

NFL BIOSCIENCES : ACTIVITÉS & RÉSULTATS DU 1^{ER} SEMESTRE 2023

Résultats prometteurs de l'étude exploratoire de Phase 2a PRECESTO : analyse détaillée

Étude clinique CESTO II (phase 2b, en cours) du candidat médicament NFL-101 pour le sevrage tabagique : communication des résultats en juillet 2024

Co-développement de NFL-301, candidat médicament pour réduire la consommation d'alcool. Nouvelle formulation développée et dépôt d'une demande de brevet

Levée de fonds de 3 M€ en janvier 2023 et financement non dilutif jusqu'à 1,9 M€ en février 2023 (Bpifrance, Plan France Relance 2030)

Trésorerie au 30 septembre 2023 de 3,6 M€. Horizon de trésorerie désormais sécurisée jusqu'à la fin 2024

NFL BIOSCIENCES (Euronext Growth Paris – FR0014003XT0 – ALNFL), société biopharmaceutique qui développe des médicaments botaniques pour le traitement des dépendances et addictions, présente ses résultats du 1^{er} semestre 2023 arrêtés par le Conseil d'administration du 5 octobre 2023. À cette occasion, NFL Biosciences revient sur ses avancées récentes, en particulier les résultats prometteurs de l'étude exploratoire PRECESTO et confirme que la stratégie de communication des résultats de CESTO II va permettre une prise en compte totale de l'étude qui restera en double aveugle jusqu'à 12 mois de suivi, pour des résultats de cette étude de Phase 2b attendus en juillet 2024.

12 octobre 2023 à 14h30 • Webinaire à destination des actionnaires et des investisseurs • Bourse Direct
NFL Biosciences reviendra notamment sur les résultats prometteurs de l'étude exploratoire de Phase 2a PRECESTO qui met en évidence un effet cliniquement pertinent de NFL-101 sur la réduction de la satisfaction procurée par les cigarettes, et sur la stratégie de développement et les enjeux de CESTO II, son étude clinique de phase 2b pour évaluer l'efficacité de NFL-101, en cours sur 318 fumeurs dans 8 centres d'investigation clinique. Les dirigeants de NFL Biosciences aborderont également le développement du candidat médicament NFL-301 pour réduire la consommation d'alcool. >> [Cliquez ici](#) pour vous inscrire¹.

Résultats prometteurs de l'étude clinique PRECESTO

PRECESTO est la seconde étude après CESTO qui met en évidence l'effet de NFL-101 sur la réduction de la satisfaction procurée par les cigarettes. L'effet cliniquement pertinent est en outre plus durable qu'attendu.

Ces résultats confirment l'intérêt thérapeutique de NFL-101 seul ou en association avec les substituts nicotiniques qui réduisent les symptômes de manque. Ils corroborent les résultats de la demande de brevet déposée aux États-Unis en octobre 2022, augmentant ainsi la probabilité de délivrance d'un brevet qui offrirait alors une protection au moins jusqu'en 2042.

Les informations présentées en annexe détaillent les résultats.

Optimisation de la stratégie de communication de l'étude clinique CESTO II

Rappel : qu'est-ce que l'étude CESTO II

CESTO II est une étude clinique de phase 2b, multicentrique, randomisée en double aveugle contre placebo. L'essai est conduit comme suit :

- 3 bras (deux bras dose et un bras placebo) ;

¹ ou recopiez cette adresse internet dans votre navigateur : <https://www.boursedirect.fr/fr/formations#webinaires>

- 318 fumeurs, âgés de 18 ans et plus ;
- 12 mois de suivi (CESTO2, NCT04571216) ;
- Les sujets reçoivent deux injections sous-cutanées initiales à une semaine d'intervalle. Des injections supplémentaires de rappel sont possibles à 3 et 6 mois pour les sujets non abstinents à ces dates.

Les principaux objectifs de cette étude sont de sélectionner la meilleure dose et d'évaluer l'efficacité de NFL-101 par rapport au placebo. Le critère principal est l'abstinence continue pendant 4 semaines et le critère secondaire clé est l'abstinence continue pendant 6 mois, mesurées à partir de 15 jours après la première administration et confirmées par la mesure du CO exhalé. D'autres critères secondaires sont aussi étudiés et notamment l'abstinence continue pendant 3 mois, 9 mois et 12 mois, l'abstinence continue en fin de traitement pendant 3 mois et 6 mois, ainsi que l'abstinence continue pendant les 3 derniers mois de l'étude. De nombreux critères exploratoires seront ensuite analysés.

Le recrutement des sujets a démarré en janvier 2022, mobilisant progressivement un total de 8 Centres d'Investigation Clinique (CIC) de Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) (Bordeaux, Clermont-Ferrand, Dijon, Lorient, Marseille, Montpellier, Poitiers et Rennes) ainsi que l'institut de recherche Eurofins-Optimed (Grenoble). La dernière et 318^{ème} randomisation a été effectuée début mai 2023.

Analyse des données et stratégie de communication des résultats

Une analyse des résultats avait été annoncée après atteinte des 6 mois de suivi du 318^{ème} sujet. Dans cette stratégie de communication, l'analyse des taux d'abstinence continue en exploitant les données des 6 premiers mois de suivi impliquait une levée d'aveugle. Celle-ci limitait l'exploitation des données collectées entre les 6^{ème} et 12^{ème} mois qui seraient considérées comme des données en ouvert. Maintenir l'aveugle pendant les 12 mois de suivi prévus permettrait une exploitation maximale de toutes les données collectées pendant l'étude CESTO II.

L'observation d'un effet plus durable qu'anticipé lors de l'étude PRECESTO pousse à adopter une certaine prudence quant à une lecture anticipée des résultats conduisant à une levée d'aveugle avant le terme des 12 mois de suivi prévu. Si une réaction immunitaire est induite par l'administration de NFL-101, celle-ci pourrait conduire en plus d'un effet immédiat qui favoriserait la réussite d'une tentative d'arrêt, à un effet plus long terme de prévention ou de gestion des rechutes par exemple.

L'étude CESTO II comprend en outre une hiérarchie dans les critères d'analyse, il y a un critère principal, puis un critère secondaire clé, 6 critères secondaires et de nombreux critères exploratoires. Chacun des critères secondaires a une grande pertinence clinique. Maintenir l'aveugle pendant les 12 mois de suivi permettra ensuite d'exploiter pleinement les résultats obtenus sur ces critères secondaires.

Pour ces trois raisons et parce que l'étude CESTO II a concentré la majeure partie des ressources de la Société pour un total d'environ 8 M€, la décision a été prise d'exploiter au maximum les données générées. Cela passe par un maintien de l'aveugle jusqu'à la fin de la période d'observation prévue.

Le calendrier prévisionnel est le suivant :

- Dernière visite du dernier sujet inclus : début mai 2024
- Fin des audits des centres et de la revue des données collectées : fin juin 2024
- Levée de l'aveugle et transfert des données pour l'analyse statistique : mi-juillet 2024
- Communication des résultats sur le critère principal, le critère secondaire clé et les critères secondaires : fin juillet 2024

Il est important de rappeler que la Société est maintenue en condition d'aveugle au même titre que les sujets, les centres cliniques et la CRO Eurofins Optimed.

Collaboration avec le CEA pour une étude du mécanisme d'action de NFL-101

En février 2023, NFL Biosciences a mis en œuvre un partenariat avec le Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives (CEA), sur la recherche du mécanisme d'action de son candidat médicament NFL-101.

L'étude est conduite par l'équipe Neuroi-magerie Pharmacologique du CEA Paris-Saclay. Elle consiste à suivre, par imagerie tomographique par émission de positons (TEP), les modifications de la fonction cérébrale associées au développement de la dépendance au tabac chez la souris afin de mettre en évidence les effets centraux du traitement par NFL-101.

Les résultats sont attendus avant la fin du 1^{er} trimestre 2024.

Co-développement de NFL-301, candidat médicament pour réduire la consommation d'alcool

Dans le cadre de l'accord de co-développement mis en place début 2022, NFL Biosciences et son partenaire industriel Athena Pharmaceutiques ont développé une forme à libération prolongée d'extrait de la plante de kudzu se présentant sous la forme de microgranules, le NFL-301. L'ambition de NFL Biosciences est de développer le premier médicament par voie orale à base d'extraits de kudzu destiné à lutter contre la consommation excessive d'alcool.

NFL prépare un pre-IND aux États-Unis qui devrait être déposé avant la fin du 4^{ème} trimestre 2023 afin d'obtenir une validation par la FDA du procédé de fabrication, de la qualité du produit et de la stratégie de développement jusqu'à l'AMM.

Il n'est pas prévu d'engager de dépenses conséquentes sur le développement de NFL-301 dans les 9 prochains mois. L'essentiel du travail est actuellement réglementaire et consultatif.

Extension de la propriété intellectuelle

NFL Biosciences a poursuivi sa stratégie de gestion et de protection des connaissances sur NFL-101 et NFL-301.

Demande de brevet pour NFL-301 : une demande de brevet a été déposée aux États-Unis pour la formulation du NFL-301 avec une volonté d'extension au niveau mondial. Cette première demande de brevet pour NFL-301 vise à protéger des formulations à libération prolongée d'extraits de kudzu, une plante issue de la médecine traditionnelle chinoise, ainsi que leurs utilisations dans le traitement de la réduction de la consommation d'alcool.

Accord de délivrance sur NFL-101 : NFL Biosciences dispose de trois familles de brevets lui conférant une large protection internationale de son candidat médicament NFL-101, incluant l'Europe, les États-Unis, la Chine et le Japon.

Stratégie de partenariats

Au-delà des études en cours (CESTO-II et la collaboration avec le CEA-Saclay), NFL BIOSCIENCES privilégiera la poursuite du développement du NFL-101 en partenariat avec des sociétés pharmaceutiques ayant un intérêt dans le domaine de l'addiction. Dans le cadre de la marche normale des affaires, la Société a déjà eu des discussions avec plusieurs sociétés pharmaceutiques internationales. Compte tenu des résultats positifs de PRECESTO, ces discussions pourraient s'accélérer.

En ce qui concerne le partenariat avec THEMIS PHARMACEUTICALS en Inde, la stratégie de développement dans ce pays est également en cours de réévaluation après les résultats de l'essai clinique PRECESTO.

NFL Biosciences a été invitée à participer à deux conférences commerciales majeures dans les mois à venir, où les discussions avec les sociétés pharmaceutiques et les investisseurs institutionnels se poursuivront :

- Conférence annuelle Jefferies Healthcare (Londres, 14-16 novembre 2023)
- Conférence annuelle JP Morgan Healthcare (San Francisco, 8-11 janvier 2024)

Mise en place début 2023 de sources de financements diversifiées : besoins de trésorerie couverts jusqu'au 4^{ème} trimestre 2024

Début 2023, NFL Biosciences a mené à bien sa stratégie de financement en sollicitant différents dispositifs de subventions et d'avances, et les marchés financiers. Au total 4,2 M€ ont été perçus dans le courant du 1^{er} trimestre 2023 et 0,7 M€ restent à percevoir d'ici à la production des constats de fin des études, soit un total sécurisé de 4,9 M€ (3 M€ par augmentation de capital et 1,9 M€ en avances remboursables ou subvention). NFL Biosciences a ainsi sécurisé le financement de l'avancement de ses projets prioritaires et dispose d'un horizon de trésorerie qui s'étend désormais jusqu'au 4^{ème} trimestre 2024.

NFL Biosciences continuera de s'appuyer sur une organisation aux coûts fixes limités. Au-delà, NFL Biosciences aura besoin de financements complémentaires qui pourront venir, indépendamment ou concomitamment (1) d'augmentations de capital (2) de financements non dilutifs, et (3) de partenariat avec des sociétés pharmaceutiques.

Évolution de la gouvernance

Le 27 février 2023, le Conseil d'administration a nommé le Docteur Ignacio FAUS, Directeur Général de la Société, en qualité de Président du Conseil d'administration pour une durée n'excédant pas celle de son mandat d'administrateur, c'est-à-dire à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023, qui se tiendrait en 2024.

Le 27 juin 2023, les actionnaires ont approuvé la nomination de Madame Dominique COTE en qualité d'administratrice indépendante de la Société. Son mandat d'une durée de 3 ans arrivera à échéance à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2025, qui se tiendrait en 2026.

Résultats du 1^{er} semestre 2023

Les comptes du 1^{er} semestre 2023 (1^{er} janvier 2023 – 30 juin 2023), établis conformément aux normes comptables françaises, ont été arrêtés par le Conseil d'administration lors de sa réunion du 5 octobre 2023. Ils ont fait l'objet d'une revue limitée des commissaires aux comptes et le rapport financier semestriel sera mis à disposition du public le 6 octobre 2023 après bourse.

Comptes sociaux en euros	30 juin 2023 (6 mois)	30 juin 2022 (6 mois)	31 décembre 2022 (12 mois)
Chiffre d'affaires net	-	-	-
Total des produits d'exploitation	94 777	5	22
Résultat d'exploitation	(2 382 387)	(1 300 816)	(3 083 170)
Résultat financier	71 388	107 829	182 831
Résultat exceptionnel	-	-	39 025
Impôt sur les bénéfices	(200 349)	(121 632)	(417 829)
Résultat net comptable	(2 110 650)	(1 071 354)	(2 443 484)
Capitaux propres	1 907 772	2 216 127	843 996
Immobilisations incorporelles (brevets)	122 785	139 577	135 784
Dettes	2 461 532	736 661	1 478 510
- dont dettes financières	72 727	85 007	83 256
- dont dettes d'exploitation	2 283 580	651 654	1 395 254
- dont produits constatés d'avance	105 225		
Disponibilités	3 359 459	2 044 267	1 053 581
Total du bilan	5 578 281	3 043 765	2 395 484

NFL Biosciences a enregistré au 1^{er} semestre 2023 des produits d'exploitation de 94 K€. Le montant correspond à une quote-part de la subvention d'exploitation octroyée par Bpifrance (montant total 200 K€). Toujours en phase d'essais cliniques, NFL Biosciences n'a pas réalisé de chiffre d'affaires au cours des deux exercices écoulés.

En liaison avec les ressources allouées à l'avancement des programmes présentés ci-avant, et au fonctionnement de la Société, le résultat d'exploitation s'établit à (2,4) M€ au 1^{er} semestre 2023, contre (1,3) M€ à la même période en 2022. Les salaires et charges sociales sont de 307 K€ pour 4 personnes au 30 juin 2023, contre 254 K€ en pour 3 personnes au 30 juin 2022.

Au 1^{er} semestre 2023, NFL Biosciences a évalué un Crédit d'Impôt recherche (CIR) de 203 K€, contre 101 K€ au 1^{er} semestre 2022, une évolution qui traduit la montée en puissance de ses programmes de recherche. Sur la période, NFL Biosciences a perçu un préfinancement de 161 K€ du CIR déclaré en 2022 qui s'élevait au total à 397 K€.

Le résultat financier du 1^{er} semestre 2023, à 71 K€, contre 108 K€ un an plus tôt, est lié à la rémunération issue des placements des excédents de trésorerie pour 32 K€ et à la reprise de dépréciation du contrat de liquidité pour 39 K€. En conséquence, NFL Biosciences génère un résultat net de (2,1) M€ sur la période, contre (1,1) M€ au 30 juin 2022.

Au 30 juin 2023, le montant des capitaux propres de la Société s'élevait à 1,9 M€ et la trésorerie disponible à 3,4 M€. Les liquidités sont issues de l'augmentation de capital réalisée fin janvier 2023 (3,0 M€), des avances octroyées par Bpifrance pour les études cliniques de NFL-101 et de NFL-301 (1,1 M€).

Au 3^e trimestre 2023, la Société a perçu le produit de l'exercice de BSA et BSPCE de fin juin et juillet 2023 pour un montant total de 550 K€, ainsi que le 1^{er} versement de la subvention pour l'étude PRECESTO pour 140 K€.

Perspectives 2023

Le Dr Ignacio Faus, Président Directeur-général de NFL Biosciences a déclaré : « *Nous sommes très satisfaits des progrès réalisés au cours de ces derniers mois. Nous avons exécuté l'essai clinique de phase 2a PRECESTO en respectant le budget et les délais. Les résultats obtenus dans PRECESTO, qui ont été présentés en détail dans ce communiqué de presse, sont très prometteurs. PRECESTO est le premier essai clinique contrôlé par placebo pour le NFL-101. Nous avons montré que le NFL-101 a un effet supérieur au placebo dans la réduction de la satisfaction liée au tabagisme. En ce qui concerne CESTO II, nous avons également l'intention de réaliser cet essai clinique en respectant le budget et le calendrier. À la lecture des résultats de PRECESTO, le conseil d'administration a décidé de modifier le calendrier de communication des résultats de CESTO-II, afin de maximiser le potentiel de l'étude.*

En ce qui concerne le NFL-301, notre produit pour la réduction de la consommation d'alcool, nous avons progressé dans la mise au point d'une nouvelle formulation du produit. Au cours des prochains mois, la poursuite du développement va continuer.

Comme nous l'avons déjà mentionné, NFL Biosciences dispose d'une gestion des coûts fixes très rigoureuse. Nous utilisons les fonds qui nous sont alloués avec le plus grand soin et les consacrons principalement au financement des études scientifiques. Grâce à cela, l'horizon de trésorerie de l'entreprise peut être étendu à la fin de l'année 2024.

Compte tenu de notre petite taille, nous allons donner la priorité à la recherche de partenariats pour le développement du NFL-101 au-delà des études en cours. Des discussions ont été entamées avec de grandes sociétés pharmaceutiques américaines et européennes et, à la lumière des résultats positifs de PRECESTO, elles pourraient maintenant être accélérées. »

Prochain rendez-vous financier : Webinaire à destination des actionnaires et investisseurs : le 12 octobre à 14h30. Cliquez sur [ce lien](#) ou rendez-vous sur : <https://www.boursedirect.fr/fr/formations#webinaires> pour vous inscrire (vous n'avez pas besoin d'être client Bourse Direct pour participer).

À propos de NFL Biosciences

NFL Biosciences est une société biopharmaceutique basée dans la région de Montpellier qui développe des candidats médicaments botaniques pour le traitement des addictions. NFL Biosciences a pour ambition d'apporter de nouvelles solutions thérapeutiques, naturelles, plus sûres et plus efficaces à l'ensemble de la population mondiale, sans oublier les pays à niveaux de revenus faibles ou moyens. Son produit le plus avancé, baptisé NFL-101, est un extrait de feuilles de tabac standardisé et dépourvu de nicotine, protégé par deux familles de brevets. NFL Biosciences entend proposer aux fumeurs qui souhaitent arrêter une alternative naturelle, sûre, d'administration simplifiée et personnalisée. NFL Biosciences développe aussi NFL-301, un candidat médicament naturel pour la réduction de la consommation d'alcool et a un projet de développement de médicament pour le traitement des troubles de l'usage du cannabis.

Les actions NFL Biosciences sont cotées sur Euronext Growth Paris (FR0014003XT0 – ALNFL). La société est qualifiée « Entreprise Innovante » éligible à l'investissement des FCPI. Plus d'information sur www.nflbiosciences.com

Contacts

Bruno Lafont – info@nflbiosciences.com - 04 11 93 76 67

Agence Calyptus – nflbio@calyptus.net - 01 53 65 68 68

ANNEXE : Résultats détaillés de l'étude exploratoire de Phase 2a PRECESTO

Rappel : qu'est-ce que PRECESTO

PRECESTO est une étude exploratoire de Phase 2a, monocentrique, contre placebo, en cross-over sur deux périodes de 28 jours chacune, randomisée, en double aveugle, incluant 34 fumeurs ne souhaitant pas arrêter de fumer et ayant une forte satisfaction à fumer. Chaque sujet est son propre contrôle et reçoit aléatoirement et alternativement soit NFL-101, soit le placebo, au début de chacune des deux périodes. À la fin de l'étude, tous les sujets ont reçu une administration de NFL-101 et une administration de placebo. Pour chaque sujet, l'ordre dans lequel NFL-101 et le placebo ont été administrés était tenu secret. Pour chaque période, les sujets ont reçu les traitements au jour 1 (J1) puis répondu en toute autonomie au questionnaire modifié d'évaluation de la cigarette (mCEQ) aux jours 4 (J4), 7 (J7), 14 (J14), 21 (J21) et 28 (J28).

L'objectif de PRECESTO, tel que mentionné dans le protocole, consiste à « évaluer l'efficacité de NFL-101 à réduire le renforcement positif des cigarettes tel que mesuré par la sous-échelle évaluant la satisfaction procurée par la cigarette (questions 1, 2 et 12) du questionnaire mCEQ par rapport à un placebo. ». Le critère principal découlant de cet objectif a été choisi comme étant « la sous-échelle « Satisfaction procurée par la cigarette » (items 1, 2, et 12) du mCEQ mesurée à J4 ».

mCEQ, un questionnaire international de référence pour mesurer les effets du tabagisme

Le mCEQ est un questionnaire international complété en autonomie. Les sujets de l'étude, des fumeurs ayant une forte satisfaction à fumer et ne souhaitant pas arrêter de fumer, répondent à 12 questions en indiquant le chiffre qui correspond le mieux à ce qu'ils ressentent lorsqu'ils fument (1-pas du tout, 2-très peu, 3-un peu, 4-modérément, 5-beaucoup, 6-énormément, 7-extrêmement). Les questions sont :

1. Fumer était-il satisfaisant ?
2. Les cigarettes avaient-elles bon goût ?
3. Aimiez-vous les sensations dans votre gorge et votre poitrine ?
4. Le fait de fumer vous calmait-il ?
5. Vous sentiez-vous plus alerte lorsque vous fumiez ?
6. Vous sentiez-vous moins irritable lorsque vous fumiez ?
7. La cigarette vous aidait-elle à vous concentrer ?
8. Aviez-vous moins faim lorsque vous fumiez ?
9. Aviez-vous des vertiges lorsque vous fumiez ?
10. Aviez-vous des nausées lorsque vous fumiez ?
11. La cigarette soulageait-elle immédiatement votre envie de fumer ?
12. Preniez-vous du plaisir à fumer ?

Le questionnaire utilise trois sous-échelles multi-items et deux items uniques : « Satisfaction procurée par la cigarette » (items 1, 2 et 12) ; « Récompense psychologique » (items 4 à 8) ; « Aversion » (items 9 et 10) ; « Sensations agréables dans les voies respiratoires » (item 3) ; et « Réduction de l'envie de fumer » (item 11). Les scores de chaque sous-échelle sont calculés comme la moyenne des réponses aux items individuels ou de l'item unique. Chaque score peut donc varier de 1 à 7. Plus le score est élevé, plus l'intensité est grande sur cette échelle.

Les sujets participant à l'étude PRECESTO remplissaient ce questionnaire eux-mêmes à distance à l'aide de leur ordinateur. Ils devaient se référer à la cigarette qu'ils avaient fumée la veille après le dîner, afin de standardiser autant que possible l'évolution des perceptions au cours du temps par sujet.

Rationnel de mise en œuvre de l'étude PRECESTO

L'étude PRECESTO permet de mieux comprendre l'activité du produit NFL-101 et tout particulièrement son efficacité sur la réduction de la satisfaction procurée par les cigarettes.

Dans la lutte contre la consommation de tabac, réduire la satisfaction procurée par les cigarettes est fondamental : pour parvenir à arrêter de fumer, il faut lutter contre la satisfaction procurée par les cigarettes et le manque de nicotine. Pour le manque, il y a les substituts nicotiques, pour la satisfaction, il n'existe pas de médicament efficace et sans effet secondaire.

L'étude est importante dans le plan de développement de NFL BIOSCIENCES pour 3 raisons :

1. La confirmation des observations faites lors de l'étude de phase 1 CESTO était attendue, mais cette fois avec des calculs statistiques et en comparaison à un placebo. Ces observations décrivaient une baisse de la satisfaction des cigarettes suite à l'administration de NFL-101.
2. En incluant également l'étude CESTO II, cela portera à trois le nombre d'études cliniques contrôlées mesurant les effets de NFL-101. Plus NFL Biosciences conduit d'études corroborant l'efficacité du produit, plus cela pourrait renforcer son attrait pour des laboratoires susceptibles d'acquiescer des licences.
3. Les résultats de PRECESTO étaient attendus pour renforcer la demande de brevet déposée aux États-Unis en octobre 2022, qui comme mentionné dans le communiqué de presse du 2 novembre 2022 avait été déposée « avant le lancement d'études cliniques dédiées ». En cas de délivrance de brevet, la protection serait assurée au moins jusqu'en 2042. Cette demande couvre l'administration de NFL-101 à tout fumeur et notamment à ceux qui n'entreprennent pas une démarche d'arrêt ou à ceux qui entameront une démarche d'arrêt éventuellement en combinaison avec une autre méthode de sevrage tabagique comme les traitements par substitution nicotinique.

Résultats de l'étude clinique exploratoire de phase 2a PRECESTO

Il a été préalablement vérifié que l'analyse statistique pouvait être conduite sur l'ensemble des sujets et pour les 2 séquences conjointement. Les données sont traitées par le calcul de la moyenne des moindres carrés en tenant compte du design de l'étude en cross-over et conformément au protocole de PRECESTO.

La satisfaction procurée par les cigarettes est la moyenne des réponses aux questions 1, 2 et 12 du questionnaire. À l'inclusion, le score moyen de satisfaction procuré par les cigarettes était de 6,12 (écart type 0,77).

Les résultats de PRECESTO sont les suivants :

- **Sur la réduction de la satisfaction des cigarettes générée par NFL-101 :** D'après les observations de l'étude clinique de phase 1 CESTO, un effet rapide avec un maximum à J4 puis une dissipation sur 10 jours étaient attendus. L'effet observé dans le cadre de PRECESTO est différent (Figure 1), il y a un effet en J4 (réduction moyenne -0,810 ; intervalle de confiance (-1,139 ; -0,481)) et celui-ci est ensuite croissant relativement linéairement jusqu'à la dernière mesure en J28 (réduction moyenne -1,261 ; intervalle de confiance (-1,590 ; -0,932)). La satisfaction moyenne procurée par les cigarettes et qui à l'inclusion était comprise entre énormément et extrêmement est passée en J28 à entre modérément et beaucoup, ce qui représente une diminution cliniquement pertinente.
- **Sur l'effet de NFL-101 par rapport au placebo et concernant la réduction de la satisfaction procurée par les cigarettes :** L'effet placebo est important, mais toujours inférieur à celui de NFL-101 tout au long de l'observation (Figure 1 ci-dessous). Il croît moins rapidement à partir de J7 puis décroît à partir de J21 jusqu'en J28 (réduction moyenne -0,947 ; intervalle de confiance (-1,277 ; -0,618)). Concernant la différence d'effet entre NFL-101 et le placebo (Figure 2), celle-ci n'atteint pas la significativité en J4 ($> 0,05$), les p-values exploratoires sont de 0,0003 (différence moyenne -0,188 ; intervalle de confiance (-0,289 ; -0,087)) sur l'intervalle de suivi complet de J4 à J28 et de 0,007 (différence moyenne -0,314 ; intervalle de confiance (-0,540 ; -0,088)) en J28.
- Sur l'effet particulier sur les autres sous-échelles et items du mCEQ en critères secondaires : Il n'y a pas eu de calcul de p-values exploratoires pour ces critères. Les limites de l'étude détaillées plus bas peuvent apporter une explication notamment pour le critère lié à l'envie de fumer.

Smoking Satisfaction

Least Square Mean change from screening (pool of periods 1 and 2) with 95% CI from MMRM

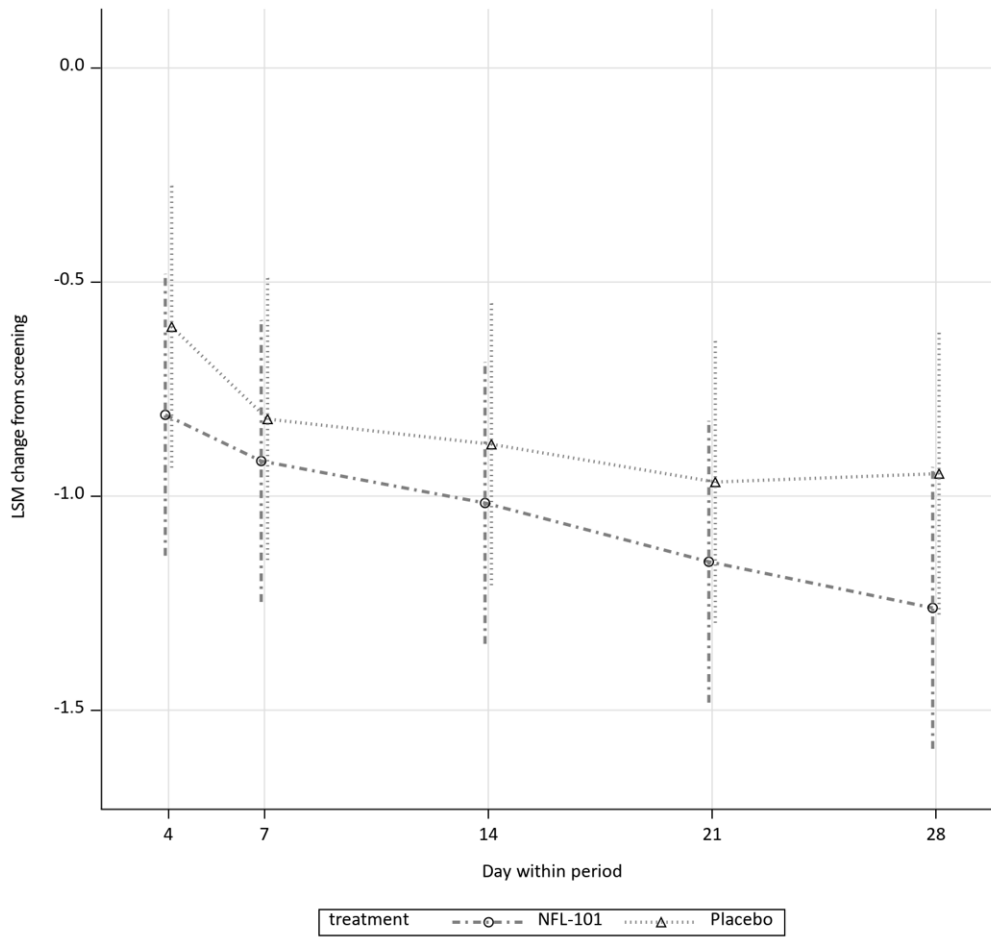


Figure 1 – Réduction de la satisfaction procurée par les cigarettes par NFL-101 et le placebo

Smoking Satisfaction

Placebo corrected Least Square Mean change from screening (pool of periods 1 and 2) with 95% CI and exploratory p-values from MMRM including the period, the sequence, all the visits, and, as covariates, the sex and the value at screening.

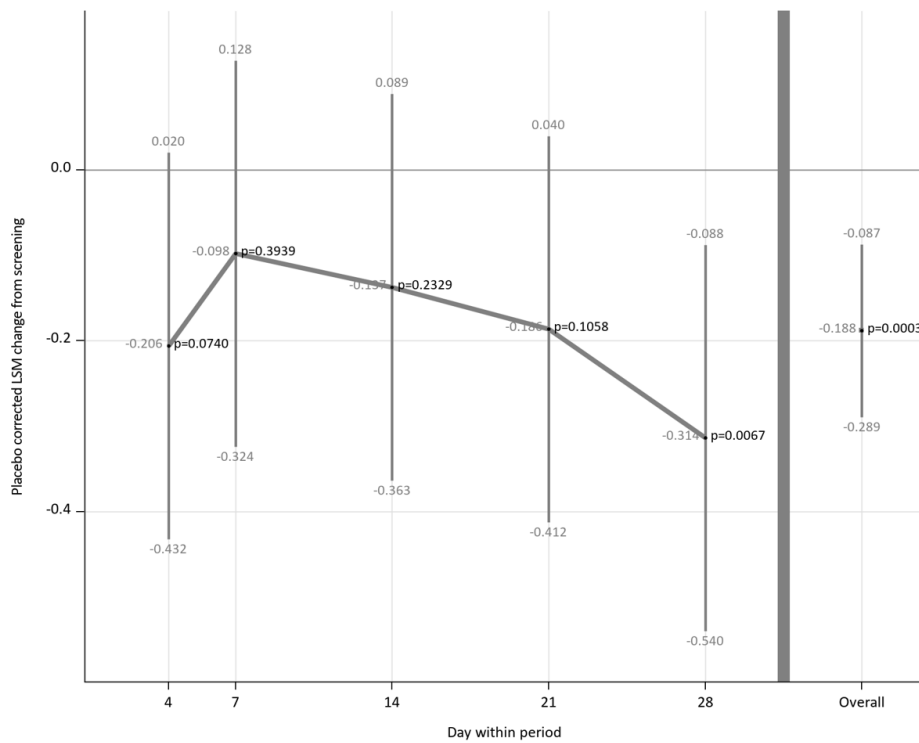


Figure 2 : Différence entre la réduction de la satisfaction procurée par les cigarettes par NFL-101 et le placebo, incluant les p-values exploratoires

Précisions sur les p-values :

Dans le cas des p-values de 0,0003 et 0,007, cela signifie que, s'il n'y avait pas de véritables effet ou différence dans les données, il y aurait seulement 0,03% et 0,7% de chance d'obtenir des données aussi différentes que celles observées.

Le calcul des p-values exploratoires réalisées dans une analyse post hoc a été limité à l'objectif principal de l'étude. Cette approche permet de réduire les risques d'obtenir des p-values basses par le fait du hasard, ce qui peut être le cas lorsque des p-values sont calculées sur de nombreux critères voire en croisant les critères entre eux. Ces calculs permettent de s'adapter à l'observation d'un effet plus durable qu'attendu tout en respectant l'esprit du protocole et de son objectif principal.

Limites de l'étude PRECESTO

Dans l'étude PRECESTO, le mCEQ a été complété par des fumeurs ne voulant pas arrêter de fumer et qui fumaient *ad libitum* (« à volonté »). Il est reconnu que réduire sa consommation de cigarettes ou arrêter de fumer génère des effets notables sur les perceptions et les réponses comportementales associées à la consommation de cigarettes. Le design en cross-over ne permettait pas d'inclure des sujets qui allaient réduire leur consommation ou effectuer des tentatives d'arrêt, car cela aurait entraîné un effet de type carry-over (persistance ou continuation d'effet) de la période 1 à la période 2 trop important. En outre, recruter des sujets voulant arrêter de fumer aurait fait courir le risque de perte d'information en cas d'arrêt, car le sujet qui arrête de fumer ne peut plus apprécier la satisfaction procurée par les cigarettes et donc répondre au questionnaire. En recrutant des fumeurs ne voulant pas arrêter de fumer, il était plus difficile de montrer un effet de NFL-101 sur certains critères comme l'envie de fumer, car celle-ci était régulièrement atténuée par les cigarettes fumées sans contrainte.

Comparaison des études PRECESTO et CESTO II

Les deux études cliniques sont de nature très différente.

	PRECESTO (terminée)	CESTO II (en cours)
Type d'étude	Exploratoire de phase 2a	Potentiellement confirmatoire de phase 2b
Objectif	Démontrer un effet sur la réduction de la satisfaction procurée par les cigarettes	Démontrer une efficacité sur l'arrêt tabagique
Critère de jugement	Réponses à des questions du mCEQ	Déclaration d'abstinence continue confirmée par mesure du CO exhalé
Sujets	Fumeurs ne voulant pas arrêter de fumer	Fumeurs voulant arrêter de fumer
Comportement	Fumer <i>ad libitum</i>	Faire une tentative d'arrêt
Design	Cross-over (2 périodes, 2 traitements : placebo, NFL-101)	Bras parallèles (placebo, NFL-101 dose 1, NFL-101 dose 2)
Nombre de sujets	34	318
Nombre d'administrations de NFL-101	1	De 2 à 4
Durée de suivi	2 périodes de 28 jours	12 mois

Il convient en outre de préciser qu'il n'existe aucune donnée clinique dans la littérature permettant de calculer une efficacité concernant l'arrêt tabagique basée sur l'abstinence continue à partir d'une réduction de la satisfaction procurée par les cigarettes.

Conclusion : une première étude clinique contre placebo aux résultats prometteurs

Cette étude exploratoire :

- montre qu'une unique administration de **NFL-101 réduit la satisfaction procurée par les cigarettes de façon cliniquement pertinente et avec un effet plus long que celui attendu**, ce qui confirme l'intérêt thérapeutique de NFL-101 administré seul ou en association avec les substituts nicotiques qui réduisent les symptômes de manque ;
- représente une seconde étude clinique après CESTO mettant en évidence **un effet sur la réduction de la satisfaction procurée par les cigarettes et cette fois contre placebo**, le niveau de preuve de l'effet de NFL-101 est renforcé ;
- corrobore les résultats cliniques déjà mentionnés dans la demande de brevet déposée aux États-Unis en octobre 2022 et **renforcent la solidité de la demande de brevet et la probabilité de délivrance** qui entraînerait alors une protection au moins jusqu'en 2042.
