


Actualización sobre ensayos clínicos de la Alianza Internacional de Asociaciones de ELA


PUNTOS DESTACADOS




Updates from:

- Biogen
- Clene Nanomedicine
- Ferrer & Prilenia
- Ionis
- Iran University of Medical Studies
- Mario Negri Institute for Pharmacological Research

Meet Your Moderators



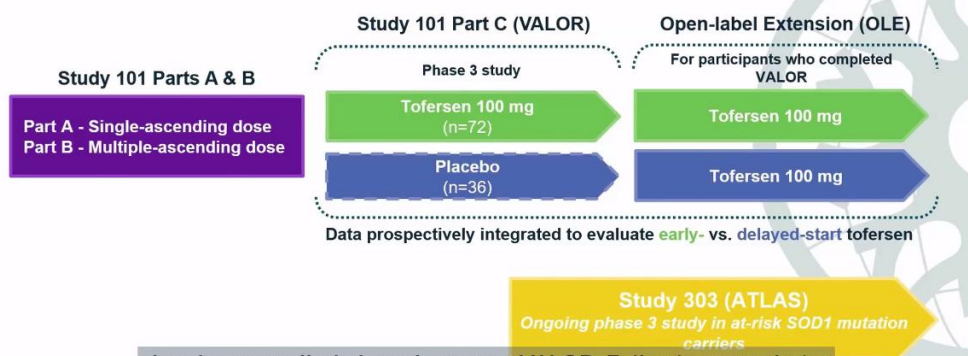
Dr. Nadia Sethi
Co-Chair of the Northeast ALS Consortium
Patient Education and Advocacy Committee



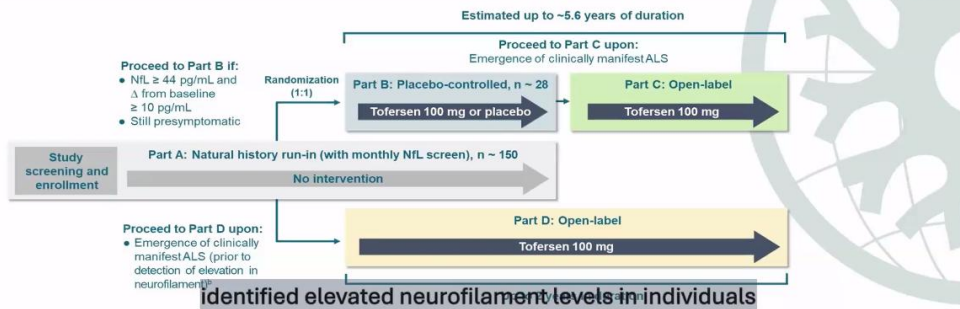
Dr. Martina de Majo
Scientific Director
International Alliance of ALS/MND Associations

Actualización de Biogen sobre Tofersen

Tofersen clinical development program

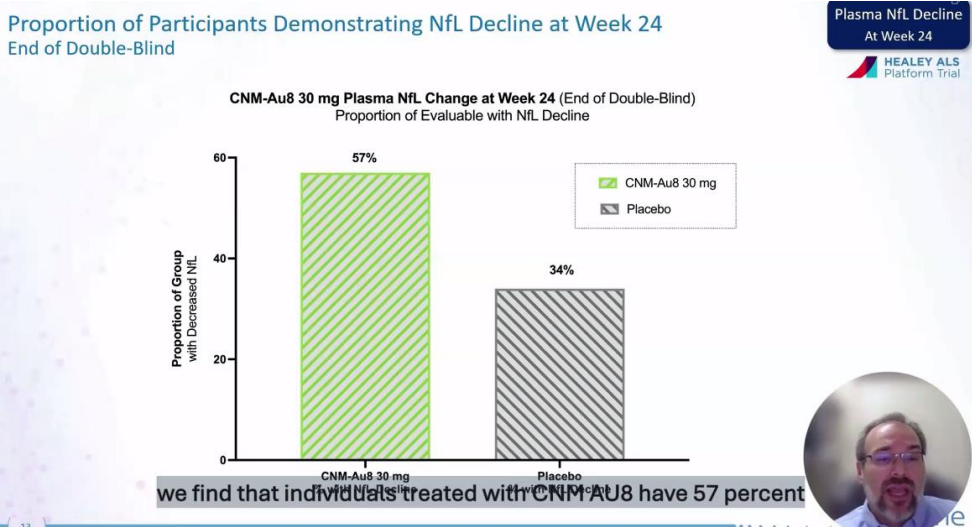


Study objective
 To evaluate whether presymptomatic initiation of tofersen can delay emergence of clinically manifest ALS and/or slow decline in function after emergence of clinically manifest ALS



- Tofersen está aprobado en 41 países y su meta es la mutación del gen SOD-1 que causa la ELA.
- Su mecanismo consiste en reducir los niveles de la proteína tóxica SOD-1, lo que podría ralentizar la neurodegeneración.
- Los ensayos clínicos (incluidos VALOR y los estudios de extensión abiertos) muestran una reducción del deterioro de las funciones clínicas, respiratorias y musculares.
- El tratamiento temprano conduce a mejores resultados y a una mayor supervivencia sin complicaciones.
- El estudio ATLAS, actualmente en curso, evalúa su impacto cuando se inicia de forma pre-sintomática en portadores de la mutación SOD-1.

Clean Nanomedicine: CNM-AU8



A Phase 3, **R**andomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in **E**arly Symptomatic Participants on Stable Background **T**herapy to **R**educe Mortality and Clinical Worsening **E**vents in **A**myotrophic **L**ateral Sclerosis (RESTORE-ALS)

Investigational Product CNM-Au8 30 mg randomized 2:1 (or matched placebo)

Study Center(s): Expert ALS clinical care centers

across

North America

Europe

Asia/Pacific region



CNM-Au8



this agent. The objective is to investigate the effects

CNM-Au8 Priorities and Next Steps



- Clean Nanomedicine compartió novedades sobre la capacidad del CNM-AU8 para tratar la disfunción mitocondrial, mejorar la supervivencia y retrasar el empeoramiento de la enfermedad.
- CNM-AU8 es una suspensión de nanocristales de oro dirigida al metabolismo energético y al estrés oxidativo.
- Los ensayos de fase II demostraron una mejora en la supervivencia, un retraso en el empeoramiento clínico y una reducción en los niveles de cadena ligera de neurofilamentos.
- La seguridad a largo plazo queda demostrada por la ausencia de eventos adversos serios relacionados con el fármaco.
- Se ha planificado un ensayo global de fase III, RESTORE ALS, para confirmar su eficacia y seguridad.

Ferrer/Prilenia: Pridopidina

PREVAiLS Summary of Pridopidine for ALS

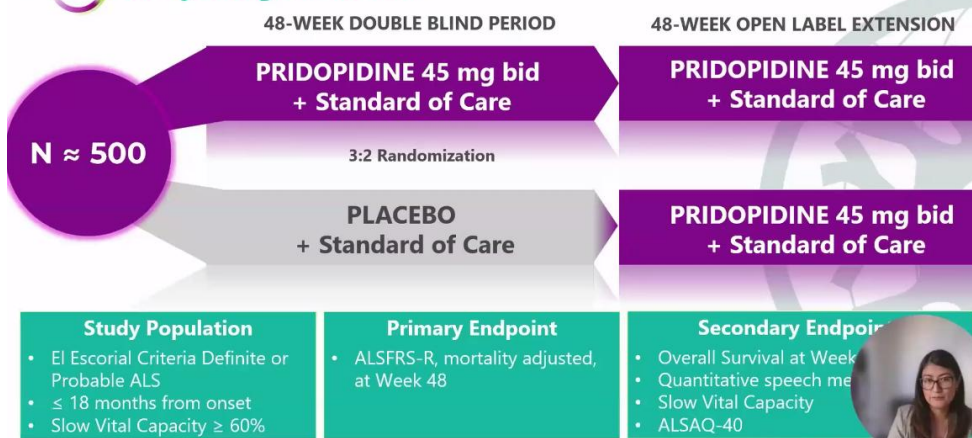
- Pridopidine is an investigational drug in clinical development for ALS
 - Oral, twice-daily 45mg
 - Binds and specifically activates the sigma-1 receptor (S1R)
 - Promotes neuronal cell function and survival through enhancement of multiple key neuroprotective pathways, including mitochondrial-ER function, synaptic stability and autophagy¹⁻³
- Results from HEALEY ALS Platform study – Regimen D – Pridopidine^{4,5}
 - Primary and secondary endpoints in the full analysis population* did not show benefit as compared to placebo, however benefits were seen in exploratory speech measures
 - *Post hoc* analyses in El Escorial Criteria Definite or Probable & within 18 months from symptom onset show potential benefit on:
 - ALSFRS-R total score, respiratory and bulbar sub-domains
 - Quantitative speech characteristics
 - Favorable safety and tolerability profile
- The PREVAiLS Phase 3 Study, Co-sponsored by Prilenia & Ferrer will enroll ~500 adult participants with ALS, beginning early 2026

for ALS which is taken orally twice daily. The drug

1. Nela et al, 2021 Neurotherapeutics 18(2):1017-1033
 Trial, JAMA 2025; 333:1128-1137. 5. Geva et al., (2024, June 29-July 2): Pridopidine for the treatment of ALS – results from the phase 2 Healey ALS Platform Trial [ePoster presentation]; EAN Congress 2024, Helsinki, Finland

prilenia | ferrer

PREVAiLS Study Design Overview



ALSFRS-R: Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised
 ALSAQ-40: Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire – 40 item scale

prilenia | ferrer

- Ferrer/Prilenia anunció el ensayo PREVAiLS de fase 3 para la pridopidina, dirigido al tratamiento de la ELA de inicio temprano.
- El ensayo de fase 2 se realizó dentro de la Plataforma HEALEY.
- El ensayo PREVAiLS tiene como objetivo comenzar la inscripción de participantes en el primer trimestre de 2026.
- Se prevé que el proceso de selección dure aproximadamente un año.
- Los resultados preliminares del ensayo se esperan para la primera mitad de 2028.

IONIS: Ulefnersen

FUS-ALS is ALS Associated with Mutations in the FUS Gene

- Very rare, approximately 1% of all ALS
- Mutations in FUS can cause familial and sporadic ALS
- FUS-ALS varies widely in symptoms at onset and age of onset
 - Onset is generally earlier than in the overall ALS population
 - Age of onset ranges from 11 to 80 years old
- The most common ALS-causing mutations in juvenile (onset <25 years of age) and pediatric ALS (onset <18 years of age)
 - FUS-ALS in young patients often has fast progression
- FUS or Fused in Sarcoma is an RNA-binding protein with roles in transcription, RNA splicing, transport, stability, and translation

Alsalut et al 2016. Degen Neurobiol Dis. Cirio et al 2016. Neuro Genet. Moens et al 2025. Lancet Neurol. Naumann et al. Transl Neurol; Picher-Martel et al 2024. J Child Neurol 2016. Neurobiol Dis.

IONIS

Non-promotional material ©Ionis Pharmaceuticals, Inc 2025

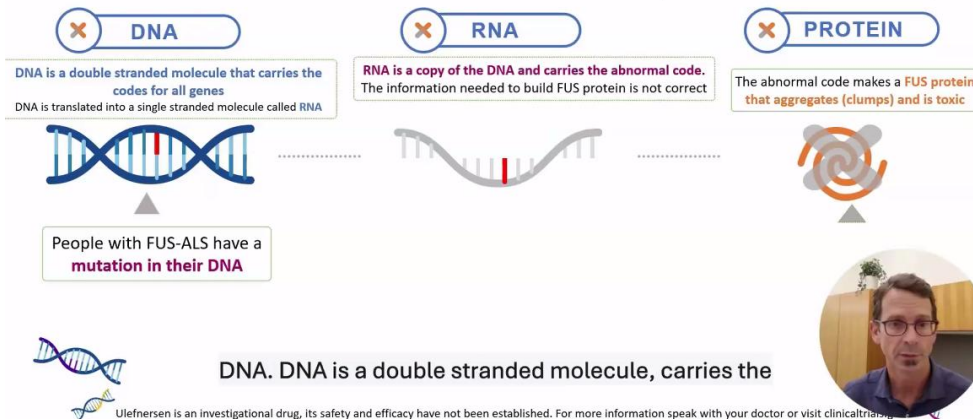


Ulefnersen Therapeutic Rationale



FUS-ALS is primarily a toxic gain of function or accumulation of an abnormal protein

Non-promotional material ©Ionis Pharmaceuticals, Inc 2025



FUSION Study Status

- Enrollment was completed in July 2025
- Dosing of enrolled participants is ongoing
- Results anticipated at end of 2026

- Stefan Miller, de Ionis, compartió las últimas novedades sobre el ensayo de fase III en curso con ulefnersen para la ELA con FUS.
- Ulefnersen es un oligonucleótido antisentido dirigido a la proteína tóxica causada por las mutaciones del gen FUS.
- Al reducir la agregación de proteínas tóxicas, su objetivo es ralentizar o detener la degeneración de las neuronas motoras.

- El estudio, en el que participan 89 personas de 14 países, espera obtener resultados a finales de 2026.

Universidad de Irán: Fotobiomodulación

The Effectiveness of Low-Level Laser Therapy on Motor and Non-Motor Symptoms in ALS



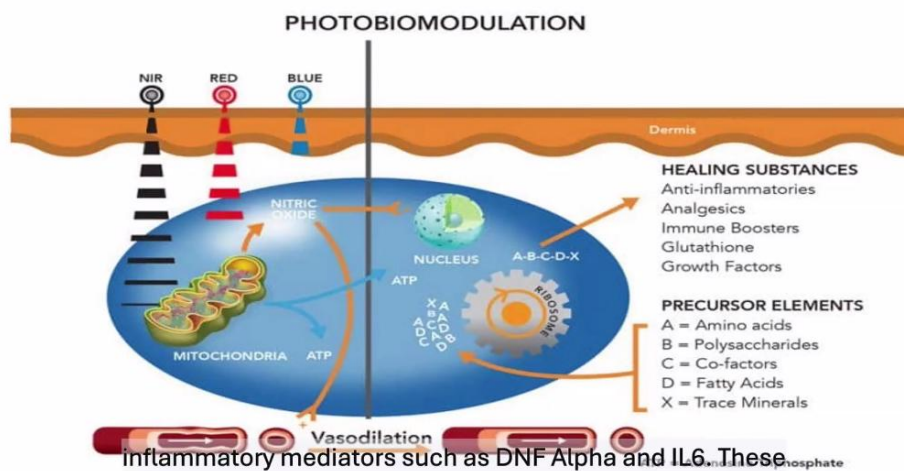
Homa Talebi

PhD Candidate in Neuroscience
Iran University of Medical Sciences



the clinical trial currently underway at our center

Treatment



- Homa Talebi presentó un ensayo clínico en la Universidad de Teherán centrado en la fotobiomodulación para el tratamiento de la ELA.
- La fotobiomodulación utiliza luz roja/infrarroja cercana de baja intensidad para mejorar la actividad mitocondrial y reducir la inflamación.
- El ensayo incluye 30 sesiones a lo largo de seis semanas, en las que se miden los resultados clínicos, bioquímicos y comunicados por los pacientes:
- Mejora en la escala de valoración funcional de la ELA (ALSFRS-R) y en el índice del número de unidades motoras.

- Reducción de las citocinas inflamatorias (por ejemplo, IL-6, TNF-alfa) y los marcadores de estrés oxidativo.
- Mejora de la calidad de vida, la calidad del sueño y reducción de los efectos secundarios para los pacientes.

Instituto Mario Negri: Acetil-L-carnitina

STUDY RATIONALE

Previous preclinical studies, a randomized trial and observational study in ALS subjects with mild functional impairment at entry, support the putative efficacy, safety and tolerability of acetyl-L-carnitine (ALCAR) when associated to Riluzole compared to Riluzole alone.

Although promising, the study results are insufficient to support a claim of efficacy for ALCAR: the clinical effects of the drug were not accompanied by the investigation of biological markers of the pathophysiology of the disease
no study verified an adequate dosage to be used in ALS



A randomized phase III clinical trial is needed to document the effects of treatment on some markers of the disease mechanisms and the efficacy of two different dosages. **and the efficacy of two different doses. So**



TREATMENT

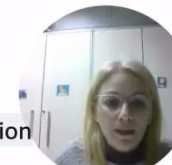
permuted block (with a block size of 6), 1:1:1
centralized randomization scheme
treatment with riluzole: 50 mg twice in a day for the entire duration of the study

Three groups making up a total of 246 subjects:

| | |
|--|------------------------|
| Group A (82 subjects randomized to receive 1.5g ALCAR) | } 48 consecutive weeks |
| Group B (82 subjects randomized to receive 3 g ALCAR) | |
| Group C (82 subjects randomized to receive placebo) | |

After enrolment, each participant will be followed up until death

48 consecutive weeks. we have a permited block randomization



Study status

Subject enrollment started in May 2025

The study will end in June 2027

28 subjects enrolled and treated (update: 27Oct2025)

- Elisabetta Pupillo proporcionó información actualizada sobre un ensayo de fase II/III con acetil-L-carnitina (ALCAR) para la ELA.
- El ensayo tiene como objetivo evaluar dos dosis (1,5 g y 3 g al día) para la reducción de la discapacidad funcional.
- En él participan 246 personas de centros de Italia y Australia, con 28 sujetos inscritos actualmente.
- Se espera que el ensayo concluya en junio de 2027 y que los resultados estén disponibles a partir de entonces.