



REPENSER LE TRAITEMENT DE L'ADDICTION À LA NICOTINE

Du développement clinique de NFL-101 à l'émergence de NFL-102 : **une stratégie recentrée sur l'efficacité, la personnalisation et la préparation des prochaines phases cliniques**

SOMMAIRE

Edito du PDG	p.1
Nos deux candidats médicaments	p.2
Nos avancées cliniques	p.3
Foire aux questions	p.4
Carnet de l'actionnaire	p.8

ÉDITO



Bruno Lafont,
Directeur Général et
co-fondateur de
NFL Biosciences

Mesdames, Messieurs, chers actionnaires,

Les dernières annonces de NFL Biosciences marquent une étape importante dans la structuration de notre stratégie dans le sevrage tabagique. Les nouveaux résultats issus de l'étude de phase 2 CESTO2 confirment le potentiel de NFL-101 dans une approche de médecine personnalisée, fondée sur l'identification d'un biomarqueur prédictif cohérent avec son mécanisme d'action immunomodulateur.

Ce biomarqueur, basé sur le taux basal d'IgG1 spécifiques dirigées contre NFL-101, permet d'identifier une population cible représentant environ 57% des patients analysés. Dans cette population, l'efficacité de NFL-101 est nettement renforcée, et la différence avec le placebo est plus grande, avec des résultats statistiquement significatifs versus placebo à 4 semaines, période correspondant au critère principal de l'étude CESTO2. Ces données valident la stratégie annoncée en début d'année, visant à atteindre des niveaux d'efficacité plus élevés et différenciants dans le sevrage tabagique.

L'intérêt de cette approche est double. Sur le plan clinique, elle pourrait permettre de mieux sélectionner les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement. Sur le plan du développement, elle ouvre la voie à une optimisation des futures études de Phase 3, avec des effectifs potentiellement réduits et un profil

d'actif plus lisible pour les agences réglementaires comme pour les partenaires industriels.

Ces résultats renforcent également l'attractivité de NFL-101 dans une perspective de partenariat. En associant une efficacité accrue dans une population cible significative, un biomarqueur prédictif protégé par une demande de brevet, un schéma d'administration simple et un profil de tolérance favorable, NFL-101 dispose d'un positionnement fortement différenciant dans un domaine où les besoins médicaux restent importants.

Notre feuille de route est claire : poursuivre le développement de NFL-101 dans la population des patients porteurs du biomarqueur, tout en évaluant NFL-102 dans la population générale des fumeurs. NFL-102 est un candidat développé dans le sevrage tabagique avec une approche complémentaire à celle de NFL-101, destinée à s'adresser à une population plus large de fumeurs. Les prochaines données permettront de déterminer le programme prioritaire pour la Phase 3, avec l'objectif de sélectionner l'actif présentant le meilleur potentiel clinique, industriel et partenarial.

Dans cette lettre aux actionnaires, nous souhaitons également répondre aux principales questions que vous nous avez adressées à la suite de ces annonces. La transparence, la pédagogie et le dialogue avec nos actionnaires restent essentiels dans cette nouvelle étape de développement.

Je remercie nos équipes, nos partenaires scientifiques et nos actionnaires pour leur confiance. Notre ambition demeure inchangée : développer des solutions innovantes, naturelles et différenciées dans les addictions, au bénéfice des patients et de la création de valeur à long terme.

Bruno Lafont

Notre mission

Repenser et améliorer le traitement des dépendances avec des médicaments botaniques sûrs, naturels et efficaces en donnant les moyens de les surmonter et de mener une vie plus saine



Un changement de paradigme dans la compréhension et le traitement de l'addiction à la nicotine

L'addiction à la nicotine n'est plus seulement vue comme un déséquilibre temporaire du cerveau, mais comme une maladie chronique qui modifie durablement certains circuits neuronaux. Avec le temps, la nicotine transforme les mécanismes liés au plaisir, au stress et aux habitudes.

Elle agit aussi sur des cellules de soutien du cerveau, qui peuvent entretenir cet état de dépendance. Cette approche explique pourquoi le risque de rechute reste élevé, même après l'arrêt du tabac.

Les traitements actuels soulagent surtout le manque ; **les recherches visent désormais à agir plus en profondeur, pour aider le cerveau à retrouver un fonctionnement plus stable et réduire les rechutes.**

Nos deux candidats-médicaments

dans le sevrage tabagique

NFL-101

Candidat-médicament botanique composé de protéines de feuilles de tabac, développé pour le sevrage tabagique. **Son mécanisme d'action repose sur la modulation immunitaire et neuro-immunitaire** plutôt que sur les récepteurs nicotiques. Les données cliniques suggèrent qu'il **favorise l'abstinence en stimulant les réponses immunitaires anti-tabac, en réduisant la neuro-inflammation et en restaurant certaines fonctions cérébrales altérées par le tabagisme chronique.**

NFL-102

Candidat-médicament conçu pour réduire la vulnérabilité à la rechute après l'arrêt du tabac. Il **agit sur des voies neurobiologiques impliquées dans la persistance de l'addiction, la neuroplasticité et le stress cellulaire.** Les données précliniques suggèrent qu'il pourrait **contribuer à restaurer la flexibilité des circuits neuronaux liés à la motivation et à la récompense,** au-delà du simple soulagement des symptômes aigus du sevrage.

Quelles différences entre NFL-102 et NFL-101 ?

NFL-102 contient les composants de NFL-101, avec une composition élargie et enrichie en composés supplémentaires issus des feuilles de tabac. Alors que NFL-101 cible principalement les mécanismes immunitaires et neuro-inflammatoires, NFL-102 vise plus largement les mécanismes moléculaires impliqués dans la persistance et la chronicité de l'addiction à la nicotine.

Découvrez en images le mode d'action de NFL-102



Avancées cliniques et prochaines étapes

NFL-101

Les analyses complémentaires de l'étude de phase 2 CESTO2 ont permis d'identifier une sous-population de patients, dite BM+, définie par un taux basal d'IgG1 spécifiques inférieur à 200 ng/mL. Cette population représente environ 57% des participants analysés et présente une réponse renforcée au traitement. Dans cette population, **NFL-101 a atteint un taux d'abstinence continue à 4 semaines de 36,1% contre 19,0% pour le placebo, avec une significativité statistique atteinte selon les deux méthodes de confirmation utilisées.**

Cette avancée ouvre une perspective clinique importante pour NFL-101 : **son développement pourrait désormais s'inscrire dans une logique de médecine personnalisée**, avec le biomarqueur IgG1 spécifique utilisé comme critère d'inclusion dans la prochaine étude clinique.

Cette stratégie vise à :

- sélectionner les patients les plus susceptibles de répondre au traitement,
- améliorer les niveaux d'efficacité observés,
- réduire potentiellement les effectifs nécessaires dans les études ultérieures.

NFL-102

NFL-102 est développé comme un candidat-médicament enrichi en certains composés et doté d'un mécanisme d'action étendu. Contrairement à NFL-101, **NFL-102 vise la population générale des fumeurs**. Son développement clinique repose sur **l'étude de phase 2 TONIC, destinée à confirmer son innocuité, évaluer son efficacité et sélectionner la dose optimale**. NFL-102 représente ainsi une seconde voie de développement, potentiellement plus large en termes de population cible si ses résultats cliniques se confirment.

Notre pipeline clinique dans le sevrage tabagique

	Population	Préclinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3
NFL-101	Sous-population ciblée / biomarqueur	Phase 2b terminée			Phase 3 potentielle
		CESTO2 terminée : 318 sujets, 9 centres, France ; analyse biomarqueur terminée			
NFL-102	Population générale de fumeurs	Préclinique OK	Phase 2 TONIC en préparation		Phase 3 potentielle
		Demande d'essai clinique Phase 2 prévue mi-2026 ; étude innocuité et dose-sélection randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo.			

Notre stratégie de développement clinique

La stratégie clinique de NFL Biosciences consistera à comparer le potentiel des deux programmes avant la phase 3. Les résultats obtenus avec NFL-101 dans la population BM+ constituent un **benchmark stratégique** : si NFL-102 atteint ou dépasse ce niveau d'efficacité dans la population générale dans l'étude TONIC, il pourrait être priorisé pour le passage en phase 3. Dans le cas contraire, NFL-101 dans la population BM+ deviendrait le programme prioritaire. Cette approche permet à NFL Biosciences de conserver deux options cliniques complémentaires, tout en orientant ses ressources vers le candidat présentant le meilleur potentiel médical, industriel et partenarial.

FAQ

Que montrent les nouveaux résultats sur NFL-101 ?

NFL Biosciences a présenté de nouvelles analyses d'efficacité issues de l'étude de phase 2 CESTO2. Ces analyses mettent en évidence une population cible plus répondeuse, porteuse d'un biomarqueur défini par un taux d'IgG1 spécifiques inférieur à 200 ng/mL avant traitement. Cette population représente 57,2 % des patients analysés.

Dans cette population cible, NFL-101 a montré une efficacité renforcée par rapport au placebo. C'est à dire qu'en comparaison avec la population générale l'efficacité sur la population cible est plus élevée, à une plus grande taille d'effet par rapport au placebo et atteint la significativité statistique par rapport au placebo et pendant la durée de mesure du critère principal de 4 semaines aussi bien avec la méthode de confirmation par la cotinine urinaire qu'avec celle du CO exhalé. Ces résultats soutiennent la poursuite du développement de NFL-101 dans une approche de médecine personnalisée, qui devra être confirmée prospectivement dans la prochaine étude clinique.

Qu'est-ce que la population cible porteuse du biomarqueur ?

La population cible correspond aux patients dont le taux d'IgG1 spécifiques anti-NFL-101 est inférieur à 200 ng/mL avant traitement. Dans CESTO2, 306 des 318 échantillons patients ont pu être analysés, et 57,2 % d'entre eux présentaient ce profil.

Ces patients présentent un profil immunologique plus réceptif à l'action de NFL-101. À l'inverse, les patients non porteurs du biomarqueur ont un profil immunologique moins réceptif. L'efficacité chez ces patients s'est avérée comparable à celle du placebo.

Que signifient IgG1 et IgG1 spécifiques ?

Les IgG1 sont une sous-classe d'anticorps associée aux réponses immunitaires acquises et à la mémoire immunologique. Les IgG1 spécifiques anti-NFL-101 reflètent la mémoire immunitaire développée au fil de l'exposition chronique au tabac.

Comme NFL-101 est composé d'extraits protéiques de feuille de tabac, ces anticorps témoignent de la

reconnaissance préalable de ces antigènes par le système immunitaire. Leur niveau basal renseigne ainsi sur l'état immunitaire préexistant du patient vis-à-vis des antigènes du tabac.

Que signifie le seuil IgG1 < 200 ng/mL ?

Le seuil de 200 ng/mL correspond à la concentration utilisée pour distinguer les patients porteurs du biomarqueur des patients non porteurs. "ng/mL" signifie nanogrammes par millilitre, une unité de concentration utilisée pour mesurer les quantités d'anticorps dans un échantillon biologique.

Les patients avec un taux bas d'IgG1 spécifiques conserveraient une réceptivité immunitaire permettant à NFL-101 d'agir pleinement. Les patients avec des taux plus élevés auraient, à l'inverse, une réponse immunitaire déjà installée ou plus tolérante, associée à une moindre réceptivité au traitement.

Comment interpréter les résultats pendant 4 semaines et pendant 12 mois ?

Lors de la rédaction du protocole, le nombre de patients à inclure a été calculé à partir d'hypothèses d'efficacité sur l'abstinence continue pendant 4 semaines. Cette abstinence pendant 4 semaines a été définie comme le critère principal de l'étude, c'est-à-dire le critère sur lequel la significativité statistique doit être démontrée pour considérer l'étude comme un succès. Les autres mesures d'abstinence continue, jusqu'à 12 mois, sont des critères secondaires destinés à documenter la persistance de l'effet du traitement. Le nombre de patients à inclure n'ayant pas été défini par rapport à ces critères, une significativité statistique n'y est pas attendue.

Pour les critères 4 semaines et 12 mois, en comparaison avec la population générale, l'efficacité sur la population cible est plus élevée et la différence avec le placebo est plus grande. En outre, pour le critère 4 semaines, la significativité statistique par rapport au placebo est atteinte avec les deux critères de validation, cotinine urinaire et CO exhalé.

L'absence de significativité statistique à 12 mois remet-elle en cause les résultats ?

Aucunement.

CESTO2 a été conçue pour démontrer une efficacité sur l'abstinence continue à 4 semaines, qui constituait le critère principal du protocole. L'abstinence continue à 12 mois correspond à un critère secondaire. Le nombre de patients, calculé pour le critère principal, n'était pas suffisant pour mettre en évidence une différence statistiquement significative à 12 mois, l'abstinence continue diminuant naturellement au fil du temps.

Pour le critère 12 mois, en comparaison avec la population générale, l'efficacité sur la population cible est plus élevée et la différence avec le placebo est plus grande. Au final une efficacité de 21,3% à 12 mois et un rapport d'efficacité par rapport au placebo de 2,4 sont d'excellents résultats qui démontrent l'intérêt de sélectionner cette population cible.

Pourquoi parle-t-on d'analyse post-hoc ?

On parle d'analyse post-hoc parce que le biomarqueur n'était pas prédéfini dans le protocole initial de CESTO2. Les IgG1 spécifiques ont été analysées dans le cadre de la compréhension du mécanisme d'action de NFL-101, puis le seuil de 200 ng/mL a été identifié à partir des données de l'étude.

Cette situation ne rend pas l'analyse inutile. Elle signifie simplement que le biomarqueur a été identifié dans une étape d'exploration et de compréhension biologique. Pour devenir un outil pleinement robuste dans le développement clinique, il devra être confirmé prospectivement dans une prochaine étude, avec un seuil et une utilisation définis à l'avance.

Que signifie la confirmation prospective du biomarqueur ?

La confirmation prospective consiste à tester le biomarqueur dans une nouvelle étude conçue dès le départ pour l'utiliser. Concrètement, le seuil d'IgG1 spécifiques et le statut de patient porteur du biomarqueur seraient définis avant l'inclusion et l'analyse des patients.

NFL Biosciences prévoit d'intégrer le statut de

patient porteur du biomarqueur comme critère d'inclusion dans le protocole de la prochaine étude clinique de NFL-101. Cette étape est importante car elle doit confirmer que la relation observée dans CESTO2 se retrouve dans une étude pré-spécifiée.

Le biomarqueur est-il déjà validé ?

Les quatre critères d'évaluation sont satisfaits dans les analyses disponibles : efficacité renforcée chez les patients porteurs du biomarqueur, réponse placebo comparable entre les sous-populations, effet limité chez les patients non porteurs et cohérence biologique avec le mécanisme d'action.

Pour autant, la validation réglementaire d'un biomarqueur nécessite une confirmation prospective. La formulation la plus précise est donc que le biomarqueur est soutenu par des données cohérentes et prometteuses dans CESTO2, et que sa confirmation prospective est prévue dans la prochaine étude clinique.

Pourquoi comparer NFL-101 à Champix si la comparaison est indirecte ?

Parce qu'à ce jour, la comparaison indirecte est le seul moyen d'apprécier le potentiel de NFL-101 par rapport aux traitements existants. NFL Biosciences présente la comparaison avec l'étude EAGLES comme une comparaison indirecte, à titre d'élément de positionnement. Elle ne constitue pas une étude comparative directe entre NFL-101 et Champix.

Cette comparaison permet néanmoins de situer les résultats observés avec NFL-101 par rapport aux traitements de référence publiés. NFL Biosciences souligne notamment la comparaison à 3 mois après la fin du traitement, période jugée plus pertinente dans le contexte de schémas d'administration très différents. Cette lecture doit rester prudente et ne se substitue pas à une étude comparative directe.

Quelle est la différence entre population générale et population cible ?

La population générale correspond à l'ensemble des patients sans sélection préalable par biomarqueur. La population cible correspond, elle, aux patients porteurs du biomarqueur, c'est-à-dire ceux dont le taux d'IgG1 spécifiques anti-NFL-101 est inférieur à 200 ng/mL avant traitement.

Dans CESTO2, l'efficacité de NFL-101 est plus élevée et la différence avec le placebo plus grande dans cette population cible que dans la population générale. Cette observation conduit NFL Biosciences à envisager un développement de NFL-101 selon une approche de médecine personnalisée.

NFL-101 est-il remplacé par NFL-102 ?

NFL-102 ne remplace pas NFL-101. Les deux candidats-médicaments sont développés en parallèle avec des positionnements différents : NFL-101 dans une approche de médecine personnalisée, centrée sur une population cible porteuse d'un biomarqueur ; NFL-102 dans la population générale de fumeurs, avec un mécanisme d'action élargi.

Les deux produits occupent des positionnements complémentaires et ont des mécanismes d'actions différents.

La priorité de développement pour le passage en phase 3 dépendra des résultats d'efficacité, des échanges réglementaires, des discussions avec les partenaires potentiels et, le cas échéant, de l'allocation des ressources.

Quelle est la différence entre NFL-101 et NFL-102 ?

NFL-101 est un extrait protéique de feuilles de tabac destiné à agir notamment sur des mécanismes immunologiques et neuro-inflammatoires. Son développement est désormais envisagé dans une population cible porteuse d'un biomarqueur prédictif d'efficacité.

NFL-102 contient les composés de NFL-101 ainsi que des composés additionnels issus des feuilles de tabac. Il vise un mécanisme d'action élargi, portant notamment sur des voies de signalisation impliquées dans les mécanismes profonds de l'addiction, et est développé pour la population générale de fumeurs.

Quel est le rôle de l'étude TONIC ?

TONIC est l'étude de phase 2 prévue pour évaluer NFL-102 dans la population générale de fumeurs. Elle vise à confirmer l'innocuité, évaluer l'efficacité et sélectionner la dose optimale de NFL-102.

L'étude devrait inclure 450 participants randomisés en double aveugle contre placebo, en France, dans une dizaine de centres cliniques. Le critère principal prévu est l'abstinence continue à 4 semaines, confirmée par cotinine urinaire, avec une dernière visite au jour 43. Une évaluation de la sécurité du produit sera faite par un comité indépendant après les 40 premiers patients.

Quand une phase 3 pourrait-elle démarrer ?

L'objectif est de mener au moins l'un des deux candidats en phase 3 d'ici 2027-2028. Pour NFL-101, la prochaine étape consiste à échanger avec les agences réglementaires sur le biomarqueur et le design clinique de la phase 3. Pour NFL-102, la priorité est la fabrication du lot clinique, la soumission de TONIC et l'obtention des résultats de cette étude.

Le démarrage effectif d'une phase 3 dépendra donc des retours réglementaires, des résultats de TONIC, du choix de priorisation entre les programmes et des conditions de financement ou de partenariat.

Comment les prochaines phases cliniques pourraient-elles être financées ?

NFL Biosciences privilégiera un financement des phases 3 avec des partenaires pharmaceutiques, sous forme d'accords de licence, de co-développement ou d'autres formats possibles.

Un financement autonome constituerait un scénario alternatif, qui nécessiterait de lever des ressources supplémentaires au moment de financer la phase 3.

Où en sont les discussions avec des partenaires industriels potentiels ?

La société est en discussion avec plusieurs partenaires potentiels, avec des formats possibles incluant des accords globaux ou des accords par zones géographiques. Ces discussions sont pour le moment confidentielles. Les résultats de NFL-101 avec le biomarqueur n'ont pas encore été présentés.

Il n'y a aucun calendrier ferme de conclusion d'un partenariat. Le moment et les conditions d'un éventuel accord devront être appréciés au regard de l'intérêt de la Société et des actionnaires.

Quel est le rôle de l'hôpital McLean ?

Le rôle de l'hôpital McLean est double : d'une part, McLean conduit des travaux complémentaires sur le mécanisme d'action et d'autre part, le Pr Scott Lukas joue un rôle de leader d'opinion scientifique, notamment pour la valorisation des résultats, les publications et les présentations en congrès.

Que change la demande de brevet sur le biomarqueur ?

La demande de brevet vise à protéger l'utilisation du biomarqueur prédictif associé à NFL-101, en particulier l'usage des IgG1 spécifiques pour identifier une population de patients plus susceptible de répondre au traitement. Elle couvre également la perspective de développement d'un test permettant d'identifier les patients porteurs du biomarqueur.

Cette demande de brevet renforce la propriété intellectuelle de NFL Biosciences autour de la franchise tabac. La Société détient désormais cinq familles de brevets dans le sevrage tabagique à partir d'extraits de tabac.

Comment le test biomarqueur pourrait-il fonctionner en pratique ?

Le parcours repose sur une prise de sang réalisée avant le traitement. Le médecin prescrirait un dosage des IgG1 spécifiques anti-NFL-101. Si le résultat est inférieur à 200 ng/mL, le patient serait considéré comme porteur du biomarqueur et potentiellement éligible à NFL-101.

Ce type de test pourrait être réalisé en laboratoire de ville ou hospitalier. Le traitement par NFL-101 repose sur deux injections sous-cutanées espacées d'une semaine, à J1 et J8. Ce parcours reste lié au développement clinique et devra être confirmé dans le cadre des prochaines étapes réglementaires.

Quels sont les principaux points à confirmer ?

Les résultats présentés renforcent la stratégie de développement de NFL-101 et fournissent des bases solides pour la préparation de la phase 3. Les discussions avec les agences réglementaires porteront notamment sur la validation prospective du biomarqueur, ainsi que sur la population d'inclusion et le dimensionnement de l'étude.

D'autres éléments restent également à préciser : la trajectoire de développement relative entre NFL-101 et NFL-102 qui dépendra des résultats de l'étude TONIC, les conditions de financement des phases 3 liées à la conclusion éventuelle d'accords avec des partenaires industriels. Ces éléments ne sont pas des faiblesses à masquer ; ils correspondent aux prochaines étapes normales d'un développement clinique biotech.

CARNET DE L'ACTIONNAIRE

NOS OPTIONS DE FINANCEMENT

Notre priorité reste de **financer le développement de NFL-101 et NFL-102 tout en limitant la dilution des actionnaires.**

Depuis 2025, NFL Biosciences a renforcé sa visibilité financière grâce à plusieurs financements : **3,0 M€ levés en mai 2025, 1,2 M€ de financements non dilutifs obtenus en juillet 2025**, puis, en 2026, un **prêt Bpifrance de 500 k€** et un **financement obligataire de 2,6 M€**. La trésorerie ressort ainsi à **3,9 M€ au 15 avril 2026**, assurant une visibilité jusqu'au **3^{ème} trimestre 2027**.

Nous privilégions toujours les **financements non dilutifs** lorsqu'ils sont accessibles. En parallèle, les **accords de licence ou partenariats industriels** restent une option stratégique pour financer les

prochaines phases cliniques, notamment les phases 3, tout en réduisant le recours aux augmentations de capital.

Enfin, l'optimisation de notre stratégie clinique, avec **NFL-101 ciblé sur une sous-population plus répondeuse** et **NFL-102 destiné à la population générale**, pourrait permettre de réduire les coûts des études confirmatoires et d'améliorer les conditions de financement du développement.

Notre objectif est clair : **trouver le meilleur équilibre entre financements non dilutifs, partenariats et éventuels financements de marché, afin de maximiser la création de valeur pour les actionnaires.**

INFORMATIONS BOURSIÈRES



Code ISIN : **FR0014003XT0**

Mnémonique : **ALNFL**

AGENDA FINANCIER 2026

- Assemblée Générale : 17 juin
- Résultats semestriels : 27 octobre

Chers actionnaires, exprimez votre vote pour l'Assemblée Générale du 17 juin 2026

NOS RÉSEAUX SOCIAUX



CONTACTS

NEWCAP

Relations Investisseurs / Relations Médias
Mathilde Bohin / Jérémy Digel
Tél. : 01 44 71 94 94
E-mail : nfl@newcap.eu

NFL BIOSCIENCES

Bruno Lafont
Tél. : 04 11 93 76 67
E-mail : info@nflbiosciences.com