

NFL BIOSCIENCES : VALIDATION DE L'EFFICACITÉ PAR DES ANALYSES ACTUALISÉES DE CESTO II EN SEVRAGE TABAGIQUE. RÉDUCTION SIGNIFICATIVE DU CRAVING. FORT POTENTIEL COMMERCIAL CONFIRMÉ.

NFL BIOSCIENCES (Euronext Growth Paris – FR0014003XT0 – ALNFL), société biopharmaceutique développant des médicaments botaniques pour le traitement des dépendances et addictions, annonce aujourd'hui des résultats définitifs, actualisés, de son étude clinique de phase 2, CESTO II, de NFL-101 son candidat médicament pour le sevrage tabagique.

Bruno Lafont, Directeur Général Délégué et co-fondateur de NFL Biosciences commente : « L'obtention des résultats des dosages de cotinine urinaire a permis de confirmer les abstinences continues de façon parfaitement rigoureuse. La significativité statistique est atteinte pour l'abstinence continue confirmée pendant les 4 semaines qui correspondent au critère principal de l'étude. Ce résultat démontre l'efficacité de NFL-101 administré seul et indique que même sur un faible effectif, NFL-101 atteint le critère d'efficacité requis pour l'enregistrement par la FDA.

Des réductions significatives du craving, c'est-à-dire l'envie irrésistible de fumer, et plus particulièrement de la compulsion à fumer seraient à l'origine de cette efficacité. Le craving est la principale cause de rechute lors des tentatives d'arrêt et est peu atténué par les médicaments actuels de sevrage tabagique.

La capacité de NFL-101 à réduire le craving, combinée à une excellente tolérance, confirme un potentiel commercial supérieur à celui de Champix®, qui avait atteint plus d'un milliard de dollars de ventes annuelles. NFL-101 pourrait ainsi être proposé à tout fumeur souhaitant augmenter ses chances de réussite, qu'il utilise ou non d'autres traitements de sevrage tabagique simultanément. »

Résultats d'efficacité

Dans les résultats d'efficacité communiqués en juillet 2024, les abstinences continues avaient été confirmées par le CO exhalé. Le CO exhalé est une méthode simple et rapide, mais son manque de spécificité, sa demi-vie courte, et les interférences possibles en font un biomarqueur moins fiable que la cotinine. **Les dosages de cotinine urinaire par Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC) ont depuis été obtenus et ont permis une confirmation des abstinences continues parfaitement rigoureuse.**

Pour rappel, la période de mesure de l'abstinence continue pour **le critère principal est de 4 semaines**, de J15 à J43, et des critères secondaires mesurent les abstinences continues à partir de J15 et jusqu'à 12 mois. **L'abstinence continue pendant 4 semaines est significativement plus élevée avec NFL-101 qu'avec le placebo.**

	ÉTUDE CESTO II			
	Abstinences continues confirmées par la cotinine			
	NFL-101 Dose 1	Placebo	P-value	Amélioration relative
Pendant 4 semaines	24,1%	12,9%	0,038	87%
3 mois après la fin du traitement	18,5%	10,9%	0,121	70%
12 mois après la fin du traitement	13,0%	6,9%	0,147	88%

En Phase 3, cette période d'abstinence continue de 4 semaines, confirmée par le dosage de cotinine urinaire, est reconnue comme un critère d'efficacité valide par la Food and Drug Administration (FDA) pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.

L'étude CESTO II a donc démontré que, même avec un effectif réduit, NFL-101 est en mesure de satisfaire le critère d'efficacité retenu pour l'enregistrement par la FDA. Cela augmente considérablement les chances de succès en Phase 3 sur des effectifs plus importants. Ils permettraient de démontrer l'efficacité en atteignant la significativité statistique pour des périodes d'abstinence continue plus longues, conformément aux exigences de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) ou des agences nationales européennes. Ces effectifs plus importants sont nécessaires pour exposer un nombre suffisant de sujets au NFL-101 et ainsi confirmer sa sécurité avant les demandes d'autorisation de mise sur le marché.

NFL-101 réduit le craving et tout particulièrement la compulsion à fumer

Le French Tobacco Craving Questionnaire - 12 items (FTCQ-12)¹ qui est une version validée du Tobacco Craving Questionnaire, a été utilisé tout au long de l'étude (en J1, J8, J15, J43, M3, M6, M9 et M12). Le FTCQ-12 permet de mesurer le craving (envie irrésistible de fumer) et ses différentes composantes: "émotionnalité", "attente", "compulsion" et "anticipation".

- Le facteur "émotionnalité" mesure la perception qu'a une personne de la capacité de la cigarette à améliorer son état émotionnel ou mental, comme réduire la fatigue, la dépression ou améliorer la clarté mentale et le contrôle.
- Le facteur "attente" mesure les attentes ou les anticipations d'une personne quant à l'expérience de fumer, en évaluant si elle s'attend à ce que fumer soit agréable ou désagréable, et son désir ou intention de fumer lorsqu'une occasion se présente.
- Le facteur "compulsion" mesure le degré de contrôle ou d'urgence qu'une personne ressent envers le fait de fumer, notamment la difficulté à résister à la tentation de fumer, la volonté de faire n'importe quoi pour obtenir une cigarette, et l'incapacité à contrôler sa consommation.
- Le facteur "anticipation" mesure la disposition d'une personne à fumer en fonction de l'occasion, en évaluant sa capacité à résister ou à ignorer l'opportunité de fumer lorsqu'elle se présente.

Le craving est significativement réduit dans le groupe dose 1 par rapport au groupe placebo entre J15 et M12 (avec des p-values variant entre 0,001 et 0,05 lors des différentes évaluations et minimales entre J15 et J43).

Cette réduction du craving est principalement due à **une forte diminution de la composante "compulsion" entre J8 et M12** (avec des p-values variant entre 0,0001 et 0,05 aux différentes visites et minimales entre J15 et M3). La composante "émotionnalité" est également réduite à J15 et J29 ($p < 0,05$). Aucune différence significative n'est observée pour les deux autres composantes: "attente" et "anticipation".²

Les résultats complets et actualisés seront soumis pour publication dans une revue internationale à comité de lecture et présentés lors de congrès scientifiques.

Fort potentiel commercial de NFL-101

NFL-101 se présente donc comme un traitement ponctuel qui réduirait durablement le craving. NFL-101 pourrait ainsi limiter les rechutes, car le craving est la principale cause d'échec des tentatives d'arrêt. Le craving est en outre peu atténué par les traitements actuels.

Ces observations confirment le fort potentiel commercial de NFL-101, qui pourrait être prescrit à tout fumeur s'engageant dans une tentative d'arrêt, qu'il utilise ou non simultanément d'autres traitements de sevrage tabagique. NFL-101 ne serait donc pas en concurrence avec les traitements actuels. Au contraire, les fumeurs utilisant les autres traitements de sevrage tabagique auraient tout intérêt à recourir aussi à NFL-101 pour augmenter leurs chances de succès.

En France, en 2022, environ 2,6 millions de fumeurs auraient eu recours aux patchs de nicotine pour arrêter de fumer (source OFDT). Si seulement un quart de ces fumeurs choisissait d'augmenter leurs chances de succès en utilisant aussi NFL-101, cela aurait représenté plus de 600 000 patients potentiels. Sachant qu'entre **20 et 30 millions de personnes dans le monde prennent des substituts nicotiques chaque année**, le potentiel

(1) Berlin I, Singleton EG, Heishman SJ. Validity of the 12-item French version of the Tobacco Craving Questionnaire in treatment-seeking smokers. *Nicotine Tob Res.* 2010 May;12(5):500-7. doi: 10.1093/ntr/ntq039. Epub 2010 Mar 24. PMID: 20335281; PMCID: PMC2902858.

(2) Le traitement statistique utilisant le modèle ANOVA a consisté à analyser, sur la base des données observées, à chaque visite, les différences entre les deux groupes des changements par rapports aux scores en baseline. Les réductions significatives du craving et de ses facteurs "compulsion" et "émotionnalité" ont en outre été confirmées par des analyses statistiques plus poussées utilisant le Modèle Mixte pour Mesures Répétées (MMMR).

commercial représenté par les fumeurs utilisant d'autres traitements d'arrêt tabagique et désireux d'augmenter encore leurs chances de succès est considérable.

Cette caractéristique unique sur le marché des médicaments de sevrage tabagique, à savoir la possibilité d'être administré à tout fumeur souhaitant arrêter, qu'il utilise ou non un autre traitement, est un atout majeur. Elle offre un potentiel commercial considérable **en élargissant la base de patients susceptibles d'adopter NFL-101.**

Modalités et objectifs de l'étude clinique CESTO II (rappel)

NFL-101 est un extrait de tabac dépourvu de nicotine qui a déjà été testé dans deux études cliniques : une étude de phase 1, CESTO, a confirmé l'innocuité et une étude de phase 2a, PRECESTO, la capacité à réduire significativement la satisfaction procurée par les cigarettes chez des fumeurs ne souhaitant pas arrêter. Une étude menée avec le CEA en 2023 a mis en évidence un mécanisme d'action unique restaurant l'activité cérébrale normale de la région du cerveau modifiée en période de sevrage³. Ce mécanisme d'action est différent de celui des traitements actuels, qui tous ciblent les récepteurs nicotiques du cerveau et se trouvent ainsi en compétition les uns avec les autres.

Initiée en décembre 2021, CESTO II est une étude clinique de phase 2b multicentrique, randomisée, en double aveugle, comprenant trois bras (dose 1, dose 2 et placebo), menée sur 318 fumeurs (106 par bras) souhaitant arrêter de fumer. L'étude a été conduite dans 9 centres cliniques en France avec une période de 12 mois de suivi. La dose 2 correspondait au double de la dose 1, cette dernière étant la dose pressentie comme optimale sur la base des données antérieures. Les principaux objectifs étaient de sélectionner la meilleure dose, d'évaluer l'efficacité par rapport au placebo et de confirmer l'innocuité. Deux injections sous-cutanées initiales étaient administrées à une semaine d'intervalle, les jours 1 (J1) et 8 (J8). Le critère principal était l'abstinence continue pendant 4 semaines de J15 à J43 et des critères secondaires mesuraient les abstinenances continues à partir de J15 et jusqu'à 12 mois.

Des premiers résultats ont été communiqués le 15 juillet 2024 sur la base des données disponibles.

Principes de confirmation par biomarqueur des abstinenances continues

Dans une étude sur le sevrage tabagique, les périodes d'abstinence continue sont évaluées sur la base des déclarations des participants (affirmant n'avoir fumé aucune cigarette depuis la visite précédente), confirmées par un biomarqueur. Ce biomarqueur peut être soit la mesure du CO exhalé (avec une limite de confirmation de l'abstinence tabagique ≤ 10 ppm), soit le dosage de la cotinine avec notamment comme méthode la plus fiable, le dosage de la cotinine urinaire par HPLC (avec une limite de confirmation de l'abstinence tabagique $< 0,05$ $\mu\text{g}/\text{mL}$).

Le monoxyde de carbone (CO) est classiquement utilisé comme marqueur d'exposition au tabac. Néanmoins, il n'en est pas spécifique : son taux est influencé par l'environnement et notamment la pollution atmosphérique, par l'état respiratoire du sujet ou par des interférences analytiques. Sa demi-vie courte, de 2 à 5 heures, ne permet une évaluation de l'exposition au tabac que pour les quelques heures précédant la mesure. La mesure du CO dans l'air expiré est réalisée directement par les centres cliniques, elle est facile, peu coûteuse et les résultats sont disponibles immédiatement. Cette méthode offre également la possibilité de comparer les taux d'abstinence continue avec ceux de l'étude EAGLES, considérée comme la référence en tabacologie. L'étude EAGLES a mesuré les taux d'abstinence continue, confirmés par la mesure du CO exhalé, des principaux traitements de sevrage tabagique jusqu'à trois mois après la fin des traitements sur plus de 8 000 fumeurs.

Quant à elle, la cotinine est un biomarqueur sensible et spécifique de l'exposition à la fumée de tabac. Elle permet de quantifier le degré d'imprégnation à la nicotine des deux derniers jours. Son dosage par HPLC nécessite de passer par un laboratoire d'analyses spécialisé et est plus complexe, long et coûteux. **Le dosage de la cotinine urinaire par HPLC est un biomarqueur plus fiable, précis et spécifique que la mesure du CO exhalé.** La confirmation des abstinenances continues par la mesure du CO exhalé tend à donner des résultats plus élevés que lorsque la confirmation est effectuée par le dosage de la cotinine urinaire par HPLC.

(3) Goutal S, Tran T, Leroy C, Benhamouda N, Letierrier S, Saba W, Lafont B, Tartour É, Roelens M, Tournier N. Brain Glucose Metabolism as a Readout of the Central Nervous System Impact of Cigarette Smoke Exposure and Withdrawal and the Effects of NFL-101, as an Immune-Based Drug Candidate for Smoking Cessation Therapy. ACS Chem Neurosci. 2024 Jul 3;15(13):2520-2531. doi: 10.1021/acscchemneuro.4c00204. Epub 2024 Jun 14. PMID: 38875216.

Les deux biomarqueurs sont reconnus par les agences réglementaires européenne (EMA) et américaine (FDA), permettant de choisir l'un ou l'autre pour confirmer les périodes d'abstinence continue. Toutefois, **en phase 3 et pour NFL-101, les agences devraient privilégier le biomarqueur le plus strict, à savoir la cotinine.**

NFL-101 constitue une innovation majeure pour tous les fumeurs, proposant une approche différente des traitements actuels, sans effets indésirables notables. Son administration ponctuelle facilite l'adoption et apporte un nouvel espoir dans le sevrage tabagique. Les prochaines étapes viseront à confirmer son efficacité et son innocuité sur un grand nombre de fumeurs.

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 6