



Communiqué de presse

NFL Biosciences présente ses résultats annuels 2024 et fait le point sur son programme clinique

- Avancées significatives pour NFL-101, traitement *First in class* pour le sevrage tabagique : validation de l'efficacité en phase 2 et mise en évidence du mécanisme d'action innovant avec le CEA
- Discussions actives avec les autorités réglementaires pour préparer l'étude de phase 3 de NFL-101 qui se ferait en deux parties afin de permettre l'annonce de premiers résultats d'efficacité et dérisquer la seconde partie
- Premiers résultats d'efficacité sous 12 mois après le début des premières inclusions
- NFL Biosciences privilégiera un partenaire ou un financement non-dilutif pour financer la première partie de l'étude de Phase 3 qui s'élèverait à 5 M€ maximum
- Faible consommation de trésorerie assurant une visibilité jusqu'au début du 4^{ème} trimestre 2025

Montpellier, France, le 11 avril 2025 à 17h45 CEST – NFL BIOSCIENCES (Euronext Growth Paris – FR0014003XTO – ALFNL), société biopharmaceutique développant des médicaments botaniques innovants pour le traitement des addictions, annonce aujourd'hui ses résultats financiers pour l'exercice clos le 31 décembre 2024, arrêtés par le Conseil d'Administration du 10 avril 2025 et fait le point sur ses avancées cliniques au cours de l'exercice.

Bruno LAFONT, Président-Directeur Général déclare : « *En 2024 et début 2025, NFL Biosciences a franchi des étapes déterminantes dans le développement de son candidat médicament principal, NFL-101. Nous avons obtenu des résultats cliniques et précliniques particulièrement solides, confirmé l'efficacité de notre traitement contre le tabagisme, sécurisé sa tolérance à des niveaux jamais atteints, et progressé dans notre stratégie industrielle. Forts de ces avancées, nous mettons en place une stratégie de développement clinique structurée, que nous faisons actuellement valider par les agences réglementaires. Cette stratégie vise à préparer le lancement dans les meilleurs délais d'une étude de phase 3 qui se déroulerait en deux parties. Nous sommes en cours de discussions avec de potentiels partenaires et sources de financements non-dilutifs pour nos actionnaires afin de financer la première partie de cette Phase 3 d'un montant maximum de 5 millions d'euros et principalement destinée à annoncer rapidement des premiers résultats d'efficacité. Les centres cliniques engagés dans la première partie poursuivraient le recrutement dans la seconde, assurant ainsi une continuité opérationnelle et méthodologique, nous pourrions ainsi initier la seconde partie de cette phase 3 rapidement après la communication de ces premiers résultats* ».

Point sur les avancées cliniques

NFL-101, traitement *First in class* pour le sevrage tabagique : obtention des résultats d'efficacité en phase 2

NFL-101 est un extrait de tabac dérivant d'un traitement sous-cutané de désensibilisation contre les allergies au tabac chez les travailleurs des manufactures de tabac. Des études précliniques ont démontré l'innocuité de NFL-101, ce qui a conduit les autorités réglementaires à autoriser son administration chez l'homme dans le cadre d'études cliniques. Les études cliniques de Phase 1, CESTO, et de Phase 2a, PRECESTO, ont corroboré l'innocuité de NFL-101 et ont également permis d'obtenir les premières données mesurant son efficacité dans un environnement contrôlé.

Mise en évidence du mécanisme d'action innovant de NFL-101 avec le CEA et publication scientifique

NFL Biosciences et le Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives (CEA) ont présenté les résultats de leur étude sur la recherche du mécanisme d'action de NFL-101 sur un modèle murin. Cette étude a mis en avant un mécanisme d'action disruptif démontrant la capacité de NFL-101 à réduire l'envie irrésistible de fumer (*'craving'*) par la restauration de l'activité cérébrale normale de la région du cerveau associée à cette envie, ainsi qu'une action ciblée et spécifique ne modifiant pas l'activation cérébrale des souris non exposées au tabac.

Ces résultats ont été présentés en juin et novembre 2024 à l'occasion des congrès de l'Albatros et de la Société Francophone de Tabacologie (SFT), les deux plus importants événements annuels dans le traitement de l'addictologie et de la tabacologie en France.

Enfin, ces résultats ont fait l'objet d'une publication au sein d'ACS Chemical Neuroscience, une revue scientifique internationale à comité de lecture. L'article scientifique intitulé « *Brain glucose metabolism as a readout of the CNS impact of cigarette smoke exposure, withdrawal, and the effects of NFL-101, as an immune-based drug candidate for smoking cessation therapy¹* » est co-signé par des scientifiques du CEA, CNRS, Inserm, BioMaps, Université Paris-Saclay, Université Paris Cité, PARCC, département d'immunologie APHP, Hôpital Européen Georges Pompidou, Hôpital Necker et par NFL Biosciences.

Lien vers l'article : <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acchemneuro.4c00204>

Validation de l'efficacité de NFL-101 au sein de l'essai de phase 2, CESTO II

L'étude CESTO II de Phase 2b multicentrique, randomisée, en double aveugle, comprenait trois bras (dose 1, dose 2 et placebo) et a été menée sur 318 fumeurs (106 par bras) souhaitant arrêter de fumer. Les résultats de l'étude ont confirmé l'efficacité de la dose 1, avec un taux d'abstinence continue de 24,1 % contre 12,9 % pour le placebo ($p = 0,038 < 0,05$), soit une amélioration relative de 87 %. Cette efficacité a été mesurée sur la période du critère principal, allant du jour 15 au jour 43. Les abstinenances continues ont été confirmées par le dosage de la cotinine urinaire, considéré comme le biomarqueur le plus strict et spécifique. Ces résultats valident le potentiel de NFL-101 comme traitement de sevrage tabagique et ouvrent la voie à son passage en Phase 3. CESTO II a mis en évidence un effet se comparant favorablement aux traitements actuels avec une efficacité de NFL-101 dépassant celle des substituts nicotiques et se comparant à celle de Champix^{®2}, traitement aux effets secondaires lourds, qui requiert deux prises quotidiennes pendant douze semaines, contre 2 administrations seulement pour NFL-101.

¹ Le métabolisme du glucose dans le cerveau comme indicateur de l'impact sur le SNC de l'exposition à la fumée de cigarette, du sevrage et des effets du NFL-101, candidat médicament immunitaire pour le traitement du sevrage tabagique

² Comparaison avec les résultats de l'étude EAGLES, la référence en tabacologie, qui a mesuré les taux d'abstinence continue pour les principaux produits de sevrage tabagique jusqu'à 3 mois après la fin des traitements et a utilisé une confirmation des abstinenances par la mesure du CO exhalé.

De plus, NFL-101 a confirmé son excellent profil de sécurité : les deux doses de NFL-101 ont été très bien tolérées avec aucun événement indésirable grave et, dans moins de 10% des cas, des effets indésirables passagers, d'intensité légère ou modérée.

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 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, qui 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.

Validation de l'industrialisation de NFL -101 pour préparer la production de lots BPF

Grâce à des accords de sous-traitance avec des CDMO internationaux, Fareva pour la fabrication du principe actif et Synerlab Group pour la fabrication des doses, NFL Biosciences dispose d'une capacité de production pour la phase 3 et la commercialisation de NFL-101 pour le sevrage tabagique. Les étapes clés de l'industrialisation de NFL-101 ont donc été validées, permettant ainsi le lancement de la production de lots aux normes BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication). Cette avancée confirme le passage d'une capacité de fabrication de quelques milliers de doses par an à plusieurs millions, renforçant notamment l'attractivité de NFL-101 auprès des laboratoires pharmaceutiques intéressés par des prises de licence et des organismes de financements non dilutifs.

Évènements post-clôture

Résultats positifs d'un programme complémentaire confirmant l'excellent profil de sécurité de NFL-101

Afin de renforcer son dossier dans le cadre de ses discussions avec les autorités réglementaires, pour sécuriser le développement en phases cliniques avancées de NFL-101 et pour répondre aux attentes de potentiels partenaires industriels, NFL Biosciences a conduit un programme de toxicité étendu. Ce programme visait à évaluer l'administration de doses plus élevées de NFL-101, avec des administrations quotidiennes comparées aux administrations hebdomadaires du programme précédent, conduit en amont du début des essais cliniques. Il incluait également des tests de génotoxicité et de mutagénicité, réalisés aux doses maximales autorisées par ces tests. L'étude de toxicité a ainsi évalué l'administration quotidienne en sous-cutané de doses croissantes de NFL-101 chez des rats Sprague Dawley pendant 14 jours. La dose cumulée maximale testée était 630 fois supérieure à la dose cumulée évaluée chez l'homme et n'a induit aucun signe de toxicité systémique ou locale.

Résultats de l'analyse immunologique de l'étude de phase 2 CESTO II confirmant l'efficacité de NFL-101

Dans l'étude de phase 2, CESTO II, un objectif secondaire était d'explorer une association possible entre l'induction d'IgG anti-tabac et l'abstinence tabagique continue, afin de fournir des preuves biologiques supplémentaires pour soutenir les observations comportementales basées sur les mesures d'abstinence. L'abstinence continue ayant déjà été confirmée à l'aide du biomarqueur de la cotinine urinaire, l'augmentation des IgG sert de marqueur immunologique distinct, reflétant la réponse biologique spécifique déclenchée par le traitement. Les tests d'immunogénicité, désormais disponibles, effectués à

plusieurs moments, ont permis cette analyse et confirmé une augmentation dose-dépendante des niveaux d'IgG anti-tabac - un effet qui n'a pas été observé dans le groupe placebo - ce qui indique que le NFL-101 a un effet immunogène intrinsèque. En comparant les taux d'IgG anti-tabac au fil du temps entre les sujets continuellement abstinents et les sujets non abstinents, des différences statistiquement significatives ($p < 0,05$) ont été observées, avec des taux d'IgG plus élevés chez les individus continuellement abstinents, quelle que soit la dose de NFL-101 reçue. Ces résultats suggèrent une association entre l'augmentation des IgG anti-tabac suite à l'administration de NFL-101 et le maintien d'une abstinence continue. Cette association renforce les preuves que l'efficacité supérieure observée en termes d'abstinence continue est bel et bien attribuable à l'administration de NFL-101. Ces résultats ont marqué l'achèvement de l'analyse des données de l'étude CESTO II et ont été intégrés au projet de publication.

NFL-301, destiné à lutter contre la consommation excessive d'alcool

NFL-301 fait l'objet d'un accord de co-développement depuis 2022, avec Athena Pharmaceutiques, un acteur français leader de la mise au point et de la production de médicaments par voie orale, pour développer une forme à libération prolongée d'extrait de la plante de Kudzu se présentant sous la forme de micro-granules. 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.

Une première demande de brevet a été déposée en juillet 2023 aux États-Unis. Mi-décembre 2023, NFL Biosciences a déposé une demande de pre-IND auprès de la FDA aux États-Unis avec pour objectif de formaliser le programme de développement du NFL-301 en couvrant les méthodes de fabrication, de contrôle qualité, les données précliniques et les essais cliniques. Le retour de la FDA à ce sujet est intervenu en mai 2024. À la suite de la réunion qui a regroupé 17 experts de la FDA et du rapport de la FDA, NFL Biosciences dispose désormais d'un plan de développement de NFL-301, élaboré conformément aux attentes de la FDA. Pour bénéficier du statut de « candidat médicament botanique », l'extrait de Kudzu à partir duquel est développé NFL-301 devra respecter les directives pour ce type de médicament³. La formulation retenue devra être présentée à la FDA avant la demande d'autorisation d'étude clinique. Ce statut permettra d'alléger considérablement le programme préclinique, notamment avant la phase 1.

Gouvernance

NFL Biosciences a renforcé son équipe opérationnelle avec le recrutement d'une Responsable du développement et de la fabrication, Lara Babich afin de piloter la mise en place et la gestion de la chaîne de fabrication de NFL-101 pour les lots de Phase 3, équivalents aux lots commerciaux. Elle contribue à déployer une organisation capable de gérer le changement d'échelle (passage de la production de quelques milliers de doses à des millions) des fournisseurs aux CDMO et le processus de fabrication BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication).

Le Président Directeur Général et le Directeur Général Délégué ont échangé leurs fonctions au sein de la gouvernance pour préparer le passage en Phase 3 et l'enregistrement de son candidat médicament principal pour le sevrage tabagique, NFL-101. Ainsi, Bruno Lafont, anciennement Directeur Général Délégué a été nommé Président Directeur Général et Ignacio Faus a été nommé Directeur Général Délégué.

³ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/botanical-drug-development-guidance-industry>

Accélération du développement clinique de NFL-101 en 2025 et perspectives

En 2025, NFL Biosciences consacrerait toutes ses ressources humaines et financières à son programme principal, NFL-101 dans le sevrage tabagique.

NFL Biosciences a récemment déposé des demandes d'avis scientifiques auprès d'autorités de santé en Europe et au Royaume-Uni, et prévoit d'en soumettre une prochainement aux États-Unis. Ces démarches sont l'aboutissement d'un travail de fond mené sur les volets de la fabrication, des études précliniques et cliniques, dans le but de présenter un programme de développement cohérent et complet. Une fois les dossiers analysés, des réunions seront organisées par les autorités concernées. Leurs retours permettront de valider la stratégie de développement mise en œuvre jusqu'à présent et de préciser le parcours réglementaire à suivre en vue de futures autorisations de mise sur le marché.

Sur le plan clinique, NFL Biosciences présente un protocole de phase 3 randomisée, en double aveugle contre placebo, incluant environ 1 100 participants, structurée en deux étapes successives. Ce design de phase 3 en deux parties présente plusieurs avantages : il permet d'obtenir rapidement des résultats exploitables grâce à l'analyse anticipée de la première partie et à la continuité méthodologique et opérationnelle entre les deux parties ; il facilite la confirmation de l'efficacité avec contrôle de la puissance statistique, tout en renforçant l'évaluation de l'innocuité en exposant un plus grand nombre de participants au traitement. Cette approche présente également l'avantage d'intégrer un jalon intermédiaire de création de valeur, susceptible de maximiser la valorisation de la société et de générer un retour attractif pour ses actionnaires.

Obtention des premiers résultats d'efficacité sous 12 mois après le début des inclusions

La première partie de l'étude inclurait 300 participants recrutés dans des centres cliniques en Europe. Une levée partielle d'aveugle interviendrait au jour 43 après le début du traitement, afin d'évaluer l'efficacité sur le critère principal reconnu par la FDA : 4 semaines d'abstinence continue entre le jour 15 et le jour 43. Les participants resteraient ensuite suivis jusqu'à la fin de l'étude, sans connaître le traitement reçu.

Les résultats obtenus au jour 43 du dernier participant inclus seraient communiqués au marché sous 12 mois après le début des inclusions et sous réserve des autorisations nationales.

La seconde partie, menée sur un échantillon élargi, viserait à confirmer l'efficacité sur le long terme. Les centres cliniques ayant participé à la première partie seraient conservés et complétés par de nouveaux sites, afin d'absorber l'augmentation de l'effectif, tout en maintenant une continuité méthodologique et opérationnelle.

Cette organisation en deux parties permettrait de disposer rapidement de premiers résultats d'efficacité et dérisquerait la phase 3 dans son ensemble.

Confirmation de l'efficacité avec contrôle de la puissance statistique

Le recrutement de la seconde partie démarrerait rapidement après l'obtention des premiers résultats suite à la levée partielle d'aveugle au jour 43 du dernier participant inclus dans la première partie, de sorte qu'il y aurait une certaine continuité dans le recrutement.

La seconde partie inclurait environ 800 participants et serait étendue aux États-Unis. Elle aurait pour objectif de confirmer l'efficacité du traitement avec une taille d'effectif en cohérence avec les attentes des autorités de santé pour une population cible importante, tout en contrôlant la puissance statistique afin de valider l'abstinence continue aussi bien à court terme qu'à moyen terme. Sur la base des résultats

de CESTO II, un total d'environ 400 participants par bras représenterait un bon compromis : suffisant pour obtenir des résultats robustes sur le plan statistique, tout en maintenant une puissance adaptée à l'évaluation de l'efficacité.

Confirmation de l'innocuité à l'issue de l'étude

Le total des participants exposés à NFL-101 dans les deux parties de l'étude permettrait d'atteindre un effectif suffisant pour évaluer de manière robuste la sécurité du traitement, notamment pour détecter d'éventuels effets indésirables rares. C'est un des intérêts de structurer l'étude en deux parties : augmenter le nombre de sujets exposés tout en contrôlant la puissance statistique dans l'analyse d'efficacité. Cette approche répond également aux attentes des autorités de santé, qui exigent une exposition sur un large effectif lorsque le traitement est destiné à une population cible importante.

Jalon intermédiaire de création de valeur

Pour financer son programme clinique, NFL Biosciences dispose de plusieurs options : conclure un accord avec un laboratoire pharmaceutique, procéder à une augmentation de capital, ou trouver des financements non dilutifs. Des discussions avancées sont en cours avec plusieurs laboratoires, et la possibilité de signer un accord de partenariat avant le démarrage de la phase 3 est activement étudiée. Toutefois, la société ne s'engagera dans cette voie que si les conditions proposées sont jugées suffisamment créatrices de valeur pour ses actionnaires.

Dans le cas où aucun accord satisfaisant ne serait finalisé à temps, la réalisation de la première partie représenterait une étape stratégique. Elle permettrait de disposer rapidement de premiers résultats d'efficacité et de dérisquer l'étude dans son ensemble, tout en réduisant les incertitudes liées à l'exécution opérationnelle et au respect du calendrier. Le coût estimé de cette première partie constitue un maximum de 5 millions d'euros. La capacité de poursuivre ensuite rapidement avec la seconde partie dans le cadre d'un programme validé par les autorités réglementaires conduisant à des autorisations de mise sur le marché, devrait alors constituer un levier décisif pour concrétiser un partenariat dans les meilleures conditions.

Financements

À ce jour, NFL Biosciences dispose d'un horizon de trésorerie jusqu'au début du 4^e trimestre 2025. Consciente des enjeux liés à la poursuite de son développement, la Société continue d'optimiser ses ressources et d'explorer activement des solutions de financements complémentaires.

NFL Biosciences poursuit ses discussions avec des laboratoires et partenaires pharmaceutiques pour de potentiels accords de licence dans le cadre de l'étude de phase 3 de NFL-101.

Résultats financiers 2024

Les comptes annuels 2024, établis conformément aux normes comptables françaises, ont été arrêtés par le Conseil d'Administration lors de sa réunion du 10 avril 2025. Ils ont fait l'objet d'un audit par les commissaires aux comptes et le rapport annuel sera mis à disposition du public lundi 14 avril après bourse.

Comptes sociaux en euros	31 décembre 2024 (12 mois)	31 décembre 2023 (12 mois)
Chiffre d'affaires net	-	-
Total des produits d'exploitation	46	200 011
Résultat d'exploitation	(2 790 091)	(4 230 422)

Résultat financier	73 842	118 554
Résultat exceptionnel	-	-
Impôt sur les bénéfices	(635 410)	(366 393)
Résultat net comptable	(2 080 839)	(3 745 476)
Capitaux propres	976 431	349 945
Avances conditionnées	1 190 000	1 190 977
Immobilisations incorporelles (brevets)	145 286	141 041
Dettes	1 443 418	2 429 706
dont dettes financières	40 975	62 174
dont dettes d'exploitation	1 402 443	2 367 532
dont produits constatés d'avance		
Disponibilités	1 913 523	2 338 044
Total du bilan	3 609 849	3 970 628

NFL BIOSCIENCES n'a pas enregistré de produits d'exploitation en 2024. Pour rappel, en 2023 les produits d'exploitation s'élevaient 200 k€, correspondant à une subvention obtenue dans le cadre du programme France 2030 sur le projet PRECESTO mené sur l'exercice clos le 31 décembre 2023. La Société n'a pas réalisé de chiffre d'affaires au cours des deux exercices écoulés.

Le résultat d'exploitation s'établit à (2 790) k€ contre (4 230) k€ en 2023. Cette amélioration du résultat d'exploitation pour 1 440 k€ s'explique par les dépenses de R&D de la Société notamment les frais cliniques de l'étude CESTO II sur 12 mois en 2023 et sur les 4 premiers mois en 2024. Sur le 2nd semestre 2024 la Société a engagé des dépenses de R&D principalement sur les analyses complémentaires des résultats de l'étude de phase 2b CESTO II et sur le projet d'organisation industrielle pour la fabrication des doses futures du NFL-101.

Le résultat financier s'élève à 74 k€ en 2024 contre 119 k€ en 2023 et correspond à la rémunération des excédents de trésorerie sur des placements à capital garanti.

Le crédit d'impôt recherche comptabilisé sur l'exercice 2024 s'élève à 635 k€ contre 366 k€ en 2023.

En 2024, le résultat net comptable s'élève à (2 080) k€ contre (3 745) k€ en 2023.

Au 31 décembre 2024, la trésorerie de la Société s'élevait à 1,9 M€ au 31 décembre 2024, contre 2,3 M€ au 31 décembre 2023. La visibilité financière de la Société s'étend jusqu'au début du 4^{ème} trimestre 2025, l'hypothèse de continuité d'exploitation a été retenue par le Conseil d'administration qui a arrêté les comptes de l'exercice 2024.

Le montant total des dettes au 31 décembre 2024 s'élève à 1 443 k€, dont 41 k€ de dettes financières à moyen terme auprès de la banque principale de la Société 1 402 k€ de dettes d'exploitation contre un total de 2 430 k€ en 2023. Les avances remboursables pour un total de 1 190 k€ correspondent aux deux versements de deux avances récupérables de la BPI reçus en 2023 dont le remboursement est prévu à raison de versements trimestriels à compter de décembre 2025.

Enfin, l'Assemblée Générale des actionnaires, initialement prévue le 25 juin 2025, se tiendra le 21 mai 2025.

À propos de NFL Biosciences : www.nflbiosciences.com

NFL Biosciences est une société biopharmaceutique basée dans la région de Montpellier (France) qui développe des candidats médicaments à base de plantes pour le traitement des addictions. L'ambition de NFL Biosciences est d'apporter de nouvelles solutions thérapeutiques naturelles, plus sûres et plus efficaces à l'ensemble de la population mondiale, y compris aux pays à faibles et moyens revenus. Son produit le plus avancé, appelé NFL-101, est un extrait de feuille de tabac standardisé, protégé par trois familles de brevets. NFL Biosciences entend offrir aux fumeurs qui souhaitent arrêter une alternative naturelle, sûre, facile à administrer et personnalisée. NFL Biosciences développe également NFL-301, un candidat-médicament naturel pour la réduction de la consommation d'alcool et dispose d'un projet de développement de médicament pour le traitement des troubles liés à la consommation de cannabis.

Les actions de NFL Biosciences sont cotées sur Euronext Paris (FR0014003XT0 - ALNFL).

Contacts

NewCap

Relations Investisseurs / Relations Médias

Mathilde Bohin / Arthur Rouillé

Tel. : 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