

## NFL BIOSCIENCES : RÉSULTATS DE L'ÉTUDE CESTO II

NFL-101 pour le sevrage tabagique démontre une efficacité comparable à celle de Champix®, sans ses effets secondaires

Avancée en Phase 3 confirmée

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

**Le Dr. Yannick Plétan, pneumologue, immunologiste, pharmacologue, expert en Développement Clinique et fortement impliqué dans le développement du Champix®, membre du Conseil d'administration de NFL Biosciences, commente :**

*« Le potentiel de NFL-101 comme traitement de sevrage tabagique est confirmé et les objectifs fondamentaux de cette étude de Phase 2 sont atteints. CESTO II met en évidence un effet se comparant favorablement aux traitements actuels, avec une confirmation de l'excellent profil de sécurité, et une confirmation de la dose permettant le passage en Phase 3. »*

**Bruno Lafont, Directeur Général Délégué et co-fondateur de NFL Biosciences ajoute :**

*«NFL-101 confirme son potentiel disruptif en égalant l'efficacité du meilleur traitement actuel avec deux administrations seulement contre deux prises quotidiennes pendant douze semaines, le tout sans effets secondaires pouvant limiter son administration. Les taux d'efficacité obtenus nous permettent d'envisager avec confiance la réussite en Phase 3.*

*Son mécanisme d'action unique et distinct des traitements actuels, ainsi que son administration ponctuelle, lui permettraient d'être utilisé seul ou à l'initiation de tout traitement par substituts nicotiques ou Champix®. NFL-101 aurait ainsi accès à un marché potentiel considérable, nettement supérieur à celui de Champix, qui avait dépassé le milliard de dollars en ventes annuelles, car Champix ne pouvait être pris avec les substituts nicotiques, ciblant les mêmes récepteurs nicotiques dans le cerveau.*

*Avec nos partenaires, nous avons acquis une expertise précieuse en gérant avec succès cette étude clinique multicentrique, tant dans la sélection et l'encadrement des centres que dans la gestion de l'environnement spécifique aux études en addictologie, où les facteurs psychologiques sont essentiels.*

*Nous remercions l'ensemble des participants à l'étude CESTO II ainsi que les médecins et les équipes hospitalières. »*

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

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. Une étude menée avec le CEA en 2023 a démontré un mécanisme d'action unique restaurant l'activité cérébrale normale de la région du cerveau modifiée

en période de sevrage<sup>1</sup>. **Ce mécanisme d'action est différent et complémentaire de celui des traitements actuels**, qui ciblent tous les récepteurs nicotiques du cerveau et se trouvent ainsi en concurrence directe les uns avec les autres.

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).

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 pendant 3 mois, 6 mois, 9 mois et 12 mois. Les abstinenances continues devaient être validées par un test de CO exhalé. Les sujets perdus de vue étaient considérés comme en échec.

## NFL-101 pour le sevrage tabagique démontre une efficacité comparable à celle de Champix®, sans ses effets secondaires

**L'efficacité de la dose pressentie sur l'abstinence continue pendant 4 semaines de J15 à J43 (28,7% dose 1 vs 17,8% Placebo,  $p = 0,06^2$ , soit 60% d'amélioration relative), même si elle n'atteint pas la significativité, est supérieure à celle des traitements par substitution nicotinique et est comparable à celle de Champix®, traitement actuellement le plus efficace mais susceptible de générer des effets secondaires. Afin d'éliminer l'impact d'une éventuelle prise concomitante de substituts nicotiques, une analyse *post-hoc* a été conduite. Elle a consisté à retraiter l'ensemble des données de l'analyse du critère principal en considérant en échec tout participant ayant déclaré avoir pris des substituts nicotiques entre J15 et J43. **Les résultats montrent alors une différence plus forte entre NFL-101 et le placebo (26,9% dose 1 vs 13,9% Placebo,  $p = 0,02$ , soit 95% d'amélioration relative). Ce résultat, avec sa faible p-value, confirme l'efficacité de NFL-101 par rapport à son placebo.****

La taille d'effet mise en évidence ouvre la voie au passage en Phase 3 sous réserve des autorisations réglementaires. **Le nombre de sujets à inclure en Phase 3 est en ligne avec les estimations effectuées avant la connaissance des résultats de CESTO II.** En Phase 3, en se basant sur les mêmes taux de succès, 275 sujets par groupe (soit 550 sujets au total) permettraient d'atteindre une significativité statistique sur les mesures d'abstinence continue jusqu'à 12 mois après la fin du traitement. Toutefois, le nombre de sujets inclus en Phase 3 devra vraisemblablement être augmenté afin de tenir compte des exigences des agences de santé visant à exposer un nombre suffisant de participants pour confirmer l'innocuité du produit, étant donné qu'il sera largement administré. Une exposition au NFL-101 d'environ 500 personnes devrait être proposée aux autorités. Cette augmentation du nombre de sujets à inclure facilitera en outre l'atteinte des significativités statistiques. **Des autorisations de mise sur le marché (AMM) pourraient alors être accordées.**

**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 a contribué à fortement augmenter l'effet placebo**. Ce centre doté d'une unité de tabacologie a adopté une approche globale de prise en charge des participants par un soutien

---

(1) 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/acchemneuro.4c00204. Epub 2024 Jun 14. PMID: 38875216.

(2) Une p-value de 0,06 signifie qu'il y a 6 % de chances d'obtenir une différence aussi extrême, ou plus extrême, si en réalité il n'y a pas de différence entre les deux groupes. Les valeurs des p-values dépendent des pourcentages à comparer ainsi que de la taille de l'effectif. À pourcentages constants, plus la taille de l'effectif est grande, plus la p-value est faible. Par exemple, pour un effectif de 120 sujets par groupe, la comparaison de 28,7% à 17,8% donne une p-value strictement inférieure à 0,05.

psychologique efficace parfois associé à la prescription de substituts nicotiques. La majorité des succès observés dans le groupe placebo proviennent de ce centre.

Le doublement de la dose (dose 2) n'apporte pas d'efficacité supplémentaire, ce qui confirme que la dose 1 pressentie est justifiée.

	CESTO II		EAGLES		
	NFL-101 Dose 1	Placebo	Substituts nicotiques	Champix® (Varenicline)	Placebo
Pendant 4 semaines <sup>3</sup>	28,7%	17,8%	23,4%	33,5%	12,5%
3 mois après la fin du traitement	21,3%	12,9%	15,7%	21,8%	9,4%
12 mois après la fin du traitement	15,7%	9,9%	Suivi arrêté 3 mois après la fin des traitements		

L'étude EAGLES, la référence en tabacologie, a mesuré les taux d'abstinence continue pour les principaux produits de sevrage tabagique jusqu'à 3 mois après la fin des traitements. Une comparaison indirecte avec cette étude montre que, sur des périodes équivalentes à partir de la fin des traitements, **l'efficacité de NFL-101 dépasse celle des substituts nicotiques et est comparable à celle de Champix®**. De plus, l'efficacité de NFL-101 un an après l'arrêt du traitement est équivalente à celle des substituts nicotiques 3 mois seulement après l'arrêt du traitement.

**Les deux doses ont été très bien tolérées.** Il n'a pas été observé d'évènement indésirable grave en relation avec celles-ci. Des effets indésirables passagers, d'intensités légères ou modérées, dans moins de 10% des cas, concernent principalement des douleurs et réactions aux points d'injection ainsi que des migraines. Il n'a pas été observé d'effets indésirables couramment associés à Champix®, tels que des insomnies, des rêves et pensées anormaux, des nausées, d'autres affections gastro-intestinales ou des événements dépressifs.

Une analyse détaillée de nombreux critères exploratoires sera effectuée à la réception du rapport d'analyse final, et les résultats complets seront soumis pour publication dans une revue internationale à comité de lecture et présentés lors de congrès scientifiques.

## Avancée en Phase 3 confirmée

Le développement du programme de fabrication des lots de Phase 3, représentatifs des futurs lots commerciaux, a été initié en début d'année 2024. Ces étapes comportent notamment une optimisation de la fabrication de NFL-101 avant la Phase 3.

NFL-101 constitue une innovation majeure pour les fumeurs qui ne parviennent pas à arrêter, proposant une **approche différente et complémentaire aux traitements actuels**, sans effets indésirables notables. Son administration ponctuelle facilite l'adoption et apporte un nouvel espoir. 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 dont le candidat médicament botanique le plus avancé est une aide au sevrage tabagique. Baptisé NFL-101, ce produit naturel, extrait de feuilles de tabac standardisé et dépourvu de nicotine, est protégé par trois familles de brevets. NFL Biosciences entend proposer aux fumeurs qui souhaitent arrêter une alternative naturelle, sûre, efficace à long terme, d'administration courte et personnalisée. Au-delà de NFL-101, NFL Biosciences développe NFL-301 pour réduire la consommation excessive d'alcool et a un projet de développement pour le traitement de la dépendance au cannabis. Les actions NFL Biosciences sont cotées sur Euronext Growth Paris (FR0014003XT0 – ALNFL). Plus d'information sur [www.nflbiosciences.com](http://www.nflbiosciences.com)

### Contacts

Bruno Lafont – [info@nflbiosciences.com](mailto:info@nflbiosciences.com) - 04 11 93 76 67 Agence Calyptus – [nflbio@calyptus.net](mailto:nflbio@calyptus.net) - 01 53 65 68 68

(3) Les efficacités des substituts nicotiques et de Champix® sont mesurées alors que les participants sont toujours sous traitements.