



FREXALIMAB: A ESPERANÇA PARA AS PESSOAS COM ESCLEROSE MÚLTIPLA

LAURO IOHANN SOUTO SALES; ANNE KAROLYNE DE ALENCAR LUNA; ANTONIO CRUZ LACERDA NETO; CLEDISIO FERREIRA DE FARIAS LIMA; EDICLEY FERREIRA DE FARIAS LIMA

RESUMO

O tema foi escolhido devido à sua relevância para a saúde pública e para os pacientes afetados pela esclerose múltipla (EM) e outras doenças crônicas. A introdução de novos tratamentos, como o Frexalimab, oferece esperança significativa para melhorar os resultados clínicos, reduzir os sintomas e retardar a progressão da doença. Explorar o potencial desse medicamento é crucial para informar profissionais de saúde e pacientes sobre os avanços mais recentes na medicina e suas implicações na qualidade de vida. O trabalho tem como objetivo abordar o uso do Frexalimab para o tratamento de doenças autoimunes, especialmente a esclerose múltipla (EM). Abrange uma visão geral da EM, seguida por uma análise detalhada do novo medicamento, incluindo seu mecanismo de ação, segurança e eficácia. Foram feitas comparações com tratamentos anteriores, destacando vantagens e limitações. Essa análise busca entender o impacto potencial do Frexalimab no tratamento da EM. Para isso, realizou-se uma revisão narrativa sobre o uso do Frexalimab no tratamento da esclerose múltipla, abrangendo artigos científicos e ensaios clínicos, encontrados em bases de dados como Scielo, e PubMed, além de informações da U.S. National Library of Medicine. Observou-se que o Frexalimab apresenta resultados altamente promissores no tratamento da esclerose múltipla e outras condições autoimunes. Demonstrou eficácia na redução de novas lesões e biomarcadores associados à progressão da incapacidade neurológica, com poucos efeitos colaterais graves. Estudos clínicos em andamento prometem ampliar a compreensão de seu potencial terapêutico. O Frexalimab emerge como uma nova esperança, oferecendo uma abordagem terapêutica mais eficaz e transformadora, reduzindo a progressão da doença e melhorando a qualidade de vida dos pacientes afetados por essas condições médicas complexas e debilitantes.

Palavras-chave: Esclerose múltipla; Frexalimab; Inovação; Tratamento; Pesquisa.

1 INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla é uma afecção neurológica autoimune crônica que impacta na desmielinização da bainha de mielina, afetando a substância branca, provocando lesões no sistema nervoso central, cérebro e medula. Possui como sintomas: parestesias, dificuldade na deambulação, diplopia, perda total ou parcial da visão tremores, dores, fadiga.

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a doença afeta cerca de 2,5 milhões de pessoas no mundo, sendo 40 mil somente no Brasil, principalmente mulheres entre 20 e 40 anos. No Brasil, conforme dados do Ministério da Saúde, a prevalência média é de 8,69 para cada 100 mil habitantes. No mundo, estima-se que entre 2,5 milhões e 2,9 milhões de pessoas convivam com ela. A proporção é de duas mulheres para cada homem diagnosticado.

O tratamento envolve estilo de vida, nutrição, atividade física, aspectos emocionais e farmacologicamente há a utilização de imunomoduladores, cuja função é diminuir a ocorrência dos surtos, restando apresentações de uso subcutâneo, intramuscular, oral e intravenoso, tais como: Interferon beta 1A, Interferon beta 1b, acetato de glatiramer, fingolimode, teriflunomida, fumarato de dimetila, cladribina, natalizumabe. (Ministério da Saúde, 2023)

Atualmente, encontra-se em estágio III, o Frexalimab, uma medicação que promete revolucionar o tratamento da esclerose múltipla e de outras doenças autoimunes, em virtude de ser um anticorpo monoclonal anti-CD40-L que visa inibir a via coestimulatória CD-40, CD40-L, cuja função é regular as respostas imunes inatas e adaptativas inerentes à patogênese da esclerose múltipla. (Vermersch et al., 2024)

O grande desafio da ciência é encontrar uma droga que seja eficaz no tratamento da inflamação, amainando as respostas imunes e diminuindo ou cessando as lesões neurológicas combinado com a não depleção linfocitária, ou seja, é necessário controlar a resposta imune sem deprimir o sistema imunológico do paciente. Nesse sentido, o Frexalimab vem obtendo êxito e é uma pecha de esperança para melhor qualidade de vida dos pacientes.

O objetivo do trabalho é abordar o potencial do Frexalimab, uma medicação em estágio III de desenvolvimento, para o tratamento de doenças autoimunes, especialmente a esclerose múltipla. Aborda-se, portanto, a necessidade de terapias eficazes e seguras, explorando o mecanismo de ação do Frexalimab e seu papel na modulação da resposta imune, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado mediante uma revisão bibliográfica narrativa acerca do uso de Frexalimab no tratamento de esclerose múltipla. Para tal, foram realizadas pesquisas de artigos científicos nos bancos Scientific Electronic Library Online (Scielo) e PubMed, bem como em ensaios clínicos em desenvolvimento encontrados na U.S. National Library of Medicine entre o período de 2013 a 2024, excluídos artigos duplicados e de revisão bibliográfica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente trabalho tem como objetivo principal discutir o uso do Frexalimab, uma nova entidade farmacêutica recém-desenvolvida e ainda não disponível no mercado, para o tratamento de doenças crônicas, em especial da esclerose múltipla (EM). Para tal, durante o curso deste estudo, foram abordados diversos aspectos da doença, incluindo sua epidemiologia. Além disso, foi realizada uma apresentação detalhada do novo fármaco, abordando seu mecanismo de ação, segurança e eficácia. Foram feitas comparações com tratamentos anteriores, destacando suas vantagens e limitações potenciais. Essa análise abrangente proporcionou uma compreensão mais profunda do impacto do novo medicamento no contexto do tratamento da doença em questão.

De início, é necessário discorrer um pouco sobre a epidemiologia da esclerose múltipla, de maneira a contextualizar sua situação e relevância ao redor do globo. A EM é uma das enfermidades mais prevalentes do sistema nervoso central, sendo responsável por acometer mais de 2,8 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo 40 mil dos casos apenas no Brasil. (Walton, C. et al, 2020) Por ser uma condição desmielinizante e inflamatória, seu método principal de ação consiste em atacar e danificar a mielina, impedindo, assim, a transmissão rápida de impulsos nervosos. Com isso, as áreas afetadas pela perda de mielina (placas ou lesões) se manifestam como cicatrizes endurecidas, que surgem em momentos e locais distintos no cérebro e na medula espinhal. O termo "esclerose múltipla" refere-se à presença de múltiplas cicatrizes. (ABEM, 2024)

Os sintomas da EM são expressos com uma ampla variabilidade e costumam incluir o comprometimento visual, fraqueza muscular, sensações de formigamento, instabilidade e

fadiga. Enquanto alguns indivíduos experimentam períodos de exacerbação seguidos de remissão, outros apresentam um padrão progressivo da doença. Independentemente do padrão de apresentação, a EM confere um caráter imprevisível à vida do paciente. Diante disso, apesar dos avanços significativos realizados nas duas últimas décadas referentes ao tratamento da esclerose múltipla, mesmo com a aprovação de medicamentos que reduzem recaídas e alteram a progressão da doença, ainda não há cura definitiva e muitos dos agentes imunomoduladores utilizados não são capazes de balancear sua eficácia com a toxicidade potencial.

Nesse contexto, o Frexalimab surge como um novo medicamento desenvolvido para tratar a esclerose múltipla, com uma fase de teste 2 de sucesso caminhando para iniciar a Terceira fase. Ele representa uma forma totalmente diferente de tratamento em relação às drogas convencionais, visando o CD40L (CD154). De forma geral, ele bloqueia o processo de ativação dos linfócitos T e B, além de estar presente em células dendríticas, macrófagos e microglias. Ele também está sendo estudado em outras doenças autoimunes, tais como a síndrome de Sjogren, lúpus e diabetes tipo 1. Outro bom prognóstico para seu futuro uso na medicina diz respeito à sua utilização em transplantes de órgãos. (Pinelli, D. F. *et al*, 2015) Enquanto outros medicamentos anti-CD40L, como ruplizumab e toralizumab, falharam em impedir a rejeição do organismo sem que ocorresse certa propensão para causar trombos e complicações cardíacas, o Frexalimab não apresentou tais complicações, demonstrando que ele surge como uma esperança não apenas para o tratamento da esclerose múltipla, mas também para outras doenças e procedimentos que necessitam desse controle imune.

Sobre seu mecanismo de ação, ele atua de maneira altamente específica e promissora. Pertencente à classe dos anticorpos monoclonais, o Frexalimab tem como alvo o ligante CD40 (CD40L), uma molécula crucial na interação entre as células do sistema imunológico, especialmente os linfócitos T e as células apresentadoras de antígenos.

Para entender o papel do Frexalimab, é importante compreender a dinâmica da resposta imune na esclerose múltipla. Na EM, o sistema imunológico é desregulado e ataca erroneamente as células do sistema nervoso central, levando à inflamação, danos à mielina e consequentes sintomas neurológicos. A interação entre o CD40 e o CD40L desempenha um papel crucial nesse processo, pois é essencial para a ativação dos linfócitos T e a produção de citocinas pró-inflamatórias. O Frexalimab atua bloqueando seletivamente a ligação entre esses dois compostos. Ao fazer isso, ele interfere na ativação dos linfócitos T, reduzindo a produção de citocinas inflamatórias e, conseqüentemente, diminuindo a resposta autoimune prejudicial. Além disso, o Frexalimab também atua influenciando outras células envolvidas na resposta inflamatória, tais quais macrófagos, células dendríticas e microglias, contribuindo para uma redução mais ampla da inflamação no cérebro e na medula espinhal.

Um estudo randomizado de fase 2 publicado no New England Journal of Medicine envolveu 166 participantes, dos quais apenas 129 foram aprovados com EM recorrente. Neste estudo, os pesquisadores administraram Frexalimab em 80% dos participantes totais, enquanto os 20% restantes receberam placebo. Neste contexto, foi realizada uma randomização 4:4:2, onde 40% receberam o medicamento 1800 mg de dose intravenosa e 1200 mg intravenoso a cada 4 semanas, de modo a fornecer uma alta dose imediatamente em virtude do curto período disponível para o estudo, totalizando 52 pacientes. Outros 51 participantes receberam 600 mg de dose de carregamento subcutâneo e 300 mg de dose subcutânea a cada 2 semanas. Por fim, 26 pessoas foram divididas em 2 grupos para receber placebo. (Vermersch *et al.*, 2024)

O desfecho primário deste estudo se concentrou acerca de novas lesões ponderadas em T1, com realce de gadolínio, e os resultados foram óbvios: o grupo de alta dose usando a via intravenosa teve apenas 0,2 novas lesões em média, e o grupo subcutâneo teve resultado semelhante, com uma média de 0,3 novas lesões. Enquanto isso, o grupo do placebo teve uma média de 1,4 novas lesões com realce de gadolínio, mostrando uma enorme diferença, sendo

estatisticamente significativa. Ao final, observou-se que isso resultou em uma redução de 89% das lesões no grupo de dose intravenosa, enquanto o grupo que recebeu menores doses tiveram um resultado de redução de 79%. Além disso, a dose mais alta após 24 semanas mostrou que 96% das pessoas não apresentaram novas lesões de realce. O estudo também apontou que quando se trata de novas lesões e aumento de lesões em T2 na marca de 12 semanas, o grupo de dose mais alta teve uma redução de 92%, enquanto o grupo subcutâneo de 300mg teve apenas 86%. (Vermersch *et al.*, 2024)

Dito isso, deve-se observar alguns pontos importantes: a dose mais alta provavelmente é melhor, e embora 89% pareçam uma redução dramática, não é necessariamente tão boa quanto as terapias modificadoras da doença verdadeiramente eficazes. No entanto, apesar de algumas limitações, como a duração relativamente curta do estudo e a necessidade de mais dados de longo prazo, os resultados até agora são promissores. A redução substancial no número de novas lesões observadas com o uso do Frexalimab sugere que esta terapia pode desempenhar um papel importante no tratamento da EM recorrente, sendo um passo significativo na direção certa. Além disso, o fato de que a dose mais alta do Frexalimab levou a uma redução ainda maior nas lesões é encorajador e sugere que ajustes na dose podem levar a resultados ainda melhores.

O estudo também procurou um biomarcador associado à lesão do sistema nervoso central chamado cadeia leve de neurofilamento sérico que se correlaciona com a progressão da incapacidade na esclerose múltipla. Os resultados apontaram para uma redução total de 24% no grupo de 1200 mg e uma redução de 18% no grupo de 300mg, que apesar de não parecerem tão impressionantes a princípio, são um sinal objetivo de diminuição da lesão do sistema nervoso central. Resultados semelhantes foram observados quando se trata de CXCL13, outro biomarcador que é um dos principais marcadores de inflamação na célula, enquanto dessa vez o grupo que recebeu o medicamento intravenoso apresentou uma redução de 21%, o outro se saiu melhor, com uma redução de 30%. (Vermersch *et al.*, 2024)

Desse modo, esses resultados relacionados aos biomarcadores neurofilamento leve de neurofilamento sérico e CXCL13 fornecem insights importantes sobre o mecanismo de ação do Frexalimab e sua eficácia potencial no tratamento da esclerose múltipla. O neurofilamento leve é liberado no líquido cerebrospinal quando os neurônios são danificados, refletindo a extensão da lesão no sistema nervoso central. A redução observada nos níveis de neurofilamento leve nos grupos que receberam Frexalimab sugere que o medicamento pode ajudar a reduzir a lesão neuronal e, conseqüentemente, retardar a progressão da incapacidade na esclerose múltipla.

Da mesma forma, a redução nos níveis de CXCL13, um marcador de inflamação celular, indica que o Frexalimab pode atenuar a resposta inflamatória associada à esclerose múltipla. A diferença na eficácia entre as formulações intravenosa e subcutânea do Frexalimab pode ser atribuída a diferentes taxas de absorção e distribuição do medicamento no corpo. Embora a formulação subcutânea tenha apresentado uma redução maior nos níveis de CXCL13, é importante considerar outros fatores, como a eficácia global do tratamento e os potenciais efeitos adversos.

Comparativamente, outras medicações para esclerose múltipla, como interferons, acetato de glatirâmero, teriflunomida e fingolimode, também visam reduzir a inflamação e a atividade da doença. No entanto, esses medicamentos podem ter diferentes mecanismos de ação e perfis de eficácia e segurança. Portanto, os resultados do estudo do Frexalimab fornecem informações valiosas para avaliar sua posição no arsenal terapêutico existente para a esclerose múltipla e podem influenciar as decisões de tratamento individualizado

Quanto aos efeitos colaterais, não houve efeitos colaterais graves, nenhum evento de coagulação entre os 129 participantes que foram aceitos durante o curso do estudo e nenhuma infecção oportunista que é bastante comum nesses tipos de doenças. Mas é necessário lembrar que o estudo foi realizado no mesmo período da pandemia de COVID-19, e 5 pessoas foram afetadas, todas no grupo subcutâneo, mostrando que isso pode ter alterado os resultados

negativamente. O único efeito colateral observado foram dores de cabeça em 8% dos participantes totais, nenhum estava no grupo do placebo, mostrando que este pode ser um efeito colateral do medicamento. (Vermersch *et al.*, 2024)

Os resultados dos efeitos colaterais do Frexalimab, com a ausência de efeitos colaterais graves e eventos de coagulação, são encorajadores em comparação com outros medicamentos atualmente utilizados no tratamento da esclerose múltipla. Por exemplo, medicamentos como interferons e acetato de glatirâmero podem causar efeitos colaterais como reações no local da injeção, sintomas semelhantes à gripe e distúrbios gastrointestinais. Da mesma forma, medicamentos como o fingolimode e o natalizumabe estão associados a um risco aumentado de infecções oportunistas e eventos adversos cardiovasculares. (Vermersch *et al.*, 2024)

Outro estudo com dois ensaios de fase 3 randomizados, duplo-cegos e separados em esclerose múltipla recorrente está previsto para ser concluído em 6 de maio de 2027, tentando comparar a eficácia e a segurança entre Frexalimab e aubagio, com um número estimado de participantes de 1400 com idades entre 18 e 55 anos (SANOFI, 2024a). Por último, há um estudo final previsto para ser concluído até 2028, investigando a eficácia e segurança do Frexalimab em retardar a progressão da incapacidade em pessoas com esclerose múltipla secundária progressiva não recorrente (EMnrEP) com uma estimativa de 858 participantes. (SANOFI, 2024b)

Por fim, a realização de novos estudos sobre medicamentos como o Frexalimab é de extrema importância por várias razões. Primeiramente, esses estudos fornecem informações valiosas sobre a eficácia comparativa do Frexalimab em relação a outros tratamentos disponíveis. Isso permite que profissionais de saúde e pacientes tomem decisões informadas sobre qual opção de tratamento pode ser mais eficaz, ajudam a avaliar a segurança identificando potenciais efeitos colaterais e podem levar ao desenvolvimento de novas diretrizes de tratamento e práticas clínicas, contribuindo para o avanço do tratamento da esclerose múltipla e outras condições médicas.

4 CONCLUSÃO

Em conclusão, os resultados obtidos até o momento sobre o Frexalimab são altamente promissores e oferecem uma nova esperança no horizonte do tratamento da esclerose múltipla e, potencialmente, de outras condições autoimunes. Este novo medicamento demonstrou uma eficácia notável na redução do número de novas lesões e na diminuição de biomarcadores associados à progressão da incapacidade neurológica, indicando um potencial significativo para melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por essas condições debilitantes.

A capacidade do Frexalimab de modular seletivamente a resposta imunológica, interferindo na interação entre o CD40 e o CD40L, representa um avanço significativo na abordagem terapêutica da esclerose múltipla. Sua relativa ausência de efeitos colaterais graves e eventos adversos graves é encorajadora, destacando sua possível segurança e tolerabilidade em comparação com outros tratamentos disponíveis.

A continuação dos estudos clínicos, incluindo os ensaios de fase 3 em andamento, oferece a perspectiva de uma compreensão ainda mais profunda do potencial terapêutico do Frexalimab. Espera-se que esses estudos confirmem e ampliem os resultados observados até agora, consolidando o papel desse medicamento como uma ferramenta eficaz e segura no arsenal terapêutico para a esclerose múltipla e outras doenças autoimunes.

Portanto, o Frexalimab emerge como uma nova esperança para os pacientes que enfrentam os desafios da esclerose múltipla e outras doenças autoimunes, oferecendo a possibilidade de uma abordagem terapêutica mais eficaz e potencialmente transformadora. Com sua capacidade de reduzir a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida, o Frexalimab representa um passo significativo rumo a um futuro mais brilhante para aqueles afetados por essas condições médicas complexas e debilitantes.

REFERÊNCIAS

ABEM. Associação Brasileira de Esclerose Múltipla. **O que é Esclerose Múltipla (EM)**. Disponível em: <https://www.abem.org.br/esclerose-multipla/o-que-e-esclerose-multipla>. Acesso em: 01 abr. 2024.

Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS. Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT. 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/consultas/relatorios/2023/20240418_relatorio_de_recomendacao_pcdt_emrr_cp_08.pdf Acesso em: 4 abr. 2024.

PINELLI, D. F.; FORD, M. L. Novel insights into anti-CD40/CD154 immunotherapy in transplant tolerance. **Immunotherapy**, v. 7, n. 4, p. 399–410, abr. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5441999/pdf/nihms857636.pdf> Acesso em: 4 abr. 2024.

SANOFI. **A Randomized, Double-blind, Phase 3 Study Comparing Efficacy and Safety of Frexalimab (SAR441344) to Placebo in Adult Participants With Nonrelapsing Secondary Progressive Multiple Sclerosis**. 2024a. Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06141486?term=Frexalimab&draw=2&rank=1> Acesso em: 4 abr. 2024.

SANOFI. **Master Protocol of Two Independent, Randomized, Double-blind, Phase 3 Studies Comparing Efficacy and Safety of Frexalimab (SAR441344) to Teriflunomide in Adult Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis**. 2024b. Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06141473?term=Frexalimab&draw=2&rank=3> Acesso em: 4 abr. 2024.

VERMERSCH, P. *et al.* Inhibition of CD40L with Frexalimab in Multiple Sclerosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 390, n. 7, p. 589–600, 15 fev. 2024. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2309439> Acesso em: 02 abr. 2024.

WALTON, C. *et al.* Rising Prevalence of Multiple Sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, Third Edition. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 26, n. 14, p. 1816–1821, 11 nov. 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7720355/pdf/10.1177_1352458520970841.pdf Acesso em: 02 abr. 2024.