

O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer

The Brazilian market for monoclonal antibodies used in cancer treatment

El mercado brasileño de anticuerpos monoclonales utilizados para el tratamiento de cáncer

Thaís Jeronimo Vidal ^{1,2}
Tatiana Aragão Figueiredo ³
Vera Lúcia Edais Pepe ¹

doi: 10.1590/0102-311X00010918

Resumo

Os anticorpos monoclonais (mABs) têm sido indicados como tecnologia inovadora para o tratamento de alguns tipos de câncer, por serem capazes de alvejar e matar seletivamente células tumorais. Contudo, os altos custos dessas terapias colocam em questão a sustentabilidade do acesso. Este trabalho teve como objetivo identificar as principais características dos anticorpos monoclonais, destinados ao tratamento de câncer, com registro sanitário ativo, no Brasil, em 2016. Tratou-se de uma análise descritiva retrospectiva a partir de consulta à página de Internet da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em que esses mABs foram caracterizados de acordo com antígeno-alvo, tipo de anticorpo, ano de registro, indicações terapêuticas e empresa detentora do registro. Foram identificados 14 anticorpos com ação em sete antígenos-alvo diferentes. No que diz respeito às indicações clínicas, houve uma maior frequência de linfomas, leucemias, câncer de mama e câncer colorretal. Quanto ao tipo, foram identificados três anticorpos quiméricos, seis humanizados e cinco humanos. A Roche apareceu como a empresa detentora do registro de 6 dos 14 mABs, o que representa 43% dos registros sanitários. Foi possível, a partir desses dados, discutir a ideia de medicamentos me-too no mercado de biológicos, assim como pensar as tensões existentes nesse mercado e a ideia de oligopólio diferenciado. Apesar do desenvolvimento de novos produtos, ainda que para atuar em um mesmo alvo, representar a possibilidade de um incremento competitivo e, com isso, de uma diminuição dos preços praticados pelas empresas torna-se um problema quando é a mesma empresa que lança no mercado novos anticorpos direcionados ao mesmo alvo, sem mudanças relevantes.

Anticorpos Monoclonais; Neoplasias; Aprovação de Drogas; Tomada de Decisões

Correspondência

T. J. Vidal
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação
Oswaldo Cruz.
Rua Leopoldo Bulhões 1480, Rio de Janeiro, RJ 21041-210,
Brasil.
thaisjvidal@gmail.com

¹ Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação
Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

² Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de
Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

³ Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fundação Oswaldo
Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.



Introdução

Os produtos biológicos e biotecnológicos têm ocupado um lugar central no âmbito da pesquisa e do desenvolvimento, especialmente a partir da década de 1980, quando a farmacologia se reinventou com o surgimento de produtos produzidos por nova rota de síntese – a biotecnológica, objetivando oferecer opções voltadas à medicina personalizada e à terapêutica direcionada^{1,2,3}. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) distingue seis principais grupos de produtos biológicos: (1) vacinas; (2) soros hiperimunes; (3) hemoderivados; (4) biomedicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou a partir de procedimentos biotecnológicos; (5) medicamentos contendo microrganismos vivos, atenuados ou mortos; e (6) anticorpos monoclonais (mABs)⁴.

Os mABs, proteínas cujo mecanismo de ação é complexo, são imunoglobulinas derivadas de um mesmo clone de linfócito B, cuja clonagem e propagação se efetuam em linhas de células contínuas⁴. São produzidos para reagir com antígenos específicos de certos tipos de células, tendo maior capacidade de preservar as células saudáveis quando comparados às terapias citotóxicas padrão⁵. Por isso, os anticorpos têm sido indicados como a tecnologia inovadora para o tratamento de alguns tipos de câncer e promissora no que diz respeito à possibilidade de alvejar e matar seletivamente células tumorais⁶.

Os investimentos nesse setor não pararam de crescer, e o número de estudos clínicos com mABs, nos anos 2000, mais que triplicou em relação à década anterior². A importância dos mABs fica evidente, tendo em vista a rápida absorção dos vários anticorpos monoclonais lançados. As vendas de produtos biológicos nos Estados Unidos no ano de 2012 chegaram a 63 bilhões de dólares, um aumento de 18,2%, se comparado às vendas do ano anterior, e de 36,8% em relação ao ano de 2008, quando o mercado girava em torno de 46 bilhões de dólares⁷.

Dentro desse mercado americano, os anticorpos monoclonais foram, naquele ano, a classe mais vendida. Os mABs movimentaram 24,6 bilhões de dólares, com a liderança da Roche, dentre as empresas produtoras de biológicos, detendo 11 anticorpos monoclonais no mercado. Esse crescimento foi impulsionado principalmente pelas vendas no setor oncológico⁷. As estimativas indicam que, até 2020, os medicamentos oncológicos movimentarão mais de 100 bilhões de dólares em mercados farmacêuticos desenvolvidos e emergentes⁸.

O tratamento contra o câncer com medicamentos biológicos é recente, se comparado aos tratamentos com os medicamentos produzidos por síntese química⁵. No entanto, apesar de recente, a terapia à base de mABs atingiu sucesso considerável nos últimos anos, uma vez que os produtos biológicos, alvos específicos, se mostraram efetivos para o tratamento de doenças malignas hematológicas e de alguns tumores sólidos⁹.

A essas inovações, contudo, têm sido associados altos valores. Os custos dos tratamentos de câncer estão crescendo exponencialmente e projeta-se, para os próximos anos, um quadro insustentável, que pode colocar o acesso ao tratamento oncológico sob ameaça. Com os medicamentos de alto custo, o desafio de sustentabilidade do acesso a medicamentos deixou de ser exclusivo de países em desenvolvimento, sendo uma questão complexa hoje, inclusive, para os países desenvolvidos. Questiona-se como países cujo sistema de saúde se propõe universal serão capazes de prover o acesso a essas novas tecnologias tão caras¹⁰.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os custos com os novos medicamentos para câncer mais que dobraram entre os anos de 2005 e 2015, sem necessariamente representarem um aumento significativo na sobrevivência dos pacientes¹¹. Nos Estados Unidos, em 2008, um tratamento de 18 semanas de um único paciente com o mAB cetuximabe já custava, em média, cerca de 80 mil dólares. Da mesma forma, o bevacizumabe custava, em média, para tratar um único paciente com câncer de mama metastático, 90 mil dólares^{11,12}.

A crescente absorção desses produtos pelo mercado não é exclusividade dos Estados Unidos. No Brasil, os medicamentos biológicos são responsáveis por um percentual elevado das compras do Ministério da Saúde, devido não apenas à adoção crescente desses produtos como opção terapêutica de primeira linha, mas também ao alto valor agregado dessa classe de medicamentos⁶. O envelhecimento populacional, a alta carga das doenças crônicas, dentre elas o câncer, e o direito à assistência farmacêutica garantido pela *Constituição Federal* de 1988 têm, segundo Tanaka & Amorim¹³, pressionado a incorporação e a compra pública dos medicamentos produzidos pela rota biotecnológica.

Os mABs são medicamentos biológicos de importância no tratamento do câncer. Porém, esses altos custos dos tratamentos podem apontar para uma falta de competitividade de mercado, decorrente de uma possível concentração produtiva, fazendo com que o acesso a essas terapias pelos usuários do sistema de saúde se torne limitado pelos altos preços praticados¹⁴. O cenário dos medicamentos patenteados é cada vez mais restritivo, sendo necessário que se pressione o governo, no sentido de assegurar a redução dos preços praticados pelas empresas que detêm monopólio de mercado e, com isso, que seja possível assegurar o acesso universal à saúde¹⁰. Nesse âmbito, a busca por incentivo à concorrência aparece como estratégia de redução de preços. No entanto, tem-se ainda muito que caminhar no sentido de extrapolar barreiras patentárias e aspectos regulatórios¹⁵.

A entrada dos mABs em alguns mercados no mundo não se faz da mesma maneira, sendo influenciada por diversos fatores não só técnico-científicos, mas também mercadológicos. Este trabalho teve como objetivo identificar as principais características dos mABs destinados ao tratamento de câncer, com registro sanitário ativo, no Brasil, em 2016.

Métodos

Trata-se de um estudo descritivo, que teve como objeto os mABs com registro sanitário ativo no Brasil, no ano de 2016, para tratamento de neoplasias malignas. Foram considerados os anticorpos presentes na lista de preços de medicamentos, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), editada pela Anvisa, que exerce o papel de Secretaria Executiva da CMED. Essa planilha registra o preço de fábrica de cada produto, correspondente ao preço máximo que pode ser praticado pelos fabricantes e importadoras na venda para as farmácias, drogarias e Administração Pública, bem como também o preço máximo ao consumidor. Foram identificados os mABs autorizados a serem comercializados no mercado brasileiro em setembro de 2016. O arquivo consultado foi o de setembro daquele ano¹⁶.

A planilha de preços de medicamentos não indica explicitamente quais são os mABs. No entanto, foi possível identificá-los a partir do conhecimento da nomenclatura desses medicamentos. Os mABs possuem nomes terminados com o sufixo “*mab*” (em português, “mabe”), que significa *monoclonal antibody* (anticorpo monoclonal)¹⁷. Todos os anticorpos foram categorizados pelo sistema de classificação de fármacos ATC/DDD Index (*Anatomical Therapeutic Chemical and Defined Daily Dose*) da OMS (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/, acessado em 21/Dez/2016).

Apenas aqueles classificados no nível L01XC, referente aos mABs utilizados para o tratamento de neoplasias malignas, foram analisados neste estudo. Os anticorpos com outra classificação ATC foram excluídos do estudo, por não terem como indicação principal o tratamento de câncer. A pesquisa identificou o anticorpo monoclonal nimotuzumabe, que não possui atribuição de código ATC. Esse anticorpo foi incluído no estudo por constar, em bula, a indicação principal para o tratamento de tumores pediátricos¹⁸.

As variáveis de interesse coletadas foram: nome do produto biológico, antígeno-alvo, tipo de anticorpo, ano de registro, indicações terapêuticas e empresa detentora do registro. A principal fonte de dados foi a página de Internet da Anvisa, na seção de consulta às informações de registro (http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp), bulário eletrônico (http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp) e consulta à situação de documentos técnicos (<http://consultas.anvisa.gov.br/#/documentos/tecnicos>).

Esta pesquisa utilizou apenas dados de domínio público de acesso irrestrito sobre medicamentos, não havendo identificação de sujeitos nem envolvimento de seres humanos. Por essa razão, foi dispensada de apreciação ética pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz (CAAE 571745165.0.0000.5240).

Resultados

Foram identificados 34 mABs em comercialização no Brasil em setembro do ano de 2016, sendo 14 (41%) deles do subgrupo químico da ATC L01XC, referente aos mABs, destinados ao tratamento de

neoplasias e de interesse deste estudo. O Quadro 1 sintetiza todos os mABs registrados no Brasil com o respectivo código ATC e grupo terapêutico.

Outros 14 anticorpos (41%) também foram classificados, no nível 1, no mesmo grupo anatômico principal, representado pela letra L (agentes antineoplásicos). No entanto, como pertencem ao subgrupo terapêutico dos imunossuppressores (L04) e não eram indicados para o tratamento de câncer no Brasil, foram excluídos deste estudo. São eles: natalizumabe, belimumabe, vedolizumabe, alentuzumabe, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, golimumabe, basiliximabe, ustequinumabe, tocilizumabe, canaquinumabe, secuquinumabe e siltuximabe.

No total, 82% dos anticorpos identificados são agentes antineoplásicos ou imunossuppressores. Os outros seis (18%) mABs encontrados na lista da CMED pertencem a grupos anatômicos que não o dos agentes antineoplásicos e imunomoduladores, tais como: sangue e órgãos hematopoiéticos (B), sistema cardiovascular (C), anti-infecciosos para uso sistêmico (J), sistema musculoesquelético (M), sistema respiratório (R) e órgãos sensoriais (S). O Quadro 2 traz os mABs incluídos neste estudo e as características encontradas para eles.

A maior parte dos mABs selecionados para este estudo são humanizados (43%), ou seja, são caracterizados por possuírem as regiões hipervariáveis do anticorpo de camundongo e, o restante, da estrutura de anticorpo humano^{19,20}.

Foram identificados sete antígenos-alvos diferentes, sendo os principais os seguintes: EGFR, CD20 e HER2. No que diz respeito às indicações clínicas para as quais esses biológicos eram direcionados, observou-se uma maior frequência de linfomas, leucemias e também de cânceres de mama, cólon e reto.

Quanto ao tipo, foram identificados três mABs quiméricos (brentuxumabe vedotina, cetuximabe e rituximabe), seis humanizados (bevacizumabe, nimotuzumabe, obitunuzumabe, pertuzumabe, trastuzumabe e trastuzumabe entansina) e cinco do tipo humano (ipilimumabe, nivolumabe, ofatumumabe, panitumumabe e ramucirumabe). Foi possível observar anticorpos resultantes de três tecnologias de produção diferentes – quimérico, humanizado e humano – para os mesmos alvos.

Quanto às empresas detentoras de registro, foi possível observar que a Roche detém o registro de seis mABs, o que representa 43% dos mABs registrados para o tratamento de câncer existentes no mercado brasileiro. Em segundo lugar, com dois anticorpos (15%), destaca-se a Bristol-Myers Squibb. Os outros seis mABs são registrados por seis empresas diferentes.

Discussão

Os mABs são considerados importantes para tratamento e diagnóstico, devido à sua especificidade ao antígeno. Aliprandini²¹ destaca que a imunoterapia possui eficácia comprovada quando se conhece o antígeno e se dispõe de anticorpos capazes de agir sobre esse alvo, exercendo função citotóxica, de bloqueio de vias de sinalização, adjuvante ou neutralizante. Além disso, destaca que existem diferentes tecnologias empregadas na produção de anticorpos, de forma que as moléculas terapêuticas variam em relação à imunogenicidade, ou seja, ao reconhecimento da molécula terapêutica pelo paciente.

Carvalho⁵ identificou, em 2013, sete mABs com registro sanitário no Brasil: bevacizumabe, cetuximabe, ipilimumabe, nimotuzumabe, panitumumabe, rituximabe e trastuzumabe, sendo eles atuantes em cinco antígenos-alvo diferentes. Ao comparar os resultados de ambos os estudos, verificou-se que, apesar de serem disponibilizados no mercado entre os anos de 2013 e 2016 sete novos mABs para o tratamento de câncer, apenas dois alvos moleculares novos surgiram no mercado brasileiro: CD30 e PD1.

O antígeno CD30 é alvo do anticorpo monoclonal brentuximabe vedotina, que obteve registro sanitário no Brasil em 2013. Seu mecanismo de ação consiste em diversas etapas, dentre as quais estão incluídas a ligação ao antígeno CD30, expresso na superfície da célula tumoral, e a liberação do fármaco MMAE (agente antimicrotúbulo monometil auristatina E), que, por sua vez, age inibindo a polimerização de tubulina das células em divisão, fazendo com que haja uma suspensão do ciclo celular que dispara sinais bioquímicos que culminam em apoptose^{22,23,24}. O outro novo alvo é o fator de morte programada 1, para onde se direciona o nivolumabe, registrado em 2016. A partir da ligação

Quadro 1

Anticorpos monoclonais comercializados no Brasil, código ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) e grupo terapêutico, 2016.

Anticorpo comercializado	Código ATC	Grupo terapêutico *
Rituximabe	L01XC02	Antineoplásicos
Trastuzumabe	L01XC03	Antineoplásicos
Cetuximabe	L01XC06	Antineoplásicos
Bevacizumabe	L01XC07	Antineoplásicos
Panitumumabe	L01XC08	Antineoplásicos
Ofatumumabe	L01XC10	Antineoplásicos
Ipilimumabe	L01XC11	Antineoplásicos
Brentuximabe vedotina	L01XC12	Antineoplásicos
Pertuzumabe	L01XC13	Antineoplásicos
Trastuzumabe entansina	L01XC14	Antineoplásicos
Obinutuzumabe	L01XC15	Antineoplásicos
Nivolumabe	L01XC17	Antineoplásicos
Ramucirumabe	L01XC21	Antineoplásicos
Nimotuzumabe	Sem ATC	-
Abciximabe	B01AC13	Antitrombóticos
Evolocumabe	C10AX13	Agentes modificadores de lipídios
Palivizumabe	J06BB16	Soros imunológicos e imunoglobulinas
Natalizumabe	L04AA23	Imunossupressores
Belimumabe	L04AA26	Imunossupressores
Vedolizumabe	L04AA33	Imunossupressores
Alentuzumabe	L04AA34	Imunossupressores
Infliximabe	L04AB02	Imunossupressores
Adalimumabe	L04AB04	Imunossupressores
Certolizumabe pegol	L04AB05	Imunossupressores
Golimumabe	L04AB06	Imunossupressores
Basiliximabe	L04AC02	Imunossupressores
Ustequinumabe	L04AC05	Imunossupressores
Tocilizumabe	L04AC07	Imunossupressores
Canaquinumabe	L04AC08	Imunossupressores
Secuquinumabe	L04AC10	Imunossupressores
Siltuximabe	L04AC11	Imunossupressores
Denosumabe	M05BX04	Medicamentos para o tratamento de doenças ósseas
Omalizumabe	R03DX05	Medicamentos para as doenças das vias aéreas obstrutivas
Ranibizumabe	S01LA04	Oftalmológicos

Fonte: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo; http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2016-09-20.pdf/7a5c49b5-d63b-4dac-9162-eb14e1daba96) e Organização Mundial da Saúde (*Anatomical Therapeutic Chemical and Defined Daily Dose*; https://www.whocc.no/atc_ddd_index/).

* O grupo terapêutico é representado no sistema de classificação ATC pela combinação da primeira letra (grupo anatômico) com os dois números subsequentes. Então, por exemplo, os antineoplásicos são representados por "L01". As demais letras e números do código expressam o grupo farmacológico, químico e identificam a substância química.

ao receptor, há uma potencialização de respostas das células T, incluindo respostas antitumorais, responsáveis por combater o tumor. Os anticorpos anti-PD1 agem, então, restaurando a função imune no microambiente do tumor ²⁵.

Os demais alvos de medicamentos já identificados no estudo de Carvalho ⁵ e que, à época, tinham registro sanitário concedido pela Anvisa são: CTLA-4, FCEV, EGFR, CD20 e HER2.

Quadro 2

Classificação dos anticorpos monoclonais comercializados, de acordo com alvo, tipo, ano de registro, indicação clínica principal e empresa detentora do registro sanitário. Brasil, 2016.

Antígeno-alvo	Anticorpo monoclonal	Nome comercial	Tipo	Ano de registro	Indicação clínica	Empresa detentora do registro sanitário
PD1	Nivolumabe	Opdivo®	Humano	2016	Melanoma; pulmão; células renais	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.
CTLA-4	Ipilimumabe	Yervoy®	Humano	2012	Melanoma	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.
CD30	Brentuximabe vedotina	Adcetris®	Quimérico	2014	Linfoma de Hodgkin CD30+; linfoma anaplásico de grandes células sistêmico	Takeda Farma Ltda.
FCEV	Bevacizumabe	Avastin®	Humanizado	2005	Colorretal; pulmão; mama; células renais; ovário, tuba uterina e peritoneal; colo do útero	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
	Ramucirumabe	Cyramza®	Humano	2016	Gástrico	Eli Lilly do Brasil Ltda.
EGFR	Cetuximabe	Erbix®	Quimérico	2006	Colorretal; cabeça e pescoço	Merck S/A
	Nimotuzumabe	Cimahir®	Humanizado	2009	Gliomas (população pediátrica)	Eurofarma Laboratórios S.A.
	Panitumumabe	Vectibix®	Humano	2010	Colorretal	Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. *
CD20	Rituximabe	Mabthers®	Quimérico	1998	Linfoma não-Hodgkin; leucemia linfocítica crônica; artrite reumatoide e vasculites	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
	Obinutuzumabe	Gazyva®	Humanizado	2015	Leucemia linfocítica crônica	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
	Ofatumumabe	Arzerra®	Humano	2015	Leucemia linfocítica crônica	GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
HER2	Pertuzumabe	Perjeta®	Humanizado	2013	Mama	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
	Trastuzumabe	Herceptin®	Humanizado	1999	Mama; gástrico	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
	Trastuzumabe entansina	Kadcyla®	Humanizado	2014	Mama	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

CD: *cluster* de diferenciação; CTLA-4: antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico; EGFR: fator de crescimento epidérmico; FCEV: fator de crescimento endotelial vascular; HER2: receptor de fator de crescimento epidérmico humano tipo 2; PD1: receptor de morte programada 1.

Fonte: elaboração própria.

* A empresa detentora do primeiro registro sanitário deste anticorpo foi a Mantecorp.

O CTLA-4 (antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico) é um regulador-chave das células T. Ao se ligarem a esse antígeno, os anticorpos bloqueiam os sinais inibitórios dessas células, reduzindo, então, o número de células T reguladoras e aumentando o número das células T efetoras reativas ao tumor que, por sua vez, mobilizam-se para promover um ataque direto às células tumorais ^{26,27}.

Já o FCEV (fator de crescimento endotelial vascular) é um regulador fundamental da angiogênese capaz de, dentre outras coisas, estimular a proliferação celular e inibir a apoptose. Por essa razão, quando se inibe a via de sinalização desse receptor, inibe-se a angiogênese tumoral e, conseqüentemente, o crescimento do tumor é prejudicado ²⁸. O EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico) é outro receptor envolvido na angiogênese celular. Além disso, está envolvido no controle de sobrevivência da célula, progressão do ciclo celular, migração celular e metástase. Portanto, ao ser bloqueado, todas essas funções perdem estímulo, e há um comprometimento do desenvolvimento tumoral ²⁹.

O CD 20 (*cluster* de diferenciação 20) é um antígeno transmembrana encontrado em células, desde o estágio pré-B até a sua diferenciação final em plasmócitos. As funções biológicas desse antígeno não estão bem estabelecidas, mas sabe-se que ele é encontrado em 90% das neoplasias de célula B e que o seu bloqueio tem efeitos variáveis na progressão do ciclo da célula, provocando a morte celular ³⁰.

Por fim, o antígeno HER2, conhecido como receptor de fator de crescimento epidérmico humano tipo 2, pertence aos receptores da família HER, que são, em condições normais, identificados como fundamentais para o desenvolvimento de órgãos e sistemas. Contudo, a super expressão desse gene em alguns tipos de tumores representa uma doença mais agressiva e de pior prognóstico ³¹. O domínio interno do gene HER2 codifica uma tirosina quinase que ativa sinais distais e intensifica o potencial metastático ao inibir a apoptose. Por essa razão, o bloqueio desse receptor em tumores com super expressão HER2 tem se mostrado uma forma eficaz de tratamento ³⁰.

Ao analisar os anticorpos que têm a possibilidade de competirem por um mesmo mercado, Carvalho ⁵ destacou o cetuximabe e o panitumumabe como competidores, uma vez que ambos agem sobre o receptor EGFR e são indicados para o tratamento de câncer colorretal. Nessa esfera, destaca-se o nimotuzumabe que, também com alvo EGFR, destina-se à indicação de glioma em população pediátrica, não sendo registrado para o câncer colorretal, diferente dos outros dois anticorpos que agem nesse alvo.

No Brasil, foi encontrado apenas um ensaio no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC; <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/?q=nimotuzumab>, acessado em 10/Mai/2018) do nimotuzumabe para a indicação de tratamento de câncer de mama. O anticorpo monoclonal em questão foi registrado pela primeira vez em Cuba e, em uma busca realizada no Registro Público Cubano de Ensaios Clínicos (RPCEC; <http://registroclinico.sld.cu/search/node/nimotuzumab>, acessado em 10/Mai/2018), foram encontrados estudos do produto biológico em câncer de mama, câncer de esôfago, gliomas, câncer de cabeça e pescoço e câncer de pulmão. Foi encontrado apenas um ensaio para a indicação clínica de câncer colorretal, cuja amostra indicada no desenho do estudo era de apenas vinte pacientes. Os resultados desse último estudo não foram encontrados na base de dados.

Seguindo a mesma linha de raciocínio, caberia destacar o rituximabe, obinutuzumabe e ofatumumabe, atuantes em CD20, para tratamento de leucemia linfocítica crônica, e o pertuzumabe, trastuzumabe e trastuzumabe entansina para uso em câncer de mama. Também merecem atenção os anticorpos nivolumabe e ipilimumabe que, apesar de agirem em alvos diferentes, são indicados para tratamento de leucemia. Philips & Atikins ²⁵ discutem que, apesar do ipilimumabe (anti-CTLA-4) ser capaz de produzir respostas duradouras em pacientes com melanoma avançado, as toxicidades imunológicas geradas por esse anticorpo são significativas, sendo os anticorpos anti-PD1 uma possibilidade capaz de exercer significativa atividade antitumoral com menos toxicidade.

Outros estudos têm demonstrado os benefícios do tratamento com uso de ambos os anticorpos ^{25,32}. Ensaios pré-clínicos demonstraram que o bloqueio de PD-1 concomitantemente ao bloqueio CTLA-1 melhora as respostas antitumorais, se comparado ao bloqueio de uma única via. A combinação de nivolumabe com ipilimumabe resultou em uma taxa de resposta objetiva maior, assim como respostas completas mais frequentes e sobrevida livre de progressão significativamente maior. No entanto, parece que os eventos adversos de graus 3 e 4 foram maiores com a terapia combinada, mas com um perfil de segurança gerenciável ^{32,33}. Dessa forma, é interessante apontar que, em alguns casos, o bloqueio de antígenos-alvo diferentes no tratamento de um mesmo tipo de tumor aumenta a resposta tumoral e pode ser responsável por resultados melhores que os do uso do agente isolado.

Essa caracterização dos antígenos-alvo para os quais os mABs com registro sanitário ativo para tratamento de câncer são direcionados remete a uma discussão que não é recente no mercado de medicamentos produzidos por síntese química, mas que ainda não é objeto central de discussão no mercado de produtos biológicos: os chamados *me-too*. Os medicamentos do tipo *me-too* são muito similares aos líderes de mercado, com pequenas variações em sua estrutura que, na maioria das vezes, não configuram ganhos terapêuticos. Nesse sentido, a estratégia da indústria consiste em manter um mercado lucrativo, investindo em marketing, para promover esses medicamentos “novos”, porém não inovadores ³⁴.

Essa categoria de medicamento não fica restrita aos sintéticos, sendo capaz de alcançar outros produtos de saúde, serviços e até mesmo os produtos biológicos. O desenvolvimento de novos mABs para atuarem no mesmo antígeno-alvo poderia ser uma estratégia possível para aumentar, por exemplo, a competitividade nesse mercado e produzir uma redução nos preços praticados. Contudo, no Quadro 2, é possível observar situações como, por exemplo, o desenvolvimento de três mABs (pertuzumabe, trastuzumabe e trastuzumabe entansina), do mesmo tipo, pela mesma empresa, para atuar no mesmo antígeno e com a mesma indicação clínica. Fojo ³⁵, nesse sentido, enfatiza a necessidade de se analisar se as novas terapias propostas pelas empresas apresentam inovações terapêuticas radicais.

Outra maneira possível de se melhorarem os resultados obtidos com o tratamento à base de mABs é alterar a sua forma de produção, a fim de se reduzir a imunogenicidade gerada no paciente. Isso se dá porque, apesar dos mABs possuírem capacidade de se ligar com elevada especificidade e afinidade a uma grande variedade de moléculas, existe a possibilidade de, quando injetados em pacientes, serem reconhecidos como estranhos e, então, eliminados pelo sistema imunológico. Com a finalidade de se diminuir essa imunogenicidade, ao longo dos anos, o método de produção desses anticorpos foi sendo aperfeiçoado ²⁰.

Os principais tipos de mABs são: (1) murinos; (2) quiméricos; (3) humanizados; e (4) humanos. Os murinos foram os primeiros a serem desenvolvidos e são caracterizados pelo fato de serem obtidos exclusivamente de camundongos, o que é um problema para o uso em terapias. A utilização terapêutica desse tipo de anticorpo induzia a produção de anticorpos humanos anti-rato (HAMA), que combatiam esses anticorpos dos camundongos, gerando reações alérgicas ou até mesmo choques anafiláticos ^{5,19,36}.

Os outros três tipos resultaram de alterações nas técnicas de desenvolvimento, visando a aumentar a semelhança dos mABs com os anticorpos humanos e, com isso, reduzir a incidência de eventos adversos. Na extremidade oposta aos murinos, têm-se os anticorpos humanos que possuem suas seqüências de aminoácidos completamente derivadas de anticorpo humano ⁵.

Os anticorpos quiméricos são aqueles que possuem apenas a sua região variável derivada de anticorpo de camundongo e a fração constante do anticorpo humano. Os anticorpos humanizados, por sua vez, caracterizam-se por possuírem as regiões hipervariáveis do anticorpo de camundongo e o restante da estrutura de anticorpo humano ^{19,20}. Em termos percentuais, os anticorpos quiméricos são 70% humanos, e os humanizados são entre 85 e 90% humanos ²⁰.

Dentro desse contexto, quanto ao tipo, neste estudo, foram identificados três mABs quiméricos (brentuxumabe vedotina, cetuximabe e rituximabe), seis humanizados (bevacizumabe, nimotuzumabe, obitunuzumabe, pertuzumabe, trastuzumabe e trastuzumabe entansina) e cinco do tipo humano (ipilimumabe, nivolumabe, ofatumumabe, panitumumabe e ramucirumabe).

É possível destacar que, com exceção dos medicamentos que agem no receptor HER2 (um gene do receptor do fator de crescimento humano super expresso em alguns tipos de câncer), são todos humanizados e existe uma diversidade entre os tipos de anticorpos que atuam nos demais receptores. Em outras palavras, dentre os mABs cujo alvo é o antígeno CD20 ou o EGFR, por exemplo, é possível observar anticorpos resultantes de três tecnologias de produção diferentes – quimérico, humanizado e humano.

Pode-se observar que os medicamentos quiméricos são os que têm registro sanitário há mais tempo, e os humanizados e humanos são de registro mais recente. Outros autores ^{37,38,39} também destacam que o principal problema da aplicação dos anticorpos em seres humanos está na reação imunogênica gerada pelo paciente. Por essa razão, desde a década de 1980, vêm sendo desenvolvidos meios de tornar essas moléculas cada vez mais parecidas com as moléculas humanas, o que também é verificado nos resultados deste estudo.

Essa busca para minimizar a imunogenicidade dos mABs tem se expressado no desenvolvimento de ensaios clínicos e no registro desses medicamentos ^{37,38,39}. Assim é que Carvalho ⁵ também identificou a tendência no aumento de ensaios clínicos na fase III de anticorpos humanizados e humanos.

O desenvolvimento desses anticorpos totalmente humanos representou um grande avanço e acarretou uma onda de anticorpos aprovados pelas diversas agências reguladoras do mundo, sendo a oncologia hoje uma das principais áreas de utilização dessa classe de produtos. A evolução no processo produtivo, com substituição dos anticorpos murinos pelos quiméricos, humanizados e humanos, permitiu a aplicação terapêutica desses produtos com diminuição das respostas imunes geradas no organismo do paciente. Conforme se aumentou a similaridade do anticorpo terapêutico com os anticorpos humanos, diminuiu-se a imunogenicidade e, portanto, os eventos adversos relacionados a ela ^{20,36}.

Na análise acerca do mercado brasileiro de mABs para o tratamento de neoplasias malignas no Brasil, este estudo identificou que oito diferentes empresas detêm o registro sanitário dos 14 mABs incluídos no estudo. A Tabela 1 traz os dados das principais empresas farmacêuticas e biotecnológicas do mundo por receita anual de venda no ano de 2015, bem como as estimativas de vendas e participação de mercado dessas empresas para o ano de 2022.

Comparando-se os resultados obtidos aqui com as empresas que figuram no ranking das principais empresas, é possível verificar que três aparecem entre as principais farmacêuticas e biotecnológicas (Roche, Merck e GlaxoSmithKline), três figuram apenas no ranking das biotecnológicas (Bristol-Myers Squibb, Amgen e Eli Lilly), uma figura apenas na lista das principais farmacêuticas (GlaxoSmithKline) e as outras duas (Takeda e Eurofarma) não aparecem em nenhum dos dois rankings ⁴⁰.

Foi possível observar que a Roche detém o registro de seis mABs, o que representa 43% dos registros sanitários ativos no mercado brasileiro de anticorpos para o tratamento de câncer. Em segundo lugar, com dois anticorpos (15%), destaca-se a Bristol-Myers Squibb. Os outros seis mABs são registrados por seis empresas diferentes.

É possível perceber que o mercado biotecnológico está concentrado em poucas empresas que conseguiram crescer e se tornarem lucrativas. A maioria delas, para obterem sucesso, contaram com parcerias estratégicas e aporte de capital de empresas farmacêuticas já estabelecidas. Um caso considerado como bem-sucedido para o setor econômico é o da empresa norte-americana Genentech que, em 2006, junto com a Amgen, já respondia por dois terços dos lucros das empresas biotecnológicas americanas. Fundada em 1976, a Genentech se verticalizou, abrindo capital ainda na década de 1980 e atuando por meio de parcerias e licenciamentos até a década seguinte, quando vendeu parte de suas ações e, em seguida, o controle acionário, para a Roche ⁴¹.

Benavide ⁴², a partir de dados de mercado do ano de 2009, apresentou uma lista das principais empresas de produtos biotecnológicos por receita anual de vendas, em que a Roche/Genentech já liderava o mercado, com suas vendas atingindo 21,9 bilhões de dólares, o que representava, à época, 18,7% do mercado, seguida da Amgen, que aparecia em segundo lugar, com 13,7 bilhões de dólares anuais em venda (11,7% do mercado).

A Amgen também se verticalizou, passando a atuar não só no desenvolvimento, mas na produção e venda de produtos biológicos. Contudo, trabalhou em parcerias de desenvolvimento com grandes empresas farmacêuticas na década de 1980 para aumentar seu capital e, em seguida, entre os anos de 1994 e 2007, adquirir oito empresas menores ⁴¹.

Em 2010, nove mABs adquiriram o *status* de *blockbuster* no mercado global, gerando vendas superiores a um bilhão de dólares. As vendas dos 25 anticorpos ativos registrados em 2010 foram na ordem de 43 bilhões de dólares, sendo 75% por apenas cinco deles: bevacizumabe (Avastin®), rituximabe (Rituxan®), adalimumabe (Humira®), infliximabe (Remicade®) e trastuzumabe (Herceptin®). Três desses cinco anticorpos – bevacizumabe, rituximabe e trastuzumabe – também são os mABs registrados no Brasil há mais tempo para câncer ²⁵.

Carvalho ⁵ também apontou que a Roche era o laboratório farmacêutico com destaque na produção de anticorpos para o tratamento de câncer no Brasil em 2013, com o registro de três anticorpos. Três anos depois, a empresa já possuía mais três biológicos em oncologia registrados no país – obinutuzumabe, pertuzumabe e trastuzumabe entansina.

O último relatório do grupo Evaluate, empresa líder em análise de mercado no setor de biotecnologia e no setor farmacêutico, previu que os biológicos serão responsáveis por 50% das vendas dos cem produtos líderes de mercado até 2022, com a Roche liderando esse mercado. A análise destaca que o

Tabela 1

Principais empresas farmacêuticas e biotecnológicas por receita de venda anual, 2015-2022.

Classificação/Empresas	Vendas mundiais *		Participação de mercado (%)	
	2015	2022	2015	2022
Farmacêutica				
1. Roche	38,7	52,6	5,2	4,7
2. Novartis	42,5	52,5	5,7	4,7
3. Pfizer	43,1	49,1	5,8	4,4
4. Sanofi	34,8	45,4	4,7	4,0
5. Johnson & Johnson	29,9	39,8	4,0	3,6
6. Merck	35,2	39,2	4,8	3,5
7. GlaxoSmithKline	27,1	32,5	3,6	2,9
8. AbbVie	22,7	31,0	3,1	2,8
9. Allergan	18,4	30,7	2,5	2,7
10. AstraZeneca	23,3	30,2	3,1	2,7
Biotecnológica				
1. Roche	31,1	43,6	16,9	12,9
2. Sanofi	14,9	25,3	8,1	7,5
3. Novo Nordisk	15,1	24,4	8,2	7,2
4. Amgen	18,8	23,2	10,2	6,9
5. Bristol-Myers Squibb	4,5	18,2	2,5	5,4
6. Johnson & Johnson	10,9	17,7	5,9	5,2
7. AbbVie	14,8	15,5	8,0	4,6
8. Eli Lilly	6,6	15,4	3,6	4,6
9. Pfizer	11,9	14,8	6,5	4,4
10. Merck	7,9	13,0	4,3	3,9

Fonte: Evaluate ⁴⁰.

* Em bilhões de dólares.

laboratório tem o pipeline mais valorizado, com a estimativa de que chegue a representar 43 bilhões de dólares, em 2022. É possível que os investimentos da Roche em P&D ultrapassem os da Novartis e que os produtos daquela, em 2022, representem 10% dos cinquenta produtos mais vendidos no mundo ⁴⁰.

É possível notar uma maior concentração de empresas no setor biotecnológico do que no setor farmacêutico tradicional e no que diz respeito à participação no mercado, com a Roche tendo o domínio de 16% do mercado de biológicos no ano de 2015 ⁴⁰. É interessante resgatar, nesse sentido, a discussão que se faz sobre oligopólio diferenciado quando se pensa no mercado farmacêutico. Esse termo refere-se ao fato de que existe, sim, uma concentração produtiva de mercado, mas que ocorre segundo nichos e classes terapêuticas ^{42,43}. A necessidade de produtos específicos para cada tipo de doença e, muitas vezes, a possibilidade de substituição entre produtos praticamente inexistentes evidenciam os mercados altamente concentrados ⁴⁴. Sendo assim, comparando as empresas que dominam o mercado de produtos oncológicos com outros mercados farmacêuticos, é possível identificar diferenças.

Dados sobre as empresas líderes de mercado em diferentes áreas terapêuticas demonstram que a Roche aparece como a líder em oncológicos, com uma parcela de 31% do mercado. No entanto, analisando outros mercados, nota-se o domínio por outras empresas, o que caracteriza o oligopólio diferenciado descrito anteriormente. Das dez principais empresas atuantes no ramo dos oncológicos ⁴⁰, quatro possuem registro de dez (71,4%) mABs para tratamento de câncer do mercado brasileiro (Roche, Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb e Merck), o que indica que o comportamento do mercado nacional não foge do padrão de domínio farmacêutico mundial.

Conclusão

Os resultados apontaram que o registro sanitário de novos mABs não é necessariamente consequência da descoberta de novos antígenos-alvo. Nesse sentido, este estudo apontou a necessidade de que se pense até que ponto as inovações propostas a esses novos produtos biotecnológicos são, de fato, inovadoras, para que não aconteça no mercado biotecnológico o mesmo que aconteceu com o mercado farmacêutico: o surgimento de um grande número de medicamentos *me-too*. Apesar do surgimento de novos mABs para um mesmo antígeno-alvo poder representar a possibilidade de um mercado mais competitivo, não é isso que acontece quando esses produtos são desenvolvidos pela mesma empresa. Nesse caso, o grande número de *me-too*, em vez de representar uma possibilidade de aumento de concorrência, pode apenas significar uma estratégia de marketing da empresa e se configurar como mais um obstáculo ao acesso.

Contudo, é importante registrar que a alta complexidade dos medicamentos biotecnológicos, sobretudo dos aprovados para o uso em oncologia, tensiona ainda mais essa discussão. Isso se dá pelo mesmo motivo que se discute a intercambialidade de biossimilares: na prática, é impossível que seja produzido um produto biológico idêntico a outro. Qualquer mudança mínima de processo pode ser responsável por diferenças estruturais e de conformação que podem significar uma diferença na imunogenicidade, por exemplo ³⁹.

Além disso, identificou-se que quase metade dos registros sanitários ativos de mABs para tratamento de câncer no mercado brasileiro é de domínio da empresa farmacêutica Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Essa empresa domina outros mercados, mas nem todos os mercados farmacêuticos e biotecnológicos, o que contribui para corroborar a discussão sobre oligopólio diferenciado. A baixa competitividade do mercado contribui para a prática de altos preços, favorecendo o acesso desigual a tratamentos inovadores em oncologia.

Colaboradores

T. J. Vidal participou da concepção da ideia central do projeto de pesquisa, assim como da coleta de dados, criação da base de dados, análise dos dados e escrita deste artigo. T. A. Figueiredo contribuiu com a concepção da ideia central do projeto de pesquisa, com a análise dos dados, além de ter participado da escrita deste artigo e da revisão da sua versão final. V. L. E. Pepe contribuiu com a concepção da ideia central do projeto de pesquisa, com a análise dos dados, além de ter participado da escrita deste artigo.

Agradecimentos

À Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/Fundação Oswaldo Cruz e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pela concessão da bolsa de mestrado que possibilitou o desenvolvimento da dissertação da qual este trabalho faz parte. As autoras agradecem, também, aos pareceristas, que muito contribuíram para o aprimoramento do artigo.

Referências

1. Silva CF, Silva MV, Osorio-de-Castro CGS. Os ensaios clínicos e o registro de anticorpos monoclonais e biomedicamentos oncológicos no Brasil. *Rev Panam Salud Pública* 2016; 39:149-56.
2. Reichert JM, Dhimolea E. The future of antibodies as cancer drugs. *Drug Discov Today* 2012; 17:954-63.
3. Campos Neto OR. As ações judiciais por anticorpos monoclonais em Minas Gerais, 1999-2009: médicos, advogados e indústria farmacêutica [Dissertação de Mestrado]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais; 2012.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 2010; 17 dez.
5. Carvalho APF. Estudos clínicos e patentes de anticorpos monoclonais para o tratamento do câncer [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Instituto de Tecnologias em Imunobiológicos, Fundação Oswaldo Cruz; 2013.
6. Mota F, Cassiolato JE, Gadelha CAG. Futuro da pesquisa, desenvolvimento tecnológico e produção industrial de biofarmacêuticos no Brasil. *RECIIS (Online)* 2014; 8:461-77.
7. Aggarwal S. What's fueling the biotech engine – 2012 to 2013. *Nat Biotechnol* 2014; 32:32-9.
8. IMS Institute for Healthcare Informatics. Global medicines use in 2020: outlook and implications. <https://s3.amazonaws.com/assets.fiercemarkets.net/public/005-LifeSciences/imsglobalreport.pdf> (acessado em 12/Mar/2016).
9. Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of câncer. *Nat Rev Cancer* 2012; 12:278-87.
10. Chaves GC. Interfaces entre a produção local e o acesso a medicamentos no contexto do Acordo TRIPS da Organização Mundial do Comércio [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz; 2016.
11. WHO Regional Office for Europe. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2015.
12. Fojo T, Grady C. How much is life worth: cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$billion question. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1044-8.
13. Tanaka RL, Amorim MCS. O mercado e as possibilidades da indústria de biofármacos no Brasil. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba* 2014; 16:86-92.
14. Esparteiro J. Medicamentos biossimilares – regulamentação europeia e nacional e acesso ao mercado. http://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Especialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2016/2016_Joana_Esparteiro.pdf (acessado em 11/Nov/2017).
15. Bermudez JAZ, Oliveira MA, Chaves GC. Novos medicamentos: quem poderá pagar? *Cad Saúde Pública* 2016; 32 Suppl 2:e00025215.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo. http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2016-09-20.pdf/7a5c49b5-d63b-4dac-9162-eb14e1daba96 (acessado em 20/Dez/2016).
17. Santos RV, Lima PMG, Nitsche A, Harth FM, Melo FYM, Akamatsu HT, et al. Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais. *Rev Bras Alergia Imunopatol* 2006; 29:77-85.
18. CIMAhher (nimotuzumabe): solução injetável, 50 mg. São Paulo. Eurofarma Laboratórios S.A.; 2016. Bula.
19. Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84:548-58.
20. Chames P, Regenmortel MV, Weiss E, Baty D. Therapeutic antibodies: successes, limitations and hopes for the future. *Br J Pharmacol* 2009; 157:220-33.
21. Aliprandini E. Obtenção de anticorpos monoclonais humanos antitetânicos [Tese de Doutorado]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2015.
22. Salum LB. Planejamento de ligantes da tubulina com propriedades antitumorais [Tese de Doutorado]. São Carlos: Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo; 2011.
23. Bradley AM, Devine M, Deremer D. Brentuximab vedotin: an anti-CD30 antibody-drug conjugate. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70:589-97.
24. Longo DL. Anticorpos monoclonais no tratamento do câncer. In: Chabner B, Longo D, organizadores. *Manual de oncologia de Harrison*. 2ª Ed. Porto Alegre: AMGH; 2015. p. 173-92.
25. Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *Int Immunol* 2015; 27:39-46.
26. YERVOY (ipilimumabe): solução injetável. São Paulo: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.; 2016. Bula.
27. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways. Similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol* 2016; 39:98-106.

28. Andisheh-Tadbir A, Hamzavi M, Rezvani G, Ashraf MJ, Fattahi MJ, Khademi B, et al. Tissue expression, serum and salivary levels of vascular endothelial growth factor in patients with HNSCC. *Braz J Otorhinolaryngol* 2014; 80:503-7.
29. Erbitux (cetuximabe): solução injetável. Rio de Janeiro: Merck S.A.; 2016. Bula.
30. Chabner BA, Amrein PC, Druker BJ, Michaelson MD, Mitsiades CS, Goss PE, et al. Quimioterapia das doenças neoplásicas. In: Bruton LL, Lazo JS, Parker KL, organizadores. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 11ª Ed. Porto Alegre: AMGH; 2010. p. 1185-284.
31. Freitas CS. Estendendo o conhecimento sobre a família her-receptores para o fator de crescimento epidérmico e seus ligantes às malignidades hematológicas. *Rev Bras Cancerol* 2008; 54:79-86.
32. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2006-17.
33. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369:122-33.
34. Gava CM, Bermudez JAZ, Pepe VLE, Reis ALA. Novos medicamentos registrados no Brasil: podem ser considerados como avanço terapêutico? *Ciênc Saúde Coletiva* 2010; 15 Suppl 3:3403-12.
35. Fojo T, editor. Cancer therapies and the problem of me too many. *Semin Oncol* 2017; 44(113). [https://www.seminoncol.org/article/S0093-7754\(17\)30070-2/pdf](https://www.seminoncol.org/article/S0093-7754(17)30070-2/pdf).
36. Costa DMA. Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais [Dissertação de Mestrado]. Almada: Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz; 2015.
37. Marques CH. Aspectos fundamentais à implantação da tecnologia de produção de anticorpos monoclonais humanizados com potencial aplicação terapêutica [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Fundação Oswaldo Cruz; 2005.
38. Guimarães MCC, Silva IV, Rangel LBA. Anticorpos na terapia contra o câncer. *Perspectivas Online* 2008; 5:96-100.
39. Gomes EBP, Rosseto R, Pinheiro L, Hasenclever L, Paranhos J. Desenvolvimento de biossimilares no Brasil. *Fronteiras: Journal of Social, Technological and Environmental Science* 2016; 5:31-42.
40. Evaluate. EvaluatePharma: world preview 2016, outlook to 2022. <http://www.evaluategroup.com/public/reports/EvaluatePharma-World-Preview-2016.aspx> (acessado em 11/Fev/2017).
41. Reis C, Capanema LXL, Palmeira Filho PL, Pieroni JP, Barros JO, Da Silva LG. Biotecnologia para saúde humana: tecnologias, aplicações e inserção na indústria farmacêutica. *BNDDES Setorial* 2009; (29):359-92.
42. Benavide VG. Panorama sobre alguns entraves e desafios na produção nacional de biofármacos [Monografia de Especialização]. Rio de Janeiro: Instituto de Tecnologias em Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz; 2013.
43. Elvin JG, Couston RG, van der Walle CF. Therapeutic antibodies: market considerations, disease targets and bioprocessing. *Int J Pharm* 2013; 440:83-98.
44. Lima JPR, Cavalcanti Filho PF. Indústria farmacêutica: a evolução recente no Brasil e o caso de Pernambuco. *Revista Brasileira de Estudos Regionais e Urbanos* 2007; 1:156-89.

Abstract

Monoclonal antibodies (mABs) have been indicated as an innovative technology for the treatment of some types of cancer, since they are capable of targeting and selectively killing tumor cells. However, the high costs of these therapies raise questions as to the sustainability of access. This study aimed to identify the principal characteristics of monoclonal antibodies used in cancer treatment with active marketing authorization in Brazil as of 2016. This was a descriptive retrospective analysis based on consultation of the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa) website, in which these mABs were characterized according to the target antigen, type of antibody, year of registration, therapeutic indications, and applicant. A total of 14 antibodies were identified with action on seven different target antigens. The most frequent clinical indications were for lymphomas, leukemias, breast cancer, and colorectal cancer. As for type, the study identified three chimeric, six humanized, and five human antibodies. Roche was the applicant in 6 of the 14 mABs, or 43% of the marketing authorization. It was possible to discuss the idea of me-too medicines in the biological market and the idea of a differentiated oligopoly, as well as to think about the tensions in this kind of market. It is expected that the development of new products, although to act on the same biological target, represent the possibility of a competitive increase and, as a result, a decrease in prices practiced by companies. However, this becomes a problem when it is the same pharmaceutical industry that launches on the market new antibodies directed to the same target, with no relevant changes.

*Monoclonal Antibodies; Neoplasms;
Drug Approval; Decision Making*

Resumen

Los anticuerpos monoclonales (mABs) han sido señalados como una tecnología innovadora para el tratamiento de algunos tipos de cáncer, por ser capaces de apuntar y matar selectivamente células tumorales. No obstante, los altos costes de estas terapias ponen en cuestión la sostenibilidad del acceso. El objetivo de este trabajo fue identificar las principales características de los anticuerpos monoclonales, destinados al tratamiento de cáncer, con registro sanitario activo, en Brasil, en 2016. Se trató de un análisis descriptivo retrospectivo, a partir de la consulta a la página web de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa), donde esos mABs se caracterizaron conforme el antígeno objetivo, tipo de anticuerpo, año de registro, indicaciones terapéuticas y empresa detentora de su registro. Se identificaron 14 anticuerpos con acción en siete antígenos-objetivo diferentes. En lo referente a las indicaciones clínicas, hubo una mayor frecuencia de linfomas, leucemias, cáncer de mama y cáncer colorrectal. En cuanto al tipo, se identificaron tres anticuerpos quiméricos, seis humanizados y cinco humanos. Roche apareció como la empresa detentora del registro de 6 de los 14 mABs, lo que representa un 43% de los registros sanitarios. Fue posible, a partir de esos datos, discutir la idea de medicamentos me-too en el mercado de biológicos, así como reflexionar sobre las tensiones existentes en ese mercado y la idea de oligopolio diferenciado. El desarrollo de nuevos productos, aunque sean para actuar en un mismo objetivo, representa la posibilidad de un incremento competitivo y, con ello, de una disminución de los precios practicados por las empresas. Esto se convierte en un problema cuando es la misma empresa que lanza en el mercado nuevos anticuerpos, dirigidos al mismo objetivo, sin cambios relevantes.

*Anticuerpos Monoclonales; Neoplasias;
Aprobación de Drogas; Toma de Decisiones*

Recebido em 20/Jan/2018
Versão final reapresentada em 06/Ago/2018
Aprovado em 15/Ago/2018