



WEBINAIRE BOURSE DIRECT

12 octobre 2023



Innovative **company seal**



Avertissement

Cette présentation contient des déclarations prospectives, qui sont soumises à de nombreux risques et incertitudes, ce qui pourrait avoir pour conséquence que les résultats réels diffèrent matériellement de ceux anticipés. Il ne peut être garanti que (i) les résultats des travaux précliniques et des essais cliniques antérieurs seront prédictifs des résultats des essais cliniques actuellement en cours, (ii) les autorités réglementaires accepteront les plans de développement ultérieurs de la Société pour ses thérapies, ou (iii) la Société trouvera des partenaires de développement et de commercialisation pour ses thérapies en temps opportun et à des conditions satisfaisantes, si tant est qu'elle en trouve. La survenance de l'un de ces risques pourrait avoir un effet négatif significatif sur les activités, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

Pour une discussion des risques et incertitudes qui pourraient conduire à ce que les résultats réels, la situation financière, les performances ou les réalisations de la Société diffèrent de ceux contenus dans les déclarations prospectives, veuillez vous référer à la section " Facteurs de Risques " du Document d'Information déposé auprès d'Euronext le 27 avril 2021 et disponible sur demande (gaudema@nflbiosciences.com). Les déclarations prospectives ne sont valables qu'à la date à laquelle elles sont faites et NFL Biosciences ne s'engage pas à mettre à jour ces déclarations prospectives, même si de nouvelles informations sont disponibles à l'avenir.

Intervenants



Ignacio Faus
Président directeur général



Bruno Lafont
Co-fondateur, Directeur general délégué

Profil

Société pharmaceutique émergente qui développe des **médicaments botaniques**, 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 IIb en cours

NFL-301, extrait de la plante kudzu, breveté, pour la réduction de la consommation excessive d'alcool, Phase I/IIa en préparation

NFL-201, extrait mixte tabac/cannabis, breveté, comme aide au sevrage cannabique, préclinique

Le tabagisme est un problème de société majeur



1,1 milliard
de fumeurs dans le monde
300 millions consomment
du tabac non fumé



780
millions
Disent qu'ils
veulent arrêter



7,2 millions
de morts chaque années
75K en France, 500K aux
Etats-Unis, 2M en Chine



2 000
milliards \$
Coûts des soins de santé
et perte de productivité



Des traitements existants limités et un pipeline de candidats réduit

Traitement par substitut nicotinique (TNS)



Patches



Chewing Gum

- 16% d'efficacité à 3 mois après la fin du traitement¹
- RR 1,75 (18% si placebo à 10%)²
- 12 semaines de traitement (1 patch / jour)
- Peu d'adhésion (30%)³

Varenicline (Champix® / Chantix®)



- 22% d'efficacité à 3 mois après la fin du traitement¹
- RR 2,43 (24% si placebo à 10%)²
- + 12 semaines de traitement (2 comprimés / jour)
- Effets secondaires : nausée, mauvaise rêve, insomnie, maux de tête
- Peu d'adhésion (38%)⁴

Cytisine (Tabex®)



- Comparable à la varénicline
- Traitement de 6 à 12+ weeks (3 comprimés / jour)
- Utilisé en Europe de l'Est depuis 40 ans. Une version modifiée, **cytisinicline**, en Phase III clinique aux États-Unis

\$5,58 milliards⁵

Ventes mondiales en 2021 de TNS et autres médicaments de sevrage tabagique

Projection de taux de croissance annuel
2021-28: **+5,6%**

Sources: ¹ Pfizer EAGLES study involving 8,000 persons. Cahill et al; ² Cochrane Review. Meta-analysis of Smoking Cessation Medications; ³ Yingst 2015; ⁴ COMPASS Smoking Cessation Intervention Trial; ⁵ Coherent Market Insights



NFL-101 • INTRODUCTION

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



À l'origine, un extrait allergénique...



Institut Pasteur

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



**Commercialisé
par Stallergenes
jusqu'en 2004**



Afin de désensibiliser les
ouvriers 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...

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

... puis développé par NFL Biosciences comme candidat médicament en sevrage tabagique

- Acquisition du savoir-faire de fabrication auprès de Stallergenes
- Standardisation de la fabrication
- Absence de toxicité démontrée par des études précliniques réglementaires
- Innocuité et effet sur la réduction de la satisfaction des cigarettes et l'envie de fumer mises en évidence lors d'une Phase 1 (CESTO)



NFL-101 • PRECESTO

Une **première étude clinique contre placebo** (Phase 2a exploratoire)



Pourquoi PRECESTO ?

1

Pour démontrer que NFL-101 réduit la satisfaction procurée par les cigarettes, ce qui induirait potentiellement:

- Une complémentarité avec les substituts nicotiques qui réduisent le manque
- Une efficacité supérieure du NFL-101 seul ou en association, car

Efficacité



C'est la capacité de Champix® à réduire la satisfaction des cigarettes avant une tentative d'arrêt qui expliquerait sa plus grande efficacité

2

Augmenter le niveau de preuve de l'efficacité de NFL-101 grâce à une étude clinique supplémentaire

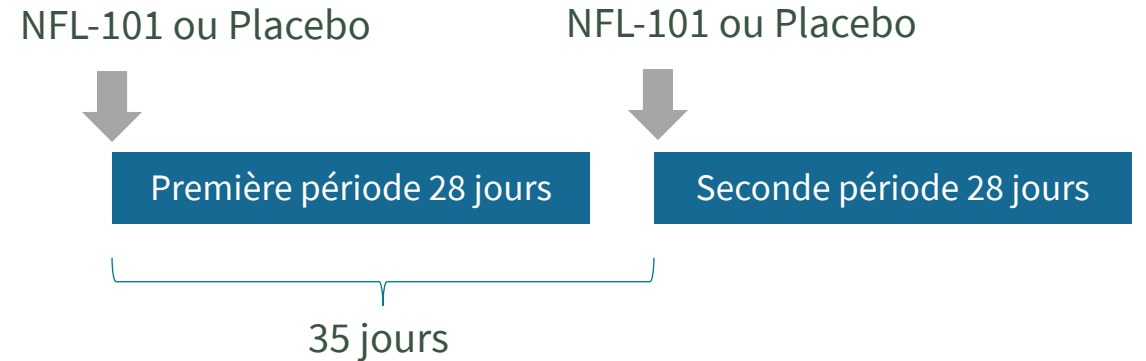
3

Renforcer la demande de brevet déposée aux Etats-Unis en octobre 2022 afin de renforcer la possibilité d'une protection jusqu'en, au moins, 2042

Démontrer l'effet de NFL-101 sur la satisfaction procurée par les cigarettes

Design de PRECESTO

- Etude exploratoire de phase 2a
- Contre placebo, randomisée, double aveugle
- 34 sujets fumeurs ne voulant pas arrêter
- Cross-over
 - Réduit la variabilité interindividuelle et donc le nombre de sujets
 - Pertinent si les résultats des deux périodes peuvent être consolidés sur une période unique
- 2 périodes de 28 jours
- Administration NFL-101 ou placebo J1 de chaque période
- Questionnaire mCEQ J4, J7, J14, J21, J28



- Objectif : 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
- Critère principal : mesure à J4

Etude en cross-over pour minimiser les coûts

Questionnaire mCEQ

« Satisfaction procurée par la cigarette » (items 1, 2 et 12) : score de 1 à 7 (échelle de 6)

QUESTIONS

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. **Prenez-vous du plaisir à fumer ?**

RÉPONSES:

7-extrêmement

6-énormément

5-beaucoup

4-moderément

3-un peu

2-très peu

1-pas du tout

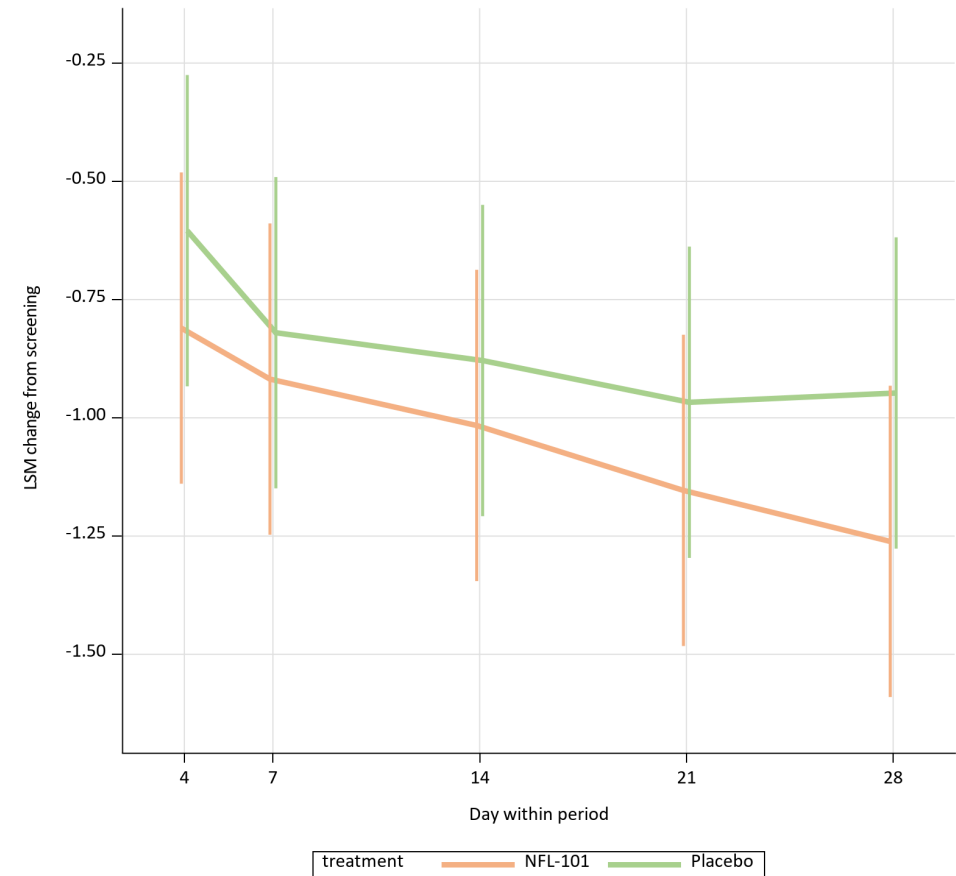
Questionnaire international permettant des comparaisons avec Champix®

Résultats

- Absence de carry-over entraînant une consolidation des données sur un intervalle unique*
- Effet NFL-101 > effet Placebo
- Effet différent de celui observé dans CESTO (max 3-4 jour puis dissipation sur 10 jours), plus durable et croissant jusqu'en J28
- -1,25 points : cliniquement pertinent, passe :
 - De énormément / extrêmement
 - À modérément / beaucoup

Smoking Satisfaction (items 1, 2, and 12)

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



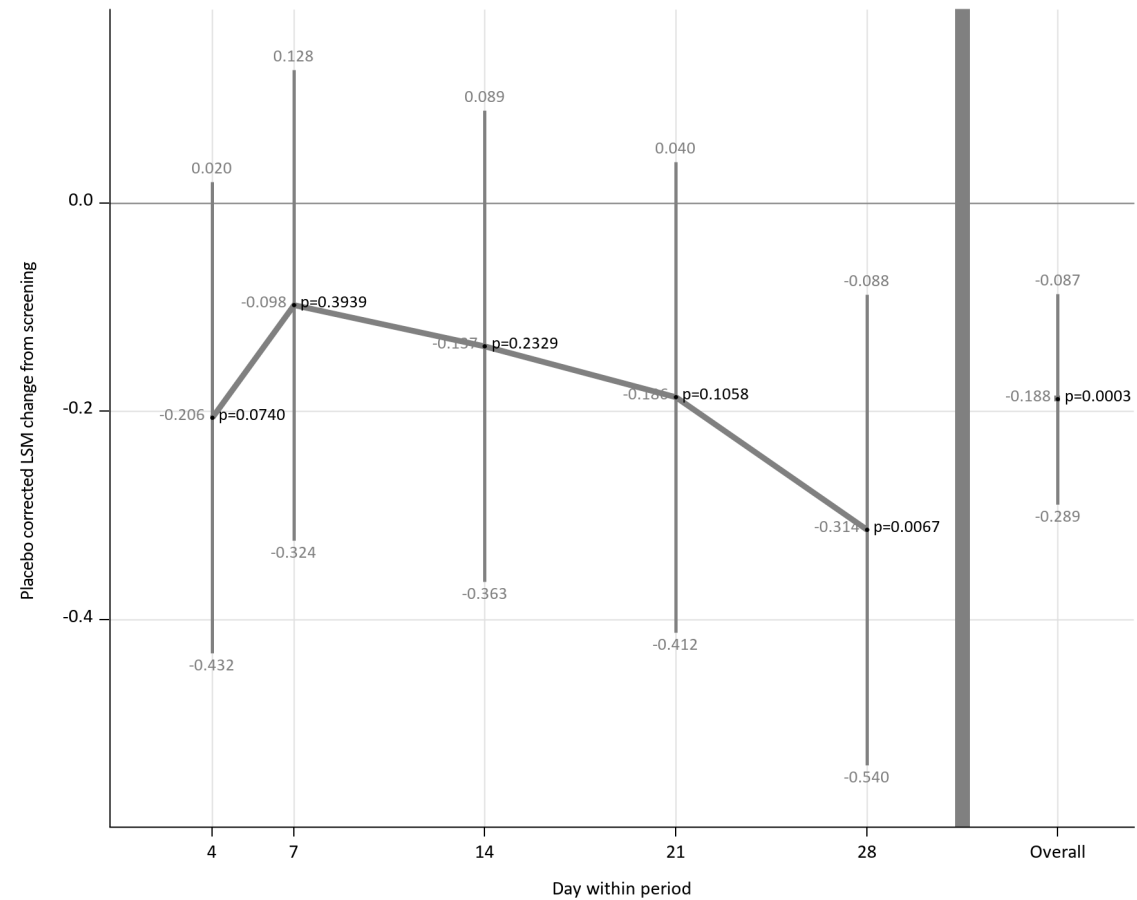
NFL-101 a un effet durable, et plus durable qu'anticipé

Résultats

- Effet NFL > Effet Placebo
- Durée des périodes trop courte pour étudier l'effet dans sa totalité

Smoking Satisfaction

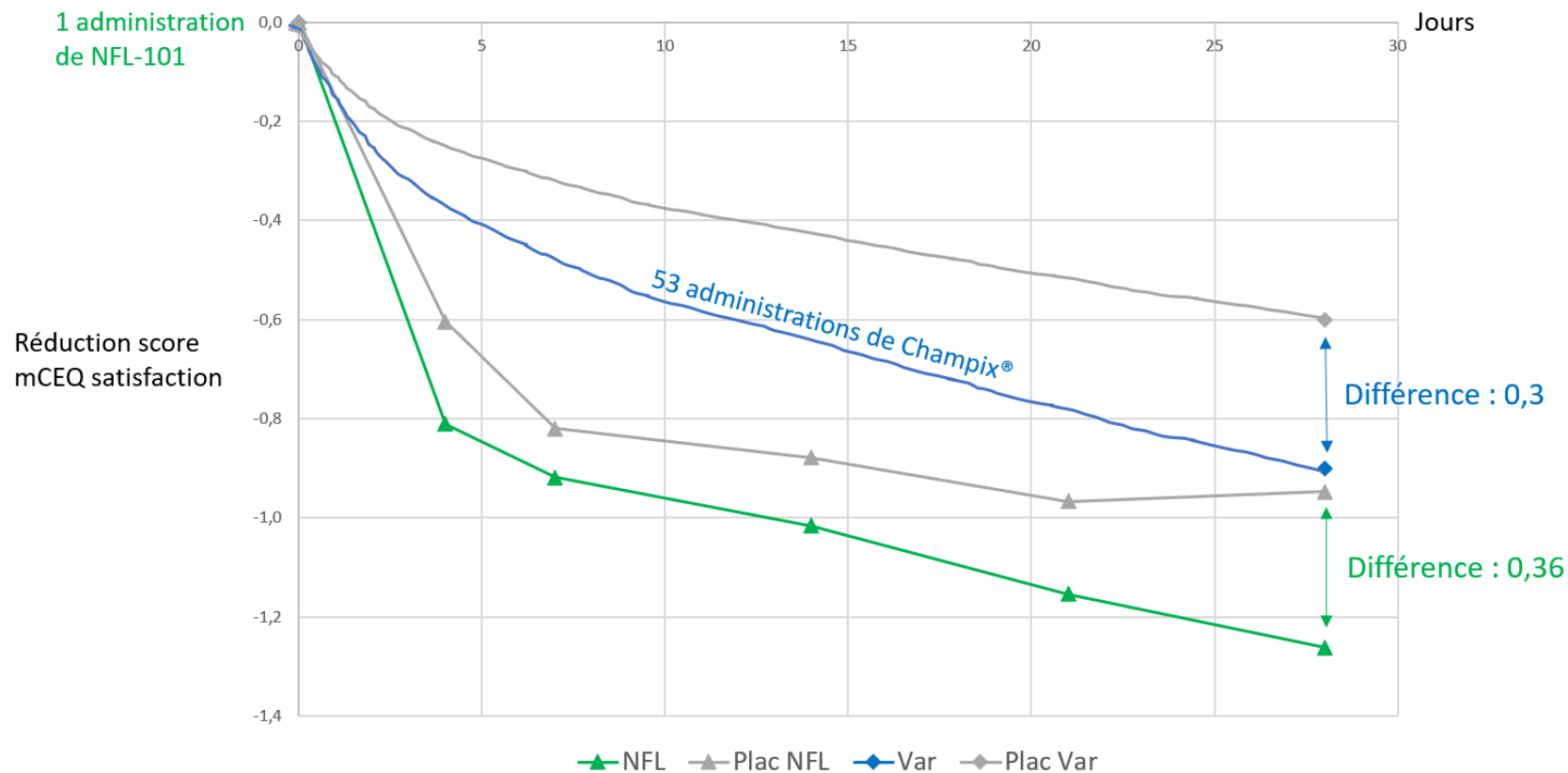
Placebo corrected Least Square Mean change from screening (pool of periods 1 and 2) with 95% CI and exploratory p-values from MMRM including the period, the sequence, all the visits, and, as covariates, the sex and the value at screening.



L'effet de NFL-101 est supérieur à l'effet Placebo

Comparaison avec Champix® en prétraitement

NFL vs. Placebo* / Champix® (varénicline) vs. Placebo**



L'effet de NFL-101 est supérieur à celui de Champix®

Conclusion : des résultats prometteurs

- Une unique administration de NFL-101 réduit la satisfaction procurée par les cigarettes de façon cliniquement pertinente, avec un effet plus long que celui attendu et supérieur à celui de Champix®:
 - Intérêt thérapeutique de NFL-101 administré seul
 - Intérêt thérapeutique de NFL-101 en association avec les substituts nicotiques qui réduisent les symptômes de manque
- Niveau de preuve renforcé par 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
- Renforce la demande de brevet déposée aux États-Unis en octobre 2022 pouvant entraîner une protection au moins jusqu'en 2042

La première comparaison de NFL-101 vs Placebo est validée



NFL-101 • CESTO II

Une étude clinique contre placebo
(Phase 2b)



Étude clinique CESTO-II (en cours) : Phase 2b pour confirmer l'efficacité

- **Fin des recrutements : mai 2023**
- **9 centres cliniques en France : les CHU de Bordeaux, Clermont-Ferrand, Dijon, Lorient, Marseille, Montpellier, Poitiers and Rennes, et Eurofins-Optimed à Grenoble**
- **Efficacités produits actuels :**

EAGLES	Abstinence continue 4 semaines (S9-S12)	RR
Nicotine patch (NRT)	23,4%	1,9
Champix® (varénicline)	33,5%	2,7
Placebo	12,5%	1

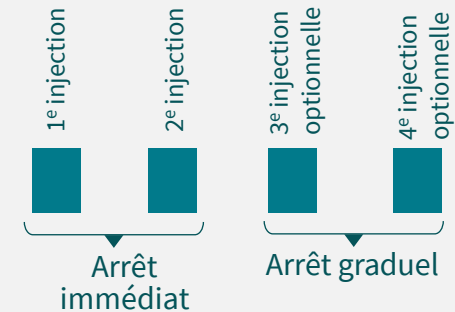
**Multicentrique
Randomisée
Double aveugle contre
placebo (fumeurs
voulant arrêter)**

N = 318

Suivi: 12 mois

Dose 1 bras

Dose 2 bras



Placebo Bras

J1 J8 M3 M6 M9 M12

Critère principal :

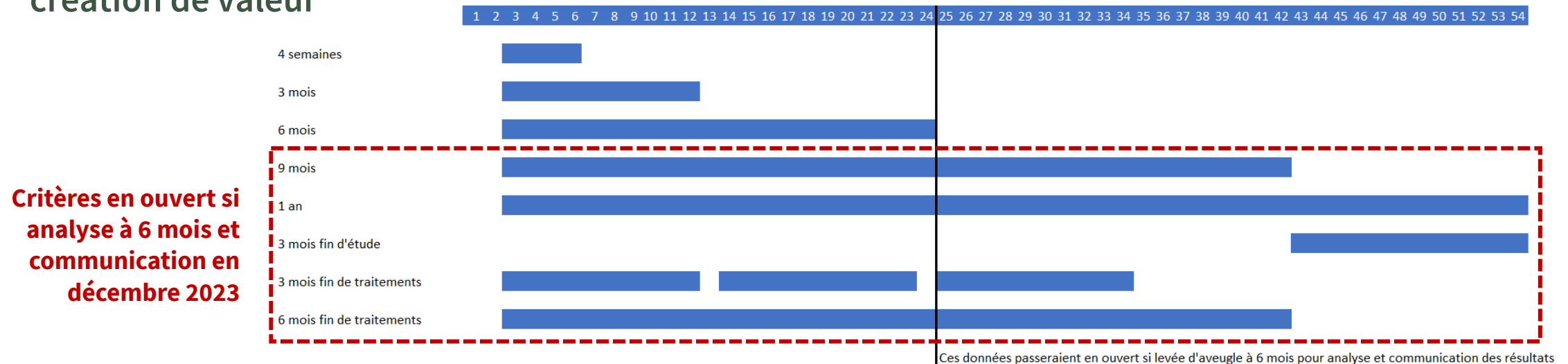
- 4 semaines d'abstinence continue

Critères secondaires :

- 3, 6, 9, 12 mois abstinenances continues
- 3, 6 mois fin de traitement abstinenances continues
- 3 mois fin d'étude abstinence continue


Pourquoi maintenir l'aveugle pendant toute la durée de suivi ?

- 1 L'effet plus long qu'attendu observé dans PRECESTO encourage à garder l'aveugle après 6 mois
- 2 Maintenir toute l'étude en double aveugle afin de pouvoir exploiter pleinement CESTO-II
- 3 La majeure partie des 8 M€ levé lors de l'introduction en bourse et de l'augmentation de capital a été allouée au financement de CESTO II, ne pas ouvrir l'aveugle plus tôt maximise le potentiel de création de valeur



Conserver l'aveugle permet de maximiser l'exploitation de CESTO-II

Calendrier prévisionnel

- Inclusion du 318^{ème} et dernier sujet : **début mai 2023**
 - 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**
-  NFL Biosciences est maintenue en condition d'aveugle au même titre que les sujets, les centres cliniques et la CRO Eurofins Optimed

Respect du budget et des délais



NFL-101 • CEA

Pour mieux comprendre le **mécanisme d'action**



Étude du mécanisme d'action

- Le mécanisme de l'addiction au tabac n'est que partiellement connu
- La réduction de l'activité des cellules microgliales renforcerait la dépendance au tabac
- NFL-101 active certaines cytokines pro-inflammatoires et IgG : il existe un lien possible entre cette activation immunitaire et une stimulation de l'activité microgliale, entraînant ainsi un changement de comportement envers la cigarette.
- Cette hypothèse est actuellement testée par le CEA : résultats attendus au T1 2024



Cette étude pourrait renforcer l'attractivité auprès de laboratoires pharmaceutiques



NFL-301
un **candidat-médicament** pour la
réduction de la **consommation**
excessive d'alcool



Extrait de la plante Kudzu, à l'origine issu de la médecine traditionnelle chinoise ...

- NFL Biosciences ambitionne de développer le premier médicament botanique pour **aider les gens à réduire leur consommation d'alcool sans altération du plaisir de consommer**
- Une demande de brevet a été déposée en juillet 2023, suite au travail de formulation réalisé en partenariat avec le laboratoire pharmaceutique ATHENA Pharmaceutiques
- Dépôt d'une demande de pre-IND auprès de la FDA dans les prochaines semaines, afin de valider :
 - **Le plan de développement clinique**
 - **La fabrication**
- Le projet sera présenté en détail après le retour de la FDA
- Pas d'engagement de dépenses autres que réglementaires dans les 10 prochains mois

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.

BBC

La présentation complète interviendra après le retour de la FDA



Stratégie de **partenariat**

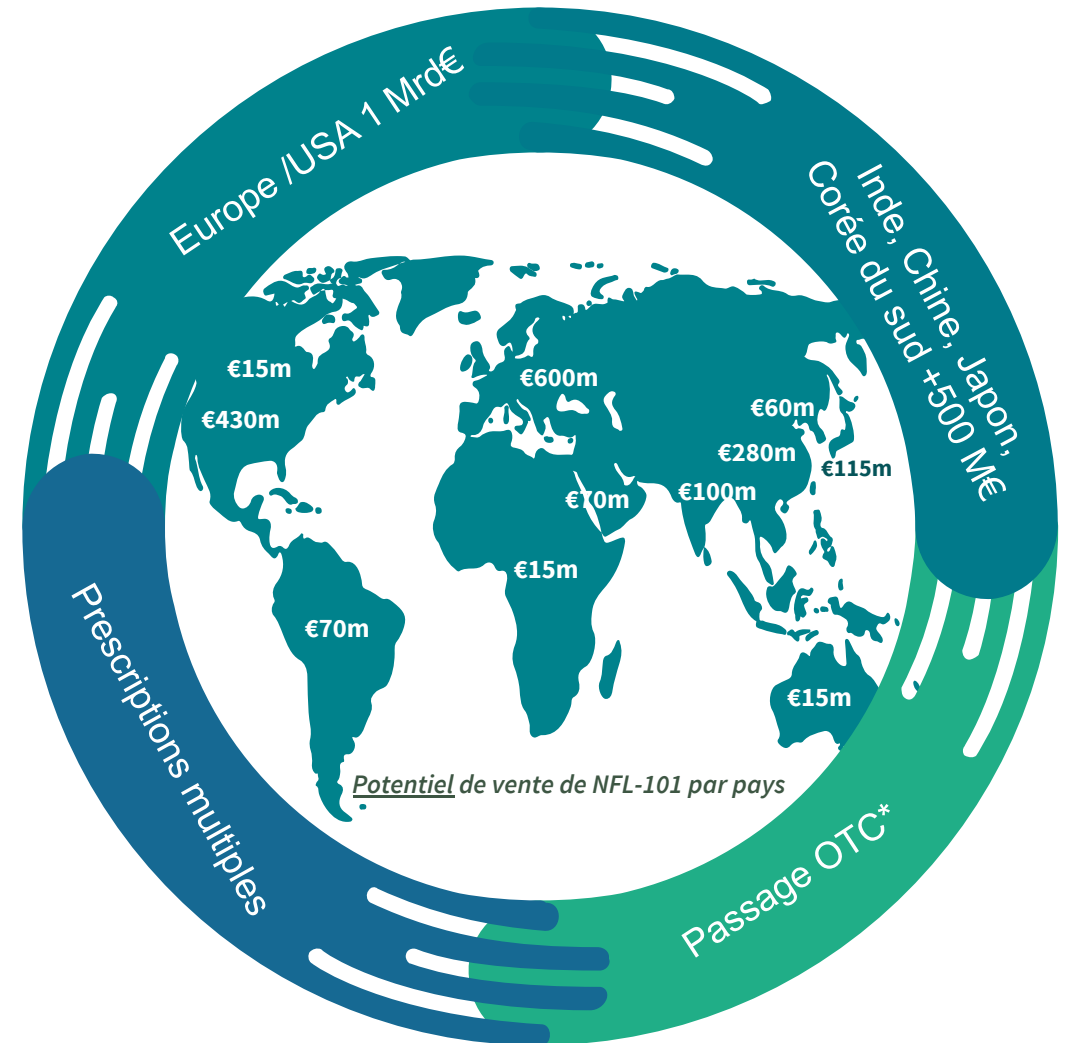


NFL-101 : un marché annuel potentiel de 1,8 milliard €

- **Aucun problème de tolérance attendu pour NFL-101**
- Beaucoup plus facile à utiliser que les produits existants
- Effet probablement en synergie avec les autres produits

- Projections de ventes annuelles : **1,8 milliard d'euros**
- A partir d'une **hypothèse conservatrice de prix de vente**: 50% plus bas que Champix®
- Mais une **pénétration mondiale** de NFL-101 (80% des ventes de Champix® se font aux États-Unis)

- **Passage possible en OTC** dans un second temps

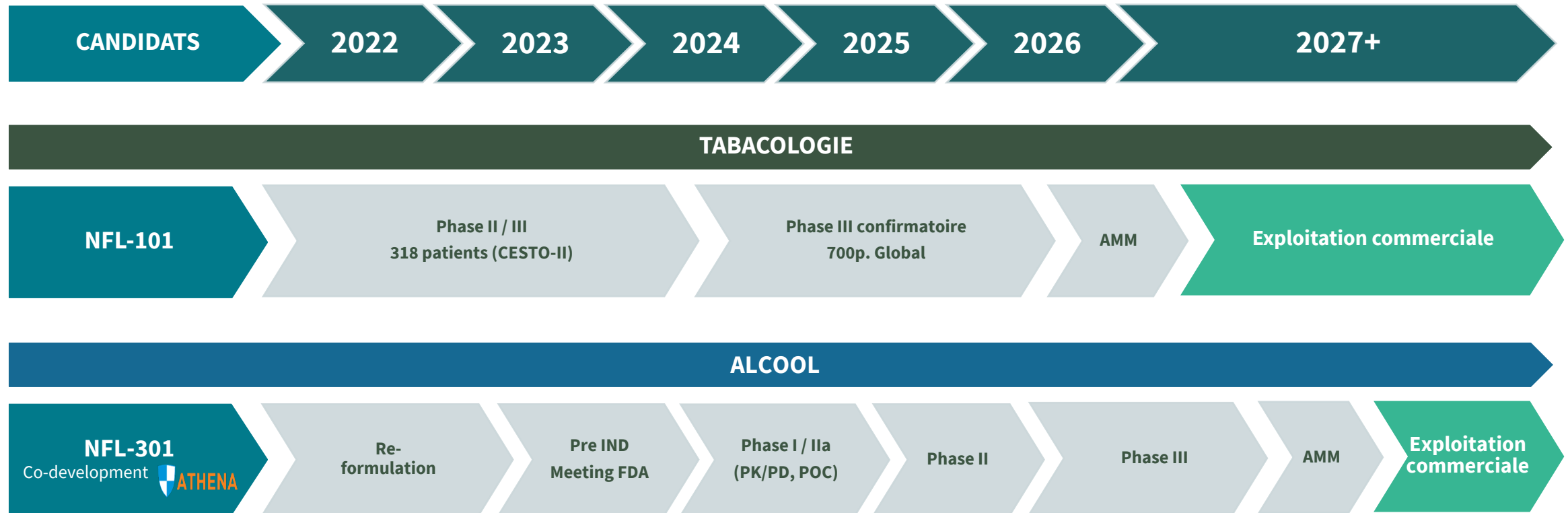


Partenariat NFL-101

- Propriété intellectuelle solide : 3 familles de brevets, protection 2042+
- Tous les travaux scientifiques (PRECESTO, CESTO-II, étude du mécanisme d'action CEA) ont un objectif : conclure un partenariat
- Trois types de partenaires possibles :
 - Grandes sociétés pharmaceutiques (partenariat mondial)
 - Entreprises pharmaceutiques régionales ou de spécialités (partenariats régionaux, plusieurs partenaires)
 - Grandes entreprises de biotechnologie
- Première série de contacts établie avant les résultats de PRECESTO
- Les discussions vont désormais se poursuivre
- Partenariat avec THEMIS en Inde : dossier en cours d'évaluation par l'autorité de régulation indienne



Planning de développement pour NFL-101 et NFL-301





Informations **financières**



Horizon de trésorerie prolongé au 4^{ème} trimestre 2024

Rappel des sources de financements

- Introduction en bourse (juillet 2021) : 5 M€ brut
- Augmentation de capital (juin 2023) : 3 M€ brut
- Avances remboursables et subventions : 1,9 M€
- CIR : environ 550 K€ depuis 2021
- BSA 2018 et BPSCE exercés : 550 K€

Rappel des principales allocations

- Constitution de l'équipe opérationnelle
- Fabrication du NFL-101
- Mise en œuvre et finalisation de PRECESTO (1 CIC)
- Mise en œuvre de CESTO-II (9 CIC)
- Partenariat de développement Athena Pharmaceutiques NFL -301
- Partenariat de recherche CEA NFL-101

Situation de trésorerie à fin septembre : +3,6 M€

Merci pour votre attention

