

# Monitoramento do **HORIZONTE TECNOLÓGICO**

#01

2023

Medicamentos

para o tratamento de Esclerose Lateral  
Amiotrófica



## **SUPERVISÃO**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – Ministério da Saúde

Tacila Pires Mega – Ministério da Saúde

## **ELABORAÇÃO**

Andréa da Silva Dourado – NATS-UNIFESP-DIADEMA

Bruna Cristina da Cruz Lima – NATS-UNIFESP-DIADEMA

Denis Satoshi Komoda – NATS-UNIFESP-DIADEMA

Tayanny Margarida Menezes Almeida Biase – NATS-UNIFESP-DIADEMA

Daniela Oliveira de Melo – Coordenadora do NATS-UNIFESP-DIADEMA

## **REVISÃO INTERNA**

Laís Lessa Neiva Pantuzza – Ministério da Saúde

Tacila Pires Mega – Ministério da Saúde

## **PROJETO GRÁFICO**

Patricia Gandara – Ministério da Saúde

## **CONTATOS**

Tel.: (61) 3315-3502

E-mail: [mht.conitec@saude.gov.br](mailto:mht.conitec@saude.gov.br)

Site: [conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias](http://conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias)

## APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar a sociedade sobre tecnologias emergentes para o tratamento da Esclerose Lateral Amiotrófica. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

## CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com o tema.

## SUMÁRIO

<b>1. CONDIÇÃO CLÍNICA.....</b>	<b>5</b>
<b>2. TRATAMENTO.....</b>	<b>6</b>
<b>3. ESTRATÉGIA DE BUSCA .....</b>	<b>8</b>
<b>4. MEDICAMENTOS .....</b>	<b>10</b>
4.1 Tecnologias aprovadas em agências regulatórias .....	10
Taurursodiol + fenilbutirato de sódio.....	10
Edaravone .....	14
4.2 Tecnologias em avaliação para registro.....	17
Tofersen.....	17
4.3 Tecnologias emergentes.....	20
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>23</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>25</b>
<b>APÊNDICE 1 – Tecnologias excluídas e motivos para exclusão .....</b>	<b>31</b>

## 1. CONDIÇÃO CLÍNICA

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença que acomete os neurônios motores do sistema nervoso central, incluindo o tronco cerebral e a medula espinhal, causando, progressivamente, fraqueza e atrofia da musculatura esquelética<sup>1</sup>.

Os mecanismos patogénéticos da doença envolvem múltiplas alterações no microambiente do neurônio motor, incluindo o acúmulo de agregados de proteína, disfunção no processamento de RNA, estresse oxidativo, inflamação neural, apoptose, disfunções mitocondriais e fragmentação do complexo de Golgi. Essas alterações podem ser causadas por diferentes fatores, que são divididos em:

- Genéticos: envolvidos principalmente nos casos hereditários de ELA, com mutações nos genes SOD1, TARDBP e FUS, C9orf72;
- Ambientais: exposição a chumbo, alumínio, fertilizantes, inseticidas, herbicidas e tabaco;
- Epigenéticos: metilação de DNA, edição de RNA e silenciamento pós-transcricional de RNA<sup>1, 2</sup>.

Clinicamente, a ELA apresenta uma grande variabilidade sintomatológica a depender do nível de acometimento do sistema nervoso, dos grupos musculares afetados e do padrão de progressão da doença. Os sintomas típicos são consequência da fraqueza progressiva da musculatura esquelética, como dificuldade de locomoção, disartria, disfagia e dispneia, que podem levar a falência respiratória, uma das causas mais comuns de morte pela doença. Embora menos frequentes, podem ocorrer sintomas relacionados a disfunções corticais superiores (alterações cognitivas e comportamentais) e autonômicas (perda de funções esqueléticas esfinterianas, como incontinência urinária). Essa variabilidade sintomatológica é chamada de heterogeneidade fenotípica e corrobora o paradigma sindrômico da ELA, que a entende não como uma doença única, mas como um conjunto de doenças de apresentações clínicas semelhantes<sup>2</sup>.

O diagnóstico da ELA é primordialmente clínico. Entre as ferramentas

utilizadas, cita-se o “El Escorial”<sup>3</sup>, que classifica o diagnóstico em “definitivo”, “provável”, “provável com suporte laboratorial”, “possível” e “suspeito”, de acordo com o número de níveis medulares acometidos e a progressão da doença. Entre os exames para auxílio diagnóstico, pode ser realizada a eletroneuromiografia. Exames complementares devem ser solicitados de acordo com o quadro clínico do paciente, com o objetivo de excluir diagnósticos diferenciais<sup>4</sup>. Uma outra classificação da doença leva em consideração a hereditariedade, dividindo os casos em familiar, em que é possível identificar um ou mais membros da família com as mesmas mutações, e esporádico, em que não há evidências de que a mutação genética foi herdada<sup>5</sup>.

Os dados epidemiológicos mundiais estimam uma incidência global de cerca de 1,68 em 100.000 pessoas-ano e prevalência em torno de 4,42 em 100.000 pessoas<sup>6</sup>. Apesar da escassez de dados epidemiológicos no Brasil, um estudo recente, publicado em abril de 2022, estimou uma incidência no país de 0,83 casos de ELA por 100 mil habitantes e prevalência de 2,4 em 100 mil habitantes em 2019<sup>7</sup>. A ELA esporádica, ou seja, aquela sem fatores genéticos associados, costuma incidir em faixas etárias mais avançadas, sendo o pico da frequência de incidência entre 60 e 79 anos. Já a ELA familiar pode ser mais frequentemente observada em pacientes adultos jovens<sup>8</sup>.

## 2. TRATAMENTO

A ELA é uma doença para a qual não existe cura. O objetivo do tratamento é diminuir a velocidade de progressão da doença, melhorar da qualidade de vida (preservação de funcionalidade, diminuição da dor e manutenção da independência) e potencialmente aumentar a sobrevida livre de doença<sup>9</sup>.

Até o início da década de 1990, o riluzol era o único medicamento aprovado pelo *United States Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de pacientes com ELA<sup>10</sup>. É indicado para pacientes adultos na dose 50 mg a cada 12 horas, e atua inibindo os processos relacionados ao glutamato. Seu mecanismo de ação, porém, não está totalmente esclarecido<sup>16</sup>. Resultados de ensaios clínicos demonstraram que a utilização do medicamento pode prolongar a sobrevida em comparação ao placebo<sup>17-20</sup>. Alguns dos eventos

adversos relacionados ao riluzol são náuseas, astenia e elevação dos níveis das enzimas hepáticas. Testes de função hepática são indicados mensalmente durante os primeiros três meses de tratamento com riluzol e a cada três meses para monitoramento<sup>12</sup>.

Em 2017, um medicamento chamado Edaravone foi aprovado pela FDA para o tratamento da ELA<sup>11</sup>. O medicamento tem mecanismo de ação desconhecido. Acredita-se que atua como um removedor de radicais livres, reduzindo o estresse oxidativo que pode ser implicado na patogênese da ELA<sup>12</sup>. A eficácia do edaravone foi avaliada em ensaios clínicos onde o principal desfecho avaliado foi a função motora. Os resultados apontaram que o edaravone é um medicamento seguro e eficaz para o tratamento de pacientes com ELA<sup>13, 14</sup>. As reações adversas mais frequentes são lesão no local da aplicação, alterações da marcha e dor de cabeça<sup>12, 15</sup>. O medicamento pode ser administrado por via intravenosa na dose de 60 mg ou através de suspensão oral na dose 105 mg<sup>11</sup>.

No Brasil, o riluzol é o único medicamento aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento específico da ELA.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da ELA, publicado pelo Ministério da Saúde em 2021, recomenda como tratamento específico a terapia com riluzol na dose de 50 mg por via oral, a cada 12 horas, devendo ser utilizado uma hora antes ou duas horas após as refeições. Os principais desfechos esperados com o tratamento são melhora de sintomas bulbares e da função dos membros superiores e inferiores, e aumento da sobrevida. Além do tratamento farmacológico específico, o PCDT também recomenda medicamentos para o manejo sintomatológico da doença, como carbamazepina, clonazepam, diazepam, amitriptilina, ranitidina, dipirona, morfina, dentre outros. Dentre as opções não farmacológicas recomendadas no PCDT, estão o suporte ventilatório não invasivo e treinamento muscular inspiratório, que têm como benefício provável o aumento de sobrevida e qualidade de vida do paciente<sup>4</sup>.

Novas alternativas terapêuticas estão em desenvolvimento para o tratamento da ELA. A seguir, serão abordadas tecnologias potenciais para o tratamento da doença.

### 3. ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada uma busca na base de registros de ensaios clínicos *ClinicalTrials.gov* no dia 28 de outubro de 2022. O termo empregado para a busca foi “*Amyotrophic Lateral Sclerosis*”. Foram considerados como critérios de inclusão medicamentos em fase 2/3 ou 3 de pesquisa clínica para avaliação da eficácia e segurança no tratamento da ELA. Foi levado em conta que, apesar de ser uma doença rara, o volume de tecnologias em desenvolvimento para o tratamento da ELA é grande e, portanto, considerou-se mais pertinente abordar apenas aquelas em fase mais avançada da pesquisa.

Dentre os 904 registros de ensaios clínicos, 64 atendiam ao critério de elegibilidade. Desses, foram selecionados os estudos em andamento ou concluídos nos últimos cinco anos, restando 36 registros referentes a 19 tecnologias. As tecnologias excluídas e suas justificativas para exclusão são apresentados no **Apêndice 1** deste informe.

Os dados regulatórios das tecnologias selecionadas foram consultados nos sítios eletrônicos da Anvisa, FDA e *European Medicines Agency* (EMA). A fim de se mapear os resultados publicados para os ensaios clínicos conduzidos com as tecnologias selecionadas, utilizou-se os códigos de registro no *ClinicalTrials.gov* para busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE e Google Acadêmico. Na ausência de resultados, buscas complementares foram feitas utilizando o nome do medicamento associado à indicação. *Pipelines* de desenvolvimento de medicamentos para ELA também foram buscados por pesquisa direta no Google. O levantamento de resultados publicados e do registro dos medicamentos aconteceu entre 14 a 21 de novembro de 2022.

O **Quadro 1** apresenta as tecnologias incluídas neste informe e a informação de registro sanitário para o tratamento da ELA na Anvisa, FDA e



EMA. As tecnologias serão descritas em seções distintas, de acordo com a sua classificação: tecnologias recém aprovadas, tecnologias em fase de pré-registro e tecnologias emergentes (em fase 2/3 ou 3 de desenvolvimento e sem registro nas agências regulatórias consideradas).

Dentre as 19 tecnologias incluídas neste informe de MHT, seis possuem estudos de fase 2/3 ou 3 com resultados publicados e apenas duas foram aprovadas em agências regulatórias.

Quadro 1: Tecnologias em avaliação para o tratamento da Esclerose Lateral Amiotrófica

Medicamento	Aprovação em agências regulatórias para ELA			Resultados publicados		
	Anvisa	FDA	EMA			
Taurursodiol + fenilbutirato de sódio	Não	Sim	Não	Sim		
Edaravone	Não	Sim	Não	Sim		
Tofersen	Sem registro nas agências regulatórias avaliadas			Sim		
Debamestrocel				Sim		
Levosimendan				Sim		
Metilcobalamina				Sim		
Ursodoxicoltaurine (Tauroursodeoxycholic Acid)				Sem resultados publicados		
MediCabilis CBD Oil						
Ulefnersen (ION363)						
Lenzumestrocel						
CNM-Au8						
Deferiprone						
Huolingshengji Granules						
Memantine						
Ibudilast (MN-166)						
Pridopidine						
Reldesemtiv						
Trehalose (SLS-005)						
Verdiperstat						

ELA: Esclerose Lateral Amiotrófica; Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; FDA: Food and Drug Administration; EMA: European Medicines Agency.

## 4. MEDICAMENTOS

### 4.1 Tecnologias aprovadas em agências regulatórias

#### Taurursodiol + fenilbutirato de sódio

A associação de dose fixa composta por taurursodiol e fenilbutirato de sódio (Relyvrio) é um medicamento desenvolvido para reduzir a morte neuronal em pacientes com ELA, a partir de mitigação do estresse do retículo endoplasmático e da disfunção mitocondrial<sup>21</sup>. O taurursodiol atua sobre receptores de membrana (TGR5, S1PR2 e  $\alpha 5\beta 1$ -integrina) envolvidos na atividade mitocondrial e responsáveis pela apoptose de células neurais<sup>22</sup>. Já o fenilbutirato de sódio age como um inibidor da histona desacetilase, envolvida em mecanismos epigenéticos de remodelamento na estrutura da cromatina e no controle da expressão gênica<sup>23</sup>. Portanto, taurursodiol e fenilbutirato de sódio atuam contornando, simultaneamente, disfunções do retículo endoplasmático e mitocondrial, o que reduz a morte neuronal<sup>24</sup>.

Na EMA, o medicamento ganhou designação de droga órfã em 2020 e segue em avaliação de aprovação pela agência<sup>25</sup>. Em setembro de 2022, o medicamento foi aprovado pelo FDA para o tratamento da ELA. A aprovação foi embasada nos resultados dos ensaios clínicos CENTAUR (NCT03127514) e CENTAUR-OLE (NCT03488524, extensão do CENTAUR), financiados pela empresa *Amylyx Pharmaceuticals Inc*<sup>26</sup>.

CENTAUR é um ensaio clínico de fase 2, randomizado, duplo cego e multicêntrico para avaliação da segurança e eficácia da associação de taurursodiol e fenilbutirato em pacientes com ELA. No estudo, 137 pacientes selecionados de 25 centros dos Estados Unidos foram alocados em dois grupos na proporção 2:1, sendo 89 no braço tratamento (1 g de taurursodiol + 3 g fenilbutirato de sódio) e 48 no braço placebo. O medicamento foi administrado uma vez ao dia nas primeiras três semanas e duas vezes ao dia nas semanas restantes, com duração total de 24 semanas de tratamento. O principal desfecho primário de efetividade foi alterações na inclinação da curva da Escala de Avaliação Funcional da ELA Revisada (sigla em inglês ALSFRS-R) da linha de base até a semana 24. Os desfechos primários de segurança foram número de

pacientes com eventos adversos e número de pacientes em cada grupo após a descontinuação planejada. O estudo teve início em junho de 2017 e finalizou em setembro de 2019<sup>21, 27</sup>.

Foi utilizado o método de análise por intenção-de-tratar modificado (mITT) para a avaliação do desfecho primário de efetividade, o que incluiu todos os participantes que receberam ao menos uma dose do tratamento ou do placebo e apresentavam ao menos uma medida do ALSFRS-R após a randomização. Para os desfechos de segurança, a análise incluiu todos os participantes que receberam ao menos uma dose do tratamento ou do placebo<sup>21</sup>.

A taxa média de piora do score ALSFRS-R foi de -1,24 pontos por mês no grupo intervenção, e de -1,66 pontos por mês no grupo placebo, com diferença de 0,42 pontos por mês (IC de 95%:0,03-0,81 e  $p = 0,03$ ). O FDA apontou que essa análise mITT não levou em consideração os dados de dois pacientes que morreram após a randomização e realizou uma nova análise para lidar com os dados faltantes, chegando a um p valor sem significância estatística ( $p=0,063$ )<sup>21, 26</sup>.

No que tange os dados de desfecho de segurança em 24 semanas, o FDA aponta que não houve diferença em relação aos desfechos fatais ou eventos adversos sérios entre os dois grupos. Frisa-se que a proporção de pacientes que deixaram os estudos por eventos adversos foi de 20% no grupo tratamento e 10% no grupo controle. O evento adverso mais comum no grupo intervenção foi diarreia e no grupo placebo foi insuficiência respiratória. No **Quadro 2**, retirado do estudo CENTAUR, apresenta-se um sumário dos eventos adversos que ocorreram durante o período de tratamento<sup>21, 26</sup>.

Quadro 2: Sumário de Eventos Adversos e Eventos Adversos Graves Ocorridos durante o Período de Tratamento (CENTAUR)\*

Variável	TF (N = 89)	Placebo (N = 48)
<b>Eventos adversos</b>		
≥1 EA – n (%)	86 (97)	46 (96)
Nº de EA distintos	618	328
Interrupção de tratamento por EA – n (%)	13 (15)	6 (12)
Redução de dose devido a EA – n (%)	4 (4)	0
Descontinuação do tratamento devido a EA – n (%)	17 (19)	4 (8)
EA relacionados à intervenção – n (%)	13 (15)	1 (2)
EA não relacionados à intervenção – n (%)	4 (4)	3 (6)
<b>Eventos adversos graves</b>		
≥1 EA graves – n (%)	11 (12)	9 (19)
Nº de eventos distintos	14	10
Morte – n (%)	5 (6)	2 (4)
≥1 EA relacionados à intervenção – n (%)	1 (1)	1 (2)
Interrupção do tratamento por EA grave – n (%)	1 (1)	3 (6)
EA grave relacionado à intervenção	0	0
EA grave não relacionado à intervenção	1 (1)	3 (6)

\* Para avaliação de eventos adversos foram incluídos todos os participantes que receberam ao menos uma dose de taurursodiol + fenilbutirato de sódio ou placebo. A relação de eventos adversos ou eventos adversos graves à intervenção foi feita pelo investigador local.

**Legenda** – EA: Evento adverso; TF: Taurursodiol + Fenibutirato de sódio

**Fonte:** Paganoni et al. 2020<sup>21</sup>

Os autores do estudo CENTAUR destacaram que os desfechos secundários avaliados em 24 semanas não diferiram entre os grupos (**Quadros 3 e 4**). Os desfechos secundários avaliados foram taxa de declínio da força muscular isométrica (medido pela ferramenta *Accurate Test of Limb Isometric Strength*) e da função respiratória (medido pelo subdomínio respiratório do score ALSFRS-R), tempo até evento para morte, traqueostomia, ventilação mecânica permanente e hospitalização<sup>28</sup>. Apesar de terem sido considerados desfechos secundários, os autores publicaram em 2022 os resultados dos efeitos de longo prazo do medicamento na sobrevida livre de traqueostomia e ventilação e nas hospitalizações. Para estimar o *Hazard Ratio*, utilizou-se um modelo de riscos proporcionais de Cox. O tempo médio até o evento e o intervalo interquartil foram estimados por meio de curvas de Kaplan-Meier<sup>24</sup>.

Quadro 3: Resultados de desfechos secundários medidos pela ferramenta Accurate Test of Limb Isometric Strength (ATLIS).

Desfechos secundários:	Média dos mínimos quadrados na semana 24		
	TF (N = 87)	Placebo (N = 48)	DMQ (IC de 95%)*†
ATLIS (% dos valores normais previstos)			
Total	29,06±0,78	26,71±0,98	2,32 (0,18 a 4,47) §
Membros superiores	39,08±2,22	36,26±2,22	2,82 (-0,67 a 6,31)
Membros inferiores	41,17±2,37	32,36±2,59	4,27 (0,16 a 8,38)

\*Mínimos quadrados denotam a média ou a diferença ajustada para os termos do modelo.

† A diferença foi calculada como o valor no grupo taurursodiol + fenilbutirato de sódio menos o valor no grupo placebo. Os intervalos de confiança de 95% reportados são não-ajustados.

§P = 0,03; não foi reportado outro valor de p, em concordância com o modelo hierárquica pré-especificada dos desfechos.

**Legenda** – ATLIS: *Accurate Test of Limb Isometric Strength*; DMQ: Diferença dos mínimos quadrados; IC: Intervalo de Confiança; TF: Taurursodiol + Fenilbutirato de sódio

**Fonte:** Paganoni et al. 2020<sup>28</sup>

Quadro 4: Resultados de desfechos secundários de sobrevida (CENTAUR).

Desfechos secundários de sobrevida	% estimada de pacientes com evento (24 semanas)		HR (IC de 95%)
	TF (N = 87)	Placebo (N = 48)	
Morte, traqueostomia ou hospitalização*	19,3±4,2	33,1±6,9	0,53 (0,27 a 1,05)
Morte ou traqueostomia*	2,8±1,7	4,4±3,0	0,63 (0,11 a 3,92)
Hospitalização	17,5±4,1	29,7±6,6	0,54 (0,27 a 1,12)

\*O *hazard ratio* foi calculado como porcentagem da taurursodiol + fenilbutirato de sódio comparada ao placebo.

**Legenda** – HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confiança; TF: Taurursodiol + Fenilbutirato de sódio  
**Fonte:** Paganoni et al. 2020<sup>28</sup>

Como limitações, os autores ressaltam que sobrevida e melhoras em escalas funcionais são desfechos que necessitam de um tamanho amostral e tempo de seguimento maiores. Além disso, existem questionamentos em relação ao uso da somatória dos subdomínios do ALSFRS-R como parâmetro para avaliar severidade da doença<sup>28</sup>.

O CENTAUR-OLE foi um estudo de extensão aberto para avaliar desfechos a longo prazo em pacientes que chegaram ao fim do estudo CENTAUR<sup>29</sup>. Foram incluídos 90 participantes, sendo 56 que originalmente receberam tratamento e 34 que receberam placebo. Todos os 90 participantes incluídos no estudo CENTAUR-OLE receberam 3 g de fenilbutirato e 1 g de taurursodiol duas vezes por dia por até 30 meses. O desfecho primário foi quantidade de evento adversos e eventos adversos graves em 30 meses<sup>29, 30</sup>.

Os resultados do estudo mostraram vantagens para o grupo originalmente randomizado para receber tratamento quanto aos eventos adversos considerados importantes, como risco de morte ou traqueostomia/ventilação mecânica permanente e risco de hospitalização (Quadro 5) <sup>30</sup>.

Quadro 5: Parâmetros de análise de eventos adversos considerados importantes em 30 meses para o grupo de randomização inicial.

Parâmetro	Tempo até sobrevida livre de eventos <sup>a</sup>		Tempo até sobrevida livre de morte ou ventilação permanente		Tempo até sobrevida livre de hospitalização	
	TF (n=87)	Placebo (n=48)	TF (n=87)	Placebo (n=48)	TF (n=87)	Placebo (n=48)
Nº de eventos, n (%)	61 (70,1)	40 (83,3)	42 (48,3)	30 (62,5)	37 (42,5)	26 (54,2)
Mediana (IQR), meses	14,8 (6,5 – 29,1)	10,0 (4,0-15,0)	25,8 (14,8 – 33,6)	18,5 (11,7-NA)	NA (6,9 – NA)	14,1 (4,2-NA)
HR (IC de 95%)	0,53 (0,35-0,81)		0,51 (0,32-0,84)		0,56 (0,34-0,95)	
p-valor	0,003		0,007		0,03	

a: sobrevida livre de eventos (morte, traqueostomia, ventilação mecânica permanente ou primeira hospitalização).

b: sobrevida livre de morte, traqueostomia ou ventilação mecânica permanente

**Legenda** – HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confiança; IQR: Intervalo interquartil; NA: não atingido; TF: Taurursodiol + fenilbutirato de sódio.

**Fonte:** Paganoni et al. 2022<sup>24</sup>

## Edaravone

O edaravone é uma tecnologia sequestradora de radicais livres de peróxil e peroxinitrito, com potencial capacidade de reduzir a morte neuronal por meio de diminuição do estresse oxidativo. Esse medicamento está formulado tanto em apresentação para administração intravenosa quanto oral.

Em 2015, foi concedido status de droga órfã ao Edavarone pelo EMA<sup>32</sup>. Diante da opinião desfavorável do Comitê de Medicamentos para Uso Humano do EMA (do inglês, *Committee for Medicinal Products for Human Use* - CHMP), a solicitação para autorização de comercialização do edaravone no mercado europeu foi retirada pela *Mitsubishi Tanabe Pharma GbmH* em 2019<sup>33</sup>. Entre os motivos apontados pelo EMA para a não autorização estão: tamanho amostral pequeno, falta de evidência em desfechos importantes, como sobrevida, função

respiratória, força muscular e desequilíbrio, nas características clínicas da linha de base, que favoreciam o grupo submetido inicialmente ao tratamento<sup>33-35</sup>.

Em 2017, o FDA concedeu aprovação para o tratamento da ELA à apresentação farmacêutica para a administração intravenosa do edaravone e sua aprovação para a apresentação oral ocorreu em 2022<sup>31</sup>. Conforme descrito no documento “*Summary Review*” relativo ao edaravone injetável, o FDA utilizou o mesmo estudo e teceu as mesmas críticas que o EMA. No entanto, em sua avaliação de riscos/benefícios, apontam que não havia sinais significantes para preocupação com a segurança do medicamento, assim como não havia desbalanço entre os grupos intervenção e placebo em relação ao desfecho de mortalidade, eventos adversos sérios e descontinuação do tratamento devido a eventos adversos<sup>36</sup>. Para o registro da suspensão oral do edaravone, o FDA informou que um estudo mostrou níveis comparáveis de efetividade da administração intravenosa e oral, no entanto, sem citar as referências<sup>31</sup>.

Para embasar sua decisão, tanto a EMA<sup>37</sup> quanto o FDA<sup>38</sup> utilizaram o estudo NCT01492686, um ensaio clínico fase 3 randomizado e duplo cego, cujo objetivo era avaliar a segurança e eficácia do edaravone intravenoso para o tratamento de pacientes com ELA, conduzido entre dezembro de 2011 e outubro de 2014. O estudo contou com duas etapas. Na primeira etapa, 137 participantes foram randomizados entre o grupo placebo e o grupo intervenção. O primeiro ciclo consistiu em uma dose intravenosa de edaravone (60 mg) uma vez ao dia, por 14 dias, com pausa de 14 dias. Os ciclos subsequentes (segundo ao sexto), consistiram em 10 doses distribuídas em 14 dias e 14 dias de observação. Na segunda etapa, o estudo foi aberto e todos os participantes receberam os ciclos subsequentes de edaravone. O desfecho primário de eficácia foi a mudança na inclinação da curva do score ALSFRS-R a partir da linha de base, medida em mudança média dos mínimos quadrados. A diferença média entre os dois grupos foi de 2,49 (IC de 95%: 0,99-3,98; p = 0,0013), a favor do grupo intervenção.

Além do estudo utilizado pelo EMA e FDA, há também o estudo NCT04165824, financiado pela *Mitsubishi Tanabe Pharma Development America, Inc.* Esse é um ensaio clínico fase 3, cujo o objetivo foi avaliar a segurança e tolerabilidade a longo prazo (24 e 48 semanas) do edaravone em

pacientes com ELA. Trata-se de estudo de braço único que iniciou em novembro de 2019. Os resultados foram postados no *Clinical Trials* em agosto de 2022. O tratamento inicial consistiu em doses diárias de 105 mg de edaravone, por via oral, durante 14 dias, seguidos de pausa por tempo equivalente com ciclos de quatro semanas. Nos ciclos subsequentes, os participantes receberam doses diárias de 10 dias com uma pausa de 18 dias. Os desfechos primários foram o número de eventos adversos decorrentes do tratamento e o número de participantes com eventos adversos emergentes do tratamento. Outros desfechos foram a mudança na escala ALSFRS-R e o tempo até os eventos de morte, traqueostomia e ventilação mecânica permanente<sup>39</sup>.

O estudo contou inicialmente com 185 participantes, entretanto, 46 deles não completaram o acompanhamento. Os motivos para a saída do estudo encontram-se no **Quadro 6** <sup>39</sup>.

Quadro 6: Frequência absoluta com motivo para saída do estudo NCT04165824.

Motivo para saída do estudo	Número de participantes
Eventos Adversos	23
Decisão Médica	1
Decisão do paciente	17
Outros	5
Total	46

Fonte: *ClinicalTrials*<sup>39</sup>

Em relação aos desfechos primários, foram reportados 961 tratamentos emergenciais de eventos adversos em 175 (94,6%) participantes. Não foram apresentadas as análises estatísticas. Quanto aos outros desfechos (ALSFRS-R e tempo até evento), ainda não há dados reportados<sup>39</sup>.

No que se refere aos eventos adversos, a mortalidade por todas as causas foi de 6,49% (6 em 185 pacientes). Eventos adversos graves ocorreram em 48 (25,95%) participantes. O **Quadro 7** apresenta a frequência absoluta e relativa dos eventos adversos graves<sup>39</sup>.



Quadro 7: Frequência de eventos adversos graves que ocorreram em mais de um participante do estudo NCT04165824.

Eventos Adversos Graves	Frequência absoluta e relativa
Total*	48/185 (25,95%)
Disfagia	6/185 (3,24%)
Pneumonia	4/185 (2,16%)
Queda	2/185 (1,08%)
Perda de peso	2/185 (1,08%)
Dispneia	5/185 (2,70%)
Insuficiência respiratória	5/185(0,54%)

\* O Total diz respeito a todos os eventos. Essa tabela apresenta somente os eventos que ocorreram em mais de um participante.

Fonte: *ClinicalTrials*<sup>39</sup>

## 4.2 Tecnologias em avaliação para registro

### Tofersen

Tofersen é um oligonucleotídeo sintético antissentido de RNA, inibidor do gene da superóxido dismutase 1 (SOD1), que está em desenvolvimento para o tratamento da ELA com mutações SOD1<sup>40</sup>. No FDA, a tecnologia está em processo de avaliação e sua fabricante, Biogen Inc., foi solicitada a fornecer mais informações sobre o medicamento - a decisão está prevista para abril de 2023<sup>41</sup>. No EMA, o Tofersen recebeu designação de droga órfã em agosto de 2016<sup>42</sup>.

Foram encontrados dois estudos referentes ao Tofersen, VALOR (NCT03070119) e ATLAS (NCT04856982), descritos a seguir.

O estudo VALOR é um ensaio clínico fase 3, multicêntrico internacional, randomizado, duplo-cego e financiado pela Biogen Inc. O objetivo do ensaio clínico foi avaliar a eficácia clínica, segurança, tolerabilidade e farmacocinética de doses crescentes de tofersen em pacientes com ELA com a mutação SOD1. O estudo teve início em janeiro de 2016 e finalizou em julho de 2021<sup>43</sup>.

A randomização ocorreu na proporção de 2:1. Os participantes do grupo intervenção receberam injeção intratecal em bolus de 15 ml de tofersen (100 mg), enquanto o outro grupo recebeu o volume equivalente em placebo. As doses foram administradas por 24 semanas. O desfecho primário foi mudança na inclinação da curva de acompanhamento do score ALSFRS-R a partir da linha

de base até a semana 28, avaliado somente para o subgrupo de pacientes que apresentava doença de rápida progressão. A análise estatística dos desfechos secundários (morte, concentração de SOD1 no líquido cefalorraquidiano, concentração de cadeias leves de neurofilamento no plasma, porcentagem do valor previsto da capacidade vital lenta, megascore de dinamometria, frequência de eventos de morte ou ventilação mecânica permanente em contabilização única) seriam apresentados apenas se o resultado do desfecho primário fosse considerado estatisticamente significativo. Entre os desfechos de segurança, incluíram-se a ocorrência de eventos adversos totais e eventos adversos graves<sup>43, 44</sup>.

Os resultados do estudo foram relatados na publicação de Miller *et al* 2022. Um total de 108 participantes foram randomizados (72 receberam tofersen e 36 receberam placebo), dos quais, 60 foram classificados no subgrupo de progressão rápida. Para avaliar mudança do score ALSFRS-R, foi utilizado o modelo estatístico ANCOVA com *alpha* de 0,05 para todos os participantes do subgrupo de rápida progressão (*intention-to-treat*). A mudança total no score a partir da linha de base foi de -6,98 no grupo intervenção e de -8,14 no grupo placebo. A diferença na mudança da inclinação foi de 1,2 entre os dois grupos, sem atingir significância estatística ( $p = 0,97$ ). Não foram apresentadas análises estatísticas para os desfechos secundários<sup>44</sup>.

Quanto aos desfechos de segurança, o estudo incluiu 104 dos 108 participantes randomizados. A maioria dos eventos adversos foi considerado leve ou moderado, não causou saída ou descontinuação do estudo, e estava relacionado à progressão da doença ou à punção lombar [81% (29) no grupo placebo e 81% (58) no grupo intervenção], incluindo dor devido à punção lombar, cefaleia, dores nos braços ou nas pernas, dores nas costas e quedas. No total, sete participantes apresentaram eventos neurológicos graves, incluindo mielite, meningite química ou asséptica, radiculopatia lombar, aumento da pressão intracraniana e papiledema<sup>44</sup>.

O estudo também conta com uma fase de extensão aberta, que inclui 95 participantes recebendo tofersen por 236 semanas, com término estimado para junho de 2024<sup>44</sup>. O estudo coletou dados de tempo até a morte ou até ventilação

mecânica permanente e tempo de sobrevivência em 225 dias. Não há publicação desses resultados até o momento (novembro de 2022)<sup>43, 44</sup>.

O **Quadro 8** a seguir apresenta os eventos adversos reportados na semana 52 tanto na fase duplo-cego quanto na fase de extensão.

Quadro 8: Sumário de Eventos Adversos (VALOR).

Evento Adverso – n (%)	Placebo (N = 36)	Tofersen (N = 72)
Qualquer EA	34 (94)	69 (96)
EA relacionado ao medicamento	2 (6)	28 (39)
EA relacionado à punção lombar	29 (81)	58 (81)
EA grave	5 (14)	13 (18)
EA grave relacionado ao medicamento	0	4 (6)
EA com desfecho fatal	0	1 (1)
EA que ocasionou a descontinuação do tratamento	0	4 (6)

**Legenda** – EA: Evento adverso.

**Fonte:** Miller et al. 2022<sup>44</sup>

Os eventos adversos que ocorreram em pelo menos 15% dos participantes foram dor de cabeça, dor devido à punção lombar, queda, dor nas costas, dor no membro superior e inferior, artralgia, concentração de proteínas no líquido cefalorraquidiano (LCR) elevada, fadiga, síndrome pós punção lombar, mialgia, queda na contagem de células brancas no LCR, náusea, constipação e febre. Os eventos adversos graves, que ocorreram em 2% ou mais dos participantes, foram insuficiência respiratória, pneumonia aspirativa, embolismo pulmonar, insuficiência respiratória aguda e odinofagia<sup>44</sup>.

Quanto às limitações referentes aos desfechos clínicos, os autores destacam a baixa associação entre a presença da mutação SOD1 com prognóstico a curto prazo, bem como da baixa relação do score ALSFRS-R com o prognóstico a curto prazo. As limitações quanto aos desfechos de segurança incluem a necessidade de imputação de 20% de dados faltantes<sup>44</sup>.

ATLAS é um ensaio clínico de fase 3 randomizado e duplo cego. O objetivo do estudo é avaliar a eficácia do tofersen em pacientes pré-sintomáticos, portadores da mutação SOD1 e com níveis elevados de neurofilamento no líquido cefalorraquidiano, um marcador de lesão axonal e neurodegeneração. O desfecho primário é a porcentagem de participantes com emergências clínicas

relacionadas à ELA por um período de 12 meses<sup>45</sup>. O estudo ainda está em andamento, foi iniciado em maio de 2017 e tem término estimado para agosto de 2027, e também é financiado pela Biogen Inc.

### 4.3 Tecnologias emergentes

Foram identificadas 16 tecnologias emergentes para ELA. Informações gerais dos estudos de fase 2/3 e 3 para essas tecnologias estão descritas no **Quadro 9**. O **Quadro 10** descreve estudos de fase 3 sobre três tecnologias para as quais já existem resultados publicados.

*Quadro 9: Registros de ensaios clínicos de fase 2/3 e 3 para tecnologias emergentes para o tratamento de Esclerose Lateral Amiotrófica.*

Tecnologia	Outros nomes da tecnologia	Código de identificação	Resultados publicados <sup>a</sup>
CNM-Au8	-	NCT04414345 <sup>46</sup>	Não
Deferiprone	Ferriprox, DFP	NCT03293069 <sup>47</sup>	Não
Huolingshengji Granules	HLSJ	NCT04950933 <sup>48</sup>	Não
Ulefnersen	Jacifusen, ION363	NCT04768972 <sup>49</sup>	Não
Lenzumestrocel	Neuronata-R	NCT04745299 <sup>50</sup>	Não
Levosimendan	Simdax	NCT03948178 <sup>51</sup> NCT03505021 <sup>52</sup>	Sim
MediCabilis CBD Oil	-	NCT03690791 <sup>53</sup>	Não
Memantine	Ebixa	NCT04302870 <sup>54</sup>	Não
Metilcobalamina	-	NCT03548311 <sup>55</sup>	Sim
Ibudilast	MN-166	NCT04057898 <sup>56</sup>	Não
Debamestrocel	NurOwn, MSC-NTF cells	NCT03280056 <sup>57</sup>	Sim
Pridopidine	-	NCT04615923 <sup>58</sup>	Não
Reldesemtiv	-	NCT04944784 <sup>59</sup> NCT05442775 <sup>60</sup>	Não
Trehalose	SLS-005	NCT05136885 <sup>61</sup>	Não
Ursodoxicoltaurine	Tauroursodeoxycholic Acid	NCT03800524 <sup>62</sup>	Não
Verdiperstat	-	NCT04436510 <sup>63</sup>	Não

a: Status atualizado até 25/11/2022

Quadro 10: Informações de estudos clínicos de fase 3 com resultados publicados para tecnologias emergentes para o tratamento da Esclerose Lateral Amiotrófica.

Tecnologia	Código de identificação	Fase	Participantes	Comparador	Tempo de seguimento	Desfechos Avaliados	Resultados
Levosimendan <sup>64</sup> (Simdax)	NCT03505021	3	Adultos ≥18 anos de ambos os sexos; diagnóstico de ELA possível, provável ou definido laboratorialmente; CVL de 60-90% (n=496)	Placebo	48 semanas	Mudança basal na CVL na semana 12; Avaliação combinada da função e sobrevivência até a semana 48. Eventos adversos	A mudança basal na CVL na semana 12 foi de -6,73% para o grupo levosimendan e 6,99% para o grupo placebo, sem diferença significativa entre os grupos (ETD 0,26%, IC 95% -2,03 a 2,55, p=0,83). A avaliação combinada da função e sobrevivência até a semana 48 não diferiu entre os grupos de tratamento (ETD 10,69, IC 95% -15,74 a 37,12, p=0,43). Os eventos adversos mais frequentes foram aumento da frequência cardíaca (33% para levosimendan vs 7% placebo), queda (26% vs 29%), dor de cabeça (29% vs 22%) e dispneia (18% vs 19%) <sup>64</sup>
Metilcobalamina <sup>65</sup>	NCT03548311	3	Adultos ≥20 anos de ambos os sexos; diagnóstico de ELA possível, provável ou definido laboratorialmente; redução de 1 ou 2 pontos da ALSFRS-R durante 12 semanas	Placebo	16 semanas	Mudança na pontuação total da ALSFRS-R basal até a semana 16. Eventos adversos	A diferença média na pontuação total ALSFRS-R na semana 16 foi de: -2,66 (DP: 0,61) para o grupo metilcobalamina e -4,63 (DP: 0,60) para o grupo placebo, e a diferença entre os grupos na semana 16 foi de 1,97 a favor da metilcobalamina (IC 95%, 0,44-3,50; p=0,01) Os eventos adversos mais frequentes foram nasofaringite

Tecnologia	Código de identificação	Fase	Participantes	Comparador	Tempo de seguimento	Desfechos Avaliados	Resultados
			(n=130)				(11% para metilcobalamina vs 6% placebo), contusão (11% vs 8%), constipação (6% vs 5%) e dor nas costas (6% vs 5%) <sup>65</sup>
Debamestrocel (NurOwn/MSC-NTF cells) <sup>66</sup>	NCT03280056	3	Adultos ≥18 anos de ambos os sexos; diagnóstico de ELA possível, provável ou definido laboratorialmente; ALSFRS-R ≥ 25; CVL ≥65% (n=263)	Placebo	28 semanas	Avaliar a eficácia e segurança do NurOwn através da escala ALSFRS-R	33% dos participantes do NurOwn e 28% do grupo placebo atenderam aos critérios de resposta clínica em 28 semanas (OR=1,33, p=0,45). Os eventos adversos mais frequentes estavam associados à dor e a administração do NurOwn através de punção lombar <sup>66</sup>

Legenda: ELA: esclerose lateral amiotrófica; CVL: capacidade vital lenta; ETD: diferença estimada de tratamento; IC: intervalo de confiança; ALSFRS-R: *Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale*; DP: desvio padrão; OR: *odds ratio*

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ELA é uma doença rara, progressiva e com alto impacto na vida das pessoas acometidas, sendo associada à paralisia motora progressiva e à ventilação mecânica permanente. Atualmente, há poucas opções terapêuticas com potencial de modificar o curso da doença, que pode ser fatal.

Duas tecnologias identificadas neste documento para o tratamento da ELA estão aprovadas no FDA: formulação de dose fixa de taurursodiol/fenilbutirato de sódio e edaravone. Apesar das limitações dos estudos, a agência justificou a aprovação das tecnologias devido ao pequeno número de opções terapêuticas disponíveis para pacientes com ELA. Além dessas duas tecnologias, o FDA avalia atualmente o medicamento tofersen, cuja decisão está prevista para a primeira metade do ano 2023. Nenhuma das três tecnologias está aprovada pela EMA e pela Anvisa.

Apesar dos estudos recentes relacionados ao edaravone e taurursodiol/fenilbutirato de sódio apresentarem alguns resultados positivos em desfechos pesquisados, esses estudos também apresentam limitações, como pequeno tamanho amostral, curta duração e potenciais eventos adversos graves relacionados à via de administração do medicamento (como é o caso do tofersen). Cita-se, também, a baixa correlação entre o ALSFRS-R, principal ferramenta utilizada para mensuração de desfecho clínico, com o prognóstico.

Foram encontradas outras 16 tecnologias emergentes. Dessas, apenas três possuem ensaios clínicos de fase 3 com resultados publicados: levosimendan, metilcobalamina e debamestrocel. As conclusões acerca da efetividade e segurança dessas tecnologias devem ser interpretadas com cautela, pois há poucas publicações de artigos científicos e de resultados no *ClinicalTrials.gov*.

A despeito das evidências aqui apresentadas, para que ocorra a oferta desses medicamentos no SUS, é necessária a análise pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), conforme disposto na Lei nº 12.401/2011, que alterou a Lei nº 8.080/1990. Os relatórios de recomendação da Conitec levam em consideração as evidências científicas sobre eficácia,

acurácia, efetividade e segurança do medicamento, assim como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.



## REFERÊNCIAS

1. Paez-Colasante X, Figueroa-Romero C, Sakowski SA, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: mechanisms and therapeutics in the epigenomic era. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 266-279. 20150421. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.57.
2. Feldman EL, Goutman SA, Petri S, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet* 2022; 400: 1363-1380. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01272-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01272-7).
3. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci* 1994; 124 Suppl: 96-107. DOI: 10.1016/0022-510x(94)90191-0.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica, [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes\\_ms/20210713\\_publicacao\\_ela.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/20210713_publicacao_ela.pdf) (accessed 8 nov 2021).
5. Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, et al. Emerging insights into the complex genetics and pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2022; 21: 465-479. 20220322. DOI: 10.1016/s1474-4422(21)00414-2.
6. Xu L, Liu T, Liu L, et al. Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology* 2020; 267: 944-953. DOI: 10.1007/s00415-019-09652-y.
7. Park J, Kim J-E and Song T-J. The Global Burden of Motor Neuron Disease: An Analysis of the 2019 Global Burden of Disease Study. *Frontiers in Neurology* 2022; 13. Original Research. DOI: 10.3389/fneur.2022.864339.
8. Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, et al. Recent advances in the diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology* 2022; 21: 480-493. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00465-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00465-8).
9. Kiernan MC, Vucic S, Talbot K, et al. Improving clinical trial outcomes in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2021; 17: 104-118. 20201218. DOI: 10.1038/s41582-020-00434-z.
10. FDA. Food and Drug Administration. Approved Drugs: Riluzole, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (2022).
11. FDA. Food and Drug Administration. Approved Drugs: Edaravone, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (2022).
12. Jaiswal MK. Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. *Med Res Rev* 2019; 39: 733-748. 20180812. DOI: 10.1002/med.21528.
13. Takahashi F, Takei K, Tsuda K, et al. Post-hoc analysis of MCI186-17, the extension study to MCI186-16, the confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of edaravone in amyotrophic lateral

- sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017; 18: 32-39. DOI: 10.1080/21678421.2017.1361442.
14. Tanaka M, Sakata T, Palumbo J, et al. A 24-week, phase III, double-blind, parallel-group study of edaravone (MCI-186) for treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS)(P3. 189). AAN Enterprises, 2016.
  15. Uptodate. Lexicomp. Drug Information, <https://www.uptodate.com/contents/pt/table-of-contents/drug-information> (2022).
  16. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula Riluzol, <https://consultas.anvisa.gov.br/> (accessed 8 nov 2022).
  17. Bensimon G, Lacomblez L and Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 585-591. DOI: 10.1056/nejm199403033300901.
  18. Bensimon G, Lacomblez L, Delumeau JC, et al. A study of riluzole in the treatment of advanced stage or elderly patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2002; 249: 609-615. DOI: 10.1007/s004150200071.
  19. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, et al. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet* 1996; 347: 1425-1431. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)91680-3.
  20. Yanagisawa N, Tashiro K, Tohgi H, et al. Efficacy and safety of riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: double-blind placebo-controlled study in Japan. *Igakuno Ayumi* 1997; 182: 851-866.
  21. Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, et al. Trial of Sodium Phenylbutyrate–Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2020; 383: 919-930. DOI: 10.1056/NEJMoa1916945.
  22. Zangerolamo L, Vettorazzi JF, Rosa LRO, et al. The bile acid TUDCA and neurodegenerative disorders: An overview. *Life Sciences* 2021; 272: 119252. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119252>.
  23. Iannitti T and Palmieri B. Clinical and Experimental Applications of Sodium Phenylbutyrate. *Drugs in R & D* 2011; 11: 227-249. DOI: 10.2165/11591280-000000000-00000.
  24. Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, et al. Effect of sodium phenylbutyrate/taurursodiol on tracheostomy/ventilation-free survival and hospitalisation in amyotrophic lateral sclerosis: long-term results from the CENTAUR trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; 93: 871-875. 20220516. DOI: 10.1136/jnnp-2022-329024.
  25. AMYLYX. Amylyx Pharmaceuticals Announces EMA Validation of Marketing Authorisation Application (MAA) for AMX0035 for the Treatment of ALS, <https://www.amylyx.com/media/amylyx-pharmaceuticals-announces-ema-validation-of-marketing-authorisation-application-maa-for-amx0035-for-the-treatment-of-als> (2022).
  26. FDA. Food and drug administration. Center for drug evaluation and research - AMX0035, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2022/216660Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/216660Orig1s000SumR.pdf) (2022).
  27. ClinicalTrials. NCT03127514. AMX0035 in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) (CENTAUR), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03127514?term=NCT03127514&dr aw=2&rank=1> (2022, accessed 14 nov 2022).

28. Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, et al. Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med* 2020; 383: 919-930. DOI: 10.1056/NEJMoa1916945.
29. ClinicalTrials. NCT03488524. Open Label Extension Study of AMX0035 in Patients With ALS (CENTAUR-OLE), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03488524?term=NCT03488524&dr aw=2&rank=1> (2022, accessed 14 nov 2022).
30. Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, et al. Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve* 2021; 63: 31-39. DOI: <https://doi.org/10.1002/mus.27091>.
31. FDA. Food and drug administration. FDA Approves Oral Form for the treatment of adults with amyotrophic lateral sclerosis (ALS), <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-oral-form-treatment-adults-amyotrophic-lateral-sclerosis-als> (2022, accessed 14 nov 2022).
32. EMA. European Medicines Agency. Orphan designation for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151510> (2022, accessed 14 nov 2022).
33. EMA. European Medicines Agency. Withdrawal of the marketing authorisation application for Radicava (edaravone), [https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-application-radicava-edaravone\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-application-radicava-edaravone_en.pdf) (2022, accessed 14 nov 2022).
34. ClinicalTrials. NCT01492686. Phase 3 Study of MCI-186 for Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01492686?term=NCT01492686&dr aw=1&rank=1> (2022, accessed 14 nov 2022).
35. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 505-512. 20170515. DOI: 10.1016/s1474-4422(17)30115-1.
36. FDA. Food and drug administration. Center for drug evaluation and research - Radicava, (2022, accessed 14 nov 2022).
37. EMA. European Medicines Agency. Radicava: Withdrawn application [Internet]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/radicava> (2023, accessed 12 mar 2023).
38. FDA. Food and drug administration. Center for drug evaluation and research, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/209176Orig1s000ODMemo.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209176Orig1s000ODMemo.pdf) (2023, accessed 19 mar 2023).
39. ClinicalTrials. NCT04165824. Safety Study of Oral Edaravone Administered in Subjects With ALS, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04165824> (2022, accessed 14 nov 2022).
40. Miller T, Cudkovicz M, Shaw PJ, et al. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med* 2020; 383: 109-119. DOI: 10.1056/NEJMoa2003715.
41. Biogen. Biogen Announces FDA's 3-Month Extension of Review Period

- for the New Drug Application for Tofersen, <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-announces-fdas-3-month-extension-review-period-new-drug> (2022, accessed 14 nov 2022).
42. EMA. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1732-public-summary-opinion-orphan-designation-synthetic-ribonucleic-acid-oligonucleotide-directed\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1732-public-summary-opinion-orphan-designation-synthetic-ribonucleic-acid-oligonucleotide-directed_en.pdf) (2022, accessed 14 nov 2022).
43. ClinicalTrials. NCT02623699. An Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of BIIB067 in Adults With Inherited Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) (VALOR (Part C)), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02623699?term=VALOR&cond=Amyotrophic+Lateral+Sclerosis&draw=2&rank=1> (2022, accessed 14 nov 2022).
44. Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, et al. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med* 2022; 387: 1099-1110. DOI: 10.1056/NEJMoa2204705.
45. ClinicalTrials. NCT04856982. A Study of BIIB067 When Initiated in Clinically Presymptomatic Adults With a Confirmed Superoxide Dismutase 1 Mutation (ATLAS), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04856982?term=ATLAS&cond=Amyotrophic+Lateral+Sclerosis&draw=2&rank=1> (2022, accessed 14 nov 2022).
46. ClinicalTrials. NCT04414345. HEALEY ALS Platform Trial - Regimen C CNM-Au8, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04414345?term=NCT04414345&draw=2&rank=1> (2022, accessed 14 nov 2022).
47. ClinicalTrials. NCT03293069. Conservative Iron Chelation as a Disease-modifying Strategy in Amyotrophic Lateral Sclerosis (FAIR-ALS II), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03293069?term=NCT03293069&draw=2&rank=1> (2022, accessed 14 nov 2022).
48. ClinicalTrials. NCT04950933. The Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis With Huollingshengji Granules, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04950933?term=NCT04950933&draw=2&rank=1> (2022, accessed 14 nov 2022).
49. ClinicalTrials. NCT04768972. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ION363 in Amyotrophic Lateral Sclerosis Participants With Fused in Sarcoma Mutations (FUS-ALS), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04768972?term=NCT04768972&draw=2&rank=1> (2022, accessed 14 nov 2022).
50. ClinicalTrials. NCT04745299. Evaluation the Efficacy and Safety of Mutiple Lenzumestrocel (Neuronata-R® Inj.) Treatment in Patients With ALS (ALSummit), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04745299?term=NCT04745299&draw=2&rank=1> (2022, accessed 14 nov 2022).
51. ClinicalTrials. NCT03948178. Effects of Oral Levosimendan on Respiratory Function in Patients With ALS: Open-Label Extension (REFALS-ES),

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03948178?term=NCT03948178&dr aw=2&rank=1> (2022, accessed 14 nov 2022).
52. ClinicalTrials. NCT03505021. Effects of Oral Levosimendan (ODM-109) on Respiratory Function in Patients With ALS (REFALS), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505021?term=NCT03505021&dr aw=2&rank=1> (2022, accessed 14 nov 2022).
53. ClinicalTrials. NCT03690791. Efficacy of Cannabinoids in Amyotrophic Lateral Sclerosis or Motor Neurone Disease, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03690791?term=NCT03690791&dr aw=2&rank=1> (2022, accessed 14 nov 2022).
54. ClinicalTrials. NCT04302870. Motor Neurone Disease - Systematic Multi-Arm Adaptive Randomised Trial (MND-SMART), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04302870?term=NCT04302870&dr aw=2&rank=1> (2022, accessed 14 nov 2022).
55. ClinicalTrials. NCT03548311. Clinical Trial of Ultra-high Dose Methylcobalamin for ALS (JETALS), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03548311?term=NCT03548311&dr aw=2&rank=1> (2022, accessed 14 nov 2022).
56. ClinicalTrials. NCT04057898. Evaluation of MN-166 (Ibudilast) for 12 Months Followed by an Open-label Extension for 6 Months in Patients With ALS (COMBAT-ALS), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04057898?term=NCT04057898&dr aw=2&rank=1> (2022, accessed 14 nov 2022).
57. ClinicalTrials. NCT03280056. Safety and Efficacy of Repeated Administrations of NurOwn® in ALS Patients, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03280056?term=NCT03280056&dr aw=2&rank=1> (2022, accessed 14 nov 2022).
58. ClinicalTrials. NCT04615923. HEALEY ALS Platform Trial - Regimen D Pridopidine, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04615923?term=NCT04615923&dr aw=2&rank=1> (2022, accessed 14 nov 2022).
59. ClinicalTrials. NCT04944784. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reldesemtiv in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) (COURAGE-ALS), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04944784?term=NCT04944784&dr aw=1&rank=1> (2022, accessed 14 nov 2022).
60. ClinicalTrials. NCT05442775. A Phase 3, Open-Label Extension of COURAGE-ALS (CY 5031) (COURAGE OLE), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05442775?term=NCT05442775&dr aw=2&rank=1> (2022, accessed 14 nov 2022).
61. ClinicalTrials. NCT05136885. HEALEY ALS Platform Trial - Regimen E SLS-005 - Trehalose, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05136885?term=NCT05136885&dr aw=2&rank=1> (2022, accessed 14 nov 2022).
62. ClinicalTrials. NCT03800524. Safety and Efficacy of TUDCA as add-on Treatment in Patients Affected by ALS (TUDCA-ALS), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03800524?term=NCT03800524&dr aw=2&rank=1> (2022, accessed 14 nov 2022).
63. ClinicalTrials. NCT04436510. HEALEY ALS Platform Trial - Regimen B Verdiperstat.

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04436510?term=NCT04436510&draw=2&rank=1> (2022, accessed 14 nov 2022).
64. Cudkowicz M, Genge A, Maragakis N, et al. Safety and efficacy of oral levosimendan in people with amyotrophic lateral sclerosis (the REFALS study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021; 20: 821-831. DOI: 10.1016/s1474-4422(21)00242-8.
  65. Oki R, Izumi Y, Fujita K, et al. Efficacy and Safety of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2022; 79: 575-583. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.0901.
  66. Cudkowicz ME, Lindborg SR, Goyal NA, et al. A randomized placebo-controlled phase 3 study of mesenchymal stem cells induced to secrete high levels of neurotrophic factors in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve* 2022; 65: 291-302.

## APÊNDICE 1 – Tecnologias excluídas e motivos para exclusão

Tecnologia	NCT	Justificativa para exclusão
Acthar	NCT03068754	Desenvolvimento descontinuado para ELA devido recomendação do conselho de dados segurança do estudo
Apitegromab	NCT05156320	Em desenvolvimento para AME
Arimoclomol	NCT00706147 NCT03836716 NCT03491462	Desenvolvimento descontinuado para ELA devido ausência de eficácia e segurança
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudina	NCT05193994	Ensaio de fase 2 para ELA
Nusinersen	NCT05067790 NCT04729907 NCT04089566 NCT02594124 NCT02292537 NCT02193074	Em desenvolvimento para AME
OAV101	NCT05386680 NCT05089656 NCT05073133 NCT04851873	Em desenvolvimento para AME
Onasemnogene Abeparvovec-xioi	NCT04042025 NCT03837184 NCT03505099 NCT03461289 NCT03306277	Em desenvolvimento para AME
Ravulizumab	NCT04248465	Desenvolvimento descontinuado para ELA devido ausência de eficácia
RO7204239	NCT05115110	Em desenvolvimento para AME
Tadefgrobep alfa	NCT05337553	Em desenvolvimento para AME
Tirasemtiv	NCT02936635 NCT02496767	Desenvolvimento descontinuado para ELA devido ausência de eficácia
Zilucoplan	NCT04297683 NCT04436497	Desenvolvimento descontinuado para ELA devido ausência de eficácia
Ácido zoledrônico	NCT03289338	Em desenvolvimento para AME

**Legenda** – ELA: esclerose lateral amiotrófica; AME: atrofia muscular espinhal.