

Fármacos Anticorpos Monoclonais para o Tratamento do Câncer: uma Perspectiva Brasileira

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n1.4462>

Monoclonal Antibody Drugs for Cancer Treatment: a Brazilian Perspective

Fármacos Anticuerpos Monoclonales para el Tratamiento del Cáncer: una Perspectiva Brasileña

Júlia Teixeira de Menezes¹; Maria Carolina Theisen²; Vanessa da Costa Flores³; Fernando Fumagalli⁴

RESUMO

Introdução: Os anticorpos monoclonais (mAb) são alternativa terapêutica importante no tratamento do câncer. Porém, o acesso a essa terapia é desigual entre países com diferentes rendas. **Objetivo:** Comparar os fármacos mAb aprovados para uso contra câncer nos EUA com os aprovados no Brasil e discutir, por meio do mecanismo de ação, alternativas terapêuticas disponíveis. **Método:** A lista de fármacos mAb aprovados pelo FDA foi coletada de publicação prévia e complementada com dados presentes no *site* dessa agência, assim como mecanismo de ação, data de aprovação e indicações clínicas foram obtidos das bulas dos medicamentos nesse mesmo *site*. Da mesma forma, os dados de data de aprovação pela Anvisa foram obtidos em consultas ao *site* dessa agência. Os fármacos foram tabelados e organizados conforme características estruturais e separados em quatro grandes grupos, conforme seu mecanismo de ação. **Resultados:** Até 2022, 48 mAb foram aprovados para uso contra o câncer pelo FDA. Destes, 37 foram aprovados pela Anvisa para uso no Brasil, com tempo médio entre aprovação no exterior e no Brasil próximo a dois anos. A maioria dos mAb são humanos ou humanizados (77%) e variam bastante com relação ao mecanismo de ação, sendo o antígeno de linfócitos B CD20 e o *checkpoint* imunológico PD-1/PD-L1 os principais alvos dos mAb avaliados. **Conclusão:** Apesar de alguns fármacos aprovados no exterior ainda não estarem aprovados no Brasil, o atraso para registro não parece estar relacionado à demora da Anvisa. Além disso, para a maioria dos casos de fármacos ainda não aprovados no Brasil, existem alternativas terapêuticas disponíveis.

Palavras-chave: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Aprovação de Drogas; Antineoplásicos/normas; Anticorpos Monoclonais.

ABSTRACT

Introduction: Monoclonal antibodies (mAb) are an important therapeutic alternative in cancer treatment. However, access to this therapy is unequal in countries with heterogeneous incomes. **Objective:** Compare the mAb approved for cancer in the USA with those already approved in Brazil, as well as to discuss, through the mechanism of action, the available therapeutic alternatives. **Method:** The list of mAb approved by the US FDA were collected from previously publication and the agency's site. Mechanism of action, date of approval and clinical indications were obtained from the drug labels on the FDA website and the date of ANVISA approval was obtained from this agency's website. The drugs were organized according to their structural characteristics (murine, chimeric, humanized and human) and separated into four major groups, according to their mechanism of action. **Results:** Until 2022, 48 mAb have been approved for cancer by the FDA. Of these, 37 have already been approved by ANVISA for use in Brazil, with an average time between approval abroad and in Brazil close to two years. The majority of these mAb are human or humanized (77%) and vary greatly in terms of their mechanism of action, with the B lymphocyte antigen CD20 and the immune checkpoint PD-1/PD-L1 as the main targets of the mAb evaluated. **Conclusion:** Although some drugs approved abroad are not yet approved in Brazil, the delay in the registration does not seem to be related to ANVISA's delay. Furthermore, for most of the cases of drugs not yet approved in Brazil, therapeutic alternatives are available.

Key words: Brazilian Health Surveillance Agency; Drug Approval; Antineoplastic/standards; Antibodies, Monoclonal.

RESUMEN

Introducción: Los anticuerpos monoclonales (mAb) son una importante alternativa terapéutica en el tratamiento del cáncer. Sin embargo, el acceso a esta terapia es desigual en países con diferentes ingresos. **Objetivo:** Este trabajo buscó comparar los mAb aprobados para su uso contra el cáncer en los EUA con los ya aprobados en Brasil, así como discutir, por el mecanismo de acción, las alternativas terapéuticas disponibles. **Método:** La lista de mAb aprobados por la FDA fue recopilada de publicación anterior y complementada con datos presentes en el sitio web de esta agencia. El mecanismo de acción, la fecha de aprobación y las indicaciones clínicas se obtuvieron de los prospectos del medicamento en el sitio web de la FDA y los datos sobre la fecha de aprobación por parte de la Anvisa se obtuvieron de consultas en el sitio web de esta agencia. Los fármacos fueron tabulados y organizados según sus características estructurales (murinos, quiméricos, humanizados y humanos) y separados en cuatro grandes grupos, según su mecanismo de acción. **Resultados:** Hasta 2022, la FDA ha aprobado 48 mAb para su uso contra el cáncer. De ellos, 37 ya fueron aprobados por Anvisa para su uso en Brasil, con el tiempo promedio entre la aprobación en el extranjero y en Brasil es de alrededor de dos años. La mayoría de estos mAb son humanos o humanizados (77%) y varían mucho en cuanto a su mecanismo de acción, siendo el antígeno de linfocitos B CD20 y el *checkpoint* inmunológico PD-1/PD-L1 las principales dianas farmacológicas de los mAb evaluados. **Conclusión:** Aunque algunos medicamentos aprobados en el exterior aún no están aprobados en Brasil, la tardanza en ese registro no parece estar relacionada con demora por parte de Anvisa. Además, para la mayoría de los casos de estos medicamentos aún no aprobados en Brasil, existen alternativas terapéuticas disponibles.

Palabras clave: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria; Aprobación de Drogas; antineoplásico/normas; Anticuerpos Monoclonales.

¹Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Curso de Farmácia. Santa Maria (RS), Brasil. E-mail: juliateix@hotmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0005-1446-8047>

²UFSM, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Santa Maria (RS), Brasil. E-mail: maria.theisen@acad.ufsm.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-6181-9381>

³Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM)/EBSERH. Santa Maria (RS), Brasil. E-mail: vacflores@hotmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0000-6082-2573>

⁴UFSM, Departamento de Farmácia Industrial. Santa maria (RS), Brasil. E-mail: fernando.fumagalli@ufsm.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-0622-4481>

Endereço para correspondência: Fernando Fumagalli. Av. Roraima, 1000, prédio 26A, sala 1101 – Camobi. Santa Maria (RS), Brasil CEP 97105-900. E-mail: fernando.fumagalli@ufsm.br



INTRODUÇÃO

Após 25 anos da aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) do primeiro fármaco anticorpo monoclonal (mAb – do inglês, *monoclonal antibodies*) para o tratamento do câncer (rituximabe), o uso desses fármacos biológicos já é uma realidade nos esquemas terapêuticos para essa doença¹.

Estruturalmente, os mAb podem ser classificados em quatro tipos: murinos, quiméricos, humanizados e humanos (Figura 1a)^{4,5}. Esses três últimos resultaram de algumas alterações nas formas de desenvolvimento, com a finalidade de aumentar a semelhança dos mAb com os anticorpos humanos e, assim, reduzir a ocorrência de eventos adversos comuns aos totalmente murinos². Além disso, alguns mAb são conjugados a fármacos (ADC – *Antibodies Conjugated to Drugs*) ou radiomarcados, apresentando um papel importante no diagnóstico e na terapia, além de servirem para o direcionamento de fármacos citotóxicos até as células tumorais³.

Quanto à ação desses fármacos no organismo, seus efeitos antitumorais podem ser mediados pela resposta imune ou pela ação direta do mAb (Figura 1b e 1c)⁶. Os mAb podem levar à citotoxicidade na célula cancerígena pela ativação da

cascata do complemento para que ocorra a citólise ou pela ação de células efetoras do sistema imune, como as células *natural killers*, provocando a lise da célula marcada pelo mAb. Outra estratégia é marcar a célula tumoral para que ela sofra opsonização pelas células fagocíticas. Os mAb também podem ter efeitos diretos nas células cancerígenas, bloqueando a ligação de seus mediadores de sobrevivência ou inibindo a dimerização de um receptor e, assim, bloqueando um sinal de ativação, ou, ainda, induzindo um sinal apoptótico pela ligação ao receptor⁵.

Evidentemente, a eficiência dessa terapia trouxe grandes avanços no tratamento do câncer, mas a disponibilidade desses medicamentos nas diferentes regiões do mundo, bem como o poder aquisitivo do país e de sua população, impedem o acesso de grupos com menor renda a esses tratamentos⁷. Buscando esclarecer a situação brasileira nesse cenário, este trabalho traz um panorama atualizado sobre a disponibilidade no Brasil dessa terapia comparada com um país desenvolvido. Além disso, apresenta discussão pautada no mecanismo de ação e doença-alvo, a fim de verificar se a população brasileira possui alternativas terapêuticas baseadas em mAb para os fármacos dessa classe ainda não registrados/aprovados no Brasil.

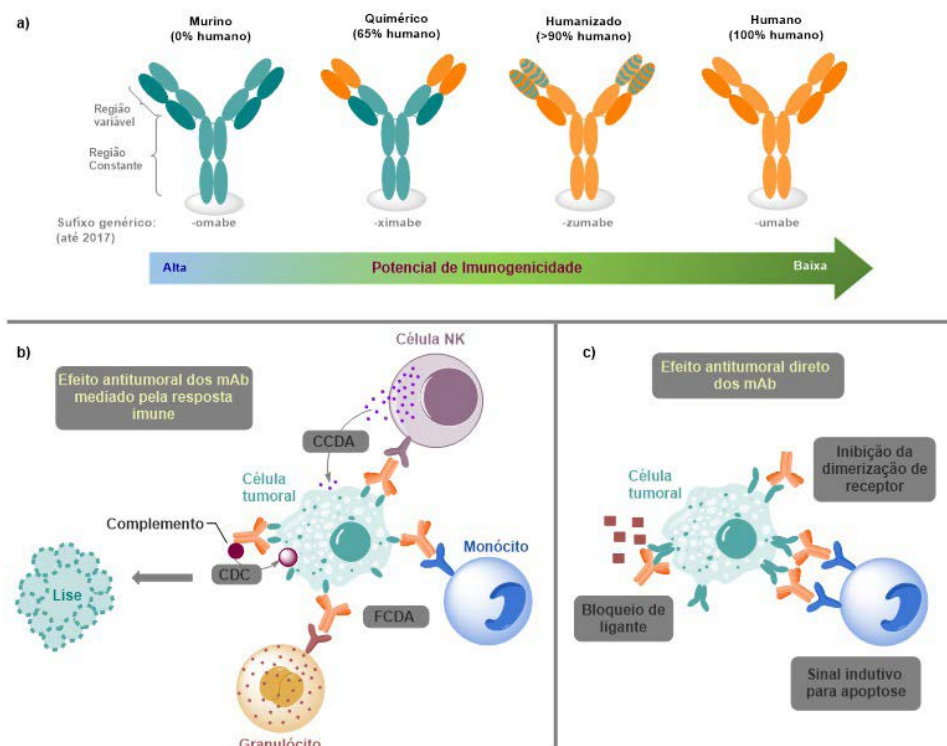


Figura 1. a) Diferenças estruturais e de nomenclatura dos diversos mAb; b e c) Mecanismos de ação dos mAb utilizados no tratamento do câncer
Fonte: Adaptado de Lythgoe⁴, Weiner⁵, Chiavenna SM, Jaworski JP, Vendrell A⁶.

Legendas: mAb = anticorpos monoclonais; CCDA = citotoxicidade celular dependente de anticorpo; FCDA = fagocitose celular dependente de anticorpo; CDC = citotoxicidade dependente de complemento.

MÉTODO

Estudo retrospectivo, no qual todos os novos fármacos mAb aprovados para o tratamento do câncer nos Estados Unidos da América (EUA) desde 1997 foram obtidos de um artigo de revisão⁵, combinados e complementados com dados presentes no *site* do *Food and Drug Administration* (FDA)⁸. Foram considerados somente medicamentos que continham novos mAb ou mAb com novos fármacos conjugados, sendo excluídos aqueles que apenas traziam novas associações de mAb já comercializados.

Para os mAb aprovados pelo FDA até 2022, variáveis como data de aprovação pelo FDA (primeiro registro do fármaco na agência), nome comercial, tipo de anticorpo monoclonal, mecanismo de ação e indicações clínicas foram extraídas integralmente das bulas dos medicamentos consultadas no *site* do FDA⁹, com última conferência em junho de 2023. A busca foi realizada pelo nome do fármaco no campo de busca *Product names*. A data de aprovação pela Anvisa foi obtida do *site* de consultas¹⁰, buscando pelo nome do fármaco, com última conferência em junho de 2023. Fármacos sem resposta na pesquisa foram considerados “não aprovados pela Anvisa” em oposição aos que tiveram resposta, e, portanto, “aprovados pela Anvisa”, com a primeira data de registro como data de aprovação pela Anvisa.

Os fármacos foram tabelados, organizados e quantificados conforme as suas características estruturais, assim como separados em quatro grandes grupos conforme o seu mecanismo de ação, para facilitar a discussão. A diferença entre os anos de aprovação Anvisa *vs.* FDA para cada fármaco definiu o tempo de demora para registro no Brasil. Foram considerados como “alternativa terapêutica” os fármacos mAb comercializados no Brasil que não são biossimilares e que possuem o mesmo mecanismo de ação ou mesmo câncer-alvo dos mAb apenas aprovados pelo FDA. Foram considerados fármacos descontinuados todos aqueles com registro Anvisa vencido ou aqueles não registrados no Brasil e que possuem comunicados públicos das empresas informando a descontinuação do medicamento.

De acordo com a Resolução n.º 510/2016¹¹, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), pesquisas que utilizam bases de dados públicas, sem identificação de pacientes, estão isentas da necessidade de análise ética.

RESULTADOS

A coleta de dados permitiu identificar que 48 mAb foram aprovados pelo FDA para tratamento de câncer até 2022 (Quadros 1 a 3). Entre os anos de 1997 e 2013, não mais que dois mAb antineoplásicos eram aprovados por

ano, sendo que em cinco desses anos não houve aprovação de nenhum representante dessa classe de fármacos. Esse cenário mudou a partir de 2014, quando, em média, três mAb foram aprovados anualmente para o tratamento do câncer e, em todos os anos, foram aprovados ao menos dois mAb antitumorais.

Entre os 48 mAb apresentados, 8% são do tipo murino, 15%, quimérico, 33%, humano, e 44%, humanizado. Uma parcela considerável desses fármacos (13 mAb, 27%) possui algum outro agente antineoplásico conjugado ao anticorpo e quatro (8%) são biespecíficos, se ligando a dois antígenos diferentes. No Brasil, houve o registro e aprovação pela Anvisa de 37 (77%) dos 48 mAb aprovados pelo FDA. A média do intervalo de tempo entre a aprovação pela agência americana e pela Anvisa foi de aproximadamente dois anos, e, nos últimos cinco anos, esse tempo médio não passou de um ano e meio.

Entre os 48 mAb analisados, a indicação clínica mais comum foi carcinoma de pulmão de células não pequenas (NSCLC) com 11 mAb (23%) e carcinoma hepatocelular (HCC) com seis mAb (12,5%). Entretanto, o mieloma múltiplo (MM) teve mais fármacos (cinco mAb, 10%) aprovados exclusivamente para esse tumor. Os fármacos com mais indicações clínicas foram nivolumabe e pembrolizumabe (Quadros 2 e 3, respectivamente). Considerando o mecanismo de ação dos 48 fármacos, 10 mAb (20,8%) agem em *checkpoints* imunológicos/modulação da resposta imune, 16 mAb (33,4%) têm mecanismo relacionado com ação em células B, 10 mAb (20,8%) marcam ou se ligam a antígenos de membrana e 12 mAb (25%) agem em receptores do tipo tirosina quinase (Figura 2).

DISCUSSÃO

As terapias com mAb revolucionaram o tratamento de doenças como o câncer, por sua alta especificidade atrelada a poucos efeitos colaterais. No entanto, o acesso a essa classe de medicamentos no Brasil é bastante limitado em razão de seu alto custo, sendo um obstáculo aos pacientes¹².

Nos últimos dez anos, houve um aumento significativo na aprovação de novas terapias com mAb para o câncer tanto no Brasil quanto nos EUA¹³. Verificou-se que mais de 70% (35 de 48 no FDA e 29 de 35 na Anvisa) dos mAb antineoplásicos foram aprovados para uso em humanos na última década. Entretanto, alguns desses fármacos (5 de 48, 10%) não são mais comercializados para o tratamento do câncer. Razões comerciais são comumente utilizadas como justificativa para empresas retirarem seus produtos do mercado, como é o caso dos fármacos tositumomabe¹⁴, necetumumabe¹⁵, alemtuzumabe¹⁶ e ofatumumabe¹⁷. Para

Quadro 1. Fármacos antineoplásicos do tipo anticorpo monoclonal murino e quimérico

Anticorpos monoclonais murinos				
Nome do fármaco	Nome comercial	Aprovação FDA	Aprovação Anvisa	Indicação clínica
Ibritumomabe tiuxitano	Zevalin	2002	-	NHL
Tositumomabe	Bexxar	2003	-	NHL
Blinatumomabe	Blinicyto	2014	2017	ALL
Moxetumomabe pasudotox	Lumoxiti	2018	2020	HCL
Anticorpos monoclonais quiméricos				
Nome do fármaco	Nome comercial	Aprovação FDA	Aprovação Anvisa	Indicação clínica
Rituximabe	Mabthera	1997	1998	NHL, CLL
Cetuximabe	Erbix	2004	2006	mCRC, HNSCC
Brentuximabe vedotina	Adcetris	2011	2014	cHL; sALCL; pcALCL; PTCL
Dinutuximabe/ betadinutuximabe	Unituxin/ Qarziba*	2015	2021	NB
Isatuximabe	Sarclisa	2020	2021	MM
Margetuximabe	Margenza	2020	-	mBrC
Mirvetuximabe soravtansina	Elahere	2022	-	OVC, FTC, PPC

Legendas: NHL = linfoma não-Hodgkin; ALL = leucemia linfocítica aguda; HCL = leucemia de células pilosas; CLL = leucemia linfocítica crônica; mCRC = câncer colorretal metastático; HNSCC = carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço; cHL = linfoma Hodgkin clássico; sALCL = linfoma anaplásico sistêmico de grandes células; pcALCL = linfoma anaplásico cutâneo primário de grandes células; PTCL = linfomas periféricos de células T; NB = neuroblastoma; MM = mieloma múltiplo; mBrC = câncer de mama metastático; OVC = câncer de ovário, FTC = câncer de tuba uterina; PPC = câncer peritoneal primário.

*No Brasil, o fármaco dinutuximabe é vendido como betadinutuximabe (Qarziba®).

esses dois últimos, as empresas investiram na aprovação no FDA e na Anvisa para outra doença, a esclerose múltipla. Para além de questões de mercado, o fármaco olaratumabe também foi descontinuado por falta de eficácia terapêutica¹⁸. Um último caso envolve o fármaco gentuzumabe que teve um histórico de aprovação, retirada do mercado por questões comerciais e nova aprovação para o mesmo tratamento anos depois¹⁹.

Quando analisados os fármacos aprovados pelo FDA e ainda não aprovados pela Anvisa (11 de 48, 23%), apenas três foram lançados há mais de cinco anos (sendo dois deles já com uso descontinuado), os outros oito mAb foram apenas recentemente aprovados pelo FDA (menos de três anos). Portanto, embora leve em média até dois anos para que os mAb aprovados no exterior sejam aprovados no Brasil, aparentemente não há uma situação de falta de interesse no mercado brasileiro.

Considerando os fármacos ainda não aprovados no Brasil, o fármaco mirvetuximabe não possui outro mAb aprovado com mesmo mecanismo de ação. Ele é indicado para o tratamento de cânceres de ovário, de tuba uterina ou peritoneal. Seu mecanismo de ação (Figura 2c) envolve a ligação ao receptor de folato *alfa* (Fr α) e a atividade

citotóxica do agente conjugado rvtansina (DM4)²⁰. No entanto, dostarlimabe (Figura 2a)²¹ e pembrolizumabe (Figura 2a) podem ser utilizados em associação a outros medicamentos para o tratamento de câncer de ovário. A associação com outros agentes antineoplásicos se faz necessária, uma vez que esses mAb que agem no *checkpoint* imunológico PD-1/PD-L1 possuem modesta ação como monoterapia para esse câncer²². Embora não conste na bula do medicamento, o inibidor de angiogênese bevacizumabe (se liga ao VEGFA – fator de crescimento endotelial vascular, Figura 2d) também pode ser utilizado em combinações medicamentosas para tratamento do câncer de ovário²³.

Ainda abordando cânceres que acometem mulheres, para o câncer de mama não foi registrado no Brasil o margetuximabe (Figura 2d). Porém, já estão disponíveis no mercado brasileiro medicamentos com os mAb pertuzumabe e trastuzumabe (Figura 2d), que possuem o mesmo mecanismo de ação. Esses três mAb agem se ligando ao receptor de fator de crescimento epidérmico 2 (HER2). Além disso, podem desencadear a citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA)²⁴. Para os tumores de câncer de mama triplo-negativo há apenas

Quadro 2. Fármacos antineoplásicos do tipo anticorpo monoclonal humano

Nome do fármaco	Nome comercial	Aprovação FDA	Aprovação Anvisa	Indicação clínica
Panitumumabe	Vectibix	2006	2010	mCRC
Ofatumumabe	Arzerra	2009	2015	CLL
Ipilimumabe	Yervoy	2011	2012	RCC, mCRC, HCC, NSCLC, mMEL, MPM
Ramucirumabe	Cyramza	2014	2016	mGC, NSCLC, mCRC, HCC
Nivolumabe	Opdivo	2014	2016	MEL, NSCLC, MPM, RCC, CRC, HCC, ESCC, HNSCC, UC
Daratumumabe	Darzalex/Dalinvi*	2015	2017	MM
Necitumumabe	Portrazza	2015	-	NSCLC
Olaratumabe	Lartruvo	2016	2017	STS
Avelumabe	Bavencio	2017	2018	MCC, UC, RCC
Durvalumabe	Imfinzi	2017	2017	NSCLC, BTC, SCLC
Cemiplimabe	Libtayo	2018	2019	cSCC, BCC e NSCLC
Enfortumabe vedotina	Padcev	2019	2022	mUC
Amivantamabe	Rybrevant	2021	2021	NSCLC
Tisotumabe vedotina	Tivdak	2021	-	CVC
Nivolumabe + relatlimabe	Opdualag	2022	-	mMEL
Tremelimumabe	Imjudo	2022	2023	HCC, NSCLC

Legendas: CLL = leucemia linfocítica crônica; mCRC = câncer colorretal metastático; mMEL = melanoma metastático; mGC = carcinoma gástrico metastático; CRC = carcinoma colorretal; HCC = carcinoma hepatocelular; NSCLC = carcinoma de pulmão de células não pequenas; SCLC = carcinoma de pulmão de células pequenas; MEL = melanoma; UC = carcinoma urotelial; mUC = carcinoma urotelial; HNSCC = carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço; RCC = carcinoma de células renais; MM = mieloma múltiplo; BTC = carcinoma do trato biliar; STS = sarcoma de tecidos moles; MCC = carcinoma de células Merkel; cSCC = carcinoma espinocelular cutâneo; BCC = carcinoma basocelular; CVC = câncer cervical; MPM = mesotelioma pleural maligno; ESCC = carcinoma esofágico de células escamosas.

No Brasil, o fármaco daratumumabe é vendido como Dalinvi.

o sacituzumabe (Figura 2c), que é um mAb acoplado ao inibidor de topoisomerase I (SN-38, metabólito ativo do irinotecano) e que se liga ao antígeno do trofoblasto TROP-2 expresso na maioria dos cânceres de mama²⁵.

Quando analisados os tratamentos baseados em mAb para linfoma não Hodgkin, no Brasil ainda não houve o registro do ibritumomabe, porém o rituximabe, que se liga ao mesmo alvo (CD-20)²⁶ (Figura 2b), está disponível para o tratamento de brasileiros acometidos pela doença. Se ligando ao mesmo alvo, porém com indicação para linfoma folicular, há disponível mundialmente dois fármacos mAb, obinutuzumabe e mosunetuzumabe (Figura 2b)²⁷. No entanto, este último ainda não possui registro na Anvisa.

Outro câncer que acomete células B é o linfoma difuso de grandes células B (DLBCL). Recentemente, três mAb (Figura 2b) passaram a fazer parte do arsenal terapêutico dessa doença e, dos três, apenas o polatuzumabe já tem aprovação para uso no Brasil, na sua forma conjugada com um agente antimitótico (monometil auristatina E – MMAE)²⁸. Por sua vez, os fármacos tafasitamabe

e loncastuximabe têm como alvo o CD-19, que é comumente superexpresso em células B tumorais, e o primeiro ativa a CCDA²⁹ e o segundo libera seu agente de intercalação de DNA (tesirine, SG3199) para induzir a morte da célula tumoral³⁰.

Quanto aos pacientes com MM, desde 2015 existem mAb para o tratamento dessa malignidade. Entre os cinco fármacos mAb já aprovados pelo FDA para MM, o elotuzumabe (Figura 2c) age tanto ativando as células *natural killer*, quanto marcando células plasmáticas tumorais pela ligação à proteína SLAMF7³¹. Já os fármacos isatuximabe e daratumumabe (Figura 2c) se ligam ao *cluster* de diferenciação CD38 e desencadeiam a CCDA³². Além desses dois alvos, o tratamento de MM baseado em mAb pode ser pela ligação ao antígeno de maturação de células B (BCMA)³¹. Neste caso, dois fármacos foram recentemente aprovados pelos FDA, teclistamabe e belantamabe (Figura 2b), e este último ainda não possui aprovação de uso pela agência regulatória brasileira. Belantamabe é um mAb conjugado ao agente antimitótico MMAE³³, enquanto o teclistamabe é biespecífico se ligando também ao CD3 de

Quadro 3. Fármacos antineoplásicos do tipo anticorpo monoclonal humanizado

Nome do fármaco	Nome comercial	Aprovação FDA	Aprovação Anvisa	Indicação clínica
Trastuzumabe	Herceptin	1998	1999	BrC, mGC
Gentuzumabe ozogamicina	Mylotarg	2000 e 2017	2001 e 2021	AML
Alemtuzumabe	Campath	2001	2006	CLL
Bevacizumabe	Avastin	2004	2005	mCRC, NSCLC, mBrC, mRCC, GBM
Pertuzumabe	Perjeta	2012	2013	mBrC
Trastuzumabe entansina	Kadcyla	2013	2014	mBrC
Obinutuzumabe	Gazyva	2013	2015	CLL, FL
Pembrolizumabe	Keytruda	2014	2016	MEL, SCLC, HL, NSCLC, HNSCC, PMBCL, CRC, GC, CVC, EC, TNBC, UC, MCC, HCC, RCC, cSCC, ESCA, MSI-H, dMMR, TMB-H
Elotuzumabe	Empliciti	2015	2017	MM
Atezolizumabe	Tecentriq	2016	2017	UC, NSCLC, SCLC, HCC, MEL
Inotuzumabe ozogamicina	Besponsa	2017	2019	ALL
Polatuzumabe vedotina	Polivy/ RoPolivy	2019	2019	DLBCL
Trastuzumabe deruxtecano	Enhertu	2019	2021	BrC
Sacituzumabe govitecano	Trodelyv	2020	2022	TNBC, mUC
Tafasitamabe	Monjuvi	2020	-	DLBCL
Belantamabe mafodotina	Blenrep	2020	-	MM
Naxitamabe	Danyelza	2020	2023	NB
Loncastuximabe tesirina	Zynlonta	2021	-	DLBCL
Dostarlimabe	Jemperli	2021	2022	EC
Teclistamabe	Tecvayli	2022	2023	MM
Mosunetuzumabe	Lunsumio	2022	-	FL

Legendas: AML = leucemia mieloide aguda; BrC = câncer de mama; mBrC = câncer de mama metastático; CLL = leucemia linfocítica crônica; FL = linfoma folicular; mCRC = câncer colorretal metastático; CRC = carcinoma colorretal; mGC = carcinoma gástrico metastático; GC = câncer gástrico; HCC = carcinoma hepatocelular; NSCLC = carcinoma de pulmão de células não pequenas; SCLC = carcinoma de pulmão de células pequenas; MEL = melanoma; UC = carcinoma urotelial; mUC = carcinoma urotelial; HNSCC = carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço; mRCC = carcinoma de células renais metastático; RCC = carcinoma de células renais; ESCA = carcinoma de esôfago; TNBC = câncer de mama triplo negativo; ALL = leucemia linfocítica aguda; MM = mieloma múltiplo; HL = linfoma Hodgkin; NB = neuroblastoma; MCC = carcinoma de células Merkel; cSCC = carcinoma espinocelular cutâneo; DLBCL = linfoma difuso de grandes células B; EC = câncer de endométrio; GBM = glioblastoma; PMBCL = linfoma primário de células B do mediastino; MSI-H = tumores sólidos com alta instabilidade de microsátélites; dMMR = tumores sólidos com disfunção nos genes de reparo; TMB-H = tumores sólidos com alta taxa de mutação tumoral.

células T e, assim, direciona essas células para desencadear a lise da célula tumoral que contém BCMA³⁴.

Um outro medicamento ainda não registrado na Anvisa é o tisotumabe (Figura 2c). Tal mAb é conjugado ao agente antimetabólico MMAE e se liga ao fator tecidual da célula tumoral. Essa glicoproteína de membrana está superexpressa em células de câncer cervical e está associada

ao mau prognóstico da doença³⁵. Embora o tisotumabe seja uma terapia de primeira linha, outros fármacos mAb podem ser utilizados, como o pembrolizumabe³⁶.

Um último mAb ainda não aprovado para uso no Brasil é o relatlimabe, que é capaz de bloquear LAG-3, proteína que regula negativamente as células T (Figura 2a). Esse mAb é vendido em associação com o nivolumabe

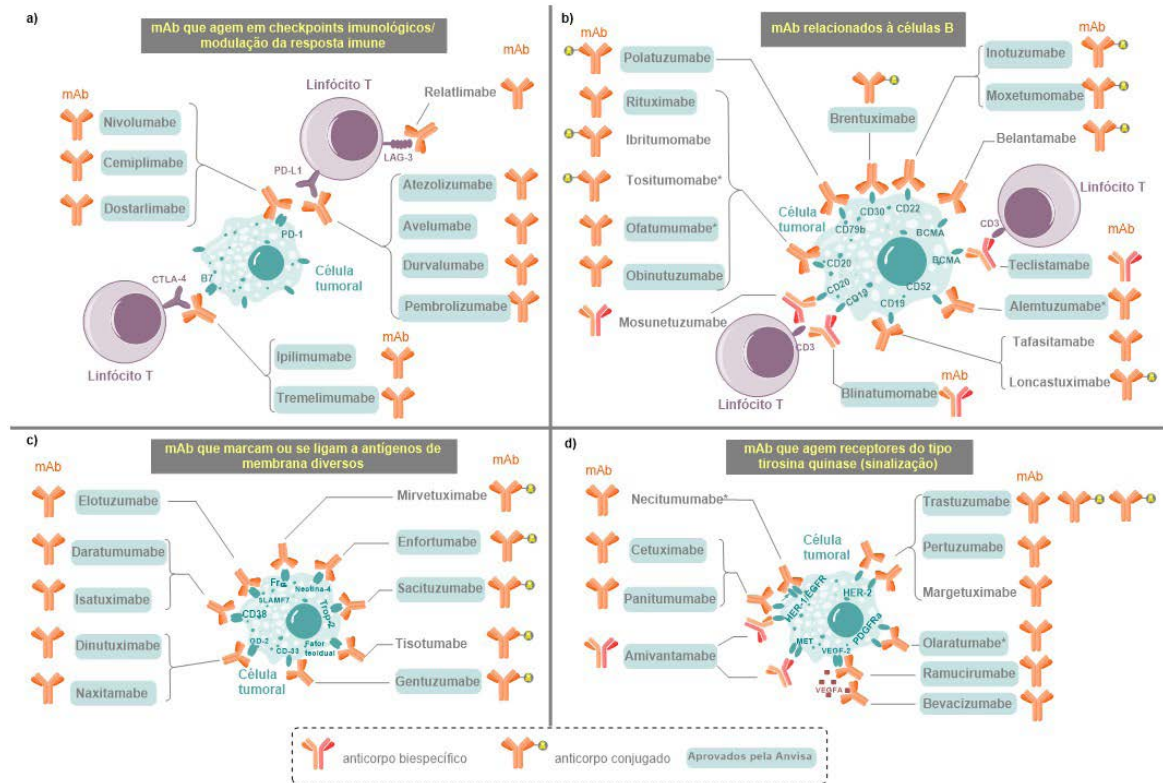


Figura 2. Representação dos mecanismos de ação dos fármacos mAb utilizados no tratamento do câncer

Legenda: mAb = anticorpos monoclonais.

*Fármacos removidos do mercado.

(anti-PD-1) para tratamento de melanoma metastático (mMEL), atuando de forma sinérgica para manutenção da atividade das células T contra a célula tumoral³⁷. Essa não é a única alternativa terapêutica baseada em mAb para mMEL. Pembrolizumabe e ipilimumabe foram anteriormente aprovados para o tratamento desse câncer³⁸. Esse último também previne o sinal de inibição de células T, porém por meio da ligação ao antígeno 4 de linfócito T citotóxico (CTLA-4)³⁹.

Analisando todos os fármacos mAb aprovados para câncer e ainda em comercialização, uma das principais indicações clínicas dos fármacos mAb é para NSCLC⁴⁰. Sete deles agem mantendo o processo de ação antitumoral das células T, no qual pembrolizumabe, nivolumabe, cemiplimabe, atezolizumabe e durvalumabe (Figura 2a) agem se ligando ao sistema PD-1/PD-L1 e ipilimumabe e tremelimumabe se ligam ao CTLA-4 (Figura 2a)⁴¹. Ainda há dois mAb que agem inibindo a angiogênese, ramucirumabe e bevacizumabe (Figura 2c)⁴². Além disso, há o anticorpo biespecífico amivantamabe (Figura 2c) que bloqueia o processo de sinalização de divisão celular⁴³.

Outros fármacos ainda não discutidos neste trabalho têm indicação para outros tipos de câncer. Por exemplo, dinutuximabe e naxitamabe (Figura 2c) se ligam ao

glicosíngolípídeo de membrana GD2 em células tumorais de neuroblastomas, levando à CCDA⁴⁴. Além deles, o gentuzumabe (Figura 2c) é um mAb conjugado ao agente citotóxico de ligação ao DNA caliqueamicina que se liga ao CD33 presente nos mieloblastos leucêmicos em pacientes com leucemia mieloide aguda⁴⁵.

Ainda há outros mAb que estão relacionados às células B (Figura 2b). Inotuzumabe e blinatumomabe (Figura 2b) são indicados para leucemia linfocítica aguda. O primeiro é um mAb conjugado ao agente antitumoral caliqueamicina que se liga ao CD22, enquanto o segundo é um antígeno biespecífico que se liga tanto ao CD19 quanto ao CD3 dirigindo a ação das células T efectoras contra o tumor⁴⁶. Para leucemia de células pilosas, há o moxetumomabe que também é um anticorpo conjugado (exotoxina A de pseudomonas, PE38) que se liga ao CD22⁴⁷. Além destes, o brentuximabe (Figura 2b) também é um mAb conjugado ao MMAE que se liga à proteína CD30, sendo indicado para linfoma de Hodgkin e linfoma anaplásico sistêmico de grandes células (ALCL)⁴⁸.

Para cânceres que acometem o sistema geniturinário, o enfortumabe (Figura 2c) e o avelumabe (inicialmente aprovado para carcinoma de Merkel⁴⁹, Figura 2a) podem ser utilizados para carcinoma urotelial, bem como o

sacituzumabe, já citado anteriormente para tratamento de câncer de mama. O primeiro é um mAb conjugado com MMAE que se liga ao receptor de superfície celular nectina-4⁵⁰, enquanto o segundo age no *checkpoint* imunológico PD-1/PD-L1⁵¹.

Por fim, ainda não foram mencionados dois fármacos que se ligam ao receptor epidérmico humano HER1, panitumumabe e cetuximabe. Além de se ligarem ao mesmo receptor, esses dois mAb também possuem indicação clínica em comum, o câncer colorretal⁵².

CONCLUSÃO

A disponibilidade de fármacos mAb para tratamento de câncer no Brasil vem crescendo na última década em consonância com os EUA. Os fármacos ainda não registrados no país, na sua grande maioria, foram apenas recentemente aprovados pelo FDA. Em vista disso, a não disponibilidade desses fármacos no mercado brasileiro aparenta não estar atrelada à demora de registro pela Anvisa, que vem reduzindo esse tempo de análise para registro nos últimos anos. Além disso, na maioria dos casos, há alternativas terapêuticas baseadas em mAb para os fármacos ainda não comercializados no Brasil.

CONTRIBUIÇÕES

Júlia Teixeira de Menezes e Fernando Fumagalli contribuíram substancialmente na concepção e no planejamento do estudo; na obtenção, análise e interpretação dos dados; na redação e revisão crítica. Vanessa da Costa Flores e Maria Carolina Theisen contribuíram na concepção e no planejamento do estudo; na redação e revisão crítica. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

- Zahavi D, Weiner L. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Antibodies*. 2020;9(3):34. doi: <https://doi.org/10.3390/antib9030034>
- Wang W, Wang E, Balthasar J. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(5):548-58. doi: <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.170>
- Schumacher D, Hackenberger CPR, Leonhardt H, et al. Current status: site-specific antibody drug conjugates. *J Clin Immunol*. 2016;36(S1):100-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0265-6>
- Lythgoe MP. No New 'Mabs' in medicine - new nomenclature for monoclonal antibodies. *British J Pharmacology*. 2022;179(24):5338-9. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.15953>
- Weiner GJ. Building better monoclonal antibody-based therapeutics. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(6):361-70. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc3930>
- Chiavenna SM, Jaworski JP, Vendrell A. State of the art in anti-cancer mabs. *J Biomed Sci*. 2017;24(1):15. doi: <https://doi.org/10.1186/s12929-016-0311-y>
- Morin S, Segafredo G, Piccolis M, et al. Expanding access to biotherapeutics in low-income and middle-income countries through public health non-exclusive voluntary intellectual property licensing: considerations, requirements, and opportunities. *Lancet Glob Health*. 2023;11(1):e145-54. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00460-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00460-0)
- FDA: Food and Drug Administration [Internet]. Maryland: Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos; c1906-2023. New Drugs at FDA: CDER's new molecular entities and new therapeutic biological products. [acesso 2023 nov 9]. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-newtherapeutic-biological-products>
- FDA Label: FDALabel: Full-Text Search of Drug Product Labeling. Versão 2.8.1. Maryland: Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos; 2023. [acesso 2023 nov 13]. Disponível em: <https://nctr-crs.fda.gov/fdalabel/ui/search>
- ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Anvisa [sem versão]. Brasília, DF: Anvisa; [sem data]. [acesso 2023 nov 13]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
- Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de informações identificáveis ou que possam acarretar riscos maiores do que os existentes na vida cotidiana, na forma definida nesta Resolução [Internet]. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*. 2016 maio 24 [acesso 2023 ago 9]; Seção I:44. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2016/res0510_07_04_2016.html
- Leonel RM, Reis FMD, Andolfatto D, et al. Assistência farmacêutica a pacientes oncológicos em uso de anticorpos monoclonais em um hospital de referência do Oeste de Santa Catarina. *Rev Bras Cancerol*. 2022;68(3):e152316. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n3.2316>

13. Mullard A. FDA approves 100th monoclonal antibody product. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(7):491-5. doi: <https://doi.org/10.1038/d41573-021-00079-7>
14. Prasad V. The withdrawal of drugs for commercial reasons: the incomplete story of tositumomab. *JAMA Intern Med.* 2014;174(12):1887-8. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.5756>
15. European Medicines Agency. Portrazza: termo de autorização de introdução no mercado na União Europeia. 2021 jul 9. [acesso 2023 nov 9]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-portrazza-expiry-marketing-authorisation-european-union_en.pdf
16. European Medicines Agency. MabCampath (alemtuzumab): Retirada da autorização de introdução no mercado na União Europeia. 2012 ago 14. [acesso 2023 nov 9]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statementmabcampath-alemtuzumab-withdrawal-marketingauthorisation-european-union_en.pdf
17. FDA: Food and Drug Administration [Internet]. Maryland: Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos; c1906-2023. Novartis Withdraws Chronic leukemia drug arzerra from non-U.S. markets. [acesso 2023 nov 9]. Disponível em: <https://www.fdanews.com/articles/185419-novartis-withdraws-chronic-leukemia-drug-arzerra-from-non-us-markets>
18. Bou Zerdan M, Bidikian AH, Alameh I, et al. Olaratumab's Failure in Soft Tissue Sarcoma. *Rare Tumors* 2021;13:203636132110341. doi: <https://doi.org/10.1177/20363613211034115>
19. Jin S, Sun Y, Liang X, et al. Emerging new therapeutic antibody derivatives for cancer treatment. *Sig Transduct Target Ther.* 2022;7(1):39. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00868-x>
20. Moore KN, Martin LP, O'Malley DM, et al. A review of mirvetuximab soravtansine in the treatment of platinum-resistant ovarian cancer. *Future Oncology.* 2018;14(2):123-36. doi: <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0379>
21. Singh V, Sheikh A, Abourehab MAS et al. Dostarlimab as a miracle drug: rising hope against cancer treatment. *Biosensors.* 2022;12(8):617. doi: <https://doi.org/10.3390/bios12080617>
22. Liao JB, Gwin WR, Urban RR, et al. Pembrolizumab with low-dose carboplatin for recurrent platinum-resistant ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: survival and immune correlates. *J Immunother Cancer.* 2021;9(9):e003122. doi: <https://doi.org/10.3390/bios12080617>
23. Oncology Times. FDA Approves Avastin Plus Chemotherapy for Ovarian Cancer. *Oncol Times.* 2014;36(23):10. doi: <https://doi.org/10.1097/01.COT.0000459154.18451.1e>
24. Alasmari MM. A Review of margetuximab-based therapies in patients with HER2-Positive metastatic breast cancer. *Cancers.* 2022;15(1):38. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15010038>
25. Bardia A, Hurvitz AS, Tolaney SM, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1529-41. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485>
26. Buske C, Weigert O, Dreyling M, et al. Current Status and Perspective of Antibody Therapy in Follicular Lymphoma. *Hematológica.* 2006;91(1):104-12.
27. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1055-65. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00335-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00335-7)
28. Deeks ED. Polatuzumab vedotin: first global approval. *Drugs.* 2019;79(13):1467-75. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01175-0>
29. Düll J, Topp M, Salles G. The use of tafasitamab in diffuse large b-cell lymphoma. *Therapeut Advanc Hematol.* 2021;12:204062072110274. doi: <https://doi.org/10.1177/20406207211027458>
30. Jain N, Stock W, Zeidan A, et al. Loncastuximab tesirine, an anti-cd19 antibody-drug conjugate, in relapsed/refractory b-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Advanc.* 2020;4(3):449-57. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000767>
31. Romano A, Storti P, Marchica V, et al. Mechanisms of action of the new antibodies in use in multiple myeloma. *Front Oncol.* 2021;11:684561. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.684561>
32. Moreno L, Perez C, Zabaleta A, et al. The mechanism of action of the anti-CD38 monoclonal antibody isatuximab in multiple myeloma. *Clinic Cancer Res.* 2019;25(10):3176-87. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1597>
33. Lassiter G, Bergeron C, Guedry R, et al. Belantamab mafodotin to treat multiple myeloma: a comprehensive review of disease, drug efficacy and side effects. *Current Oncolog.* 2021;28(1):640-60. doi: <https://doi.org/10.3390/currenol28010063>
34. Moreau P, Garfall AL, Van De Donk NWCJ, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(6):495-505. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203478>
35. Markham A. Tisotumab vedotin: first approval. *Drugs* 2021;81(18):2141-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01633-8>
36. Song Z, Zou K, Zou L. Immune checkpoint blockade for locally advanced or recurrent/metastatic cervical cancer: an update on clinical data. *front Oncol.* 2022;12:1045481. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1045481>

37. Tawbi HÁ, Schadendorf D, Lipson EJ, et. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2022;386(1):24-34. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109970>
38. Bhandaru M, Rotte A. Monoclonal Antibodies for the Treatment of Melanoma: Present and Future Strategies. In: Steinitz M, editor. *Human monoclonal antibodies: methods in molecular biology.* New York: Springer New York; 2019. p 83-108. v.1904 doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8958-4_4
39. Tarhini A, Lo E, Minor DR. Releasing the brake on the immune system: ipilimumab in melanoma and other tumors. *cancer biotherapy and radiopharmaceuticals.* 2010;25(6):601-13. doi: <https://doi.org/10.1089/cbr.2010.0865>
40. Yang T, Xiong Y, Zeng Y, et al. Current status of immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Front Pharmacol.* 2022;13:989461. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.989461>
41. Dantoing E, Piton N, Salaün M, et al. Anti-PD1/PD-L1 immunotherapy for non-small cell lung cancer with actionable oncogenic driver mutations. *IJMS.* 2021;22(12):6288. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22126288>
42. Cheng WC, Shen YC, Chen CL, et al. Bevacizumab versus Ramucirumab in EGFR-mutated metastatic non-small-cell lung cancer patients: a real-world observational study. *Cancers.* 2023;15(3):642. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15030642>
43. Vyse S, Huang PH. Amivantamab for the treatment of EGFR Exon 20 insertion mutant non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Therap.* 2022;22(1):3-16. doi: <https://doi.org/10.1080/14737140.2022.2016397>
44. Furman WL. Monoclonal antibody therapies for high risk neuroblastoma. *BTT* 2021;15:205-19. doi: <https://doi.org/10.2147/BTT.S267278>
45. Massumoto CM, Pinheiro RF, Pinheiro Júnior ED, et al. Gemtuzumab Ozogamicina: uma opção no tratamento de leucemia mielóide aguda CD33+. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2004;26(4):235-8. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842004000400002>
46. Contreras CF, Higham CS, Behnert A, et al. Clinical utilization of blinatumomab and inotuzumab immunotherapy in children with relapsed or refractory B-acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(1):e28718. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.28718>
47. Dhillon S. Moxetumomab pasudotox: first global approval. *Drugs.* 2018;78(16):1763-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1000-9>
48. Younes A, Yasothan U, Kirkpatrick P. Brentuximab Vedotin. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(1):19-20. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd3629>
49. Shirley M. Avelumab: a review in metastatic merkel cell carcinoma. *Targ Oncol.* 2018;13(3):409-16. doi: <https://doi.org/10.1007/s11523-018-0571-4>
50. Alt M, Stecca C, Tobin S, et al. Enfortumab Vedotin in urothelial cancer. *Therapeut Advanc Urol.* 2020;12:175628722098019. doi: <https://doi.org/10.1177/1756287220980192>
51. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218-30. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002788>
52. García-Foncillas J, Sunakawa Y, Aderka D, et al. Distinguishing features of cetuximab and panitumumab in colorectal cancer and other solid tumors. *Front Oncol.* 2019;9:849. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00849>

Recebido em 26/12/2023
Aprovado em 14/3/2024