



Molécules en cours de test pharmacologique dans la SLA **(Actualisation Mars 2017)**

HERV-K Suppression Using Antiretroviral Therapy in Volunteers with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) - NINDS

Etude ouverte phase 1 (NCT02437110) mono-centrique (Bethesda USA)

Destinée à tester l'éventuelle action d'un agent anti rétroviral chez des personnes atteintes de SLA avec charge sanguine élevée en virus HERV - non VIH.

A Study for Patients Who Completed VITALITY-ALS (CY 4031) - Cytokinetics

Etude phase 3 (NTC02936635), multicentrique (30 centres dont 3 en France), ouverte de tolérance et toxicité à long-terme.

Molécule : Tiramsentiv (voir étude précédente).

A Biomarker Study to Evaluate MN-166 (Ibudilast) in Subjects with Amyotrophic Literal Sclerosis (ALS) - MediciNova

Etude ouverte phase1/2 (NCT02714036) sur 35 sujets, 2 centres USA, de tolérance, toxicité et efficacité de l'Ibudilast – analyse de biomarqueurs sanguins et imagerie avec critères cliniques de mesures de force et de fonction respiratoire.

Ibudilast : voir plus loin étude phase 2.

Efficacy, pharmacodynamic activity and safety of low-dose IL-2 (Id IL-2) as a Treg enhancer for anti-neuroinflammatory therapy in newly diagnosed Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) patients (MIROCALS) – CHU de Nimes et Itoo Pharma (APHP).

Essai phase 3 (NCT03039673), randomisée versus placebo, associé au riluzole, d'efficacité et de tolérance, multicentrique (13 centres dont 8 en France).

Les objectifs secondaires de cette étude sont de valider les résultats de l'étude phase 1/2 IMODALS (voir cette étude). Le protocole d'étude vise à valider des preuves de mécanismes d'actions à partir d'un essai court en utilisant des marqueurs de substitution permettant de définir le statut de répondeur. Des éléments d'exploration permettent de définir le phénotype inflammatoire et immunitaire, des marqueurs du système nerveux central et des caractéristiques génomiques et transcriptomiques.

A Trial of Tocilizumab in ALS Subjects – Barrow Neurological Institute

Etude phase 2 (NCT022469896), randomisée versus placebo, de tolérance et d'efficacité, multicentrique (4 centres aux USA).

La molécule tocilizumab est un immunosupresseur bloqueur de la médiation par interleukine 6. Commercialisée dans l'indication de rhumatismes inflammatoires.



Phase 1 Dose Escalation and PK Study of Cu (II)ATSM in ALS/MND – Pty Limited

Etude phase 1, NCT02870634, étude ouverte, multicentrique Australie, toxicité, tolérance, pharmacocinétique

Action neuroprotectrice supposée, efficacité montrée sur le modèle souris SOD1, pas d'information chez l'homme.

CC100: Phase 1 Multiple-Dose Safety and Tolerability in Subjects with ALS – Lumigen LLC

Etude phase 1 (NCT03049046), randomisée vs placebo, tolérance et efficacité, 21 sujets, mono-centrique (USA)

Effet non connu de la molécule

Safety and Tolerability of Antiretroviral (Triumeq) in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS).- Neuroscience Trials Australia

Etude de phase 1/2a (NCT02868580), ouverte, multicentrique (4 centres en Australie), de toxicité, tolérance chez 40 sujets SLA non-VIH.

La molécule triumteq est composée de 3 antirétroviraux (dolutegravir, abacavir, lamivudine déjà utilisée dans le traitement contre le VIH).

Safety and Efficacy Study of NP001 in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Systemic Inflammation – NEURALTUS

2^e essai de phase 2, (1^e étude publiée en mars 2015 Neurology), 7 centres aux USA, NCT02794857, double aveugle randomisé associé à riluzole vs placebo, essai de tolérance et d'efficacité.

Effet décrit de la molécule : modulation de l'état inflammatoire des macrophages considérés comme contributeurs des dommages neuronaux. Le taux de CRP est considéré comme marqueur évolutif de la maladie (CRP > à la médiane = progresseurs rapides). Le taux de CRP est utilisé comme biomarqueur d'inclusion pour l'inflammation systémique.

Ibudilast (MN-166) in Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) – MediciNova

Essai phase 2, NCT02238626, mono-centrique (Univ Caroline du nord USA), double aveugle associé à riluzole vs placebo, essai de tolérance et d'efficacité.

Effet décrit de la molécule : atténuateur glial par suppression de l'effet pro-inflammatoire des cytokines IL-18, TNFa et IL-6 + up régulation de la cytokine anti-inflammatoire IL-10.

Déjà expérimenté dans la Sclérose en plaques et pour diminuer la dépendance aux méthamphétamines. Commercialisé au Japon comme anti-inflammatoire.



Oxidative Stress and Apoptosis of Energy Metabolism by Deferiprone from the Circulating Lymphocytes (Etude académique Univ Lille – France)

Phase et type non précisés (NCT02280033). Etude de l'effet de l'administration de Deferiprone (chélateur du fer) sur l'expression du stress oxydatif des cellules mononucléées du sang périphérique de personnes atteintes de SLA.

Single and Multiple Dose Study of BIIB067 (Isis-SOD1Rx) in Adults with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) – BIOGEN / ISIS

Essai phase 1, 17 centres (1 en France), NCT02623699, double aveugle associé à riluzole vs placebo, toxicité, tolérance, pharmacocinétique. Objectif principal : niveau d'expression SOD1 dans le LCR.

Concerne des sujets SLA sporadiques (part A) et porteurs mutation SOD1 (part A et part B).

Immuno-modulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis- a Phase I-II Study of Safety and Activity of Low Dose Interleukin-2A (étude académique CHU de Nîmes – France)

Essai phase 1/2, NCT0259759, double aveugle, associé à riluzole, vs placebo, de toxicité, escalade de doses, tolérance, étude de marqueurs immuno-inflammatoires

Médiateur de l'immunité adaptative, IL-2 est le principal facteur de croissance des cellules T. Elle favorise également la croissance des cellules B et peut activer les cellules NK et les monocytes.

Single-Ascending-Dose Study of GDC-0134 to Determine Initial Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Parameters in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis – GENETECH Inc

Essai phase 1, 6 centres USA, NCT02655614, toxicité, tolérance, pharmacocinétique.

Effet décrit : modulateur neuronal (?).

A Study to Assess the Efficacy and Safety of H.P. Acthar® Gel in the Treatment of Subjects With Amyotrophic Lateral Sclerosis – Mallinckrodt

Etude phase 2 (NCT03068754) multicentrique, multi-doses, randomisée contre placebo, d'efficacité sur 195 sujets.

Corticotropine (ACTH) en injection S/C à effet corticostéroïde utilisée dans maladies systémiques inflammatoires et sclérose en plaques.

CC100: Phase 1 Multiple-Dose Safety and Tolerability in Subjects with ALS – Chemigen LLC

Etude phase 1 (NCT03049046), randomisée vs placebo, efficacité et tolérance, sur 21 sujets, mono-site USA

Mode d'action inconnu.



Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis with Memantine at 20 mg BID (TAME) - University of Kensis

Etude phase 2 (NTC02118727), randomisée vs placebo associé au riluzole, tolérance et efficacité, multicentrique (6 centres USA).

La molécule memantine est un inhibiteur de la neurotransmission glutamatergique par blocage du récepteur NMDA, utilisée en traitement de la maladie d'Alzheimer

Rasagiline in Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) – FDA Office Orphan Drug Products

Etude phase 2 (NCT01786603), randomisée versus placebo, d'efficacité et de tolérance, multicentrique, (10 centres USA).

La rasagiline est un inhibiteur de la monoamine oxydase connue pour modifier les mécanismes de neurotransmission dans la maladie de Parkinson et commercialisée dans cette indication. Métabolisée en R-aminoindane, elle aurait aussi des propriétés de neuroprotection.

Mexiletine in Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis – University of Washington

Etude phase 2 (NCT07781454), randomisée versus placebo, de tolérance et d'efficacité, multicentrique (10 centres aux USA).

La mexiletine est un inhibiteur des canaux ioniques sodium, commercialisée comme traitement des arythmies cardiaques. C'est aussi un bloqueur de l'excitotoxicité motoneuronale. Il a récemment été démontré que son ingestion chez la souris induit une surexpression du gène SOD et prolonge la survie de modèles murins de SLA avec mutation SOD.

Clinical Trial of Ezogabine (Retigabine) in ALS Subjects - MGH Neurological Clinical Research Institute

Etude de phase 2 (NTC02450552), randomisée versus placebo, de tolérance et d'efficacité, multicentrique (11 centres aux USA).

L'ezogabine est un ouvreur de canal ionique potassium (KCNQ2-5) utilisée dans le traitement de l'épilepsie pour ses propriétés de diminution de l'excitabilité neuronale.

A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Fycompa in Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) – Stuny Brook University

Etude pilote (NCT03020797), randomisée versus placebo, de tolérance et d'efficacité préliminaire, mono-centrique.

La molécule perempanel, commercialisée comme antiépileptique sous le nom de Fycompa, est une inhibitrice des récepteurs AMPA.



Efficacy and Safety of Masitinib in Combination with Riluzole in the Treatment of Patients Suffering From Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) – ABScience

Essai phase 2/3 NCT02588677, monocentrique (Espagne), randomisé double aveugle, efficacité, tolérance.

Effet décrit de la molécule : inhibiteur de Tyrosine kinases ciblé sur l'inhibition de kinases inflammatoires pour diminuer la prolifération microgliale et la dégranulation des mastocytes.

Déjà expérimenté dans la sclérose en plaques et des maladies carcinologiques.

Etude terminée en Mars 2017, communication ENCALS Mai 2017 – Ljubljana.

Ventilatory Investigation of Tirasemtiv (CY4031) and Assessment of Longitudinal Indices after Treatment for a Year (VITALITY-ALS) – CYTOKINETICS

Essai phase 3, NCT02496776, multicentrique, (76 centres, 7 centres en France) randomisé, associé au riluzole vs placebo

Effet décrit de la molécule activatrice de la troponine musculaire. Etude phase 2/3 précédente ayant montré possible amélioration des fonctions ventilatoires.

Study of Rasagiline in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis – Etude académique Université Ulm, Allemagne et Rasagiline in Subjects With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) – Etude académique Dallas University, Texas, USA

2 essais de phase 2, en Allemagne NCT011879241 15 centres, aux USA NCT01786603 5 centres, randomisés, double aveugles (associé à riluzole en Allemagne) vs placebo, tolérance, efficacité.

Rasagiline = inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO), commercialement disponible sous plusieurs noms, utilisé dans la maladie de Parkinson. Son action connue est celle d'un régulateur de dopamine.

A Long-Term Study of EO302 in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) – EISAI Ltd

Etude phase 2a, NCT00445172, 42 centres au Japon, ouverte, toxicité, tolérance.

EO302 = mecabalamine (vitB12).

A Pilot Study of RNS60 in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) – Etude académique Massachusetts General Hospital Boston USA.

Etude phase 2, NCT02525471, ouverte, de tolérance et efficacité, impact sur biomarquers de la neuro-inflammation.

RNS60 = dérivé aqueux salin oxygéné, actif sur les champs magnétiques du SNC, augmenterait les défenses immunitaires via l'activation des lymphocytes Tregs et diminuerait l'activation microgliale.

Efficacy and Safety of Plasma Exchange With Albutein® 5% in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis – GRIFOLS Therapeutics

Etude pilote phase 2a, NCT02872142, monocentrique (Liban), ouverte, toxicité, efficacité, tolérance

Expanded Controlled Study of Safety and Efficacy of MCI-186 (Edaravone, Radicut) in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) - Mitsubishi Tanabe Pharma

Essai phase 3, NCT00424463, monocentrique (Okayama University – Japon), randomisé, double aveugle contre placebo de tolérance et efficacité.

Anti oxydant, capteur de radicaux libres, censé remédier les effets du stress oxydatif, la molécule MCI-186 a déjà été étudiée comme protecteur dans les suites d'accidents vasculaires cérébraux ischémique et en post infarctus du myocarde. Plusieurs études ont été réalisées aux Japon qui décrivent un effet positif sur l'évolution fonctionnelle de la SLA (ALSFRS-R) mais pas sur les fonctions respiratoires. Il n'y a pas d'étude déclarée en Europe ou aux USA. La molécule a été approuvée comme «therapeutic option» au Japon.

Une communication est inscrite au Congrès de l'International Alliance ALS/NMD en décembre 2016 à Dublin.

A Phase 2A Safety and Biomarker Study of EPI-589 in Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis – EDISON Pharmaceuticals

Essai phase 2a, NTC02460679, 2 centre en Californie – USA, étude pilote ouverte “pour connaître le temps de réponse au traitement”.

EPI-589 = modulateur du métabolisme mitochondrial type Co-Enzyme Q10

Phase II/III Randomized, Placebo-Controlled Trial of Arimoclomol in SOD1 Positive Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) – Etude académique University of Miami and Massachusetts General Hospital – USA

Essai phase 2/3, NCT00706147, randomisé, double aveugle, contre placebo de tolérance et d'efficacité.

La molécule arimoclomol (BRX-345) est propriété de CytRx Corporation (california USA). Son action décrite est de stimuler les mécanismes de réparation cellulaire par activation de protéines chaperones, particulièrement de type choc thermique comme Hsp70.



Le rationnel d'utilisation est basé sur la reconnaissance de l'accumulation cytoplasmique d'agrégats protéiques (TDP-43) considérée comme marqueur de neurodégénérescence dans la SLA. Les protéines agrégées ont une structure anormale qui pourrait être modifiée par l'arimoclomol. Cette molécule a aussi été décrite comme ayant une action dans la maladie de Kennedy (Malik B et al Brain 2013 ; 126 (3): 926-943).

Efficacy and Safety of YAM80 (étude académique Yoshino Neurologic Clinic – Tokyo)

Essai phase 2, NTC00886977, monocentrique ouvert, d'efficacité et tolérance.

YAM80 = Extrait de plantes mexicaines.

Etudes de type thérapie cellulaire en cours dans la SLA

Autologous Bone Marrow-Derived Stem Cell Therapy for Motor Neuron Disease – Stel Cells Arabia

Study of Two Intrathecal Doses of Autologous Mesenchymal Stem Cells for Amyotrophic Lateral Sclerosis - University of San Paulo, Brésil

A Dose-escalation Safety Trial for Intrathecal Autologous Mesenchymal Stem Cell Therapy - Mayo Clinic, Rochester USA

Intravenous Injection of Adipose Derived Mesenchymal Stem Cell for ALS - Royan Institute - Teheran, Iran

Study to Investigate the Safety of the Transplantation (by Injection) of Human Glial Restricted Progenitor Cells (hGRPs; Q-Cells®) Into Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) - QTherapeutics - Utha, USA

Human Spinal Cord Derived Neural Stem Cell Transplantation for the Treatment of ALS - Neuralstem - Georgia, USA

Combination Therapy of Cord Blood and G-CSF for Patients With Brain Injury or Neurodegenerative Disorders - Buday CHA Hospital - Seongnam-si, Gyeonggi-do, Corée du Sud

The Use of Autologous Bone Marrow Stem Cells in ALS (Extension CMN/ELA) - El Palmar, Espagne

Autologous Cultured Mesenchymal Bone Marrow Stromal Cells Secreting Neurotrophic Factors (MSC-NTF), in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) - Hadassah Medical Org., Jérusalem, Israël.

Safety Study of HLA-haplo Matched Allogenic Bone Marrow Derived Stem Cell Treatment in Amyotrophic Lateral Sclerosis – Seoul, Corée du Sud