

Aelis Farma annonce les résultats positifs d'études non-cliniques réglementaires pour l'entrée de son premier CB₁-SSi, AEF0117, en étude clinique de phase 3 dans le traitement des troubles liés à la consommation excessive de cannabis

- Résultats positifs des études toxicologiques *in vivo* dans lesquelles AEF0117 démontre un index thérapeutique très favorable, plus de 13 000 fois supérieur à la dose active :
 - ✓ Études de toxicité chronique par voie orale (6 mois chez les rats et 9 mois chez les chiens) permettant un traitement chronique sans restriction chez l'homme
 - ✓ Études de toxicologie reproductive démontrant que AEF0117 ne modifie pas les développements embryonnaires et embryofœtaux
 - ✓ Études de toxicité juvénile permettant l'administration de AEF0117 chez les adolescents, une population cible importante dans les troubles liés à la consommation excessive de cannabis (addiction)
 - ✓ Résultats positifs des études de phototoxicité démontrant que AEF0117 ne réagit pas à la lumière du soleil
- Finalisation du développement du principe actif et du produit pharmaceutique à un stade avancé, permettant son administration dans le cadre d'études cliniques de phase 3
- Réalisation d'une étude sur les risques environnementaux indiquant que AEF0117 ne présente aucun risque pour l'environnement
- Développements non-cliniques confirmant l'avis positif d'un comité d'experts indépendants (DSMB) sur les 115 premiers patients de l'étude de phase 2b de AEF0117 (fin du recrutement attendue au T4 2023) validant la bonne tolérance de AEF0117 chez les personnes souffrant d'addiction au cannabis

Bordeaux, le 7 novembre 2023 – 18h30 CET – Aelis Farma (ISIN : FR0014007ZB4 – Mnémonique : AELIS, éligible PEA-PME), société biopharmaceutique au stade clinique spécialisée dans le développement de traitements pour les maladies du cerveau, annonce aujourd'hui avoir réalisé avec succès toutes les études non-cliniques réglementaires nécessaires pour l'entrée en étude clinique de phase 3 de AEF0117, l'inhibiteur spécifique de la signalisation du récepteur CB₁ du système endocannabinoïde le plus avancé de la société. AEF0117 est actuellement évalué dans le cadre d'une vaste étude de phase 2b chez des personnes souffrant de troubles liés à la consommation excessive de cannabis (« CUD », *Cannabis Use Disorder* en anglais). Les CUD correspondent à la définition actuelle de la consommation excessive et de l'addiction au cannabis du DSM-5, le manuel diagnostique de référence pour les troubles mentaux. Le recrutement se déroule comme prévu et les résultats sont attendus au deuxième trimestre de 2024. Grâce à l'achèvement réussi des développements non-cliniques en avance de phase, AEF0117 sera prêt à entrer en étude clinique de phase 3 dans le traitement de l'addiction au cannabis dès la réussite de l'étude clinique de phase 2b en cours et après l'approbation réglementaire du protocole de phase 3.

Pier Vincenzo Piazza, Directeur Général d'Aelis Farma, déclare : « Nous sommes très satisfaits de l'aboutissement de cette campagne d'études non-cliniques qui démontre trois éléments importants.

Premièrement, AEF0117 confirme son profil de sécurité avec une dose sans risque 13 000 fois supérieure à la dose active, ce qui signifie qu'aucun effet secondaire de AEF0117 n'a été identifié chez les animaux. Deuxièmement, AEF0117 pourra entrer en étude clinique de phase 3 dès l'achèvement de la phase 2b en cours dans l'addiction au cannabis, optimisant ainsi son accès au marché. Troisièmement, Aelis Farma respecte ses engagements, en avance de phase, ce qui souligne notre capacité à mener en parallèle des programmes à la fois cliniques et non-cliniques complexes. Je tiens à remercier à cette occasion toute l'équipe d'Aelis pour cette grande réussite ».

Le profil de sécurité favorable des CB₁-SSi élimine les obstacles liés à la pharmacologie du CB₁ et ouvre la voie à plusieurs marchés à forts besoins médicaux

Les inhibiteurs du récepteur CB₁, un défi majeur pour le développement de médicaments lié aux problèmes de sécurité

Le développement d'antagonistes du récepteur CB₁ constitue un objectif majeur pour l'industrie pharmaceutique, pour lequel la plupart des acteurs de premier plan se sont engagés. En effet, en raison de leurs rôles physiologiques importants et diversifiés, les récepteurs CB₁ pourraient constituer une porte d'entrée pour le traitement de plusieurs maladies du système nerveux central et périphérique avec des besoins médicaux importants, telles que, pour le périphérique : les maladies métaboliques, fibrotiques et cutanées ; et pour le cerveau : l'addiction, les troubles cognitifs, la psychose et les troubles du spectre autistique. Malheureusement, la première génération d'antagonistes du récepteur CB₁ présentait des effets secondaires comportementaux indésirables et un index thérapeutique faible, souvent inférieur à 10, ce qui a conduit à leur retrait du marché (Sanofi, rimonabant) ou à la suspension de leur développement (p.ex. Pfizer, Merck, etc.).

Pour pallier ce problème, certaines entreprises ont mis au point des antagonistes du CB₁ limités à la périphérie, c'est-à-dire des médicaments qui fonctionnent comme le rimonabant mais qui n'atteignent pas le cerveau, tel que le composé mis au point par [Inversago, récemment racheté par Novo Nordisk](#). Bien que ces médicaments soient probablement plus sûrs que la génération précédente d'antagonistes du CB₁, ils ne ciblent que les maladies périphériques et ne peuvent pas être utilisés pour les maladies du cerveau.

Les CB₁-SSi d'Aelis Farma permettent de traiter en toute sécurité l'ensemble des maladies liées au récepteur CB₁ grâce à la reproduction du mécanisme naturel utilisé par le cerveau pour contrôler l'hyperactivité du CB₁

Les CB₁-SSi ne sont pas des antagonistes bloquant toute l'activité du récepteur. Ils sont en revanche capables d'inhiber de manière sélective certaines informations fonctionnelles (signalisations) du CB₁. Leur appellation, inhibiteurs spécifiques de la signalisation (SSi), découle de cette caractéristique. Plus particulièrement, les CB₁-SSi semblent capables d'inhiber de manière sélective la signalisation du récepteur liée à des états pathologiques tout en préservant les activités physiologiques normales. Cette caractéristique leur confère un profil de sécurité très favorable. L'un des aspects notables de leur action est qu'ils ne modifient pas le comportement en soi, tant chez l'animal que chez l'homme, mais sont capables d'inverser fortement l'hyperactivation du CB₁ induite par le cannabis (AEF0117, *Nature Medicine*¹) ou de restaurer certaines fonctions cognitives altérées (AEF0217).

Les CB₁-SSi peuvent avoir cet effet spécifique sur les maladies dans la mesure où, au lieu d'avoir un mécanisme d'action artificiel comme les antagonistes, ils reproduisent un mécanisme inhibiteur naturel que le cerveau utilise pour contrôler l'hyperactivité des CB₁. Ce mécanisme, découvert par le Directeur Général d'Aelis Farma, le Dr Pier Vincenzo Piazza, a été affiné dans le temps et fonctionne grâce à l'hormone prégénolone. La prégénolone peut inhiber l'activité du CB₁ conformément à ce mode de signalisation spécifique, en s'opposant à l'hyperactivité du récepteur et tout en préservant son fonctionnement basal normal (article de *Science*²). Malheureusement, la prégénolone ne peut

¹ [Signaling-specific inhibition of the CB₁ receptor for cannabis use disorder: phase 1 and phase 2a randomized trials](#); *Nature Medicine*; 29; pages 1487–1499 (2023); le 8 juin 2023

² [Pregnenolone Can Protect the Brain from Cannabis Intoxication](#); *Science*; Vol 343, Issue 6166; pp. 94-98; le 3 janvier 2014

pas être utilisée comme médicament thérapeutique. Son absorption orale est très faible, avec une durée de vie très courte, car elle est rapidement transformée en plusieurs stéroïdes actifs (progestérone, testostérone, etc.) qui peuvent potentiellement induire des effets secondaires graves. Les CB₁-SSi sont de nouvelles substances moléculaires qui reproduisent l'inhibition de la signalisation du CB₁ par la prégnénone, mais qui sont bien absorbées, stables et ne se transforment pas en stéroïdes.

Aelis Farma développe un portefeuille différencié de CB₁-SSi qui permettra de traiter un large éventail de maladies dépendantes des CB₁

Portefeuille de produits d'Aelis Farma

AEF0117 est le premier CB₁-SSi développé par Aelis Farma, conçu pour contrer les effets du THC (Δ^9 -tétrahydrocannabinol), le principe actif du cannabis. La société dispose d'un second CB₁-SSi au stade clinique, AEF0217, conçu pour traiter les troubles cognitifs en s'opposant aux effets d'un excès de production d'endocannabinoïdes par le cerveau. Les deux composés ont un profil de sécurité favorable et n'ont pas d'effet sur le comportement normal. En utilisant sa plateforme de screening propriétaire, Aelis Farma a également identifié de nouvelles familles de composés CB₁, chimiquement et fonctionnellement différenciés des deux premiers, mais partageant le même mécanisme d'action.

Le développement de AEF0117 pour le traitement de l'addiction au cannabis progresse comme prévu

AEF0117 fait actuellement l'objet d'une étude de phase 2b menée dans 11 centres cliniques aux Etats-Unis et coordonnée par le Pr. Frances Levin (*Columbia University, New York*). Cette étude, qui vise à recruter jusqu'à 330 patients, se déroule conformément au plan et les recrutements devraient être finalisés au quatrième trimestre 2023. Les premiers résultats devraient être disponibles au deuxième trimestre 2024.

Afin d'assurer la bonne transition de AEF0117 vers l'étude de phase 3 après une phase 2b positive, Aelis Farma a initié, parallèlement à la phase 2b, une série d'études toxicologiques requises par les autorités réglementaires. Celles-ci ont confirmé l'index thérapeutique très favorable, plus de 13 000 fois supérieur à la dose active. Il est important de noter que les études de toxicité orale chronique (6 mois chez les rats et 9 mois chez les chiens) permettent l'utilisation de AEF0117 comme traitement chronique sans restriction chez les humains, tandis que les études de toxicité juvénile permettent son administration chez les adolescents, une population cible importante dans l'addiction au cannabis. Par ailleurs, les études de toxicologie reproductive montrent que AEF0117 ne modifie pas les développements embryonnaires et embryofœtaux. Enfin, Aelis Farma a mené avec succès des évaluations de risques environnementaux, indiquant que AEF0117 ne présente aucun risque pour l'environnement, ainsi qu'une étude de phototoxicité démontrant que AEF0117 ne réagit pas à la lumière du soleil. Le profil de sécurité favorable observé dans le cadre de ces études non-cliniques valide les observations positives du comité d'experts indépendants (DSMB) sur les 115 premiers patients de la phase 2b qui a confirmé la bonne tolérance de AEF0117 chez les personnes souffrant d'addiction au cannabis.

Le développement de AEF0117 est soutenu par Indivior, groupe pharmaceutique leader dans le traitement des addictions

Dans le cadre du développement et de la commercialisation de AEF0117 pour le traitement des troubles liés à la consommation excessive de cannabis, Aelis Farma a conclu un accord exclusif d'option et de licence avec Indivior PLC, groupe pharmaceutique leader dans le traitement des addictions. Dans le cadre de cette collaboration, Aelis Farma a déjà perçu 30 M\$ (paiement d'option). Dans le cas où Indivior exercerait l'option de licence à la fin de la phase 2b (S2 2024), Aelis Farma est éligible à recevoir un droit de licence de 100 M\$ et jusqu'à 340 M\$ de paiements supplémentaires en fonction de l'atteinte d'étapes de développement, réglementaires et commerciales, ainsi que des redevances sur les ventes nettes de AEF0117 comprises entre 12% et 20%. Après l'exercice de l'option, tous les coûts de développement, d'enregistrement et de commercialisation de l'AEF0117 seraient aux frais d'Indivior.

A propos d'AE LIS FARMA

Fondée en 2013 à Bordeaux, Aelis Farma est une société biopharmaceutique à l'origine d'une nouvelle classe de médicaments, les inhibiteurs spécifiques de la signalisation du récepteur CB₁ du système endocannabinoïde (les CB₁-SSi). Les CB₁-SSi ont été développés par Aelis Farma sur la base de la découverte d'un nouveau mécanisme naturel de défense du cerveau par l'équipe du Dr. Pier Vincenzo Piazza, Directeur Général de la Société, lorsqu'il était directeur du Neurocentre Magendie de l'Inserm à Bordeaux. En reproduisant ce mécanisme naturel, les CB₁-SSi paraissent capable d'inhiber sélectivement l'activité liée à un état pathologique du récepteur CB₁, sans perturber son activité physiologique normale. Elles recèlent ainsi un fort potentiel dans le traitement de nombreuses maladies du cerveau.

Aelis Farma développe deux candidats-médicaments « first-in-class » au stade clinique, AEF0117 dans les troubles liés à la consommation excessive de cannabis (addiction), actuellement en phase 2b aux Etats-Unis, et AEF0217 dans les troubles cognitifs, dont ceux associés à la trisomie 21 (syndrome de Down), actuellement en phase 1/2 chez des personnes avec une trisomie 21 en Espagne. La société dispose également d'un portefeuille de CB₁-SSi innovants pour le traitement d'autres pathologies associées aux dérèglements de l'activité du récepteur CB₁.

Aelis Farma s'appuie sur les talents de plus de 20 collaborateurs hautement qualifiés.

Pour plus d'informations, rendez-vous sur www.aelisfarma.com et suivez-nous sur [LinkedIn](#) et [Twitter](#).



ISIN : FR0014007ZB4

Mnémonique : AELIS

Compartiment B d'Euronext Paris

Contacts

AE LIS FARMA

Pier Vincenzo Piazza
Directeur Général
contact@aelisfarma.com

NewCap

Dusan Oresansky / Aurélie Manavarere
Relations investisseurs
aelis@newcap.eu
+33 1 44 71 94 92

NewCap

Arthur Rouillé
Relations médias
aelis@newcap.fr
+33 1 44 71 00 15

Avertissement

Déclarations prospectives

Certaines informations contenues dans ce communiqué de presse sont des déclarations prospectives, et non des données historiques. Ces déclarations prospectives sont fondées sur des opinions, prévisions et hypothèses actuelles, en ce compris, de manière non-limitative, des hypothèses relatives à la stratégie actuelle et future d'Aelis Farma ainsi qu'à l'environnement dans lequel Aelis Farma évolue. Elles impliquent des risques connus ou inconnus, des incertitudes et d'autres facteurs, lesquels pourraient amener les résultats réels, performances ou réalisations, ou les résultats du secteur ou d'autres événements, à différer significativement de ceux décrits ou suggérés par ces déclarations prospectives. Ces risques et incertitudes incluent ceux et celles figurant et détaillés dans le Chapitre 3 « Facteurs de risque » du document d'enregistrement universel d'Aelis Farma approuvé par l'Autorité des marchés financiers le 26 avril 2023 sous le numéro R.23-018.

Ces déclarations prospectives sont données uniquement à la date du présent communiqué de presse et Aelis Farma décline expressément toute obligation ou engagement de publier des mises à jour ou corrections des déclarations prospectives incluses dans ce communiqué afin de refléter tout changement affectant les prévisions ou événements, conditions ou circonstances sur lesquels ces déclarations prospectives sont fondées. Les informations et déclarations prospectives ne constituent pas des garanties de performances futures et sont sujettes à divers risques et incertitudes, dont un grand nombre sont difficiles à prédire et échappent généralement au contrôle d'Aelis Farma. Les résultats réels pourraient significativement différer de ceux décrits, ou suggérés, ou projetés par les informations et déclarations prospectives.