

Nature Medicine publie un article décrivant la nouvelle classe pharmacologique découverte par Aelis Farma et les données cliniques de phase 2a pour le traitement des troubles liés à la consommation excessive de cannabis

- Les troubles liés à la consommation excessive de cannabis touchent plus de 14 millions de personnes aux États-Unis
- Malgré l'urgence de la situation, il n'existe pas de médicaments approuvés pour traiter ces troubles et les traitements comportementaux n'ont montré que peu d'avantages
- AEF0117 est le premier d'une nouvelle génération de médicaments, les inhibiteurs spécifiques de la signalisation du récepteur CB₁ (CB₁-SSi), avec un mécanisme d'action unique et une plus grande sécurité et efficacité que les précédentes générations d'inhibiteurs du CB₁
- Dans une étude clinique de phase 2a menée chez des volontaires souffrant d'addiction au cannabis, AEF0117 a entraîné une réduction statistiquement significative des effets positifs subjectifs et renforçants du cannabis

Bordeaux, le 8 juin 2023 – 17h CEST – 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 la publication d'une série d'études décrivant une nouvelle classe pharmacologique, les inhibiteurs spécifiques de la signalisation du récepteur CB₁ (CB₁-SSi), et son premier candidat-médicament, AEF0117, pour le traitement des troubles liés à la consommation excessive de cannabis (addiction et psychose).

L'article, intitulé « [Signaling-specific inhibition of the CB₁ receptor for cannabis use disorder: phase 1 and phase 2a randomized trials](#) » (Inhibiteurs spécifiques de la signalisation du récepteur CB₁ pour les troubles liés à la consommation de cannabis : essais randomisés de phase 1 et de phase 2a), a été publié en ligne par la revue Nature Medicine.

AEF0117 est le premier composé qui inhibe sélectivement la voie de signalisation du récepteur CB₁, responsable des effets d'addiction au cannabis, sans perturber les fonctions physiologiques et comportementales fondamentales du récepteur. Cette approche révolutionnaire diffère des antagonistes du récepteur CB₁ d'ancienne génération qui, bloquant toute l'activité du récepteur CB₁, provoquaient des effets indésirables importants empêchant leur utilisation clinique.

AEF0117, découvert et développé par Aelis Farma, est le premier candidat-médicament de la nouvelle classe pharmacologique CB₁-SSi qui est basé sur un mécanisme naturel utilisé par le cerveau pour combattre l'hyperactivité du récepteur CB₁. Ce mécanisme a été découvert par le groupe de recherche du Directeur général d'Aelis Farma, le Dr. Pier Vincenzo Piazza, PhD, lorsqu'il était directeur du Neurocentre Magendie de l'INSERM à Bordeaux¹. Ce mécanisme d'action unique permet au CB₁-SSi d'inhiber sélectivement les

¹ Vallée M, Vitiello S, Bellocchio L, et al. Pregnenolone Can Protect the Brain from Cannabis Intoxication. Science 2014;343(6166):94-98. DOI: doi:10.1126/science.1243985

signaux cellulaires impliqués dans les troubles liés à la consommation excessive de cannabis, sans perturber l'activité physiologique du récepteur. Les CB₁-SSi en général, et le AEF0117 en particulier, représentent une véritable percée dans le domaine de la pharmacologie des CB₁.

« Cet article séminale couronne plus d'une décennie de recherche, depuis la découverte du mécanisme naturel utilisé par le cerveau pour s'opposer aux effets du THC jusqu'à notre essai clinique de phase 2a de preuve de concept avec AEF0117 », a déclaré le **Dr Piazza**. « Nous sommes ravis de contribuer au domaine de la neuropharmacologie avec une classe de médicaments qui n'a jamais été testée chez l'homme auparavant. Aelis mène maintenant une vaste étude de phase 2b contrôlée par placebo, en collaboration avec Columbia University Irving Medical Center, auprès de 330 participants souffrant d'addiction au cannabis, afin d'évaluer trois niveaux de dose de AEF0117 dans le traitement de l'addiction au cannabis. Les résultats devraient être disponibles d'ici mi-2024. »

L'étude de phase 2a a montré, que en raison de son mécanisme d'action unique, AEF0117 réduit de façon significative à la fois les effets subjectifs positifs du cannabis (le critère d'évaluation primaire, 38% en moyenne, $p < 0,04$) et la consommation de cannabis mesurée par l'auto-administration ($p < 0,05$), le critère d'évaluation secondaire clé. AEF0117 n'a pas produit d'effets indésirables graves ou d'effets indésirables liés au traitement en comparaison au placebo. De plus, les réductions des effets du cannabis observées se sont produites sans précipiter le sevrage du cannabis, même chez les volontaires qui fumaient plusieurs grammes de cannabis par jour.

« Aucun autre médicament n'a réussi à réduire de façon sûre les effets directs du cannabis chez les fumeurs quotidiens de cannabis », a déclaré **Margaret (Meg) Haney**, PhD, superviseuse des études de phase 1 et principale investigatrice de l'étude de preuve de concept 2a. « Ces nouveaux résultats suggèrent clairement que AEF0117 pourrait être une approche efficace pour les patients cherchant un traitement pour les troubles liés à la consommation excessive de cannabis. » Meg Haney est professeure de neurobiologie au département de psychiatrie de Columbia University Irving Medical Center où elle est directrice du Cannabis Research Laboratory et co-directrice de Substance Use Research Center.

Aelis Farma remercie les volontaires participant aux études cliniques, le Dr Haney et son équipe à Columbia University, le National Institute of Drug Abuse (NIDA), ainsi que tous les centres d'étude participants et leur personnel pour leur soutien.

A propos des troubles liés à la consommation excessive de cannabis

La consommation de cannabis est très répandue et conduit souvent à un usage problématique qui peut générer notamment une addiction². L'addiction au cannabis touche environ 14,2 millions de personnes aux États-Unis³, et sa prévalence augmente dans le monde entier⁴. À l'heure actuelle, la consommation excessive de cannabis est traitée à l'aide de thérapies comportementales, dont l'observance est souvent médiocre et le succès limité⁵. Aucun médicament n'a été approuvé par la FDA ou l'EMA pour traiter les troubles liés à la consommation excessive de cannabis.

A propos de AEF0117

AEF0117 est le premier candidat-médicament de la nouvelle classe pharmacologique CB₁-SSi. AEF0117 est un dérivé synthétique de la prégnénolone, l'hormone stéroïde naturelle qui se lie à un site spécifique du récepteur CB₁. La prégnénolone et AEF0117 ne modifient pas la liaison des agonistes au récepteur CB₁ mais bloquent uniquement certaines voies de signalisation activées par les agonistes cannabinoïdes, tels que le THC (principe actif du cannabis). Grâce à ce mécanisme d'action sélectif, AEF0117 inhibe puissamment les effets comportementaux du THC sans altérer le comportement normal. Contrairement à la prégnénolone, AEF0117 n'est pas converti en d'autres stéroïdes, il est hautement biodisponible lorsqu'il est pris par voie orale et présente des propriétés pharmacocinétiques favorables permettant une administration

² American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - V: American Psychiatric Association, 2013

³ Substance Abuse and Mental Health Service. Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2020 National Survey on Drug Use and Health. Rockville, MD. 2021. Accessed May 16, 2023

⁴ Reece AS, Hulse GK. Quadruple convergence – rising cannabis prevalence, intensity, concentration and use disorder treatment. The Lancet Regional Health - Europe 2021;10:100245. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100245>.

⁵ Gates PJ, Sabioni P, Copeland J, Le Foll B, Gowing L. Psychosocial interventions for cannabis use disorder. Cochrane Database Syst Rev 2016;2016(5):Cd005336. (In eng). DOI: 10.1002/14651858.CD005336.pub4.

quotidienne unique. De plus, AEF0117 a un index thérapeutique de 13 000 (le ratio entre la dose toxique et la dose active).

Le programme clinique de AEF0117 consiste en deux études d'innocuité de phase 1 (NCT03325595, NCT03443895) et une étude de preuve de concept de phase 2a (NCT03717272). Les études de phase 1 à dose unique ascendante et à doses multiples ascendantes, menées auprès de volontaires sains, ont démontré que AEF0117 est sûr, bien toléré et qu'il ne produit aucun changement comportemental par rapport au placebo. AEF0117 possède des caractéristiques pharmacocinétiques favorables, permettant un dosage quotidien unique, ce qui facilite l'observance thérapeutique. L'étude de phase 2a, menée auprès de 29 participants randomisés souffrant d'addiction et fumant du cannabis quotidiennement (en moyenne 2 à 3 grammes par jour), a démontré que AEF0117 a diminué de façon significative les effets subjectifs positifs du cannabis (le critère d'évaluation primaire de l'étude) et la fréquence d'usage du cannabis (l'objectif secondaire clé) sans précipiter le sevrage, un phénomène qui limite fortement l'acceptabilité des inhibiteurs pour le traitement des addictions.

Le développement de AEF0117 a été rendu possible grâce à une large collaboration internationale coordonnée par l'équipe d'Aelis Farma. Plusieurs groupes de recherche du Neurocentre Magendie de l'INSERM à Bordeaux ont contribué au développement préclinique précoce de AEF0117. Le programme intra-muros du National Institute of Drug Abuse (NIDA) américain a réalisé certaines expériences précliniques clef. Columbia University Irving Medical Center a joué un rôle déterminant dans la coordination et l'exécution des études cliniques. Le développement de AEF0117 a été soutenu par deux subventions du NIDA, une première de 3,3 M\$ et une seconde de 4,5 M\$. AEF0117 est protégé par un brevet appartenant à l'INSERM et à l'Université de Bordeaux. Aelis Farma détient une licence mondiale exclusive pour AEF0117.

Le développement de AEF0117 comme traitement contre l'addiction au cannabis se poursuit actuellement par une étude multicentrique de phase 2b aux Etats-Unis. Cette étude, sponsorisée par Aelis Farma et coordonnée par le professeur Frances Levin de l'Université de Columbia, vise à inclure 330 participants et à comparer l'efficacité de trois doses de AEF0117 à celle d'un placebo. Les premiers résultats sont attendus pour mi-2024. Aelis Farma et l'Université de Columbia mènent également une série complémentaire d'études cliniques pharmacocinétiques et d'études réglementaires non cliniques afin de préparer AEF0117 pour le programme de phase 3.

En résumé, AEF0117 est le premier candidat-médicament de la nouvelle classe pharmacologique des CB₁-SSi, qui présente une grande spécificité et affinité pour le récepteur CB₁ et qui, en se liant à un site distinct de celui des agonistes cannabinoïdes tels que le THC, modifie sélectivement seulement certaines voies de signalisation de ce récepteur. Grâce à ce mécanisme d'action moléculaire unique, AEF0117 inhibe puissamment les effets intoxicants produits par le cannabis et réduit la consommation de cannabis sans les effets comportementaux indésirables de l'ancienne génération d'antagonistes du récepteur CB₁ qui en ont empêché l'utilisation chez l'homme. Ce profil suggère que AEF0117 a le potentiel d'être un traitement sûr et innovant contre la consommation excessive de cannabis, ce qui justifie la poursuite des études confirmatoires de phase 2b et phase 3.

À propos de Nature Medicine

La description de AEF0117 dans *Nature Medicine* est unique car elle retrace le développement complet de cette nouvelle classe pharmacologique, les inhibiteurs spécifiques de la signalisation du récepteur CB₁ (CB₁-SSi), développée par Aelis Farma. L'article décrit la conception chimique et la caractérisation précoce de ces molécules, effectuées en collaboration avec l'INSERM, la découverte et le développement de AEF0117 par Aelis Farma ainsi que les études cliniques réalisées avec les contributions de Columbia University, Irving Medical Center.

Nature Medicine est une revue mensuelle qui publie des travaux de recherche innovants évalués par des pairs dans tous les domaines de la médecine en fonction de leur originalité, de leur actualité, de leur intérêt interdisciplinaire et de leur impact sur l'amélioration de la santé humaine. *Nature Medicine* publie également du contenu sollicité par le journal, notamment des actualités, des revues et des perspectives, visant à contextualiser les dernières avancées en matière de recherche translationnelle et clinique pour atteindre un large public de lecteurs titulaires d'un doctorat ou d'un doctorat en médecine. Toutes les

décisions éditoriales sont prises par une équipe de rédacteurs professionnels à temps plein. Facteur d'impact de Nature Medicine sur 2 ans (2021) : 87,241.

Collaboration avec Indivior

En juin 2021, Aelis Farma a signé un accord d'option de licence exclusive avec Indivior PLC (« Indivior »), pour le développement et la commercialisation de AEF0117 comme traitement des troubles liés à l'utilisation excessive de cannabis. Indivior PLC est une société biopharmaceutique internationale qui développe des médicaments pour traiter les addictions et les maladies mentales graves. Dans le cadre de cette collaboration, Aelis Farma a reçu 30 M\$ (paiement d'option) et est éligible à recevoir, si l'option est exercée par Indivior après la phase 2b actuelle, un droit de licence de 100 M\$ (potentiellement d'ici fin 2024) et des paiements supplémentaires en fonction d'étapes de développement, réglementaires puis commerciales, jusqu'à 340 M\$, ainsi que des redevances entre 12 et 20% sur les ventes nettes mondiales. Après l'exercice de l'option, les études de phase 3 et la commercialisation seraient alors menées sous la direction et aux frais d'Indivior, tandis qu'Aelis Farma finance et gère l'actuelle phase 2b.

A propos d'ÆLIS 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, 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 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

AELIS 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.