

NFL BIOSCIENCES : ACTIVITÉS & RÉSULTATS DU 1^{er} SEMESTRE 2024

Des étapes clés franchies dans le développement de NFL-101, candidat médicament pour le sevrage tabagique, préparation de la Phase 3 en cours

Avancées dans le co-développement de NFL-301, candidat médicament pour réduire la consommation d'alcool

Horizon de trésorerie disponible jusqu'au 3^{ème} trimestre 2025, avec 3 millions d'euros levés par voie d'augmentation de capital en avril

NFL BIOSCIENCES (Euronext Growth Paris – FR0014003XT0 – ALNFL), société biopharmaceutique développant des médicaments botaniques pour le traitement des dépendances et addictions, présente ses résultats du 1^{er} semestre 2024 arrêtés par le Conseil d'administration du 26 septembre 2024. À cette occasion, NFL Biosciences revient sur les réalisations de l'année, notamment les avancées importantes des études cliniques de NFL-101, traitement pour le sevrage tabagique, ainsi que les étapes de pré-développement de NFL-301, traitement pour lutter contre la consommation excessive d'alcool.

Des étapes clés franchies dans le développement de NFL-101, candidat médicament pour le sevrage tabagique, préparation de la Phase 3 en cours

NFL-101 est un extrait de tabac dépourvu de nicotine dérivant d'un traitement sous-cutané de désensibilisation contre les allergies au tabac chez les travailleurs des manufactures de tabac. NFL-101 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. Au 1^{er} semestre 2024, NFL Biosciences a franchi avec succès des étapes clés dans le développement de NFL 101 :

Succès de l'étude avec le CEA sur le mécanisme d'action de NFL-101

En janvier 2024¹, 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 animal.

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 ;
- une action ciblée et spécifique, qui ne modifie pas l'activation cérébrale des souris non exposées au tabac.

Les résultats suggèrent une communication entre le système immunitaire et le système nerveux central, mode d'action différent de ceux des médicaments de sevrage tabagique actuels qui ciblent directement les récepteurs nicotiques.

Ces observations représentent une avancée majeure pour NFL-101. L'action sur le « craving » est encourageante, ce mécanisme étant reconnu comme l'enjeu majeur de la lutte médicamenteuse contre le tabagisme.

Les résultats ont notamment été présentés en juin au congrès de l'Albatros, l'un des plus importants événements annuels dans le traitement de l'addictologie en France. Ils ont fait l'objet d'une publication dans ACS Chemical Neuroscience, une revue scientifique internationale mensuelle à comité de lecture classée parmi les 7% des journaux scientifiques les plus cités qui dépend de l'American Chemical Society. L'article scientifique intitulé "*Brain glucose metabolism as a readout of the CNS impact of cigarette smoke exposure, withdrawal, and*

¹ Cf. [communiqué de presse du 30 janvier 2024](#)

*the effects of NFL-101, as an immune-based drug candidate for smoking cessation therapy*² est co-signé par des scientifiques du CEA, CNRS, INSERM, BioMaps, Université Paris-Saclay (91401 Orsay), de l'Université Paris Cité, INSERM, PARCC, (75015, Paris), du département d'immunologie, APHP, Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP), Hôpital Necker (Paris, France) et par NFL Biosciences.

CESTO II, étude de Phase 2 démontre une efficacité comparable à celle de Champix®, sans ses effets secondaires

Initiée en décembre 2021, CESTO II est une étude clinique de phase 2 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 : les Centres d'Investigation Clinique (CIC) de Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) de Bordeaux, Clermont-Ferrand, Dijon, Lorient, Marseille, Montpellier, Poitiers et Rennes, ainsi que l'institut de recherche Eurofins-Optimed (Grenoble).

Les résultats de l'étude CESTO II, publiés le 15 juillet 2024³, ont confirmé le potentiel de NFL-101 comme traitement de sevrage tabagique et ouvert la voie pour le 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®, traitement aux effets secondaires lourds, qui requiert deux prises quotidiennes pendant douze semaines, contre 2 administrations pour NFL-101.

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'intensités légères ou modérées.

Enfin, en démontrant une taille d'effet cliniquement pertinente, CESTO II a également permis de sélectionner la dose optimale, ce qui est l'enjeu principal d'une étude de phase 2, et ce malgré le fait qu'un centre clinique, doté d'une unité de tabacologie, ait contribué à fortement augmenter l'effet placebo. Le doublement de la dose (dose 2) n'a pas apporté d'efficacité supplémentaire, confirmant ainsi que la dose 1 pressentie est justifiée.

Ainsi, les objectifs fondamentaux d'une étude de Phase II, à savoir : la mise en évidence d'un effet se comparant favorablement aux traitements actuels, la confirmation de l'excellent profil de sécurité, et la confirmation de la dose sont atteints et permettent de préparer le passage en étude clinique de Phase 3, ultime étape avant la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Des résultats complémentaires seront communiqués en octobre et les résultats complets seront soumis pour publication dans une revue internationale à comité de lecture et présentés lors de congrès scientifiques.

Préparation de l'entrée en Phase 3

Le développement du programme de fabrication des lots de Phase 3, représentatifs des futurs lots commerciaux, a été initié en début d'année 2024 et accéléré dans la lignée des résultats de CESTO II.

NFL Biosciences entend avoir la maîtrise du processus de fabrication et d'industrialisation de NFL-101, de l'approvisionnement en matières premières à la mobilisation des partenaires industriels (CDMO), pour assurer un déroulement optimal de la Phase 3, dans un délai plus rapide. Une optimisation de la fabrication de NFL-101 est également en cours. La maîtrise de ce processus industriel complexe et l'accélération induite vers la Phase 3 représentent des atouts considérables pour valoriser le projet NFL-101 dans les meilleures conditions dans le cadre d'accord(s) de licence(s).

Avancées dans le co-développement de NFL-301, candidat médicament pour réduire la consommation d'alcool

NFL-301 fait l'objet d'un accord de co-développement, mis en place début 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 microgranules. 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-301 fait l'objet d'une première demande de brevet, 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. L'objectif est 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.

(2) Traduction : « 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 de NFL-101, candidat médicament d'immunothérapie pour le traitement du sevrage tabagique »

(3) Cf. [communiqué de presse du 15 juillet 2024](#)

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 va progressivement mettre en œuvre le plan de développement de NFL-301, 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 le développement de candidat médicament botanique⁴. La formulation retenue devra être présentée à la FDA avant la demande d'autorisation d'étude clinique. Ce statut permet d'alléger considérablement le programme préclinique, notamment avant la phase 1.

Avec cette deuxième indication, ciblée sur un sujet de santé publique de grande ampleur : la consommation excessive d'alcool, NFL Biosciences réaffirme sa volonté d'apporter de nouvelles solutions thérapeutiques, naturelles, plus sûres et plus efficaces pour le traitement des dépendances et des addictions.

Horizon de trésorerie disponible jusqu'au 3^{ème} trimestre 2025, avec 3 millions d'euros levés par voie d'augmentation de capital en avril

En avril 2024, NFL Biosciences a réalisé avec succès une levée de fonds de 3 089 175,75 euros par voie d'augmentations de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une part d'investisseurs professionnels à hauteur de 2,5 M€, et d'autre part des investisseurs particuliers via la plateforme PrimaryBid à hauteur de 0,6 M€. NFL Biosciences a ainsi repoussé son horizon de trésorerie au 3^{ème} trimestre 2025. NFL Biosciences continue par ailleurs de solliciter des solutions de financement non dilutives auprès des institutions françaises et européennes.

Les fonds sont alloués à 65% à l'anticipation des besoins de la Phase 3 de NFL-101 pour mettre en place un accord de licence dans les meilleures conditions, à 20% à la formalisation du plan de développement de NFL-301 et à 15% au fonctionnement courant de NFL Biosciences.

L'Opération a été mise en œuvre et réalisée en vertu des 10^{ème}, 12^{ème} et 13^{ème} résolutions de l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société en date du 27 juin 2023 (l'« Assemblée Générale ») à un prix de 2,05 euros par action, représentant une décote de 21,67% par rapport au cours moyen pondéré par les volumes de l'action NFL Biosciences des 5 dernières séances de bourse (soit du 4 au 10 avril 2024), égal à 2,6171 euros, et de 20,23% par rapport au cours de clôture de l'action NFL Biosciences le jeudi 11 avril 2024 qui est de 2,57 euros.

Le règlement-livraison et la cotation des actions nouvelles sur le système multilatéral de négociation d'Euronext Growth Paris sous le même code ISIN (FR0014003XT0) sont intervenus le 16 avril 2024. Dans le cadre de l'opération, NFL Biosciences a également pris l'engagement de ne pas procéder à une augmentation de capital par voie d'actions nouvelles pendant une période de 6 mois à compter de la réalisation de l'Opération sans l'accord préalable d'Invest Securities.

À l'issue de l'Opération, le capital social de NFL Biosciences a été porté à 288 410,52 euros, divisé en 9 613 684 actions ordinaires de 0,03 € de valeur nominale chacune, toutes de même catégorie.

Stratégie de partenariats

NFL Biosciences continue l'identification de partenaires pharmaceutiques ayant un intérêt dans le domaine de l'addiction pour les prochaines étapes du développement de NFL-101.

Les résultats positifs annoncés au cours de l'année ont conduit NFL Biosciences à reprendre les discussions déjà en cours et à identifier de nouveaux partenaires potentiels.

Concernant le partenariat en Inde avec THEMIS PHARMACEUTICALS, NFL Biosciences fait le constat que les activités n'avancent pas au rythme escompté. Dans ce contexte, NFL Biosciences va mettre un terme à ce partenariat et chercher à inclure l'Inde dans un partenariat plus large.

Résultats et situation financière du 1^{er} semestre 2024

Les comptes semestriels 2024 (6 mois, période du 1^{er} janvier 2024 au 30 juin 2024), établis conformément aux normes comptables françaises, ont été arrêtés par le Conseil d'administration lors de sa réunion du 26 septembre 2024. Ils ont fait l'objet d'une revue limitée par le commissaire aux comptes. Le rapport financier du 1^{er} semestre 2024 est mis à disposition ce jour, il est notamment consultable sur www.nflbiosciences.com, menu « Investisseurs » section « Documents »

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

Comptes sociaux en euros	30 juin 2024 ⁽²⁾ (6 mois)	30 juin 2023 ⁽²⁾ (6 mois)	31 déc. 2023 ⁽¹⁾ (12 mois)
Chiffre d'affaires net		-	-
Total des produits d'exploitation	40	94 777	200 011
Résultat d'exploitation	(896 065)	(2 382 387)	(4 230 422)
Résultat financier	42 779	71 388	118 554
Résultat exceptionnel	-	-	-
Impôt sur les bénéfices	(121 777)	(200 349)	(366 393)
Résultat net comptable	(731 509)	(2 110 650)	(3 745 476)
Capitaux propres	2 288 261	1 907 772	349 945
Avances conditionnées	1 190 000	1 208 977	1 190 977
Immobilisations incorporelles (brevets)	163 813	122 785	141 041
Dettes	1 530 916	2 461 532	2 429 706
- dont dettes financières	53 356	72 727	62 174
- dont dettes d'exploitation	1 477 560	2 283 580	2 367 532
- dont produits constatés d'avance		105 225	
Disponibilités	3 546 153	3 359 459	2 338 044
Total du bilan	5 009 176	5 578 281	3 970 628

(1) Comptes audités et certifiés.

(2) Comptes ayant fait l'objet d'une revue limitée par les Commissaires aux comptes.

NFL Biosciences est toujours en phase d'essais cliniques et n'a donc pas réalisé de chiffre d'affaires sur les trois exercices écoulés. La Société a comptabilisé des produits d'exploitation non significatifs au 30 juin 2024 contre 94 K€ au 30 juin 2023, qui correspondaient à une subvention d'exploitation reçue de Bpifrance pour le programme PRECESTO au 1^{er} semestre 2023 (sur un total de 200 K€ comptabilisés sur l'exercice 2023).

Le résultat d'exploitation s'élève à (0,9) M€ au 30 juin 2024 contre (2,4) M€ au 30 juin 2023, les dépenses d'exploitation concernent les programmes engagés par la Société sur le semestre à savoir l'étude sur le mécanisme d'action avec le CEA et à la finalisation de l'étude CESTO II.

Le résultat financier positif de 43 K€ est issu principalement des placements des excédents de trésorerie effectué sur le semestre. Le Crédit d'Impôt Recherche (CIR) évalué sur les dépenses du semestre s'élève à 193 K€ au 30 juin 2024. Le Crédit Impôt Recherche demandé en 2023 à hauteur de 373 K€ a été remboursé pour 298 K€. Le reliquat de 75 K€ fait l'objet de discussion sur la période à retenir. Par mesure de prudence, ce montant a été neutralisé et vient donc diminuer le montant du semestre. Il ressort de ces opérations un résultat net de la période de (0,7) M€ contre (2,1) M€ au 1^{er} semestre 2023.

Au 30 juin 2024, les capitaux propres de la société s'élèvent à 2,3 M€ et la trésorerie disponible est de 3,5 M€, principalement en lien avec l'augmentation de capital réalisée en avril 2024 pour 3 M€. NFL Biosciences a 53 K€ de dettes financières correspondant au Prêt Garanti par l'État souscrit en décembre 2020 dans le cadre des mesures de soutien déployées pendant la crise sanitaire. Le remboursement de la première échéance est intervenu en décembre 2022. Le remboursement de la dernière échéance interviendra en novembre 2026. Les avances remboursables s'élèvent à 1,2 M€ au 30 juin 2024. Elles correspondent aux deux aides Bpifrance octroyées les précédents exercices. Sur l'avance remboursable en lien avec CESTO II, il reste 450 K€ à recevoir par la Société. Le remboursement commencera au 4^{ème} trimestre 2025.

Perspectives 2024

NFL Biosciences a franchi avec succès des étapes majeures dans le développement son candidat médicament NFL-101 pour le sevrage tabagique et a posé les bases du développement de son deuxième candidat médicament NFL-301 pour réduire la consommation excessive d'alcool. Au 2^{ème} semestre, des discussions avec des partenaires potentiels se poursuivent et les étapes préparatoires pour mieux valoriser l'étude de Phase 3 de NFL-101 sont en cours.

Pour 2024, la Société continue de poursuivre trois axes stratégiques complémentaires :

- La préparation de l'étude clinique de phase 3 sur NFL-101, préalable à une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM), dans le respect de la feuille de route du développement du produit.
- Les discussions avec des partenaires potentiels en Europe, aux États-Unis et en Asie.
- L'avancement du plan de développement de NFL-301, le candidat médicament relatif à la diminution de la consommation excessive d'alcool.

NFL Biosciences possède un horizon de trésorerie jusqu'au 3^{ème} trimestre 2025 et continue de s'appuyer sur une organisation aux coûts fixes limités. Pour poursuivre le développement de NFL-101 et initier celui de NFL-301, NFL Biosciences pourra se doter de financements complémentaires qui pourront provenir, indépendamment ou concomitamment (1) de financements non dilutifs, (2) de partenariat avec des sociétés pharmaceutiques, et (3) d'augmentations de capital.

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