

### Molécules en cours de test pharmacologique dans la SLA (Actualisation octobre 2016)\*

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

2° essai de phase 2, (1° 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 = progressions 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, TNF $\alpha$  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.

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

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

Etude de l'effet de l'administration de Deferiprone (chélateur du fer) sur l'expression du stress oxydatif des cellules mononuclées 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).

\* Hors la Rasagiline, les études utilisant des molécules commercialisées pour d'autres pathologies ne sont pas citées dans les essais en cours.

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

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

Méiateur 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 (?)

### **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 microgiale et la dégranulation des mastocytes.

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

### **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 activateur de la troponine musculaire. Etude phase 2/3 précédente ayant montré possible amélioration des fonctions ventilatoires.

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

### **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.

## Essais thérapeutiques en cours et à venir sur la SLA

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

### **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 = mecobalamine (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 biomarqueurs 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 au 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, NCT02460679, 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**

**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., Jerusalem, Israel.**

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

### Autres études à venir

**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) – étude académique CHU de Nimes et Itoo Pharma (APHP).**

Essai phase 3, 8 centres (France et UK), randomisée, double aveugle, associée au riluzole, étude de tolérance, efficacité. Suite de l'étude phase 1/2 IMODALS (voir plus haut)

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

Essai phase 2a, 4 centres en Australie, NCT02868580, étude ouverte de toxicité, tolérance

Déjà utilisé comme anti rétroviral.

**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.

**HERV-K Suppression Using Antiretroviral Therapy in Volunteers With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) - Etude académique, NINDS – Bethesda, USA**

Essai phase 1, monocentrique, NCT02437110 NINDS, Bethesda, USA, étude de tolérance

Objective : To learn how drugs usually taken for HIV infection affect people with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS).

**Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis With Memantine at 20 mg BID (TAME) – Etude académique University of Kansas.**

Essai phase 2, NCT02118727, 5 centres USA, double aveugle, associé à riluzole, versus placebo. Objectif : effet sur les manifestations neuropsychiatriques associées à la SLA.

Memantine = inhibiteur NMDA, déjà expérimenté dans maladie d'Alzheimer