



Projet d'introduction en bourse
sur Euronext Growth Paris

Juin 2021



Avertissement

Ce document a été préparé par NFL Biosciences SA (la « Société ») pour les seuls besoins de la présentation ci-après (la « Présentation »).

Les informations qui y figurent sont confidentielles et ne peuvent en aucun cas être transmises, reproduites ou distribuées, directement ou indirectement, à toute autre personne, ou publiées, intégralement ou partiellement, pour quelques motifs que ce soit, sans l'accord de la Société.

Certaines de ces informations ont un caractère prospectif et peuvent inclure des prévisions ou des objectifs de résultat. Ces informations prospectives ne reflètent en rien les résultats, la performance financière actuelle de la Société ou le secteur d'activité sur lequel elle opère à ce jour. Quand bien même ces résultats, cette performance, ou ce secteur d'activité auraient été pris en compte dans le cadre de ces informations prospectives, la Société ne garantit ni ses performances ou résultats futurs, ni la réalisation des hypothèses contenues dans ces informations prospectives.

La Société, ses conseils et Invest Securities ne sauraient par ailleurs être tenus d'une quelconque obligation de mise à jour de la Présentation, ou de rectificatif portant notamment sur les informations prospectives, afin de refléter tout événement postérieur à la Présentation.

La Société, ses conseils ou Invest Securities ne pourront voir leur responsabilité engagée au titre des informations fournies dans la Présentation ou de l'usage par le lecteur desdites informations, étant précisé qu'aucune de ces informations n'a fait l'objet de vérifications indépendantes. Aucune déclaration, garantie ou engagement, expresse ou implicite, n'est formulé au profit du lecteur par la Société, ses conseils ou Invest Securities dans le cadre de la Présentation. En particulier, aucune déclaration ou garantie, expresse ou tacite, n'est faite quant à l'exactitude, l'exhaustivité, la sincérité, ou le caractère raisonnable de l'information, des opinions et des projections contenues dans le présent document.

Cette Présentation n'a pas pour objet de fournir une analyse complète de la situation financière, de la position commerciale ou des perspectives de la Société. Le lecteur ne devra pas s'y référer dans ce but. En revanche, le document d'information déposé le 27 avril 2021 par la Société (le « Document d'Information ») auprès d'Euronext contient une description détaillée de l'activité et de la situation financière de la Société ainsi qu'une section intitulée « Facteurs de risques », qui devront être lus conjointement à la Présentation. Celui-ci est disponible sur demande.

Cette Présentation ne constitue pas une offre ou une quelconque invitation à vendre ou à émettre des titres de la Société, ni une sollicitation d'offre d'achat ou de souscription des titres de la Société, aux Etats-Unis ou dans tout autre pays. Aucun contrat, engagement ou décision d'investissement ne peut se fonder ou s'appuyer sur ce document.

Les titres de la Société ne sont pas, et ne seront pas, enregistrés sous l'United States Securities Act 1933 (le « Securities Act »), ni auprès d'aucune autorité boursière dépendant d'un Etat américain. En conséquence, les Actions de la Société ne peuvent être ni offertes ni vendues ni livrées ou autrement cédées ou transférées de quelque manière que ce soit aux Etats-Unis d'Amérique, ou pour le compte ou au profit de U.S. persons sauf après enregistrement ou dans le cadre d'opérations bénéficiant d'une exemption à l'enregistrement prévue par le Securities Act. La Présentation ne peut être distribué ou diffusé par un intermédiaire ou tout autre personne aux États-Unis d'Amérique.

Au Royaume-Uni, le présent document est destiné uniquement aux (i) professionnels en matière d'investissement au sens de l'Article 19(5) du Financial Services and Markets Act 2000 (Financial Promotion) Order 2005 (l'« Ordonnance ») ou (ii) aux personnes répondant à la définition de l'Article 49(2) (a) à (d) de l'Ordonnance (sociétés à valeur nette élevée, associations non immatriculées...) ou (iii) aux personnes pour lesquelles une invitation ou un engagement d'investir (au sens de la section 21 du Financial Services and Markets Act 2000) en relation avec l'émission ou la vente de titres financiers peut être communiqué légalement (ces personnes étant dénommées « Personnes Habilitées »). Toute personne autre qu'une Personne Habilitée ne devrait pas agir, ni s'appuyer sur la Présentation ou son contenu.

La Présentation (y compris toute copie qui pourrait en être faite) ne doit pas être apportée, transmise ou introduite aux Etats-Unis, au Canada, en Australie ou au Japon, ni être distribuée ou redistribuée à un résident de ces pays. La distribution de la Présentation dans d'autres pays pourrait faire l'objet de restrictions législatives ou réglementaires, et les personnes en possession de ce document doivent prendre connaissance de ces restrictions et les respecter.

Le non-respect de ces restrictions peut constituer une violation des lois applicables en matière de titres financiers.

Profil



Société pharmaceutique émergente qui développe des **médicaments botaniques de prescription**, pour le **traitement des dépendances, addictions** et maladies neurologiques

NFL-101, extrait de feuilles de tabac, breveté, sans nicotine, **pour le traitement de la dépendance au tabac**. *Phase II / III en cours*

Projets identifiés pour démarrage au T3 2021 :
NFL-201, extrait mixte tabac/cannabis, breveté, comme **aide au sevrage cannabique**, préclinique
NFL-301, extrait de plante pour le traitement de la **dépendance à l'alcool**, préclinique

Une gouvernance experte



IGNACIO FAUS, Ph.D.
Directeur Général (CEO),
Administrateur

Ph.D. Biochimie Indiana University Bloomington, MBA Finance Kellogg School of Management, IESE Business School Executive Education Program

27 ans d'expérience au sein de groupes pharma et Biotechs et aussi dans le secteur du private equity



JOËL BESSE, M.Sc., M.Sc.
Finance & Stratégie,
Président du Conseil d'Administration

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

30 ans d'expérience comme investisseur en capital-risque et investisseur privé



BRUNO LAFONT, M.Sc., Executive MBA
Fondateur, Directeur Général Délégué,
Administrateur

Ingénieur en biochimie, Institut National des Sciences Appliquées (INSA), Toulouse et Executive MBA EPFL Lausanne en management de la technologie

12 ans au sein de l'équipe dirigeante de PCM, groupe industriel international basé en France. **A mis en place et coordonné le réseau d'experts et de partenaires de NFL Biosciences.**



MICHEL HUC, Pharm. D.
Fabrication et Affaires Réglementaires,
Administrateur

Doctorat en pharmacie

30 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique, spécialiste médicaments botaniques



FRANCIS AHNER, M.Sc., Patent Attorney
Propriété Intellectuelle,
Administrateur

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

45 ans d'expérience comme conseil en propriété industrielle



YANNICK PLETAN, M.D.
Développement Clinique,
Administrateur

Diplômé en pneumologie, immunologie, pharmacologie clinique et pharmacocinétique - post-doctorat à l'INSERM et professeur invité à l'Université de Californie Davis. Harvard Business School, Ecole des Hautes Etudes Commerciales (HEC)

20 ans dans la R&D et les affaires médicales



Des leaders d'opinion engagés



DR. MITCH NIDES
Conseiller scientifique

Président de Los Angeles Clinical Trials, spécialisé dans la recherche clinique et le développement de produits et de médicaments d'arrêt du tabac fumé

Investigateur principal de plus de 60 essais de sevrage testant la nicotine et les produits sans nicotine, y compris les patchs, les gommes, les pastilles, l'inhalateur, le bupropion et la varénicline

LOS ANGELES CLINICAL TRIALS



PROF. SCOTT LEISCHOW
Conseiller scientifique

Ancien Président de la SRNT, actuel Directeur des sciences cliniques et translationnelles à l'Arizona State University

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



PROF. PAUL AVEYARD
Expert clinique indépendant

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

Ses recherches consistent à aider les gens à modifier leur comportement afin de prévenir ou traiter des maladies graves, reposant sur notamment sur **l'arrêt ou la réduction de la consommation de tabac**



PROF. CAROLE CLAIR
Conseiller scientifique

Actuelle Présidente de la SRNT-Europe, en charge du Département formation, recherche et innovation d'Unisanté et Professeur à la faculté de biologie de l'UNIL

Ses recherches portent **sur les effets métaboliques du tabagisme et de l'arrêt du tabac**



Centre universitaire de médecine générale et santé publique - Lausanne



UNIL | Université de Lausanne



PROF. STUART FERGUSON
Conseiller scientifique

Professeur à l'École de médecine de l'Université de Tasmanie en Australie

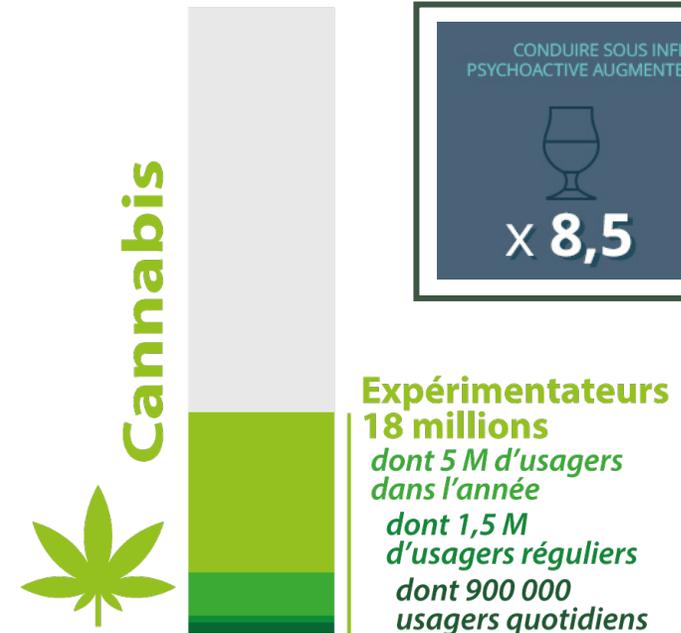
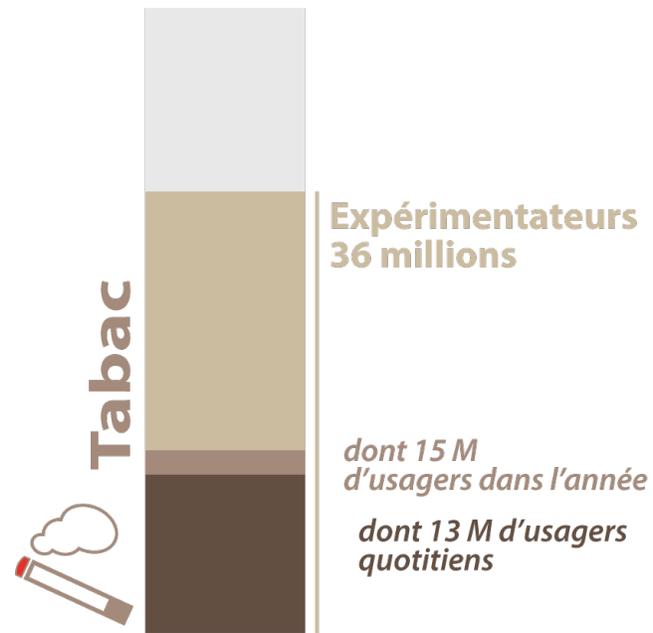
Ses recherches portent sur **le processus et les facteurs de rechute**, en particulier chez les fumeurs de cigarettes. Il s'intéresse également à l'efficacité du traitement et **aux facteurs qui influent sur la probabilité d'utilisation du traitement et l'observance du traitement, dans le cadre des tentatives d'arrêt**



Nous ciblons les trois substances les plus utilisées et coadministrées

ESTIMATION DU NOMBRE DE CONSOMMATEURS EN FRANCE 11-75 ANS

Source : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies, 2019



CONDUIRE SOUS INFLUENCE D'UNE SUBSTANCE PSYCHOACTIVE AUGMENTE LE RISQUE D'ACCIDENT MORTEL

 **x 8,5**

 +  **x 15**

Source : INSERM

Le fléau de l'addiction au tabac



1,1 milliard
de fumeurs dans le monde
300 millions d'utilisateurs de
tabac non-fumé



7,2 millions
morts chaque année
75K en France, 500K aux
États-Unis, 2M en Chine



780
millions
disent qu'ils
veulent arrêter



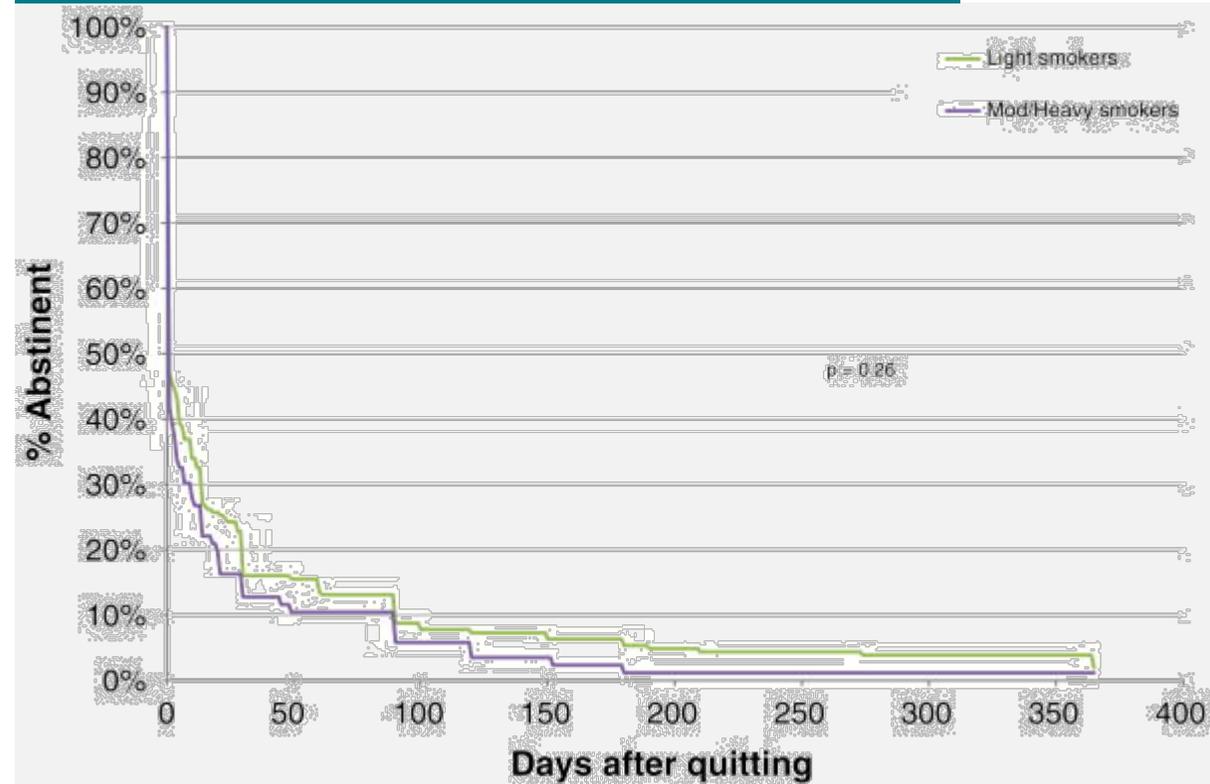
2 000
milliards \$
Coûts de la santé et
pertes de productivité
(PPP)



Mais arrêter de fumer est *très difficile*... surtout les quinze premiers jours

- Arrêt net (sans médicaments ni aide psychologique) : **succès de 3% à 5% à 12 mois**
- Sans traitement ou avec traitement : **fortes rechutes les premiers jours**
- Les fumeurs ont **9 x plus de chance** d'être abstinentes à un an s'ils parviennent à totalement arrêter de fumer la première semaine suivant leur tentative d'arrêt²
- Notre candidat médicament **NFL-101 agit quand c'est le plus important**, pendant les quinze premiers jours

TAUX D'ABSTINENCE SANS AIDE SUR DOUZE MOIS ⁽¹⁾



Sources :

¹Nazir, Bevil – Addictive Behaviors, 2014, on a sample of 993 smokers

²<https://www.nicorette.ie/get-ready-to-quit/first-week-challenge>

Les traitements existants offrent une aide modeste

Traitements nicotiques de substitution (TNS)



Patches



Gommes à mâcher

- 16% d'efficacité à 6 mois
- 12 semaines de traitement quotidien
- Faible observance (<50%)

Varenicline (Champix® / Chantix®)



- 22% d'efficacité à 6 mois
- 12 semaines de traitement (2 comprimés par jour)
- Effets secondaires :
 - Nausées, rêves anormaux, insomnie et maux de tête
- Faible observance (<50%)

Bupropion (Zyban®)



- Efficacité des TNS
- Effets secondaires

\$5 milliards₂

Ventes mondiales 2019 de Traitements Nicotiques de Substitution et autres pharmacothérapies

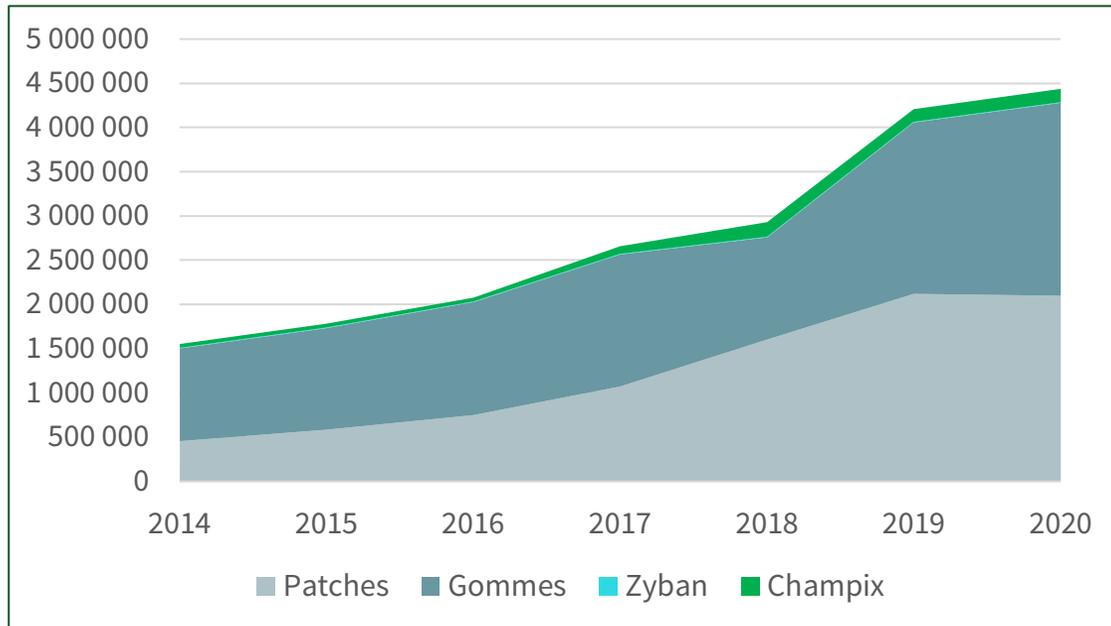
Croissance annuelle prévue 2021-28 : **+5,6%**



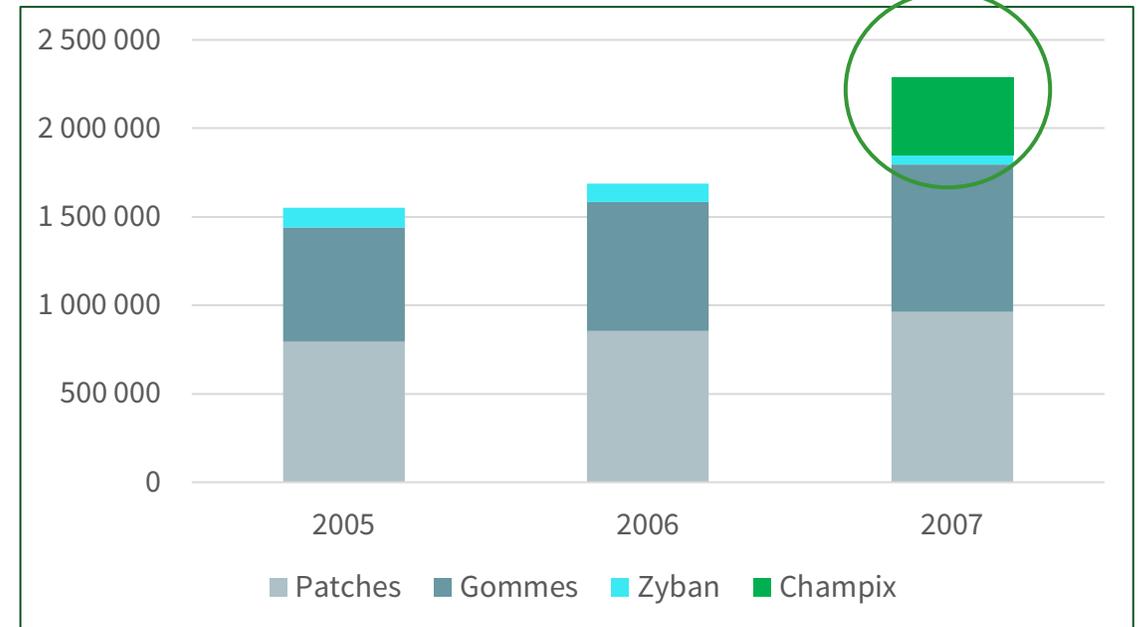
Le nombre de traitements vendus augmente

TRAITEMENTS SUBSTITUTIFS ET MÉDICAMENTS ANTI-TABAC VENDUS EN FRANCE

en unités équivalentes pour un traitement d'un mois

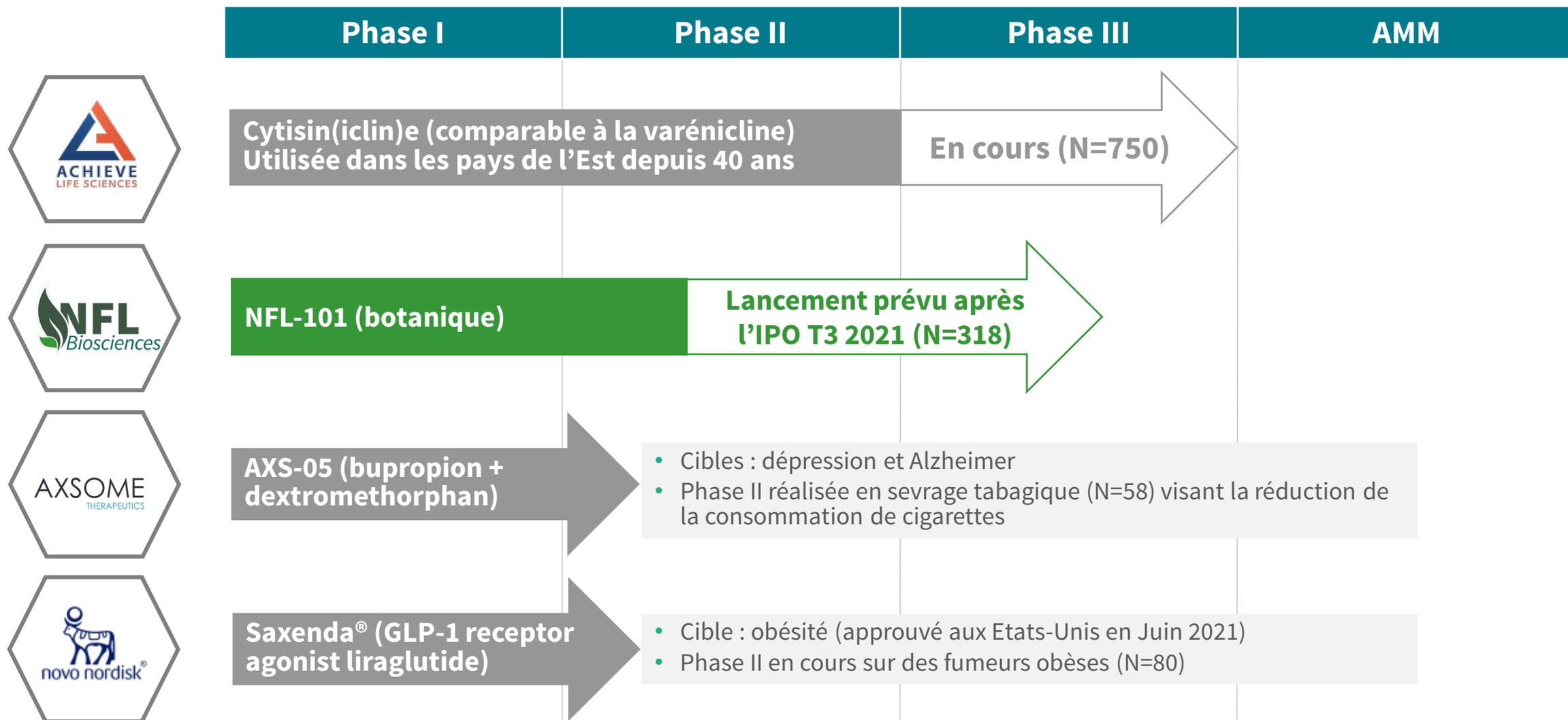


Lancement Champix®
20% de parts de marché



... et l'appétit pour les nouveaux produits est fort

Le pipeline clinique de la concurrence est réduit





NFL-101 :

un candidat médicament pour le **sevrage tabagique, extrait protéique de feuilles de tabac sans nicotine**



A l'origine, un extrait allergénique...



Institut Pasteur

**Extrait allergénique de
feuilles de tabac** mis au
point par l'**Institut Pasteur**



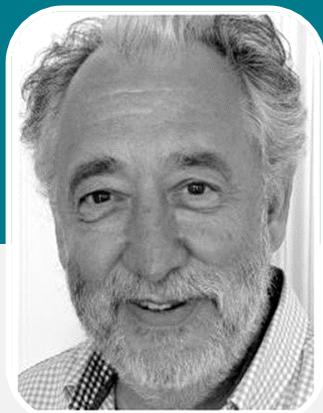
STALLERGENES

**Commercialisé
par Stallergenes
jusqu'en 2004**



Afin de désensibiliser les
ouvrières des manufactures de
tabac qui développaient des
allergies cutanées au contact
des feuilles de tabac

... administré à 10 000+ fumeurs comme aide au sevrage tabagique



Dr Jean-Pierre **NICOLAS**
Anesthésiste, mésothérapeute

- Patients envoyés par leurs médecins généralistes
- Une ou deux injections, au moment d'une tentative d'arrêt
- Pas d'effets secondaires, efficacité rapportée exceptionnelle

ENQUÊTE RETROSPECTIVE SUR L'ARRÊT DU TABAC PAR LE TRAITEMENT DU DOCTEUR JEAN-PIERRE NICOLAS

Détail du dossier : LAC 1203

Établissement le Personnel : *La Roche*

Prénom : *Jacques* Nom (1 ou 2 prénoms initiales) : *L.C.*

Sexe : Masculin Féminin *Cocher la case correspondante*

Informations Avant Traitement :

Nombre de cigarettes ou autres produits de tabac : *10* (préciser le type de cigarette) : *blacks*

Depuis quand fumez-vous au moment du traitement : *10* ans

Arrêtez-vous tout de suite de fumer ? non oui *Cocher la case correspondante*

Si oui, quand avez-vous arrêté ? *Après injection de l'aide au sevrage* (préciser la date) *Préciser combien de temps* *après quelle semaine*

Informations au moment du Traitement :

Quel(s) effet(s) a-t-il eu sur vous la prise d'un traitement anti-tabac ?

rien envie de fumer malade déprimé sans (préciser) *Cocher la case correspondante*

Après le début du traitement :

Date du traitement par le Dr. Nicolas (1^{re} injection) : *2003* (préciser le mois)

Date de l'injection suivante (2^e injection) : *2003* (préciser le mois)

Informations Post-Traitement :

Le traitement a-t-il été au moins efficace ? oui *Cocher la case correspondante* / non

Si oui, le traitement a-t-il été efficace après : *10* jours *Cocher la case correspondante*

immédiatement au bout de 1 semaine entre 1 et 3 mois au-delà de 3 mois

en une semaine au bout de 1 mois au-delà de 3 mois au-delà de 1 an

Le traitement a-t-il été bien supporté ? oui non *Cocher la case correspondante*

Si non, qu'avez-vous ressenti au moment ?

Observations (inscrivez les remarques utiles pour vos recherches portant à la connaissance du Dr. Nicolas) :

Je suis totalement satisfait de l'efficacité du traitement.

Me demandant pas d'effets secondaires.

Je vous remercie de m'avoir transmis ce questionnaire et vous prie d'envoyer les questionnaires complétés à des fins statistiques pour évaluer l'efficacité de traitement anti-tabac que j'ai mis au point.

Ma signature : *J.P. Nicolas* (préciser le nom, le prénom et le nom de famille)

Merci de bien vouloir retourner ce questionnaire au Dr. J.P. Nicolas 18 Route de Valréhais, 54290 St-Dizier les Vignes ou utiliser l'adresse électronique : *nicolasjp@orange.fr*

Abstinence continue depuis l'administration du traitement	Répondant (n=290)
1 mois	70%
3 mois	57%
6 mois	54%
1 an	44%
> 3 ans	32%

Analyse rétrospective patients 2003 du Dr Nicolas, tirés au sort

D'un extrait allergénique à un candidat médicament

1 Rachat du savoir-faire de fabrication à Stallergenes ✓

2 Standardisation de la fabrication ✓



Feuilles de tabac

Avis scientifique de l'EMA
Extractions protéiques
Élimination de la nicotine



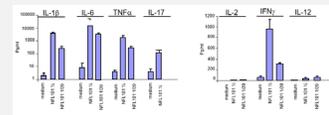
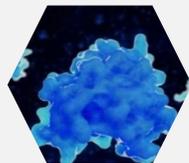
NFL-101

3 Programme préclinique ✓

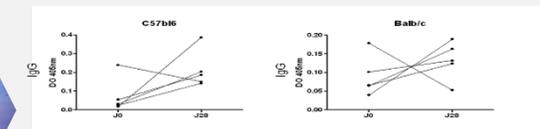
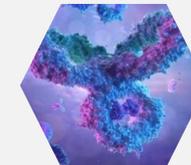
Absence de toxicité



Activité biologique



Induction *in vitro* de cytokines pro-inflammatoires



Augmentation significative des IgG
Pas d'augmentation des IgE

Phase I : sécurité confirmée, activité biologique montrée

Institut du Cancer de Montpellier (ICM), n=24

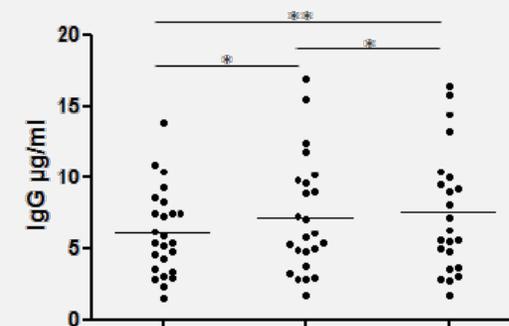
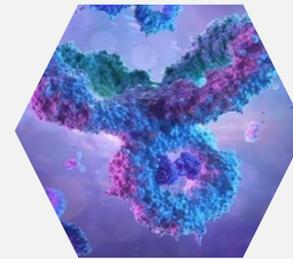
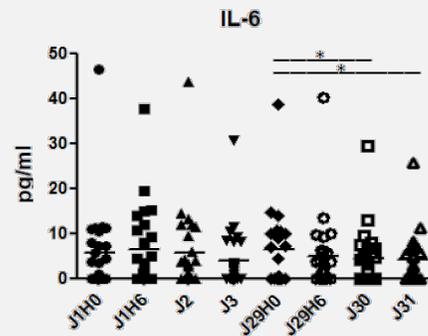
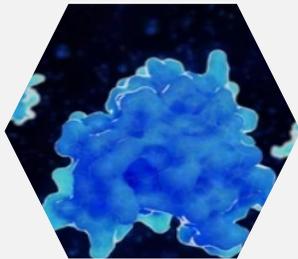
CONFIRMATION DE L'INNOCUITE

Pas d'effets secondaires

ACTION SPECIFIQUE SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE

Modification des concentrations en cytokines

Augmentations significatives des IgG spécifiques



Phase I : effet perçu par tous, abstinence, réduction

EFFET PERCU QUASI IMMEDIATEMENT PAR TOUS LES PATIENTS

Les 24 sujets ont ressenti un effet avec un maximum perçu lors des 3^{ème} et 4^{ème} jours puis un déclin sur une semaine

« un oubli de la cigarette »

« un dégoût de la cigarette »

« incapable de finir une cigarette »

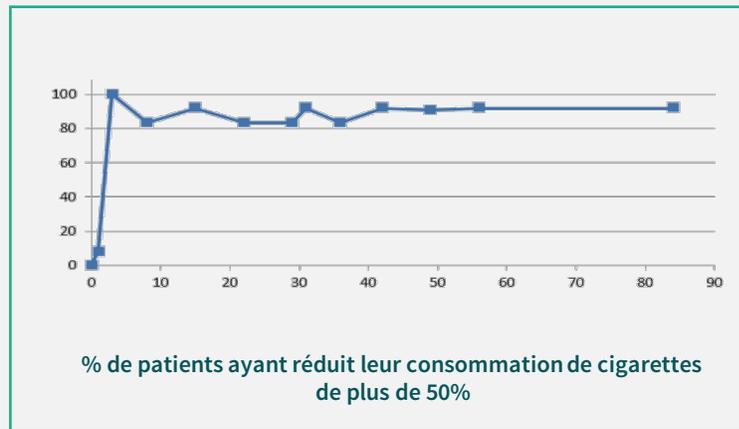
« moins envie de fumer »

ARRETS ET REDUCTION TABAGIQUES

12 premiers patients recrutés pour l'étude de la sécurité

12 suivants pour l'étude de la sécurité et de l'efficacité (tentatives d'arrêt réalisées)

- 33% d'abstinence continue à 6 mois
- Réduction de 50% pendant 3 mois pour 90% des patients, sans augmentation du tirage



Résultats présentés au congrès annuel de la SRNT à San Francisco en Février 2019

PHASE I STUDY ASSESSING SAFETY AND EFFICACY OF NFL 101 AS A TOBACCO CESSATION THERAPY

Aurélie Aschberger*, Carole Clair*, Jacques Cornuz*, Brian Labati*, Emeline Lopez-Morales*, Anne Stohler*

*Centre for Tobacco Use and Public Health, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland
*Centre for Tobacco Use and Public Health, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland
*Epidemiology Department of the Regional Institute of Cancer of Montebello (IR-CAM), Montebello, France

BACKGROUND AND AIMS: Long-term smoking cessation had been observed in thousands of patients when 1 or 2 subcutaneous injections of a desensitization treatment against tobacco allergy were taking place concomitantly with Target Quit Date (TQD). Based on these observations, Smoke Free Therapeutics developed a drug candidate (NFL 101) for tobacco cessation, consisting of a nicotine-free extract of tobacco proteins. The objective of this phase I study was to assess safety, effect description and efficacy of NFL 101.

METHODS: No serious adverse events were reported. Wave 1: 3 participants did a quit attempt between day 1 and day 36 (recruitment failure for efficacy). Wave 2: 9 participants did a quit attempt, 5 were continuous abstinence between day 36 and week 12, 3 between day 36 and week 52 and 1 had reduced their consumption by more than half between day 36 and week 12.

7-day point prevalence	7-day point prevalence				Total
	Wave 1	Wave 2	Wave 3	Wave 4	
abstinence	0 (0%)	0 (0%)	2 (22%)	0 (0%)	2 (22%)
50% smoking reduction since baseline	0 (0%)	0 (0%)	5 (56%)	8 (89%)	8 (89%)
Continuous abstinence*	0 (0%)	0 (0%)	4 (44%)	4 (44%)	4 (44%)
CO exhaled	225 (84%)	21 (26%)	24.5 (24.5%)	24.5 (24.5%)	24.5 (24.5%)

CONCLUSIONS: NFL 101 appears to be effective by reducing cigarette appearance immediately and over a week. This Phase I served to design a placebo-controlled trial in patients receiving two injections of NFL 101, alone or on top of a nicotine patch, one week apart and concomitantly with their TQD in order to assess early quit success.

unisanté
Smoke Free Therapeutics
Two Simple Injections for Total Smoking Cessation

NFL-101 : soutenu par les agences réglementaires et la communauté scientifique

Premier prix de la SRNT lors du congrès scientifique d'Oslo Septembre 2019

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



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

POSTER PRESENTATION AWARD

to

BRUNO LAFONT et al.

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

Oslo, 14, September 2019

Professor Daniel Kotz
President, SRNT Europe

Autorisation d'essai clinique en France, 204 patients, mai 2020

ANSM Agence nationale de sécurité sanitaire de la santé humaine		
AUTORISATION DE MODIFICATION (S) SUBSTANTIELLE (S) D'ESSAI(S) CLINIQUE(S) DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN (MSA)		
Date : 12/05/2020		
Identifiants de la (des) modification(s) et du (des) essai(s) concerné(s)		
Promoteur	NFL BIOSCIENCES SAS	
Ref. Essai(s)	Ref. Modification(s)	Ref. Promoteur (item E.1 du formulaire de demande d'AMM)
N° SUDREACT		145352020
2017-002897-38	MEDMSANAT-2020-03-00047	Amendement 3 to the protocol, version 1.0 dated 14/05/2020
Expéditeur		
ANSM / Direction Produit NEURO / Equipe DOLOR		
Destinataire (demandeur nom / société / IM)		
Sophie Cacace EUROFINS OPTIMED +3304 38 37 25 67		
Dossier suivi par		
Lorette Robert / Lorette Al-Cherman / Rosalinde Bouvier Tel : 33 (0) 1 56 47 38 46 / Fax : 33 (0) 1 56 47 38 32 Mail : lorette.robert@ansm.sante.fr Rosaleine.bouvier@ansm.sante.fr / rosaleine.bouvier@ansm.sante.fr		
Mé		
acoptimed@eurofins.com		

COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES EST-III

Hôpital de Strasbourg, Rue du Marwan - 54031 VANDOEUVRE-LES-BANANYS Cedex
Téléphone : 03 83 18 43 24 - Télécopie : 03 83 62 06 02 - Courriel : cypnot3@chru-strasbourg.fr

Projet de recherche enregistré
Sous les références
N° Inductif: 20202897-38
N° CFE: 1749914

Le Comité a été saisi le 9 mars 2020 par Dominique GARNI, Chef de Projet de la société Eurofins Optimed, mandaté par le laboratoire NFL Biosciences, promoteur, pour l'examen d'une modification substantielle n°3 apportée au protocole de catégorie I intitulé :

« Etude de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance de NFL-101 comme traitement d'aide au sevrage tabagique ».

Dans l'investigation est M. le Dr Yves DONAZZUKO - Eurofins Optimed - Clinical Pharmacology Unit - 1 rue des Bains - 38033 Givres.

Le Comité a examiné cette modification substantielle n°3 de ce protocole en catégorie 1, selon les modalités prévues à la législation, lors de sa séance du 7 avril 2020. Ont participé aux délibérations :

- Les membres du Collège n°1 :
- Catégorie 1 : M. Frenet (Titulaire), Mme Lapostolle (Titulaire), Mme Wirth (Suppléante), M. Perrot (Titulaire).
- Catégorie 2 : Mme Raffly (Titulaire).
- Catégorie 3 : Mme Herin (Titulaire), Mme Herin (Suppléante).
- Les membres du Collège n°2 :
- Catégorie 5 : M. Mariani (Titulaire).
- Catégorie 6 : Mme Ruzsinszky (Titulaire), Mme Humberg (Suppléante).
- Catégorie 7 : Mme Bati (Titulaire).
- Catégorie 9 : Mme Bouchet (Titulaire), M. Gré (Suppléante).

Le Comité a adopté la délibération suivante : **AVIS FAVORABLE** pour la modification substantielle n°3 à savoir :

1. L'amendement 3 au protocole, version n°3 du 04/05/2020, avec la page de signature,
2. Le protocole version 7.0 du 04/05/2020, avec les pages de signatures - N.B. le résumé du protocole en français est inclus dans le protocole,
3. Le tableau comparatif des changements du protocole entre la version 5.0 et 6.0 (amendement non substantiel),
4. Le tableau comparatif des changements du protocole entre la version 6.0 et 7.0,
5. Le formulaire d'information et de consentement éclairé, version 5.0 du 04/05/2020,
6. La carte sujet pour le centre de Poitiers, datée du 04/05/2020,
7. La carte sujet pour le centre de Givres, datée du 04/05/2020,
8. Le document « Investigator », version 02 du 29/03/2020,
9. Le tableau comparatif des changements de la brochure investisseurs,
10. Le certificat d'avis de l'investigateur principal et des co-investigateurs pour le centre de Poitiers,
11. Le formulaire de demande de modifications substantielles, version 2 du 05/05/2020,
12. Le formulaire de demande de modifications substantielles,
13. Le formulaire de demande d'avis, structuré,
14. Le formulaire de demande d'avis, structuré.

renvoyé le 07 avril 2020

Le Président

Docteur F. PETON

Autorisation d'essai clinique en Australie, 318 patients, mai 2021

Bb Bellberry Limited
supporting research and ethics

18-May-21

Professor Stuart Ferguson
University of Tasmania
Private Bag 34, Tasmanian School of Medicine, University of Tasmania
Hobart Tasmania 7001

Dear Professor Ferguson,
Re: Application No: 2021-04-332
Study Title: CESTO II - Phase II Study Assessing Efficacy and Safety of NFL-101 as a Tobacco Cessation Therapy
Application Type: NEW
Type of Review: FULLBOARD

Name of the Documents Submitted & Approved: Attachments
NFL-101_CESTO II_ICF_MASTER_v4_17May2021_clean
Investigator Brochure_NFL-101_V009 - Clean
NFL_Cesto II Protocol Amendment_Final v100_03MAY2021_CLEAN_SIGNED
Visual Analogue Scale (VAS)_29Mar2021
EOG PERFORMANCE STATUS_29Mar2021
MNWS QUESTIONNAIRE_NFL
MTSS Questionnaire_NFL
FTCQ-12 Questionnaire_Template_NFL
Fagerstrom_test_of_nicotine_dependence.NFL STUDY

Includes:

Receipt of the following documents has been noted:
2021-04-332 - CESTO II_101 - S Ferguson - Fully Signed HREC Indemn.
CV Ferguson-Full

Covers:

1. The lead site has selected PICF Pathway 2 for this study. Please submit an amendment with your clauses document. Please refer to the Site Specific Clauses template document BA.FI.1.12 (available at www.bellberry.com.au/study-submission-changes/). Your site cannot undertake recruitment activity until this amendment is approved.

2. The Committee noted that advertising is to be used for this study. As per BA.G9 Advertising and social media guidance available at www.bellberry.com.au, a social media plan must be submitted alongside the advertising material prior to use.

Please read the updated terms and conditions for new approvals, noting the change to progress report and extension requests.

Date of Meeting: 21-Apr-21

Date of Approval: 18-May-21

Period of Approval: 18-May-21 - 18-May-22

Thank you for submitting the above-mentioned application.

I wish to advise that the Bellberry Human Research Ethics Committee has approved this project and that the application meets the

142, Glen Osmond Road Eastwood South Australia 5063
P 08 8381 3222 | E: bellberry@bellberry.com.au | www.bellberry.com.au
ABN: 76 109 019 730

Un protocole de Phase II/III robuste et offrant des alternatives de succès

Critères principaux FDA et EMA

Potentielle première étude pivotale pour dossier AMM

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

BACKGROUND: Long-term smoking cessation is an unmet medical need for millions of patients with 1 or 2 substantial exposures of a disease-causing agent. A tobacco cessation therapy (TCT) is a drug that helps patients quit their habit. Smoke Free Therapeutics developed a tobacco cessation drug candidate (NFL-101) consisting of a nicotine free extract of tobacco proteins. According to the observations made during CESTO I, a Phase I study on 24 smokers, NFL-101 appeared to work by reducing cigarette dependence immediately post-treatment.

Participants' feelings after an injection (CESTO Phase II): All 24 participants felt an effect lasting over a week after each injection with a mean of days 3-4.

QUESTIONS: "less desire to smoke", "no desire to smoke", "not possible to quit", "lack of need", "not possible to quit", "I quit", "I quit", "I quit".

OBJECTIVES: The main objective of the CESTO II study is to select the most effective dose and to assess long-term efficacy of NFL-101 compared to placebo, for at least 6 months and up to 12 months post-treatment.

Primary endpoint: 4-week continuous abstinence (C4WA) at M4, confirmed by urinary cotinine and expired CO, with an efficacy objective of 50% for NFL-101 versus 10% for the placebo (p < 0.05, M-H).

Secondary endpoints: 4-week continuous abstinence (C4WA) at M8, M9, and M12, and 6-month continuous abstinence (C6WA) at M6, confirmed by urinary cotinine and expired CO, with an efficacy objective of 50% for NFL-101 versus 10% for the placebo (p < 0.05, M-H).

STUDY: CESTO II is a 101 participants, 2 arm, multicentric, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase II clinical trial.

Eligibility criteria: Main inclusion criteria: Male or female subjects 18 and 75 years old; Habitual cigarette smoking of at least 10 cigarettes per day and with a dependency level > 3 according to Fagerstrom test for nicotine dependence scoring; Subject willing to quit smoking. Main non-inclusion criteria: Current or past 30-day tobacco use at any time of the study; Current or past 30-day use of any smoking cessation therapy (including nicotine replacement therapy or alternative methods such as hypnosis or acupuncture); Pregnancy or breastfeeding; Concomitant use of psychoactive substances (alcohol, benzodiazepines, opiates, etc.); Concomitant use of tobacco cessation products.

Study design: Multicentric, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. N=101.

Timeline: 12 months follow-up.

Locations: Paris, France; London, UK; Berlin, Germany; Rome, Italy; Madrid, Spain; Athens, Greece; Sofia, Bulgaria; Bucharest, Romania; Belgrade, Serbia; Zagreb, Croatia; Ljubljana, Slovenia; Bratislava, Slovakia; Prague, Czech Republic; Warsaw, Poland; Krakow, Poland; Vilnius, Lithuania; Riga, Latvia; Tallinn, Estonia; Helsinki, Finland; Stockholm, Sweden; Oslo, Norway; Copenhagen, Denmark; Warsaw, Poland; Krakow, Poland; Vilnius, Lithuania; Riga, Latvia; Tallinn, Estonia; Helsinki, Finland; Stockholm, Sweden; Oslo, Norway; Copenhagen, Denmark.

Sponsor information: This research is supported by NFL Biosciences, SAS, and Smoke Free Therapeutics.

Principal Investigator: Professor Daniel Kotz, President, SFRNT Europe.

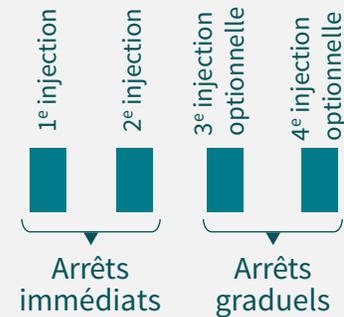
Multicentrique
Randomisée
Double aveugle
Placebo

N = 318

Suivi : 12 mois

Bras Dose 1

Bras Dose 2



Bras Placebo

J1 J8 M3 M6 M9 M12

Critères principaux :

FDA 4 semaines abstinence continue
EMA 6 mois abstinence continue

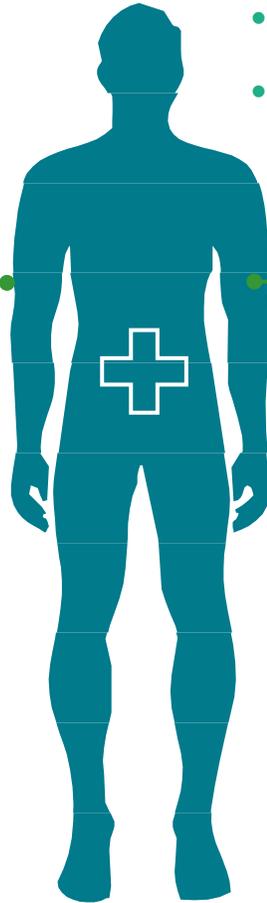
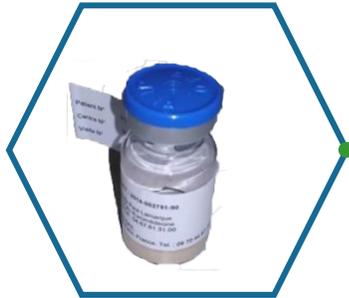
Critères secondaires :

- Abstinence continue 3 mois
- Abstinence continue fin de traitement
- Abstinence continue fin d'étude

Montrer une synergie entre NFL-101 et patch nicotinique

- Etude de preuve de concept aux Etats-Unis
- Pre-IND meeting FDA, IND fin 2021
- 100 patients, résultats synchrones avec Phase II/III

NFL
Biosciences



**Réduction du désir
de fumer**

**Réduction des
symptômes de manque**



NFL-201 :

un candidat médicament
pour le sevrage de la **dépendance au
cannabis, extrait mixte cannabis/tabac**
sans nicotine, THC ni CBD



8 millions de personnes souffrent de dépendance au cannabis en Europe et aux Etats-Unis

- **Libéralisation** de l'usage récréatif, produit de plus en plus fort en THC; réduction de la perception de risque
 - **85% des fumeurs mélangent** cannabis et tabac
 - **500 000 admissions aux urgences** pour cause d'usage du cannabis aux USA, psychoses, accidents de la route, impact résultats scolaires/dropout
-
- **Aucun médicament approuvé** pour sevrage cannabique
 - Deal Aelis Farma / Indivior (juin 2021): **\$30M upfront, \$100M option post Phase 2b**, milestones totaux \$350M. Molécule chimique, cible CB1 ubiquitaire. Approbation 2027(est.)
 - La marijuana **contient environ 400 composés**, dont chacun pourrait affecter différentes cibles ; approche NFL Biosciences "feuille entière" et neuro-immune
-
- Etude préclinique NFL-201 non-GMP pour montrer efficacité sur modèle animal de dépendance au cannabis
 - Puis études de toxicité réglementaires GMP, préalables à une **première étude de sécurité et d'efficacité chez l'homme S2 2023 (est.)**





NFL-301 :

un candidat médicament pour
le **réduction de la consommation
d'alcool, extrait de plante** issu de la
médecine traditionnelle chinoise



L'Union Européenne est la région où la consommation d'alcool est la plus forte au monde

20% des 15+ déclarent une forte consommation épisodique

Due Diligence en cours avec partenaire potentiel aux Etats-Unis

- Produit sous forme orale testé chez l'homme dans **deux études cliniques de Phase II** à l'Université d'Harvard. **\$10M de financements NIH**.
- Actuellement commercialisé comme **complément alimentaire**

Objectif: conversion en médicament botanique

- **Nouvelle forme d'administration**
- Nouvelle **propriété intellectuelle**
- Reformulation, préclinique, **étude chez l'homme 2024**
- **D'autres candidats** seront testés en parallèle chez l'animal

Could a Chinese herb stop you drinking too much?

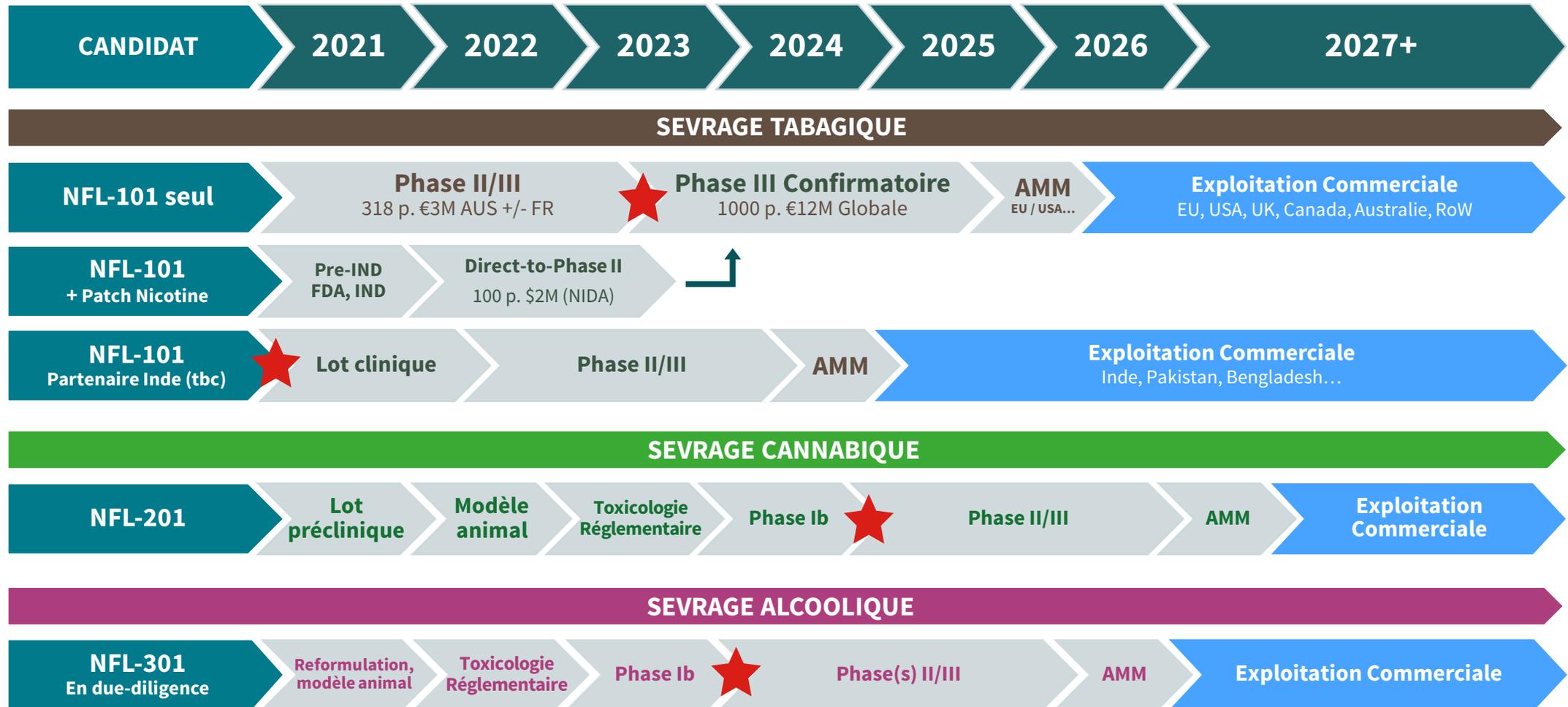
© 24 January 2016



New alcohol guidelines have stressed the importance of cutting back. Could an ancient Chinese herbal remedy help you get that pleasurable buzz while drinking less, asks Michael Mosley.

Construction d'un pipeline robuste et diversifié

GANTT CHART PRÉVISIONNEL PROGRAMMES CLINIQUES ET PRÉCLINIQUES



NFL-101 : une exclusivité longue et multiforme

Famille brevets 2006

Utilisation d'extraits de feuilles de tabac pour le traitement de la dépendance tabagique

Europe	Russie
US +3 ans PTA	Ukraine
Canada	Israël
Japon	Inde
Corée du Sud	Mexique

2031/34

Expiration, avec extensions pharmaceutiques

Contrôle de la production

Fabrication de tous nos extraits en propre, façonniers internationaux pour le conditionnement des doses

Famille brevets 2016

Utilisation de constituants spécifiques des feuilles de tabac pour le traitement de la dépendance tabagique.

Addition de protéines de cannabis

US
France
Israël
Liban
Procédure PCT 20 pays

2040/41

Expiration, avec extensions pharmaceutiques

Innovation produit/expérience

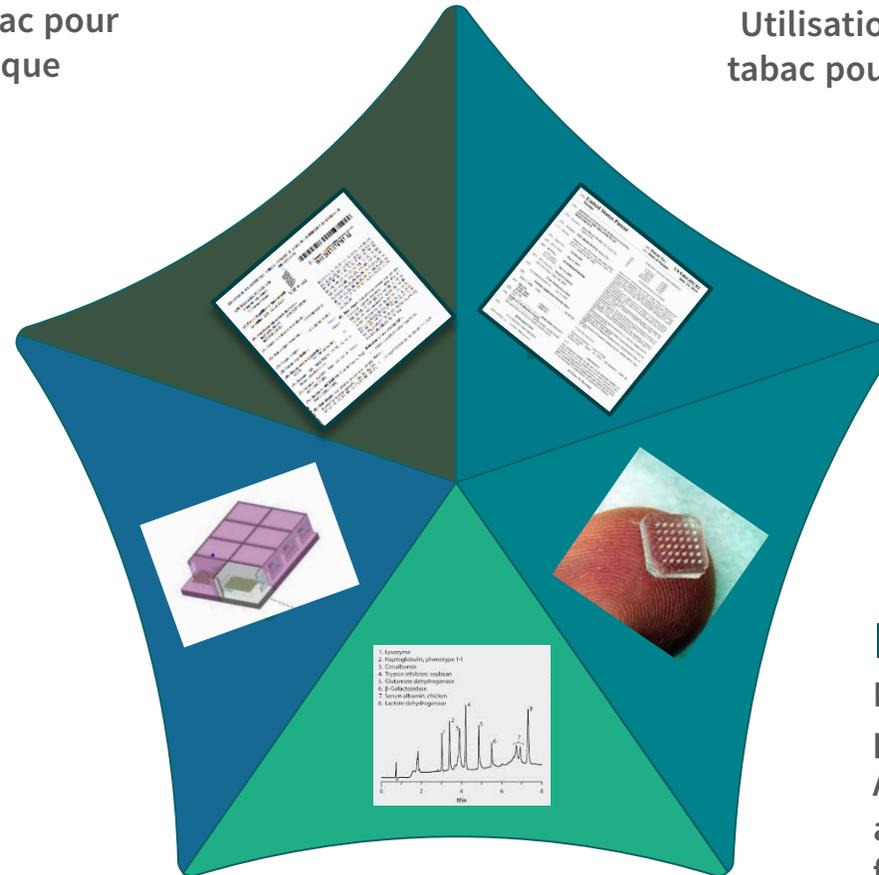
Nouveau système de délivrance :

patch microaiguille

Application mobile de soutien

adaptée arrêt abrupt/graduel,

fidélisation patient

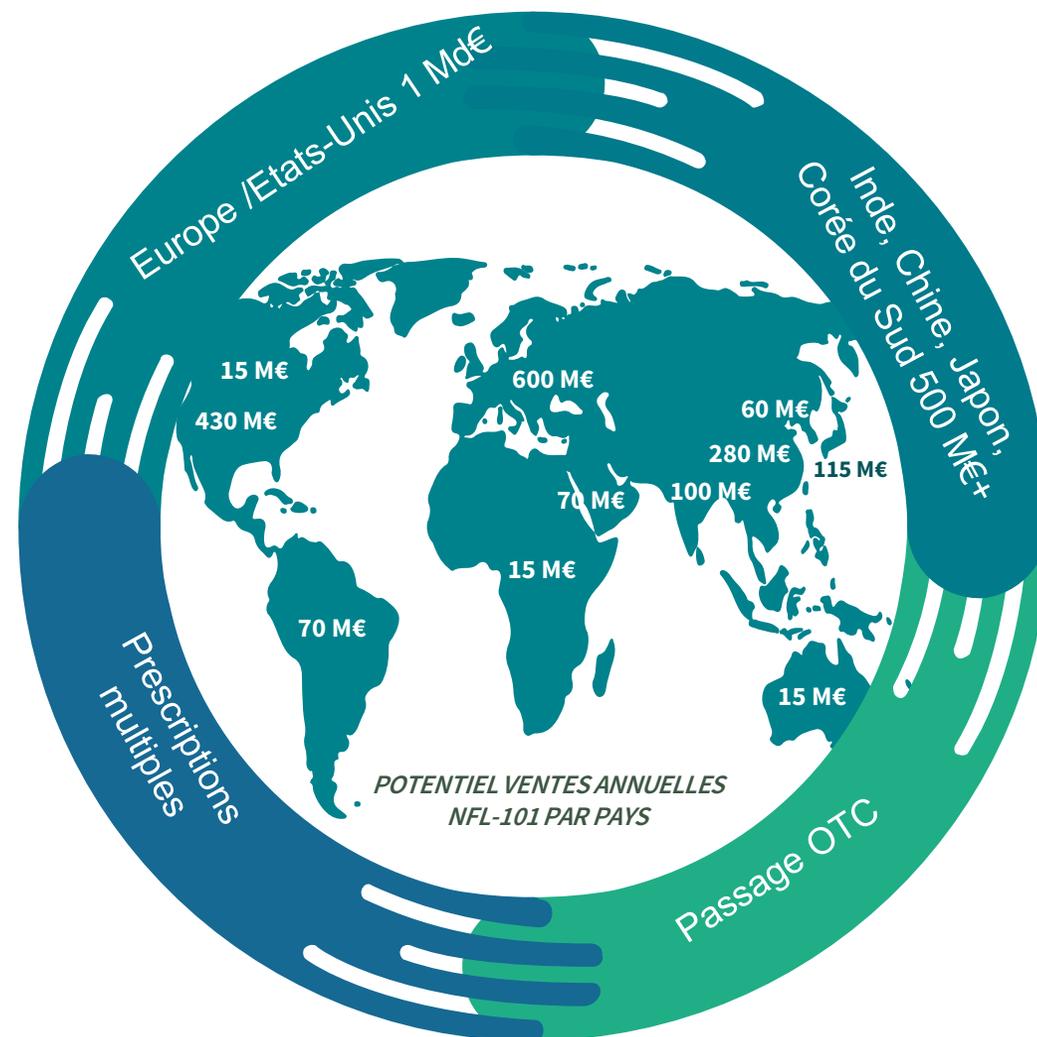


Difficulté de la copie

Un mélange standardisé de protéines de feuilles de tabac et pas petite molécule / anticorps

NFL-101 : un marché cible extrêmement prometteur

- Sevrage tabagique marché de masse : **780 millions de fumeurs** disent qu'ils voudraient arrêter
- **Pas de problèmes de sécurité** attendus pour NFL-101
- Beaucoup **plus simple d'utilisation**
- Probablement **synergique** avec produits existants
- Notre projection de *peak sales* : **1,8 Md€**
- Avec hypothèse prudente de prix de vente : 50% ou moins de celui de Champix® selon le pays
- **Mais pénétration mondiale pour NFL-101** (Champix® 80% des ventes sont aux Etats-Unis)
- **Passage OTC possible** au-delà des peak sales
- **Prescriptions multiples** pour chaque patient au cours du temps : 2, 3, ou 4 injections, rechutes (traitement, prévention)

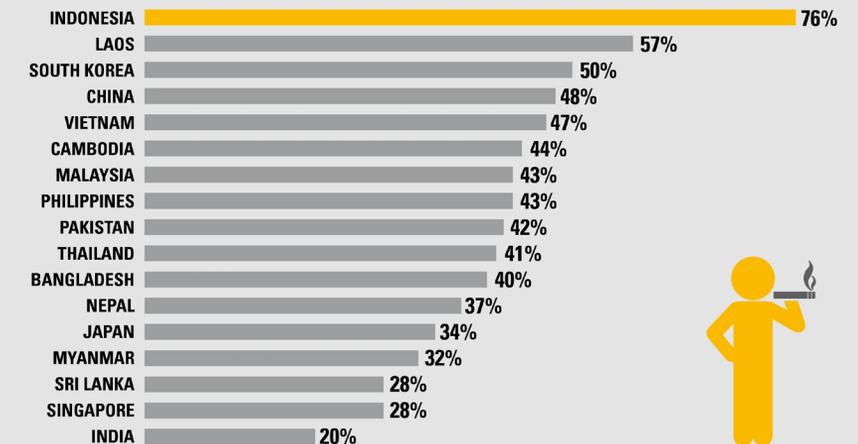


NFL-101 : une stratégie de développement globale et attractive pour des partenaires pharmaceutiques

- **Des coûts d'essais cliniques relativement faibles en sevrage tabagique** : pas d'hospitalisation, biomarqueurs simples, 10-20 K\$ / patient moins crédits d'impôt, soft money
- **...ce qui nous permettrait d'aller possiblement jusqu'à l'AMM en Europe et aux Etats-Unis**, coût estimé 20 M€
- Et de ce fait **d'attirer les meilleurs partenaires, d'obtenir des redevances élevées** : *25% minimum, plus upfront, milestones +100 M\$*
- **Des accords de co-développement plus amont seront cherchés pour les autres territoires clés** : Inde (**négociation en cours**), Chine, Japon, Corée du Sud... Partage de données cliniques

Asia's **smoking** addiction

Male smoking rate is high in Asian countries, with Indonesian men ranked the world's top smokers as 76% of them smoke.



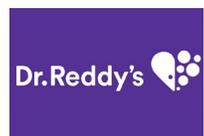
Compiled by: ANN/DataLEADS



Source: World Bank

Nos partenaires ou acquéreurs potentiels sont nombreux

Catégorie 1 : commercialisent des produits pour le sevrage tabagique, l'addiction



Catégorie 2 : présents en Rx et OTC





Projet d'IPO sur Euronext Growth Paris



Utilisation des fonds S2 2021- S2 2023

IPO EURONEXT GROWTH – MONTANT LEVÉ

5,26 M€	8 M€
Etude Phase II/III Australie +/- France NFL-101 testé seul	Prototype patch microaiguille
Nouveaux lots cliniques NFL-101 (100K doses)	Etude NFL-101 plus patch nicotine si financement non-dilutif partiel sécurisé
Etude NFL-101 plus patch nicotine si financement non dilutif sécurisé	Demande d'essai clinique (IND) NFL-301
Préclinique NFL-301	Demande d'essai clinique (IND) NFL-201
Préclinique NFL-201	Etude mécanisme d'action avec CEA Saclay

Milestones à 12 mois

T2 2021	Approbation étude 318 patients en Australie
	Notice of Allowance US Patent and Trademarks Office Brevet NFL 2016
T3 2021	Cotation Euronext Growth Paris
	Possible approbation étude 318 patients selon protocole australien par l'ANSM France, utilisée dès que la situation sanitaire le permettra
	Activités et résultats premier semestre 2021
	Dosage premier patient Hobart Australie; conférence audio avec Stuart Ferguson, KOL responsable
T4 2021	Possible partenariat Inde
	Démarrage programme dépendance à l'alcool
	Démarrage programme dépendance au cannabis
T1 2022	Résultat pre-IND Meeting US FDA Direct-to-Phase II NFL-101 plus patch nicotine
T2 2022	Enrôlement possible de 50% des patients étude Phase II/III

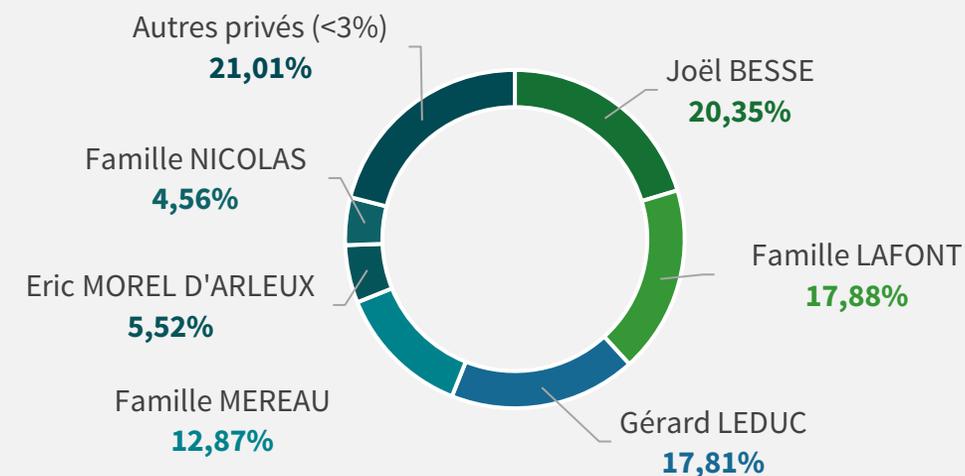
Principales données financières

Normes françaises en K€	2019	2020
Total du bilan	467,0	576,6
Brevets	118,7	108,9
Autres créances	123,3	156,2
Disponibilités	224,9	310,2
Capitaux propres	411,5	150,0
<i>dont résultats de l'exercice</i>	<i>(268,0)</i>	<i>(261,5)</i>
Dettes	55,5	174,6
<i>dont dettes financières</i>	<i>-</i>	<i>85,0</i>
Total des charges	(347,3)	(318,0)
Crédit d'Impôt Recherche	79,7	51,5

SOURCES DE FINANCEMENTS

- Actionnaires historiques et dirigeants : **2,3 M€**
- Subventions, prêts BPI, CIR : **1,3 M€**

CAPITAL COMPLETEMENT DILUÉ PRE-IPO



Fiche modalités IPO et calendrier

Emetteur	NFL Biosciences SA
Place de cotation	Euronext Growth Paris
Motivation du listing	Financement selon programme diapositive précédente
Montant à lever	5,26 M€ - 8 M€
Offre au public	Oui
Souscriptions, garanties	3,35 M€, minimum atteint
Calendrier	 <p>A horizontal timeline with five key dates marked by vertical lines and dots. The dates and events are: 15/06 Décision Euronext, 16/06 Ouverture du placement, 30/06 Clôture du placement, 02/07 Règlement livraison, and 05/07 Première cotation.</p>

CALYPTUS



GROUPE IFEC
www.ifec.eu



ALLINVEST



INVEST
SECURITIES



INVEST
CORPORATE
FINANCE

Partenaires du projet

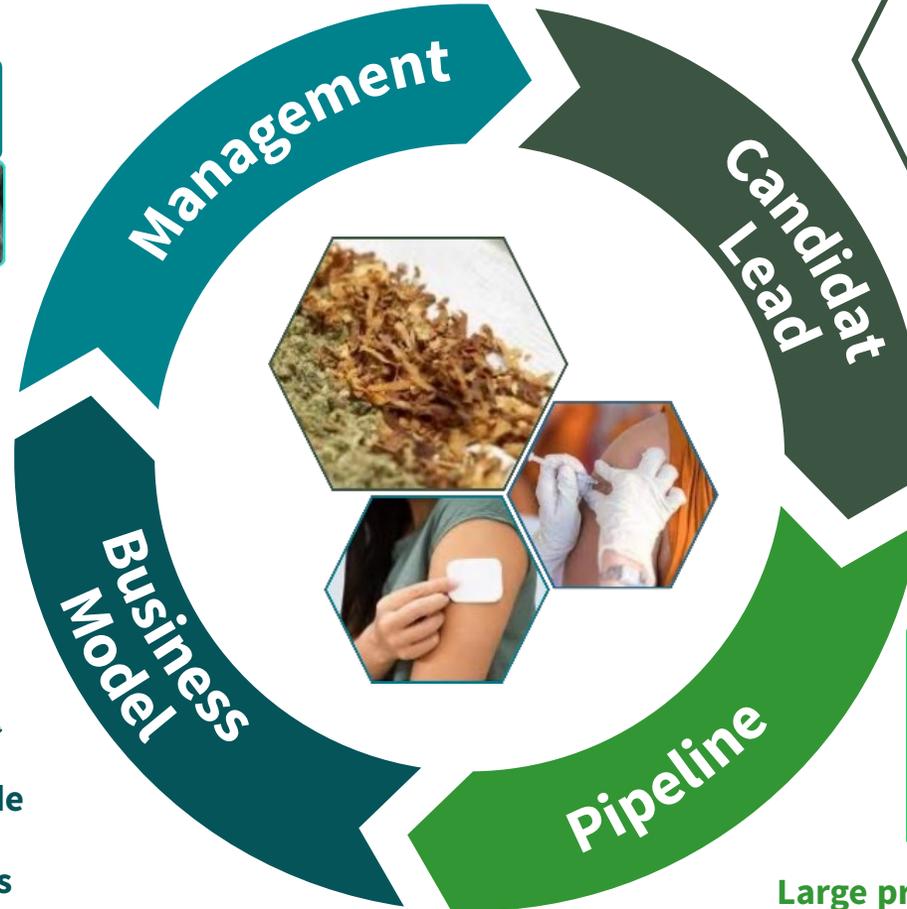


Pourquoi NFL Biosciences ?

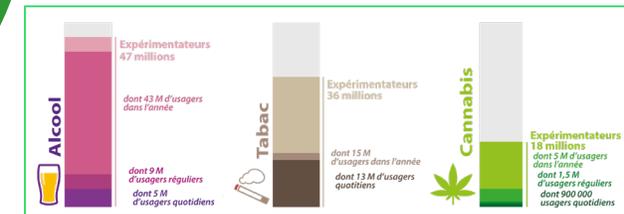
Equipe expérimentée
et complémentaire.
Intérêts alignés
Engagement éthique



Longue exclusivité
Faibles coûts cliniques
Possibilité d'aller jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché
Cible attrayante pour les grandes sociétés pharmaceutiques US/EU
Revenus amont sur les marchés émergents



NFL-101 est d'origine naturelle
Avantages uniques vs. traitements actuels
Synergie possible avec traitements actuels
Prêt à démarrer une Phase II/III
Protocole clinique robuste



Large prévalence, indications d'impact, marchés de masse, potentiel de blockbuster
Nos médicaments candidats ont déjà démontré leur sécurité et efficacité lors d'une utilisation antérieure chez l'homme