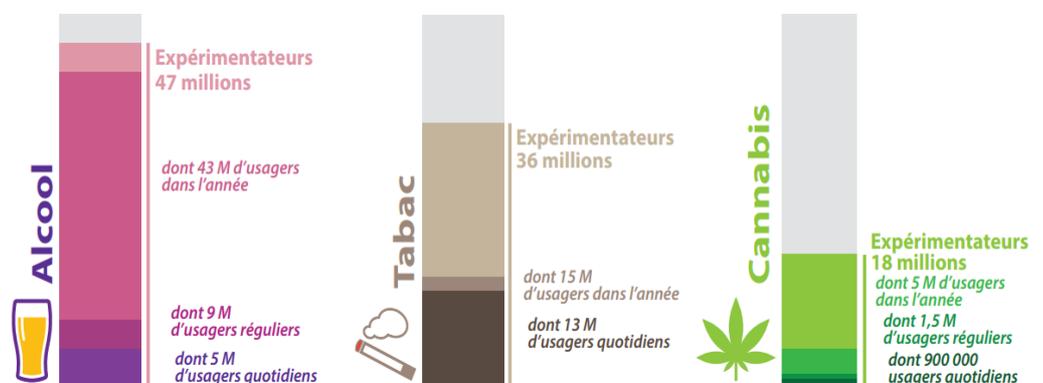
2- NFL-101 : Un médicament botanique dans le sevrage tabagique

Selon nous, le choix de développer un produit en propre dans l'addiction au cannabis peut s'expliquer par le fait que le sujet ne soit pas éloigné de l'addiction au tabac et par l'absence de produits concurrents sur le marché. 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. A noter que le brevet de 2016, en particulier très récemment approuvé aux USA, couvre d'addition de protéines de cannabis à l'extrait de feuilles de tabac.

Concernant la dépendance à l'alcool, l'idée de signer un partenariat de recherche nous paraît plus cohérente dans le sens où 4 molécules sont aujourd'hui approuvées dans le maintien de l'abstinence (acamprosate, naltrexone, disulfirame et baclofène) et 2 dans la réduction de la consommation. NFL BIOSCIENCES a identifié un candidat médicament botanique, déjà testé chez l'homme à licencier. 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.

A ce stade, nous n'intégrons pas ces actifs dans notre modèle de valorisation du fait de la précocité du développement clinique mais nous soulignons qu'il s'agit d'enjeux sanitaires très importants. En 2016, il y aurait eu plus de 190 millions de consommateurs de cannabis dans le monde. La libéralisation en cours dans de nombreux pays développés devrait conduire à l'augmentation de ce chiffre. 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. De même, 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. 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 249Mds\$ en 2010.

Alcool, tabac et cannabis : trois addictions répandues et dévastatrices



Source : OFDT Juin 2019, Drogues, Chiffres Clés 8ème édition

3– NFL-101 : UNE COMMERCIALISATION MI-2026, UN PIC DE VENTES DE 900M€

3.1 Des avantages concurrentiels qui restent à confirmer	p.43
3.2 Quel positionnement estimé de NFL-101 dans le sevrage tabagique ?	p.44
3.3 Un pic de ventes de 900m€ et 15m de doses (8,3m/an patients traités)	p.45
Europe/US/Australie : un pic de ventes de 663m€ pour 6,4m de doses	p.46
Inde : un pic de ventes de 70m€ pour 2,7m de doses	p.48
APAC : un pic de ventes de 185m€ pour 6,7m de doses	p.49

3- NFL-101 : Une commercialisation mi-2026, un pic de ventes de 900m€

NFL-101 présente des avantages potentiels importants par rapport aux médicaments actuellement commercialisés (particulièrement Champix® de Pfizer) mais qui restent à confirmer en phase clinique avancée. A ce stade, nous ciblons 4 zones géographiques : l'Europe (27 + UK), les Etats-Unis + l'Australie, la zone APAC (Japon, Corée du Sud, Chine) et l'Inde. Dans l'hypothèse d'un succès de CESTO-2 et des études confirmatoires (une ou deux en parallèle) en Europe et aux US qui pourraient suivre, nous anticipons une approbation et une commercialisation en Europe et aux US de NFL-101 mi-2026 avec des accords de licence signés début 2026 sur la base des résultats cliniques de phase III qui pourraient être publiés fin 2025. En Australie, nous estimons que la société pourra capitaliser sur les résultats cliniques obtenus en Europe et aux US ainsi que sur l'étude CESTO-2 réalisée en Australie pour obtenir une approbation mi-2026 avec la signature d'un accord de licence début 2026. Notre estimation de pic de ventes en Europe, aux US et en Australie est de 663m€. En Inde, nous anticipons un lancement commercial en 2026 avec un accord de licence en 2024 avec un partenaire prenant en charge la phase clinique confirmatoire propre au pays. Nous anticipons un pic de ventes de 70m€ en Inde. Dans les principaux pays ciblés de la zone APAC (Chine, Japon et Corée du Sud), nous anticipons une prise en licence en 2026 avec un ou des partenaires qui prendront à leur charge la réalisation d'une étude clinique propre au pays cible pour un lancement commercial en 2028. Nous anticipons dans ces pays un pic de ventes global de 235m€. Au total, nous anticipons un pic de ventes de NFL-101 de 900m€ en 2034.

3.1 Des avantages concurrentiels qui restent à confirmer

Comme expliqué précédemment, NFL-101 pourrait présenter de nombreux avantages par rapport aux médicaments aujourd'hui commercialisés, en particulier Champix®. La société cherche désormais à confirmer ces avantages dans des études cliniques plus avancées.

Nous relevons plusieurs éléments :

- Observance inégalée : les solutions d'aide à l'arrêt tabagique existantes (TNS, varénicline) impliquent toutes le respect du traitement pendant 12 semaines (voir 24 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. La société évalue le taux d'adhérence pour la seconde injection à au moins 75%, induisant à une observance pour le traitement complet de 2 semaines de 88%. Comme nous l'expliquions en première partie, le taux d'adhérence des traitements actuellement commercialisés est très faible (entre 30/35%) du fait des effets secondaires, d'une posologie lourde et d'une perception négative du patient sur le volet de l'efficacité. Le groupe souhaite assurer ses ventes en vendant l'ensemble du traitement, c'est-à-dire les deux doses en même temps.
- Innocuité confirmée : L'essai clinique CESTO 1 a confirmé l'innocuité de NFL-101 chez l'homme, déjà établie par les dix ans de pratique hors indication du Dr Nicolas. L'innocuité de NFL-101 constitue un avantage important par rapport à Champix® ou Zyban®.
- Efficacité potentielle supérieure aux standards de soins : A ce stade, les données cliniques sont favorables à NFL-101. 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).

3- NFL-101 : Une commercialisation mi-2026, un pic de ventes de 900m€

De plus, CESTO 1 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 au-dessus des thérapies actuellement disponibles. Ces résultats restent néanmoins à confirmer sur un échantillon plus large avec une étude optimisée par rapport au placebo. Avec une innocuité et efficacité supérieure, l'observance de 88% avancée par le groupe nous paraît prudente.

- Effet ressenti unique : Selon l'étude CESTO-1, NFL-101 aurait un effet quasi immédiat juste après l'injection ce qui réduirait le potentiel de rechute et par conséquent l'efficacité long terme du traitement.

L'étude CESTO-2 et les études confirmatoires qui pourraient suivre permettront de confirmer ces avantages et justifier des parts de marché élevées de NFL-101.

3.2 Quel positionnement estimé de NFL-101 dans le sevrage tabagique ?

- **Un traitement de l'addiction à la cigarette pour les gros fumeurs et prêt à franchir le pas du médicament sous prescription.** Bien que NFL-101 cible à la fois la cigarette et tous les tabacs à combustion, ainsi que les tabacs chauffés ou même vraisemblablement mâchés, pratique importante en Asie, à ce stade et compte tenu du design des études cliniques ciblant spécifiquement les fumeurs de cigarettes, nous restreignons le marché cible à celui des fumeurs de cigarettes. Etant donné le stade encore précoce de développement et la méthode d'administration (injection sous cutanée), plutôt que de cibler l'ensemble de la population souffrant d'addiction au tabac et nicotine sous toutes ses formes, nous ciblons les gros fumeurs (Fagerström > 6) de tabac, souhaitant arrêter de fumer avec l'aide d'un médicament sous prescription médicale. A noter que dans l'étude EAGLES de suivi des patients traités pour sevrage tabagique (TNS, Zyban, Champix®), le score Fagerström moyen était de 5,8 avec en moyenne 21 cigarettes fumées par jour. La HAS en France recommande l'utilisation du Champix® pour des patients avec un niveau très élevé de dépendance (>7). Nous considérons que ceux-ci seront les premiers intéressés par un traitement avec NFL-101.
- **Une stratégie de sevrage immédiat.** En termes de positionnement dans le sevrage, NFL-101 pourrait être prescrit dans différents scénarios. Le premier, que nous intégrons dans nos estimations, est celui du sevrage dans une logique d'arrêt immédiat qui fait l'objet du critère principal de l'étude CESTO-2. Le traitement serait ainsi 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. En parallèle, NFL-101 pourrait également être administré à d'autres périodes dans d'autres logiques : selon une logiquement d'arrêt graduel, de réduction, après une rechute ou en prévention d'une rechute. Etant donné le manque de visibilité sur l'efficacité clinique de NFL-101 sur ces différentes stratégies de sevrage, nous limitons nos estimations à la prescription de NFL-101 en arrêt immédiat (2 doses). Les résultats de l'étude CESTO-2 sur les critères secondaires d'évaluation nous permettront de mieux apprécier le potentiel de NFL-101 dans d'autres stratégies de sevrage tabagique. **Ainsi, nous intégrons un traitement de 2 doses par an.**
- **Un traitement potentiellement en première ligne.** En termes de ligne de traitement, au contraire de Champix® qui est parfois prescrit en seconde ligne après échec des TNS (exemple de la France), l'étude en association avec les TNS pourrait permettre à NFL-101 de prétendre à des parts de marché élevées. Nous ajusterons les parts de marché potentielles en fonction des résultats de cette étude. Le médicament serait ainsi positionné en complément des TNS (>85% du marché en valeur estimé) sur une population cible plus large. 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. **A ce stade, nous tablons sur une approbation en seconde ligne, post échec des TNS, mais nos estimations de parts de marché pourraient être relevées si l'étude en combinaison avec les TNS se révélait positive.**

3- NFL-101 : Une commercialisation mi-2026, un pic de ventes de 900m€

- **Un médicament administré par un généraliste ou addictologue.** Nous considérons que NFL-101 sera un médicament prescrit par des médecins généralistes ou spécialistes de l'addiction car il s'agit d'un médicament administré en injection sous-cutanée. Le groupe a l'intention de développer un mode d'administration alternatif aux injections sous-cutanées, le patch micro-aiguilles. 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 patches micro-aiguilles. Des tests de bioéquivalence seront menés en simultané. Si une bioéquivalence entre injection sous-cutanée et patch micro-aiguille venait à être démontrée, le groupe pourrait envisager de commercialiser NFL-101 en pharmacie ce qui augmenterait nécessairement les parts de marché potentielles.
- **Traitement à faible coût.** Le groupe souhaite positionner NFL-101 comme une solution abordable, pour les pays riches comme ceux en développement, étant donné son faible coût de fabrication ($\pm 5\text{€}/\text{dose}$ selon les estimations actuelles, voire inférieur à 1€ EUR par dose en Inde). Comparativement aux thérapies actuelles, le prix anticipé par la société est nettement inférieur.

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

Source : NFL BIOSCIENCES

- **4 zones géographiques ciblées.** Nous limitons nos estimations à 4 zones géographiques : l'Europe (27 + UK), les US, l'Australie et les principaux pays de la zone APAC (Chine, Inde, Corée du Sud, Japon). L'ajout de nouvelles zones géographiques (Afrique, Moyen Orient ou LATAM) dépendra des différents succès cliniques ou commerciaux rencontrés pouvant faciliter la signature de partenariats avec des firmes pharmaceutiques locales.

3.3 Un pic de ventes de 900m€ et 15m de doses (8,3m/an patients traités)

Nos estimations de ventes reposent sur plusieurs hypothèses tirées des données épidémiologiques de la seconde édition du rapport 2018 de l'OMS sur l'addiction au tabac et de la littérature scientifique. Comme expliqué précédemment, la prévalence de l'addiction au tabac tend à diminuer avec les politiques de prévention et les solutions thérapeutiques d'aide au sevrage (voir les projections de prévalence de l'OMS en première partie). Nous appliquons les niveaux de croissance annualisée de la prévalence entre 2025/2020 jusqu'en 2036.

3- NFL-101 : Une commercialisation mi-2026, un pic de ventes de 900m€

❖ Europe/US/Australie : un pic de ventes de 663m€ pour 6,4m de doses

En Europe, aux US, en Australie, en l'absence d'études épidémiologiques précises, nous faisons l'hypothèse que les données de l'étude italienne de 2004 (*Tobacco dependence in the general population in Italy, S. Gallus, R. Pacifici, P. Colombo, C. La Vecchia, S. Garattini, G. Apolone & P. Zuccaro*) sur la proportion de gros fumeurs (17,8% des fumeurs avec un score Fagerström>6) s'applique à l'ensemble des pays.

En parallèle, nous appliquons les données italiennes sur la proportion de fumeurs souhaitant arrêter de fumer à l'ensemble des pays européens (39%). Aux Etats-Unis, les politiques de prévention sont plus agressives incitant une plus grande partie de la population de fumeurs à faire une tentative d'arrêt (68% selon les données du CDC datant de 2015). En Australie, nous appliquons les données américaines.

Malgré une volonté d'arrêter de fumer, peu de fumeurs franchissent le pas du médicament sous prescription. Même si NFL-101 est un traitement d'origine botanique, la forme injectable de NFL-101 pourrait également freiner certains gros fumeurs à franchir le pas et à continuer de privilégier des thérapies de substitution de la nicotine. Ainsi, selon les données de l'étude italienne, seulement 7,8% des fumeurs italiens, faisant une tentative d'arrêt, s'appuient sur un médicament. Cette faible proportion s'explique par l'efficacité limitée des traitements actuellement disponibles. Aux Etats-Unis, selon le CDC, 29% des fumeurs font une tentative avec un médicament de sevrage tabagique. Cette différence s'explique par la forte pénétration de Champix® aux US par rapport à l'Europe (les US représentent 80% du CA de Champix® au T1 21). Néanmoins, avec l'arrivée d'une solution botanique telle que NFL-101, nous considérons que la proportion de patients en Europe faisant une tentative d'arrêt avec un support médical tendront vers les niveaux américains. En Australie, nous appliquons les données américaines.

Comme indiqué par la société, nous intégrons un taux d'observance de 88% avec 100% des patients prenant la première dose et 75% des patients qui seraient administrés avec la seconde dose. En termes de pénétration de marché, nous anticipons des parts de marché de 50% au pic. Ce niveau serait atteint relativement rapidement pour un médicament (6 ans environ) étant donné le besoin médical important sur le marché de l'addiction au tabac. A noter que ce niveau n'est pas extrêmement exigeant car nous avons ciblé une population précise de fumeurs, celle des fumeurs très dépendants, voulant arrêter avec un médicament administré par un médecin, soit à terme, seulement 4% des fumeurs en Europe et aux US.

Nous intégrons un prix de 300€ pour les US et de 150€ pour l'Europe et l'Australie. Ce prix est raisonnable comparativement à Champix® (238€ en Europe et 1117€ aux US pour 12 semaines de traitement). Les décotes par rapport au prix européen et US ressortent respectivement à -37% et à -73%. Ces niveaux de décote intègrent, selon nous, l'impact sur le prix de l'arrivée de génériques de Champix®. Pour rappel, le brevet de Champix® a expiré aux US en 2020, expire en Europe en 2021 et au Japon en 2022. En réponse à des ruptures de stocks de Champix® liées à des rappels de lots, la FDA a approuvé le 11 août un générique développé par Par Pharmaceutical. Il faut également souligner qu'en fonction des résultats cliniques de NFL-101 et de son positionnement sur le marché du sevrage tabagique, le groupe pourrait prétendre à des prix plus élevés. Par ailleurs, les prix de vente de 300€ aux US et de 150€ en Europe sont inférieurs à un traitement complet avec TNS (344€ et 183€ respectivement pour 12 semaines de traitement comprenant 84 patches et 300 gommes à mâcher). Le programme clinique ambitieux devrait permettre à la société d'étoffer son dossier de remboursement. En France, Champix® est remboursé à hauteur de 65% avec pourtant des résultats très mitigés sur le volet de l'innocuité expliquant une adhérence faible au traitement. Champix® avait été déremboursé en 2011. De même, en France, les TNS sont pris en charge à hauteur de 65%. Un remboursement de NFL-101 en cas de parcours clinique réussi nous paraît parfaitement envisageable et justifie une pénétration importante du marché. **Nous anticipons un lancement commercial mi-2026.**

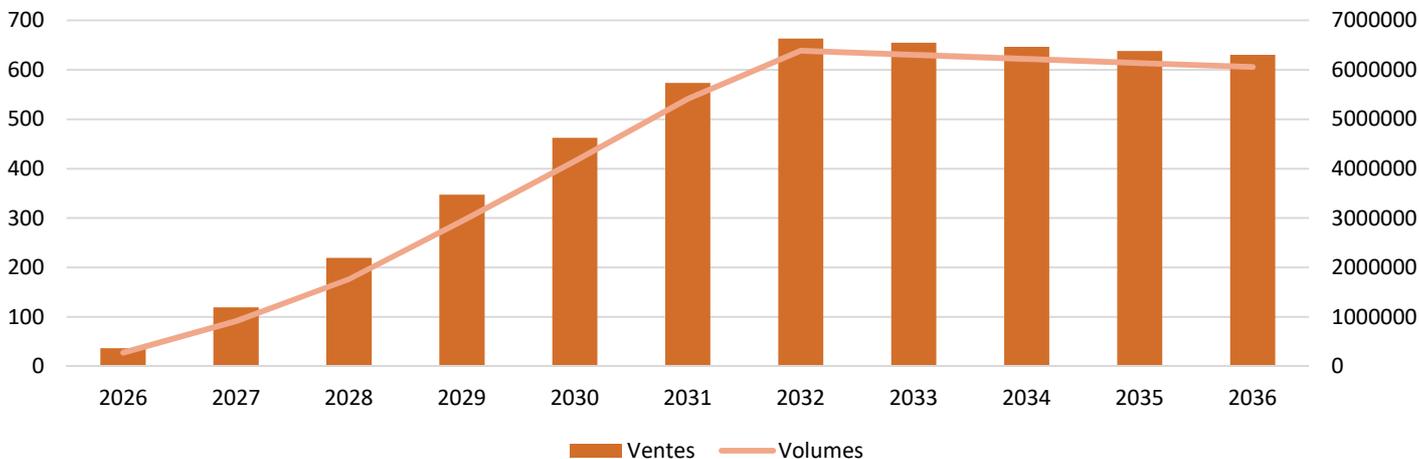
3- NFL-101 : Une commercialisation mi-2026, un pic de ventes de 900m€

Un pic de ventes de 663m€

EUROPE (27 + UK)	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036
Prévalence smoking tabacco (m)	112,4	110,8	109,2	107,7	106,2	104,7	103,3	101,8	100,5	99,1	97,8
% Dépendance élevée à très élevée (Fagerström>6)	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%
% Tentative d'arrêt	39,0%	44,9%	51,6%	59,3%	68,2%	68,2%	68,2%	68,2%	68,2%	68,2%	68,2%
% Avec support médical	7,8%	9,4%	12,6%	17,1%	23,0%	31,1%	35,2%	35,2%	35,2%	35,2%	35,2%
% Observance du traitement	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%
Population cible (m)	0,5	0,7	1,1	1,7	2,6	3,4	3,8	3,8	3,7	3,7	3,6
% pénétration NFL-101	5,0%	15,0%	25,0%	35,0%	40,0%	45,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%
Prix NFL-101 (2x)	150 €	150 €	150 €	150 €	150 €	150 €	150 €	150 €	150 €	150 €	150 €
Volumes de doses NFL-101 (sevrage immédiat)	52 946	216 074	551 179	1 181 153	2 066 458	3 094 946	3 839 950	3 787 491	3 736 115	3 685 797	3 636 510
CA traitement NFL-101 (m€)	4 €	16 €	41 €	89 €	155 €	232 €	288 €	284 €	280 €	276 €	273 €

USA	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036
Population (m)	340	342	344	345	347	348	350	351	353	355	356
Prévalence smoking tabacco (%)	20,9%	20,5%	20,2%	19,9%	19,5%	19,2%	18,9%	18,6%	18,3%	18,0%	17,7%
Prévalence smoking tabacco (m)	71	70	69	69	68	67	66	65	65	64	63
% Dépendance élevée à très élevée (Fagerström>6)	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%
% Tentative d'arrêt	68,0%	68,0%	68,0%	68,0%	68,0%	68,0%	68,0%	68,0%	68,0%	68,0%	68,0%
% Avec support médical	29,0%	30,5%	32,0%	33,6%	35,2%	35,2%	35,2%	35,2%	35,2%	35,2%	35,2%
% Observance du traitement	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%
Population cible (m)	2,2	2,3	2,3	2,4	2,5	2,5	2,5	2,4	2,4	2,4	2,3
% pénétration NFL-101	5,0%	15,0%	25,0%	35,0%	40,0%	45,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%
Prix NFL-101 (2x)	300 €	300 €	300 €	300 €	300 €	300 €	300 €	300 €	300 €	300 €	300 €
Volumes de doses NFL-101 (sevrage immédiat)	216 908	675 241	1 167 799	1 696 512	2 011 916	2 236 835	2 456 195	2 427 362	2 398 866	2 370 705	2 342 875
CA traitement NFL-101 (m€)	33 €	101 €	175 €	254 €	302 €	336 €	368 €	364 €	360 €	356 €	351 €

AUSTRALIE	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036
Population Australie	27	27	28	28	28	28	29	29	29	29	30
Prévalence smoking tabacco (%)	10,0%	9,7%	9,4%	9,0%	8,7%	8,4%	8,1%	7,8%	7,6%	7,3%	7,1%
Prévalence smoking tabacco (m)	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2
% Dépendance élevée à très élevée (Fagerström>6)	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%
% Tentative d'arrêt	68,0%	68,0%	68,0%	68,0%	68,0%	68,0%	68,0%	68,0%	68,0%	68,0%	68,0%
% Avec support médical	29,0%	30,5%	32,0%	33,6%	35,2%	35,2%	35,2%	35,2%	35,2%	35,2%	35,2%
% Observance du traitement	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%
Population cible (m)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
% pénétration NFL-101	5,0%	15,0%	25,0%	35,0%	40,0%	45,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%
Prix NFL-101 (2x)	150 €	150 €	150 €	150 €	150 €	150 €	150 €	150 €	150 €	150 €	150 €
Volumes de doses NFL-101 (sevrage immédiat)	8 338	25 584	43 613	62 452	73 003	80 003	86 592	84 351	82 168	80 042	77 970
CA traitement NFL-101 (m€)	1 €	2 €	3 €	5 €	5 €	6 €					



Source : Estimations Invest Securities

3- NFL-101 : Une commercialisation mi-2026, un pic de ventes de 900m€

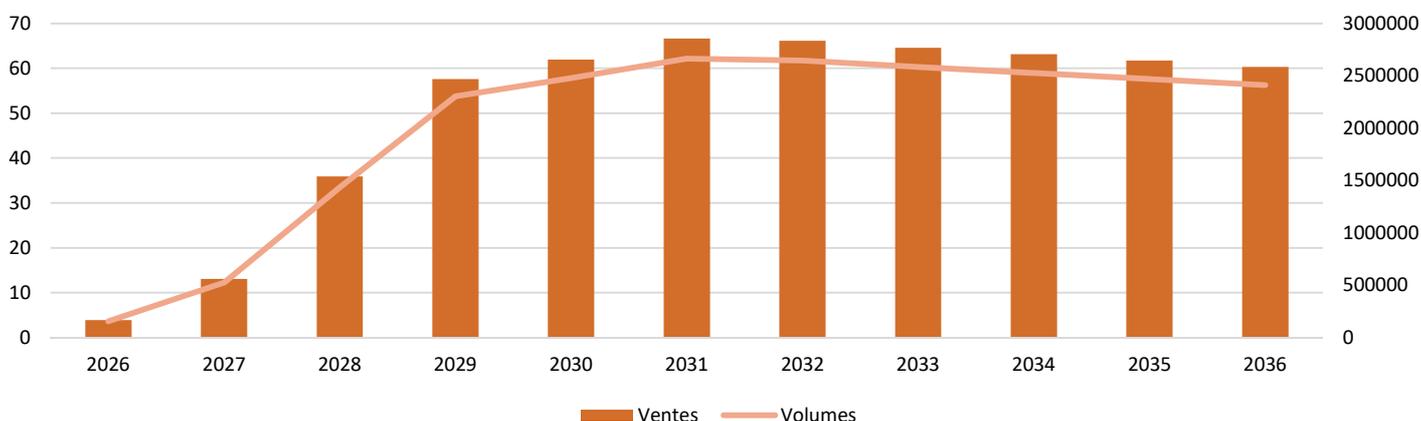
❖ Inde : un pic de ventes de 70m€ pour 2,7m de doses

En Inde, le parallèle avec l'Europe ou les pays ciblés de la zone APAC nous paraît difficilement justifiable. Par conséquent, nos estimations de la population de fumeurs de tabac désireux de faire une tentative d'arrêt avec un médicament sont tirées des données du Global Adult Tobacco Survey India report (GATS India) datant de 2009/2010 et d'une étude sur 1569 utilisateurs de tabac (Factors determining intention to quit tobacco: exploring patient responses visiting public health facilities in India, Rajmohan Panda, Sudhir Venkatesan, Divya Persai, Mayur Trivedi, and Manu Raj Mathur). Il ressort de ces études qu'en Inde, les fumeurs de tabac en démarche de cessation (38%) n'utilisent que très peu des médicaments (4% vs 29% aux US et 8% en Italie). Ceci s'explique probablement par un niveau de développement économique inférieur. Nous considérons que la commercialisation de NFL-101 par un partenaire solidement implanté dans le pays fera progresser la proportion de fumeurs utilisant un médicament à des niveaux proches de l'Italie actuellement (7,8%).

A terme, nous ciblons par conséquent qu'une faible proportion des fumeurs de tabac (2,6%), soit environ 2,7m de fumeurs par an. Nous intégrons une pénétration du marché de NFL-101 semblable à l'Europe et aux US. En parallèle, nous tablons sur un prix de 50€ en ligne avec les estimations de la société, soit -83% en-dessous du prix US et -67% en-dessous du prix européen. A noter qu'en Inde, le prix d'un traitement complet par Champix® s'élève à 111€ équivalent à celui des TNS. Nous anticipons un lancement commercial mi-2026.

Un pic de ventes de 70m€ en Inde pour 2,7m de doses

INDE	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036
Population (m)	1408	1416	1424	1432	1439	1447	1455	1463	1471	1479	1488
Prévalence smoking tabacco (%)	8,3%	8,0%	7,8%	7,6%	7,4%	7,2%	7,0%	6,8%	6,6%	6,4%	6,2%
Prévalence smoking tabacco (m)	116	114	111	109	106	104	101	99	97	95	92
% Tentative d'arrêt	38,0%	38,0%	38,0%	38,0%	38,0%	38,0%	38,0%	38,0%	38,0%	38,0%	38,0%
% Avec support médical	4,0%	4,6%	5,5%	6,3%	7,0%	7,7%	7,8%	7,8%	7,8%	7,8%	7,8%
% Observance du traitement	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%
Population cible (m)	1,6	1,7	2,1	2,3	2,5	2,7	2,6	2,6	2,5	2,5	2,4
% pénétration NFL-101	5,0%	15,0%	35,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%
Prix NFL-101 (2x)	50 €	50 €	50 €	50 €	50 €	50 €	50 €	50 €	50 €	50 €	50 €
Volumes de doses NFL-101 (sevrage immédiat)	155 617	524 682	1 435 738	2 305 131	2 478 044	2 663 927	2 643 719	2 583 663	2 524 972	2 467 614	2 411 559
CA traitement NFL-101 (m€)	4 €	13 €	36 €	58 €	62 €	67 €	66 €	65 €	63 €	62 €	60 €



Source : Estimations Invest Securities

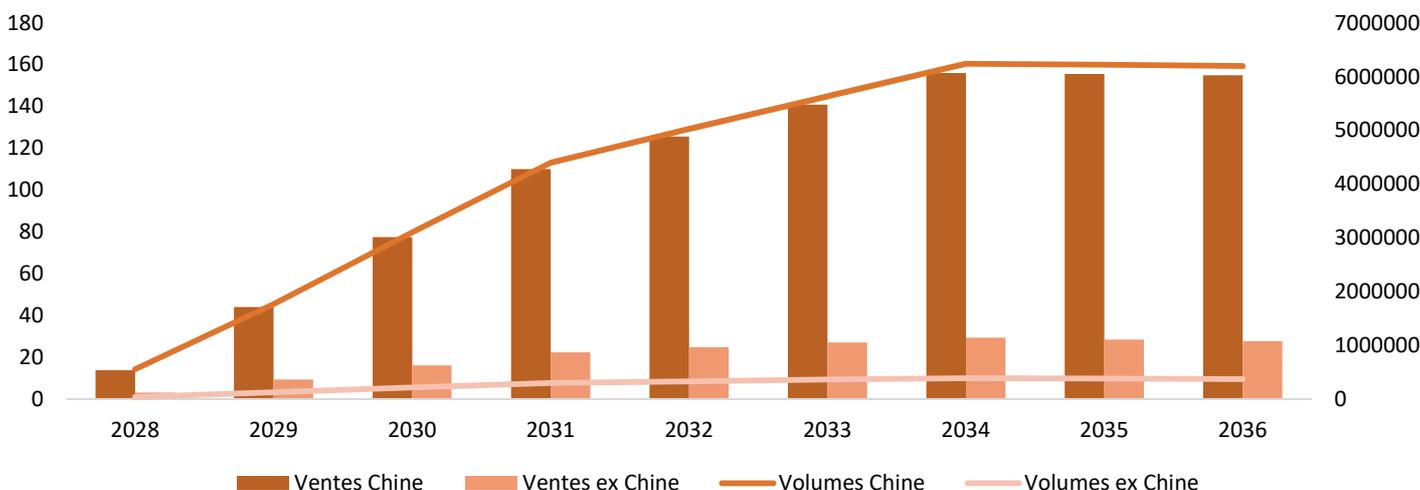
3- NFL-101 : Une commercialisation mi-2026, un pic de ventes de 900m€

❖ APAC : un pic de ventes de 185m€ pour 6,7m de doses

Dans les pays ciblés de la zone APAC (Japon, Chine, Corée du Sud), en l'absence de données épidémiologiques exhaustives, nous intégrons la prévalence des gros fumeurs tirée de l'étude italienne. En parallèle, sur les filtres de tentative d'arrêt avec support médical, nous intégrons des moyennes entre US et Inde ce qui nous paraît bien représenter la situation de ces pays asiatiques. Nous intégrons un prix de traitement (2 doses) 50€ en Chine et de 150€ au Japon et en Corée du Sud. A noter qu'en Chine, le prix d'un traitement complet par Champix® s'élève à 218€ et le prix d'un traitement par TNS ressort à 98€.

Nous anticipons un lancement commercial de NFL-101 sur ces marchés en 2028

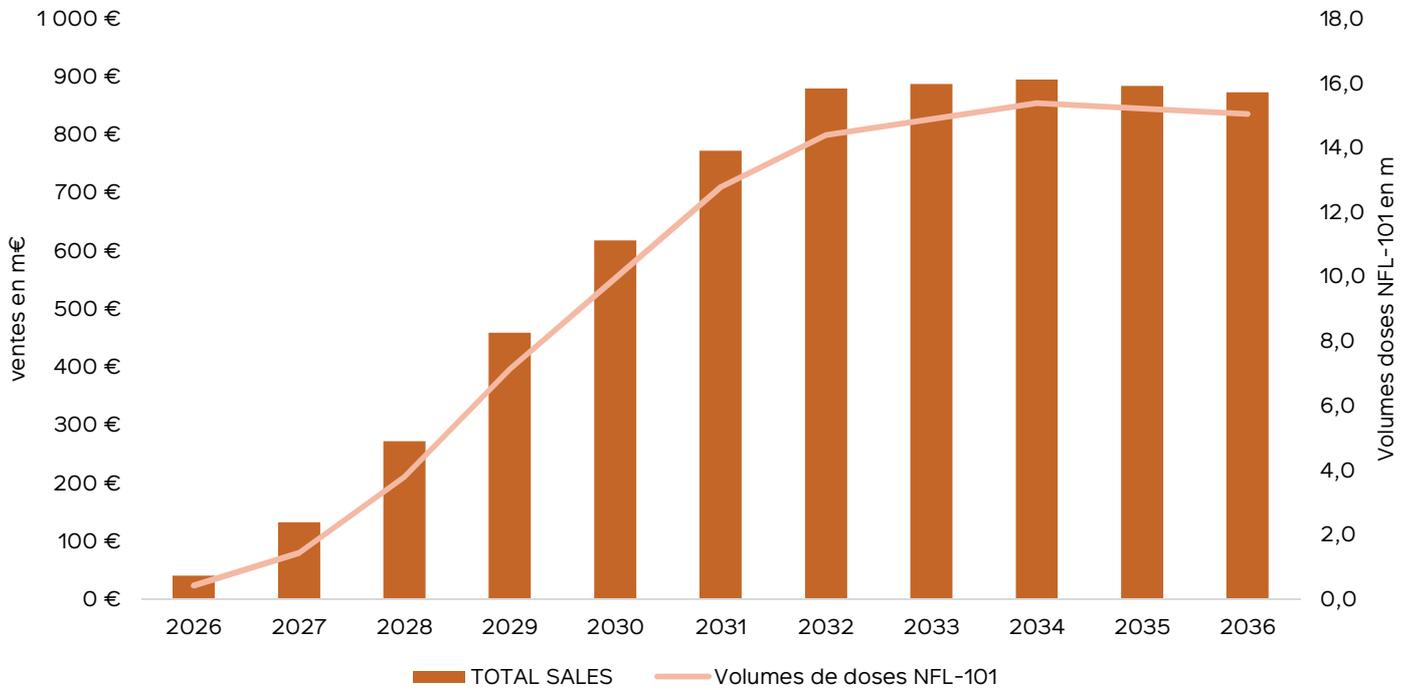
APAC (Chine, Japon, Corée du Sud)	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036
Population Chine (m)	1473	1481	1488	1496	1504	1512	1520	1528	1536
Prévalence smoking tabacco (%)	24,5%	24,3%	24,0%	23,8%	23,6%	23,4%	23,2%	23,0%	22,8%
Prévalence smoking tabacco (m)	360	359	358	357	356	354	353	352	351
Population Japon	125	124	124	124	124	123	123	123	123
Prévalence smoking tabacco (%)	14,4%	14,0%	13,6%	13,2%	12,9%	12,5%	12,2%	11,8%	11,5%
Prévalence smoking tabacco (m)	18	17	17	16	16	15	15	15	14
Population Corée du Sud	51	51	50	50	50	50	50	50	50
Prévalence smoking tabacco (%)	16,6%	16,2%	15,8%	15,4%	15,0%	14,6%	14,2%	13,9%	13,5%
Prévalence smoking tabacco (m)	8	8	8	8	8	7	7	7	7
Prévalence tabagisme total (m)	387	385	383	381	379	377	375	374	372
% Dépendance élevée à très élevée (Fagerström>6)	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%	17,6%
% Tentative d'arrêt	53,0%	53,0%	53,0%	53,0%	53,0%	53,0%	53,0%	53,0%	53,0%
% Avec support médical	18,7%	20,0%	21,1%	21,5%	21,5%	21,5%	21,5%	21,5%	21,5%
% Observance du traitement	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%	88,0%
Population cible Chine (m)	5,5	5,9	6,2	6,3	6,3	6,3	6,2	6,2	6,2
Population cible APAC ex Chine (m)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
% pénétration NFL-101	5,0%	15,0%	25,0%	35,0%	40,0%	45,0%	50,0%	50,0%	50,0%
Prix (Japon, Corée du Sud) NFL-101 (2x)	150 €	150 €	150 €	150 €	150 €	150 €	150 €	150 €	150 €
Prix Chine NFL-101 (2x)	50 €	50 €	50 €	50 €	50 €	50 €	50 €	50 €	50 €
Volumes de doses NFL-101 Chine	554 389	1 764 993	3 101 897	4 399 949	5 025 868	5 635 517	6 241 104	6 220 590	6 200 144
Volumes de doses NFL-101 APAC ex Chine	40 519	125 723	215 340	297 695	331 407	362 169	390 900	379 719	368 858
CA Chine traitement NFL-101 (m€)	14 €	44 €	78 €	110 €	126 €	141 €	156 €	156 €	155 €
CA APAC ex Chine traitement NFL-101 (m€)	3 €	9 €	16 €	22 €	25 €	27 €	29 €	28 €	28 €
CA APAC traitement NFL-101 (m€)	17 €	54 €	94 €	132 €	151 €	168 €	185 €	184 €	183 €



Source : Estimations Invest Securities

3- NFL-101 : Une commercialisation mi-2026, un pic de ventes de 900m€

En somme, à ce stade et selon nos hypothèses, nous attendons un pic de ventes global de NFL-101 de 900m€ pour 15,4m de doses.



Source : Estimations Invest Securities

4- OC DE 4,9€/ACTION, OPINION ACHAT

4.1 Une rNPV de 26m€ (3,5€/action) en Europe, US et Australie	p.52
4.2 Une rNPV de 5m€ (0,6€/action) au Japon, Corée du Sud, Chine et Inde	p.54
4.3 Une valorisation post monnaie de 36m€ (4,9€/action), opinion ACHAT	p.55
4.4 Un besoin estimé à 14m€ d'ici fin 2025 après le succès de l'IPO	p.56
4.5 Instruments dilutifs	p.57

4- OC de 4,9€/action, opinion ACHAT

Notre OC totalement dilué de 4,9€/action repose sur une somme de rNPV de NFL-101 jusqu'en 2036, date d'expiration des principaux brevets, dans 4 zones géographiques : l'Europe, les US/Australie, les principaux pays de la zone APAC (Chine, Japon, Corée du Sud) et l'Inde. Nous calculons notre OC en intégrant l'AK de 5m€ (1,3m actions nouvelles) et l'exercice des BSA/BSPCE qui se situent dans la monnaie (2,1m actions nouvelles). Selon nos hypothèses, après la levée dans le cadre de l'IPO (5m€) et l'exercice probable des instruments dilutifs (0,7m€), pour financer l'ensemble des projets en développement, nous estimons le besoin de financement restant à 14m€ à horizon 2025 dont 1,2m€ d'ici fin 2023, année du lancement potentiel des phases cliniques confirmatoires en Europe et aux US.

4.1 Une rNPV de 26m€ (3,5€/action) en Europe, US et Australie

- ❖ **Une commercialisation en Europe, US et Australie via un/des accords de licence début 2026.** Le groupe souhaite mener le développement clinique jusqu'à son terme en Europe et aux US, une stratégie raisonnée sur laquelle nous nous alignons compte tenu du coût relativement faible des études dans l'addiction au tabac. Fin 2025/début 2026, une fois les phases confirmatoires achevées, nous anticipons la signature d'accords de licence en Europe et aux US. Selon nos estimations, ces accords de licence seront signés pour un montant total de 100m€ (42m€ en Europe, 55m€ aux US), soit environ 15% du pic de ventes réalisées dans chaque région.
- ❖ En détails, nous tablons sur le versement de paiements initiaux en 2026 d'un montant total de 32m€ (14m€ en Europe, 18m€ aux US/Australie), des paiements d'étape de 65m€ (28m€ en Europe et 37m€ aux US/Australie) en fonction de l'atteinte de certains seuils de ventes et des redevances de 15% sur les ventes du partenaire.
- ❖ La société souhaiterait contrôler la production de NFL-101 pour les pays de l'Ouest (Australie, Europe, US). Ainsi, les partenaires US, européens et australien prendront en charge les coûts marketing alors que le groupe se chargera de la production de NFL-101 (COGS et CAPEX). Le groupe aura ainsi deux sources de revenus en Europe, US et Australie. La première émanant du versement de redevances (15% sur les ventes réalisées par le partenaire) et des paiements d'étape et la seconde consistera en la vente de doses NFL-101 au partenaire (prix de transfert) avec une forte décote sur le prix de marché (20% du prix de marché intégré).
- ❖ **Des coûts et investissements relativement limités.** Il est estimé qu'un hectare de tabac permettrait de produire plusieurs dizaine de millions de doses avec, par conséquent, un risque matière première limité. Le coût de production d'une dose NFL-101 est d'environ 5€/dose selon les estimations actuelles. Selon nos estimations de volumes de doses vendues en Europe, aux Etats-Unis et en Australie, le groupe devrait vendre au pic 6,4m de doses de NFL-101 laissant supposer qu'un hectare de tabac suffirait pour approvisionner ces pays de l'Ouest. Nous intégrons des OPEX de 5€/dose, des CAPEX correspondant à 2% du CA de transfert et un BFR de 15% du CA de transfert. Nous tablons sur des dépenses R&D totales de -24m€ en Europe, US et Australie pour financer l'essai CESTO-2, l'étude en combinaison avec les TNS, les études confirmatoires qui pourraient suivre et les frais réglementaires. Par ailleurs, nous intégrons un taux d'imposition de 25%.
- ❖ **POS composée de 14%.** Nous intégrons une probabilité de succès (POS) composée de 14% sur NFL-101 dont 30% pour CESTO-2, 57% pour les études confirmatoires, et 83% pour une approbation par les autorités réglementaires une fois les phases pivots achevées. Cette POS correspond à la POS historique des médicaments développés dans des indications du système nerveux central (CNS) entre 2006 et 2015 selon Biomedtracker. En plus de l'indication difficile (addiction au tabac) qui a connu plusieurs échecs, cette probabilité faible s'explique également par un stade de développement encore précoce. En fonction des succès cliniques rencontrés, nous relèverons la POS.

4- OC de 4,9€/action, opinion ACHAT

POS	
CESTO 2	30%
Pivot	57%
Approval	83%
POS composée	14%

- ❖ **Un WACC de 15% et une décroissance infinie de -31%.** Nous actualisons nos FCF avec un WACC de 15% jusqu'en 2036, date d'expiration des principaux brevets. A noter que le groupe pourrait étendre la durée de ses brevets de 4/5 ans si une approbation était obtenue en 2026. Néanmoins, à ce stade, du fait du manque de visibilité à long terme, nous faisons des estimations jusqu'en 2036 (16 ans d'estimations). Ce taux d'actualisation est dans la norme des sociétés de biotechnologies à un stade précoce de développement. Dans notre valeur terminale après 2036, nous appliquons une décroissance à l'infinie de -31,8% uniquement sur les revenus de transfert. Cette décroissance est équivalente au déclin annuel de Champix® post expiration de brevet.
- ❖ **Une valorisation diluée globale de 26m€ (3,5€/action).** Notre valorisation diluée de l'Europe, US et Australie ressort à 26m€ au total dont 8m€ (1,1€/action) pour l'Europe et 18m€ (2,4€/action) pour les US et l'Australie.

VALORISATION EUROPE

Développement clinique	P2/3		P2/3 & P3		P3		Filling										
	Combi	Combi	Combi	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	Infini
m€	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	Infini
EU - Ventes totales	0	0	0	0	0	4	16	41	89	155	232	288	284	280	276	273	
Upfront + Milestones						14	7		7		7		7				
Redevances (15%)	0	0	0	0	0	1	2	6	13	23	35	43	43	42	41	41	
CA de transfert (20% du prix de vente)	0	0	0	0	0	1	3	8	18	31	46	58	57	56	55	55	55
CA EUROPE	0	0	0	0	0	15	13	14	38	54	88	101	106	98	97	95	55
(-) COGS	0	0	0	0	0	0	-1	-3	-6	-10	-15	-19	-19	-19	-18	-18	-18
(-) R&D	-1	-2	-4	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(-) SG&A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EBIT	-1	-2	-4	-2	-2	15	12	12	32	44	73	82	87	79	78	77	36
(-) D&A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
(-) Impôts	0	0	0	0	0	-4	-3	-3	-8	-11	-18	-20	-22	-20	-20	-19	-9
(-) var BFR	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-2	-2	-2	0	0	0	0	0
(-) Capex	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
FCF	-1	-2	-3	-2	-2	11	8	8	22	29	50	57	63	57	56	55	25
PoS	100%	100%	30%	30%	17%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%
risk adjusted FCF	-1	-2	-1	-1	0	2	1	1	3	4	7	8	9	8	8	8	3
Discounted FCF	7,4																
Discounted terminal value	0,5																
rNPV	8																

VALORISATION US + Australie

Développement	P3 (T4)		P3		Filling												
	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	Infini
m€	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	Infini
US - Ventes totales	0	0	0	0	0	33	101	175	254	302	336	368	364	360	356	351	
Upfront + Milestones						18	9		9		9		9				
Redevances (15%)	0	0	0	0	0	5	15	26	38	45	50	55	55	54	53	53	
CA de transfert (20% du prix de vente)	0	0	0	0	0	0	7	21	36	52	61	68	75	74	73	72	72
CA US	0	0	0	0	0	23	31	47	83	97	121	124	139	128	127	125	72
(-) COGS	0	0	0	0	0	-1	-4	-6	-9	-10	-12	-13	-13	-12	-12	-12	-12
(-) R&D	0	0	-1	-6	-6	0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(-) SG&A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EBIT	0	0	-1	-6	-6	22	28	41	74	87	109	111	126	116	114	113	60
(-) D&A	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
(-) Impôts	0	0	0	0	0	-6	-7	-10	-19	-22	-27	-28	-32	-29	-29	-28	-15
(-) var BFR	0	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	-1	-1	-1	0	0	0	0
(-) Capex	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
FCF	0	0	-1	-6	-6	17	19	28	52	61	78	79	91	84	83	82	42
PoS	100%	100%	30%	30%	17%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%
risk adjusted FCF	0	0	0	-2	-1	2	3	4	7	9	11	11	13	12	12	12	6
Discounted FCF	17																
Discounted terminal value	1																
rNPV	18																

Source : Estimations Invest Securities

4- OC de 4,9€/action, opinion ACHAT

4.2 Une rNPV de 5m€ (0,6€/action) au Japon, Corée du Sud, Chine et Inde

- ❖ **Prise en licence en 2024 en Inde et 2026 en Chine, au Japon et en Corée du Sud.** Nous considérons qu'en Inde, où des négociations sont en cours, le groupe signera un accord de licence sur la base des résultats de l'étude CESTO-2 en 2024 alors que dans le reste des pays ciblés en APAC (Chine, Japon, Corée du Sud), des accords de licence locaux pourraient être signés en 2026 après les résultats de phases confirmatoires en Europe et aux US. Dans ces pays, nous estimons qu'une étude clinique supplémentaire spécifique, moins exhaustive, sera nécessaire afin d'obtenir une approbation. Par conséquent, nous attendons un lancement commercial en Inde en 2026 et dans le reste de l'APAC en 2028. Ces estimations seront ajustées en fonction des événements. En Inde, nous anticipons un accord de licence d'un montant total de 7m€ (10% du pic de ventes) et des redevances de 10%. Au Japon, en Corée du Sud et en Chine, nous anticipons des accords de licence d'un montant total de 20m€ (10% du pic de ventes) et des redevances de 10%. Le niveau moindre de taux de redevances par rapport aux pays de l'Ouest s'explique par la nécessité de réaliser une nouvelle étude clinique spécifique au pays.
- ❖ **Des coûts et investissements nuls.** Le groupe n'a pas vocation à produire des doses de NFL-101 pour ces pays. Les frais de développement affectés à l'étude clinique spécifique du pays seront à la charge du partenaire. Nous intégrons un taux d'imposition de 25%.
- ❖ **POS composée de 14%.** A l'instar de notre valorisation rNPV en Europe, US et Australie, nous intégrons une POS composée de 14%.
- ❖ **Un taux d'actualisation (WACC) de 15%.** Nous n'intégrons pas de valeur terminale avec des redevances qui cesseront une fois les brevets expirés.
- ❖ **Une valorisation globale de 5m€ (0,6€/action) en APAC dont 2m€ (0,2€/action) en Inde.**

VALORISATION INDE

Développement			Licence		P3	P3/ Filling										
m€	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036
INDE - Ventes totales	0	0	0	0	0	4	13	36	58	62	67	66	65	63	62	60
Upfront + Milestones				3		1	1		1		1					
Redevances (10%)	0	0	0	0	0	0	1	4	6	6	7	7	6	6	6	6
CA INDE	0	0	0	3	0	1	2	4	7	6	8	7	6	6	6	6
(-) COGS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(-) R&D	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(-) SG&A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EBIT	0	0	0	3	0	1	2	4	7	6	8	7	6	6	6	6
(-) D&A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(-) Impôts	0,0	0,0	0,0	-0,8	0,0	-0,3	-0,6	-0,9	-1,7	-1,5	-1,9	-1,7	-1,6	-1,6	-1,5	-1,5
(-) var BFR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(-) Capex	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FCF	0	0	0	2	0	1	2	3	5	5	6	5	5	5	5	5
PoS	100%	100%	30%	30%	17%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%
risk adjusted FCF	0	0	0	1	0	0	0	0	1							
Discounted FCF	2															
Discounted terminal value																
rNPV	2															

VALORISATION APAC

Développement			Licence		P3	P3/ Filling										
m€	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036
CA partenaire	0	0	0	0	0	0	0	17	54	94	132	151	168	185	184	183
Upfront + Milestones						9	3		3		3					
Redevances (10%)	0	0	0	0	0	0	0	2	5	9	13	15	17	19	18	18
CA APAC	0	0	0	0	0	9	3	2	8	9	16	15	20	19	18	18
(-) COGS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(-) R&D	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(-) SG&A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EBIT	0	0	0	0	0	9	3	2	8	9	16	15	20	19	18	18
(-) D&A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(-) Impôts	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-2,3	-0,7	-0,4	-2,0	-2,3	-4,0	-3,8	-4,9	-4,6	-4,6	-4,6
(-) var BFR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(-) Capex	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FCF	0	0	0	0	0	7	2	1	6	7	12	11	15	14	14	14
PoS	100%	100%	30%	30%	17%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%	14%
risk adjusted FCF	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	2	2	2	2	2	2
Discounted FCF	3															
Discounted terminal value																
rNPV	3															

Source : Estimations Invest Securities

4- OC de 4,9€/action, opinion ACHAT

4.3 Une valorisation post monnaie de 36m€ (4,9€/action), opinion ACHAT

Notre valorisation de NFL BIOSCIENCES découle d'une valorisation par somme des parties (SOP). Chaque actif est valorisé selon la méthode rNPV avec un WACC de 15% et un nombre d'actions totalement dilué de 7,4m. A ce stade, notre valorisation n'intègre que les US, l'Europe (27+UK), l'Inde, la Chine, l'Australie, le Japon ou la Corée du Sud. De même, nous n'incluons pas les produits en phase plus précoce de développement (NFL-201) et le produit dans le traitement de l'addiction à l'alcool. Par ailleurs, nous intégrons la levée de 5m€ suite au succès de l'AK ainsi que les instruments dilutifs (BSA/BSPCE). **Notre valorisation post monnaie totalement diluée s'élève ainsi à 36m€, soit un OC de 4,9€/action.** Nous initions NFL BIOSCIENCES avec une recommandation ACHAT et un potentiel de +36% par rapport au dernier cours.

Afin d'illustrer le potentiel important de NFL BIOSCIENCES en cas de succès clinique, notre valorisation *best-case* à aujourd'hui, intégrant une POS de 100% sur NFL-101, ressortirait à 235m€, soit 32,7€/action. Par ailleurs, si l'étude CESTO-2 venait à être un succès entier (POS relevée à 50%), la valorisation en 2023 s'élèverait à 156m€, soit 21,9€/action (potentiel de +540% par rapport au dernier cours).

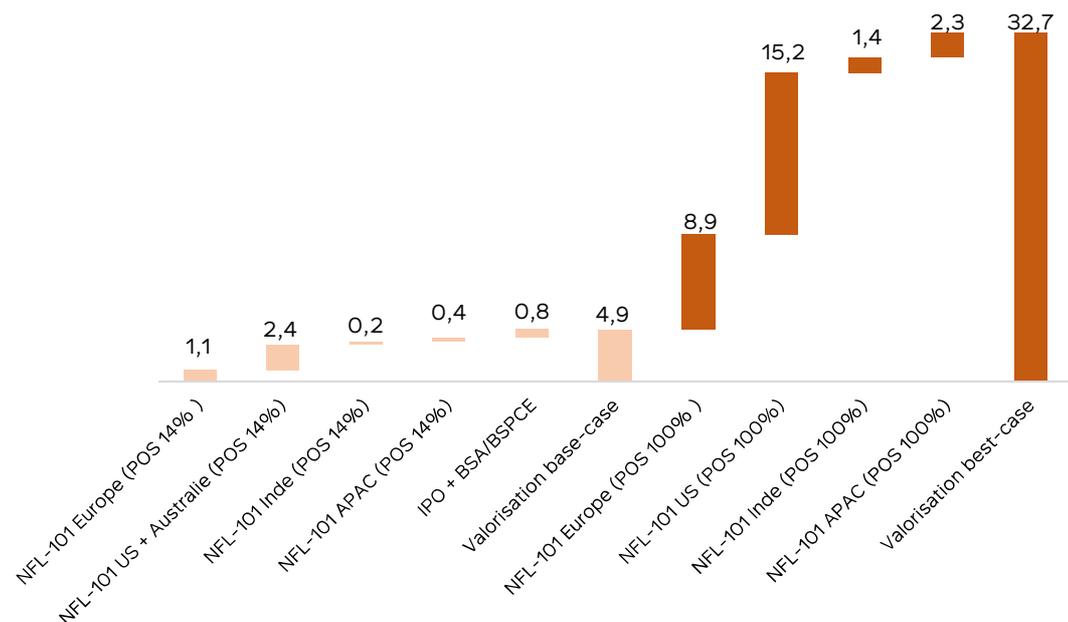


Tableau de sensibilité Temps/POS globale

OC en €/action	Année				
	2021e	2022e	2023e	2024e	2025e
5%	2,3 €	2,4 €	2,8 €	3,1 €	3,5 €
14%	4,9€	5,8 €	6,7 €	7,6 €	8,7 €
50%	16,6 €	19,0 €	21,9 €	25,3 €	29,3 €
80%	26,1 €	29,9 €	34,5 €	40,1 €	46,6 €
100%	32,6 €	37,2 €	43,1 €	50,0 €	58,0 €

Source : Estimations Invest Securities

4- OC de 4,9€/action, opinion ACHAT

Tableau de sensibilité WACC/croissance infinie

		WACC				
		14,0%	14,5%	15,0%	15,5%	16,0%
Croissance infinie	-47,0%	5,3 €	5,0 €	4,8 €	4,6 €	4,4 €
	-31,0%	5,4 €	5,1 €	4,9 €	4,7 €	4,4 €
	-15,0%	5,6 €	5,3 €	5,0 €	4,8 €	4,6 €

4.4 Un besoin estimé à 14m€ d'ici fin 2025 après le succès de l'IPO

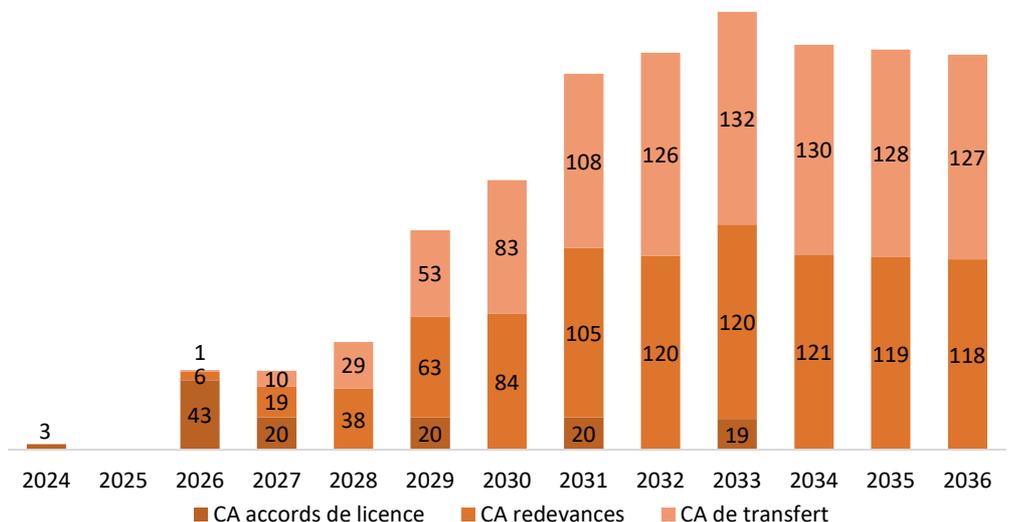
Selon nos estimations, le groupe devrait atteindre le seuil de rentabilité sur le RN en 2026. Nos hypothèses intègrent les dépenses opérationnelles des différentes rNPV (SG&A, R&D, COGS) ainsi que les revenus issus des accords de licence aux US, les ventes en directes et via des distributeurs en Europe.

Au total, nous estimons que les accords de licence sur NFL-101 en Europe, US/Australie, Inde, Chine, Corée du Sud et Japon, pourraient générer des revenus de 125m€ (45m€ d'upfront et 80m€ de milestones). Comparativement aux montants des accords de licence signés sur le marché de l'addiction au tabac (voir ci-dessous), nos estimations restent relativement prudentes.

Phase	Deal Date	Company	Product	Deal Partner	Upfront (\$m)	Deal Value (\$m)
Phase III	16/11/2009	GSK	NicVAX	Nabi Biopharma	40	540
Phase II	05/09/2011	Roche	Sembragiline	Evotec	10	830
Phase II	25/04/2007	Novartis	NIC002	Cytos Biotechnology	30	526
Phase II	18/12/2002	Addex	ADX10061	CeNeS Pharmaceuticals	4,5	5
Pre-clinical	03/01/2018	Indivior	ADX71441	Addex	5	335
Pre-clinical	30/06/2015	AZN	EORA101	Eolas Therapeutics		145
Moyenne					18	397

Source : Evaluate Pharma

CA estimé



Source : Estimations Invest Securities

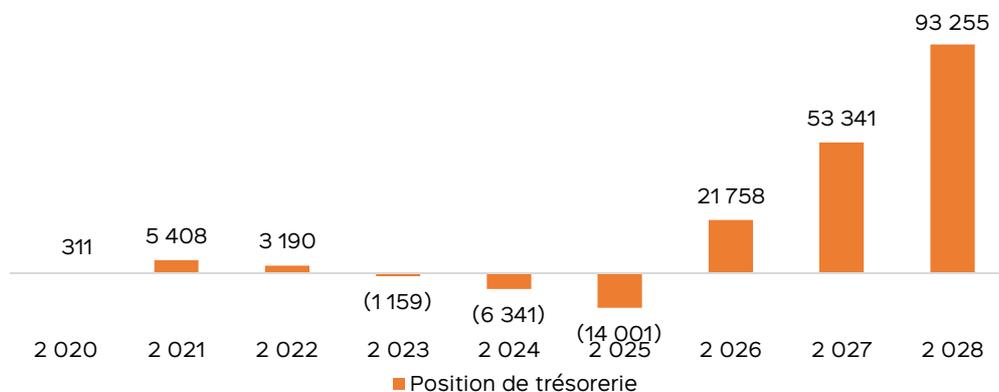
4- OC de 4,9€/action, opinion ACHAT

P&L estimé

Compte résultat (k€)	2020	2021e	2022e	2023e	2024e	2025e	2026e
CA	0	0	0	0	3 305	0	49 350
var.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
EBITDA ajusté	-276	-767	-2 300	-4 582	-4 825	-8 130	47 959
EBITA ajusté	-276	-767	-2 300	-4 582	-4 825	-8 130	47 959
var.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
EBIT	-313	-805	-2 336	-4 606	-4 841	-8 140	47 933
Résultat financier	0	0	0	0	0	0	0
IS	52	51	153	305	-284	542	-11 990
SME+Minoritaires	0	0	0	0	0	0	0
RN pdg publié	-262	-754	-2 183	-4 300	-5 125	-7 598	35 943
RN pdg corrigé	-262	-754	-2 183	-4 300	-5 125	-7 598	35 943
var.	-2%	+188%	+190%	+97%	+19%	+48%	-573%

Source : Estimations Invest Securities

Après intégration de l'AK réalisée dans le cadre de l'IPO (5m€ brut) ainsi que l'exercice probable des BSPCE et BSA dans la monnaie (0,7m€), nous estimons le besoin de financement d'ici fin 2025 à 14m€. Les fonds levés permettront à NFL Biosciences d'accélérer son développement à travers : (i) la réalisation de l'étude de Phase II/III de son candidat médicament NFL-101; (ii) le recrutement de talents pour renforcer l'organisation ; et (iii) l'initiation des programmes NFL-201 et NFL-301, pour le traitement de l'addiction au cannabis et la réduction de la consommation d'alcool.



Source : Estimations Invest Securities

4.5 Instruments dilutifs

	Nombre de bons	Nombre d'actions par bon	Impact dilutif	Prix exercice	Total levé
BSA 2018	100 000	10	-16%	0,50 €	500 000
BSA 2019	12 500	10	-2%	0,30 €	37 500
BSPCE 2018	50 000	10	-9%	0,10 €	50 000
BSPCE 2019	50 000	10	-9%	0,30 €	150 000
Total levé (en €)					737 500
Dilution totale					-36%

Annexes : Equipe



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



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

Annexes : Equipe



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

Conseiller Scientifique – 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

Annexes : Equipe



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.

Annexes : Conseil scientifique



Pr. Scott Leischow

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

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

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).

Annexes : Conseil scientifique



Pr. Stuart Ferguson

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

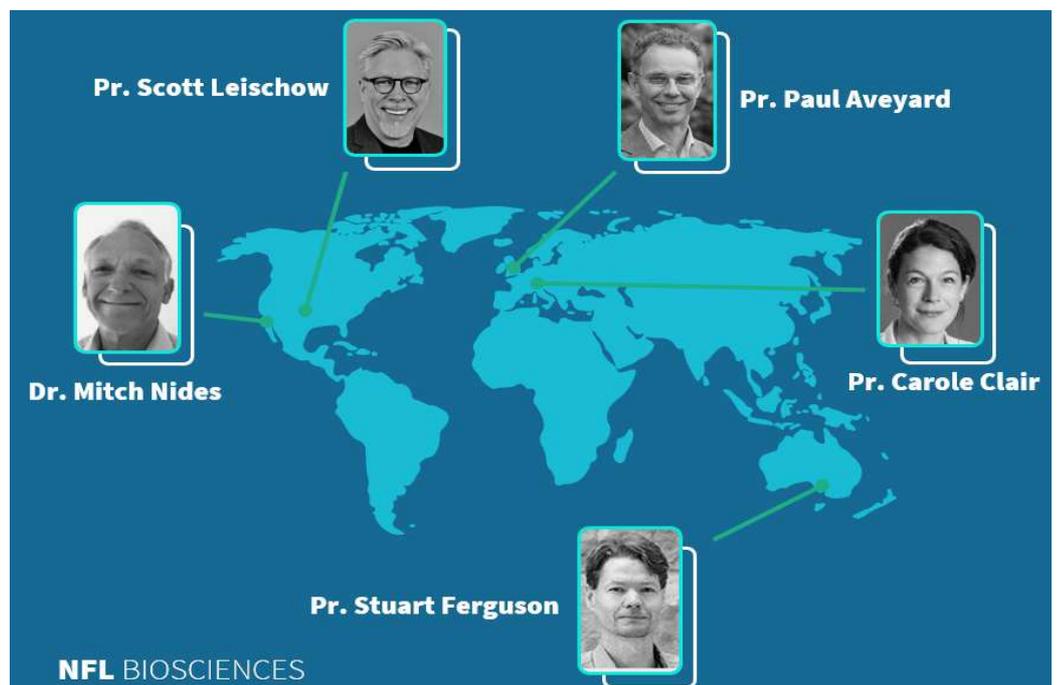
Professeur de médecine comportementale (Oxford), membre du Wolfson College et Collaboration for Leadership in Applied Health Research and Care (Oxford).

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.



AVERTISSEMENT GÉNÉRAL

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

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

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

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

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

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

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

OBJECTIFS DE COURS ET RECOMMANDATION

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

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

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

HISTORIQUE DES RECOMMANDATIONS AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS

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

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

DÉTAIL DES CONFLITS D'INTÉRÊTS POTENTIELS

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

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

DIRECTION

Marc-Antoine Guillen
Président

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

Jean-Emmanuel Vernay
Directeur Général

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

Anne Bellavoine
Directeur Général Délégué

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

Pascal Hadjedj
Directeur Général Adjoint

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

ANALYSE FINANCIÈRE

Maxime Dubreil
Responsable Recherche

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

Matthieu Lavillunière, CFA
Responsable Adjoint

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

Stéphane Afonso
Immobilier

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

Johann Carrier
Stock-Picking

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

Bruno Duclos
Immobilier

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

Jamila El Bougrini, PhD, MBA
Biotech/Healthtech

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

Benoît Faure-Jarrosson
Immobilier

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

Christian Guyot
Biens de Consommation

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

Ludovic Martin, CFA
Biens de Consommation

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

Thibault Morel
Technologie

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

Jean-Louis Sempé
Automobile

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

Thibaut Voglimacci
Medtechs / Biotech

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

SALLE DE MARCHÉ

François Habrias
Vente Institutionnelle

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

Dominique Humbert
Vendeur-Négociateur

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

Bertrand Le Mollé-Montanguon
Vente Institutionnelle

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

Ralph Olmos
Vente Institutionnelle

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

Kaspar Stuart
Vente Institutionnelle

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

Renaud Vallette Viallard
Vente Institutionnelle

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

Frédéric Vals
Vente Institutionnelle

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

SERVICES AUX ÉMETTEURS

Thierry Roussilhe
Responsable

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

Fabien Huet
Liquidité

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

Charlène Imbert
Listing Sponsor

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