

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

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

## Monoclonal Antibody Drugs for Cancer Treatment: a Brazilian Perspective

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

Júlia Teixeira de Menezes<sup>1</sup>; Maria Carolina Theisen<sup>2</sup>; Vanessa da Costa Flores<sup>3</sup>; Fernando Fumagalli<sup>4</sup>

### 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 EE. UU. con los ya aprobados en el 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 el Brasil, con el tiempo promedio entre la aprobación en el extranjero y en el 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 el 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 el Brasil, existen alternativas terapéuticas disponibles.

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

### 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.

### RESUMO

**Introdução:** Os anticorpos monoclonais (mAb) são alternativa terapéutica 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 terapéuticas 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 terapéuticas disponíveis.

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

<sup>1</sup>Universidade 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>

<sup>2</sup>UFSM, 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>

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

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

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



## INTRODUCCIÓN

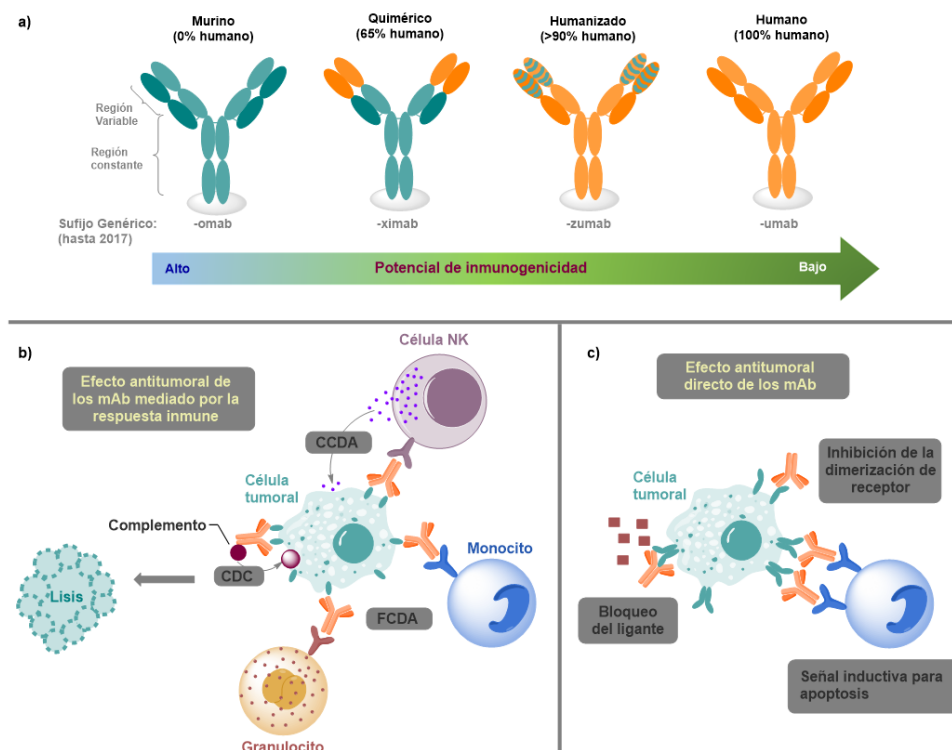
Después de 25 años de la aprobación por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) del primer fármaco anticuerpo monoclonal (mAb –del inglés, *monoclonal antibodies*) para el tratamiento del cáncer (rituximab), el uso de estos fármacos biológicos ya es una realidad en los esquemas terapéuticos para esta enfermedad<sup>1</sup>.

Estructuralmente, los mAb se pueden clasificar en cuatro tipos: murinos, quiméricos, humanizados y humanos (Figura 1a)<sup>4,5</sup>. Estos tres últimos son el resultado de algunas alteraciones en las formas de desarrollo, con la finalidad de aumentar la semejanza de los mAb con los anticuerpos humanos y, así, reducir la ocurrencia de eventos adversos comunes a los totalmente murinos<sup>2</sup>. Además, algunos mAb son conjugados a fármacos (ADC – *Antibodies Conjugated to Drugs*) o radiomarcados, presentando un papel importante en el diagnóstico y en la terapia, además de servir para el direccionamiento de fármacos citotóxicos hacia las células tumorales<sup>3</sup>.

En cuanto a la acción de estos fármacos en el organismo, sus efectos antitumorales pueden estar mediados por la respuesta inmune o por la acción directa del mAb (Figura 1b y 1c)<sup>6</sup>. Los mAb pueden llevar hacia la citotoxicidad en la célula cancerígena por la activación

de la cascada del complemento para que ocurra la citólisis o por la acción de células efectoras del sistema inmune, como las células *natural killers*, provocando la lisis de la célula marcada por el mAb. Otra estrategia es marcar la célula tumoral para que ella sufra opsonización por las células fagocíticas. Los mAb también pueden tener efectos directos en las células cancerígenas, bloqueando la ligación de sus mediadores de supervivencia o inhibiendo la dimerización de un receptor y, así, bloqueando una señal de activación, o incluso, induciendo una señal apoptótica por la ligación al receptor<sup>5</sup>.

Evidentemente, la eficiencia de esta terapia trajo grandes avances en el tratamiento del cáncer, pero la disponibilidad de estos medicamentos en las diferentes regiones del mundo, así como el poder adquisitivo del país y de su población, impiden el acceso de los grupos con menores ingresos a esos tratamientos<sup>7</sup>. Buscando aclarar la situación brasileña en ese escenario, este trabajo trae un panorama actualizado sobre la disponibilidad en el Brasil de esa terapia comparada con un país desarrollado. Además, presenta una discusión pautada en el mecanismo de acción y enfermedad-objetivo, con el fin de verificar si la población brasileña tiene alternativas terapéuticas basadas en mAb para los fármacos de esa clase aún no registrados/ aprobados en el Brasil.



**Figura 1.** a) Diferencias estructurales y de nomenclatura de los diversos mAb; b y c) Mecanismos de acción de los mAb utilizados en el tratamiento del cáncer

**Fuente:** Adaptado de Lythgoe<sup>4</sup>, Weiner<sup>5</sup>, Chiavenna SM, Jaworski JP, Vendrell A<sup>6</sup>.

**Leyendas:** mAb = anticuerpos monoclonales; CCDA = citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo; FCDA = fagocitosis celular dependiente de anticuerpo; CDC = citotoxicidad dependiente de complemento.

## MÉTODO

Estudio retrospectivo, en el cual todos los nuevos fármacos mAb aprobados para el tratamiento del cáncer en los Estados Unidos de América (EE. UU.) desde 1997 fueron obtenidos de un artículo de revisión<sup>5</sup>, combinados y complementados con datos presentes en el sitio web de la *Food and Drug Administration* (FDA)<sup>8</sup>. Solamente fueron considerados los medicamentos que contenían nuevos mAb o mAb con nuevos fármacos conjugados, excluyéndose a aquellos que solo traían nuevas asociaciones de mAb ya comercializados.

Para los mAb aprobados por la FDA hasta 2022, variables como fecha de aprobación por parte de la FDA (primer registro del fármaco en la agencia), nombre comercial, tipo de anticuerpo monoclonal, mecanismo de acción e indicaciones clínicas fueron extraídas íntegramente de los prospectos de los medicamentos consultados en el sitio web de la FDA<sup>9</sup>, con última verificación en junio de 2023. La búsqueda fue realizada por el nombre del fármaco en el campo *Product names*. La fecha de aprobación por parte de Anvisa fue obtenida del sitio web de consultas<sup>10</sup>, buscando por el nombre del fármaco, con última verificación en junio de 2023. Fármacos sin respuesta en la búsqueda fueron considerados “no aprobados por Anvisa” en oposición a los que tuvieron respuesta, y, por lo tanto, considerados “aprobados por Anvisa”, con la primera fecha de registro como fecha de aprobación por parte de Anvisa.

Los fármacos fueron tabulados, organizados y cuantificados conforme a sus características estructurales, así como separados en cuatro grandes grupos conforme a su mecanismo de acción, para facilitar la discusión. La diferencia entre los años de aprobación entre Anvisa y la FDA para cada fármaco definió el tiempo de demora para su registro en el Brasil. Fueron considerados como “alternativa terapéutica” los fármacos mAb comercializados en el Brasil que no son biosimilares y que tienen el mismo mecanismo de acción o mismo cáncer-objetivo de los mAb solo aprobados por la FDA. Fueron considerados fármacos discontinuados todos aquellos con registro Anvisa vencido o aquellos no registrados en el Brasil y que tienen comunicados públicos de las empresas informando la discontinuación del medicamento.

De acuerdo con la Resolución n.º 510/2016<sup>11</sup>, del Consejo Nacional de Salud (CNS), las investigaciones que utilizan bases de datos públicas, sin identificación de pacientes, están exentas de la necesidad de análisis ético.

## RESULTADOS

La recolección de datos permitió identificar que 48 mAb fueron aprobados por la FDA para tratamiento de cáncer hasta 2022 (Cuadros 1 a 3). Entre los años

1997 y 2013, no más de dos mAb antineoplásicos eran aprobados por año, siendo que en cinco de esos años no hubo aprobación de ningún representante de esa clase de fármacos. Este escenario cambió a partir de 2014, cuando, en promedio, tres mAb fueron aprobados anualmente para el tratamiento del cáncer y, en todos los años, fueron aprobados al menos dos mAb antitumorales.

Entre los 48 mAb presentados, el 8% es del tipo murino, el 15%, quimérico, el 33%, humano, y el 44%, humanizado. Una porción considerable de estos fármacos (13 mAb, 27%) posee algún otro agente antineoplásico conjugado al anticuerpo y cuatro (8%) son biespecíficos, ligándose a dos antígenos diferentes. En el Brasil, hubo el registro y aprobación por Anvisa de 37 (77%) de los 48 mAb aprobados por la FDA. El lapso promedio entre la aprobación por la agencia norteamericana y por Anvisa fue de aproximadamente dos años, y, en los últimos cinco años, este tiempo promedio no superó el año y medio.

Entre los 48 mAb analizados, la indicación clínica más común fue carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) con 11 mAb (23%) y carcinoma hepatocelular (HCC) con seis mAb (12,5%). No obstante, el mieloma múltiple (MM) tuvo más fármacos (cinco mAb, 10%) aprobados exclusivamente para dicho tumor. Los fármacos con más indicaciones clínicas fueron nivolumab y pembrolizumab (Cuadros 2 y 3, respectivamente). Considerando el mecanismo de acción de los 48 fármacos, 10 mAb (20,8%) actúan en *checkpoints* inmunológicos/modulación de la respuesta inmune, 16 mAb (33,4%) tienen mecanismo relacionado con acción en células B, 10 mAb (20,8%) marcan o se ligan a antígenos de membrana y 12 mAb (25%) actúan en receptores del tipo tirosina quinasa (Figura 2).

## DISCUSIÓN

Las terapias con mAb revolucionaron el tratamiento de enfermedades como el cáncer, por su alta especificidad enlazada a pocos efectos colaterales. Sin embargo, el acceso a esta clase de medicamentos en el Brasil es bastante limitado debido a su alto costo, constituyendo un obstáculo para los pacientes<sup>12</sup>.

En los últimos diez años, hubo un aumento significativo en la aprobación de nuevas terapias con mAb para el cáncer tanto en el Brasil como en los EE. UU.<sup>13</sup> Se comprobó que más del 70% (35 de 48 en la FDA y 29 de 35 en Anvisa) de los mAb antineoplásicos fueron aprobados para uso en humanos en la última década. No obstante, algunos de esos fármacos (5 de 48, 10%) no se comercializan más para el tratamiento del cáncer. Razones comerciales se utilizan comúnmente como justificación para que las empresas retiren sus productos del mercado, como es el caso de los fármacos tositumomab<sup>14</sup>, necetumumab<sup>15</sup>, alemtuzumab<sup>16</sup> y ofatumumab<sup>17</sup>. Para estos dos últimos, las empresas

Cuadro 1. Fármacos antineoplásicos del tipo anticuerpo monoclonal murino y quimérico

Anticuerpos monoclonales murinos				
Nombre del fármaco	Nombre comercial	Aprobación FDA	Aprobación Anvisa	Indicación clínica
Ibritumomab tiuxitano	Zevalin	2002	-	NHL
Tositumomab	Bexxar	2003	-	NHL
Blinatumomab	Blinicyto	2014	2017	ALL
Moxetumomab pasudotox	Lumoxiti	2018	2020	HCL
Anticuerpos monoclonales quiméricos				
Nombre del fármaco	Nombre comercial	Aprobación FDA	Aprobación Anvisa	Indicación clínica
Rituximab	Mabthera	1997	1998	NHL, CLL
Cetuximab	Erbix	2004	2006	mCRC, HNSCC
Brentuximab vedotina	Adcetris	2011	2014	cHL; sALCL; pcALCL; PTCL
Dinutuximab/ betadinutuximab	Unituxin/ Qarziba*	2015	2021	NB
Isatuximab	Sarclisa	2020	2021	MM
Margetuximab	Margenza	2020	-	mBrC
Margetuximab soravtansina	Elahere	2022	-	OVC, FTC, PPC

**Leyendas:** NHL = linfoma no-Hodgkin; ALL = leucemia linfocítica aguda; HCL = leucemia de células pilosas; CLL = leucemia linfocítica crónica; mCRC = cáncer colorrectal metastásico; HNSCC = carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; cHL = linfoma Hodgkin clásico; sALCL = linfoma anaplásico sistémico de grandes células; pcALCL = linfoma anaplásico cutáneo primario de grandes células; PTCL = linfomas periféricos de células T; NB = neuroblastoma; MM = mieloma múltiple; mBrC = cáncer de mama metastásico; OVC = cáncer de ovario, FTC = cáncer de trompa uterina; PPC = cáncer peritoneal primario.

\*En el Brasil, el fármaco dinutuximab es vendido como betadinutuximab (Qarziba®).

invertieron en la aprobación en la FDA y en Anvisa para otra enfermedad, la esclerosis múltiple. Más allá de cuestiones de mercado, el fármaco olaratumab también fue discontinuado por falta de eficacia terapéutica<sup>18</sup>. Un último caso involucra al fármaco gentuzumab que tuvo un historial de aprobación, retirado del mercado por motivos comerciales y nueva aprobación para el mismo tratamiento años después<sup>19</sup>.

Al analizar los fármacos aprobados por la FDA y no aprobados todavía por Anvisa (11 de 48, 23%), solo tres fueron lanzados hace más de cinco años (siendo que dos de ellos tienen su uso discontinuado), los otros ocho mAb solo fueron aprobados recientemente por la FDA (menos de tres años). Por lo tanto, aunque tome hasta dos años en promedio para que los mAb aprobados en el exterior sean aprobados en el Brasil, aparentemente no existe una situación de falta de interés en el mercado brasileño.

Considerando los fármacos no aprobados aún en el Brasil, el fármaco mirvetuximab no tiene otro mAb aprobado con el mismo mecanismo de acción. Él está indicado para el tratamiento de cánceres de ovario, de trompa uterina o peritoneal. Su mecanismo de acción (Figura 2c) involucra la ligación al receptor de folato *alfa* (Fr $\alpha$ ) y la actividad citotóxica del agente conjugado rantsina (DM4)<sup>20</sup>. Sin embargo, se pueden utilizar

dostarlimab (Figura 2a)<sup>21</sup> y pembrolizumab (Figura 2a) en asociación a otros medicamentos para el tratamiento de cáncer de ovario. La asociación con otros agentes antineoplásicos se hace necesaria, puesto que estos mAb que actúan en el *checkpoint* inmunológico PD-1/PD-L1 tienen una modesta acción como monoterapia para ese cáncer<sup>22</sup>. Aunque no conste en el prospecto del medicamento, el inhibidor de angiogénesis bevacizumab (se liga al VEGFA –factor de crecimiento endotelial vascular, Figura 2d) también se puede utilizar en combinaciones medicamentosas para el tratamiento del cáncer de ovario<sup>23</sup>.

Y aun sobre los cánceres que atacan a mujeres, para el cáncer de mama no se registró en el Brasil el margetuximab (Figura 2d). Sin embargo, ya están disponibles en el mercado brasileño medicamentos con los mAb pertuzumab y trastuzumab (Figura 2d), que tienen el mismo mecanismo de acción. Estos tres mAb actúan ligándose al receptor de factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2). Además, pueden desencadenar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA)<sup>24</sup>. Para los tumores de cáncer de mama triple-negativo solo hay sacituzumab (Figura 2c), que es un mAb acoplado al inhibidor de topoisomerasa I (SN-38, metabolito activo del irinotecán) y que se liga al antígeno

Cuadro 2. Fármacos antineoplásicos del tipo anticuerpo monoclonal humano

Nombre del fármaco	Nombre comercial	Aprobación FDA	Aprobación Anvisa	Indicación clínica
Panitumumab	Vectibix	2006	2010	mCRC
Ofatumumab	Arzerra	2009	2015	CLL
Ipilimumab	Yervoy	2011	2012	RCC, mCRC, HCC, NSCLC, mMEL, MPM
Ramucirumab	Cyramza	2014	2016	mGC, NSCLC, mCRC, HCC
Nivolumab	Opdivo	2014	2016	MEL, NSCLC, MPM, RCC, CRC, HCC, ESCC, HNSCC, UC
Daratumumab	Darzalex/ Dalinvi*	2015	2017	MM
Necitumumab	Portrazza	2015	-	NSCLC
Olaratumab	Lartruvo	2016	2017	STS
Avelumab	Bavencio	2017	2018	MCC, UC, RCC
Durvalumab	Imfinzi	2017	2017	NSCLC, BTC, SCLC
Cemiplimab	Libtayo	2018	2019	cSCC, BCC y NSCLC
Enfortumab vedotina	Padcev	2019	2022	mUC
Amivantamab	Rybrevant	2021	2021	NSCLC
Tisotumab vedotina	Tivdak	2021	-	CVC
Nivolumab + relatlimab	Opdualag	2022	-	mMEL
Tremelimumab	Imjudo	2022	2023	HCC, NSCLC

**Leyendas:** CLL = leucemia linfocítica crónica; mCRC = cáncer colorrectal metastásico; mMEL = melanoma metastásico; mGC = carcinoma gástrico metastásico; CRC = carcinoma colorrectal; HCC = carcinoma hepatocelular; NSCLC = carcinoma de pulmón de células no pequeñas; SCLC = carcinoma de pulmón de células pequeñas; MEL = melanoma; UC = carcinoma urotelial; mUC = carcinoma urotelial; HNSCC = carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; RCC = carcinoma de células renales; MM = mieloma múltiple; BTC = carcinoma del tracto biliar; STS = sarcoma de tejidos blandos; MCC = carcinoma de células Merkel; cSCC = carcinoma espinocelular cutáneo; BCC = carcinoma basocelular; CVC = cáncer cervical; MPM = mesotelioma pleural maligno; ESCC = carcinoma esofágico de células escamosas.

\*En el Brasil, el fármaco daratumumab es vendido como Dalinvi\*.

del trofoblasto Trop-2 que aparece en la mayoría de los cánceres de mama<sup>25</sup>.

Cuando se analizan los tratamientos basados en mAb para linfoma no Hodgkin, en el Brasil todavía no se ha dado el registro del ibritumomab, aunque el rituximab, que se liga a la misma diana farmacológica (CD-20)<sup>26</sup> (Figura 2b), está disponible para el tratamiento de los brasileños atacados por la enfermedad. Ligándose a la misma diana farmacológica, aunque con indicación para el linfoma folicular, están disponible mundialmente dos fármacos mAb, obinutuzumab y mosunetuzumab (Figura 2b)<sup>27</sup>. Sin embargo, este último todavía no tiene registro en Anvisa.

Otro cáncer que ataca a las células B es el linfoma difuso de grandes células B (DLBCL). Recientemente, tres mAb (Figura 2b) pasaron a formar parte del arsenal terapéutico contra esta enfermedad y, de los tres, solo el polatuzumab tiene ya aprobación para su uso en el Brasil, en su forma conjugada con un agente antimetabólico (monometil auristatina E – MMAE)<sup>28</sup>. A su vez, los fármacos tafasitamab y loncastuximab tienen como diana farmacológica al CD-19, que comúnmente abunda en

células B tumorales, y el primero activa la CCDA<sup>29</sup> y el segundo libera su agente de intercalación de ADN (tesirina, SG3199) para inducir la muerte de la célula tumoral<sup>30</sup>.

Respecto a los pacientes con MM, desde el año 2015 existen mAb para el tratamiento de esta malignidad. Entre los cinco fármacos mAb ya aprobados por la FDA para MM, el elotuzumab (Figura 2c) actúa tanto activando las células *natural killer*, como marcando las células plasmáticas tumorales por la ligación a la proteína SLAMF7<sup>31</sup>. Ya los fármacos isatuximab y daratumumab (Figura 2c) se ligan al clúster de diferenciación CD38 y desencadenan la CCDA<sup>32</sup>. Además de esas dos dianas farmacológicas, el tratamiento de MM basado en mAb puede darse por la ligación al antígeno de maduración de células B (BCMA)<sup>31</sup>. En este caso, fueron recientemente aprobados por la FDA dos fármacos, teclistamab y belantamab (Figura 2b), y este último aún no tiene aprobación de uso por la agencia reguladora brasileña. Belantamab es un mAb conjugado al agente antimetabólico MMAE<sup>33</sup>, mientras que el teclistamab es biespecífico



Cuadro 3. Fármacos antineoplásicos del tipo anticuerpo monoclonal humanizado

Nombre del fármaco	Nombre comercial	Aprobación FDA	Aprobación Anvisa	Indicación clínica
Trastuzumab	Herceptin	1998	1999	BrC, mGC
Gentuzumab ozogamicina	Mylotarg	2000 y 2017	2001 y 2021	AML
Alemtuzumab	Campath	2001	2006	CLL
Bevacizumab	Avastin	2004	2005	mCRC, NSCLC, mBrC, mRCC, GBM
Pertuzumab	Perjeta	2012	2013	mBrC
Trastuzumab entansina	Kadcyla	2013	2014	mBrC
Obinutuzumab	Gazyva	2013	2015	CLL, FL
Pembrolizumab	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
Elotuzumab	Empliciti	2015	2017	MM
Atezolizumab	Tecentriq	2016	2017	UC, NSCLC, SCLC, HCC, MEL
Elotuzumab ozogamicina	Besponsa	2017	2019	ALL
Polatuzumab vedotina	Polivy/ RoPolivy	2019	2019	DLBCL
Trastuzumab deruxtecano	Enhertu	2019	2021	BrC
Sacituzumab govitecán	Trodelyv	2020	2022	TNBC, mUC
Tafasitamab	Monjuvi	2020	-	DLBCL
Belantamab mafodotina	Blenrep	2020	-	MM
Naxitamab	Danyelza	2020	2023	NB
Loncastuximab tesirina	Zynlonta	2021	-	DLBCL
Dostarlimab	Jemperli	2021	2022	EC
Teclistamab	Tecvayli	2022	2023	MM
Mosunetuzumab	Lunsumio	2022	-	FL

**Leyendas:** AML = leucemia mieloide aguda; BrC = cáncer de mama; mBrC = cáncer de mama metastásico; CLL = leucemia linfocítica crónica; FL = linfoma folicular; mCRC = cáncer colorrectal metastásico; CRC = carcinoma colorrectal; mGC = carcinoma gástrico metastásico; GC = cáncer gástrico; HCC = carcinoma hepatocelular; NSCLC = carcinoma de pulmón de células no pequeñas; SCLC = carcinoma de pulmón de células pequeñas; MEL = melanoma; UC = carcinoma urotelial; mUC = carcinoma urotelial; HNSCC = carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; mRCC = carcinoma de células renales metastásico; RCC = carcinoma de células renales; ESCA = carcinoma de esófago; TNBC = cáncer de mama triple negativo; ALL = leucemia linfocítica aguda; MM = mieloma múltiple; HL = linfoma Hodgkin; NB = neuroblastoma; MCC = carcinoma de células Merkel; cSCC = carcinoma espinocelular cutáneo; DLBCL = linfoma difuso de grandes células B; EC = cáncer de endometrio; GBM = glioblastoma; PMBCL = linfoma primario de células B del mediastino; MSI-H = tumores sólidos con alta inestabilidad de microsatélites; dMMR = tumores sólidos con disfunción en los genes de corrección; TMB-H = tumores sólidos con alta tasa de mutación tumoral.

ligándose también al CD3 de células T y, de esta forma, direcciona a estas células para desencadenar la lisis de la célula tumoral que contiene BCMA<sup>34</sup>.

Otro medicamento sin registro aún en Anvisa es el tisotumab (Figura 2c). Este mAb es conjugado al agente antimetabólico MMAE y se liga al factor tisular de la célula tumoral. Esta glicoproteína de membrana es abundante en células de cáncer cervical y está asociada al mal pronóstico

de la enfermedad<sup>35</sup>. Aunque el tisotumab sea una terapia de primera línea, pueden utilizarse otros fármacos mAb, como el pembrolizumab<sup>36</sup>.

Un último mAb no aprobado para uso todavía en el Brasil es el relatlimab, que es capaz de bloquear LAG-3, proteína que regula negativamente las células T (Figura 2a). Este mAb se vende en asociación con el nivolumab (anti-PD-1) para el tratamiento de melanoma metastásico

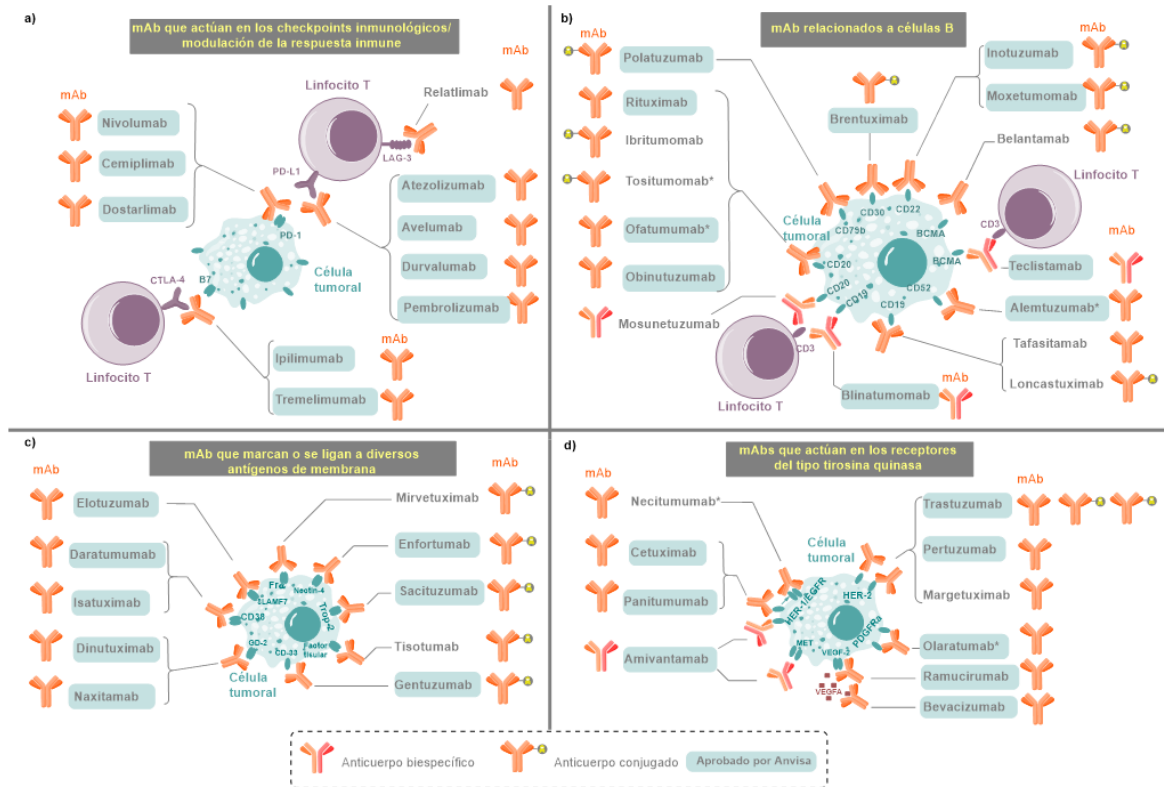


Figura 2. Representación de los mecanismos de acción de los fármacos mAb utilizados en el tratamiento del cáncer

**Leyenda:** mAb = anticuerpos monoclonales.

\*Fármacos retirados del mercado.

(mMEL), actuando de forma sinérgica para mantener la actividad de las células T contra la célula tumoral<sup>37</sup>. Esta no es la única alternativa terapéutica basada en mAb para mMEL. Pembrolizumab e ipilimumab fueron anteriormente aprobados para el tratamiento de ese cáncer<sup>38</sup>. Este último también previene la señal de inhibición de células T, aunque mediante la ligación al antígeno 4 de linfocito T citotóxico (CTLA-4)<sup>39</sup>.

Analizando todos los fármacos mAb aprobados para tratamiento de cáncer y en comercialización, una de las principales indicaciones clínicas de los fármacos mAb es para NSCLC<sup>40</sup>. Siete de ellos actúan manteniendo el proceso de acción antitumoral de las células T, en el cual pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, atezolizumab y durvalumab (Figura 2a) actúan ligándose al sistema PD-1/PD-L1 e ipilimumab y tremelimumab se ligan al CTLA-4 (Figura 2a)<sup>41</sup>. Existen también dos mAb que actúan inhibiendo la angiogénesis, ramucirumab y bevacizumab (Figura 2c)<sup>42</sup>. Además, está el anticuerpo biespecífico amivantamab (Figura 2c) que bloquea el proceso de señalización de división celular<sup>43</sup>.

Otros fármacos aún no discutidos en este trabajo están indicados para otros tipos de cáncer. Por ejemplo, dinutuximab y naxitamab (Figura 2c) se ligan al

glicosfingolípido de membrana GD2 en células tumorales de neuroblastomas, llevando a la CCDA<sup>44</sup>. Además de ellos, el gemtuzumab (Figura 2c) es un mAb conjugado al agente citotóxico de ligación al ADN calicheamicina que se liga al CD33 presente en los mieloblastos leucémicos en pacientes con leucemia mieloide aguda<sup>45</sup>.

Hay también otros mAb que están relacionados a las células B (Figura 2b). Inotuzumab y blinatumomab (Figura 2b) están indicados para leucemia linfocítica aguda. El primero es un mAb conjugado al agente antitumoral calicheamicina que se liga al CD22, mientras que el segundo es un antígeno biespecífico que se liga tanto al CD19 como al CD3 dirigiendo la acción de las células T efectoras contra el tumor<sup>46</sup>. Para leucemia de células pilosas, existe el moxetumomab que también es un anticuerpo conjugado (exotoxina A de pseudomonas, PE38) que se liga al CD22<sup>47</sup>. Además de estos, el brentuximab (Figura 2b) también es un mAb conjugado al MMAE que se liga a la proteína CD30, siendo indicado para linfoma de Hodgkin y linfoma anaplásico sistémico de grandes células (ALCL)<sup>48</sup>.

Para cánceres que atacan al sistema genitourinario, el enfortumab (Figura 2c) y el avelumab (inicialmente aprobado para carcinoma de Merkel<sup>49</sup>, Figura 2a) se

pueden utilizar para carcinoma urotelial, así como el sacituzumab, ya citado anteriormente para el tratamiento de cáncer de mama. El primero es un mAb conjugado con MMAE que se liga al receptor de superficie celular nectina-4<sup>50</sup>, mientras que el segundo actúa en el *checkpoint* inmunológico PD-1/PD-L1<sup>51</sup>.

Finalmente, no fueron mencionados todavía dos fármacos que se ligan al receptor epidérmico humano HER1, panitumumab y cetuximab. Además de ligarse al mismo receptor, estos dos mAb también tienen indicación clínica en común, el cáncer colorrectal<sup>52</sup>.

## CONCLUSIÓN

La disponibilidad de fármacos mAb para el tratamiento del cáncer en el Brasil viene creciendo en la última década en consonancia con los EE. UU. Los fármacos que aún no se han registrado en el país, en su gran mayoría, solo fueron aprobados recientemente por la FDA. Debido a esto, la no disponibilidad de dichos fármacos en el mercado brasileño parece no estar amarrada a la demora de su registro por parte de la Anvisa, que está reduciendo este tiempo de análisis para el registro en los últimos años. Además, en la mayoría de casos, hay alternativas terapéuticas basadas en mAb para los fármacos que todavía no se comercializan en el Brasil.

## APORTES

Júlia Teixeira de Menezes y Fernando Fumagalli contribuyeron substancialmente en la concepción y en el planeamiento del estudio; en la obtención, análisis e interpretación de los datos; en la redacción y revisión crítica. Vanessa da Costa Flores y Maria Carolina Theisen contribuyeron en la concepción y en el planeamiento del estudio; en la redacción y revisión crítica. Todos los autores aprobaron la versión final a publicarse.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Nada a declarar.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No hay.

## REFERENCIAS

- 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. [acceso 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. [acceso 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]. [acceso 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 [acceso 2023 ago 9]; Seção I:44. Disponível em: [http://bvsm.sau.gov.br/bvsm/sau/legis/cns/2016/res0510\\_07\\_04\\_2016.html](http://bvsm.sau.gov.br/bvsm/sau/legis/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](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](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.fda.gov/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/curroncol28010063>
  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](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