



Uma breve visão do estudo

Amylyx Pharmaceuticals Inc. é uma empresa que começou em 2013 com o objetivo de testar um produto de combinação chamado AMX0035 como um tratamento potencial para ALS e outras doenças neurodegenerativas.

AMX0035 é um medicamento oral que combina dois compostos chamados **fenilbutirato de sódio (PB) e ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA)**.

AMX0035 foi testado em um ensaio clínico de fase 2/3 denominado CENTAUR, que consistiu em 137 participantes recrutados em 25 locais nos Estados Unidos por meio do Consórcio Northeast ALS (NEALS). O estudo foi randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, e os participantes foram avaliados por um período de 24 semanas para segurança e qualquer efeito do AMX0035 na progressão da doença.

Todos os participantes do estudo (medicamento ativo e placebo) também tiveram a opção de se inscrever em uma extensão openlabel onde receberiam AMX0035. Este estudo de extensão adicionará dados de sobrevivência importantes que Amylyx pretende publicar em um futuro próximo.

O ensaio clínico teve apoio financeiro de várias organizações importantes na área de ALS / MND, incluindo a Associação ALS, ALS Finding a Cure e o Consórcio Northeast ALS (NEALS).

Os resultados do ensaio foram publicados no The New England Journal of Medicine.

Um comunicado de imprensa delineou as principais conclusões da publicação da seguinte forma:

- Os pacientes retiveram a função por mais tempo com AMX0035 versus placebo; estudo alcançou seu resultado primário de uma diferença na Escala de Avaliação Funcional de ALS revisada (ALSFRS-R);
- AMX0035 é a primeira terapia experimental a demonstrar benefício estatisticamente significativo neste desfecho primário pré-especificado em pessoas com ELA desde a terapia aprovada com edaravone;
- AMX0035 mostrou benefícios numéricos em desfechos secundários, incluindo medidas de força muscular, respiração e hospitalizações;
- AMX0035 foi geralmente bem tolerado com taxas semelhantes de eventos adversos registrados nos grupos AMX0035 e placebo.

A publicação indica ainda que os efeitos foram observados além daqueles fornecidos pelo uso de riluzol e edaravone, embora uma melhor compreensão dessa observação de valor aditivo se beneficie de estudos adicionais. Embora o tratamento tenha sido considerado razoavelmente seguro e tolerável, a publicação também descreve que os eventos adversos gastrointestinais iniciais foram notáveis e precisarão de monitoramento em uso futuro.

Um editorial acadêmico descreve uma abordagem cautelosa para interpretar os dados enquanto avalia se esses resultados são realmente promissores. Os pontos principais do editorial são os seguintes:

- Teste multicêntrico bem projetado com "dados preliminares tentadores";
- O ensaio foi enriquecido para indivíduos com doença de progressão mais rápida, tornando a interpretação difícil para a população em geral de pessoas que vivem com ALS / MND;
- As medidas de resultados secundários não foram convincentemente alinhadas com o efeito em ALSFRS-R;
- Recomendação para prosseguir para um estudo confirmatório de fase 3 com critérios de elegibilidade mais amplos. Informações adicionais.

a) ensaio clínico TUDCA

Um dos compostos do AMX0035, o TUDCA também está em um ensaio clínico de fase 3 sozinho, com 440 participantes em 9 locais na Europa com o apoio da iniciativa TRICALS. Neste ensaio, o TUDCA será testado por 18 meses com administração oral duas vezes ao dia. Um pequeno ensaio clínico italiano de fase 2 que



sugeriu que TUDCA pode afetar positivamente a progressão da doença ao longo de 54 semanas, foi publicado aqui em 2016.

b) Ensaio clínico com fenilbutirato de sódio

O fenilbutirato de sódio foi avaliado em um pequeno ensaio clínico pelo consórcio NEALS e publicado em 2009. Foi considerado seguro e tolerável, mas não foi projetado para determinar um efeito na progressão da doença.

Ambos os compostos demonstraram algum sucesso na modificação do curso da doença em modelos animais pré-clínicos.

Precauções no autotratamento

O fenilbutirato de sódio está disponível em alguns países por meio de receita, aprovada para tratar distúrbios do ciclo da ureia. O TUDCA está amplamente disponível ao balcão em muitas formas e como parte de vários suplementos. Não se sabe se tomar estes separadamente terá o mesmo efeito que AMX0035, ou se é a combinação que aumenta o efeito. Além disso, não se sabe qual será a pureza ou o nível de composto ativo de qualquer fonte de TUDCA e fenilbutirato de sódio sem receita.

Recomendação

O SAC recomenda que a Aliança comunique isso como um conjunto promissor de resultados que são revisados por pares e alcançados em um ensaio clínico bem elaborado, mas também que ainda há muito a aprender sobre o efeito de AMX0035 em ALS / MND. Os autores do estudo enfatizam que esses achados precisarão ser confirmados em “estudos mais longos e maiores” e o SAC incentiva uma abordagem que equilibre o rigor científico crítico com a empatia para a necessidade urgente de terapias seguras e eficazes para pessoas que vivem com ALS / MD. Caso o Amylyx busque aprovação para comercialização em alguns países, combinado com um estudo confirmatório ou avance com um estudo maior de fase 3 sozinho, o SAC continuará a atualizar este documento à medida que nosso entendimento do AMX0035 em ALS / MND evolua.

O SAC incentiva qualquer organização membro a entrar em contato diretamente com a empresa para saber se existem planos para seu país ou região. O SAC continuará a manter a Aliança informada sobre qualquer informação à medida que se tornar conhecida sobre as próximas etapas do Amylyx, incluindo a atualização deste documento quando os dados de extensão / dados de sobrevivência forem liberados / publicados nos meses seguintes.

Com relação aos regimes de autotratamento, o SAC incentiva fortemente os indivíduos a falarem com seu médico de ALS antes de considerar fazê-lo. Estes resultados promissores referem-se apenas a PB e TUDCA compostos nas concentrações e pureza testadas em AMX0035.