

## Aelis Farma annonce les résultats positifs de son étude clinique de phase 1/2 avec AEF0217 chez de jeunes adultes avec une trisomie 21

- Le CB<sub>1</sub>-SSi AEF0217 a atteint avec succès les objectifs en matière de sécurité (critère principal), de pharmacocinétique (critère secondaire) et d'efficacité (critères secondaires et exploratoires) de cette étude menée auprès de jeunes adultes avec une trisomie 21 (syndrome de Down), pour lesquels les troubles cognitifs constituent un important besoin médical non satisfait.
- AEF0217 a été bien toléré et aucun problème de sécurité n'a été identifié, confirmant que le candidat-médicament peut être utilisé sans risques identifiés, auprès d'une population plus fragile telle que les jeunes adultes avec une trisomie 21.
- Après quatre semaines de traitement, AEF0217 a amélioré de façon significative plusieurs capacités comportementales importantes dans les domaines de la communication, des aptitudes à la vie quotidienne et des interactions sociales, telles que mesurées par l'échelle de référence *Vineland Adaptive Behavior Scale* (VABS).
- Ces améliorations ont été associées à une tendance à l'augmentation de la flexibilité cognitive, mesurée par le *NIH-Toolbox Cognitive Battery*. Des changements significatifs dans des caractéristiques électroencéphalographiques (EEG) indiquant une diminution de l'effort requis pour effectuer une tâche de mémoire de travail ainsi que des marqueurs EEG de *target engagement* (engagement de la cible) ont aussi été observés.
- Sur la base de ces résultats, Aelis Farma prévoit de lancer mi-2025 une étude internationale multicentrique de phase 2 de recherche de dose chez des personnes avec une trisomie 21.

**Deux visioconférences se tiendront demain, mardi 19 novembre 2024  
en français à 10h00 CET et en anglais à 16h00 CET / 10h00 ET.**

***Pour participer, enregistrez-vous ici :***

[Visioconférence en Français](#)

[Visioconférence en Anglais](#)

**Bordeaux, le 18 novembre 2024 – 17h45 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 et périphériques impliquant le récepteur CB<sub>1</sub> du système endocannabinoïde, annonce aujourd’hui les résultats positifs d’une étude de phase 1/2 avec AEF0217<sup>1</sup> chez de jeunes adultes avec une trisomie 21.

Cette étude clinique de phase 1/2 avec AEF0217, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles contre placebo, visait à étudier l’effet de AEF0217 (0,2 mg par voie orale, une fois par jour) après quatre semaines de traitement chez de jeunes adultes (de 18 à 35 ans) avec une trisomie 21. L’objectif principal de l’étude était d’évaluer la sécurité et la tolérabilité de AEF0217, information particulièrement pertinente pour les personnes avec une trisomie 21 connues pour être plus vulnérables. Les objectifs secondaires et exploratoires comprenaient l’évaluation de la pharmacocinétique et de l’efficacité de AEF0217 sur les troubles comportementaux des jeunes adultes avec une trisomie 21 (syndrome de Down). 29 jeunes adultes avec une trisomie 21 ont participé à l’étude, menée par le Prof. Rafael de la Torre Fornell de l’Hospital del Mar Medical Research Institute (HMRIB) à Barcelone (Espagne), en tant qu’investigateur principal, et par le Dr. Diego Real de Asua à l’Hôpital de la Princesa à Madrid (Espagne). Les effets du traitement avec AEF0217 ont également été étudiés en fonction du génotype APOE4 (APOE4-positif versus APOE4-négatif), un marqueur génétique lié à la physiologie des endocannabinoïdes et à la prédisposition à développer la maladie d’Alzheimer.

L’étude a atteint avec succès ses objectifs en matière de sécurité (critère primaire), de pharmacocinétique (critère secondaire) et d’efficacité (critères secondaire et exploratoire). AEF0217 a été bien toléré et aucun problème de sécurité n’a été identifié. Les effets indésirables étaient similaires dans les groupes placebo et AEF0217. La plupart des effets indésirables observés étaient d’une sévérité légère et considérés comme non reliés au traitement. Aucun effet indésirable grave ou sévère et aucune sortie de l’essai clinique en raison d’effets indésirables n’ont été observés. AEF0217 a également montré un profil pharmacocinétique favorable avec une exposition plasmatique en moyenne légèrement plus élevée chez les personnes avec une trisomie 21 que chez les volontaires sains. Ces résultats concordent avec ceux des études précédentes de phase 1 réalisées chez des volontaires sains, où AEF0217 avait également montré un profil de sécurité très favorable.

Les effets de AEF0217 sur les déficits comportementaux des jeunes adultes avec une trisomie 21 ont été évalués à l’aide de deux outils : l’échelle *Vineland Adaptive Behavior Scale* (VABS) qui mesure directement les améliorations potentielles du fonctionnement dans la vie quotidienne, et la *NIH-Toolbox Cognitive Battery* pour les déficiences intellectuelles, qui évalue différentes fonctions cognitives. Parmi les neuf compétences comportementales évaluées par le VABS, AEF0217 a amélioré cinq d’entre elles : (i) les capacités d’expression ( $P < 0,002$ ) ; les compétences de la vie quotidienne : (ii) dans la sphère privée ( $P < 0,003$ ), (iii) dans la vie en communauté ( $P < 0,03$ , chez les participants APOE4-négatifs); (iv) les aptitudes dans les relations interpersonnelles ( $P < 0,01$ ) ; et (v) une forte tendance à l’amélioration des compétences d’écriture chez les participants APOE4-négatifs a aussi été observée. Il est à noter que AEF0217 a semblé induire des améliorations plus importantes chez les participants ayant les déficits les plus importants au départ de l’étude ( $P < 0,003$  et  $0,04$ ).

Parmi les cinq fonctions cognitives évaluées chez les personnes avec une trisomie 21 par la batterie cognitive du NIH-Toolbox, AEF0217 a induit une tendance nette à l’augmentation de la flexibilité cognitive, un effet proche de la significativité statistique ( $P < 0,09$ ) chez les personnes APOE4-négatives. La flexibilité cognitive est une fonction cognitive très importante, fortement altérée dans la trisomie 21. Cette fonction cognitive est également améliorée par AEF0217 dans des modèles génétiques animaux de la trisomie 21, confirmant la transposition des effets de AEF0217 d’une espèce à l’autre. Enfin, AEF0217 a également diminué de manière significative ( $P < 0,012$ ) l’activité électroencéphalographique (EEG) associée à une tâche de mémoire de travail, qui est plus élevée chez

les jeunes adultes atteints d'une trisomie 21 indiquant un plus grand effort dans l'exécution de la tâche que chez les sujets contrôles neurotypiques.

Enfin, AEF0217 a montré des signes clairs de *target engagement* (engagement de la cible), en modifiant de manière significative ( $P < 0,05$ ) un paramètre EEG dépendant du  $CB_1$  : la *Gamma Intertrial Coherence* (ITC) lors de la réponse auditive au niveau de base (ASSR) à 40 Hz (ITC-ASSR-40 Hz).

Il est à noter que les résultats sur le comportement adaptatif ainsi que sur la cognition ont été observés après seulement quatre semaines de traitement, alors que les experts du domaine estiment qu'il faut au moins plusieurs mois de traitement pour qu'une intervention pharmacologique puisse modifier le comportement adaptatif et les performances cognitives des déficits du neurodéveloppement.

**Prof. Rafael de la Torre Fornell, investigateur principal de l'étude, explique :** « *Les résultats très prometteurs de cette étude suscitent un réel espoir de développer un traitement efficace et sûr pour les déficiences cognitives des personnes avec une trisomie 21. Les données d'efficacité sont particulièrement remarquables, car elles portent sur des domaines cruciaux d'adaptation, tels que les capacités d'expression mais aussi certaines aptitudes à la vie quotidienne et aux interactions sociales. Ces types d'effets, d'autant plus qu'ils sont obtenus après seulement quatre semaines de traitement, sont assurément une première dans le domaine de la trisomie 21 et représentent une avancée majeure vers le développement d'un traitement qui pourrait considérablement améliorer l'autonomie et l'adaptation des personnes avec une trisomie 21. Je profite de cette occasion aussi pour remercier les participants, leurs familles et les associations de familles qui ont soutenu ce projet innovant et ont permis de mener à bien cet essai clinique pionnier.* »

**Pier Vincenzo Piazza, Directeur Général d'Aelis Farma, conclut :** « *Je tiens à féliciter les équipes du Prof. Rafael de la Torre Fornell et du Dr. Diego Real de Asua, ainsi que l'équipe de Aelis Farma, pour cette réalisation essentielle dans le développement de AEF0217. Je tiens également à remercier chaleureusement tous les participants, leurs familles et les associations de familles qui ont rendu cette étude possible.*

*Nous considérons ces résultats positifs comme un jalon clé dans le développement d'une thérapie prometteuse susceptible d'améliorer significativement l'autonomie et la qualité de vie des personnes avec une trisomie 21. Il s'agit aussi, de manière plus générale, de la première preuve de l'impact positif de AEF0217 sur la cognition, qui ouvre potentiellement la voie au traitement d'autres troubles cognitifs. Ces résultats fournissent également une validation supplémentaire de l'innocuité et de l'activité de la nouvelle classe pharmacologique développée par Aelis Farma, les « inhibiteurs spécifiques de signalisation du récepteur  $CB_1$  ( $CB_1$ -SSi) ». Nous pensons que les  $CB_1$ -SSi représentent une innovation majeure en pharmacologie, qui permettra de générer des inhibiteurs non seulement efficaces, mais aussi sûrs et bien tolérés, ouvrant la voie à de nouveaux traitements pour des troubles sans traitement aujourd'hui.* »

### **A propos de AEF0217 et de l'étude clinique de Phase 1/2**

AEF0217 est le deuxième candidat médicament d'Aelis Farma au stade clinique. Il appartient à une nouvelle classe de médicaments découverts par la société, les inhibiteurs spécifiques de signalisation du récepteur  $CB_1$  ( $CB_1$ -SSi). L'hyperactivité du récepteur  $CB_1$  est impliquée dans de nombreux troubles cérébraux et périphériques. AEF0217, tout comme les autres  $CB_1$ -SSi, est capable d'inhiber sélectivement seulement certaines composantes de l'activité du  $CB_1$ . Cette sélectivité moléculaire permet de générer les premiers inhibiteurs du  $CB_1$  présentant des effets bénéfiques mais dépourvus des effets secondaires caractéristiques des antagonistes  $CB_1$  de la génération précédente.

AEF0217 est développé comme une nouvelle approche pour traiter les déficits cognitifs, une catégorie de désordres cérébraux qui paraissent impliquer le récepteur CB<sub>1</sub>. Les troubles du comportement associés à la trisomie 21 sont la première indication thérapeutique ciblée par AEF0217.

Cette étude de phase 1/2 ([NCT05748405](#)) chez de jeunes adultes avec une trisomie 21 (syndrome de Down) était une étude multicentrique, randomisée en double-aveugle contrôlé par placebo ("*Effect of AEF0217 in Young Adult Participants With Down Syndrome (DS)*")<sup>1</sup>. 29 jeunes adultes âgés de 18 à 35 ans avec une trisomie 21 ont été randomisés dans deux centres cliniques en Espagne (Barcelone et Madrid). Les participants ont été traités une fois par jour pendant quatre semaines soit avec une dose orale de AEF0217 (0,2mg) ou un placebo, suivi d'une période de quatre semaines.

L'objectif principal de cette étude était l'évaluation de la sécurité et de la tolérabilité de AEF0217.

Les critères d'évaluation secondaires et exploratoires mesuraient des paramètres pharmacocinétiques et les effets thérapeutiques potentiels de AEF0217, ces derniers évalués par deux outils de référence.

Le premier outil était le *Vineland Adaptive Behaviour Scale (VABS)*, qui mesure directement les améliorations potentielles du fonctionnement dans la vie quotidienne des personnes avec une trisomie 21 en analysant des compétences spécifiques dans trois grands domaines du comportement : (i) la communication : compétences expressives, réceptives et écrites ; (ii) les compétences de la vie quotidienne dans les sphères personnelle, domestique et en communauté ; et (iii) le capacité de socialisation : les relations interpersonnelles, le temps de jeu et de loisir et les capacités d'adaptation.

Le second outil était le NIH-Toolbox Cognitive Battery pour les déficiences intellectuelles, qui mesure cinq fonctions cognitives différentes : la mémoire de travail, la flexibilité cognitive, l'attention, la mémoire épisodique, et la vitesse de traitement. En particulier, la mémoire de travail et la flexibilité cognitive sont des fonctions importantes altérées dans la trisomie 21 et dans les modèles génétiques de cette condition.

### **A propos du programme clinique de AEF0217 pour le traitement des troubles cognitifs associés à une trisomie 21 (syndrome de Down) : le projet européen ICOD**

Le développement clinique de AEF0217, incluant le programme de phase 1 chez les volontaires sains, la Phase 1/2 récemment achevée et la future phase 2 chez des individus avec une trisomie 21, fait partie du projet européen H2020 ICOD (*Improving Cognition in Down syndrome, Grant Agreement ID 899986*). Le projet ICOD a reçu un financement de 6 millions d'euros de la part de la Commission Européenne et implique des partenaires en Espagne, en France et en Italie.

Sur la base des résultats de phase 1/2, Aelis Farma prévoit d'initier une étude internationale multicentrique de phase 2 de recherche de dose avec AEF0217 pour le traitement des troubles comportementaux associés à la trisomie 21. Le démarrage de cette étude de phase 2 est prévu aux alentours de mi-2025. Tel que discuté avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et sur la base des enseignements de l'étude de phase 1/2, l'étude de phase 2 se concentrera sur l'amélioration des comportements adaptatifs mesurés par le VABS et sur des fonctions cognitives spécifiques évaluées par le NIH-Toolbox Cognitive Battery. Il est à noter que l'amélioration des comportements adaptatifs mesurée par le VABS est considérée par les autorités réglementaires comme un critère pouvant être utilisé pour obtenir l'enregistrement.

Aelis Farma mène également des études précliniques supplémentaires afin de mieux déterminer l'éventail des indications potentielles de AEF0217 dans le vaste domaine des déficits cognitifs.

## 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 CB<sub>1</sub> du système endocannabinoïde (les CB<sub>1</sub>-SSi). Les CB<sub>1</sub>-SSi ont été développés par Aelis Farma sur la base de la découverte d'un nouveau mécanisme naturel de régulation d'une hyperactivité du récepteur CB<sub>1</sub><sup>2</sup> 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 CB<sub>1</sub>-SSi paraissent capable d'inhiber sélectivement l'activité liée à un état pathologique du récepteur CB<sub>1</sub>, sans perturber son activité physiologique normale. Elles recèlent ainsi un fort potentiel dans le traitement de nombreuses maladies du cerveau et des organes périphériques.

Aelis Farma a deux candidats-médicaments « first-in-class » au stade clinique. AEF0117<sup>3</sup>, pour le traitement de l'addiction au cannabis (CUD) et des troubles associés vient de terminer une étude de phase 2B aux Etats-Unis chez des participants souffrant de CUD. AEF0217, pour le traitement des troubles cognitifs, vient de terminer une étude de phase 1/2 en Espagne chez de jeunes adultes avec une trisomie 21 (syndrome de Down). La société dispose également d'un portefeuille de CB<sub>1</sub>-SSi innovants pour le traitement d'autres pathologies associées aux dérèglements de l'activité du récepteur CB<sub>1</sub>, y compris les maladies touchant les organes périphériques, telles que l'obésité, les troubles métaboliques et la fibrose. Les différents candidats-médicaments développés par la société appartiennent à la même classe pharmacologique générale, les CB<sub>1</sub>-SSi, mais ont des effets fonctionnels distincts leur permettant de cibler différents types de dérégulations du récepteur CB<sub>1</sub> et de ne pas être substituables les uns par les autres.

Aelis Farma s'appuie sur les talents de plus de 30 collaborateurs hautement qualifiés.

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

### Références :

1. Identifier : NCT05748405 - <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05748405?intr=ae0217&rank=1>
2. 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.
3. Haney M, Vallée M, Fabre S, Collins Reed S, Zanese M, Campistron G, Arout CA, Foltin RW, Cooper ZD, Kearney-Ramos T, Metna M, Justinova Z, Schindler C, Hebert-Chatelain E, Bellocchio L, Cathala A, Bari A, Serrat R, Finlay DB, Caraci F, Redon B, Martín-García E, Busquets-García A, Matias I, Levin FR, Felpin FX, Simon N, Cota D, Spampinato U, Maldonado R, Shaham Y, Glass M, Thomsen LL, Mengel H, Marsicano G, Monlezun S, Revest JM, Piazza PV. Signaling-specific inhibition of the CB1 receptor for cannabis use disorder: phase 1 and phase 2a randomized trials. *Nat Med*. 2023 Jun;29(6):1487-1499. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02381-w>



ISIN : FR0014007ZB4

Mnémonique : AELIS

Compartiment B d'Euronext Paris

### Contacts

#### AE LIS FARMA

Arsène Guekam  
Chief Corporate Development Officer  
[contact@aelisfarma.com](mailto:contact@aelisfarma.com)

#### NewCap

Dusan Oresansky / Aurélie Manavarere  
Relations investisseurs  
[aelis@newcap.eu](mailto:aelis@newcap.eu)  
+33 1 44 71 94 92

#### NewCap

Arthur Rouillé  
Relations médias  
[aelis@newcap.fr](mailto: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 24 avril 2024 sous le numéro R.24-004.

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.