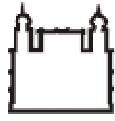


FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS
MESTRADO EM TECNOLOGIA DE IMUNOBIOLOGICOS

ANÁLISE DE TENDÊNCIAS NO DESENVOLVIMENTO DE
ANTICORPOS MONOCLONAIS TERAPÊUTICOS PARA O CÂNCER
ATRAVÉS DA MINERAÇÃO TECNOLÓGICA DE DADOS

HUGO GARCIA TONIOLI DEFENDI

Rio de Janeiro
2017



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS

Mestrado em Tecnologia de Imunobiológicos

HUGO GARCIA TONIOLI DEFENDI

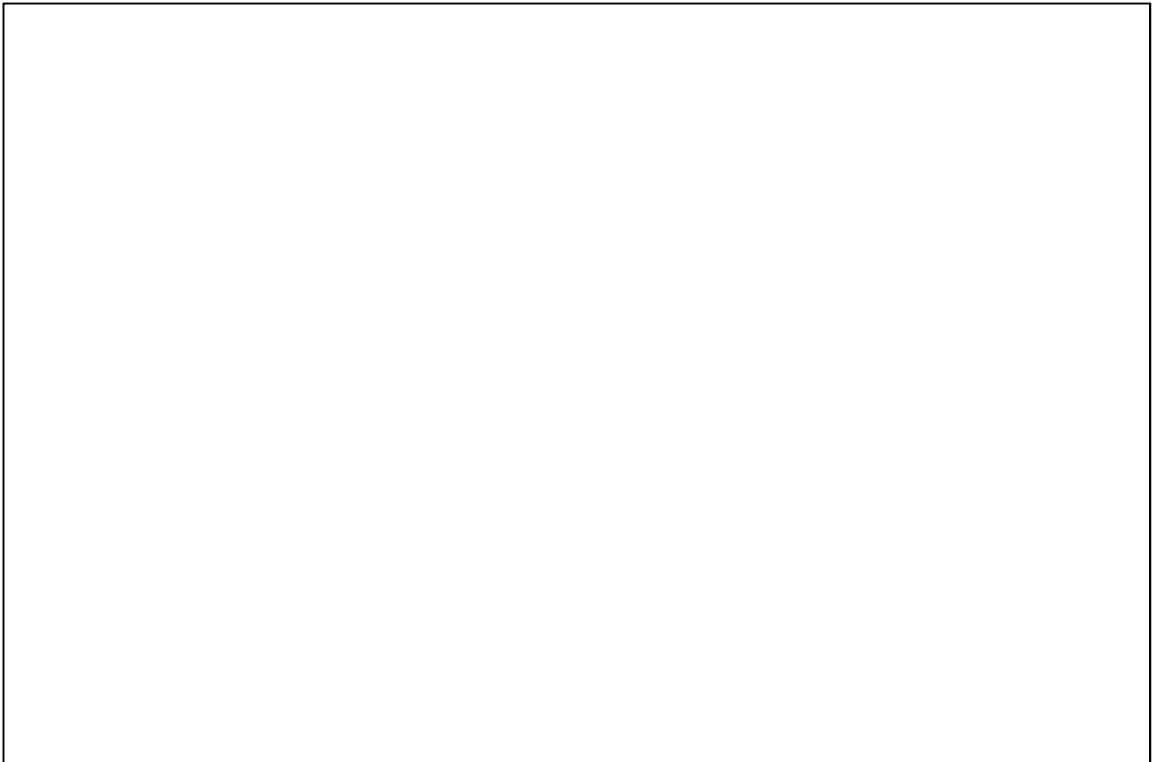
Análise de Tendências no Desenvolvimento de Anticorpos Monoclonais Terapêuticos para o Câncer Através de Mineração Tecnológica de Dados

Dissertação apresentada ao Instituto de
Tecnologia em Imunobiológicos como parte dos
requisitos necessários para obtenção do título de
Mestre em Tecnologia de Imunobiológicos

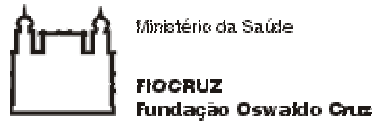
RIO DE JANEIRO

2017

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas / ICICT / FIOCRUZ - RJ



Trabalho realizado no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, sob a orientação da Prof^a. Dr^a. Aline de Almeida Oliveira e da Dr^a. Luciana da Silva Madeira.



INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS
Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos

HUGO GARCIA TONIOLI DEFENDI

ANÁLISE DE TENDÊNCIAS NO DESENVOLVIMENTO DE
ANTICORPOS MONOCLONAIS TERAPÊUTICOS PARA O CÂNCER
ATRAVÉS DA MINERAÇÃO TECNOLÓGICA DE DADOS

ORIENTADORES: Prof^ª. Dr^ª. Aline de Almeida Oliveira e Dr^ª. Luciana da Silva Madeira
Dissertação aprovada em 12 de junho de 2017

EXAMINADORES:

Prof^ª. Dr^ª. Beatriz de Castro Fialho
Bio-Manguinhos/Fiocruz – Presidente

Prof. Dr. Martin Hernan Bonamino
INCA/Fiocruz

Prof^ª. Dr^ª. Adelaide Maria de Souza Antunes
INPI e EQ/UFRJ

Rio de Janeiro

2017

AGRADECIMENTOS

À Fiocruz e Bio-Manguinhos pela oportunidade de cursar o Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos.

Aos colegas da ASCLIN pelo apoio de sempre e por contribuírem para o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Às minhas orientadoras Dra. Aline de Almeida Oliveira e Dra. Luciana da Silva Madeira pela disponibilidade, empenho e parceria gerada no processo de orientação.

À minha noiva Débora Araujo Quitete de Moraes que esteve todo tempo ao meu lado no desenvolvimento deste trabalho, com todo apoio e compreensão diante dos momentos de dedicação que me foram exigidos.

Aos meus pais pela educação que me foi dada, exemplos de ética e moral na luta do dia a dia, vocês sempre serão minhas referências, como pessoas e profissionais.

Aos colegas do MPTI pela amizade, conversas e contribuições.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a conclusão desse trabalho.

“A ciência serve para nos dar uma ideia de quão extensa é a nossa ignorância”.

- *Félicité Robert de Lamennais*

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	viii
LISTA DE TABELAS.....	x
LISTA DE FIGURAS.....	xi
LISTA DE GRÁFICOS	xii
RESUMO.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
1. INTRODUÇÃO	1
2. CÂNCER: epidemiologia e tratamento	4
2.1 Epidemiologia.....	5
2.2 A evolução da terapia do câncer.....	9
3. ANTICORPOS MONOCLONAIS CONTRA O CÂNCER..	14
3.1 Mecanismos de ação de anticorpos monoclonais terapêuticos	15
3.2 Avanços tecnológicos na construção de anticorpos monoclonais terapêuticos.....	20
3.3 Desenvolvimento de produtos biofarmacêuticos, com foco em anticorpos monoclonais	26
4. BIOFÁRMACOS.....	32
4.1 Conceitos do panorama regulatório – biológicos de referência, biossimilares e <i>biobetters</i>	32
4.2 Mercado de biofármacos.....	36
4.3 Panorama político e econômico brasileiro na área dos biofármacos	39
5. PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA COMO VANTAGEM COMPETITIVA	44
5.1 Principais ferramentas e métodos utilizados em Prospecção Tecnológica.....	47
6. OBJETIVOS	54
6.1 Objetivo geral	54
6.2 Objetivos específicos	54
7. METODOLOGIA	55
7.1 Seleção do método específico de prospecção	56
7.2 Escolha da base de dados.....	57
7.2.1 Limitações da base de dados	61
7.3 Obtenção do banco de dados refinado	64

7.4	Categorias de informações e definições da base de dados utilizada.....	66
7.5	Metodologias desenvolvidas para busca e correlação das informações contidas no banco de dados refinado.....	69
8.	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	74
8.1	Visão geral dos dados obtidos da base Medtrack.....	74
8.2	Panorama dos biológicos de referência e biossimilares.....	77
8.2.1	Biológicos de referência.....	78
8.2.2	Biossimilares.....	81
8.3	Avaliação das indicações terapêuticas.....	83
8.3.1	Biológicos de referência e biossimilares.....	84
8.3.2	Produtos sob investigação.....	87
8.4	Avaliação das empresas envolvidas.....	88
8.4.1	Biossimilares.....	89
8.4.2	Produtos inovadores - biológicos de referência e produtos sob investigação...92	
8.5	Estágio de desenvolvimento dos anticorpos monoclonais.....	94
8.6	Plataformas tecnológicas proprietárias.....	97
8.6.1	Estágio de desenvolvimento das tecnologias aplicadas aos mAbs.....	98
8.6.2	Panorama dos produtos biológicos de referência e biossimilares.....	102
8.6.3	Panorama dos mAbs sob investigação – Tendências tecnológicas.....	103
8.6.3.1	Tecnologia de imunoconjugação.....	104
8.6.3.2	Tecnologia de <i>delivery</i>	107
8.6.3.3	Tecnologias de mAb multiespecífico, fragmento de mAb e identificação de novos alvos.....	111
8.6.4	Empresas proprietárias das plataformas tecnológicas.....	116
8.7	Alvos terapêuticos.....	119
9.	CONCLUSÃO.....	123
9.1	Perspectivas.....	127
10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	130
11.	ANEXOS.....	138

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACT	<i>Adoptive cell transfer</i> (Transferência adotiva de células)
ADC	<i>Antibody-drug conjugated</i> (Anticorpo conjugado com droga)
ADCC	<i>Antibody-dependent celular cytotoxicity</i> (Citotoxicidade celular dependente de anticorpo)
ADCP	<i>Antibody-dependent cell-mediated phagocytosis</i> (Fagocitose mediada por célula dependente de anticorpos)
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APC	<i>Antigen-presenting cell</i> (Célula apresentadora de antígeno)
BsAb	Anticorpo biespecífico
CAR	<i>Chimeric antigen receptor</i> (Receptor de antígeno quimérico)
C&T	Ciência e Tecnologia
CD	<i>Cluster of differentiation</i> (Grupo de diferenciação)
CDR	<i>Complementarity-determinant regions</i> (Regiões Determinantes de Complementariedade)
CDC	<i>Complement-dependent cytotoxicity</i> (Citotoxicidade dependente de complemento)
CHO	<i>Chinese hamster ovary</i> (Ovário de hamster chinês)
CTL	<i>Cytotoxic T cell</i> (Célula T citotóxica)
c-MET	Receptor de tirosina quinase c-MET
DC	<i>Dendritic cell</i> (Célula dendrítica)
DCNTs	Doenças crônicas não transmissíveis
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (Ácido desoxirribonucleico)
DART	<i>Dual-affinity retargeting</i> (redirecionamento de afinidade dupla)
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i> (Receptor de fator de crescimento epidérmico)
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agência Europeia de Medicamentos)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Agência Americana de Alimentos e Medicamentos)
Fab	<i>Fragment antigen-binding</i> (Fragmento de ligação ao antígeno)
Fc	<i>Fragment crystallizable</i> (Fragmento constante)
FcR	Receptor de fragmento constante

Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
HER	<i>Human epidermal growth factor receptor</i> (Receptor humano de fator de crescimento epidérmico)
HGF	<i>Hepatocyte growth factor</i> (Fator de crescimento de hepatócito)
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i> (Fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos)
Ig	Imunoglobulina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PARP	<i>Poly ADP-ribose polymerase</i> (poli ADP-ribose polimerase)
PDP	Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i> (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer)
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IVB	Instituto Vital Brasil
mAb	<i>Monoclonal Antibody</i> (Anticorpo Monoclonal)
MAC	<i>Membrane attack complex</i> (Complexo de ataque a membrana)
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i> (Complexo principal de histocompatibilidade)
MS	Ministério da Saúde
NK	<i>Natural killer</i> (células matadoras profissionais)
SCTIE	Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i> (União Internacional para o Controle do Câncer)
TDAEP	Terapia Dirigida por Anticorpo-Enzima-Pró-fármaco
TGF-β	<i>Transforming growth factor beta</i> (Fator de transformação do crescimento beta)
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i> (Fator de necrose tumoral)
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i> (Fator de crescimento endotelial vascular)
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial da Saúde/OMS)

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1	Estimativas para o ano de 2016 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária.	8
Tabela 2.2	Imunoterapias anticâncer e suas subclassificações.....	12
Tabela 4.1	Previsão de vendas globais de medicamentos oncológicos em 2022 – Empresas que mais contribuem para o segmento.....	37
Tabela 4.2	Os 10 produtos biofarmacêuticos mais vendidos no mundo em 2013.....	38
Tabela 4.3	Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) de mAbs com classificação terapêutica oncológica, segundo Portaria nº 2.531/2014.....	42
Tabela 4.4	Redistribuição dos projetos de PDP relacionados com mAbs, entre os laboratórios públicos e privados – Portaria n 542/2017.....	43
Tabela 5.1	Definição dos diferentes termos de análises de dados.....	46
Tabela 7.1	Etapas da metodologia aplicada para comparação dos resultados obtidos das bases de dados.....	59
Tabela 7.2	Avaliação qualitativa entre as bases de dados Medtrack e IMS Health Analytics Link.....	60
Tabela 7.3	Tipos de câncer enquadrados como Outros na classificação adotada por esta dissertação	68
Tabela 7.4	Classificação do tipo de câncer adaptada e ocorrência de resultados encontrados no banco de dados refinado.....	69
Tabela 7.5	Tipos de Plataformas tecnológicas proprietárias e suas definições.....	71
Tabela 8.1	Produtos classificados pela base como biológico de referência, sem indicação terapêutica aprovada para oncologia.....	78
Tabela 8.2	Informações dos produtos biológicos de referência em relação ao nome comercial, IFA, alvo terapêutico e número de indicações terapêuticas desenvolvidas ou em desenvolvimento.....	79
Tabela 8.3	Parcerias identificadas nos resultados de mAbs biossimilares desenvolvidos ou em desenvolvimento.....	91
Tabela 8.4	mAbs de referência e plataformas tecnológicas proprietárias associadas.....	102

Tabela 8.5	Empresas proprietárias de Plataformas tecnológicas associadas ao desenvolvimento de mAbs terapêuticos para o câncer.....	118
Tabela 8.6	Ocorrência no banco de dados refinado de mAbs com alvos terapêuticos PD-L1 e PDGFR α (mAbs aprovados em 2016 para tratamento de câncer)	121

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1	Estimativa da incidência, mortalidade e prevalência mundial em 2012 de todos os cânceres (excluindo o câncer de pele não-melanoma)	6
Figura 2.2	Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 por sexo, exceto pele não melanoma.....	8
Figura 2.3	Representação das vias de capacidade adquirida pelas células tumorais e as respectivas classes de terapias-alvo.....	10
Figura 3.1	Representação esquemática e tridimensional da estrutura de uma imunoglobulina IgG. (A), (B) e (C)	14
Figura 3.2	Evolução da constituição proteica dos mAbs versus imunogenicidade (mAbs murinos, quiméricos e humanizados)	20
Figura 3.3	Representação esquemática dos fragmentos de mAbs mais utilizados como terapêuticos.....	22
Figura 3.4	Representação esquemática dos componentes de um ADC.....	24
Figura 3.5	Etapas de desenvolvimento de um biofármaco e suas respectivas atividades.....	28
Figura 3.6	Fluxo das etapas de desenvolvimento de um produto biológico.....	31
Figura 5.1	Métodos mais adequados segundo o foco do objeto (mais ou menos bem definido) e a maior ou menor disponibilidade de dados.....	50
Figura 7.1	Fluxo metodológico adotado na pesquisa.....	55
Figura 7.2	Categorias terapêuticas disponíveis para busca na base de dados do Medtrack....	65
Figura 7.3	Categoria de informações contidas na opção <i>Product instances</i> (Plataforma Medtrack) - Grupo de informações exportadas para planilha MS Excel - Banco de dados bruto.....	66

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 2.1	Número estimado de incidência de casos de câncer mundial em 2012, para ambos os sexos, por tipos de câncer.....	7
Gráfico 4.1	Prescrições globais de medicamentos e vendas de produtos isentos de prescrição médica por tipo de tecnologia, em porcentagem (2008 - 2022)	37
Gráfico 7.1	Comparação dos resultados obtidos nas bases de dados Medtrack e IMS Health <i>Analytics Link</i>	60
Gráfico 8.1	Refinamento do banco de dados bruto, de acordo com as etapas metodológicas desenvolvidas.....	75
Gráfico 8.2	Quantitativo de produtos e indicações terapêuticas por tipo de categoria de produto (desenvolvidos ou em desenvolvimento)	76
Gráfico 8.3	Número de indicações terapêuticas para cada mAb classificado como biológico de referência (desenvolvidas ou em desenvolvimento)	80
Gráfico 8.4	Produtos biossimilares e o número de concorrentes que estão desenvolvidos ou em desenvolvimento.....	82
Gráfico 8.5	Produtos biossimilares e o número de indicações terapêuticas desenvolvidas ou em desenvolvimento.....	82
Gráfico 8.6	As 10 Indicações terapêuticas mais estudadas dos produtos biológicos de referência e biossimilares (desenvolvidas ou em desenvolvimento)	85
Gráfico 8.7	Número de produtos (biológicos de referência e biossimilares) aprovados ou comercializados por tipo de câncer alvo de tratamento.....	86
Gráfico 8.8	Número de indicações terapêuticas em desenvolvimento por tipo de câncer alvo de tratamento - Produtos sob investigação.....	88
Gráfico 8.9	As 10 empresas mais envolvidas com mAbs biossimilares e os respectivos estágios de desenvolvimento de seus projetos.....	90
Gráfico 8.10	Número de produtos sob investigação e biológicos de referência pertencentes as 10 empresas que mais arrecadam na área de oncológicos.....	93

Gráfico 8.11	Número de indicações terapêuticas desenvolvidas ou em desenvolvimento dos mAbs terapêuticos para o câncer segundo o estágio de desenvolvimento. (A) Biológicos de referência e biossimilares. (B) Produtos sob investigação.....	95
Gráfico 8.12	Projetos de desenvolvimentos de mAbs suspensos ou descontinuados de acordo com a categoria de produto. (A) Biológicos de referência e biossimilares. (B) Produtos sob investigação.....	97
Gráfico 8.13	Distribuição dos projetos de desenvolvimento de mAbs associados às plataformas tecnológicas e seus respectivos estágios.....	100
Gráfico 8.14	Desenvolvimentos de mAbs suspensos ou descontinuados de acordo com as plataformas tecnológicas.....	101
Gráfico 8.15	Distribuição do número de produtos e indicações terapêuticas em desenvolvimento nas diferentes Plataformas tecnológicas proprietárias.....	104
Gráfico 8.16	Distribuição dos produtos entre os diferentes tipos de tecnologia de imunoconjugação.....	105
Gráfico 8.17	Distribuição do número de empresas detentoras de plataformas tecnológicas de imunoconjugação, segundo a subclassificação adotada.....	106
Gráfico 8.18	Distribuição dos produtos entre os diferentes tipos de tecnologia de <i>delivery</i>	108
Gráfico 8.19	Distribuição do número de empresas detentoras de plataformas tecnológicas de <i>delivery</i> , segundo a subclassificação adotada.....	109
Gráfico 8.20	Distribuição do número de empresas detentoras de plataformas tecnológicas de mAb multiespecífico, fragmentos de mAb e identificação de novos alvos e número de produtos associados.....	112
Gráfico 8.21	Distribuição dos produtos sob investigação e biológicos de referência entre os alvos desenvolvidos.....	120
Gráfico 8.22	Estágio de desenvolvimento de mAbs com alvos moleculares PD-L1 e PDGFR α	122

RESUMO

A mudança nos perfis demográfico, epidemiológico e nutricional, trazem importância crescente às “doenças crônicas não transmissíveis” como as neoplasias, que se tornaram a segunda causa de morte no país. Este quadro se agrava com a dependência tecnológica do país no desenvolvimento de produtos farmacêuticos, principalmente aqueles de base biotecnológica, e em especial dos anticorpos monoclonais (mAbs) que são apontados como a principal estratégia terapêutica no combate ao câncer. Em resposta à esta problemática, o governo brasileiro vem desenvolvendo políticas que buscam a internalização da tecnologia de biofármacos, almejando assim contribuir para a diminuição da vulnerabilidade do país. Seguindo esse esforço, a presente dissertação tem como propósito, através de uma análise de tendências do cenário tecnológico mundial de mAbs terapêuticos para o câncer, analisar os desenvolvimentos destes produtos, contribuindo assim para a tomada de decisão de líderes que atuam na área. O método de prospecção utilizado foi a mineração tecnológica, a qual foi aplicada à uma base de dados comercial, intitulada Medtrack, de informações sobre o desenvolvimento de produtos farmacêuticos. Os resultados apresentados demonstram grande quantidade de produtos em cada uma das três diferentes categorias analisadas: biológicos de referência (25), biossimilares (127) e produtos sob investigação (1.165). O linfoma não hodgking foi a indicação terapêutica mais estudada em todas as categorias, em contrapartida o câncer de colo do útero com poucos mAbs em desenvolvimento, parecendo não ser o foco para as indústrias farmacêuticas internacionais, embora seja um dos tumores de maior relevância no Brasil. Também foi possível sugerir que empresas envolvidas com desenvolvimento de mAbs biossimilares fazem uso de estratégias regulatórias para o registro destes produtos, como é o caso da extrapolação de indicação terapêutica. Foram exploradas informações sobre as plataformas tecnológicas proprietárias e a com o maior número de produtos encontrados foi a de imunoc conjugação (128), seguida pelas de *delivery* (23), fragmentos de mAbs (19), mAbs multiespecíficos (11) e de identificação de novos alvos (2). Uma comparação entre os alvos dos mAbs já aprovados e a frequência de estudo dos mesmos dentre os produtos sob investigação revelou um número alto de mAbs em desenvolvimento para alvos já consagrados, como EGFR, CD20 e HER2, mas também demonstrou tendência de desenvolvimento de mAbs com alvos mais recentes, como PD-1 e PD-L1. A empresa Roche, foi identificada como sendo a com o maior portfólio de mAbs em desenvolvimento, enquanto que no cenário dos mAbs biossimilares a empresa Celltrion foi considerada a mais importante. Conclui-se que o uso de mineração tecnológica de dados, a partir da base de dados Medtrack, foi uma ferramenta eficaz para analisar as tendências de desenvolvimentos de anticorpos terapêuticos para o câncer. Algumas tendências apontadas corroboram com a literatura, o que ajuda a validar a metodologia utilizada como parte do processo de Prospecção Tecnológica. Além disso, muitos dados trazem informações novas, ou pouco exploradas, no segmento de mAbs para o câncer pelas indústrias de biotecnologia, de modo a suportar construção de estratégias e identificação de rumos e oportunidades futuras

ABSTRACT

Brazil has experienced a change in demographic, epidemiological and nutritional profiles, leading to an increasing importance of "chronic non-communicable disease" as neoplastic disease, which have become the second cause of death in the country. This situation aggravated by the country's technological dependence on the development process of pharmaceutical products, mainly those based on biotechnology, and especially the monoclonal antibodies (mAbs) that are pointed as the main therapeutic strategy in the fight against cancer. In response to this problem, the Brazilian government has developed policies, in order to foster the internalization of biopharmaceutical technology and then reducing the country's vulnerability. Following this effort, the present dissertation aims, through a trend analysis of the worldwide technological scenario of therapeutic mAbs for cancer, analyzes the developments of these products, thus contributing to the decision-making of leaders who work in the area. The foresight method used was the technological mining, which was applied to a commercial database, entitled Medtrack, with information on the development of pharmaceutical products. The results presented demonstrate a large number of products in each of the three different categories analyzed: reference biological (25), biosimilars (127) and products under investigation (1165). Non-Hodgkin's lymphoma was the most studied therapeutic indication in all categories, in contrast to cervical cancer with few developing mAbs, what seems not to be the currently international pharmaceutical industry focus, even though it is one of the more relevant types of tumor in Brazil. It was also possible to suggest that companies involved in the development of biosimilar mAbs make use of regulatory strategies for the registration of these products, as is the case of extrapolation of therapeutic indication. Information about the proprietary technology platforms was explored and the one with the greatest number of products found was immunoconjugation (128), followed by delivery (23), fragments of mAbs (19), multispecific mAbs (11) and identification of new targets (2). A comparison between the targets of the already approved mAbs and the frequency of study of them among the products under investigation revealed a high number of mAbs under development for already consagrated targets, such as EGFR, CD20 and HER2, but also demonstrated a trend of development of mAbs with more recent targets such as PD-1 and PD-L1. Roche, was identified as the company with the largest portfolio of developing mAbs, while in the scenario of biosimilar mAbs, Celltrion was considered the most important. It is concluded that the use of technological data mining, applied to Medtrack database, was an effective tool to analyze trends in the development of therapeutic antibodies for cancer. Some tendencies pointed out corroborate with the literature, which helps to validate the methodology used as part of the Technological Foresight process. In addition, many data bring new or little explored information by biotechnology industries regarding the cancer mAbs segment and therefore may be used to support strategy building and identification of directions and future opportunities.

1. INTRODUÇÃO

A transição do século XX para o XXI marcou o início de uma era de grande progresso científico e de descobertas, resultando em uma onda de interesse pelo público em geral em todos os tipos de pesquisa. A ciência moderna olha para melhorar a vida, com foco não só na erradicação da doença, mas também no prolongamento do tempo de vida média dos seres humanos. Porém, com o aumento da idade, o indivíduo se torna mais propenso a desenvolver complicações, doenças nomeadamente degenerativas, como o câncer (Neves e Kowk, 2015).

Seguindo tendência mundial, notam-se, no Brasil, processos de transição que têm produzido importantes mudanças no perfil das enfermidades que acometem a população, observando-se, a partir da década de 1960, que em termos de doenças, as infecciosas e parasitárias deixaram de ser a principal causa de morte, sendo substituídas pelas doenças do aparelho circulatório e pelas neoplasias. Essa progressiva ascensão da incidência e da mortalidade por doenças crônico-degenerativas, conhecida como transição epidemiológica, tem como principal fator o envelhecimento da população, resultante do intenso processo de urbanização e das ações de promoção e recuperação da saúde (INCA, 2011). O número de idosos (≥ 60 anos de idade) aumentou em mais de 500% em quarenta anos, entre 1960 e 2002, e estima-se que alcançará 32 milhões em 2020 (Lima-Costa e Veras, 2003).

Diante deste cenário de mudança demográfica e epidemiológica, surge a necessidade e múltiplos interesses econômicos no avanço da ciência e tecnologia na área oncológica, que podem proporcionar a elevação dos níveis de saúde no mundo, em geral. Em contrapartida, o alto custo dos serviços em saúde atrelados ao diagnóstico e tratamento de doenças crônicas, como o câncer, podem trazer problemas econômicos para determinados países pela dificuldade em custea-los.

Essa dificuldade, no caso do Brasil, provém de importantes gargalos nas capacitações em áreas estratégicas, dentre as quais tecnologias associadas ao domínio da biotecnologia, como é o caso dos biofármacos, que vem sendo apontados como tendência mundial no tratamento das doenças crônico-degenerativas, como o câncer. A crescente importação destes produtos, que

possuem um alto custo, está se traduzindo em um elevado déficit na balança comercial, tornando a busca por competências nas novas plataformas da biotecnologia em saúde humana ainda mais estratégica para o país ao possibilitar o desenvolvimento da capacidade produtiva doméstica de biofármacos (Fiocruz, 2016).

Em resposta à esta problemática, o governo brasileiro ao longo dos últimos anos vem realizando aporte de recursos financeiros e desenvolvimento de políticas que buscam a internalização da tecnologia de biofármacos, almejando assim contribuir para a diminuição da vulnerabilidade do país. Exemplo destas políticas é evidenciado pela implementação das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) (MS, 2017).

Seguindo esse esforço, a presente dissertação tem como propósito, através de uma análise prospectiva do cenário tecnológico mundial de anticorpos monoclonais, que tem sido apontado como um dos principais avanços tecnológicos na terapia do combate ao câncer, analisar as tendências de desenvolvimento destes produtos, contribuindo assim para a tomada de decisão de líderes que atuam na área.

Essa análise tomou por base o método de prospecção tecnológica, o qual busca agregar valor às informações do presente, transformando-as em conhecimento de modo a suportar construção de estratégias e identificação de rumos e oportunidades futuras para subsidiar a tomada de decisão (Kupfer e Tigre, 2004; Santos, 2004).

A mineração tecnológica foi o método de prospecção utilizado no referido trabalho, o qual permite a exploração de bases de dados com conteúdos textuais para a obtenção de conhecimentos e tecnologias emergentes, objetivando assim, a análise das tendências no desenvolvimento de anticorpos monoclonais para o tratamento de câncer, por meio de uma base de dados comercial, intitulada Medtrack, com ênfase em produtos sob investigação.

O desenvolvimento deste trabalho segue uma linha de raciocínio baseada em cinco questões, adaptadas da metodologia 5W1H (who, when, where, what, why e how / quem, quando, onde, o que, porquê e como?), utilizada, por empresas, tanto na área da qualidade e de gestão, quanto em geração de ideias para direcionar inovações e investimentos (Dereli, 2010). A utilização deste método foi adaptada para o universo de informações disponíveis na base de dados utilizada, sendo os resultados do referente estudo apresentados de acordo com as seguintes questões: – O que? Para Quê? Como? Quem? e Quando?

Esta separação tem por objetivo facilitar a visualização do panorama atual dos anticorpos monoclonais disponíveis para comercialização para o tratamento dos vários tipos de câncer, como

também das tendências de desenvolvimento destes produtos ao redor do mundo, no que diz respeito aos principais aspectos destas tecnologias:

- O quê? – Quais são os produtos e categorias de produtos prospectados?
- Para quê? - Quais são as finalidades destes produtos, ou seja, as indicações terapêuticas para as quais os mAbs estão sendo desenvolvidos?
- Como? – Quais são as características das tecnologias ou das potencialidades funcionais destas tecnologias, que permitem o seu uso para os fins propostos; quais inovações tecnológicas atreladas a estes produtos estão surgindo?
- Quem? – Quais as principais empresas envolvidas no desenvolvimento destes produtos e tecnologias?
- Quando? – Qual o estágio de desenvolvimento dos produtos sob investigação, e a indicação sobre a probabilidade de chegarem ao mercado?

Desta forma, este trabalho apresenta um panorama global do mercado de anticorpos monoclonais terapêuticos para o câncer, no que diz respeito às: suas principais indicações, atores envolvidos nos respectivos desenvolvimentos e principalmente as tendências tecnológicas que estão sendo incorporadas e seus respectivos estágios de desenvolvimento, possibilitando contribuir para o acompanhamento do avanço tecnológico nesta área.

2. CÂNCER: epidemiologia e tratamento

Câncer é um termo genérico que determina um grande grupo de doenças heterogêneas caracterizadas pelo crescimento descontrolado de células, que fogem parcial ou totalmente ao controle do organismo e tende à autonomia e à perpetuação, com efeitos agressivos sobre o organismo, podendo afetá-lo em qualquer parte. As neoplasias benignas ou tumores benignos têm seu crescimento de forma organizada, geralmente lento, expansivo e apresentam limites bem nítidos. Apesar de não invadirem os tecidos vizinhos, podem comprimir os órgãos e tecidos adjacentes (INCA, 2011; WHO, 2016).

Tumores são descritos como tecidos complexos composto por células neoplásicas heterogêneas entretecidos com um estroma associado ao tumor (Neves e Kwok, 2015). Outra característica definidora de câncer, que a diferencia dos tumores benignos ou neoplasias benignas, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, *World Health Organization/WHO*), é o rápido surgimento de células anormais que crescem além de seus limites habituais, e que podem então invadir partes adjacentes do corpo e se espalhar para outros órgãos. Este processo é referido como metástase, que são a principal causa de morte por câncer. A capacidade metastática é o que define a malignidade (WHO, 2016).

De acordo com a OMS, mundialmente, os cânceres de pulmão, próstata, colorretal, estômago e de fígado são os tipos mais comuns de câncer em homens, enquanto mama, colorretal, pulmão, colo uterino e câncer de estômago são os mais comuns entre as mulheres. Mais de 30% das mortes por câncer poderiam ser evitadas com alteração ou interrupção de fatores de risco, especialmente o uso do tabaco. A detecção precoce, diagnóstico preciso e tratamento eficaz, incluindo o alívio da dor e cuidados paliativos, ajudam a aumentar as taxas de sobrevivência do câncer e reduzir o sofrimento (WHO, 2016).

As opções mais comuns de tratamento incluem cirurgia, quimioterapia e radioterapia, adaptadas para o estágio do tumor, tipo e recursos disponíveis. Estratégias de controle do câncer

são necessárias para melhorar a prevenção e cuidados com esta doença, especialmente nos países em desenvolvimento (WHO, 2016).

2.1 Epidemiologia

De acordo com a União Internacional para o Controle do Câncer (*Union for International Cancer Control/UICC*), para o ano de 2020 a estimativa é de 15 milhões de casos novos de câncer, além de 12 milhões de mortes em todo o mundo (Magalhães et al, 2014).

Com base no documento *World Cancer Report 2014* da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC, *International Agency for Research on Cancer*), órgão especializado em câncer da OMS, é inquestionável que esta doença é um problema de saúde pública, especialmente entre os países em desenvolvimento, onde é esperado que, nas próximas décadas, o impacto do câncer na população destes países corresponda a 80% dos mais de 20 milhões de casos novos estimados para 2025 (INCA, 2015).

Um grande projeto coordenado pela IARC é o GLOBOCAN, que em sua última versão, para dados compilados até 2012, apresentou estimativas atualizadas da incidência, mortalidade e prevalência dos principais tipos de câncer, a nível nacional, para 184 países do mundo (IARC/GLOBOCAN, 2016).

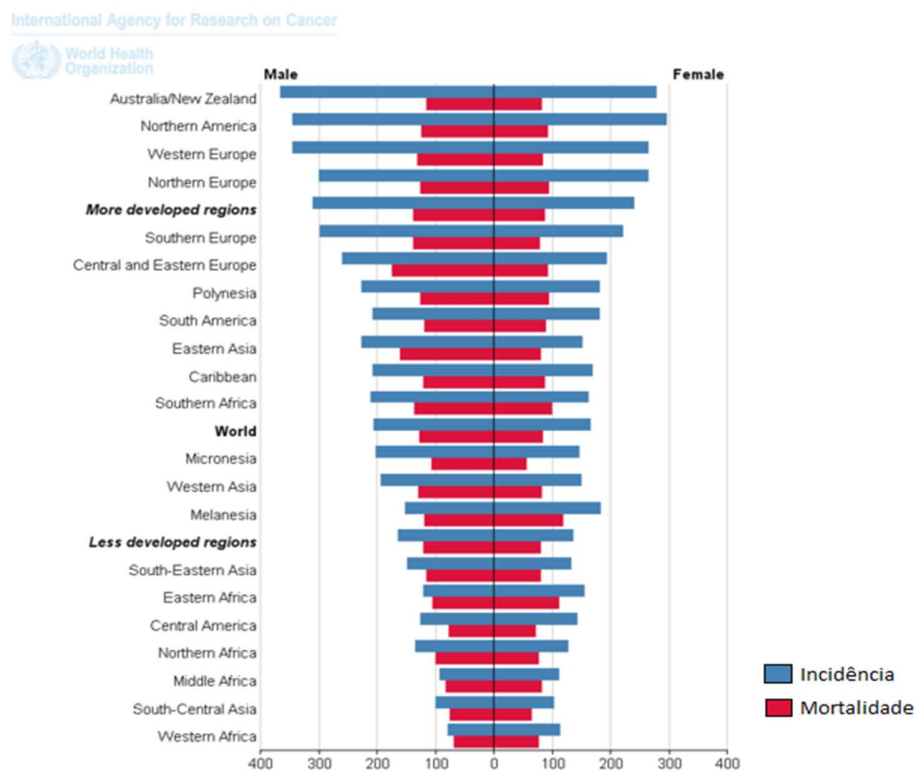
Os dados gerados neste projeto mostram que existiam 14,1 milhões de casos novos de câncer, 8,2 milhões de mortes por câncer e 32,6 milhões de pessoas vivendo com câncer (dentro de 5 anos após o diagnóstico) em 2012, em todo o mundo. As estimativas para as regiões em desenvolvimento são: incidência, 57% (8,0 milhões), e mortalidade de 65% (5,3 milhões). Em relação aos casos de câncer prevalentes no período de 5 anos, a pesquisa apontou 48% (15,6 milhões) para os países em desenvolvimento (IARC/GLOBOCAN, 2016).

A taxa global de incidência de câncer é quase 25% maior nos homens do que nas mulheres, com taxas de 205/100 mil habitantes e 165/100 mil habitantes, respectivamente (Figura 2.1). As incidências no sexo masculino variam quase cinco vezes entre as diferentes regiões do mundo, com taxas entre 79/100 mil habitantes na África Ocidental e 365/100 mil habitantes na Austrália/Nova Zelândia, sendo as altas taxas de câncer de próstata na Austrália/Nova Zelândia um importante impulsionador da epidemiologia desta região (GLOBOCAN, 2016).

Há menor variação nas taxas de incidência do sexo feminino (quase três vezes), quando comparadas ao sexo masculino, variando de 103/100 mil habitantes no Centro-Sul da Ásia para

295/100 mil habitantes na América do Norte. Em termos de mortalidade, ocorre menor variabilidade regional do que para a incidência, sendo nos homens 15% superior em países desenvolvidos do que nas regiões menos desenvolvidas, e 8% a diferença para as mulheres (GLOBOCAN, 2016).

Nos homens, as taxas são mais elevadas no Leste Europeu e Europa Central, 173/100 mil habitantes, e menor na África Ocidental, 69/100 mil habitantes. Em contraste, as taxas mais elevadas em mulheres são na Melanésia (Oceania), 119/100 mil habitantes, e na África Oriental 111/100 mil habitantes, e as menores na América Central, 72/100 mil habitantes e Ásia Centro-Sul, 65/100 mil habitantes (GLOBOCAN, 2016).



Taxas estimadas por idade/100 mil habitantes

Figura 2.1 - Estimativa da incidência, mortalidade e prevalência mundial em 2012 de todos os cânceres (excluindo o câncer de pele não-melanoma).

Fonte: IARC/GLOBOCAN, 2016

Como apresentado no Gráfico 2.1, os tipos de câncer mais incidentes no mundo, em 2012, foram pulmão (1,8 milhão), mama (1,7 milhão), intestino (1,4 milhão), próstata (1,1 milhão) e estômago (950 mil) (GLOBOCAN, 2017).

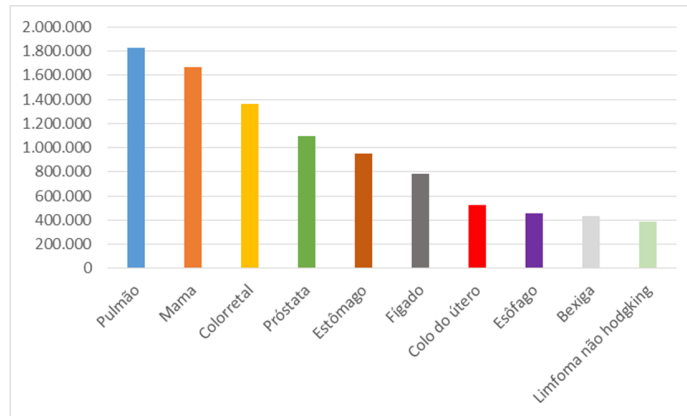


Gráfico 2.1 – Número estimado de incidência de casos de câncer mundial em 2012, para ambos os sexos, por tipos de câncer.

Fonte: IARC/GLOBOCAN, 2016 (adaptado).

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde (MS) e do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o número de mortes causadas por neoplasias está entre as três principais causas de óbitos (Magalhães et al, 2014).

A estimativa para o Brasil, no biênio 2016-2017 (Tabela 2.1), aponta para a ocorrência de cerca de 600 mil casos novos de câncer. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (aproximadamente 180 mil casos novos), por representarem a maior incidência e serem considerados de fácil remoção cirúrgica, ocorrerão cerca de 420 mil casos novos de câncer (INCA, 2015).

O perfil epidemiológico brasileiro observado assemelha-se ao da América Latina e do Caribe, onde os cânceres de próstata (61 mil) em homens e mama (58 mil) em mulheres serão os mais frequentes (Figura 2.2) (INCA, 2016).

Excetuando-se o câncer de pele não melanoma, os cinco tipos mais frequentes em homens serão próstata (28,6%), pulmão (8,1%), colorretal (7,8%), estômago (6,0%) e cavidade oral (5,2%). Nas mulheres, os cânceres de mama (28,1%), colorretal (8,6%), colo do útero (7,9%), pulmão (5,3%) e estômago (3,7%) figurarão entre os cinco principais (INCA, 2016).

Tabela 2.1 – Estimativas do Brasil para o biênio 2016-2017 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária.

Localização Primária da Neoplasia maligna	Estimativa dos Casos Novos							
	Homens				Mulheres			
	Estados		Capitais		Estados		Capitais	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Próstata	61.200	61,82	13.940	64,93	-	-	-	-
Mama Feminina	-	-	-	-	57.960	56,20	18.990	79,37
Colo do Útero	-	-	-	-	16.340	15,85	4.550	19,07
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.330	17,49	4.430	20,59	10.890	10,54	3.230	13,49
Cólon e Reto	16.660	16,84	5.560	25,80	17.620	17,10	6.210	25,95
Estômago	12.920	13,04	3.130	14,54	7.600	7,37	2.180	9,07
Cavidade Oral	11.140	11,27	2.780	12,95	4.350	4,21	1.230	5,04
Laringe	6.360	6,43	1.600	7,50	990	0,94	320	0,97
Bexiga	7.200	7,26	2.110	9,79	2.470	2,39	830	3,21
Esôfago	7.950	8,04	1.460	6,75	2.860	2,76	610	2,27
Ovário	-	-	-	-	6.150	5,95	2.170	8,92
Linfoma de Hodgkin	1.460	1,46	450	1,74	1.010	0,93	400	1,33
Linfoma não Hodgkin	5.210	5,27	1.550	7,15	5.030	4,88	1.670	7,02
Glândula Tireoide	1.090	1,08	350	1,27	5.870	5,70	1.800	7,46
Sistema Nervoso Central	5.440	5,50	1.290	5,86	4.830	4,68	1.250	5,20
Leucemias	5.540	5,63	1.370	6,38	4.530	4,38	1.180	4,88
Corpo do Útero	-	-	-	-	6.950	6,74	2.530	10,47
Pele Melanoma	3.000	3,03	840	3,86	2.670	2,59	740	2,96
Outras localizações	51.850	52,38	11.890	55,45	47.840	46,36	11.820	49,33
Subtotal	214.350	216,54	52.750	244,56	205.960	199,57	61.710	256,01
Pele não Melanoma	80.850	81,66	17.370	80,90	94.910	91,98	21.910	91,65
Todas as Neoplasias	295.200	298,20	70.120	325,46	300.870	291,55	83.620	347,66

Fonte: INCA, 2016 (adaptado).

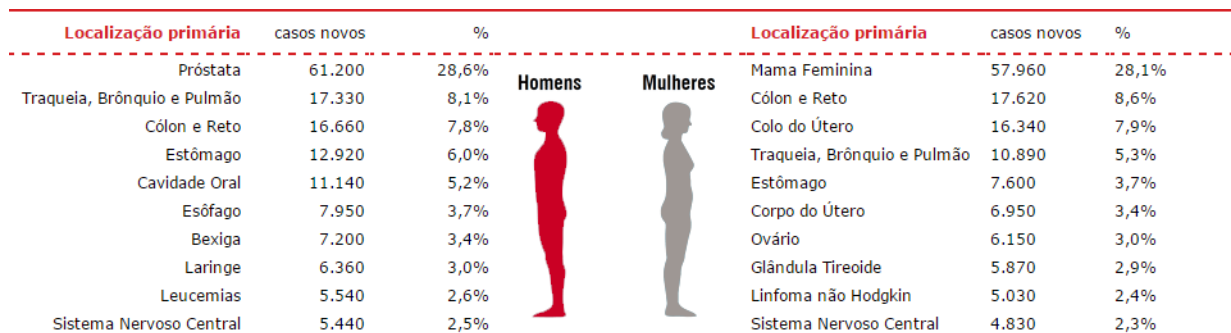


Figura 2.2 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para o biênio 2016-2017, por sexo, exceto pele não melanoma.

Fonte: INCA, 2016.

Apesar dos avanços tecnológicos, a mortalidade por câncer ainda é alta, o que está em grande parte relacionada com o acesso limitado ao diagnóstico precoce e às opções de tratamentos, principalmente nos países em desenvolvimento (GLOBOCAN, 2016).

Com isso, a presente dissertação tem como direcionador a identificação de tecnologias promissoras no tratamento do câncer, objetivando a possibilidade de sua internalização e conseqüentemente um maior acesso da população brasileira.

2.2 A evolução da terapia do câncer

O principal objetivo da terapia anticâncer é inibir especificamente a atividade maligna de células cancerígenas, sem que as células saudáveis sejam afetadas, sendo importante sempre levar em consideração, como em qualquer estratégia de tratamento, o índice terapêutico – dose tóxica sobre dose terapêutica (Neves e Kwok, 2015).

Os tumores primários são geralmente tratados por uma combinação de terapias, na maioria dos casos, incluindo a cirurgia, radioterapia local e quimioterapia. Mesmo quando, aparentemente, ocorre remissão tumoral, micro metástases de células tumorais dormentes (ou células-tronco cancerosas) muitas vezes conduzem à reincidência do tumor e fracasso terapêutico. Para vencer a luta contra o câncer, é necessário não só desenvolver estratégias para matar todas as células cancerígenas eficientemente, através do uso de combinações e cronogramas corretos de agentes quimioterápicos, mas também para tentar estimular uma resposta, de forma que o sistema imune possa manter células cancerígenas residuais em cheque (Zitvogel et al, 2008).

As estratégias terapêuticas para o câncer, baseadas em quimioterapia e radioterapia, ainda são bastante utilizadas, por terem uma alta eficácia citotóxica, o que pode permitir em muitos casos a redução da massa tumoral e até mesmo cura. Porém, como são terapias que não discriminam células cancerígenas de células saudáveis, estas trazem consigo uma alta taxa de efeitos colaterais indesejáveis, como também desenvolvimento de mecanismos de resistência, o que podem levar a recidivas e falhas terapêuticas. Como avanço tecnológico no tratamento do câncer pode-se citar a introdução de terapias alvo, as quais têm sido anunciadas como um dos frutos de três décadas de progresso notável de investigação sobre os mecanismos de patogênese deste grupo de doenças (Hanahan e Weinberg, 2011).

Hanahan e Weinberg (2011) propuseram que dez características (denominadas pelos autores de *Hallmarks*) do câncer estariam relacionadas com a constituição de um princípio organizacional que proporciona uma estrutura lógica para o entendimento da diversidade das doenças neoplásicas. Estas características compreendem capacidades biológicas adquiridas no desenvolvimento multi-etapas de um tumor humano. Estas incluem: manutenção de sinalização

proliferativa, evasão da supressão de crescimento, resistência à morte celular, capacitação da replicação de imortalidade celular, indução de angiogênese, ativação de invasão e metástase, desregulação de energia celular, instabilidade genética e mutação, escape do sistema imune e inflamação promovida pelo tumor (Hanahan e Weinberg, 2011).

O rápido crescimento do arsenal de terapias-alvo pode ser categorizado, de acordo com seus respectivos efeitos sobre uma ou mais vias de capacidade adquirida pelas células tumorais, como ilustrado na Figura 2.3. De fato, a eficácia observada desta classe de drogas representa, em cada caso, uma validação de uma característica em particular: se uma via é verdadeiramente importante para a biologia dos tumores, conseqüentemente, a sua inibição deve prejudicar o crescimento e a progressão do tumor (Hanahan e Weinberg, 2011).

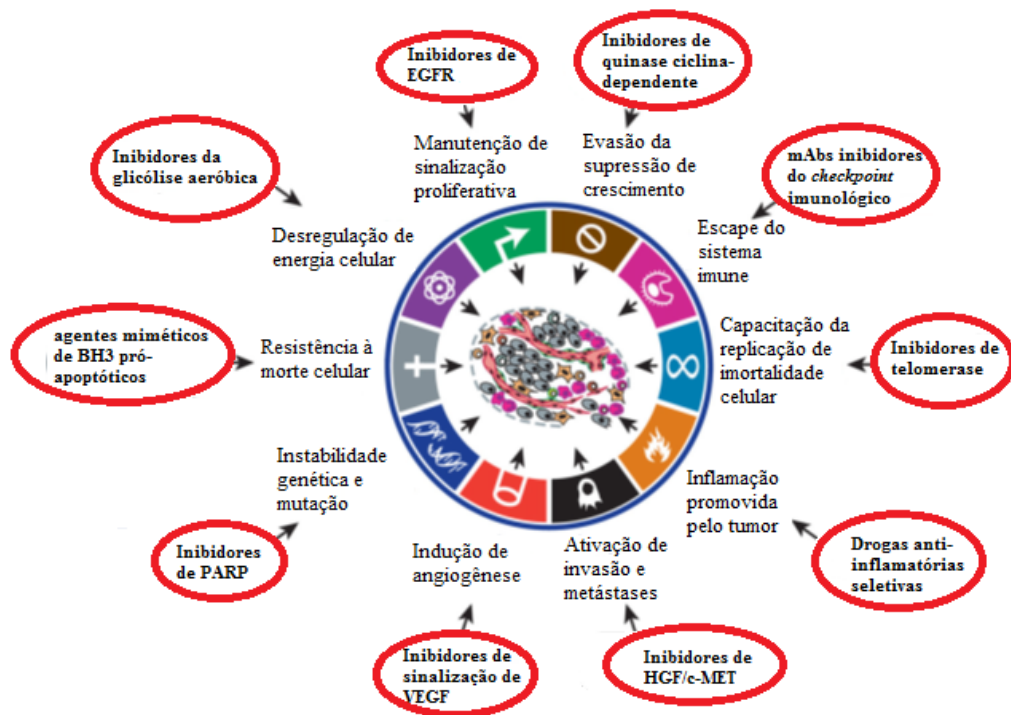


Figura 2.3 – Representação das vias de capacidade adquirida pelas células tumorais e as respectivas classes de terapias-alvo.

Fonte: Hanahan e Weinberg, 2011.

Vale ressaltar que as vias de capacidade adquirida do câncer e os respectivos alvos apresentados na Figura 2.3, representam possibilidades de ação de diversas classes terapêuticas de

medicamentos, sendo os destaques para o tema do presente trabalho, as vias que, conhecidamente, podem ser inibidas atualmente pela ação de mAbs específicos: manutenção de sinalização proliferativa; escape do sistema imune e indução de angiogênese (Galuzzi et al, 2014; Hanahan e Weinberg, 2011).

Ao longo das últimas décadas, grande esforço tem sido dedicado no desenvolvimento de intervenções que busquem estímulo de nova resposta imune ou potencialização de respostas imunológicas existentes contra células tumorais. Estas intervenções são classificadas como imunoterapias, e são baseadas na manipulação da resposta imune, podendo ser resultado da interação antígeno-anticorpo ou dos mecanismos envolvidos na imunidade mediada por células. Desta forma, a imunoterapia anticâncer evoluiu de uma promissora opção terapêutica para uma robusta realidade clínica (Galuzzi et al, 2014; INCA, 2017).

As imunoterapias têm o potencial de gerar resposta robusta e durável contra o câncer, podendo ser mantidas após o tratamento ter terminado, em contraste com as terapias que atuam diretamente sobre o tumor. A eficácia ótima da imunoterapia será provavelmente alcançada com desenhos que incluam combinações de diferentes abordagens imunoterapêuticas, ou imunoterapia combinada com outros tratamentos contra o câncer (Khalil et al, 2016).

As imunoterapias anticâncer são geralmente classificadas como passiva ou ativa, baseadas em suas habilidades de ativar o sistema imunológico hospedeiro contra as células malignas. Os mAbs direcionados a antígenos tumorais, como também terapias baseadas na transferência adotiva de células T são exemplos de imunoterapias principalmente passivas, uma vez que são dotadas de atividade antineoplásicas inerentes, enquanto que vacinas e agentes inibidores do *checkpoint* imunológico são consideradas terapias ativas, pois ocorre, através do estímulo ao sistema imune do próprio paciente (Galuzzi et al, 2014).

Galuzzi e colaboradores (2014), representando instituições de pesquisa em câncer ao redor do mundo, elaboraram uma classificação para distinguir os tipos de imunoterapias contra o câncer, conforme Tabela 2.2, a qual traz as terapias baseadas em mAbs, conhecidas até o momento, em destaque (negrito), uma vez que é o foco desta dissertação.

Adicionalmente, regimes imunoterápicos experimentais estão adotando as seguintes estratégias, na construção de nova resposta imune (ou desencadeamento de uma existente) contra células malignas: depleção de população imatura de células mielóides imunossupressoras circulantes na corrente sanguínea, que geralmente estão acumuladas no curso de progressão tumoral; mAbs que bloqueiam CD47 (*cluster of differentiation 47*), um dos receptores

antifagocíticos mais abundantemente expressos em células malignas; e vacinas que baseiam-se na administração de linhagens celulares que expressam moléculas imunoestimulatórias (ex: GM-CSF) por inativação ou lise (Galluzzi et al, 2014).

Tabela 2.2 – Imunoterapias anticâncer e suas subclassificações.

Imunoterapias passivas	
Imunoterapia	Descrição
mAbs direcionados ao tecido tumoral	Considerado a imunoterapia anticâncer mais bem caracterizada, e talvez a mais empregada amplamente na prática clínica. Os seus mecanismos efetivos se dão pela ligação direta a receptores ou antígenos expressos na superfície de células tumorais ou à componentes do estroma de lesões neoplásicas.
Transferências adotivas de células	Contribui para a regressão tumoral, através da coleta de linfócitos circulantes no hospedeiro que carrega o tumor, seleção / modificação / expansão e ativação de células com atividade antitumoral e re-infusão neste mesmo hospedeiro.
Vírus oncolíticos	Referem-se a linhagens de vírus não patogênicos que infectam células cancerígenas, provocando a sua morte. Estes podem ainda ser construídos, através de engenharia genética, produzindo formas mais vantajosas;
Imunoterapias ativas	
Baseadas em células dendríticas (DC)	Estas permitem a incorporação, <i>ex vivo</i> , de antígenos específicos associados ao tumor e estímulo para resposta imune direcionada ao tumor, após re-infusão.
Vacinas anticâncer baseadas em peptídeos ou DNA	São moléculas proteicas ou de DNA, que estimulam resposta imunológica específica ao tumor, através de mecanismos de apresentação de antígenos associados ao tumor por DCs, que adquirem esta capacidade.
Citocinas imunomoduladoras	Moléculas recombinantes ou codificadas dentro de vetores de expressão empregadas como adjuvantes à imunoterapias anticâncer.
mAbs imunomoduladores	São mAbs construídos para provocar uma nova resposta imunológica ou reestabelecer uma resposta já existente, através de estratégias gerais que interferem nas células efectoras do sistema imune (estas foram abordadas em maior detalhe nos próximos tópicos).
Inibidores do metabolismo imunossupressor	Atuam em vias metabólicas importantes para o microambiente tumoral. Exemplos em estudo são: inibidores da enzima indolamina 2,3-dioxidase 1 (DOI), que desempenha um importante papel imunossupressor tanto em condições fisiológicas quanto patológicas (principalmente em câncer) e inibidores da disponibilidade de adenosina no microambiente tumoral, fator imunossupressor, ou de seus receptores, que são superexpressos em alguns tipos de tumores (CD39 e CD73);
Agonistas de receptores de reconhecimento padrão (<i>Pattern recognition receptors</i> , PRR)	Tem gerado interesse não somente como adjuvante para vacinas convencionais, mas também como uma intervenção imunoterápica que pode mediar efeitos antineoplásicos <i>per se</i> ou estimular atividade terapêutica, na (re)ativação de resposta imune anticâncer, através de intervenções de quimio, radio ou imunoterapias de outros agentes anticâncer;
Indutores de morte celular imunogênica	São consideradas formas convencionais de terapia anticâncer, as quais desempenham efeitos antineoplásicos via mecanismos citostáticos ou citotóxicos. Porém, evidências acumuladas indicam que o potencial terapêutico destas intervenções reside no sistema imune do hospedeiro, uma vez que, ao matarem células cancerígenas, estimulam estas a liberarem no ambiente tumoral DAMPs (<i>Damage-associated molecular patterns</i>) específicos, os quais estão relacionados com o desenvolvimento de memória imunológica, através das células apresentadoras de antígenos (APCs). Exemplos: doxorubicina, mitoxantrona e ciclofosfamida.

Fonte: Galluzzi et al, 2014 (adaptado).

Recente atenção tem-se voltado também aos efeitos imunoestimuladores de quimioterápicos convencionais, como o caso do gencitabine e 5-fluorouracil, quando administrados em baixas doses. Adicionalmente, estudos sugerem que a grande maioria dos agentes anticâncer que são verdadeiramente benéficos para o paciente, atuam como imunoterapias ativas, estimulando o sistema imune do hospedeiro a desencadear uma ampla resposta antigênica contra células malignas (Galluzzi et al, 2014).

Dentre as imunoterapias, as de interesse para o referido trabalho são aquelas que baseiam-se nas características dos mAbs para provocarem seus efeitos. Os mAbs direcionados ao tecido tumoral é um exemplo clássico de imunoterapia, que apesar de ser considerada como passiva por muito tempo, por exibirem intrinsecamente atividade antineoplásica, existem evidências que demonstram também sua capacidade em estimular, pelo menos em algum grau, resposta imunológica anticâncer (Galluzzi et al, 2014).

Alguns tipos de transferências adotivas de células, utilizam das características de domínios de mAbs para exercer sua especificidade, quando da otimização deste tipo de terapia celular, através da modificação genética dos linfócitos circulantes, antes da re-infusão no paciente. Em relação as imunoterapias consideradas ativas, os mAbs imunomoduladores estão ganhando espaço na prática clínica, decorrentes do sucesso e efetividade destas estratégias. (Galluzzi et al, 2014).

Estas e outras terapias, envolvendo a utilização de mAbs foram exploradas na seção seguinte, a qual apresentará um maior detalhamento nos conceitos dos anticorpos como terapia anticâncer e o uso da tecnologia do DNA recombinante para construção de variantes, que tem como principal objetivo a otimização no uso destas moléculas.

3. ANTICORPOS MONOCLONAIS CONTRA O CÂNCER

Os anticorpos são componentes importantes do sistema imunológico, presentes no soro, fluidos teciduais e constitutivamente expressos na superfície das células B (atuando como receptores específicos para antígeno). Cada molécula de anticorpo possui uma estrutura única que lhe permite ligar especificamente ao seu antígeno correspondente. Possuem a capacidade de detectar, localizar, reconhecer, ligar, inativar ou dar início ao processo de eliminação de um antígeno (Roque et al, 2007; Nunes, 2005).

Os anticorpos são agrupados em cinco classes com base na sequência das suas regiões constantes de cadeia pesada: IgM, IgD, IgG, IgE e IgA. A classe das imunoglobulinas IgG é a mais frequentemente utilizada para imunoterapia de câncer. A Figura 3.1 apresenta as diferentes porções de uma imunoglobulina da classe IgG, de forma esquemática e tridimensional (Weiner et al, 2010).

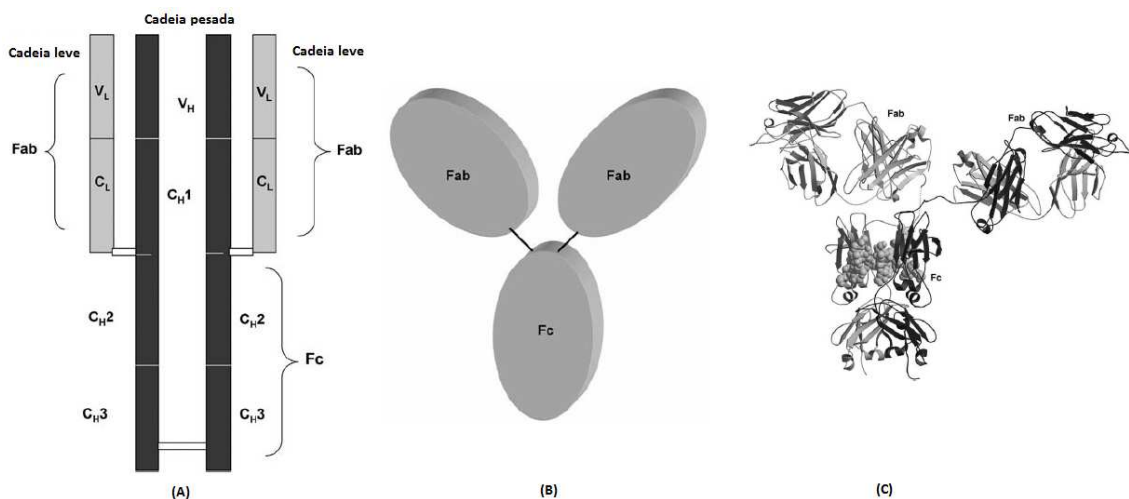


Figura – 3.1 – Representação esquemática e tridimensional da estrutura de uma imunoglobulina IgG. **(A)** Cadeia pesada em cinza escuro e leve em cinza claro; V – porção variável, C – porção constante; **(B)** Representação espacial de uma IgG; **(C)** Representação tridimensional de uma IgG. Fonte: Zhiqiang, 2011 (adaptado).

Os anticorpos podem ser subdivididos em duas unidades funcionais distintas: o fragmento de ligação ao antígeno (Fab) e o fragmento constante (Fc). O fragmento Fab contém a porção variável, que consistem em três regiões hipervariáveis determinantes de complementaridade (CDRs), que formam o local de ligação do anticorpo ao antígeno, conferindo a especificidade antigênica (Weiner et al, 2010).

O reconhecimento específico e a eliminação de organismos patológicos ou células malignas por anticorpos foram propostos há mais de um século atrás por Paul Ehrlich, que foi creditado por conceituar a "bala mágica" teoria da terapia-alvo. Ele havia sugerido no seu trabalho que o sistema imunitário poderia impedir tumores. No entanto, Ehrlich e seus contemporâneos procuraram em vão por determinantes imunogênicos nas células tumorais, tais como receptores específicos, e como resultado disso a pesquisa em oncologia tornou-se menos prioritária para ele (Weiner et al, 2010).

Com o advento da tecnologia de hibridomas, desenvolvida por Georges Köhler e César Milstein, foi possível desenvolver terapia semelhante as "balas mágicas" propostas por Ehrlich, os mAbs, o que proporcionou para os dois cientistas o Prêmio Nobel de Medicina em 1984 (Strebhardt e Ullrich, 2008).

Ao longo dos últimos 30 anos, os anticorpos terapêuticos para o câncer têm sido desenvolvidos e utilizados clinicamente em um esforço para o melhor entendimento do potencial da terapia-alvo. A diversidade destas abordagens alvo reflete a versatilidade de anticorpos como plataformas para o desenvolvimento terapêutico (Weiner et al, 2010).

A primeira experiência de tratamento de câncer com a utilização de anticorpos monoclonais, Ab 89, ocorreu em 1980, em paciente com linfoma. Enquanto o tratamento mostrou-se clinicamente inefetivo, naquele momento, o uso deste tipo de molécula foi considerado inócuo e bem tolerado (Stern e Herrman, 2005; Nadler et al, 1980). Este racional de segurança e tolerabilidade construiu as bases para o uso dos anticorpos monoclonais na terapia contra o câncer (Neves e Kowk, 2015).

3.1 – Mecanismos de ação dos anticorpos monoclonais

Anticorpos monoclonais disponíveis clinicamente normalmente usam uma combinação de mecanismos para direcionar os efeitos citotóxicos para uma célula de tumor. Estes podem atingir as células tumorais ligando-se a antígenos de superfície diferencialmente expressos em câncer. Por

exemplo, rituximabe liga-se ao antígeno CD20 (*cluster of differentiation*) em linfoma não-Hodgkin de células B, trastuzumabe o receptor HER2 no câncer de mama, já o cetuximabe utiliza como alvo o EGFR em câncer colorretal (Weiner et al, 2012).

Os mAbs podem ativar outros componentes do sistema imunológico através de Citotoxicidade Celular Dependente de Anticorpo (ADCC) e Citotoxicidade Dependente do Complemento (CDC), e muitos alteram o sinal de transdução dentro das células tumorais ou agem eliminando antígenos críticos de superfície celular, além da capacidade de modularem o sistema imune. Os anticorpos monoclonais também podem ser utilizados para direcionar agentes citotóxicos (por exemplo, radioisótopos, drogas ou toxinas) para matar diretamente células tumorais ou para ativar pró-drogas especificamente dentro do tumor, Terapia Dirigida por Anticorpo-Enzima-Pró-fármaco (TDAEP) (Weiner et al, 2010; Adams e Weiner, 2005).

A seguir são descritos os seis principais mecanismos de mAbs, com o objetivo de auxiliar na apresentação dos resultados e discussões deste trabalho:

1) Citotoxicidade Celular Dependente de Anticorpo (ADCC):

A ADCC ocorre quando os anticorpos se ligam a antígenos sobre as células tumorais e os domínios Fc são reconhecidos por receptores Fc (FcR) presentes na superfície de células da imunidade efetora. Várias famílias de receptores Fc já foram identificadas, sendo que populações específicas de células expressam receptores Fc característicos. Por exemplo, os neutrófilos comumente expressam Fc γ RI humano (CD64), Fc γ RII (CD32) e a isoforma B (lipídio-ancorado) de Fc γ RIII (CD16). Em contrapartida, as células *natural killers* humanas (NK) expressam apenas a isoforma A (transmembrana) do CD16 (Adams e Weiner, 2005).

A abordagem da glicoengenharia de mAbs está sendo utilizada para melhorar a interação da porção Fc dos anticorpos com seus potenciais receptores, através de modificação deste fragmento. Um exemplo desta nova geração de mAbs é o anticorpo específico para CD19 com afinidade de ligação melhorada do Fc γ RIIIA, o que mediou aumento significativo no mecanismo de ADCC quando comparado com o anticorpo original e rituximabe (Weiner *et al.*, 2010).

A ADCC pode ser vista como um mecanismo para induzir diretamente um grau variável de destruição imediata do tumor, que leva à apresentação de antígeno e a indução de respostas de células T dirigida ao tumor. Desta forma a terapia com anticorpos monoclonais também pode contribuir para uma imunidade antitumoral do tipo adquirida, a longo prazo e específica (Adams e Weiner, 2005).

2) Citotoxicidade Dependente de Complemento (CDC):

As subclasses de IgG, mais notavelmente IgG1 e IgG3, são ativadores potentes da via clássica do complemento. A ligação de duas ou mais moléculas de IgG na superfície da célula leva à ligação de alta afinidade do componente do complemento 1q (C1q) ao domínio Fc, seguida por ativação da atividade enzimática C1r e subsequente ativação das proteínas envolvidas na cascata da via do complemento. O resultado desta cascata é a formação de poros, através do complexo de ataque à membrana (MAC) na superfície da célula tumoral e subsequente lise destas. Além disso, a produção das moléculas altamente quimiotáticas do sistema complemento (C3a e C5a) conduz ao recrutamento e ativação de células efectoras imunitárias, tais como macrófagos, neutrófilos, basófilos, mastócitos e eosinófilos (Weiner et al, 2010).

3) Bloqueio da interação com ligantes e alteração na transdução de sinal celular:

Estes mecanismos de ação estão embasados na alteração específica da transdução de sinal, através de ligação a receptores expressos na superfície de células malignas; neutralização de sinais tróficos produzidos pelas células malignas ou por componentes do estroma de lesões neoplásicas e reconhecimento de células malignas baseado na expressão de antígenos associados ao tumor, os quais diferenciam estas células das normais. O uso destes mAbs altera a sinalização celular diminuindo a proliferação e/ou sobrevivência da célula tumoral (Galluzzi et al, 2014).

Membros da família dos Receptores de fator de crescimento epidérmico (EGFR), incluindo EGFR, HER2, HER3 e HER4 (Receptor humano de fator de crescimento epidérmico), são frequentemente superexpressos em tumores sólidos e por isso são alvos de muitas das terapias anticâncer atuais que utilizam anticorpos monoclonais. Estes mAbs atuam bloqueando a ação dos ligantes dos receptores superexpressos, como é o caso do cetuximabe (IgG1 específica para EGFR) e panitumumabe (IgG2 específico para EGFR) que também previnem a dimerização destes receptores, etapa crucial para início da transdução de sinal mediada por EGFR (Weiner et al, 2010).

Em contraste com EGFR, HER2 não possui ligante conhecido, e mAbs direcionados a estes receptores atuam principalmente através da inibição de homo e hetero-dimerização, como também internalização dos mesmos, mais do que bloqueando a interação ligante-receptor. Exemplos de mAbs que possuem este mecanismo de ação são o trastuzumabe e pertuzumabe (Weiner et al, 2010).

4) Indução de imunidade adaptativa:

Vários grupos têm sugerido que o benefício máximo da terapia com anticorpos é alcançado através da indução de imunidade adaptativa. Mecanicamente, os anticorpos podem gerar imunidade adaptativa indiretamente através da CDC, ADCC, ou fagocitose mediada por célula dependente de anticorpos (ADCP). CDC e ADCC geram fragmentos de células tumorais liberando para o meio antígenos que podem ser capturados por APCs profissionais, tais como as células dendríticas (DCs), para iniciar imunidade adaptativa direcionada ao tumor. Além disso, os anticorpos podem gerar imunidade adaptativa, agindo como opsoninas e desencadeando fagocitose dependente de Fc de células tumorais por APCs. Os antígenos tumorais são processados pelas DCs através de endocitose e apresentados via MHC (complexo principal de histocompatibilidade / *major histocompatibility complex*) de classe II para os linfócitos T CD4+. Adicionalmente, as DCs são capazes de apresentar antígenos tumorais em moléculas MHC de classe I, gerando assim linfócitos T CD8+ citotóxicos específicos ao tumor (CTL), num processo chamado de apresentação cruzada. Após a ativação, CTLs podem matar diretamente células tumorais que expressam o peptídeo cognato em MHC de classe I, ou ainda se diferenciar em células T tumor-específica de memória (Shuptrine, 2011).

5) Interferência no microambiente tumoral

O ambiente tumoral é enriquecido com fatores que inibem a resposta imune antitumoral e promovem o crescimento das células malignas. Um exemplo destes é o fator TGF- β , que inibe potentemente linfócitos T citotóxicos no microambiente tumoral, sendo um bom alvo para mAbs terapêuticos (Galluzzi et al, 2014).

Outro mecanismo de mAbs que interferem no microambiente tumoral, atuam na angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos), parte crucial no crescimento e manutenção de tumores. Alvos promissores nesta estratégia são: fibronectina B extra-domínio, o qual é limitado aos tecidos em processos de angiogênese e o antígeno de membrana específico da próstata (PSMA), que tem sido encontrado superexpresso em uma variedade de tumores, e não só nos de origem na próstata. Outros alvos terapêuticos que impedem o crescimento dos vasos sanguíneos, e que já estão mais validados na prática clínica, são o VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) e o receptor 2 de VEGF (receptor 2 do fator de crescimento endotelial vascular), o qual é expresso em células do endotélio vascular, como também em células tumorais (Adams e Weiner, 2005; Neves e Kwok, 2015).

6) *Inibição de componentes imunomoduladores (checkpoint imunológico).*

Uma abordagem recentemente bastante explorada, baseia-se na inibição da imunossupressão e em estratégias que melhorem a qualidade da resposta do sistema imunológico do hospedeiro contra o câncer. Os mAbs construídos para provocar uma nova resposta imunológica ou reestabelecer uma resposta já existente, geralmente utilizam-se das seguintes estratégias gerais: a. inibição de receptores imunossupressores expressos em linfócitos T ativados ou *natural killers* (ex: CTLA4, PD-1 e KIR); b. inibição da ligação dos principais ligantes a estes receptores, como é o caso do ligante de PD-1, o CD274 (PD-L1); c. Ativação de receptores co-estimuladores, expressos na superfície de células efectoras do sistema imune, como é o caso dos TNFRSF4, TNFRSF9 e TNFRSF18; e d. Neutralização de fatores imunossupressores liberados no microambiente tumoral, como é o caso do fator TGF β 1 (Galluzzi et al, 2014).

Exemplos práticos destas estratégias têm passado com sucesso pelas etapas de desenvolvimento clínico e chegada ao mercado, como os mAbs direcionados aos alvos CTLA-4 (antígeno-4 associado ao linfócito T citotóxico) e PD-1 (morte programada-1). O ipilimumabe (Yervoy) foi o primeiro desta classe de mAbs a ser aprovado, o qual bloqueia a interação do CTLA-4 com o seu ligante CD80/CD86 presentes na superfície de células APC. Esta interação, em condições normais, provoca uma inibição potente da proliferação e ativação de linfócitos T, após reconhecimento dos antígenos por estes. Ao bloquear esta interação, os mAbs anti-CTLA-4 proporcionam amplificação das respostas imunológicas contra o tumor, mediadas por células T (Sliwkowski e Mellman, 2013).

Os mAbs anti-PD-1, como o nivolumabe (Opdivo) e pembrolizumabe (Keytruda), seguiram o sucesso desta abordagem terapêutica, com mecanismos de ação bastante parecidos, só que neste caso os mAbs bloqueiam a interação dos receptores PD-1 com os seus ligantes PD-L1 e PD-L2 (Sliwkowski e Mellman, 2013).

3.2 – Avanços tecnológicos na construção de mAbs

No que diz respeito à origem dos anticorpos monoclonais, os primeiros mAbs terapêuticos, obtidos por biotecnologia, foram de origem murina, resultando em uma alta frequência de reações imunogênicas, que pode diminuir a eficácia da terapia, por bloquear a ação do mAb e levar a efeitos adversos graves, como choque anafilático. Isso, combinado com perfis de eficácia subótima levou

pesquisadores a desenvolverem anticorpos com maior percentagem de conteúdo proteico humano (Figura 3.2), como os quiméricos, humanizados e totalmente humanos. Os anticorpos quiméricos (60-70% humano) consistem de uma região variável de imunoglobulina (Ig) de camundongo acoplado a uma zona constante humana. Anticorpos humanizados são 90 a 95% de origem humana com apenas os resíduos na região variável da Ig de origem murina (Mundae e Ostor, 2009).

Em uma avaliação sobre a origem dos mAbs que entraram em estudos clínicos de 2000 a 2008, Nelson e colaboradores, demonstraram que 45% destes, eram classificados como humanos, 39% humanizados, 9% quiméricos, 7% murinos, enquanto que a mesma análise para mAbs que encontravam-se em estudos clínicos entre 1990 e 1999, estavam distribuídos da seguinte maneira: 11,5% humanos, 45% humanizados, 13,5% quiméricos e 30% murinos. Estes dados demonstraram um aumento substancial na entrada de mAbs humanos em etapas de desenvolvimento clínico, tendência de diminuição dos tipos humanizados e quiméricos e uma dramática redução no desenvolvimento clínico de mAbs de origem murina (Nelson et al, 2010).

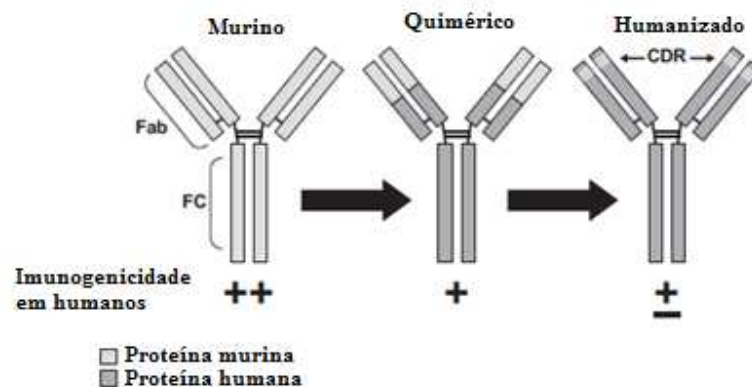


Figura 3.2 – Evolução da constituição proteica dos mAbs versus imunogenicidade (mAbs murinos, quiméricos e humanizados)

Fonte: Mundae e Ostor, 2009 (adaptado).

Recentes avanços vêm sendo alcançados no desenvolvimento de diferentes tipos de mAbs, como forma de contornar algumas de suas limitações na terapêutica ou otimizar a sua ação. Dentre estes, destacam-se o desenvolvimento de terapias baseadas em fragmentos de IgG, como medida de solucionar a limitação dos mAbs em atravessar a barreira hemato-encefálica, como também de estarem confinados ao ambiente extracelular (Enever et al, 2009).

Tumores sólidos tem demonstrado relativa resistência às terapias baseadas em moléculas inteiras de mAb, sendo identificado que apenas uma pequena porcentagem destes que são administrados sistemicamente, acumulam-se no tecido tumoral (Nunes-Prado et al, 2015).

Importante destacar que a medida que os fragmentos de mAbs tornam-se menores que seus mAbs parentais, além da ausência da porção Fc e ligação monovalente, estes apresentam tempo de meia vida e de retenção bastante reduzidos. Várias estratégias estão sendo propostas para contornar esta questão, como a utilização de técnicas de peguilação, que consiste na adição de moléculas de polietileno glicol (PEG) ao fragmento, permitindo assim um aumento no volume hidrodinâmico da proteína; fusão dos fragmentos a albumina sérica humana e expressão dos fragmentos fundidos a porções Fc (Nunes-Prado et al, 2015; Enever, 2009).

A multimerização é uma outra estratégia, que possibilita a modificação do tamanho, forma e valência de mAbs, com o intuito de otimizar o tempo de meia vida e penetração destes no tecido tumoral. Vários métodos de multimerização de fragmentos de mAbs estão sendo adotados, através de estratégias como troca de domínio, fusão de gene linear e auto associação de peptídeos e domínios proteicos. Desta forma, muitos são os formatos possíveis de construção e que estão sendo pesquisados (Nunes-Prado et al, 2015).

Dentre os fragmentos mais comumente utilizados como terapêuticos estão: Fab, scFv, dAb e VHH (Figura 3.3). Os fragmentos Fab são monovalentes e aproximadamente três vezes menores que moléculas inteiras de mAbs, enquanto que os fragmentos de cadeia simples Fv (scFv) são ainda menores. Estes compreendem os domínios variáveis das cadeias leve e pesada, ligados através de um polipeptídeo flexível (Enever, 2009).

Vk e Vh dAbs são domínios únicos de cadeia variável de anticorpos humanos, semelhantes aos VHH que foram encontrados naturalmente em organismos de camelídeos (camelos e lhamas), também conhecidos como *nanobodies*. Hoje em dia considera-se fácil a obtenção tanto de dAbs humanos quanto de *nanobodies* monoméricos com afinidades picomolares. Outro formato de fragmentos de mAb são os *diabodies*, os quais são obtidos através do encurtamento da ligação peptídica entre os dois domínios Vh e VL de um scFv, forçando o emparelhamento intermolecular destes em dímeros. Observa-se que estes fragmentos de mAbs tem entrado em estudos clínicos e várias opções de formatos estão sendo avaliadas para diferentes aplicações (Nunes-Prado et al, 2015; Enever, 2009).

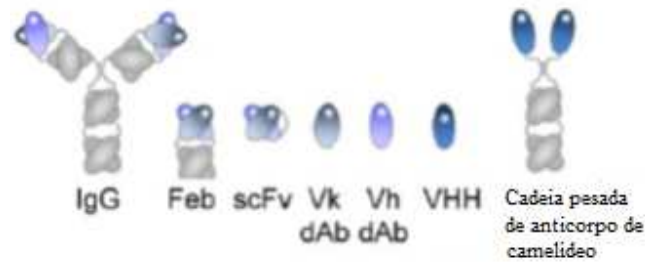


Figura 3.3 – Representação esquemática dos fragmentos de mAbs mais utilizados como terapêuticos. (Domínios constantes estão em cinza, enquanto que os variáveis em azul. Moléculas inteiras de IgG humana e cadeia pesada de anticorpo de camélido são apresentados como referência).

Fonte: Enever, 2009 (adaptado).

O conhecimento adquirido com a tecnologia de construção de fragmentos de mAbs possibilitou também o desenvolvimento de variantes multiespecíficas. Um exemplo disso constata-se com o desenvolvimento de *diabodies* de cadeia única bispecíficos para várias aplicações, incluindo o redirecionamento das células T e *natural killer* contra células tumorais. Um novo tipo de anticorpos bispecíficos é conhecido como DART (redirecionamento de afinidade dupla / *dual-affinity retargeting*). Estas moléculas são estabilizadas por ligações dissulfetos intercadeias, mas podem também se utilizar de desenho de construção semelhante aos *diabodies* (Nunes-Prado et al, 2015).

Imunoterapias bispecíficas envolvendo atividade de ligação com CD3 (antígeno de superfície de célula T) tem demonstrado resultados bastante promissores no direcionamento de respostas de células T contra células tumorais. Especialmente, o formato BiTE (*bispecific T-cell engager* / fragmento de mAb bispecífico com redirecionamento de células T) tem alcançado excelentes resultados. Estes também são conhecidos como *tandem* scFvs, compreendendo dois fragmentos scFvs conectados por um ligante flexível. Blinatumomabe é um exemplo de BiTE, que alcançou altas taxas de resposta clínica em pacientes com diferentes cânceres de célula B, sendo o primeiro BiTE a receber aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA), em 2014, com indicação para leucemia linfoblástica aguda (Nunes-Prado et al, 2015; Enever, 2009).

Um outro exemplo de bispecífico aprovado, porém mAb de comprimento total, é o catumaxomab, o qual se liga ao antígeno tumoral EpCAM, CD3, e células efectoras inatas através da sua porção Fc intacta (Weiner, 2012).

Reichert, em 2016, considerou os bispecíficos, mAbs ou seus fragmentos, como um formato terapêutico promissor e que devem ser monitorados para o futuro. O seu trabalho identificou apenas 1 mAb bispecífico em fase III de estudo clínico, porém 12 estão em fase II e 3 em fase I/II. Importante destacar que estes achados incluem todas as indicações terapêuticas, oncológicas ou não (Reichert, 2016).

Outra abordagem é direcionada na otimização da ação efetora dos mAbs, na qual drogas citotóxicas são conjugadas aos mAbs (ADC - *Antibody-Drug Conjugated*), que possuem seletividade específica, tornando assim um método viável para a entrega seletiva de um agente altamente citotóxico para as células tumorais, enquanto poupam o tecido normal. Segundo artigo publicado em 2013, por Flygare e colaboradores, evidências da validação da abordagem terapêutica de ADC contra o câncer continuam a emergir, como o exemplo do brentuximabe vedotin (Adcetris), que foi aprovado pelo FDA em 2011, e a identificação de mais de 20 ADCs em desenvolvimento clínico. Apesar do gemtuzumabe ozogamicin (GO) ter sido o primeiro ADC a chegar ao mercado, em 2000, este foi retirado em 2010, por falha em estudos confirmatórios subsequentes, em reproduzir o perfil benéfico apontado nos estudos iniciais. GO é um ADC composto por uma IgG4 humanizada, uma molécula ligante sensível ao pH e caliqueamicina, um potente agente citotóxico que se liga fortemente ao DNA (Flygare et al, 2013; Sliwkowski e Mellman, 2013).

Os componentes de um ADC consistem em um mAb, uma droga citotóxica e um ligante que proporcione a união dos dois. A ação de um ADC baseia-se nas seguintes etapas: o mAb liga-se a um antígeno que é seletivamente expresso na superfície de uma célula tumoral; após ligação, o mAb é absorvido na célula através de receptores de endocitose e então é transportado para o interior de lisossomos, onde será degradado. Isto proporciona a ação direta do agente citotóxico dentro da célula cancerígena alvo. A escolha do agente citotóxico e a natureza exata da ligação ao mAb, são etapas críticas para o sucesso desta tecnologia (Flygare et al, 2013).

A porção ligante de um ADC pode ser dividida em módulos distintos (Figura 3.4): a conexão do ligante ao mAb, a porção que confere a polaridade do ligante, o gatilho que inicia a clivagem do fármaco e a porção auto-imolativa, que libera a droga no ambiente destinado. A peça final é a droga citotóxica, porém, outras moléculas também podem ser ligadas aos mAbs, como são os casos dos radioisótopos e toxinas proteicas (Flygare et al, 2013).

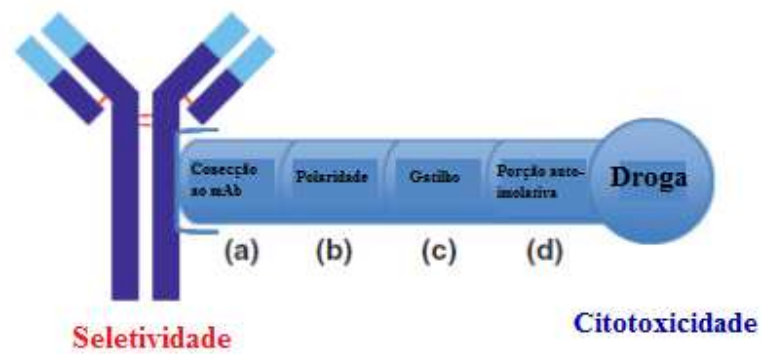


Figura 3.4 – Representação esquemática dos componentes de um ADC.

Fonte: Flygare et al, 2013 (adaptado).

Pesquisas têm sido direcionadas para alternativas de anticorpos que possam penetrar tumores sólidos de forma mais eficiente do que mAbs inteiros. Estudos com fragmentos de mAbs conjugados à droga (*diabodies*) têm demonstrado concentrações destes no sítio tumoral, porém, algumas desvantagens deste formato podem ser encontradas como exposição a tecidos normais e rápida eliminação do organismo (Sievers e Senter, 2013).

Além das drogas citotóxicas, imunocitocinas (citocinas ligadas a mAbs) e radioimunoterapias (radioisótopos ligado a mAbs) também podem ser opções terapêuticas para o câncer. As imunocitocinas influenciam significativamente o índice terapêutico das citocinas, através do direcionamento destas para o microambiente tumoral, e algumas delas já demonstraram exercer respostas antitumorais potentes em modelos animais. Além disso, várias imunocitocinas estão, atualmente, sendo avaliadas em ensaios clínicos. *Diabodies* tem demonstrado grande potencial na geração de construções ligados a citocinas (Nunes-Prado et al, 2015).

Embora a radioimunoterapia tenha demonstrado eficácia clínica contra neoplasias malignas hematológicas, o sucesso paralelo na gestão de tumores sólidos tem sido mais lento. Até a data, nenhum imunoconjugado de radioisótopos foi aprovado para o tratamento de tumores sólidos ou está para além dos ensaios clínicos de fase II como monoterapias. Os tumores sólidos são caracteristicamente menos radiosensíveis do que os cânceres hematológicos (Smaglo *et al*, 2014).

As limitações do uso da radioimunoterapia incluem custos elevados e disponibilidade de radionucleótidos, o que poderiam ser solucionados no futuro com o desenvolvimento de fontes adicionais e produção mais eficiente, mas também através da otimização da entrega dos

radioisótopos. No entanto, do ponto de vista clínico, várias terapias eficazes foram desenvolvidas para linfomas, e os futuros radioimunocombinados podem ainda encontrar nichos apropriados para o seu uso (Smaglo et al, 2014).

Os mAbs também podem ser utilizados para entregar nanopartículas à alvos tumorais, as quais são consideradas sistemas versáteis de entrega de drogas, e por isso atraiu interesse precoce para algumas indicações, resultando na aprovação de vários lipossomas carregados com fármacos, por exemplo, para a terapia do câncer e tratamento de infecções fúngicas. Estes sistemas são capazes de proteger o fármaco da rápida eliminação e degradação. Além disso, partículas de longa circulação, tais como lipossomas peguados, utilizam o efeito de permeabilidade e retenção aumentada para se acumularem passivamente no tecido tumoral (Kontermann, 2012).

De particular interesse na área da nanotecnologia também se inserem os sistemas de entrega de siRNA (*small interference RNA* / pequeno RNA de interferência), o qual baseia-se na interferência de expressão de um determinado gene que compartilha sequência homologa com mRNA (RNA mensageiro, o qual está envolvido na tradução proteica), que é silenciado pelo respectivo siRNA. Estes estão emergindo como medicamentos inovadores de ácido nucleico para o tratamento de doenças até então incuráveis, tais como alguns tipos de câncer. Vários sistemas de entrega de base lipídica têm sido desenvolvidos na aplicação *in vivo* dos siRNAs, incluindo lipossomas, micelas, emulsões e nanopartículas de base lipídica sólida (Yu-Kyoung e Gwan, 2009).

A liberação de nanopartículas carregadas de drogas no ambiente tumoral pode ser melhorada pela inserção de ligantes na superfície dessas partículas, permitindo desse modo um direcionamento ativo. Por exemplo, imunolipossomas estericamente estabilizados, são gerados por acoplamento de anticorpos ou fragmentos de anticorpos a cadeias de PEG inseridas na bicamada lipídica. O acoplamento de mAbs ou seus diferentes formatos à estas partículas permitem uma rápida internalização, por meio de ligação dos mAbs à receptores que medeiam este processo. As estratégias para facilitar a liberação endossomal, após internalização das nanopartículas lipídicas, incluem a implementação de mecanismos sensíveis ao pH. Preferencialmente, os imunolipossomas são gerados utilizando fragmentos de anticorpo desprovidos de uma região Fc para evitar a absorção por células do sistema retículo-endotelial (Kontermann, 2012).

As propriedades dos mAbs conferem a estes uma ampla versatilidade de uso em estratégias terapêuticas, como é o caso das terapias de transferência de células adotivas (*adoptive cell transfer* / ACT), que são classificadas como terapias celulares, mas que podem fazer uso das características de especificidades do domínio Fab de mAbs para otimizar o direcionamento das mesmas a

tecidos tumorais específicos. Várias estratégias foram concebidas para melhorar o potencial terapêutico das ACTs. A engenharia genética, por exemplo, tem sido empregada para dotar os linfócitos do sangue periférico com especificidade antigênica única, através de modificação genética destes, para expressar em suas superfícies: (1) receptor de células T (*T cell receptor* / TCR) específico de antígeno associado ao tumor, ou (2) o conhecido "receptor de antígeno quimérico" (*chimeric antigen receptor* / CAR), isto é, uma proteína transmembrana, a qual compreende um domínio de ligação ao antígeno associado ao tumor de uma imunoglobulina ligada a um ou mais domínios imunoestimuladores. Esta abordagem é vantajosa na medida em que torna as células T capazes de reconhecer (e conseqüentemente matar) células que expressam antígenos associados ao tumor, de maneira independente da via de apresentação por MHC. Vários ensaios clínicos já demonstraram o potencial terapêutico das células T que expressam CAR, em particular (mas não apenas) para os tipos de cânceres hematológicos (Galluzi et al, 2014).

Vale salientar que as aplicações dos mAbs aqui apresentadas não esgotam a possibilidade de uso destes na terapia contra o câncer, mas são as principais tendências identificadas na literatura e que foram utilizadas para embasar e classificar os resultados deste trabalho.

A seguir são apresentados os principais aspectos envolvidos no desenvolvimento de produtos biofarmacêuticos, com destaque para as particularidades e tempos de execução das diferentes etapas, no que diz respeito principalmente aos mAbs, o que tem relevante importância na realização de trabalhos prospectivos.

3.3 Desenvolvimento de produtos biofarmacêuticos, com foco em mAbs.

A descoberta da técnica do DNA recombinante em 1973 é considerada o marco de surgimento da biotecnologia moderna, a qual é definida como um conjunto de técnicas empregadas para modificar partes dos organismos encontrados na natureza (células, proteínas, bactérias, entre outros), alterando os processos biológicos naturais para resolver problemas e gerar produtos. Tem aplicações transversais, como geração de energia, produção de alimentos e saúde. Dentre as principais técnicas, destacam-se a engenharia genética, a cultura de células, a clonagem e as células-tronco (Pimentel et al, 2013).

No campo de interesse farmacêutico, esta técnica consiste em inserir os genes que codificam uma proteína com potencial farmacológico desejada em uma célula hospedeira que não teria aquela sequência de DNA naturalmente. Essa célula hospedeira modificada passaria, então, a expressar a

proteína de interesse, a qual, através dos processos de purificação e formulação comporiam, ao final, um produto biofarmacêutico.

Tradicionalmente, os produtos biológicos que entraram no mercado incluíam vacinas e fatores derivados do sangue, o que vem sendo gradativamente alterado pelas indústrias farmacêuticas, nas últimas três décadas, através do uso da biotecnologia moderna ou biologia molecular, no processo de pesquisa, desenvolvimento e produção. O avanço nesta área de conhecimento permitiu a entrada de novas classes de produtos biológicos, como exemplificado pelos mAbs, proteínas de fusão de Fc e outras proteínas recombinantes. Variantes destes alcançaram os estágios clínicos de desenvolvimento e vem demonstrando sucesso, são eles: novas estruturas proteicas, como fragmentos de mAbs, terapias gênicas e celulares (Wang e Singh, 2013).

Na etapa de descoberta, por ampliar o conhecimento sobre os processos químicos e biológicos que desencadeiam as condições clínicas, de um modo geral, o processo de busca tornou-se mais racional. Em comparação à prática no passado, baseada em um exercício aleatório experimental, tornou-se possível delimitar o número de moléculas que potencialmente se ligam aos alvos terapêuticos, e até provocar alterações em sua forma de acordo com os objetivos desejados, conhecido pelo termo em inglês *rational drug design* (desenho racional de droga) (Pimentel et al, 2013).

Comparado com medicamentos de base sintética (também conhecidos como farmoquímicos), os produtos biológicos possuem características terapêuticas únicas. Uma proteína terapêutica proporciona uma especificidade precisa no processo de ligação e modulação do seu alvo molecular, o que geralmente se traduz em baixa toxicidade fora do alvo e maior segurança clínica. Como exemplo, os mAbs terapêuticos ligam-se a seus alvos moleculares com afinidade na escala de picomolar ou nanomolar. De forma distinta, os medicamentos sintéticos, considerados como drogas de pequenas moléculas, tendem a se ligar fora dos seus alvos, para os quais foram desenhados, atingindo proteínas e tecidos diversos, podendo resultar em níveis inaceitáveis de toxicidade. Uma outra vantagem no desenvolvimento de produtos biológicos, particularmente mAbs e proteínas recombinantes, é o seu curto ciclo possível de desenvolvimento. Um candidato de produto biológico que avança para etapas clínicas, geralmente, leva de 3 a 5 anos na sua construção e seleção, comparados com usualmente 7 a 8 anos quando relacionados com medicamentos sintéticos (Wang e Singh, 2013).

Em muitas empresas farmacêuticas e biofarmacêuticas o processo de desenvolvimento de um candidato à mAb terapêutico, em linhas gerais, é bem estabelecido e análogo aos produtos

farmacêuticos de base sintética. Este inclui, geralmente 3 grandes etapas (Figura 3.5): descoberta, desenvolvimento do processo de manufatura e estudos pré-clínicos e, por fim, desenvolvimento clínico (Wang e Singh, 2013).

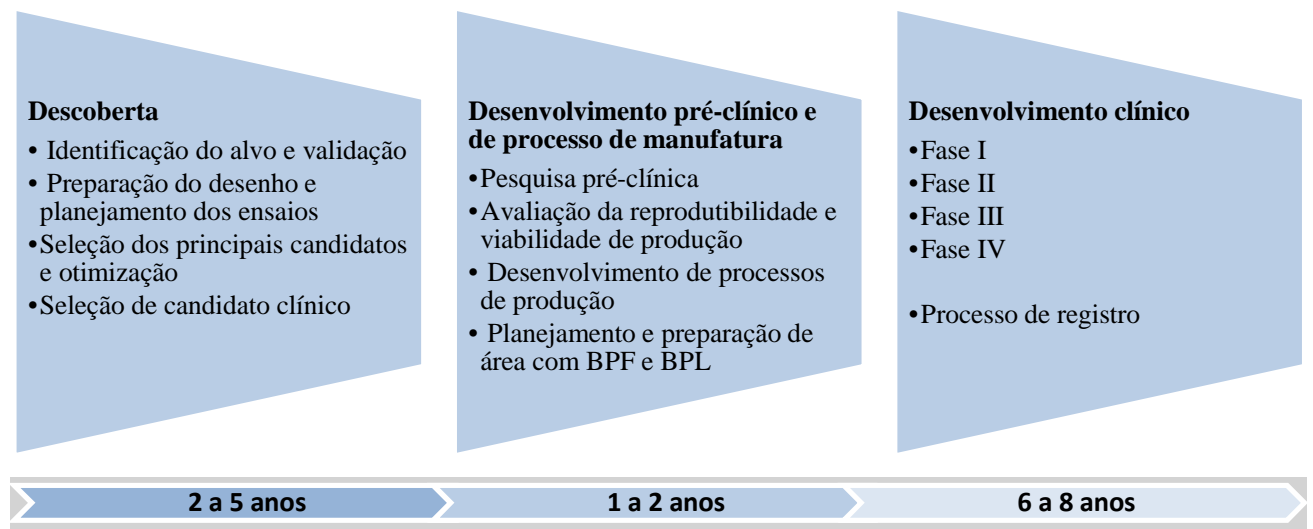


Figura 3.5 – Etapas de desenvolvimento de um biofármaco e suas respectivas atividades.

Fonte: Wang e Singh, 2013 (adaptado).

No que diz respeito aos tempos dedicados em cada etapa no desenvolvimento de biofármacos (Figura 3.5), especialmente mAbs, as etapas clínicas são as mais demoradas, podendo levar de 6 a 8 anos, enquanto que o tempo para a fase de descoberta do candidato a mAb, pode variar de 2 a 5 anos. Com um menor tempo de processo, mas não menos importante, o desenvolvimento e preparação dos bancos de células (mestre e de trabalho), desenvolvimento e validação dos processos de manufatura, ocorre geralmente de 1 a 2 anos (Wang e Singh, 2013).

A etapa de descoberta, no que diz respeito aos biofármacos, incluindo os mAbs, compreendem as seguintes atividades: seleção e validação do alvo, preparação dos ensaios e modelos a serem utilizados, seleção do candidato mais adequado e otimização, e por fim, seleção do candidato ao desenvolvimento clínico

As três tecnologias mais utilizadas no desenvolvimento de mAbs, que atualmente estão no mercado, são (Wang e Singh, 2013):

- Tecnologia de hibridoma: primeira tecnologia a ser descoberta, caracterizada como sendo um método *in vivo*, o qual foi desenvolvido por Kohler e Milstein em 1975,

e como demonstrado por sua história enquadra-se como um método confiável na obtenção de mAbs com alta afinidade à diversos alvos proteicos; As dificuldades desta tecnologia incluem um ciclo relativamente longo da imunização dos camundongos até a identificação do mAb desejável, de 3 a 4 meses, e na dificuldade de gerar mAbs para proteínas que são consideradas tóxicas ou imunotoleradas pelo animal hospedeiro;

- Tecnologia de *Phage display*: sistema totalmente *in vitro*, que permite a seleção de fragmentos scFv ou Fabs de mAbs que se ligam a proteína de interesse, através de busca dos candidatos em bibliotecas de fagos contendo vasto número de variantes destes fragmentos (cerca de 10^{11}) e posterior obtenção da sequência genética correspondente ao fragmento ligado ao fago, para construção do mAb desejável;
- Tecnologia de camundongo transgênico humanizado: utiliza-se da tecnologia de hibridoma, para obtenção de mAbs humanos, através de ratos transgênicos. Exemplos patenteados bastante conhecidos desta tecnologia, são: Medarex's HuMab-Mouse e Abgenix's XenoMouse.

Comparado com a tecnologia de hibridoma, *phage display* permite a obtenção de fragmentos funcionais de mAbs em um período mais curto, cerca de semanas (Wang e Singh, 2013).

Depois de um mAb ser selecionado, este geralmente necessita passar por processo denominado de otimização, antes de ser selecionado como candidato terapêutico. A humanização dos mAbs é uma técnica bastante utilizada, e visa atingir um melhor perfil de segurança, uma vez que maximiza em taxas acima de 95% o conteúdo genético humano de mAbs obtidos de origem de roedores. Este processo pode durar de 3 a 6 meses (Wang e Singh, 2013).

Um outro exemplo de otimização é a maturação de afinidade e construção de mAbs com farmacocinética alterada. A primeira trata-se de outro processo de otimização bastante utilizado e proporciona ao mAb desejado um aumento na sua afinidade de ligação ao antígeno que pode variar de 10 a 100 vezes, quando comparado com o mAb parental. A construção de mAbs com porção Fc alteradas, por meio de engenharia genética, podem propiciar a extensão da meia vida destes na corrente sanguínea, como também otimizar sua função efetora ao aumentarem a afinidade desta porção com células hospedeiras do sistema imune do paciente (Wang e Singh, 2013).

A seleção de um candidato clínico é um processo, no qual o principal mAb candidato tenha sido integralmente avaliado em relação às suas atividades biológicas, por meio da combinação de

ensaios em sistemas *in vitro*, celulares e modelos animais, e que baseados em suas características, tal molécula candidata tenha atendido aos requisitos mínimos de eficácia e segurança para se iniciar estudos clínicos em humanos. A partir desta etapa, inicia-se a escolha do melhor sistema de expressão, processo que leva em consideração tanto os rendimentos produtivos das linhagens celulares e condições de cultura das mesmas, quanto etapas de modificações pós-traducionais. Este processo inclui a seleção do clone mais produtivo e capaz de produzir a proteína de interesse de forma estável, preparando-se assim um Banco de Células Mestre (*Master Cell Bank*), do qual são obtidos os Bancos de Células de Trabalho (*Working Cell Banks*) que serão utilizados na produção dos produtos investigacionais para os ensaios clínicos como também para gerar toda oferta de produto do respectivo mAb que atenda ao seu tempo de vida no mercado (Wang, e Singh, 2013; Pimentel et al, 2013).

O desenvolvimento de processo perpassa todas as etapas da cadeia visando determinar um processo produtivo reprodutível e economicamente viável. Partindo da escala de bancada, usualmente alguns litros, verificam-se as condições e variáveis de produção que otimizam custo e produtividade (em gramas por litro) em diferentes escalas de produção, até chegar à industrial, realizada em biorreatores que podem ultrapassar os 1.000 litros (Pimentel et al, 2013).

Como proposto na Figura 3.6, Pimentel e colaboradores apresentam um fluxo esquemático contendo todas as etapas do desenvolvimento de um produto biológico.

No estudo de Nelson e colaboradores, publicado em 2010, de 131 mAbs humanos que entraram em estudos clínicos de 1997 a 2008; 59 eram destinados ao tratamento do câncer. A distribuição destes entre as diferentes fases de desenvolvimento clínico foram: fase I e II - 46, fase III - 5, e 1 em revisão regulatória. Como a informação de desfecho dos respectivos desenvolvimentos só foram acessíveis em apenas 13 mAbs, sendo 2 aprovados e 11 suspensos ou cancelados, a taxa de sucesso de aprovação (considerando FDA e EMA), baseado nos dados coletados até o momento do estudo, foi de 15% (Nelson et al, 2010).

O desenvolvimento de um medicamento é um processo longo e complexo, o que se intensifica no caso dos obtidos por rota biotecnológica. Na experiência internacional, o processo é muitas vezes conduzido pelas grandes empresas farmacêuticas em parceria com diversos prestadores de serviços tecnológicos especializados, constituindo um mercado com características, atores e dinâmica próprios (Pimentel et al, 2013).

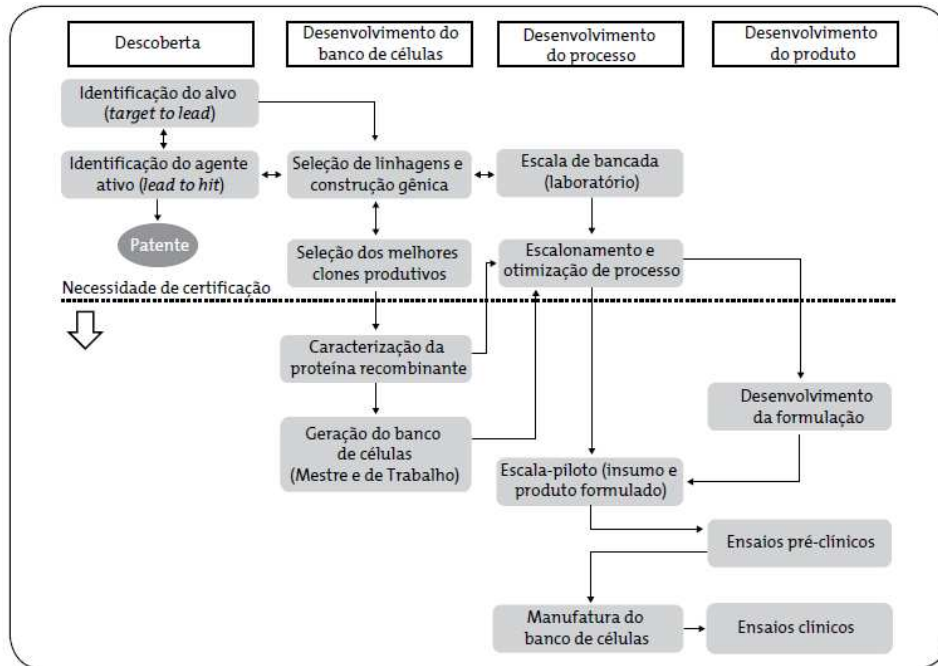


Figura 3.6 - Fluxo das etapas de desenvolvimento de um produto biológico.

Fonte: Pimentel, 2013.

No caso específico dos mAbs, a sua versatilidade na terapia do câncer, aliado com a complexidade molecular destes, quando comparados com os medicamentos sintéticos, demonstram seu grande potencial terapêutico para o câncer e outras doenças. Por isso, os anticorpos monoclonais terapêuticos estão entre as classes de biofármacos que mais crescem, tanto do ponto de vista de desenvolvimento, como do ponto de vista de mercado, como será discutido nos próximos capítulos.

4. BIOFÁRMACOS

O grande potencial terapêutico advindo dos produtos biotecnológicos trouxe consigo o envolvimento de grandes atores no cenário das indústrias farmacêuticas. Esta prioridade de investimento deve-se não somente ao potencial tecnológico e terapêutico deste tipo de produto, mas particularmente ao seu elevado valor agregado e retorno financeiro, já que tratam-se, em geral, de produtos destinados a terapias de uso prolongado ou contínuo para doenças crônico-degenerativas, em especial nas áreas de oncologia e reumatologia (Reis et al, 2011).

A complexidade dos biofármacos, e principalmente dos mAbs, geraram novas preocupações em termos de qualidade, como as potenciais consequências do uso de células geneticamente modificadas, mas também proporcionaram a esperança de tratar com sucesso doenças que ameaçam a vida e que antes eram completamente intratáveis (WHO, 2017).

Devido a complexidade de produção dessa classe de produtos, estes demandam um rigor tecnológico e regulatório bastante grande no seu desenvolvimento, assuntos os quais são abordados nos próximos tópicos, além dos aspectos comerciais e políticos relacionados a estes.

4.1 Conceitos do panorama regulatório – biológicos de referência, biossimilares e *biobetters*.

Para análise, a regulamentação de biofármacos, conceitos e definições aqui apresentados, os quais foram utilizados no decorrer desta dissertação, considerou como referencial de agência regulatória a brasileira Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e americana FDA, pela proximidade nas relações institucionais e por ser uma das mais antigas do mundo, sendo fundada em 1905.

Segundo a Anvisa, os medicamentos biológicos são moléculas complexas de alto peso molecular obtidas a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos

biotecnológicos por meio de manipulação ou inserção de outro material genético (tecnologia do DNA recombinante) ou alteração dos genes, através de irradiação, produtos químicos ou seleção forçada. Essa definição permite um enquadramento de uma ampla variação de produtos classificados como biológicos, o que exigiu da Anvisa um estabelecimento de limites de abrangência da norma que regulamenta o registro desses medicamentos a fim de que as particularidades de cada categoria pudessem ser melhor avaliadas e especificadas na legislação (Anvisa, 2017a).

Atualmente, a principal legislação de registro para este tipo de produto é a RESOLUÇÃO - RDC Nº 55, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010, a qual dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Esta resolução não se aplica aos antibióticos e estrógenos conjugados semi-sintéticos (anovulatórios), probióticos e alérgenos, sendo estes regulamentados em norma própria. São abrangidos por esta resolução as seguintes categorias de produtos: vacinas, soros hiperimunes, hemoderivados, biomedicamentos, anticorpos monoclonais e medicamentos contendo microorganismos vivos, atenuados ou mortos (Anvisa, 2017a).

Dentre as classes de produtos biológicos adotados pela Anvisa na RDC 55, destacam-se, para termos do tema principal desta dissertação, os biomedicamentos, que podem ser classificados em dois grupos: medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal e medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos, também amplamente conhecidos como biofármacos. Pertencem a este último grupo, os anticorpos monoclonais, que é definido como imunoglobulinas derivadas de um mesmo clone de linfócito B, cuja clonagem e propagação efetuam-se em linhas de células contínuas (Anvisa, 2017a).

Pelo fato dos produtos biológicos serem produzidos em sistemas vivos, a partir de insumos variáveis, as características destes dependem de muitos fatores, inclusive da consistência do processo de produção, sendo adotado que sua replicação de forma idêntica é improvável. Desta forma, empresas que queiram registrar seus produtos bioequivalentes, segundo as principais agências regulatórias, devem desenvolver esses de forma comparativa ao produto biológico de referência, para obterem assim produtos bioequivalentes. Isso é possível apenas após o vencimento da vigência das patentes dos biológicos de referência (Interfarma, 2012; Anvisa, 2010).

Apesar da Anvisa não utilizar o termo bioequivalente, este é bastante aplicado internacionalmente, sendo conceituado como a versão “genérica” de um produto biológico de referência, também conhecido como original ou inovador. Os bioequivalentes possuem a mesma

sequência de aminoácidos dos seus produtos biológicos de referência, porém considera-se que são produzidos a partir de diferentes clones e processos de manufatura. No caso dos mAbs, como consequência, os biossimilares podem incluir diferenças possíveis no perfil de glicosilação e outras pequenas variações como variantes de cargas por exemplo, que podem afetar a qualidade, eficácia e segurança destes produtos (Beck, 2011).

A agência regulatória americana, FDA, define biossimilares como um tipo de produto biológico que é licenciado por uma agência regulatória, por apresentar similaridade com o produto de referência e não demonstrar diferenças clínicas significativas. São aceitáveis pequenas diferenças nos componentes inativos (excipientes), mas não deve haver diferenças clinicamente significativas entre o produto biossimilar e o produto de referência que foi comparado em termos de segurança, pureza e eficácia (FDA, 2017).

A biossimilaridade é uma propriedade de um produto em relação a outro, considerado como referência, sendo atestada pelo chamado exercício de comparabilidade. Uma convincente demonstração de biossimilaridade transfere ao novo produto, parte da experiência e do conhecimento adquirido com o produto de referência, permitindo algum grau de redução dos requerimentos para aprovação. Este processo é possibilitado pela Anvisa, através do registro de produtos biológicos pela via de desenvolvimento por comparabilidade, de acordo com a RDC 55/2010, na qual deve ser utilizado o exercício de comparabilidade em termos de qualidade, eficácia e segurança, entre o produto desenvolvido para ser comparável e o produto biológico comparador. Não obstante, caso a empresa queira pleitear o registro de seu produto biológico, sem realizar o exercício de comparabilidade, pode-se optar pela via do desenvolvimento individual, na qual é necessária a apresentação de dados totais sobre o desenvolvimento, produção, controle de qualidade e dados não-clínicos e clínicos para demonstração da qualidade, eficácia e segurança do produto, de acordo com o estabelecido nesta Resolução (Interfarma, 2012; Anvisa, 2010).

A extrapolação de dados clínicos de um biossimilar para suportar o registro adicional de uma ou mais indicações terapêuticas já aprovadas para o produto biológico de referência é um assunto bastante discutido atualmente pelas agências regulatórias, indústrias farmacêuticas, além das sociedades civis organizadas tanto de médicos quanto de pacientes. A agência FDA considera esta prática possível, entretanto a justificativa científica a ser apresentada pelo requisitante do registro para cada indicação terapêutica pretendida deve levar em consideração os seguintes aspectos: mecanismo de ação para cada indicação terapêutica; a farmacocinética e a biodisponibilidade do produto em diferentes populações de pacientes (os dados relevantes de

farmacodinâmica também podem fornecer informações importantes sobre o mecanismo de ação); diferenças nas toxicidades esperadas para as diferentes indicações terapêuticas e populações de pacientes (incluindo se as toxicidades esperadas estão relacionadas com a atividade farmacológica do produto ou com atividades inespecíficas); e qualquer outro fator que possa afetar a segurança ou a eficácia do produto em cada indicação terapêutica e população de pacientes para a qual o registro é solicitado (FDA, 2016a).

Um exemplo prático desta tratativa ocorreu com o biossimilar Zarxio (filgrastim), da empresa Sandoz, o qual foi aprovado pela FDA para as mesmas indicações do biológico de referência, Neupogen da Amgen Inc., podendo ser prescrito para as mesmas cinco diferentes indicações terapêuticas desenvolvidas pela Amgen (FDA, 2016b).

Em relação a este tema, a Anvisa considera que somente poderão requisitar extrapolação de dados de segurança e eficácia para outras indicações terapêuticas, produtos biológicos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade, após demonstrada a segurança e eficácia entre os produtos comparados. Ainda afirma, na RDC 55 de 2010, que as orientações para fins de extrapolação de dados clínicos serão estabelecidas por meio de guias específicos. Entretanto, na mesma resolução define alguns direcionamentos, como:

- O modelo do teste clínico utilizado para a comprovação da segurança e eficácia deve ser capaz de detectar diferenças potenciais, se existentes, entre os produtos;
- O mecanismo de ação e receptores envolvidos para as diferentes indicações pretendidas devem ser os mesmos; e
- A segurança e imunogenicidade do produto biológico devem estar suficientemente caracterizadas (Anvisa, 2010).

Baseado na sequência de aminoácidos de um produto biológico de referência, podem ainda ser originados uma nova classe de produtos que são os chamados *biobetters*. Estes são conhecidos como versões melhoradas dos produtos biológicos de referência, os quais ao serem submetidos à alterações, possibilitam agregar melhores propriedades clínicas. As vantagens de uma versão *biobetters* podem ser: uma meia-vida mais longa no organismo; menor probabilidade de agregação proteica; maior eficácia e pureza ou menor ocorrência de efeitos colaterais, entre outras. Esta classe de produto é considerada de menor risco no que diz respeito ao processo de desenvolvimento, quando comparado com um produto biológico novo, pois já apresenta um acúmulo de desenvolvimento tecnológico para mesmo (Sandeep et al, 2016).

Os mAbs classificados como *biobetters* são anticorpos direcionados ao mesmo epítopo validado que o respectivo mAb comercializado como de referência, mas que foi desenhado para melhorar suas propriedades. Exemplos são: otimização dos perfis de glicosilação para aumentar a função efetora do mAb, como também engenharia genética na porção Fc para aumentar o seu tempo de meia vida no organismo (Beck, 2011).

4.2 Mercado de biofármacos.

De acordo com monitoramento do cenário biofarmacêutico, conduzido de quatro em quatro anos por Gary Walsh, desde a primeira aprovação de um biofármaco no ano de 1982 (medicamento Humulin, insulina humana recombinante, da empresa Eli Lilly), um total de 246 produtos biológicos obtidos por meio de processos biotecnológicos foram licenciados na União Europeia e Estados Unidos até Julho/2014. Destes 246 biofármacos, compreendem 166 princípios ativos distintos, sendo que ao longo do tempo 34 produtos foram retirados do mercado (Walsh, 2014).

Segundo o relatório de 2016 da EvaluatePharma[®], empresa de inteligência competitiva do ramo farmacêutico, a tendência é de crescimento da biotecnologia em termos de vendas globais no que diz respeito aos medicamentos sob prescrição médica, quando comparados com tecnologias convencionais. A expectativa é que o crescimento deste mercado de biológicos seja contínuo e sustentável pelos próximos anos, à medida que novos produtos biológicos entram na lista de *blockbusters* (produtos que atingem a marca de um bilhão de dolares como retorno financeiro) do mercado farmacêutico. De acordo com a última previsão da EvaluatePharma[®], em 2022 50% do valor arrecadado dos 100 produtos mais valiosos serão provenientes de produtos biológicos, uma vez que a maioria dos farmoquímicos estabelecidos estão com suas patentes expiradas e novos avanços no cenário dos produtos biotecnológicos receberam aprovação (EvaluatePharma, 2016).

Em termos do número de prescrições de produtos classificados como biotecnológicos e convencionais, o Gráfico 4.1 apresenta um crescimento de 12 pontos percentuais, de 17 para 29%, no período de 2008 a 2022, das prescrições de produtos biotecnológicos, em detrimento daqueles classificados como convencionais ou não classificados, de acordo com a metodologia aplicada pela EvaluatePharma (EvaluatePharma, 2016).

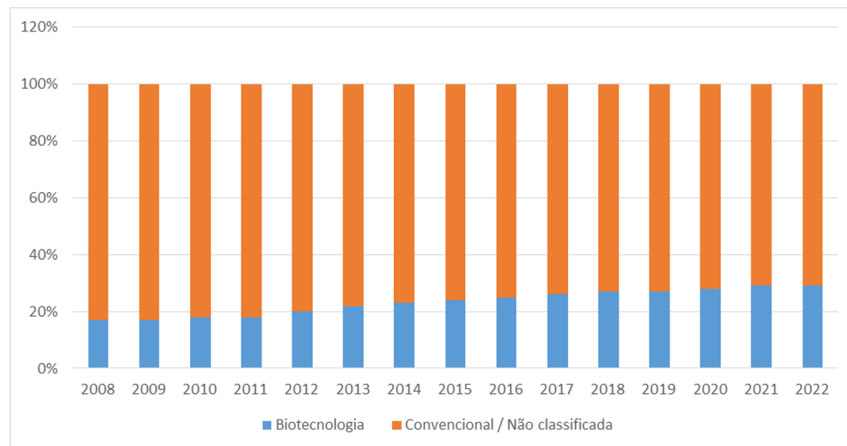


Gráfico 4.1 – Prescrições globais de medicamentos e vendas de produtos isentos de prescrição médica por tipo de tecnologia, em porcentagem (2008 - 2022).

Fonte: EvaluatePharma, 2016 (adaptado).

O mercado oncológico é apontado como o maior dentro do segmento farmacêutico, em termos de arrecadação pelas empresas, gerando em 2015 vendas globais de 83,2 bilhões de dólares, e com expectativas de crescimento anual em 12,5 %, alcançando em 2022 a marca dos 190 bilhões. As 10 empresas que mais contribuem para este segmento são apresentadas na Tabela 4.1 (EvaluatePharma, 2016).

Tabela 4.1 – Previsão de vendas globais de medicamentos oncológicos em 2022 – Empresas que mais contribuem para o segmento.

Posição (10 mais)	Companhia	2015 (bilhões de dólares)	2022 (bilhões de dólares)
1.	Roche	25,707	32,206
2.	Celgene	8,597	18,680
3.	Bristol-Myers Squibb	4,499	16,397
4.	Johnson & Johnson	4,068	11,918
5.	Novartis	10,357	11,889
6.	Pfizer	3,392	9,723
7.	AstraZeneca	2,825	8,807
8.	AbbVie	1,485	8,406
9.	Merck & Co	0,920	6,195
10.	Eli Lilly	2,989	5,806
Top 10		64,839	130,026
Outras		18,342	59,959
TOTAL		83,181	189,985

Fonte: EvaluatePharma, 2016 (adaptado).

De acordo com estas previsões, a Roche continuará como a companhia líder do mercado, sendo principalmente esperado que a sua posição se consolide com o lançamento das novas terapias de base biotecnológica: Tecentriq® – atezolizumabe (anti-PD-L1); e Ocrevus® – ocrelizumabe (anti-CD20); mas também emicizumabe (anti- fatores IXa e X) e lampalizumab (anti-fator D). Por enquanto, destes apenas o atezolizumabe tem indicação terapêutica oncológica, embora seja possível que o ocrelizumabe futuramente seja aprovado para câncer. Acredita-se que a Bristol Myers Squibb suba nessa lista, entre 2015 e 2022, principalmente pelo potencial de comercialização do medicamento Opdivo® - nivolumabe (anti-PD-1), mAb com indicações oncológicas (EvaluatePharma, 2016).

No período de janeiro/2010 a julho/2014, 54 produtos biológicos foram aprovados na União Europeia e Estados Unidos, sendo destes 17 mAbs. Em termos de indicações, novas aprovações seguem relativamente linhas previsíveis, com câncer representando a indicação mais comum dentre os biofármacos aprovados neste período, sendo 9 o número total de biofármacos licenciados. Dentre os 54 produtos biológicos, seis mAbs estiveram entre os 10 biofármacos mais vendidos no mundo, em 2013, (excluindo o etanercept, proteína de fusão do receptor p75 Fc do fator de necrose tumoral humano), de acordo com a Tabela 4.2 (Walsh, 2014).

Tabela 4.2 - Os 10 produtos biofarmacêuticos mais vendidos no mundo em 2013.

<i>Ranking</i>	Produto	Venda (bilhões de dólar)	Ano da primeira aprovação	Companhia
1	Humira (adalimumabe; anti-TNF)	11,00	2002	AbbVie & Eisai
2	Enbrel (etanercept; anti-TNF)	8,76	1998	Amgen, Pfizer, Takeda Pharmaceuticals
3	Remicade (infliximabe; anti-TNF)	8,37	1998	Johnson& Johnson, Merck & Mitsubishi, Tanabe Pharma
4	Lantus (insulina glargine)	7,95	2000	Sanofi
5	Rituxan/MabThera (rituximab; anti CD20)	7,91	1997	Biogen-IDEC, Roche
6	Avastin (bevacizumab; anti-VEGF)	6,97	2004	Roche/Genentech
7	Herceptin (anti-HER2)	6,91	1998	Roche/Genentech
8	Neulasta (pegfilgrastim)	4,39	2002	Amgen
9	Lucentis (ranibizumab; anti-VEGF)	4,27	2006	Roche/Genentech, Novartis
10	Epogen/Procrit/Eporex/ESPO (epoetin alfa)	3,35	1989	Amgen, Johnson& Johnson, KHK

Fonte: Walsh, 2014 (adaptado).

A maioria destes anticorpos monoclonais e produtos relacionados são indicados para condições inflamatórias e/ou autoimunes, com vendas cumulativas em 2013 de 41 bilhões de dólares, sendo atribuídos somente aos produtos direcionados ao alvo fator de necrose tumoral (TNF), um faturamento de 30,5 bilhões de dólares. Em relação aos mAbs indicados para câncer, as vendas cumulativas de 2013 representaram 29% (26 bilhões de dólares) do total global do mercado oncológico (91 bilhões de dólares) (Walsh, 2014).

Reichert identificou 52 mAbs em estágio final de desenvolvimento clínico, sendo 20 com indicações para câncer e 32 com outras indicações; 9 mAbs em processo de avaliação pelas principais agências regulatórias e 7 que tiveram primeira aprovação em 2016 (Reichert, 2016).

Entre os mAbs aprovados em 2016, seis foram concedidos tanto pela agência europeia (EMA) quanto pela americana (FDA), e um pela agência japonesa (PMDA / Pharmaceuticals and Medical Devices Agency / Agência Farmacêutica e de Dispositivos Médicos). Estes incluem dois mAbs com indicações para cancer (atezolizumabe e olaratumabe – anti-PDGFR α). O atezolizumabe tem como alvo terapêutico o ligante 1 de morte celular programada (PD-L1), sendo o primeiro mAb aprovado para este alvo, enquanto que nivolumabe e pembrolizumabe foram aprovados para o receptor PD-1. O atezolizumabe foi aprovado pela FDA em março de 2016, primeiramente para carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, seguindo uma segunda aprovação em outubro, para câncer de pulmão de células não pequenas. Já o olaratumabe (Lartruvo®), que tem como alvo o receptor do fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGFR α), foi aprovado primeiramente pela FDA em outubro de 2016, para sarcoma de tecidos moles (Reichert, 2016).

Como é possível notar, os produtos mais relevantes do mercado de biofármacos, e em especial o de mAbs, tanto em relação ao avanço tecnológico e clínico, quanto ao lucro que estes proporcionam, geralmente pertencem ou são licenciados por empresas originárias de países desenvolvidos, as quais atuam em escala multinacional. Desta forma, para que o Brasil não permaneça dependente da importação destas tecnologias, é necessário buscar formas de se alavancar tanto no que diz respeito ao conhecimento especializado exigido para a área, quanto no estabelecimento de infraestrutura adequada que possibilite o desenvolvimento autóctone e produção em território nacional

4.3 Panorama político e econômico brasileiro na área dos biofármacos

O Brasil é fortemente dependente da importação de biofármacos e dado o seu alto custo, esses produtos têm ocupado, e de forma crescente, um percentual elevado nas compras do Ministério da Saúde. O déficit da balança comercial brasileira, resultado da subtração entre exportação e importação, em fármacos e medicamentos (biológicos e químicos) atingiu, em 2014, cerca de 11,5 bilhões de dólares (Gadelha, 2015).

Como tentativa de amenizar ou mesmo de mudar esse quadro, observou-se uma série de estratégias de fortalecimento da base produtiva da saúde, destacando-se a intensificação do uso do poder de compra do Estado, como definido no Decreto 7.713/2012, que estabelece margem de 25% de preferência nas compras do MS para biofármacos e biomedicamentos fabricados no país, e a transferência de tecnologia para os laboratórios nacionais, materializadas majoritariamente nas Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), entre empresas farmacêuticas (nacionais e estrangeiras) e laboratórios públicos para produção de biofármacos no Brasil. A política de PDP foi inaugurada em maio de 2008 no âmbito da Política de Desenvolvimento Produtivo e integrada às prioridades do Plano Brasil Maior em 2011 e do Plano Nacional de Saúde de 2012-2015 (Mota, 2014; Costa, 2016).

Em 2014 essa política foi revisada e reestruturada, resultando na portaria nº 2.531, de 12 de novembro de 2014, que redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e o estabelecimento das PDPs e disciplina os respectivos processos de submissão, instrução, decisão, transferência e absorção de tecnologia, aquisição de produtos estratégicos para o SUS no âmbito das PDP e o respectivo monitoramento e avaliação. Esta política tem como principais objetivos:

I - Ampliar o acesso da população a produtos estratégicos e diminuir a vulnerabilidade do SUS;

II - Reduzir as dependências produtiva e tecnológica para atender as necessidades de saúde da população brasileira a curto, médio e longo prazos, seguindo os princípios constitucionais do acesso universal e igualitário às ações e aos serviços de saúde;

III - Racionalizar o poder de compra do Estado, mediante a centralização seletiva dos gastos na área da saúde, com vistas à sustentabilidade do SUS e à ampliação da produção no País de produtos estratégicos;

IV - Proteger os interesses da Administração Pública e da sociedade ao buscar a economicidade e a vantajosidade, considerando-se preços, qualidade, tecnologia e benefícios sociais;

V - Fomentar o desenvolvimento tecnológico e o intercâmbio de conhecimentos para a inovação no âmbito das instituições públicas e das entidades privadas, contribuindo para o desenvolvimento do Complexo Econômico e Industrial da Saúde (CEIS) e para torná-las competitivas e capacitadas;

VI - Promover o desenvolvimento e a fabricação em território nacional de produtos estratégicos para o SUS;

VII - Buscar a sustentabilidade tecnológica e econômica do SUS a curto, médio e longo prazos, com promoção de condições estruturais para aumentar a capacidade produtiva e de inovação do país, contribuir para redução do déficit comercial do CEIS e garantir o acesso à saúde; e

VIII - estimular o desenvolvimento da rede de produção pública no País e do seu papel estratégico para o SUS (MS, 2014).

De 2009 a 2014, 104 propostas de projetos de PDP foram aprovadas, entre fármacos biológicos e sintéticos e mais 4 novas propostas também em 2015, totalizando 108 diferentes propostas de projetos de PDP aprovadas. Deste quantitativo, 55 projetos avançaram e encontram-se em fase II, 31 em fase III, 2 em fase IV (vacina influenza e clozapina), 5 classificadas como PDP de pesquisa, desenvolvimento e inovação, 1 projeto suspenso e 23 projetos extintos pela Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), conforme definição estabelecida pela Portaria nº 2.531, de 12 de novembro de 2014, que segue:

Fase I - proposta de projeto de PDP: fase de submissão e análise da viabilidade da proposta e, em caso de aprovação, celebração do termo de compromisso entre o Ministério da Saúde e a instituição pública;

Fase II - projeto de PDP: início da fase de implementação da proposta de projeto de PDP aprovada e do termo de compromisso;

Fase III - PDP: início da fase de execução do desenvolvimento do produto, transferência e absorção de tecnologia de forma efetiva e celebração do contrato de aquisição do produto estratégico entre o Ministério da Saúde e a instituição pública; e

Fase IV - internalização de tecnologia: fase de conclusão do desenvolvimento, transferência e absorção da tecnologia objeto da PDP em condições de produção do produto objeto de PDP no País e portabilidade tecnológica por parte da instituição pública (MS, 2014).

Dentre os 108 projetos de PDP aprovados entre 2009 e 2015, 41% (44) são referentes à biofármacos, e destes, 30% (13) são classificados como oncológicos, conforme Tabela 4.3. A

filgrastima foi classificada pelo MS como sendo um medicamento oncológico, mas para termos de apresentação neste trabalho, esta foi excluída da Tabela 4.3, uma vez que sua indicação para câncer é secundária (MS, 2016; Granulokine, 2016).

Tabela 4.3 - Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) de mAbs com classificação terapêutica oncológica, segundo Portaria nº 2.531/2014.

Ano de aprovação	Produto	Instituição Pública	Entidade Privada	Fase do processo de estabelecimento da PDP (Portaria nº 2.531/2014)
2013	Bevacizumabe	Bio-Manguinhos	Orygen	Fase II
2013	Bevacizumabe	Butantan	Libbs/Mabxience	Fase II
2013	Bevacizumabe	Instituto Vital Brasil (IVB)	Bionovis/Merck Serono	Fase II
2013	Bevacizumabe	Teepar	Biocad	Fase II
2013	Cetuximabe	Butantan	Libbs/Mabxience	Projeto Extinto
2013	Cetuximabe	IVB, Bio-manguinhos	Bionovis/Merck Serono	Projeto Extinto
2013	Trastuzumabe	Bahiafarma	Libbs/Mabxience	Fase II
2013	Trastuzumabe	Bio-Manguinhos	Orygen	Fase II
2013	Trastuzumabe	IVB	Bionovis/ Merck Serono	Fase II
2015	Rituximabe	Bahiafarma	Orygen/Pfizer	Fase I
2013	Rituximabe	Butantan	Libbs/Mabxience	Fase II
2012	Rituximabe	Bio-Manguinhos	Bionovis/Merck Serono	Fase II

Fonte: SCTIE/MS (adaptado). Atualizado em 15/04/2017.

Recentemente, foi publicada uma portaria (n 542, de 17 de fevereiro de 2017), a qual redefine a redistribuição dos projetos de PDP para a produção dos mAbs e etanercept. Desta forma, os mAbs oncológicos citados na Tabela 4.3, deverão, de acordo com esta portaria, ser redistribuídos entre as instituições públicas e privadas, conforme Tabela 4.4, em prazo estabelecido pela própria portaria. Importante observar que entre as PDPs de mAbs, apenas infliximabe e adalimumabe não são para o tratamento de câncer, enquanto que rituximabe (anti-CD20), bevacizumabe (anti-VEGF) e trastuzumabe (anti-HER2) possuem entre suas principais indicações terapêuticas, cânceres como linfoma não-hodgkin, pulmão e mama, respectivamente (MS, 2017b).

Tabela 4.4 – Redistribuição dos projetos de PDP relacionados com mAbs, entre os laboratórios públicos e privados – Portaria n 542/2017.

Produtos	Laboratórios Farmacêuticos							
	Públicos			Privados				
	Tecpar	Bio-Manguinhos	Butantan	Cristália	Libbs	Orygen	Bionovis	Biocad
Adalimumabe	30%	40%	10%	0%	10%	30%	40%	0%
Bevacizumabe	50%	25%	25%	0%	25%	25%	25%	25%
Infliximabe	50%	50%	0%	0%	0%	50%	50%	0%
Rituximabe	20%	50%	30%	0%	30%	20%	50%	0%
Trastuzumabe	40%	40%	20%	40%	20%	0%	40%	0%

Fonte: Portaria n 542/2017, 2017 (adaptado).

Importante destacar que atualmente nenhum mAb oncológico avançou para a fase III de PDP, estando todos estes em processo inicial de implementação dos projetos (fase I ou II), e configuram-se na sua totalidade como projetos de transferência de tecnologia (MS, 2017b).

Neste contexto, de arranjos empresariais múltiplos e cada dia mais complexo e cercado de informações e avanços tecnológicos, no cenário biofarmacêutico torna-se fundamental a busca por meios não tradicionais para identificação e extração da informação principal, subsidiando desta forma análises estratégicas pelos tomadores de decisão (Magalhães et al, 2014). Neste sentido, o uso de ferramentas de Prospecção Tecnológica pode auxiliar no desenvolvimento das estratégias das indústrias de biotecnologia, assunto abordado no próximo Capítulo.

5. PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA COMO VANTAGEM COMPETITIVA

A inteligência competitiva é um processo sistemático de agregação de valor, que converte dados em informação e, na sequência, informação em conhecimento estratégico para apoiar a tomada de decisão organizacional. As mudanças radicais que ocorreram no mundo do trabalho, desde o final do século XIX até o final do século XX, fizeram com que, de uma sociedade artesanal, evoluíssemos rapidamente para uma sociedade industrial, e daí, cada vez mais, para uma sociedade do conhecimento. O final do século XX e início do século XXI caracteriza-se por uma produção baseada, cada vez mais, em uma administração cognitiva, ênfase no pensar e aprender, aquisição do conhecimento, gestão de sistemas de informação e de conhecimento, comunicações intensamente melhoradas, e rápido desenvolvimento em tecnologia da informação (Santos, 2017)

Uma economia baseada no conhecimento torna-se cada dia mais relevante, e as empresas estão dando conta de que as informações relevantes e oportunas sobre os concorrentes, fornecedores e clientes são necessárias para a tomada de decisão estratégica no mercado em que atuam. Atualmente, elas já sabem que, apenas, um planejamento estratégico anual, não é mais suficiente para definir as ações a serem realizadas. Os mercados estão se adequando à globalização da economia, e as tecnologias da informação estão reduzindo o tempo disponível para uma efetiva tomada de decisão organizacional. Assim, devido à grande velocidade das mudanças desta nova economia, a avaliação de negócios e de estratégias precisam ser um processo contínuo (Santos, 2017).

A prospecção, como método de inteligência competitiva, permite obter dados para tomada de decisão, verificar a relevância da pesquisa e direcioná-la, fundamentar investimentos e perceber lacunas de mercado. Uma empresa de pesquisa e desenvolvimento precisa prospectar para obter base de dados para novos investimentos (Dias, 2015).

Os processos sistemáticos de analisar as tecnologias emergentes, as rotas de desenvolvimento e seus impactos no futuro encontram-se inseridos no conceito de *Technology*

Futures Analysis (TFA – Tecnologias de análise do futuro), que faz a integração dos conceitos de *Technology Foresight*, *Technology Forecast* e *Assesment studies* e incorpora uma grande variedade de métodos de prospecção tecnológica. Atualmente, muitas são as formas de analisar o futuro, sendo as mais conhecidas: *Forecast*, *Foresight* e *Assessment* (Oliveira e Quental, 2012).

Forecast trabalha informações de evolução histórica, modelos matemáticos e projeção de situações futuras. Possui uma conotação próxima à predição, ou seja, relacionada à construção de modelos para definir as relações causais dos desenvolvimentos científicos e tecnológicos e esboçar cenários probabilísticos do futuro, conferindo à técnica um caráter determinista (Salles-Filho et al, 2010; Oliveira e Quental, 2012).

Foresight funciona como um processo utilizado para compreender as forças que moldam o futuro de longo prazo e que deve subsidiar a formulação de políticas e a tomada de decisões, visão esta que vincula estreitamente a atividade prospectiva ao planejamento. Já os estudos de *assessment* consistem no acompanhamento da evolução e identificação de sinais de mudanças, realizados de forma mais ou menos sistemática e contínua (Oliveira e Quental, 2012).

Os processos de prospecção tecnológica se dão a partir do acompanhamento do surgimento e estabelecimento de tecnologias e os movimentos que podem levar a mudanças nas suas trajetórias, em tempo de se preparar estruturalmente, como também capacitar a mão de obra de uma determinada empresa que se insere em um ambiente competitivo. Os estudos prospectivos buscam agregar valor às informações do presente, transformando-as em conhecimento de modo a subsidiar a construção de estratégias e identificação de rumos e oportunidades futuras para subsidiar a tomada de decisão (Kupfer e Tigre, 2004; Santos, 2004).

Os vários métodos, técnicas e ferramentas que dão suporte à prospecção tecnológica, inserem-se em um contexto cada dia mais cercado de informações, agregando à este grande importância, pois permitem facilitar a visualização de informações importantes dentro deste ambiente. Como exemplo é possível dizer que cerca de um milhão de artigos são publicados e indexados anualmente, apenas na área de saúde e medicina. Levar esse conhecimento aos profissionais e gestores que atuam nessas áreas é um grande desafio no processo de translação do conhecimento, bem como o uso efetivo das tecnologias de informação e comunicação, tornando fator essencial para o alcance dos objetivos desse processo (Magalhães et al, 2014).

Análises de *big data* (grande quantidade de dados), bibliometria, cientometria, mineração de dados e análise semântica, são alguns dos termos usados com frequência para apontar diferentes formas de tratamento de grandes quantidades de dados e informações, a fim de reduzir esforços

para obter informações úteis. Estes métodos ajudam a detectar as principais tendências e padrões de atividades, como também sinalizar desenvolvimentos que são importantes para pensar sobre perspectivas futuras em relação à um determinado segmento. Definições para alguns destes termos são dadas na Tabela 5.1, a qual destacam as distinções e sobreposições entre eles. Como campo em rápida evolução, estas terminologias ainda estão sendo extensivamente discutidas na literatura (Miles et al, 2016).

Tabela 5.1 – Definição dos diferentes termos de análises de dados.

Tipo de análise de dados	Descrição
Análise de <i>big data</i>	Desenvolver e investigar novos métodos e algoritmos capazes de detectar padrões úteis ou correlações presentes em grandes montantes de dados.
Bibliometria	Aplicação de análises quantitativas para medir publicações e produção científica. Comumente usados indistintamente com métodos de cientometria.
Cientometria	Análise matemática e estatística da ciência, tecnologia e inovação, com o objetivo de compreender citações científicas, mapear campos científicos, gerando redes e medindo o impacto de autores, artigos, periódicos e instituições. Estas análises possibilitam a geração de indicadores para gestão e política.
Mineração de dados	Processo computacional que possibilita descoberta de padrões em grandes conjuntos de dados, envolvendo métodos na interseção de inteligência artificial, aprendizagem de máquina (" <i>learning machine</i> "), estatística e sistemas de bases de dados.
Mineração de texto	Análise sistemática de conteúdo em textos de linguagem natural para determinar o objetivo ou o significado da comunicação.
Mineração tecnológica	Mineração de tecnologia refere-se à mineração de texto de informações sobre ciência, tecnologia e inovação. Permite a exploração de bases de dados com conteúdos textuais para a obtenção de conhecimentos e tecnologias emergentes
Análise semântica	Processo de relacionar estruturas sintáticas, a partir dos níveis de frases, expressões, cláusulas e parágrafos até a escrita como um todo, e seus significados independentes da linguagem. Um conceito associado "análise semântica latente" é definida como uma teoria e método para extrair e representar o significado contextual das palavras por meio de cálculos estatísticos aplicados a um grande conjunto de texto.

Fonte: Miles et al, 2016 (adaptado).

O grande número de produtos farmacêuticos que se encontram no mercado, e principalmente aqueles que estão em desenvolvimento, podem ser considerados importante base

de dados para análises tecnológicas prospectivas de uma determinada doença ou grupo de doenças, como é o caso do câncer. Os exercícios de busca e compreensão deste universo de produtos, da maturidade tecnológica e análises das probabilidades de sucesso no avançar das fases de desenvolvimento dos mesmos são informações valiosas que podem servir de insumo para a tomada de decisão no que diz respeito aos investimentos de empresas que atuam neste segmento.

Acompanhar estes processos e tentar antecipar o que vai acontecer é extremamente difícil e requer uma estrutura de prospecção bastante robusta. Assim, é comum que um estudo prospectivo aplique vários métodos de forma complementar, onde um apóie o outro, sobretudo, para minimizar as suas deficiências (Unicamp, 2011).

5.1 Principais ferramentas e métodos utilizados em Prospecção Tecnológica

O final do século XX presenciou o advento de muitos novos métodos de prospecção e novas combinações entre eles. Muitas das experiências em organizar experimentos, aplicando várias iniciativas de prospecção relacionadas a tendências futuras na ciência, tecnologia e sociedade foram avaliadas de forma positiva (INT, 2003).

Inúmeros modelos têm sido propostos para classificar os métodos de prospecção tecnológica. Todos contêm ambiguidades, nenhum é inteiramente satisfatório. Uma das classificações é de métodos exploratórios ou normativos, ou seja, estendem-se tendências presentes para o futuro ou se desenha o futuro desejado para determinar os desenvolvimentos necessários para atingir suas metas (Godet e Roubelat, 1996).

Martino (1983) indica que uma previsão tecnológica inclui quatro elementos: a época da previsão ou data futura quando a previsão deve ser realizada, a tecnologia que está sendo prospectada, as características ou potencialidades funcionais da tecnologia, e uma indicação sobre a probabilidade de sucesso da mesma. Entretanto, prever uma tecnologia é uma tarefa difícil e cercada de riscos, como a incerteza e a falta de confiabilidade dos dados, a complexidade de interações com o mundo real, a tentação de pensar apenas de forma otimista ou emocional, a atração fatal da ideologia, e dos riscos de forçar fatos um tanto flexíveis em um padrão preconcebido. Para contrabalancear a ambiguidade e a incerteza inerentes à prospecção, uma variedade de métodos foram desenvolvidos ao longo do tempo, com o intuito de diminuir estes possíveis vieses, de acordo com o objeto a ser analisado. Por exemplo, quando uma tecnologia sai de seu estágio inicial de

desenvolvimento em laboratório para ampla aceitação no mercado, as metodologias de prospecção que são mais apropriadas deslocam-se das técnicas qualitativas para as quantitativas (INT, 2003).

Esta última proposição de Martino poderia ser entendida no contexto do desenvolvimento de produtos farmacêuticos, fazendo-se a correlação entre aceitação de mercado e fase avançada de pesquisa clínica, pois uma vez que esta caracteriza-se como estágio mais avançado de desenvolvimento e envolvendo investimentos de grande monta, carregam uma menor incerteza de sucesso, sendo então as metodologias quantitativas as mais adequadas para a prospecção deste cenário.

A diferença entre métodos quantitativos e qualitativos é comumente aplicado em pesquisas sociais. Em prospecção, os modelos geralmente referem-se ao uso de mais ou menos narrativas e textos discursivos, sendo esta última abordagem mais adequada para análise de tendências e dados similares. De maneira a cobrir modelos intermediários, também adota-se a categoria semi-quantitativa, as quais compreendem técnicas que usam mais ou menos princípios estatísticos e probabilísticos, como forma de manipular julgamentos ou conhecimentos tácitos. Em qualquer caso, a disponibilidade de maiores capacidades computacionais significa que existe um potencial aumentado em representar material qualitativo em termos numéricos e processamento disto usando ferramentas estatísticas. Análises quantitativas tendem a seguir um procedimento específico e bastante meticuloso, e por esta razão são métodos muito mais fáceis de serem replicados quando comparados com os qualitativos, os quais são requeridos mais conhecimento tácito de especialistas (Popper, 2008).

Quanto às estratégias de execução, de modo geral, consideram-se dois grandes pontos de partida simultaneamente, uma vez que são essencialmente complementares (Santos, 2004):

Evolução tecnológica: busca-se, a partir do referencial tecnológico, estudar as características das trajetórias tecnológicas consolidadas e identificar possíveis desdobramentos e principais condicionantes, além de identificar trajetórias emergentes e/ou alternativas. Nesse caso, por meio da gestão da informação se pode visualizar o estado da arte e as tendências de determinado setor ou tema, com o objetivo de gerar informações sobre a sua trajetória passada e sobre as perspectivas futuras, bem como emitir a percepção sobre tendências inovadoras não consensuais.

Evolução sócio institucional: busca-se examinar as maneiras pelas quais a ciência e a tecnologia se relacionam com a evolução da sociedade em distintos cenários. Para isso, avaliam-se os possíveis impactos de diferentes estratégias de Ciência e Tecnologia (C&T) no desenvolvimento, identificam-se incentivos e restrições sociais, políticas, econômicas e

institucionais para as diferentes trajetórias de C&T, além da identificação e análise da opinião pública e seu conjunto de valores.

Atualmente, considera-se que o emprego sistemático de procedimentos participativos é variável-chave dos processos de prospecção e tem evidente impacto na condução metodológica. Além de ser uma opção de encaminhamento que privilegia valores democráticos e confere legitimidade aos resultados, a ênfase na participação se justifica por constituir, ela própria, um elemento estruturante de arranjos coletivos que podem colaborar efetivamente na implementação dos resultados e reforçar as trajetórias tecnológicas no sentido das prioridades identificadas (Santos, 2004).

As metodologias e as técnicas preferencialmente adotadas para prospecção contemplam: a convergência de esforços para gerar orientações e recomendações, através dos vários métodos, já citados, de tratamento de dados; um processo interativo de comunicação e articulação de atores para maximizar a disseminação de informações estratégicas; a promoção da criatividade e da busca permanente de novas oportunidades (Santos, 2004).

O Grupo de Estudos sobre Organização da Pesquisa e da Inovação, GEOPI, do Departamento de Política Científica e Tecnológica da Universidade Estadual de Campinas (DPCT/Unicamp), em um trabalho em conjunto com o Instituto Oswaldo Cruz da Fundação Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz), apresentou uma metodologia, conforme representado pela Figura 5.1, que auxilia a seleção do método mais adequado de prospecção tecnológica, de acordo com dois critérios:

- O nível de focalização (definição) do objeto que está sendo prospectado, ou seja, quanto maior for a padronização e conhecimento das características dos dados, maior será a definição deste; e
- A disponibilidade de dados para estudar o futuro desse objeto.

De forma geral, é possível dizer que quanto maior for a definição do objeto e quantidade dos dados disponíveis para análise, menor será a dependência de opiniões de especialistas, o que no quadrante 4 da Figura 5.1 é representado pelo *data mining* (mineração de dados). Em contrapartida, a medida que os dados são mais escassos e menos definidos, aumenta-se a necessidade do envolvimento de especialistas na análise dos mesmos, de maneira a evitar vieses, sendo representados no esquema pelos métodos Delphi e Cenários. Delphi se utiliza do julgamento intuitivo, com base nas opiniões de especialistas, que são refinadas em um processo interativo e repetido algumas vezes até se alcançar o consenso interdisciplinar, enquanto os métodos de

Cenários buscam alcançar uma descrição consistente de uma visão que leve em conta o contexto histórico e os recursos mobilizáveis pela coletividade, estes geralmente são realizados em grupos dinâmicos, enquanto que o método Delphi, apesar de ter opiniões de um coletivo não são realizados em grupo, mas sim, separadamente, por ferramentas de entrevistas individuais (Santos et al, 2004; Unicamp, 2011).

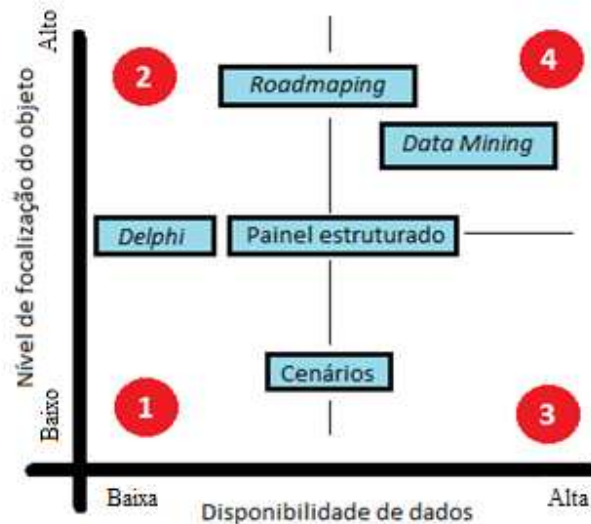


Figura 5.1 – Métodos mais adequados segundo o foco do objeto, mais ou menos bem definido, e a maior ou menor disponibilidade de dados.

Fonte: Unicamp, 2011 (adaptado).

O método de *Roadmapping* é uma técnica adotada no processo de planejamento estratégico visando identificar, selecionar e desenvolver tecnologias alternativas para satisfazer a um conjunto de necessidades de um produto. Este consiste na elaboração de um mapa, que apresenta um cenário futuro e desejável e os caminhos necessários ao alcance deste. Geralmente é construído com a participação de especialistas e devem ter uma estrutura que contemple: necessidades, requisitos críticos, metas, áreas tecnológicas e alternativas recomendadas. Conforme é possível notar na Figura 5.1, o *Roadmapping* necessita de um alto nível de focalização do objeto, ou seja, os dados devem ser bem definidos, enquanto que a disponibilidade de dados pode variar (Santos et al, 2004; Unicamp, 2011).

Painéis estruturados ou Painéis de especialistas constituem uma forma interessante de obter percepções de especialistas e é crescentemente utilizado na prospecção de caráter nacional. Os painéis têm a vantagem de permitir uma grande interação entre os participantes e de garantir uma

representatividade mais equilibrada de todos os seguimentos interessados: empresas, academia, terceiro setor e governo. Conforme representado na Figura 5.1 estes métodos não são condicionados à disponibilidade de muitos dados e nem da focalização dos objetos a serem estudados (Santos et al, 2004; Unicamp, 2011).

Ressaltando a dificuldade de se categorizar os métodos e técnicas usados na prospecção e a variedade de propostas apresentadas pelos diferentes especialistas da área, o trabalho realizado pelo Instituto Nacional de Tecnologia e Turbulência Consultoria Técnica Ltda., Projeto CETEPETRO, adotou uma combinação da proposta de Porter e colaboradores (1991) e de Skumanich e Silbermagel (1997), introduzindo algumas outras propostas desenvolvidas no projeto, dividindo os métodos de prospecção em 6 famílias: *Monitoramento & sistemas de inteligência* (1) constituem a fonte básica de informação relevante, portanto, são quase sempre utilizados; *opinião de especialistas* (2); *análise de tendências* (3), e *modelos computacionais e ferramentas analíticas* (4) dependem da existência de especialistas, boas séries de dados, boas estruturas e compreensão da modelagem e da tecnologia da informação. *Cenários* (5) são uma excelente opção quando faltam outras técnicas e, mesmo quando outras técnicas são usadas, constituem uma forma de integração com outras informações úteis e excelentes veículos para comunicar os resultados aos usuários em geral. A *criatividade* (6) deve estar presente nos estudos do futuro, pois busca eliminar as visões preconcebidas dos problemas ou situações e encoraja um novo padrão de percepção (INT, 2003).

Essas seis categorias de métodos têm algumas características em comum (INT, 2003):

- Monitoramento & sistemas de inteligência e análise de tendências enfatizam o grau de dependência da avaliação das condições futuras baseadas nas condições presentes.
- Opinião de especialistas, criatividade e cenários enfatizam a participação humana no processo.
- Modelos computacionais e ferramentas analíticas enfatizam o uso da tecnologia da informação.

Alguns métodos baseados fortemente na tecnologia da informação tiveram seus conceitos estabelecidos há muito tempo, como os métodos citados anteriormente, bibliometria e cientometria, ferramentas utilizadas tradicionalmente pela ciência da informação para medir a produtividade científica e identificar redes de cooperação na ciência e tecnologia, respectivamente. Hoje, ambos os princípios são usados na prospecção tecnológica, aliados a sistemas computacionais de mineração de dados e textos, que permitem garimpar a informação estratégica em milhares ou milhões de dados, identificando tendências tecnológicas, redes, atores, estágio de evolução da

tecnologia, entre outros, através do uso de tecnologias de reconhecimento de padrões, assim como técnicas estatísticas e matemáticas (INT, 2003; Gartner, 2016).

O processo de mineração de dados, considerado de maior interesse para o presente trabalho, consiste em três estágios básicos: exploração, construção do modelo ou definição do padrão, e validação/verificação. Idealmente, se a natureza dos dados disponíveis permite, é repetido iterativamente até que um modelo “robusto” seja identificado (Santos, 2004).

O conceito de mineração de dados torna-se, a cada dia, mais popular como uma ferramenta de gestão da informação e de negócios, da qual se espera perceber estruturas do conhecimento que possam orientar decisões em condições de certeza limitada. Esses estudos têm atraído grande interesse devido às possibilidades de resolução de parte dos problemas trazidos pelo “excesso de informação”, buscando localizar o conhecimento útil e utilizável a partir de grandes quantidades de dados (Santos, 2004).

A mineração tecnológica é um tipo de mineração de dados, porém esta exige uma confiança no conhecimento específico das áreas científicas e tecnológicas que se queiram pesquisar, sendo aplicadas, geralmente, ferramentas de mineração de texto à informação de ciência e tecnologia, para que assim seja possível a identificação da prática tecnológica de um determinado segmento. Alguns de seus usos incluem monitoramento de tecnologias, inteligência competitiva técnica e formulação de políticas de desenvolvimento tecnológico (Trumbach e Payne, 2007).

A maturidade dos algoritmos e o desenvolvimento de ferramentas comerciais possibilitaram a infraestrutura necessária para a aplicação dessa tecnologia. Por outro lado, está claro que a mineração de dados feita aleatoriamente pode ser uma prática perigosa, portanto, é necessário desenvolver metodologias para descobrir o conhecimento útil. Ferramentas de mineração de dados podem ser instrumentos poderosos na tomada de decisão, gestão das relações com os clientes, *marketing database*, controle de qualidade e muitas outras aplicações relacionadas à informação. Alguns exemplos de descobertas que podem ser feitas, através deste método, são (Santos, 2004):

- Quem compra que produtos? Que produtos constituem vendas casadas?
- Quais situações podem causar atrasos ou problemas de qualidade?
- Qual o estágio de uma determinada tecnologia? Quais as instituições-líderes em determinado campo do conhecimento? Que inovações estão surgindo?

Este último grupo de indagações, relacionadas à ciência e tecnologia, está intimamente ligado com os propósitos e expectativas deste trabalho, que pretende analisar um número relevante de

informações sobre produtos biofarmacêuticos em desenvolvimento, de forma a avaliar as tendências tecnológicas na área de interesse.

O presente trabalho, dentro das classificações e conceitos aqui adotados, utiliza como técnica de prospecção tecnológica dentro do universo de mAbs terapêuticos para o câncer, a mineração tecnológica, conforme apresentado por Miles e colaboradores em 2016, a qual permite a exploração de bases de dados com conteúdos textuais para a obtenção de conhecimentos e identificação de tecnologias emergentes, atingindo-se assim o objetivo de análise de tendências deste segmento particular.

6 OBJETIVOS

6.1 Objetivo geral

Utilizar mineração tecnológica na análise exploratória de tendências para o desenvolvimento de anticorpos monoclonais para o tratamento de câncer, através de análise de base de dados comercial, com ênfase em produtos sob investigação.

6.2 Objetivos específicos

- Selecionar a base de dados mais adequada para esse estudo;
- Avaliar o panorama atual dos anticorpos monoclonais (biológicos de referência e biossimilares) no contexto da oncologia;
- Apresentar as principais indicações clínicas oncológicas, para as quais estão sendo desenvolvidos os anticorpos monoclonais.
- Identificar as plataformas tecnológicas proprietárias que estão sendo mais utilizadas para estes biofármacos e suas respectivas fases de desenvolvimento.
- Apresentar a ocorrência dos desenvolvimentos de mAbs, no que diz respeito aos alvos terapêuticos, comparativamente entre biológicos de referência e produtos sob investigação.
- Identificar os principais atores envolvidos no desenvolvimento dos anticorpos monoclonais terapêuticos para o câncer.

7 METODOLOGIA

A metodologia proposta para esta dissertação baseia-se na análise de um determinado banco de dados relativo ao desenvolvimento de produtos biofarmacêuticos, com foco nos anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer, com vistas à identificação e avaliação das principais tendências tecnológicas.

Primeiramente, foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura, como forma de aquisição de conhecimento sobre os conteúdos analisados, estabelecendo-se um referencial teórico para a contextualização do tema. A partir daí pôde-se definir o universo de trabalho e escolha do objeto a ser estudado. Os assuntos pesquisados para esta revisão incluíram: epidemiologia do câncer e características das suas bases fisiológicas; principais abordagens terapêuticas no tratamento do câncer, com foco nos anticorpos monoclonais e as tecnologias aplicadas a estes; aspectos regulatórios, políticos e comerciais sobre os biofármacos, além de temas voltados para as definições, técnicas e métodos de prospecção tecnológica.

A metodologia utilizada no estudo está descrita brevemente no fluxo metodológico, conforme ilustrado na Figura 7.1.

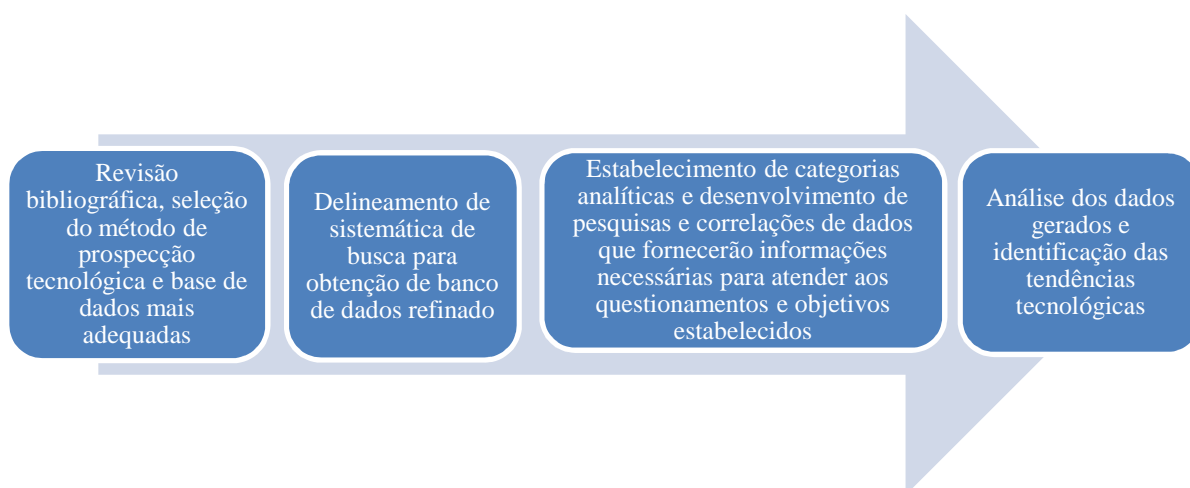


Figura 7.1 – Fluxo metodológico adotado na pesquisa.

Fonte: elaboração própria.

Em um segundo momento, foi selecionada a técnica de prospecção mais adequada para o universo de informações disponíveis nas bases de dados avaliadas e, em seguida, a escolha da base, de acordo com critérios estabelecidos. Posteriormente, foi aplicado um primeiro filtro para selecionar os produtos oncológicos, através de exportação para o programa da Microsoft Excel 10 (MS Excel). Assim, pôde ser aplicada uma sistemática de busca e estabelecida uma metodologia para alcance do universo basal de informações, denominado aqui neste trabalho como banco de dados refinado. A partir deste compilado de informações, foram estabelecidas categorias analíticas e desenvolvidas novas metodologias de busca e análises dos dados obtidos com o intuito de atingir os objetivos e questionamentos definidos nesta dissertação.

Essas etapas, conforme apresentadas na Figura 7.1 são detalhadas nas seções a seguir:

7.1 Seleção do método específico de prospecção

Os métodos de prospecção tecnológica, como já mencionados, são muitos, sendo que cada um possui uma especificidade de acordo com a situação a ser estudada. Portanto, considerando o exposto no Capítulo 5, para selecionar o método de prospecção mais adequado para esta dissertação optou-se por utilizar a abordagem do trabalho realizado entre o grupo GEOPI da UNICAMPI e o IOC/Fiocruz, o qual auxilia na escolha do método, de acordo com os critérios de nível de focalização do objeto que se está prospectando e disponibilidade de dados para estudar o futuro desse objeto. Desta forma, e de acordo com a Figura 5.1 apresentada no Capítulo 5, nota-se que o quadrante 4 corresponde ao universo de estudo de objetos bem definidos e que possuem uma alta disponibilidade de informações, sendo a técnica correspondente mais adequada a este universo a *data mining*.

Sendo assim, a grande disponibilidade de dados proporcionada pela utilização de uma plataforma de base de dados, como também a alta caracterização e definição do objeto a ser estudado nesta dissertação, anticorpos monoclonais para o tratamento de câncer, caracterizou a mineração de dados, e dentro desta a mineração tecnológica, como método mais apropriado para utilização neste trabalho. Este método, conforme descrito no Capítulo 5, permite a identificação de correlações, padrões e tendências significativas dentro do universo da base de dados selecionada, o que vai ao encontro com os objetivos específicos do estudo. A variante tecnológica deste método

está relacionada com o conhecimento prévio do tema, o que auxilia na assertividade do processo de mineração de dados.

É importante ressaltar que cada método, técnica ou ferramenta apresenta vantagens e desvantagens. Métodos quantitativos defrontam-se com a necessidade de séries históricas confiáveis ou da existência de dados padronizados, por exemplo. Métodos qualitativos muitas vezes têm problemas decorrentes do limite do conhecimento dos especialistas, de suas preferências pessoais e parcialidades (Santos, 2004).

Portanto é necessário que as metodologias de prospecção tecnológica se baseiem na combinação de métodos qualitativos e quantitativos, possibilitando que uma identificação de tendências, a partir de métodos quantitativos, possa ser validada ou discutida com profissionais especialistas.

Pode-se dizer que, o trabalho aqui apresentado, apesar de não ter passado por uma metodologia oficial de avaliação por especialistas, contou com uma mineração tecnológica de maneira mais manual, do que as usualmente utilizadas no tratamento de banco de dados, sendo realizada através de recursos do programa MS Excel, e neste sentido possibilitou uma validação contínua dos dados, tanto pelo mestrando, que através da revisão bibliográfica apropriou-se dos conhecimentos teóricos e tecnológicos em relação às áreas de interesse analisadas, quanto pelo olhar crítico dos orientadores, que detinham especialidades nos campos das tecnologias envolvidas no tratamento de câncer e produtos biológicos, como também em prospecção tecnológica.

7.2 Escolha da base de dados

A base de dados mais apropriada para este trabalho foi selecionada através de análise comparativa de busca e análise dos dados obtidos em cada base de pesquisa.

Comparou-se duas bases de dados utilizadas no ramo da indústria farmacêutica, tanto em análises mercadológicas quanto no âmbito da prospecção tecnológica, disponibilizadas pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológico. São elas: Medtrack® e IMS Health™.

Medtrack® é uma base de dados comercial, operacionalizada por uma plataforma integrada que oferece informações sobre portfólios comerciais e de desenvolvimento das indústrias farmacêuticas, vendas, epidemiologia, patentes, entre outros dados, permitindo uma visão abrangente do cenário de negócios biofarmacêuticos. Os dados se estendem por mais de 2.300 indicações e mais de 131.000 produtos. Estão compreendidos nesta base cerca de 34.000 perfis de

empresas e os dados compilados provêm de dezenas de milhares de fontes públicas e privadas. Medtrack trabalha com profissionais nas áreas de desenvolvimento de negócios, pesquisa de mercado farmacêutico e prospecção mercadológica, inteligência competitiva de negócios farmacêuticos, licenciamento, planejamento de novos produtos, marketing estratégico e vendas (Medtrack, 2016).

IMS Health™ é uma empresa multinacional líder em informações e serviços tecnológicos na área da saúde. Conta com cerca de 15.000 funcionários com experiência no mercado global e local em 100 países. Os clientes incluem indústrias farmacêuticas, consumidores, distribuidores e fornecedores na área da saúde, agências governamentais, gestores públicos, pesquisadores e comunidade financeira.

Um produto do portfólio da IMS Health é o *Analytics Link*™, que fornece análises e dados de um extenso universo farmacêutico de medicamentos, terapias, empresas, países e doenças. Os analistas através desta plataforma integram dados, abrangendo vendas, lançamentos de portfólios, perda da proteção patentária de medicamentos e negócios inteligentes. Sua base de dados conta com mais de 6.700 medicamentos comercializados, 7.700 projetos de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), 335 categorias terapêutica anatômicas em 3 níveis, 350 empresas farmacêuticas líderes, 71 países, incluindo os principais mercados emergentes (IMS Health, 2016).

Como tratam-se de bases comerciais gerenciadas por diferentes empresas, com princípios distintos de busca, procurou-se adaptar a pesquisa para as diversas padronizações a fim de obter os resultados comparáveis. Na Tabela 7.1 é demonstrado as etapas da utilização dos filtros disponíveis para cada ferramenta, objetivando a obtenção do mesmo perfil de resultados. Para esta pesquisa comparativa, o objetivo foi encontrar o maior número de anticorpos monoclonais destinados ao tratamento do câncer. As diferentes datas de realização das análises, para cada base em específico, dizem respeito a variável temporal de disponibilidade de acesso às respectivas bases.

Vale ressaltar que a metodologia aplicada nesta análise ocorreu antes do desenvolvimento da metodologia final para obtenção do banco de dados refinado, e, portanto, foi considerada apenas para termos de comparação entre as bases.

Em todas as etapas de busca na plataforma *Analytics Link*™ da IMS Health foram selecionados apenas os dados referentes aos produtos biológicos. Esta plataforma possibilita a visualização de produtos biológicos e não biológicos em qualquer pesquisa aplicada. Na base Medtrack, este filtro para biológicos ocorreu indiretamente na última etapa da pesquisa, na qual são selecionados apenas os produtos que tenham derivações do termo “*antibod*” como classe

Química/biológica, o que automaticamente já os classificam como produtos biológicos, por possuírem anticorpos.

Tabela 7.1 – Etapas da metodologia aplicada para comparação dos resultados obtidos das bases de dados.

		BASE DE DADOS	
		Medtrack®	IMS Health Analytics Link™
Data da busca	Etapas	02/09/2015	28/12/2015
Metodologia de busca	1	Selecionar na categoria <i>Therapeutic category: Oncology</i>	Selecionar na categoria <i>Therapy (ATC system): L (Antineoplastic and immunomodulating agents)</i>
	2	Filtrar na categoria <i>Product type: Biologics + Biosimilars + Investigational products + others</i>	Selecionar na categoria <i>L (Antineoplastic and immunomodulating agents): L01 (Antineoplastic agent)</i>
	3	Pesquisar na categoria <i>Chemical/Biological Class</i> dados com o seguinte conteúdo: <i>*antibod*</i>	Selecionar na categoria <i>L01 (Antineoplastic agent): L1G (Monoclonal Antibody Antineoplastics)</i>

Fonte: elaboração própria.

A partir das etapas de busca apresentadas na Tabela 7.1, obteve-se os seguintes resultados, conforme demonstrados no Gráfico 7.1: A plataforma Medtrack gerou uma quantidade de 1988 produtos encontrados, enquanto que a base de dados IMS Health Analytics Link encontrou 963 resultados.

Os resultados obtidos nas duas bases de dados, configuram mAbs terapêuticos para o câncer em diferentes fases de desenvolvimento, e, portanto, representam o estágio destes no momento de realização da pesquisa, ou seja, não foi considerado um horizonte de análise, mas sim um retrato no tempo dos diversos produtos, que podem estar em desenvolvimento ou comercializados.

Além da análise quantitativa de dados fornecidos pelas bases, como principal critério de comparação, foi realizada também uma análise qualitativa, na qual procurou-se avaliar os seguintes parâmetros: Interface gráfica; existência de informações tecnológicas dos produtos, como por exemplo sistema de expressão do IFA; classificação terapêutica dos produtos; classificação biológico e não biológico e informações sobre a fase de desenvolvimento dos produtos; Os resultados são apresentados na Tabela 7.2.

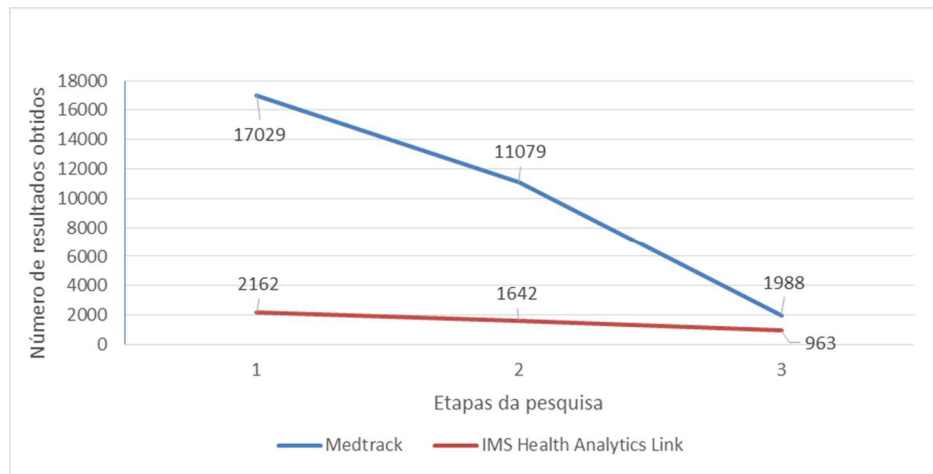


Gráfico 7.1 - Comparação dos resultados obtidos nas bases de dados Medtrack e IMS Health Analytics Link.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 7.2 - Avaliação qualitativa entre as bases de dados Medtrack e IMS Health Analytics Link.

Critério de avaliação	Observação	
	Medtrak	IMS Health Analytics Link
Interface gráfica ¹	Pouca interface gráfica	Alta interface gráfica
Existência de informações tecnológicas dos produtos	Alta	Pouca
Classificação terapêutica dos produtos	Utiliza uma classificação própria	Utiliza a classificação ATC
Classificação biológico e não biológico	Não possibilita esta classificação diretamente	Todas as pesquisas podem ser realizadas com esta classificação ativa
Informações sobre a fase de desenvolvimento do produto	Sim	Sim

Fonte: elaboração própria.

Diante dos resultados apontados, a base de dados selecionada para desenvolvimento deste trabalho foi a Medtrack, pois apresentou um maior número de resultados pesquisados, mais que o

¹ Interface gráfica: Elementos de busca e apresentação de informações, como gráficos e filtros disponíveis na plataforma da base de dados.

dobro de produtos que a outra base, além de possuir informações tecnológicas atreladas aos produtos que não foram observadas na outra base. As vantagens qualitativas do IMS Health, como interface gráfica e facilidade na classificação de biológicos e não biológicos, não foram consideradas essenciais para este trabalho.

O total de resultados obtidos, após a etapa 3 da metodologia aplicada, para a base Medtrack, de acordo com o Gráfico 7.1, tem uma pequena diferença, quando comparado com os obtidos na construção do banco de dados refinado, assunto abordado na próxima seção, pois ao longo do conhecimento do banco de dados bruto, a metodologia de construção do banco de dados refinado foi aprimorada, resultando em um banco de dados com informações mais fidedignas ao universo de análise que se pretende avaliar.

7.2.1 Limitações da base de dados

Os bancos de dados são considerados ótimos insumos para realização de análises de monitoramento e de prospecção, conforme já discutido anteriormente, tanto bases públicas, como as do DATASUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde) e do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), quanto bases comerciais, como é o caso da base específica utilizada neste trabalho, de propriedade da Medtrack. Entretanto, todas elas possuem suas limitações, seja de demora na entrada de dados, o que dependendo da análise, podem trazer vieses temporais, ou mesmo em relação a qualidade dos dados. Isso ocorre, porque, mesmo que estas bases sejam tratadas e gerenciadas por sistemas computacionais, a entrada dos dados sempre terá uma natureza humana, passível de erro.

A base de dados Medtrack, de acordo com o trabalho realizado, apresentou grandes vantagens nas análises das variáveis para o tema proposto no referido estudo, porém esta também possui suas limitações. Neste sentido, o mais importante, quando se trabalha com bases de dados é entender as suas limitações, para que assim, as análises propostas não resultem em dados irreais.

As principais limitações da base de dados utilizada são apresentadas a seguir, como também ao longo do Capítulo 8 de Resultados e Discussões:

- Falta de informação:
 - Algumas das categorias de informações da base não cobrem todos os resultados, ou seja, ao considerarmos um projeto de desenvolvimento de mAb, como uma linha de uma tabela MS Excel, que é extraída como banco de dados da plataforma Medtrack,

esta, em alguns casos, apresentará campos sem informação. Por esse motivo, procurou-se trabalhar apenas com categorias de informações que tivessem próximo ao 100% de cobertura de preenchimento dos resultados.

- Indicações terapêuticas:

- Em muitos resultados, as indicações terapêuticas não traziam informações específicas, como são os casos: *oncology* (oncologia) e *solid tumor* (tumor sólido). Estas foram separadas das análises, mas representaram uma porcentagem considerável dentro do universo de dados, sendo 25% dos resultados com a informação *oncology* e 16,5% *solid tumor*. Estas ocorrências concentravam-se em sua maioria em resultados caracterizados como de etapas iniciais de desenvolvimento.

- Informação não qualificada:

Em alguns casos as categorias de informações não eram qualificadas, ou seja, eram informações que necessitavam ser tratadas, a partir de complementação com dados fora da base, ou inferências, de acordo com análise do conjunto de informações.

- Na categoria de produtos biossimilares, no campo de IFA, as vezes apareciam informações que não representavam os nomes corretos, correspondentes aos biológicos de referência, mas sim nomes genéricos relacionados ao alvo molecular do referido mAb. Desta forma, foram necessárias algumas inferências, para padronização da informação, antes da realização das análises. Um exemplo é o nome da IFA de um determinado mAb biossimilar do bevacizumabe, que apresentava em seu campo de informação o seguinte nome: *vascular endothelial growth factor monoclonal antibody*, o qual é referente ao alvo deste mesmo produto.
- Em relação as empresas envolvidas num determinado projeto, a base de dados não possibilita o discernimento entre representantes comerciais, que possui o registro do medicamento em seu território, e representantes globais, ou mesmo proprietários da respectiva tecnologia. Neste sentido, a base classifica, através de informações contidas entre parênteses após o nome de cada empresa envolvida, porém estas não refletem os vários arranjos empresariais que podem ocorrer para um desenvolvimento de um produto biofarmacêutico, dificultando este tipo de análise.
- Em relação aos alvos, principalmente no que diz respeito aos mAbs conjugados, o alvo apresentado não era correspondente ao mAb e sim à molécula conjugada a este.

- A análise de plataformas tecnológicas proprietárias baseou-se no campo *drug delivery technology*, o qual parece não trazer informações das tecnologias estudadas, para todos os resultados. Esta metodologia de identificar as tecnologias proprietárias pode ter sido subestimada, uma vez que na visualização das informações do banco de dados encontra-se indiretamente informações relativas as tecnologias em outros campos, porém sem informação no campo específico *drug delivery technology*.
- Múltiplos dados em campos únicos:
 - Todas as empresas envolvidas em um determinado desenvolvimento eram apresentadas em apenas um campo de informação, sendo separadas por vírgula. Em muitos casos, principalmente na categoria de produtos biológicos de referência, apareciam várias subsidiárias de uma mesma empresa, poluindo a informação e dificultando a mineração dos dados.
 - A análise das empresas envolvidas, considerando o universo total de informações, foi possível apenas para a categoria de produtos biossimilares. Para esta análise foi utilizado o software VantagePoint (VP), Search Technology, o qual não pôde ser utilizado para análise similar com os produtos sob investigação, uma vez que era necessária uma adequação prévia do banco de dados para a respectiva análise pelo software. Este tratamento foi possível para os biossimilares, pois apresentam arranjos empresariais identificados como simples, além de um número de resultados apresentados, consideravelmente menor que os produtos sob investigação. Para esta última categoria de produtos, as variáveis eram muitas, tanto em relação aos arranjos entre as empresas, quanto ao número destas, o que dificultou a análise pelo VP, e consequentemente impossibilitou esta avaliação, considerando o universo total de informação. As análises das empresas envolvidas nas categorias de produtos de referencia e sob investigação ocorreram indiretamente, levando em consideração padrões de busca presentes na Tabela 4.1 das empresas que mais faturam no mundo na área de oncológicos.
- Falhas nas classificações:
 - Foram identificadas falhas de classificações em alguns tipos de informação, como por exemplo na categoria de plataformas de expressão (denominada pela base como *substance of origin*), a qual traz informações tanto relacionadas aos sistemas de expressão, ex: células CHO, quanto informações de sistemas utilizados no

desenvolvimento dos mAbs, e não nos processos produtivos, ex: hibridomas. Estas falhas dificultaram a avaliação destes parâmetros.

- A metodologia aplicada para este contexto não conseguiu filtrar os produtos biológicos de referência que não haviam sido aprovados para alguma indicação terapêutica oncológica. Isto ocorreu para 6 produtos, conforme será mencionado no Capítulo de resultados, pois estes possuíam desenvolvimentos clínicos para terapia do câncer. Neste caso, o filtro ocorreu de maneira manual para todos os mAbs classificados pela base como biológicos de referência.

Apesar das limitações apontadas acima a base de dados Medtrack foi identificada como a mais adequada para o referido trabalho.

7.3 Obtenção do banco de dados refinado

Após ter sido realizada a seleção da base de dados Medtrack como a mais adequada para o presente estudo, foi delineada uma sistemática de busca para obtenção de um banco de dados, com as informações desejadas, que levou em consideração alguns fatores, tais como:

- Apresentação do maior número de mAbs para o tratamento de câncer, independente do seu estágio de desenvolvimento tecnológico;
- Seleção das variáveis que continham menor taxa de “*não informação*” nos seus respectivos campos, evitando-se assim uma classificação equivocada de produtos, por falta de informação e;
- Identificação do tipo de busca macro, de acordo com as ferramentas de exportação de conteúdo disponibilizadas pela plataforma da base de dados selecionada, considerando a possibilidade de repetição de produtos, caso os mesmos estejam em diferentes estágios de desenvolvimento dependendo da indicação terapêutica.

O primeiro filtro aplicado, ainda no ambiente da plataforma Medtrack, foi na guia *Therapeutic category*, selecionando a opção **Oncology** (Oncologia) dentre as 14 opções disponibilizadas (Figura 7.2), para que todas as informações obtidas estivessem relacionadas ao câncer.

No momento da exportação dos dados para planilha MS Excel, foi considerada a opção de busca *Product instances* (Figura 7.3), que permite a visualização de todos os diferentes estágios de desenvolvimento de um mesmo produto, separados por linha, ao contrário da opção *Product*

synopses, que não possibilita a repetição de um mesmo produto, pois compila todas as indicações terapêuticas em uma única linha. Esta seleção foi escolhida para a construção de um banco de dados de interesse para posteriores análises concernentes aos objetivos desta dissertação, sem prejuízo da utilização de busca pela opção *Product synopses*, na complementação de informações que se fizerem necessárias ao longo do trabalho.

Therapeutic Category
Cardiovascular
Central Nervous System
Dermatology
Endocrine, Metabolic and Genetic Disorders
Gastroenterology
Genitourinary Disorders
Hematology
Immunology and Inflammation
Infectious Diseases
Musculoskeletal
Oncology
Ophthalmology
Others
Respiratory

Figura 7.2 – Categorias terapêuticas disponíveis para busca na base de dados do Medtrack.

Fonte: Medtrack, 2015 (adaptado).

A opção *Product instances* de grupo de categorias de informações, conforme Figura 7.3, é a que apresenta maior nível de detalhes e categorias relacionadas aos objetivos definidos neste trabalho.

Após exportação do banco de dados bruto, dos produtos relacionados à oncologia, da plataforma Medtrack para o MS Excel, desenvolveu-se o seguinte fluxo de filtros para obtenção do banco de dados refinado – mAbs terapêuticos para o câncer, em 5 etapas:

1. Selecionar na categoria *Product type* os seguintes filtros na planilha do MS Excel: ***Biologics + Biosimilars + Investigational Drug + Others***
2. Na categoria *Chemical/Biological Class* – Utilizar a ferramenta do MS Excel - filtro de texto > Contém = ****antibod****
3. Retirar os resultados exclusivos para diagnóstico, através do filtro ***“Diagnostic”*** na categoria *Mode of action*
4. Excluir resultados em que as indicações terapêuticas sejam secundárias ao câncer, ou seja, que não possuem como alvo do tratamento a neoplasia, mas sim complicações decorrentes desta condição.

5. Aplicar os seguintes filtros negativos na categoria *Substance of origin*: “bovine” + “blood” + “plasma”.

1	Product Name	14	Enzyme Classification Number
2	Other Names	15	Target
3	Active Ingredient	16	MOA
4	Therapeutic Category	17	Mode of Action
5	Condition Treated	18	Marketing Status
6	Current Trial Phase	19	Route of Administration
7	Phase Status	20	Dosage Form
8	Product Type	21	EphMRA Drug Class
9	Molecule Type	22	Chemical/Biological Class
10	Disease Hierarchy	23	Strength
11	CAS Number	24	Drug Delivery Technology
12	PubChem ID	25	Companies Involved (Role)
13	Substance of Origin	26	Geographies

Figura 7.3 – Categoria de informações contidas na opção Product instances (Plataforma Medtrack) - Grupo de informações exportadas para planilha MS Excel - Banco de dados bruto
Fonte: Medtrack, 2015 (adaptado).

A partir desta etapa, foi gerado um banco de dados refinado em documento MS Excel, contendo apenas anticorpos monoclonais terapêuticos para o câncer, o qual servirá de base para todas as análises pretendidas.

A etapa 5 da metodologia de obtenção do banco de dados refinado foi necessária para excluir resultados de anticorpos que não eram monoclonais, ou seja, que não tiveram origem de uma única célula ou clone celular. A seleção dos termos “bovine”, “blood” e “plasma” foi realizada através de análise manual dos dados constantes na categoria *Substance of origin*, dos resultados que não possuíam o termo monoclonal, pois referem-se a produtos que foram obtidos através de rotas não biotecnológicas. Portanto, dentre os resultados que não possuíam o termo “*monoclonal*”, apenas foram excluídos aqueles considerados, por análise indireta, de origem policlonal, ou seja, obtidos diretamente de soro/plasma de animais submetidos a imunização com um determinado antígeno, os quais não são considerados biofármacos, e por isso foram excluídos da análise.

7.4 Categorias de informações e definições da base de dados utilizada

Para fins de padronização e análise, foram adotados neste trabalho os seguintes termos para o universo dos produtos biológicos:

- Produto biológico de referência: Primeiro mAb a receber aprovação no mundo para uma determinada indicação terapêutica, ou grupo de indicações terapêuticas por uma agência regulatória (ex: *Food and Drug Administration, FDA; European Medicines Agency - EMA; Anvisa*). É o produto bioterapêutico usado como referência nos exercícios de comparabilidade com os biossimilares, nos seguintes atributos: segurança, eficácia e qualidade (WHO, 2013). Os produtos presentes nesta categoria receberam aprovação de pelo menos uma indicação terapêutica para o câncer.
- Biossimilar: São produtos biológicos similares aos produtos biológicos de referência, os quais são desenvolvidos para as mesmas indicações terapêuticas dos seus medicamentos de referência. A sua comercialização só é possível após a queda das patentes destes produtos originais. Um determinado produto só pode receber esta classificação se seu IFA for o mesmo que o do produto biológico de referência, ao qual se pretende ser biossimilar.
- Produto sob investigação: Produtos biológicos que ainda estão em fase de investigação, em pesquisa básica, estudos pré-clínicos ou clínicos, ou até mesmo esperando aprovação por uma determinada agência regulatória. Estes distinguem-se dos biológicos de referência e biossimilares em desenvolvimento, pois constituem-se de entidades moleculares novas, ou ainda não identificadas.

Os dados que constam do banco de dados refinado estão distribuídos em 26 categorias, com informações diversas dentro de cada uma delas, conforme Anexo I. Algumas categorias possuem informações limitadas e padronizadas, como é o caso do *Current Trial Phase*, que possibilita a classificação de um determinado produto em 12 opções (*Research, Pre-clinical, Phase I, Phase II, Phase III, Approved, Marketed, Pending Approval, Pos-marketed, Suspended, Discontinued, Withdrawn*), enquanto que outras categorias são de natureza ilimitada, ou seja, as informações são diversas e geralmente intrínsecas ao produto em questão, como nas categorias *Product name, Active ingredient, CAS number, etc.*

Em relação à categoria *Condition Treated*, parâmetro da base de dados para correlacionar o produto com sua indicação terapêutica, foi realizado um agrupamento das 126 diferentes condições tratadas (encontradas no banco de dados refinado) em 25 categorias de câncer. O desenvolvimento desta classificação considerou duas classificações já estabelecidas e utilizadas tanto no Brasil como no resto do mundo, são elas: Classificação adotada pelo INCA para publicação de dados epidemiológicos brasileiros e classificação utilizada pela Agência Internacional para Pesquisa de Câncer (*International Agency for Research on Cancer - IARC*),

além destas, as seguintes categorias foram adicionadas: Cabeça e pescoço, Ossos e articulações, Pele não melanoma, Neoplasias hematológicas, Oncologia, Tumor sólido e Outros, as quais se fizeram necessárias para contemplar condições tratadas que não se enquadrassem nas categorias já estabelecidas nas classificações oficiais do INCA e IARC.

Na Tabela 7.3 são apresentadas as categorias utilizadas, como indicação terapêutica, nas análises desta dissertação (INCA, 2016; IARC, 2012).

Tabela 7.3 – Tipos de câncer enquadrados como Outros na classificação adotada por esta dissertação.

Outros tipos de câncer (abaixo de 5 ocorrências no banco de dados refinado)	Ocorrência no banco de dados refinado
Lábios, cavidade oral	1
Corpo do útero	2
Nasofaringe	3
Sarcoma de Kaposi	1
Testículo	1
Vesícula biliar	2
Carcinoides	1
Pleura	3
Neoplasia trofoblástica gestacional	1
Ascite maligna	1
Efusão pleural maligna	1
Sarcomas metastáticos de tecidos moles	4
Mesotelioma pleural	2
Sarcomas	3
Sarcomas de tecidos moles	2
TOTAL	28

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

As indicações terapêuticas com ocorrência de resultados na base de dados menor do que 5 foram consideradas como pertencentes ao grupo Outros, conforme Tabela 7.4.

Esta classificação adaptada teve como objetivo padronizar os resultados a serem apresentados, como também facilitar a correlação com dados epidemiológicos que comumente utilizam esta classificação.

Tabela 7.4 – Classificação do tipo de câncer adaptada e ocorrência de resultados encontrados no banco de dados refinado.

N	Tipo de câncer	Ocorrências no banco de dados refinado
1	Linfoma não-hodgkin	156
2	Mama	123
3	Pulmão	109
4	Leucemia	93
5	Colorectal	90
6	Neoplasias hematológicas	62
7	Mieloma múltiplo	55
8	Próstata	52
9	Melanoma de pele	49
10	Ovário	47
11	Pâncreas	46
12	Estômago	45
13	Cérebro, Sistema nervoso	40
14	Rim	32
15	Cabeça e pescoço	30
16	Fígado	28
17	Outros	28
18	Bexiga	14
19	Ossos e articulações	14
20	Limfoma Hodgkin	10
21	Cólo do útero	6
22	Esôfago	6
23	Pele não melanoma	5
Classificação não definida		
24	Oncologia	489
25	Tumores sólidos	323
TOTAL		1952

Fonte: dados da base Medtrack, 2015, INCA, 2016 e IARC, 2012 (adaptado).

7.5 Metodologias desenvolvidas para busca e correlação das informações contidas no banco de dados refinado

Os resultados apresentados foram obtidos através da identificação e análise de dados, provenientes do banco de dados refinado, além da busca de informações adicionais, como forma de complementar as análises, uma vez que a base selecionada é limitada às informações contidas em 26 diferentes categorias, já descritas acima.

A principal forma de análise dos dados dispostos no banco de dados refinado se deu de maneira similar aos métodos tradicionalmente utilizados na bibliometria e cientometria, através de

ferramentas do programa Microsoft Excel 10 (MS Excel), e para análises mais específicas utilizou-se o VantagePoint (VP) 64-bit PRO, versão 9.0, Search Technology, software de mineração de dados utilizado para análises em bases de patentes e banco de dados.

A seguir são apresentadas as metodologias de obtenção dos resultados, analisados no Capítulo 8 de resultados e discussões, de acordo com a proposta de questionamentos prospectivos adotados neste trabalho (o quê?, para quê?, como?, quem?, e quando?):

A. O quê? :

a. Classificação dos tipos de produtos:

Todas as análises foram apresentadas de forma separada, conforme o tipo de produto constante no banco de dados refinado: biológicos de referência, biossimilares e produtos sob investigação, dentre as 6 possibilidades existentes no banco de dados bruto. Os outros tipos foram filtrados na metodologia de obtenção do banco de dados refinado, conforme mencionada no item 4.3 e que indiretamente selecionou apenas produtos considerados biotecnológicos. Para obtenção de resultados específicos para um determinado tipo de produto é aplicado filtro na categoria *product type* (tipo de produto).

B. Para quê? :

a. Levantamento do número de indicações terapêuticas por produto

Para esta análise foi necessário realizar a correspondência entre as indicações terapêuticas contidas no banco de dados e as 25 categorias de câncer, conforme apresentados na seção anterior.

Esta análise foi relevante apenas para os produtos biológicos de referência, uma vez que estes são únicos, em termos de IFA, e apresentam grande variação no número de diferentes indicações terapêuticas desenvolvidas ou em desenvolvimento. A análise considerou a frequência de resultados, ou seja, diferentes indicações terapêuticas, para cada produto.

b. Levantamento do número de indicações terapêuticas por tipo de câncer alvo de tratamento

Esta metodologia foi aplicada em todos os tipos de produtos, através das seguintes etapas: Seleção do tipo de produto → obtenção das frequências para as diferentes indicações terapêuticas → construção de tabelas e gráficos.

C. Como?

As análises relativas a este questionamento estão relacionadas com as características dos mAbs, as quais agregam potencial tecnológico a estes, com o objetivo de atingirem os respectivos

propósitos. Foram analisados os seguintes parâmetros: plataformas tecnológicas proprietárias e alvos terapêuticos.

a. Plataformas tecnológicas proprietárias:

Primeiramente, foram selecionados os resultados do banco de dados refinado que continham informação na categoria *Drug Delivery Technology*. Os nomes contidos nesta categoria referem-se a plataformas tecnológicas proprietárias, as quais são discutidas no próximo capítulo. A partir dos nomes das plataformas e dos mAbs associados à estas, foi construída uma tabela com informações quantitativas (frequências de resultados presentes no banco) e qualitativas (busca de informações relativas as plataformas, de acordo com os endereços eletrônicos das respectivas empresas proprietárias).

Uma classificação destas plataformas foi estabelecida, o que proporcionou a análise de diferentes tipos de tecnologias aplicadas no desenvolvimento dos mAbs. A Tabela 7.5 apresenta as definições e exemplos dos tipos de plataformas tecnológicas encontradas associadas aos produtos da base de dados.

Tabela 7.5 – Tipos de Plataformas tecnológicas proprietárias e suas definições

Tipos de Plataformas Tecnológicas Proprietárias	Descrição
Tecnologia de <i>delivery</i>	Utilização do mAb para a entrega de nanopartícula, células ou outros; alteração da farmacocinética: aumento da biodisponibilidade em compartimentos específicos do organismo humano, aumento da meia vida (ex: Peguilação) e mudança da via de administração; alteração da farmacodinâmica da molécula: ativação seletiva do mAb
Tecnologia de imunoconjugados	Tecnologia de conjugação de mAb à droga (Anticorpo conjugado à droga, <i>Antibody Drug Conjugated</i> , ADC), citocinas (imunocitocina), toxinas (imunotoxina), e à radioisótopos (radioimunoterapia).
Tecnologia de mAbs multiespecíficos	Tecnologia de múltiplos alvos em um mesmo mAb ou fragmento.
Tecnologia de fragmentos de mAb	Tecnologia de obtenção de fragmentos de anticorpos monoclonais específicos. Ex: fab, scFv, nanobody.
Identificação de novos alvos terapêuticos	Tecnologia de identificação de novos alvos terapêuticos

Fonte: Elaboração própria.

As Plataformas tecnológicas de imunoconjugados e de *delivery* são as únicas que apresentam subclassificações, devido à heterogeneidade dos resultados encontrados. São elas:

Tecnologia de *delivery*: Nanotecnologia; Tecnologia de peguilação; Tecnologia de aumento da biodisponibilidade no SNC; Tecnologia de entrega de vacina; Tecnologia de entrega de células; Alteração da via de administração; Tecnologia de ativação seletiva do mAb.

Tecnologia de imunoconjugados: Tecnologia de conjugação à droga (ADC); Tecnologia de conjugação à radioisótopo (radioimunoterapia); Tecnologia de conjugação à citocina (imunocitocina); Tecnologia de conjugação à toxina (imunotoxina); Conjugação não especificada.

A partir da mineração dos dados e tratamento das informações contidas no banco de dados refinado, foi possível a construção de tabelas e gráficos das seguintes categorias de produtos: biológico original e produto sob investigação.

b. Alvos terapêuticos:

No que diz respeito aos alvos terapêuticos, foi realizada uma avaliação dos produtos sob investigação, de maneira comparativa com os alvos dos biológicos de referência. Os termos tomados como base para a pesquisa de alvos, foram primeiramente validados na literatura científica (Wang e Singh, 2013; Galluzi et al, 2014) (busca da informação do alvo dos produtos classificados no banco de dados como biológicos originais), e posteriormente correlacionados com os termos utilizados pela base de dados. Após esta etapa utilizou-se os termos da base de dados dos alvos dos produtos biológicos de referência para o levantamento das frequências destes na categoria de produtos sob investigação.

D. Quem?

Identificação das empresas² envolvidas com biossimilares e avaliação das relações entre elas no desenvolvimento e comercialização de mAbs.

A identificação das empresas envolvidas com biossimilares foi realizada através da ferramenta do Excel de separação de conteúdos distintos dentro de uma mesma célula, por conversão de texto em coluna e posterior remoção de duplicatas e contagem simples. Para a análise de relações entre as empresas foi utilizado o software VantagePoint (VP). A metodologia aplicada foi a seguinte: criar planilha excel com os resultados gerados para biossimilares (mantendo nome dos produtos, IFA e empresas envolvidas) → separação de conteúdos distintos dentro de uma mesma célula (empresas envolvidas), por conversão de texto em coluna → importar a planilha excel para o VP → aplicar a ferramenta *list cleanup* nas colunas geradas de empresas envolvidas → selecionar a opção *create matrix* → *matrix viewer* → *columns*.

² Empresas: Para o referido trabalho considera-se como empresa Indústrias Farmacêuticas, Universidades e quaisquer Instituto ou organização envolvidos com pesquisa e desenvolvimento tecnológico na área relacionada com o tema

a. Avaliação dos desenvolvimentos das 10 empresas com maior venda na área oncológica.

Primeiramente, foi realizado uma padronização dos termos referentes aos nomes das empresas constantes da Tabela 4.1 (Previsão de vendas globais de medicamentos oncológicos em 2022 – As 10 mais) e a correspondência com os termos constantes do banco de dados refinado. Em uma segunda etapa, foram utilizados os termos correspondentes para pesquisa na categoria empresas envolvidas do banco de dados refinado. A partir destes dados, foi construído um gráfico para representar as frequências dos mAbs desenvolvidos e em desenvolvimento para as 10 empresas mais relevantes no mercado de oncológicos.

E. Quando? :

a. Biológicos de referência e biossimilares – Indicações terapêuticas desenvolvidas

Para termos de análise, considerou-se como indicações terapêuticas desenvolvidas, os resultados que possuem na categoria *current phase* (estágio de desenvolvimento) os seguintes valores: *marketed* (comercializado) e *approved* (aprovado).

b. Biológicos de referência, biossimilares e produtos sob investigação – Indicações terapêuticas em desenvolvimento

Em relação as indicações terapêuticas em desenvolvimento foram considerados todos os outros estágios de desenvolvimento (*current phase*) diferentes dos valores: comercializado (*marketed*) e aprovado (*approved*). Mesmo que os estágios desenvolvimento descontinuado (*discontinued*), desenvolvimento suspenso (*suspended*) e retirado do mercado (*withdrawn*) não reflitam um desenvolvimento ativo, eles caracterizam a tentativa do desenvolvimento para aquela indicação terapêutica em específico, e por isso foram inseridos na análise como em desenvolvimento. Sem prejuízo desta avaliação, uma análise destes 3 estágios de desenvolvimento que representam insucesso também será apresentada.

c. Apresentação dos estágios de desenvolvimento das 3 categorias de produtos

Foram criadas tabelas de frequências de todas as etapas de desenvolvimento, contidas no banco de dados refinado, para as 3 categorias de produtos, e a partir destas foram construídos gráficos para visualização do panorama de desenvolvimento dos mAbs terapêuticos para o câncer.

8 RESULTADOS E DISCUSSÕES

O presente trabalho, apesar de se enquadrar dentro dos processos de prospecção tecnológica, não tem como objetivo, pelo menos neste momento, atingir de forma ampla as premissas adotadas por esta ciência, pois não submete à análise de especialistas sobre o tema as informações identificadas no tratamento da base de dados, aqui analisada. Entretanto, alcança uma primeira fase deste processo, de forma bem estabelecida e robusta ao apresentar um cenário tecnológico das principais tendências na área dos mAbs terapêuticos para o câncer.

Os resultados das análises e discussões a seguir apresentados, identificam o atual panorama dos mAbs classificados como biológicos de referência e biossimilares disponíveis para comercialização e aqueles em desenvolvimento, caso dos biossimilares, e novas indicações terapêuticas para os biológicos de referência. As principais indicações terapêuticas também são identificadas, sendo diferenciadas em produtos disponíveis no mercado e aqueles que estão em desenvolvimento. Outras análises compreendem a dinâmica deste setor no que diz respeito aos principais *players*; os aspectos e tendências regulatórias no desenvolvimento dos biossimilares e as principais tecnologias incorporadas à estas duas categorias de produtos.

Em paralelo, e com o propósito de atingir o objetivo principal desta dissertação, que se baseia na identificação das tendências tecnológicas dos produtos sob investigação, as análises e discussões apresentadas para esta categoria de produto, seguem a mesma lógica da utilizada para os produtos biológicos de referência e biossimilares, porém com ênfase na identificação das principais plataformas tecnológicas proprietárias e perspectivas da probabilidade de chegarem ao mercado, baseada em indicadores quantitativos do estágio de desenvolvimento, além de análise comparativa com os biológicos de referência, no que diz respeito aos alvos terapêuticos.

8.1 Visão geral dos dados obtidos da base Medtrack

De acordo com a metodologia de obtenção do banco de dados refinado, de um total de 17.029 resultados constantes do banco de dados bruto, referentes a produtos desenvolvidos e em desenvolvimento para diferentes aplicações no campo da oncologia, foi alcançado um universo de 1.952 mAbs terapêuticos, com diferentes indicações e fases de desenvolvimento, o que constitui o universo de objetos para análise. O Gráfico 8.1 apresenta o refinamento dos dados do banco de dados bruto, de acordo com as etapas da metodologia desenvolvida, apresentada na seção 7.3, para a obtenção do banco de dados refinado.

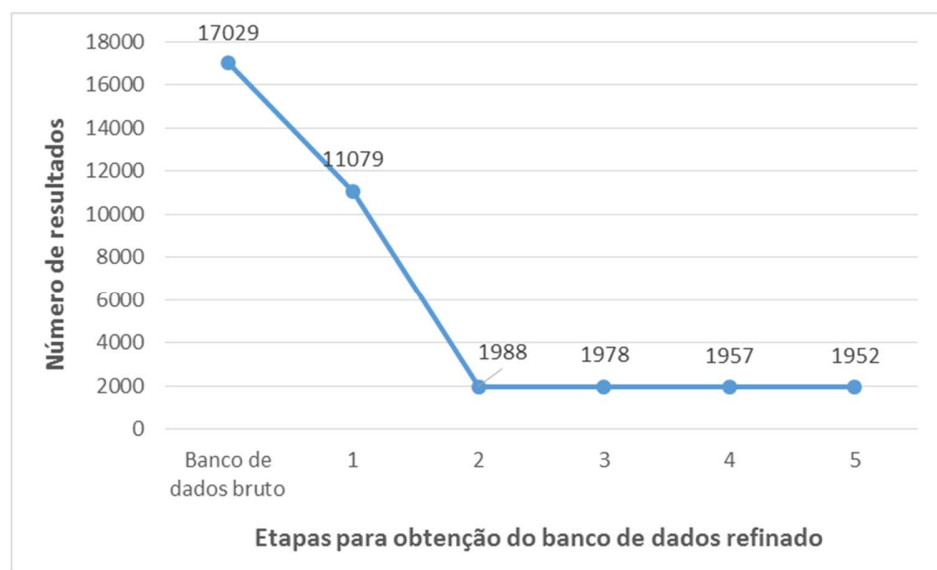


Gráfico 8.1 – Refinamento do banco de dados bruto, de acordo com as etapas metodológicas desenvolvidas.

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

No Gráfico 8.2 é possível visualizar a quantidade de produtos diferentes e o número de indicações terapêuticas desenvolvidas ou em desenvolvimento em cada uma das 3 diferentes categorias de produtos: biológicos de referência (25/208), biossimilares (127/144) e produtos sob investigação (1.165/1.596), respectivamente, totalizando 1.317 diferentes produtos/anticorpos monoclonais desenvolvidos ou em desenvolvimento para o tratamento do câncer e 1.952 resultados com diferentes indicações terapêuticas desenvolvidas ou em desenvolvimento. Vale ressaltar que neste levantamento existe a possibilidade de um mesmo princípio ativo estar presente em mais de uma vez na categoria dos biossimilares, pois podem haver desenvolvimentos de uma mesma molécula (IFA) por diferentes empresas concorrentes. Da mesma maneira podem ocorrer

repetições de resultados para um produto específico, pois este pode ter diferentes indicações terapêuticas em desenvolvimento ou desenvolvidas.

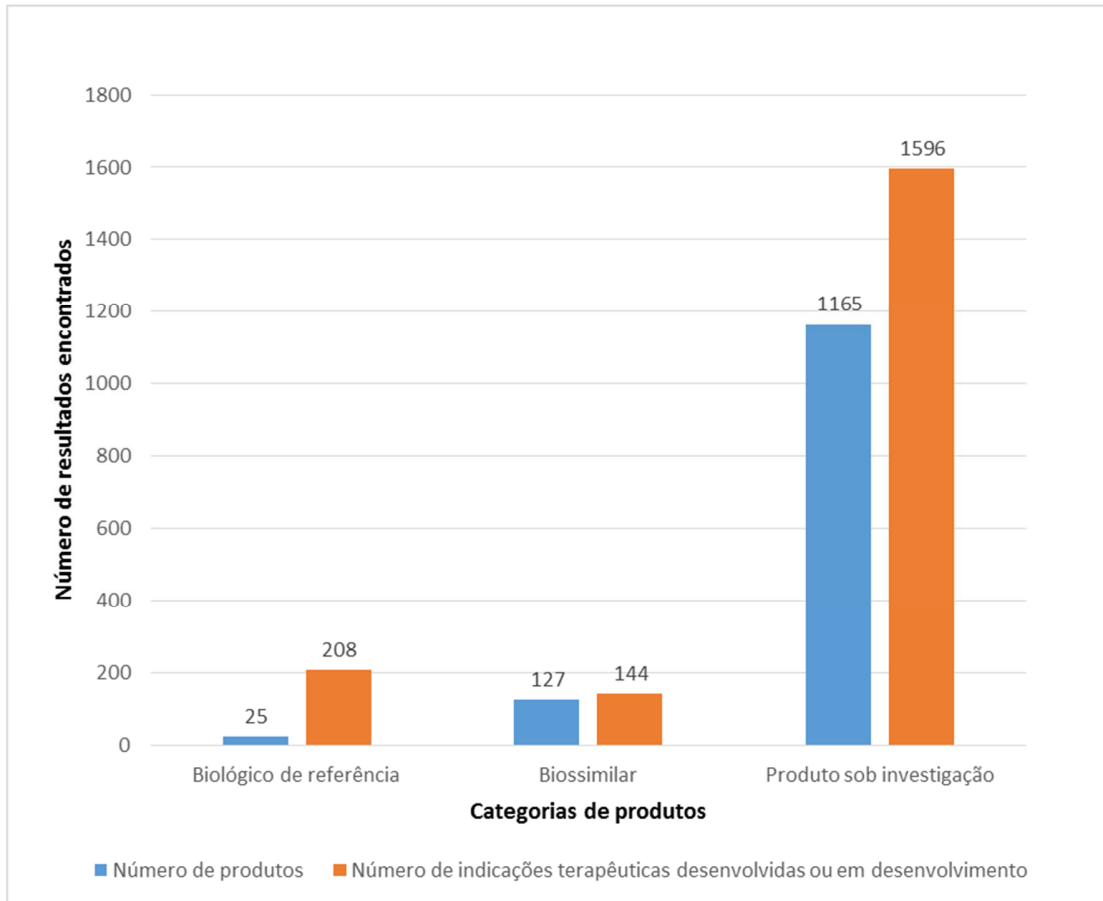


Gráfico 8.2 - Quantitativo de produtos e indicações terapêuticas por tipo de categoria de produto (desenvolvidos ou em desenvolvimento).

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

Vale salientar, que em um primeiro levantamento para obtenção detalhada dos biológicos de referência, foram encontrados 31 diferentes produtos. Entretanto, 6 destes não possuíam aprovação para indicações terapêuticas na área oncológica, apesar de serem considerados biológicos de referência por já terem sido aprovados, como medicamentos inovadores, para outras indicações que não câncer, e, portanto, não foram considerados na análise desta categoria de produtos (alteração de 31 para 25). Esta questão é apresentada em maiores detalhes na seção 8.2.1.

8.2 Panorama dos biológicos de referência e biossimilares

Como é possível notar no Gráfico 8.2 a relação entre o número de indicações terapêuticas e o número de produtos diferentes da categoria biológicos de referência (208/25) é 8,3, enquanto que esta mesma relação para os biossimilares (144/127) foi de 1.1. A partir destes resultados é possível sugerir que a grande maioria dos produtos classificados na base de dados como biossimilar aparecem apenas com uma indicação terapêutica, por isso a relação demonstrada acima se aproxima bastante do número 1. Em contrapartida, para os biológicos de referência, observa-se que a probabilidade destes em ter várias indicações terapêuticas desenvolvidas ou em desenvolvimento é grande. Como exemplo, temos que somente o produto Avastin apresenta um total de 38 resultados de indicações terapêuticas desenvolvidas ou em desenvolvimento, conforme apresentado no Gráfico 8.3 na seção 8.2.1 – Biológicos de referência.

Através desta análise é possível sugerir que a grande maioria dos produtos biossimilares utilizam da possibilidade de extrapolação de indicação terapêutica junto as agências regulatórias, pois não investem no desenvolvimento clínico de um referido produto em todas as indicações terapêuticas aprovadas para os respectivos produtos biológicos de referência, aos quais buscam a obtenção de similaridade. Esta é uma vantagem inerente dos produtos biossimilares, que utilizam, de certa forma, o conhecimento acumulado no desenvolvimento dos produtos de referência, o que possibilita a diminuição nos investimentos aportados pelas empresas de biossimilares para ensaios clínicos, fase mais cara de desenvolvimento, e conseqüentemente tornam estes produtos mais baratos, o que teoricamente, tem por objetivo dar maior acesso à população.

Em todas as regiões que adotaram legislação específica para biossimilares, incluindo os guias publicados pela OMS relacionados com a avaliação de produtos bioterapêuticos similares, a extrapolação de dados clínicos é possível dependendo da evidência geral de similaridade disponibilizada no exercício de comparabilidade e com justificativa científica adequada para cada indicação terapêutica que o proponente de registro do biossimilar queira extrapolar (Ebbers e Chamberlain, 2016).

Apesar dos resultados apresentados demonstrarem um posicionamento estratégico das empresas que desenvolvem biossimilares em relação à extrapolação terapêutica dos dados clínicos destes produtos, isso não quer dizer que as solicitações de registro para obtenção de indicações terapêuticas adicionais serão atendidas pelas respectivas agências regulatórias. As avaliações

técnicas por essas agências são realizadas caso a caso e dependem das informações técnicas e justificativas científicas disponibilizadas pelas empresas solicitantes do registro.

Até o momento, não existem regulamentações específicas para a aceitação pelas agências regulatórias em relação ao assunto de extrapolação terapêutica, porém muitas delas, conforme já mencionado anteriormente, já se posicionaram de maneira positiva em relação ao tema, o que proporciona uma facilitação ao desenvolvimento de mAbs biossimilares.

Entretanto, ainda existem grandes obstáculos à entrada destes produtos no mercado, o que muitas vezes está relacionado com à sua maior complexidade molecular e produtiva. Devido a isso, muitos grupos de médicos e sociedades civís organizadas não veem com muita aceitabilidade a falta de dados clínicos, uma vez que estes não contemplam todas as indicações terapêuticas, posicionando-se nesse sentido, contra a extrapolação terapêutica (Ebbers e Chamberlain, 2016).

8.2.1 Biológicos de referência

Conforme definido neste trabalho todos os produtos desta classificação já obtiveram registro regulatório, pelo menos para uma de suas indicações terapêuticas para o câncer, e por isso são classificados como biológicos de referência, por serem a referência para o desenvolvimento de possíveis biossimilares, quando do fim da vigência de suas patentes.

Conforme já mencionado no início da seção 8.2, 6 mAbs foram retirados da classificação de biológicos de referência, por ainda não serem aprovados para indicações oncológicas, os quais são apresentados com as respectivas indicações terapêuticas aprovadas na Tabela 8.1.

Tabela 8.1 – Produtos classificados pela base como biológico de referência, sem indicação terapêutica aprovada para oncologia.

Nome do produto	IFA	Alvo molecular	Aprovados para:
Tysabri	Natalizumabe	Integrina alfa 4	Esclerose múltipla e encefalopatia multifocal (PML)
Sylvant	Siltuximabe	Interleucina-6	Doença de Castleman multicêntrica
Actemra	Tocilizumabe	Interleucina-6	Artrite reumatóide
Benlysta	Belimumabe	Estimulador de linfócito B	Lúpus eritematoso sistêmico
Lemtrada	alemtuzumabe	CD52	Esclerose Múltipla
Zenapax	Daclizumabe	CD25 (receptor de IL2)	Esclerose Múltipla

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

Os resultados relacionados a estes produtos, ou seja, linhas do banco de dados com informações do seu desenvolvimento, foram transferidos para a categoria de produtos sob investigação, uma vez que ainda estavam em fase de desenvolvimento para este fim terapêutico. O total de resultados que foram transferidos da categoria de produtos biológicos de referência para a de produtos sob investigação foram 14, sendo 1 referente ao Tysabri, 5 ao Sylvant, 3 ao Actemra, 1 ao Benlysta, 3 ao Lemtrada e 1 ao Zenapax.

A categoria de produto biológico de referência conta com 25 mAbs diferentes, conforme Tabela 8.2, que apresenta informações dos mesmos, como nome comercial, IFA, alvo terapêutico e ocorrência de diferentes indicações terapêuticas para cada produto.

Tabela 8.2 – Informações dos produtos biológicos de referência em relação ao nome comercial, IFA, alvo terapêutico e número de indicações terapêuticas desenvolvidas ou em desenvolvimento.

Biológicos de referência			
Nome do produto	IFA	Alvo terapêutico	Indicações terapêuticas
Poteligeo	mogamulizumabe	CCR4	4
Blinicyto	blinatumomabe	CD19; CD3	4
Zevalin	ibritumomabe tiuxetan	CD20	5
Bexxar	iodine I 131 tositumomabe	CD20	2
Gazyva	obinutuzumabe	CD20	5
Arzerra	ofatumumabe	CD20	5
Rituxan	rituximabe	CD20	5
Adcetris	brentuximabe vedotin	CD30	6
Mylotarg	gemtuzumabe ozogamicin	CD33	1
Yervoy	ipilimumabe	CTLA4	14
Erbix	cetuximabe	EGFR	11
CIMAher/TaiXinSheng	nimotuzumabe	EGFR	22
Vectibix	panitumumabe	EGFR	6
Panorex*	edrecolomabe	EpCAM	1
Removab	catumaxomabe	EpCAM; CD3	6
Unituxin	dinutuximabe	Gangliosídeo GD2	1
Kadcyla	ado-trastuzumabe emtansine	HER2	5
Perjeta	pertuzumabe	HER2	9
Herceptin	trastuzumabe	HER2	6
Vaxira	racotumomabe	NGcGM3 vacina	6
Opdivo	nivolumabe	PD-1	18
Keytruda	pembrolizumabe	PD-1	11
Xgeva	denosumabe	RANKL	4
Avastin	bevacizumabe	VEGF	38
Cyramza	ramucirumabe	VEGFR2	13

*Foi retirado do mercado

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

O Gráfico 8.3 apresenta, em ordem crescente, o número de indicações terapêuticas desenvolvidas e em desenvolvimento para cada produto.

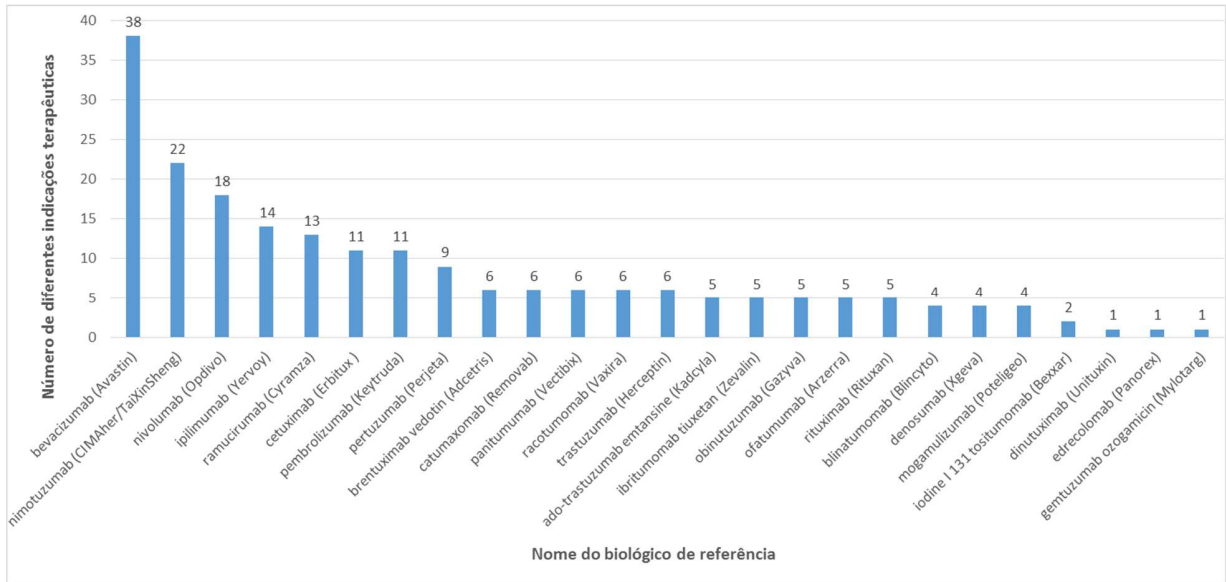


Gráfico 8.3 - Número de indicações terapêuticas para cada mAb classificado como biológico de referência (desenvolvidas ou em desenvolvimento).

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

O produto Panorex (edrecolomabe), mAb murino da subclasse IgG2, seletivo ao alvo EpCAM, foi aprovado em 1995 na Alemanha como tratamento adjuvante para o câncer colo-retal, porém foi retirado do mercado logo depois, por motivo de falta de eficácia (Reichert, 2012). Apesar disso, para termos de metodologia, este produto foi considerado neste levantamento, pois foi o primeiro com a referida entidade molecular a ter aprovação regulatória.

Os produtos CIMAher e TaiXinSheng, apesar de terem nomes comerciais diferentes, possuem o mesmo Insumo Farmacêutico Ativo, nimotuzumabe, e por esse motivo foram considerados como um único produto, mesmo sendo desenvolvidos por empresas diferentes. Neste sentido, os diferentes desenvolvimentos dos dois produtos foram agrupados, excluindo-se repetições de uma mesma indicação terapêutica. Desta forma, de uma soma de 26 indicações terapêuticas desenvolvidas ou em desenvolvimento (CIMAher com 16 e TaiXinSheng com 10), foram identificadas repetições em 4 delas, e por isso foram considerados 22 resultados para o nimotuzumabe (indicações terapêuticas desenvolvidas ou em desenvolvimento).

De acordo com o Gráfico 8.3 o mAb mais estudado até o momento é o bevacizumabe (produto comercial Avastin da empresa Roche), com 38 indicações diferentes desenvolvidas ou em desenvolvimento. Vale salientar que estas 38 diferentes indicações terapêuticas referentes ao Avastin se encontram em diferentes fases de desenvolvimento, ou mesmo em comercialização.

Considerando os produtos que possuem resultados acima de 10 indicações terapêuticas desenvolvidas ou em desenvolvimento (Gráfico 8.3), encontramos além do bevacizumabe (38), mais 6 produtos, são eles: nimotuzumabe (22), nivolumabe (18), ipilimumabe (14), ramucirumabe (13), cetuximabe (11) e pembrolizumabe (11). Ao analisar os respectivos alvos terapêuticos destes produtos (Tabela 4.3) é possível encontrar uma forte correlação entre o alto número de indicações terapêuticas relacionadas a maioria destes e a natureza inespecífica dos alvos. Esta correlação é discutida na seção de alvos terapêuticos, 8.4.

8.2.2 Biossimilares

Por decorrência da queda de patentes, de acordo com a base de dados analisada, já existem 15 mAbs biossimilares aprovados para o tratamento de câncer ao redor do mundo, são eles: bevacizumabe (2), rituximabe (9) e trastuzumabe (4), conforme apresentado no Gráfico 8.4. Estes 3 biossimilares também são os que mais acumulam produtos concorrentes em desenvolvimento: bevacizumabe (27), rituximabe (31), trastuzumabe (29).

O grande número de biossimilares em desenvolvimento para estes IFAs pode ser explicado principalmente pelo ano do fim da vigência das patentes destes produtos para o caso do rituximabe e trastuzumabe, que de acordo com a própria base Medtrack, é 2015 para os Estados Unidos. Porém para o bevacizumabe, a data estimada para queda da última patente é 2018 (Estados Unidos). Importante ressaltar que as datas de expiração das patentes apresentadas pela base medtrack, levam em consideração apenas o depósito nos Estados Unidos, Europa e Japão, sendo a grande maioria das informações de patentes relacionadas ao depósito nos Estados Unidos.

Os dois gráficos apresentados a seguir, 8.4 e 8.5, são relativos ao número de produtos biossimilares, desenvolvidos ou em desenvolvimento por diferentes empresas, e ao número de indicações terapêuticas desenvolvidas ou em desenvolvimento, respectivamente. Apesar de serem bastante parecidos, existe uma diferença de 17 resultados adicionais para o gráfico 8.5, que representam repetições de produtos para diferentes desenvolvimentos (indicações terapêuticas).

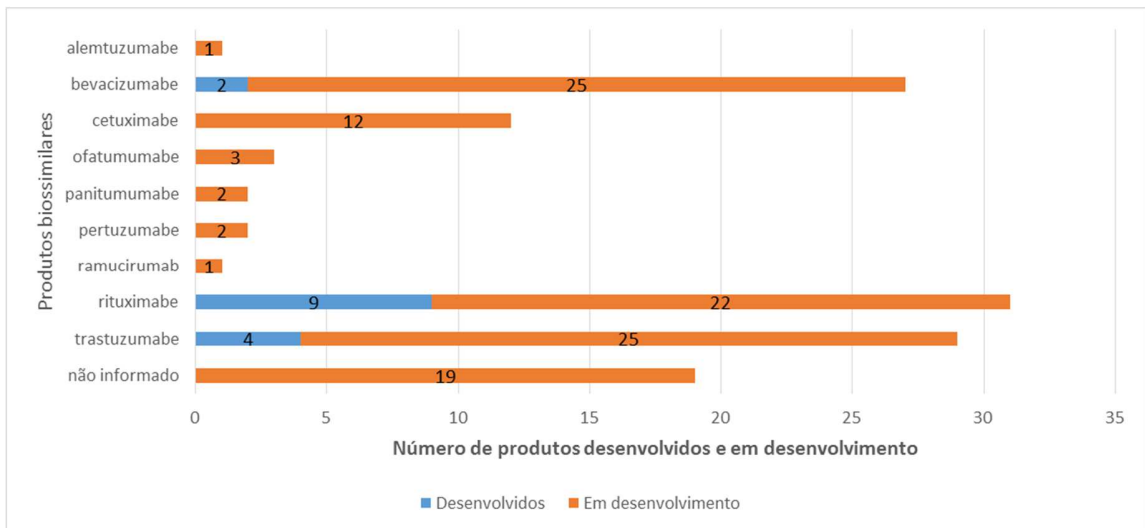


Gráfico 8.4 – Produtos biossimilares e o número de concorrentes que estão desenvolvidos ou em desenvolvimento.

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

No caso dos dois resultados de bevacizumabe desenvolvidos, estes referem-se aos Bevacizumab MOORFIELDS e Bevastim, desenvolvidos e comercializados, segundo a base de dados, por Moorfields Pharmaceuticals (Inglaterra) e Beacon Pharmaceuticals Limited (Índia).

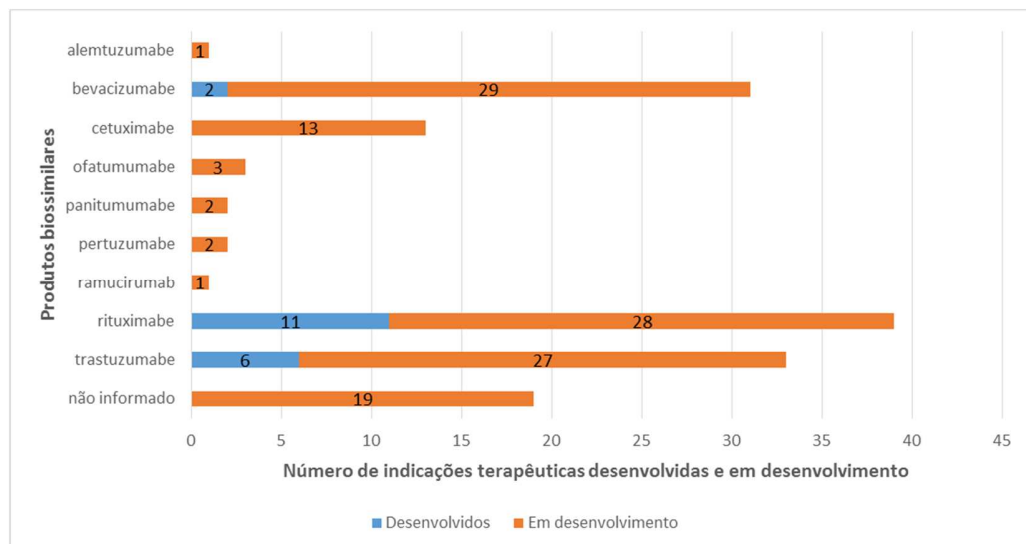


Gráfico 8.5 – Produtos biossimilares e o número de indicações terapêuticas desenvolvidas e em desenvolvimento.

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

As políticas direcionadas para a internalização de tecnologias pelos laboratórios públicos e privados nacionais no âmbito da saúde, como exemplificada pelas políticas de PDP (Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo), trazem exatamente estes três mAbs (bevacizumabe, rituximabe e trastuzumabe) para o tratamento oncológico, como objetos de PDP (MS, 2017a). Importante destacar, que de acordo com o trabalho aqui realizado, estes mAbs em específico, podem ser considerados como de conhecimento tecnológico mais difuso, uma vez que muitas empresas, atualmente, já detêm registros de biossimilares para estes produtos, além de muitas outras estarem em estágios de desenvolvimento avançado para os mesmos.

Apesar, do Lemtrada (alemtuzumabe), mAb classificado como biológico de referência ainda não estar aprovado para indicação terapêutica oncológica, este apareceu nos resultados de biossimilares, com um resultado de projeto em desenvolvimento para leucemia linfóide crônica. Este está sendo desenvolvido pela empresa BioXpress Therapeutics S/A e encontra-se em etapa de pesquisa (*research*). Como trata-se de uma fase inicial de desenvolvimento, pode ser que a empresa tenha assumido riscos em desenvolver um biossimilar, esperando que o Lemtrada obtivesse aprovação para a respectiva indicação terapêutica, a qual este protótipo de biossimilar está sendo desenvolvido.

O desenvolvimento de mais de uma indicação terapêutica para um mesmo produto biossimilar apenas foi observado nos seguintes casos: bevacizumabe, trastuzumabe, rituximabe e cetuximabe. Todos os outros produtos só possuem desenvolvimento para uma única indicação terapêutica, o que corrobora com a inferência de que a maioria das empresas que desenvolvem biossimilares assumem a estratégia de extrapolação de indicação terapêutica junto as agências regulatórias, assunto já explanado anteriormente.

8.3 Avaliação das indicações terapêuticas

Nesta seção são identificadas as finalidades, ou seja, os tipos de cânceres para os quais os mAbs foram desenvolvidos ou estão em desenvolvimento, tanto para os biológicos de referência e seus biossimilares, quanto para os produtos sob investigação. Estas informações são importantes, pois apontam para o sucesso ou não de tecnologias que buscam a aplicabilidade sobre determinado problema de saúde, que para termos de produtos são denominamos indicações terapêuticas.

O maior número de produtos em desenvolvimento para uma determinada indicação terapêutica pode, em certa maneira, sugerir uma maior taxa de sucesso ao longo das fases de

desenvolvimento de um tipo de tecnologia, como também pode significar um maior conhecimento adquirido sobre a doença em questão, ou mesmo indicar um esforço de organismos governamentais e/ou de entidades privadas para atender um problema de saúde, principalmente nos casos de alta incidência e/ou mortalidade de uma determinada doença.

É importante ressaltar que nesta análise não podemos apresentar os dados como número de produtos, mas sim como número de indicações terapêuticas desenvolvidas. Esta tratativa se dá, pelo fato do agrupamento necessário das variadas indicações terapêuticas observadas na base de dados refinado (127), as quais foram compiladas em uma classificação mais simples, já mencionada na seção da metodologia aplicada, o que possibilita uma melhor visualização dos dados e conseqüentemente melhor análise.

Para facilitar a compreensão tomamos o Herceptin (trastuzumabe) como exemplo: Este é um mAb classificado aqui como um produto biológico de referência, o qual possui 6 indicações terapêuticas desenvolvidas ou em desenvolvimento, sendo duas delas para câncer de mama (HER-2 positivo e HER-2 positivo metastático), enquanto as outras 4 indicações são para outros tipos de canceres. Assim, um mesmo produto contribui 2 vezes para o tipo de câncer classificado aqui como mama. Por esse motivo, os dados são apresentados por indicações terapêuticas desenvolvidas ou em desenvolvimento e não por número de produto.

8.3.1 Biológicos de referência e biossimilares

Com base nos dados encontrados, o Gráfico 8.6 traz os principais tipos de câncer, que possuem um maior número de indicações terapêuticas desenvolvidas ou em desenvolvimento.

Com um somatório de 56 indicações terapêuticas desenvolvidas ou em desenvolvimento, o tipo de câncer linfoma não hodgking é o mais estudado no que diz respeito aos produtos biológicos de referência e biossimilares. Na sequência estão os canceres de mama, pulmão, colorretal e estômago. Pode-se notar que os dados apresentados para os tipos de câncer, em relação ao maior esforço de desenvolvimento de mAbs, se aproximam da epidemiologia mundial dos canceres de mama (1,7 milhão), pulmão (1,8 milhão), colorretal (subclasse mais frequente do câncer de intestino, 1,4 milhão) e estômago (950 mil), segundo os dados da IARC/GLOBOCAN 2012, porém os tipos linfoma não hodgking (menos de 400 mil) e próstata (1,1 milhão) fogem desta regra.

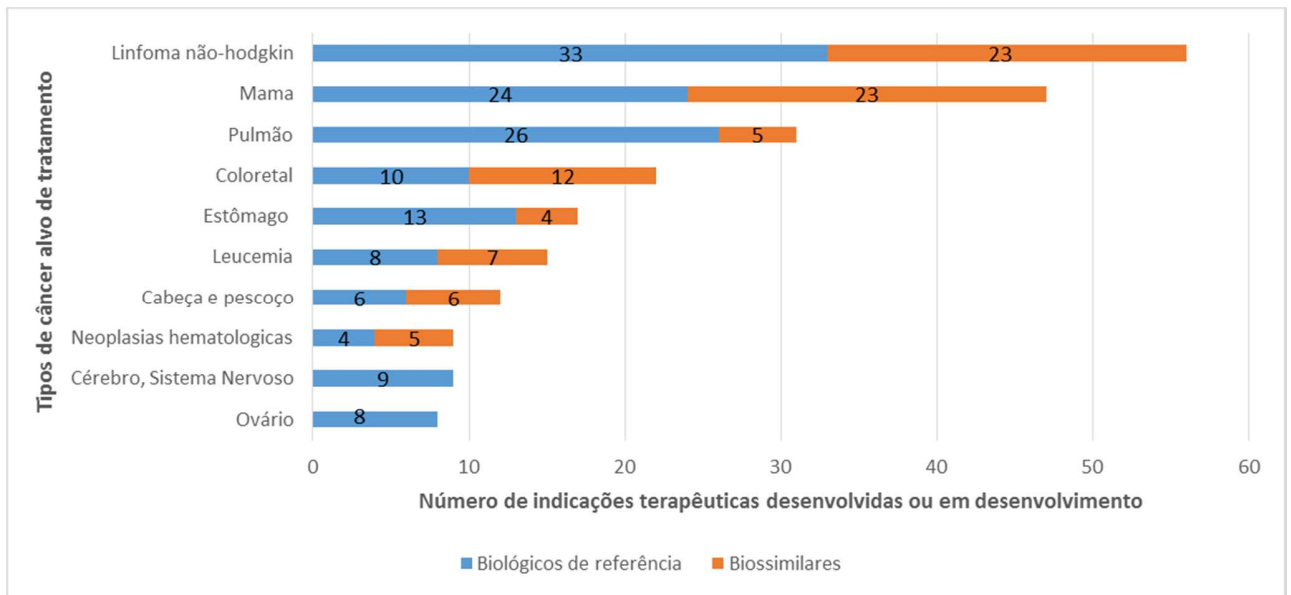


Gráfico 8.6 – As 10 Indicações terapêuticas mais estudadas dos produtos biológicos de referência e biossimilares (desenvolvidas ou em desenvolvimento).

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

O grande número de desenvolvimentos de mAbs para o tipo linfoma não hodgking, pode ser explicado, primeiramente, pelo fato do rituximabe (primeiro mAb a ser aprovado para o câncer em 1997) já estar no mercado há muito tempo, o que contribuiu para um maior conhecimento dos seus benefícios e riscos na prática clínica. Outro fator importante está relacionado com o tipo de câncer, que por se tratar de um alvo hematológico, já tem sido provado que sua eficácia é atingida com baixas doses do mAb, sendo a penetração deste no tumor rapidamente atingida, quando comparada com tumores sólidos (Adams e Weiner, 2005).

Já em relação ao câncer de próstata, a lógica observada é invertida, enquanto que a incidência deste tipo de câncer é alta, quando comparada com o linfoma não hodgking, o número de mAbs em desenvolvimento para este alvo é muito baixo. Quatro foram os resultados encontrados para a classe biológico de referência para esta indicação. Estes compreendem 2 mAbs em desenvolvimento clínico ativo, fase III (Yervoy) e fase II (Cyramza), e 2 projetos descontinuados (Avastin e Perjeta). O baixo investimento neste tipo de câncer talvez esteja embasado na baixa mortalidade desta condição, quando comparada com outros tipos de câncer, e também pela alta taxa de sucesso clínico na abordagem cirúrgica.

Levando-se em consideração as terapias disponíveis para comercialização para os variados tipos de câncer, no que diz respeito aos mAbs, foi possível analisar, no que diz respeito aos biológicos de referência, que o maior número de produtos disponíveis é para os cânceres de pulmão e linfoma não-hodgkin, com quatro produtos diferentes destinados ao tratamento de cada tipo (Gráfico 8.7). Mama, Cérebro, Sistema Nervoso e Leucemia ficaram em segundo lugar com 3 produtos disponíveis no mercado ou aprovados para cada tipo de câncer.

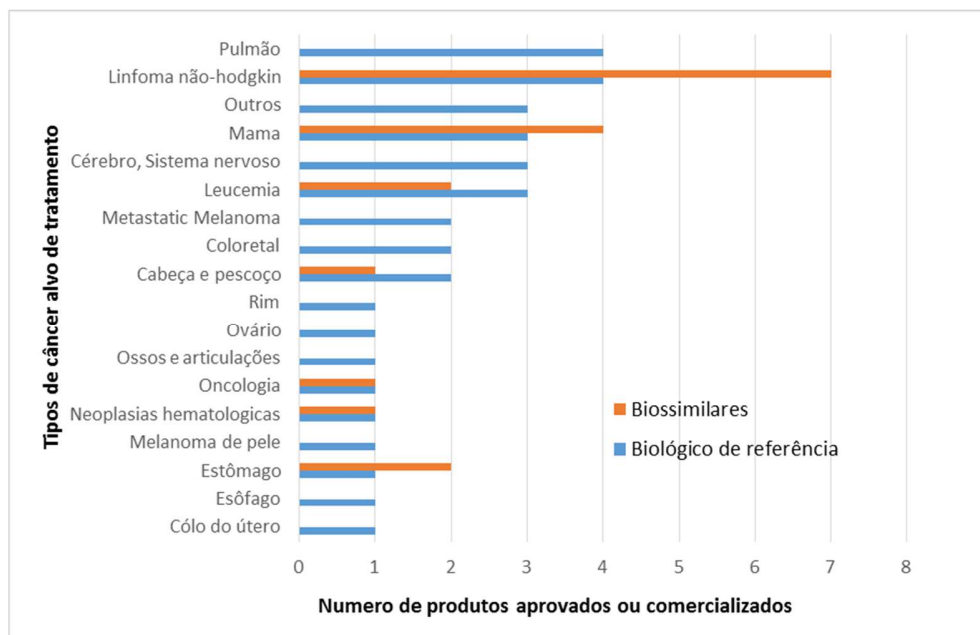


Gráfico 8.7 – Número de produtos (biológicos de referência e biossimilares) aprovados ou comercializados por tipo de câncer alvo de tratamento.

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

Os biossimilares desenvolvidos (Gráfico 8.7) seguem em linhas gerais a mesma tendência que os biológicos de referência, porém estes podem trazer para algumas indicações terapêuticas números até maiores de produtos, quando comparado com os biológicos de referência. Isto é possível, pelo fato de já considerada nesta avaliação para biossimilares, a repetição de mAbs (IFA correspondente ao biológico de referência), por existirem diferentes empresas que desenvolveram o mesmo mAb biossimilar.

Um caso de indicação terapêutica de biossimilares que não segue a tendência da disponibilidade no mercado, em relação aos biológicos de referência, é para o tipo de câncer

pulmão. Enquanto 4 mAbs, biológicos de referência, já estão aprovados para esta condição, nenhum biossimilar recebeu, até o momento da análise, aprovação. No entanto, de 5 mAbs biossimilares em desenvolvimento, 4 estão em fase III de estudo clínico, e provavelmente atingirão o mercado em breve.

8.3.2 Produtos sob investigação

Ao se comparar os resultados encontrados para os biológicos de referência e biossimilares e produtos sob investigação é possível identificar algumas semelhanças e diferenças nos esforços de desenvolvimento de mAbs por tipo de câncer alvo de tratamento. Como apresentado no Gráfico 8.8, os tipos de câncer mieloma múltiplo (53), próstata (48), melanoma de pele (42) e pâncreas (40), que não foram identificados entre os 10 mais estudados na categoria de produtos biológicos de referência e conseqüentemente também não na de biossimilares, configuram novos esforços das indústrias farmacêuticas na tentativa de chegarem à produtos para tais indicações.

Por outro lado, os tipos de câncer de estômago, cabeça e pescoço e cérebro, sistema nervoso não aparecem entre as 10 indicações terapêuticas mais estudadas no que diz respeito aos produtos sob investigação. E mais uma vez o tipo de câncer mais estudado foi o linfoma não Hodgkin, apresentando 100 projetos de mAbs em desenvolvimento.

A correlação entre a incidência e mortalidade de um determinado tipo de câncer e o maior número de produtos desenvolvidos pelas indústrias farmacêuticas para o mesmo tipo, nem sempre é verdadeira, pois é necessário que o conhecimento adquirido sobre a determinada doença seja capaz de impulsionar o desenvolvimento de tecnologias possíveis de combater-la. Entretanto, como demonstrado pelos resultados apresentados anteriormente, muitas vezes a maior incidência ou mortalidade de um determinado tipo de câncer pode fomentar investimentos, tanto públicos como privados, na tentativa de solucionar ou amenizar a carga da doença.

Uma oportunidade de desenvolvimento de mAbs para o Brasil, levando em consideração a diferença no perfil epidemiológico, quando comparado com os dados globais, poderia ser direcionado para o câncer de colo do útero. Como é possível analisar pelo Gráfico 8.8, esta indicação terapêutica está sendo estudada apenas em dois projetos. Estes resultados talvez demonstrem a falta de interesse no investimento das indústrias farmacêuticas de países desenvolvidos no combate a este tipo de câncer, uma vez que ocupa o sétimo lugar na

epidemiologia global, em relação a incidência, enquanto que no Brasil este tipo de câncer é o terceiro mais incidente (GLOBOCAN, 2017; INCA, 2016).

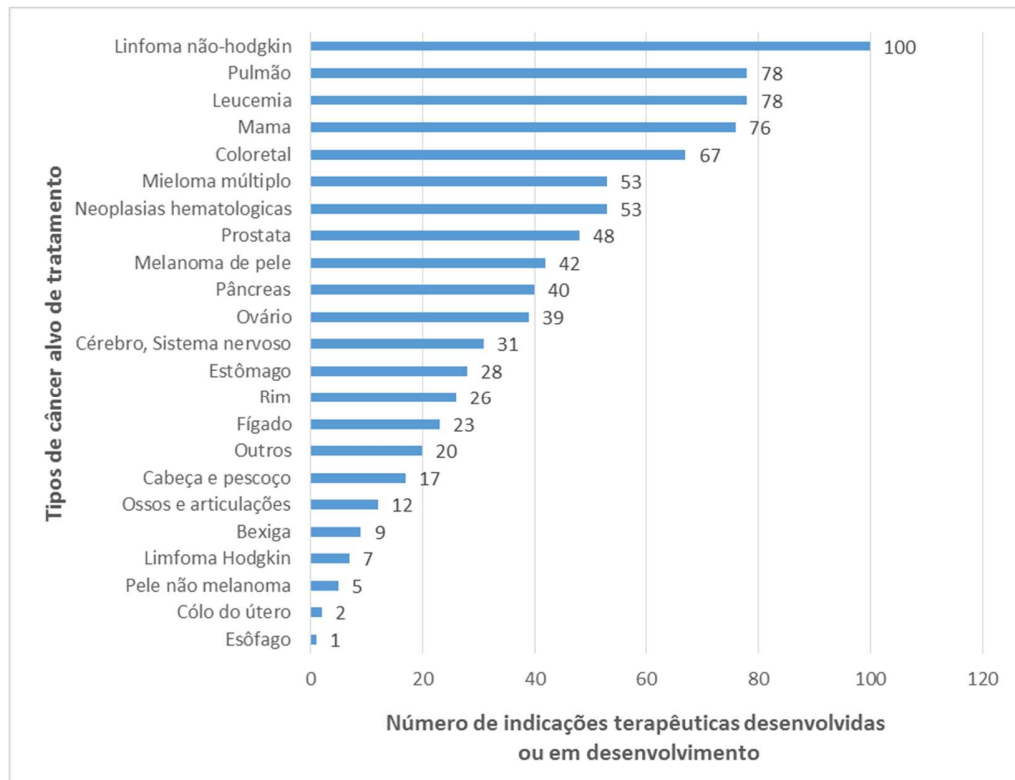


Gráfico 8.8 – Número de indicações terapêuticas em desenvolvimento por tipo de câncer alvo de tratamento - Produtos sob investigação.

Fonte: dados da base Medtrack (elaboração própria).

8.4 Avaliação das empresas envolvidas

Nesta seção, são apresentadas duas análises distintas, no que diz respeito aos principais atores, ou seja, empresas envolvidas no desenvolvimento e comercialização dos mAbs terapêuticos para o câncer, sendo uma delas direcionada para a avaliação dos produtos biossimilares, e outra para os biológicos e produtos sob investigação.

Esta divisão é necessária, pois a dinâmica no desenvolvimento de produtos biológicos é bastante diferente quando se compara biossimilares com produtos biológicos de referência e produtos sob investigação, que almejam tornarem de referência. Estas diferenças existem

geralmente em relação aos seguintes parâmetros: capacidade tecnológica e de inovação, investimentos alocados e os arranjos de negócio entre as empresas farmacêuticas e de base biotecnológicas, que ocorrem de maneira bem mais complexas nos produtos inovadores.

8.4.1 Biossimilares

Foi realizada uma análise para a identificação das empresas que, segundo o banco de dados, envolvem-se mais no desenvolvimento de mAbs biossimilares, como também a relação entre diferentes empresas na condução destes projetos de desenvolvimento. Foram identificadas ao todo 80 empresas envolvidas no desenvolvimento ou na comercialização de mAbs biossimilares já desenvolvidos. Estas resultam em 144 produtos desenvolvidos ou em desenvolvimento. O Gráfico 8.9 apresenta a relação das 10 empresas com o maior número de ocorrências no banco de dados e seus respectivos estágios de desenvolvimento.

A BioXpress therapeutics, uma companhia suíça especializada no desenvolvimento e produção de mAbs biossimilares, lidera a lista das empresas mais envolvidas com mAbs biossimilares, com um número de 8 desenvolvimentos ativos relacionados a biossimilares, compreendendo 7 diferentes produtos (alentuzumabe, bevacizumabe, cetuximabe, ofatumumabe, panitumumabe, rituximabe e trastuzumabe). Seu *pipeline* de desenvolvimento encontra-se em fase de pesquisa de bancada (*research*). Apesar desta empresa aparecer como a primeira na avaliação apresentada pelo Gráfico 8.9, o fato dos seus projetos estarem em uma etapa de desenvolvimento bastante inicial, contribui para uma menor importância desta no cenário de biossimilares, para a presente avaliação.

As empresas AXXO, do Uzbequistão, com 2 indicações terapêuticas comercializadas para o rituximabe e Aryogen, do Irã, com 2 indicações para o rituximabe e 1 para o trastuzumabe comercializadas são as únicas entre as 10 apresentadas no Gráfico 8.9, que possuem mAbs biossimilares comercializados. Podemos sugerir que estas empresas, apesar de não configurarem como as mais importantes da área, podem ter alcançado a aprovação de seus respectivos mAbs biossimilares antes de outras, pelo fato dos países de origem não terem uma regulamentação rigorosa para esta classe de medicamentos.

A Celltrion, empresa sul coreana, considerada atualmente uma das líderes no mercado de biossimilares, apresentam 6 projetos de mAbs biossimilares para o câncer, sendo 2 indicações

terapêuticas aprovadas para o trastuzumabe, e 1 em fase III para o rituximabe. Esta empresa foi a primeira a ter um mAb biossimilar aprovado pela EMA, FDA, o Remsima (biossimilar do Infliximabe) (Remsima, 2017).

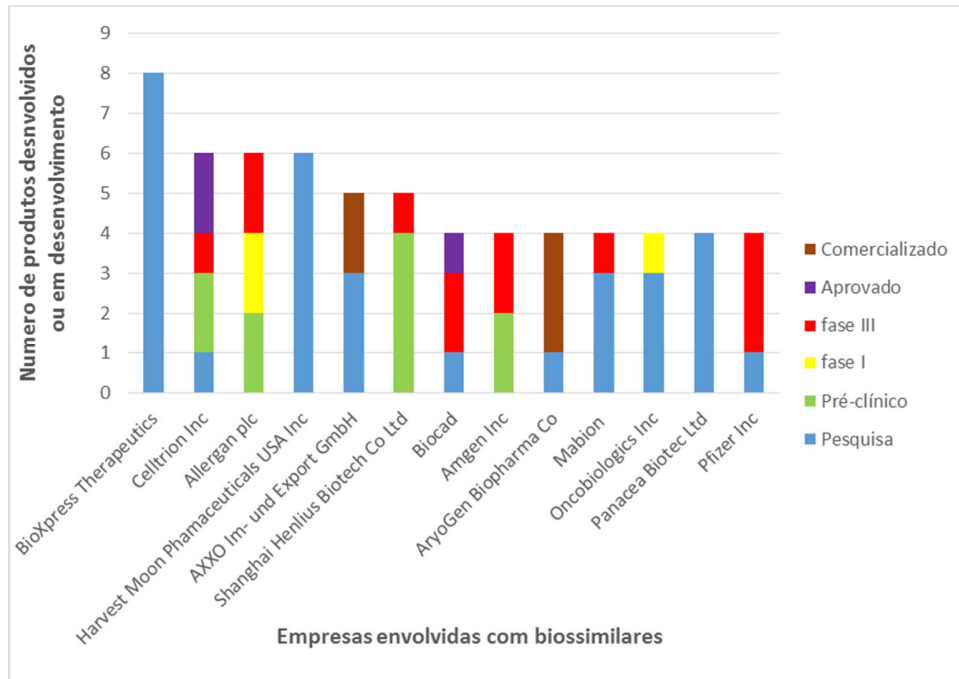


Gráfico 8.9 - As empresas mais envolvidas com mAbs biossimilares e os respectivos estágios de desenvolvimento de seus projetos.

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

O biossimilar do trastuzumabe da Celltrion, Herzuma[®], está aprovado na Coreia do Sul desde janeiro de 2014 (Evaluategroup, 2017). De acordo com dados atuais, posterior a exportação do banco de dados da base medtrack, foi possível identificar que a Celltrion teve o biossimilar rituximabe aprovado pela EMA, sob o nome Truxima[®] (fevereiro de 2017), corroborando a sua posição estratégica no segmento, o que também é demonstrado pelos resultados aqui apresentados.

A Tabela 8.3 apresenta a inter-relação de parcerias, entre empresas que compartilham projetos em dupla, o qual identifica as 17 parcerias que cobrem 29 projetos de desenvolvimento ou comercialização, e 4 parcerias com mais de 2 empresas.

A Allergan e Amgen, importantes empresas farmacêuticas, aparecem no topo da Tabela 8.3, juntamente com duas outras empresas americanas de menor tamanho (Harvest Moon Pharmaceuticals USA Inc / Panpharmaceuticals USA Inc). Estas demonstram relevante papel em

parcerias para o desenvolvimento de mAbs biossimilares, ao passo que possuem o maior número de projetos de desenvolvimento, quando comparada com as outras.

Tabela 8.3 - Parcerias identificadas nos resultados de mAbs biossimilares desenvolvidos ou em desenvolvimento.

Nomes das empresas	Ocorrências
Parceria entre 2 empresas	
Amgen Inc / Allergan plc	4
Harvest Moon Pharmaceuticals USA Inc / Panpharmaceuticals USA Inc	4
Chemo Group / Innogene Kalbiotech	3
Allergan plc / Synthon BV	2
Dong-A Socio Holding / Meiji Seika Pharma Co Ltd	2
Innovent Biologics Inc / Eli Lilly and company	2
Novartis AG / Sandoz International GmbH	2
Celltrion Inc / Hospira Inc	1
Biocad / Mylan Inc	1
Dr. Reddy's Laboratories / Cinnagen Co	1
Biocon / Mylan Inc	1
Gedeon Richter Plc / STADA Arzneimittel AG	1
Affitech A/S / Peregrine Pharmaceuticals Inc	1
BIOCND Inc / Genor BioPharma Co Ltd	1
Fujifilm Corporation / Kyowa Hakko Kirin Co Ltd	1
Green Cross Corporation / Mogam Biotechnology Institute	1
Momenta Pharmaceuticals / Baxter International Inc	1
Parceria entre 3 empresas	
Celltrion Inc / Hospira Inc / Nippon Kayaku Co Ltd	1
Affitech A/S / Peregrine Pharmaceuticals Inc / The International Biotechnology Center (IBC) Generium.	1
Parceria entre 4 empresas	
Chemo Group / Innogene Kalbiotech / Laboratorio Elea SACIFyA / mAbxience	1
Fujifilm Corporation / Kyowa Hakko Kirin Co Ltd / Fujifilm Kyowa Kirin Biologics Co Ltd / AstraZeneca.	1

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

Além da Allergan e Amgen, outras 9 empresas consideradas como as maiores do seguimento farmacêutico, também atuam no desenvolvimento de mAbs biossimilares. São elas: AstraZeneca, Baxter, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck & Sharp, Novartis, Pfizer, Sandoz e Teva (EvaluatePharma, 2016).

Três outras empresas, que tem suas origens em segmentos distintos do farmacêutico, mas que também posicionam-se no âmbito de soluções tecnológicas voltados para ciência na área da saúde, foram identificadas, são elas: LG, Fujifilm e Samsung.

Conforme já discutido na introdução, as empresas que almejam o desenvolvimento de mAbs biossimilares, adotam estratégias de extrapolação de indicações terapêuticas, para que possam tornar os projetos de desenvolvimento mais baratos e assim disponibilizar os produtos à preços mais atrativos. Além disso, os requerimentos para o desenvolvimento dos biossimilares são menores, uma vez que é possível, em certo grau, aproveitar o conhecimento adquirido pelos produtos biológicos inovadores (de referência).

8.4.2 Produtos inovadores - biológicos de referência e produtos sob investigação

Considerando as 10 empresas envolvidas na área oncológica com maior previsão de vendas para 2022, segundo a EvaluatePharma®, conforme já apresentadas na Tabela 4.1, e também aquelas que mais lucraram com a venda de mAbs no mundo, segundo Tabela 4.2 (Walsh, 2014), foi construído o Gráfico 8.10, através da verificação da ocorrência destas empresas no banco de dados refinado, para cada categoria de produtos: Biológicos de referência e produtos sob investigação.

Desta forma, o Gráfico 8.10 apresenta o posicionamento das principais empresas envolvidas no mercado oncológico, em relação ao desenvolvimento de mAbs terapêutico para o câncer, possibilitando a análise comparativa destas, no que diz respeito, principalmente, aos esforços de desenvolvimentos de novos mAbs, além da identificação daquelas que já possuem mAbs desenvolvidos.

A Roche, empresa líder no mercado de oncológicos, mantém-se na frente, tanto pelo portfólio de mAbs já desenvolvidos, que somam 6 (Avastin/bevacizumabe; Rituxan/rituximabe; Herceptin/trastuzumabe; Kadcylla/ado-trastuzumab emtansine; Perjeta/pertuzumab; Gazyva/obinutuzumabe), como pela forte presença nos projetos de desenvolvimento, que chegam a 47, conforme o Gráfico 8.10.

Estes resultados corroboram com a previsão da EvaluatePharma, 2016, já apresentada no Capítulo 4, que colocam a Roche como companhia que mais irá faturar em 2022, com cerca de 32,2 bilhões de dólares, sendo devido em grande parte a recente aprovação do mAb Tecentriq® – Atezolizumabe.

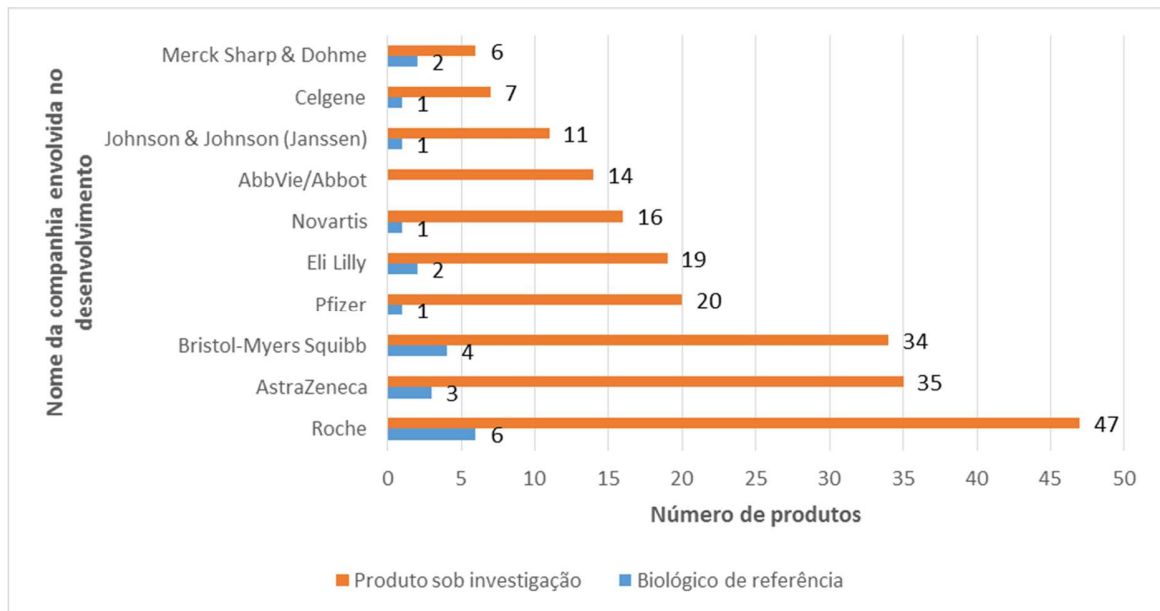


Gráfico 8.10 – Número de produtos sob investigação e biológicos de referência pertencentes as 10 empresas que mais arrecadam na área de oncológicos.

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

A companhia Celgene, que é indicada como segunda colocada no mercado de oncológicos, com um faturamento previsto de cerca de 18,7 bilhões de dólares para 2022, em relação aos mAbs aparece na nona posição, com um portfólio de apenas 7 produtos em desenvolvimento e 1 desenvolvido (Keytruda/pembrolizumabe em parceria com a Merck Sharp & Dohme) (EvaluatePharma, 2017).

A AstraZeneca e Bristol Myers Squibb demonstram um grande salto entre as vendas de 2015 e previsão para 2022, o que vem de encontro com os números apontados pelo Gráfico 8.10, em relação aos mAbs desenvolvidos e em desenvolvimentos, 3 e 35 para a AstraZeneca e 4 e 34 para a Bristol Myers Squibb, respectivamente. A potencial comercialização do Opdivo/nivolumabe corresponde a grande alavancagem da Bristol Myers Squibb.

Conforme já apresentado na Tabela 4.1, dentre os 10 biofármacos mais vendidos no mundo, em 2013, 6 eram mAbs, sendo que todas as empresas envolvidas com estes estão presentes no Gráfico 8.10. A empresa Abbvie (pertencente ao grupo Abbot) lucrou cerca de 11 bilhões de dólares em 2013, com o Humira (adalimumabe), porém, ainda não apresenta nenhum mAb terapêutico oncológico, mas vem investindo em cerca de 14 projetos de desenvolvimento (Walsh, 2014).

8.5 Estágio de desenvolvimento dos anticorpos monoclonais

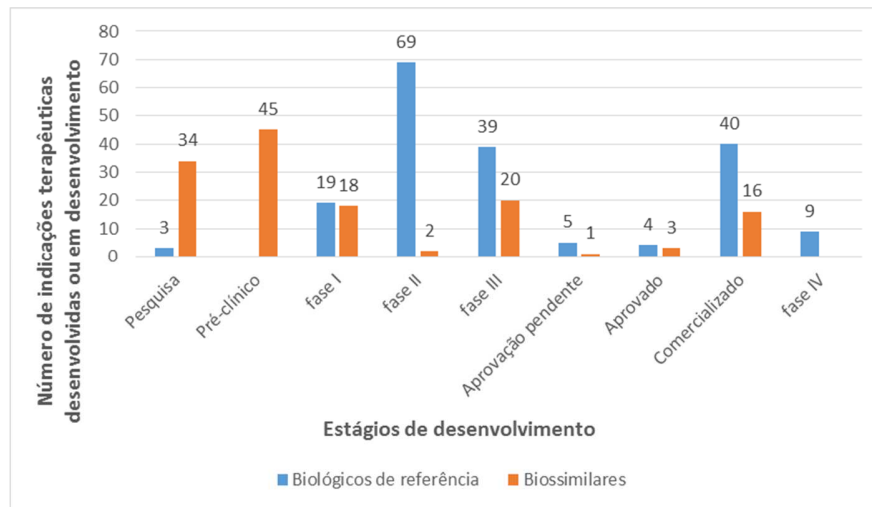
No que diz respeito ao estágio de desenvolvimento dos mAbs, esta seção apresenta os números de produtos, de acordo com sua categoria e respectivos estágios de desenvolvimento. Em paralelo, também são apresentados os projetos de desenvolvimento suspensos ou descontinuados. Os mAbs identificados como retirados do mercado foram descritos, uma vez que tratam-se de poucos casos.

Conforme definido por Wang e Singh, 2013, a etapa de desenvolvimento clínico para um mAb, pode levar de 6 a 8 anos, quando cumprida as principais fases de estudo clínico, de I a III. Estes, além de demandarem a maior parte dos investimentos no desenvolvimento de um determinado mAb, são considerados as principais etapas no que diz respeito ao tempo de desenvolvimento de um produto biológico, que, geralmente, varia entre 8 a 12 anos.

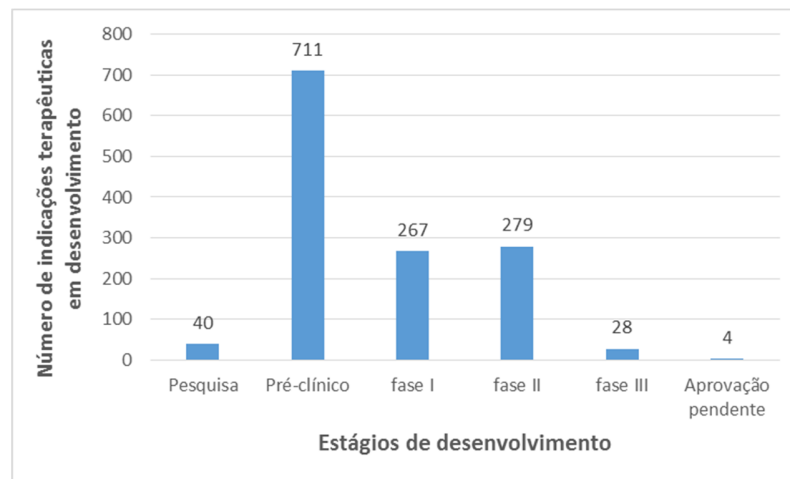
O Gráfico 8.11A apresenta a distribuição dos estágios de desenvolvimento das indicações terapêuticas de mAbs para as classes de produtos biológicos de referência e biossimilares. É possível notar que a maioria dos biológicos de referência estão na fase II de estudo clínico, com um total de 69 desenvolvimentos, seguido de 39 em fase III. A partir destes dados, pode-se inferir que em um futuro próximo serão aprovadas novas indicações terapêuticas para os mAbs já desenvolvidos e comercializados. Cinco indicações terapêuticas estão sendo avaliadas por agências regulatórias, sendo 4 para câncer de pulmão (bevacizumabe (2), nivolumabe (1) e pembrolizumabe (1)) e uma para melanoma (ipilimumabe). Na eminência de comercialização estão 4 novas indicações terapêuticas: duas para câncer de pulmão (racotumomabe, nivolumabe), uma para ovário (bevacizumabe) e outro para colo do útero (bevacizumabe).

A ausência de resultados para biológicos de referência na etapa de pesquisa pré-clínica, pode sugerir que os produtos que já tiveram aprovação regulatória para pelo menos uma indicação terapêutica, já demonstraram sua segurança em seres humanos e, portanto, os testes de toxicidades com animais não seriam necessários.

Em relação aos biossimilares é possível ver um maior número de estudos concentrados na fase pré-clínica, com 45 projetos em desenvolvimento, seguido de 34 na etapa inicial de pesquisa (*research*). Estas informações, geralmente, são de difícil acesso, pois configuram fases de desenvolvimento bastante embrionárias, e que muitas vezes são consideradas como de segredo industrial, pelas empresas, o que configura uma boa vantagem para a base aqui utilizada (Medtrack).



(A)



(B)

Gráfico 8.11 – Número de indicações terapêuticas desenvolvidas ou em desenvolvimento dos mAbs terapêuticos para o câncer segundo o estágio de desenvolvimento. **(A)** Biológicos de referência e biossimilares. **(B)** Produtos sob investigação.

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

Os 20 desenvolvimentos, em fase III, de indicações terapêuticas de mAbs biossimilares, conforme Gráfico 8.11A, demonstram que nos próximos anos existe uma grande probabilidade destes chegarem ao mercado. Vale salientar, que o fato dos mAbs estarem em estudo clínico fase III, por si só, não significa que serão aprovados posteriormente, mas sugerem que existe um maior potencial de serem aprovados, uma vez que chegam a esta fase final de desenvolvimento. Os 20

desenvolvimentos de mAbs bioequivalentes identificados correspondem aos seguintes IFAs: rituximabe (8) bevacizumabe (6), trastuzumabe (5) e cetuximabe (1).

No estudo, já citado, de Nelson e colaboradores, em 2010, de 131 mAbs humanos que entraram em estudos clínicos de 1997 a 2008, foram identificados 59 destinados ao tratamento do câncer. Comparando os dados de distribuição destes nas diferentes fases de desenvolvimento clínico entre os resultados aqui apresentados para os produtos sob investigação, conforme Gráfico 8.11B, e os números do referido artigo, destaca-se um maior número de resultados para o trabalho aqui desenvolvido, sendo 546 em estágio inicial de desenvolvimento clínico, fase I e II, e 28 em fase avançada, fase III, enquanto que os resultados obtidos no trabalho de Nelson foram 46 em fase inicial de desenvolvimento clínico, e um em fase avançada (Nelson et al, 2010). Apesar do estudo de Nelson não informar a metodologia de busca utilizada, esta comparação mostra a grande quantidade de informação presente na base de dados utilizadas no presente trabalho.

Mais próximo dos dados aqui apresentados para os desenvolvimentos clínicos avançados, porém, ainda menores, está o trabalho realizado por Reichert, em 2016, que conforme já citado, identificou 20 mAbs contra o câncer neste estágio de desenvolvimento. O trabalho de Reichert também não informa a metodologia utilizada (Reichert, 2016).

Os dois mAbs aprovados em 2016, atezolizumabe e olaratumabe, foram identificados na base de dados, nas fases de desenvolvimento clínico, III e II, respectivamente (Reichert, 2016).

O Gráfico 8.12 apresenta os projetos de desenvolvimento que foram descontinuados e suspensos, tanto para os biológicos de referência e bioequivalentes (A), quanto para os produtos sob investigação (B). Os dados demonstram que muitos projetos de desenvolvimento são descontinuados, sendo maiores as taxas contabilizadas para os produtos sob investigação, 261 num total de 1596 (16%), seguida pelos biológicos de referência, 22 num total de 208 resultados (11%).

Em relação aos produtos retirados do mercado (*withdrawn*), foram identificados no banco de dados refinado apenas 2 resultados, os quais são pertencentes a categoria dos biológicos de referência. Um deles já foi mencionado anteriormente, Panorex, tendo este apenas 1 indicação terapêutica para câncer. O outro caso, é o Yervoy (ipilimumabe, anti-CTLA4), ao qual foi atribuído a característica de retirado do mercado para a indicação terapêutica leucemia mielóide crônica, porém esta indicação terapêutica não chegou a ser aprovada para o Yervoy. Segundo consulta na base de dados online *Clinical Trial* sobre o assunto, o estudo clínico para leucemia mielóide crônica foi interrompido, antes mesmo de ter sido iniciado o seu recrutamento (Clinical Trials, 2017).

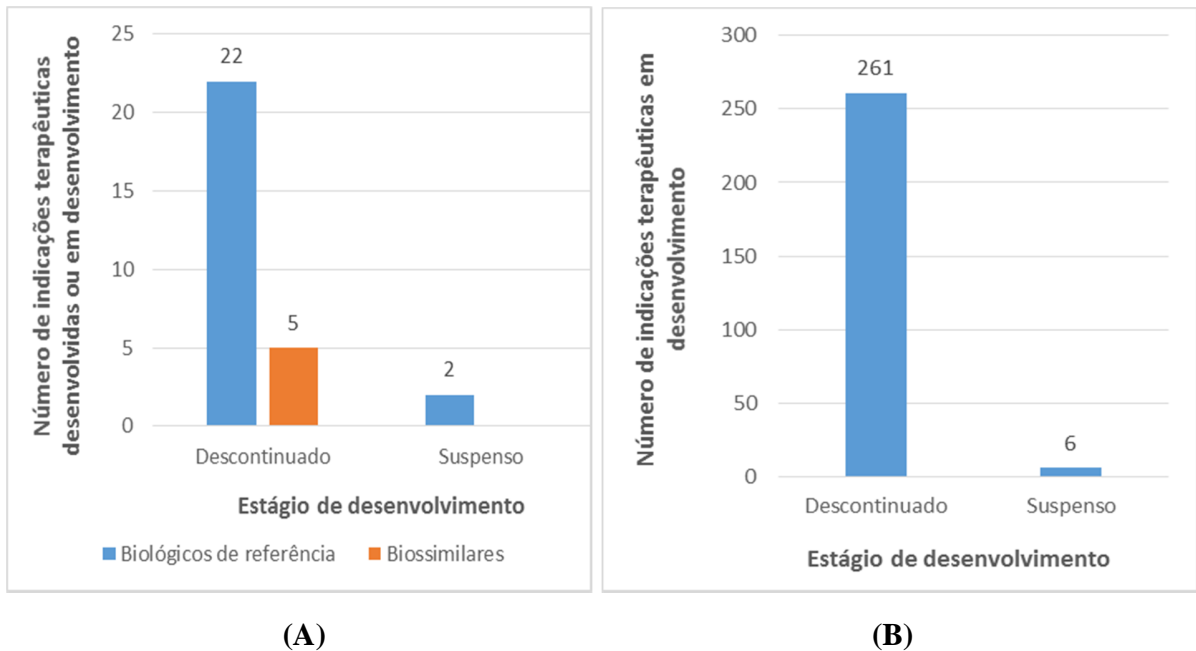


Gráfico 8.12 – Projetos de desenvolvimentos de mAbs suspensos ou descontinuados de acordo com a categoria de produto. **(A)** Biológicos de referência e biossimilares. **(B)** Produtos sob investigação.

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

8.6 Plataformas tecnológicas proprietárias

O termo plataforma tecnológica proprietária aqui utilizado, refere-se a tecnologias específicas, de propriedade intelectual de uma determinada empresa, empregadas em um caráter adicional à um ou mais mAbs, as quais incrementam ou potencializam os benefícios advindos destes produtos. Estas plataformas tecnológicas proprietárias foram identificadas na base Medtrack e são divulgadas pela própria empresa em seus sites. Conforme metodologia e definições utilizadas para esta análise, já apresentadas no Capítulo 7, os resultados foram compilados em diferentes plataformas tecnológicas, e suas respectivas subclassificações, quando existentes.

Esta análise permitiu avaliação das plataformas tecnológicas mais consolidadas, atualmente, no que diz respeito ao desenvolvimento de novos mAbs para o câncer, além da identificação de novas tecnologias, que trazem inovações incrementais e por vezes disruptivas, as

quais proporcionam maior efetividade à tratamentos já existentes, ou novas opções para necessidades médicas não atendidas anteriormente.

Importante destacar que os números aqui apresentados refletem tecnologias validadas disponíveis por empresas especializadas para aplicação nos processos de desenvolvimento de mAbs, e não indicadores de produção científica para uma determinada tecnologia, que podem neste último caso demonstrar esforços direcionados para um determinado tema científico, porém com previsibilidade de aplicação ou chegada destas tecnologias no mercado de difícil mensuração. Os dados e análises realizadas, através da metodologia aplicada, sobre as plataformas tecnológicas proprietárias, possibilitam realizar inferências em relação à previsibilidade de sucesso destas tecnologias, uma vez que levam em conta os estágios de desenvolvimento destas tecnologias, através de indicadores de frequência destas ao longo das etapas de desenvolvimento de um produto, assim medindo indiretamente a potencialidade de uma tecnologia a medida que ela avança nos estágios de estudos clínicos até chegarem ao mercado.

Portanto a revisão da literatura e análise de bases de dados como a Medtrack são ferramentas complementares que auxiliam no entendimento do mercado atual de mAbs e projeções de futuro.

De um total de 1.165 mAbs classificados como produtos sob investigação, 183 foram identificados na base de dados, como associados a plataformas tecnológicas proprietárias. Já em relação aos produtos biológicos de referência, de 25 mAbs 4 foram identificados como associados à estas plataformas. Comparando-se grosseiramente estes dados, em termos de porcentagem de mAbs associados a plataformas tecnológicas proprietárias, temos um percentual de 16% tanto para os produtos sob investigação quanto para os produtos biológicos de referência.

Este percentual baixo pode representar que a metodologia utilizada ou a própria base de dados leve a subestimar as plataformas tecnológicas proprietárias ou que grande parte dos produtos sob investigação tenha como diferencial o alvo terapêutico, que não foi possível avaliar, como relatado no capítulo de limitações da metodologia e base de dados (Capítulo 7).

8.6.1 Estágio de desenvolvimento das tecnologias aplicadas aos mAbs

O número de produtos ou de empresas associados à uma determinada tecnologia pode ser considerado como um dos indicadores de tendência tecnológica, pois demonstram, comparativamente, quais tecnologias estão sendo mais investidas para um segmento específico de

produto. Entretanto, é importante considerar nas análises de tendências, a probabilidade de sucesso nos desenvolvimentos destas tecnologias.

Para que seja possível indicar uma tecnologia como mais madura do que outra, não basta apenas olhar para a quantidade de produtos em desenvolvimento atrelados a estas, mas sim a probabilidade de estas chegarem ao mercado, ao avançarem nos estágios de desenvolvimento subsequentes.

Desta forma, torna-se imprescindível, para termos de análise prospectiva, a informação dos estágios de desenvolvimento das tecnologias associadas aos produtos identificados na base de dados, como pode ser visualizado no Gráfico 8.13.

Os dados apresentados neste gráfico são referentes ao número de desenvolvimentos de mAbs, aos quais nos referimos aqui como indicações terapêuticas em desenvolvimento. Esta estratégia se deve ao fato de um mesmo produto poder estar em estágios diferentes de desenvolvimento, de acordo com a indicação terapêutica estudada.

Para esta análise, o estágio de desenvolvimento “Pesquisa (*research*)” foi desconsiderado, uma vez que trata-se de uma etapa muito embrionário no desenvolvimento de um produto, na qual ainda não existe uma prova de conceito validada sobre a potencialidade da molécula em teste (o que é atingido nos estágios pré-clínicos, com modelos animais), além de serem informações muitas vezes protegidas pelas empresas.

As análises aqui apresentadas consideram três estágios de desenvolvimento, que comumente são utilizados: Desenvolvimento pré-clínico, desenvolvimento clínico inicial (fase I e II) e desenvolvimento clínico avançado (fase III).

Partindo-se desta classificação, podemos identificar, no caso específico desta análise, as tecnologias de imunoc conjugação e de fragmentos de mAbs, como as mais avançadas, por possuírem cada uma, 2 produtos em fase III de desenvolvimento clínico. A utilização destas tecnologias também é destaque no número de indicações terapêuticas em desenvolvimento na etapa de desenvolvimento clínico inicial, com 66 projetos para a tecnologia de imunoc conjugação e 16 para fragmentos de mAbs.

A tecnologia de imunoc conjugação, aqui apresenta-se como a mais avançada em termos de números totais de produtos e indicações terapêuticas em desenvolvimento, como também no que diz respeito aos respectivos estágios de desenvolvimento, quando comparada com os outros tipos de tecnologias analisados. Além do grande número de indicações terapêuticas em desenvolvimento que encontram-se em fase clínica (68), 73 estão em fase pré-clínica, sugerindo uma manutenção

ou aumento da entrada destes em etapas clínicas, e conseqüentemente aprovação de novos produtos com esta tecnologia, nos próximos anos, a medida que os desenvolvimentos avançam.

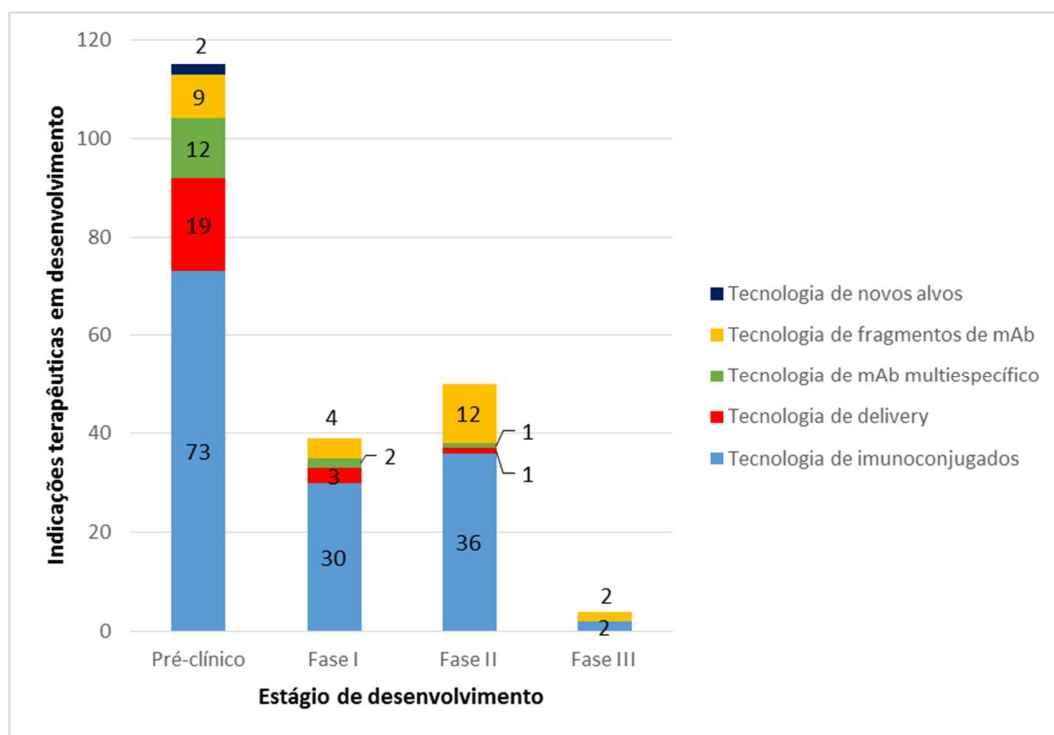


Gráfico 8.13 – Distribuição dos projetos de desenvolvimento de mAbs associados às plataformas tecnológicas e seus respectivos estágios.

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

As plataformas tecnológicas de *delivery*, conforme já descritas, compreendem diversos tipos de tecnologias que estão envolvidas principalmente na biodisponibilidade de moléculas ativas. Estas, de acordo com a análise aqui proposta, configuram-se como a terceira mais avançada, apresentando 19 indicações terapêuticas em desenvolvimento na fase pré-clínica e 3 em estágio de desenvolvimento clínico inicial.

Em relação às tecnologias de mAbs multiespecíficos, os resultados aqui encontrados apontam para uma tendência de avanço nos estágios de desenvolvimento, com 12 indicações terapêuticas em desenvolvimento em fase pré-clínica e 3 em estágio de desenvolvimento clínico inicial. Estes dados, apesar de seguirem mesma tendência que outros já publicados, como no estudo de Reichert, não demonstram a mesma magnitude. Essa diferença pode ser explicada pela falta de identificação de plataformas tecnológicas proprietárias associadas a este tipo de tecnologia, o que

poderia ter possibilitado a correta classificação destes produtos e pode ter levado a uma subestimação desta tecnologia.

Os mAbs associados à Plataformas tecnológicas de identificação de novos alvos, encontram-se apenas em fase de desenvolvimento pré-clínico, e, portanto, não apresentam-se como tecnologias avançadas nesta análise. Este achado pode estar relacionado com a especificidade de tal plataforma, a qual não é usualmente encontrada como plataforma tecnológica proprietária, mas não quer dizer que as empresas não direcionam pesquisas na identificação de novos alvos, apenas não patentearam esta prática em um modelo de plataforma tecnológica.

O Gráfico 8.14 apresenta os desenvolvimentos de mAbs que foram suspensos ou descontinuados, de acordo com as plataformas tecnológicas associadas.

Seguindo a mesma tendência tecnológica de produtos em desenvolvimento ativo, os mAbs que mais tiveram seus desenvolvimentos descontinuados foram aqueles associados as seguintes plataformas tecnológicas: imunoconjugação (24), tecnologia de delivery (3) e de fragmentos de mAbs (2). Estes resultados não parecem trazer relação de insucesso dos desenvolvimentos com as respectivas plataformas tecnológicas, mas sim sugerem uma tendência de proporcionalidade aos esforços investidos, ou seja, os maiores números de desenvolvimentos descontinuados são das tecnologias que tiveram maiores números de desenvolvimentos ativos.

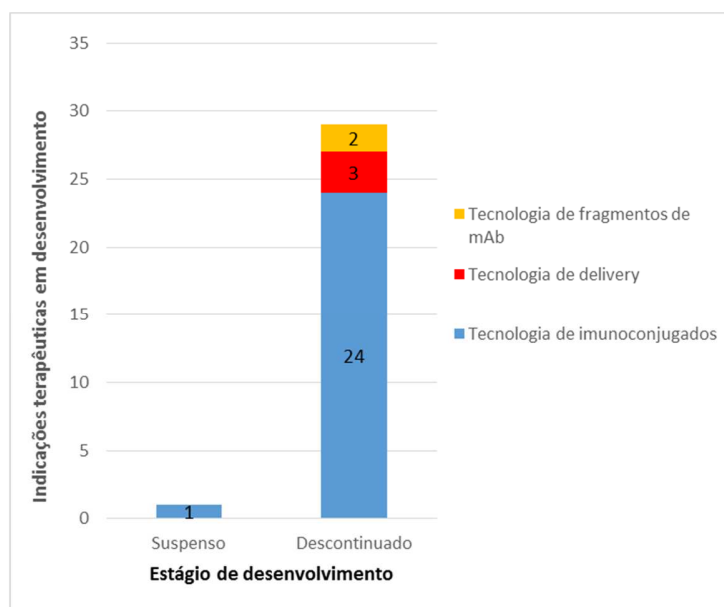


Gráfico 8.14 - Desenvolvidos de mAbs suspensos ou descontinuados de acordo com as plataformas tecnológicas.

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

Em relação ao número de desenvolvimentos suspensos, foi identificado apenas 1 mAb, o qual é associado a tecnologia de imunoconjugação.

8.6.2 Panorama dos produtos biológicos de referência e biossimilares

Apesar de neste capítulo também ser abordados os produtos biológicos de referência e biossimilares, o foco principal deste trabalho foi avaliar as tendências tecnológicas dos mAbs que estão em desenvolvimento, com base na identificação de tecnologias proprietárias utilizadas nos resultados classificados como produtos sob investigação.

Como forma de comparação entre o que já está no mercado e os produtos que ainda se encontram no processo de desenvolvimento, os mAbs classificados como produtos de referência também foram avaliados. No que diz respeito a estes produtos, dos 25 apenas 4 foram identificados, de acordo com informações associadas a estes no banco de dados, em relação a plataformas tecnológicas proprietárias, conforme Tabela 8.4.

Tabela 8.4 – mAbs de referência e plataformas tecnológicas proprietárias associadas.

Nome do produto	IFA	Plataforma tecnológica proprietária	Nome da plataforma tecnológica	Empresa detentora da plataforma tecnológica	Empresa detentora do registro do produto (FDA/EMA)
Rituxan	rituximabe	Tecnologia de <i>delivery</i> (Alteração da via de administração)	Enhance Technology	Halozyme	Genentech/Roche
Herceptin	trastuzumabe	Tecnologia de <i>delivery</i> (Alteração da via de administração)	Enhance Technology	Halozyme	Genentech/Roche
Adcetris	brentuximab vedotin	Tecnologia de imunoconjugados (Tecnologia de conjugação à droga (ADC))	Seattle Genetics' Antibody-Drug Conjugates Technology	Seattle Genetics Inc	Seattle Genetics Inc/Takeda Pharma A/S
Kadcyla	ado-trastuzumab emtansine	Tecnologia de imunoconjugados (Tecnologia de conjugação à droga (ADC))	Targeted Antibody Payload Technology	ImmunoGen, Inc.	Genentech/Roche

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

Dois destes produtos são ADCs, brentuximab vedotin e ado-trastuzumab emtansine, enquanto os outros dois estão associados com uma tecnologia específica, plataforma Enhance

Technology, de propriedade da empresa Halozyme. Tal tecnologia, utiliza uma enzima hialuronidase recombinante humana, patenteada por esta empresa, a qual, através de uma formulação de hidrogel, permite uma administração subcutânea, o que leva a otimização do perfil de liberação do mAb, aumentando a sua efetividade, e reduzindo a frequência de administração do produto. Ao possibilitar a mudança da via de administração intravenosa para uma via subcutânea, sem alterar as propriedades do mAb, permite-se uma melhor experiência e comodidade para o paciente (Xu et al, 2015; Halozyme, 2017).

Adicionalmente às informações contidas na base de dados, foi possível identificar o Blincyto (blinatumomab) e Removab (catumaxomabe), como pertencentes à classificação de produtos associados a plataformas tecnológicas proprietárias, apesar destes não terem sido identificados pela metodologia aplicada. Esse tipo de erro, ocasionalmente, pode ocorrer, uma vez que a base de dados apresenta limitações, conforme apresentadas no Capítulo 7.

No caso específico desta falta de informação atrelada ao produto, a correta classificação foi possível, quando da elaboração da Tabela 8.2, a qual apresenta informações sobre alvos terapêuticos dos produtos biológicos de referência, pela visualização de alvos múltiplos para estes dois produtos, além da identificação do uso de tecnologia de fragmentos no caso do blinatumomabe (BiTE), um mAb bispecífico formado por dois fragmentos scFv. Estas informações possibilitaram a classificação destes dois produtos em sendo pertencentes a plataforma tecnológica de mAbs multiespecíficos e fragmentos de mAbs. Desta forma, foram considerados para termos gerais de resultados, 6 produtos biológicos de referência associados a plataformas tecnológicas proprietárias dentre um total de 25, sendo que um deles possui duas destas tecnologias (blinatumomabe)

Em relação aos biossimilares, a referida análise não retornou nenhum resultado, o que já era esperado, pois a plataforma tecnológica proprietária refere-se ao desenvolvimento de uma nova tecnologia e propriedade intelectual, enquanto os biossimilares referem-se a copiar tecnologia desenvolvida por outras empresas quando finda a vigência da patente.

8.6.3 Panorama dos mAbs sob investigação – Tendências tecnológicas

Em relação aos produtos sob investigação, o Gráfico 8.15 apresenta a distribuição do número destes produtos e respectivas indicações terapêuticas em desenvolvimento nas diferentes plataformas tecnológicas, as quais estes foram associados.

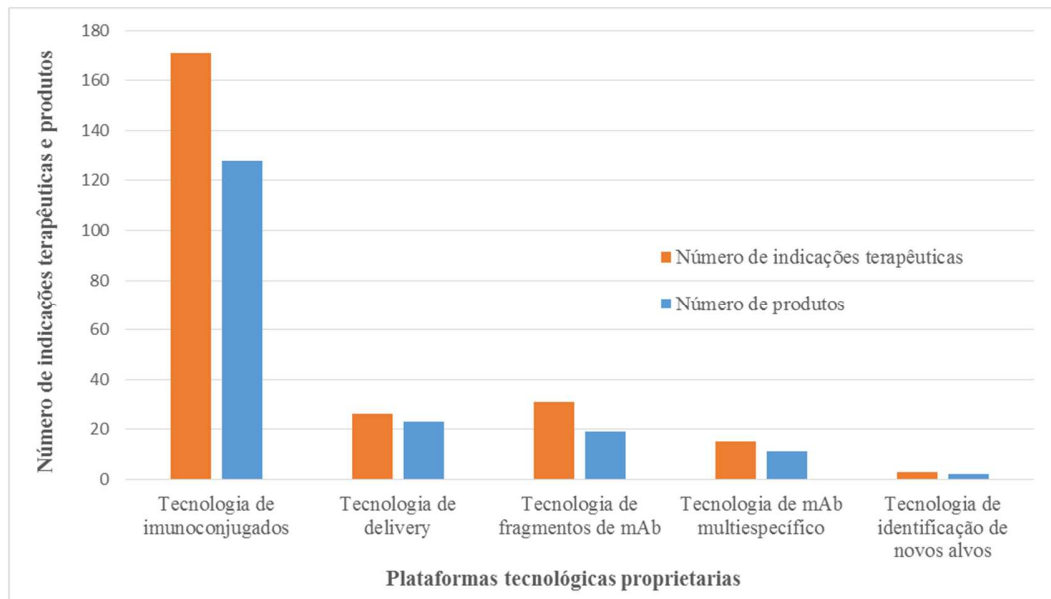


Gráfico 8.15 – Distribuição do número de produtos e indicações terapêuticas em desenvolvimento nas diferentes Plataformas tecnológicas proprietárias.

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

Como é possível notar, a plataforma tecnológica com o maior número de produtos encontrados é a de imunocombinação (128), seguida pelas de *delivery* (23), fragmentos de mAbs (19), mAbs multiespecíficos (11) e de identificação de novos alvos (2).

As plataformas tecnológicas de imunocombinados e *delivery*, por apresentarem uma grande diversidade de tecnologias aplicadas, quando comparadas com as outras plataformas, foram subclassificadas dentro destas, para melhor análise dos resultados.

A seguir, são apresentadas e discutidas uma a uma destas plataformas, no que diz respeito aos produtos associados, descrição das tecnologias e empresas proprietárias.

8.6.3.1 – Tecnologia de imunocombinação

Imunocombinados são considerados uma promessa na terapia de câncer por ser específicos, altamente efetivos e com baixo toxicidade. Os mAbs terapêuticos podem ser combinados a diferentes moléculas, incluído agentes farmacêuticos, citocinas, radioisótopos e toxinas (Smaglo et al., 2014).

As tecnologias de imunoconjugação, principalmente as de conjugação à drogas (ADC) que perfazem 73% (93) desta categoria, conforme Gráfico 8.16, confirmam a tendência desta tecnologia, que é considerada uma abordagem conceitualmente já validada para o tratamento do câncer, com produtos já aprovados pelas principais agências regulatórias, além de muitos outros em ensaios clínicos, os quais vem demonstrando maior efetividade quando comparados com os seus congêneres não conjugados (Flygare *et al*, 2013).

A análise da distribuição do número de empresas detentoras de plataformas tecnológicas de imunoconjugação, apresentada no Gráfico 8.17, demonstra a mesma importância para a tecnologia de ADC, quando comparada com os outros tipos de imunoconjugações, com um total de 16 empresas proprietárias deste tipo de plataforma tecnológica, o que representa 62% das empresas.

As tecnologias de imunoconjugação de citocinas, radioisótopos e toxinas, apresentam menor número de produtos associados, o que pode ser explicado pela menor validação destas quando comparadas com moléculas pequenas de drogas já conhecidas para esta abordagem, as quais possuem um maior volume de dados provenientes da prática clínica, como é o caso das seguintes moléculas e seus derivados: auristatinas, maitansinóides e caliqueamicinas (Sievers e Senter, 2013).

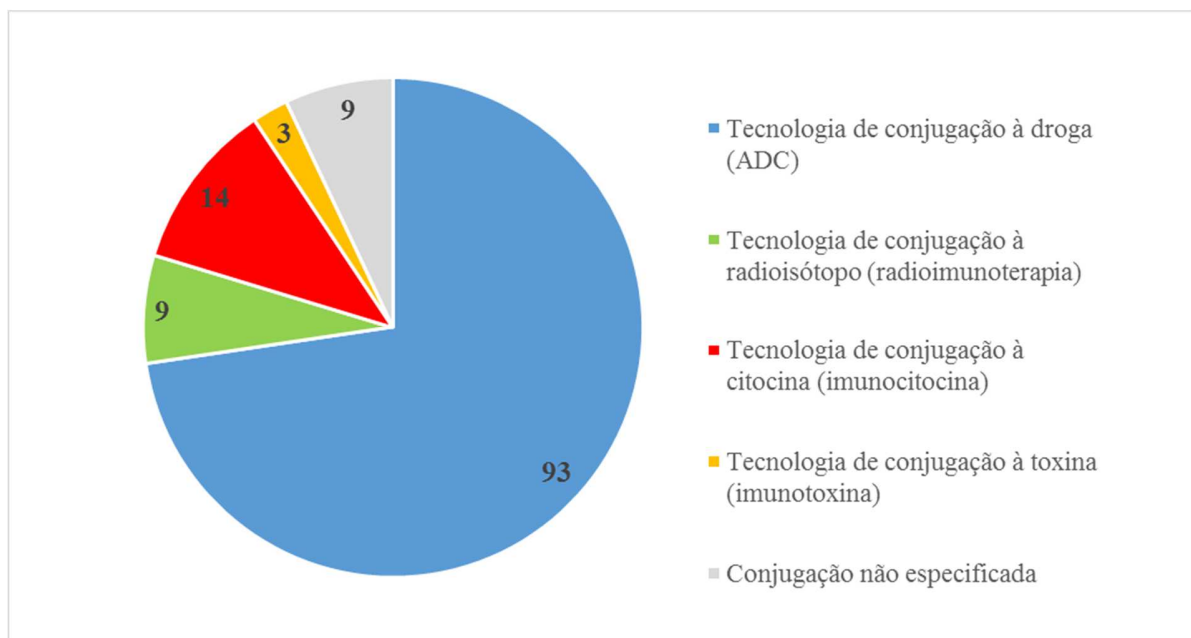


Gráfico 8.16 – Distribuição dos produtos entre os diferentes tipos de tecnologia de imunoconjugação.

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

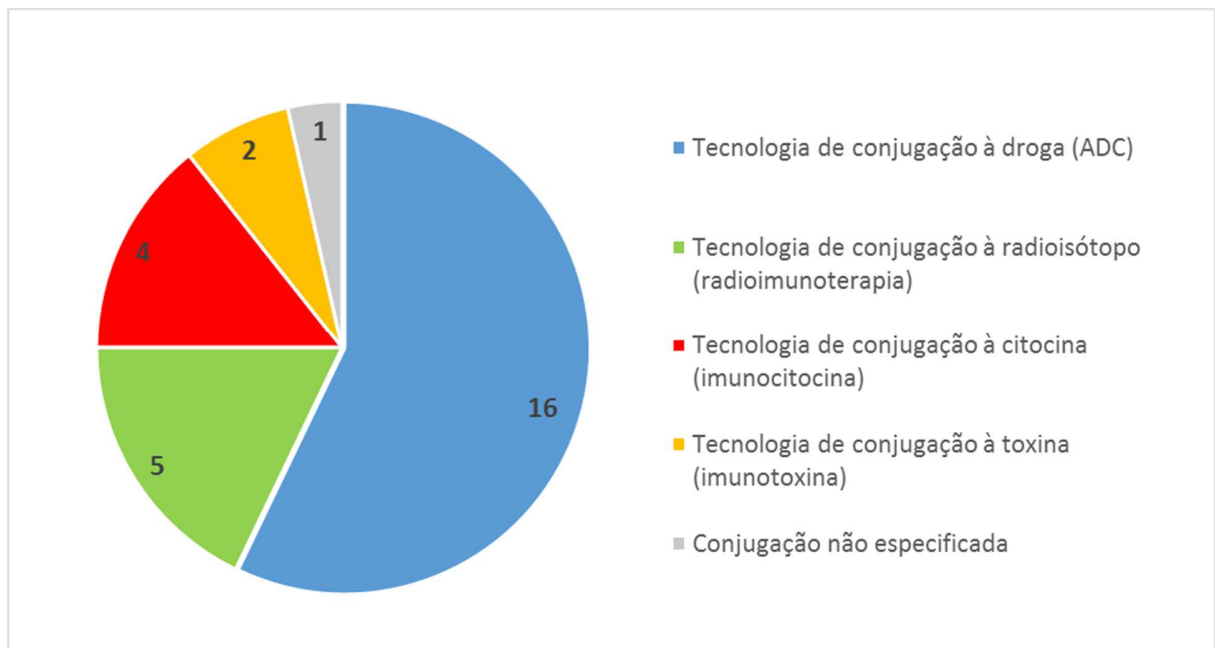


Gráfico 8.17 - Distribuição do número de empresas detentoras de plataformas tecnológicas de imunoconjugação, segundo a subclassificação adotada.

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

Os mAbs conjugados com citocinas são os únicos desta categoria classificados como imunoterapia ativa, por atuarem como imunoestimuladores, ou seja, induzem nova resposta imunológica direcionada ao tumor ou potencializam respostas pré-existentes (Galluzzi *et al*, 2014). Neste sentido, atuam por mecanismos diferentes quando comparados com as outras classes de imunoconjugados. Esta categoria de imunoconjugados apresenta 14 produtos em desenvolvimento associados a esta tecnologia, com 4 empresas proprietárias destas plataformas.

A radioimunoterapia, associada a 9 produtos provenientes de 5 diferentes plataformas tecnológicas proprietárias, apesar de se utilizar da mesma estratégia que os ADCs, de possuírem uma seletividade específica e potencialidade citotóxica, esbarram em outros fatores de natureza tecnológica e regulatória, por envolverem manipulação de materiais que emitem radiação, limitando o desenvolvimento destes produtos à locais com adequada contenção, o que eleva o seu custo, além da baixa disponibilidade de radionucleótidos, que dificulta, mas não impede o desenvolvimento deste tipo de tecnologia. Outra limitação desta estratégia tecnológica está

relacionada com a sua baixa eficácia para tumores sólidos, uma vez que são caracteristicamente menos radiosensíveis do que os cânceres hematológicos (Smaglo *et al*, 2014).

Os nove produtos caracterizados como conjugação não específica, estão sendo desenvolvidos pela mesma empresa, Immunomedics, a qual, através da plataforma proprietária *Dock-and-Lock Platform Technology*, os mAbs são submetidos a reações enzimáticas específicas gerando moléculas mais estáveis e com sítios prontamente disponíveis para conjugação. Além da possibilidade de construção de mAbs imunoconjugados esta plataforma tem como potencial a geração de mAbs multi-específicos e multi-valentes. No caso destes nove mAbs não havia informação sobre a molécula conjugada no banco de dados estudado. Esta mesma plataforma está associada a outros 11 produtos que encontram-se em desenvolvimento, e foram alocados nas subclassificações da plataforma tecnológica de imunoconjugação, de acordo com a informação disponível na base de dados, sobre as moléculas conjugadas aos respectivos mAbs (Immunomedics, 2017).

8.6.3.2 – Tecnologia de *delivery*

As tecnologias de *delivery* representam um grupo heterogêneo, mas que apresentam características em comum, principalmente no que diz respeito à entrega de terapias ao tecido tumoral específico. Estas se utilizam da especificidade e seletividade dos mAbs para a entrega de nanopartícula, células ou outros; e modificações das formulações ou mesmo dos próprios mAbs, objetivando alteração em suas características farmacocinéticas ou dinâmicas.

Dentre as plataformas tecnológicas proprietárias de *delivery*, identificou-se a nanotecnologia como a mais explorada nos mAbs em desenvolvimento, tanto em relação ao número de produtos (8), quanto ao número de empresas envolvidas (6), conforme dados apresentados nos Gráficos 8.18 e 8.19, respectivamente, o que pode ser compreendido pelo grande esforço, ao longo dos anos, na aquisição de conhecimentos nesta área, remontando publicações desde 1978 (NCBI, 2017a).

Um dos conceitos mais amplamente utilizados em relação a nanotecnologia, diz respeito as dimensões dos materiais que geralmente são abaixo de 100nm, e as diferentes propriedades assumidas por estes, quando da comparação com escalas maiores dos mesmos materiais. Apesar desta definição ser ampla, os produtos identificados na base de dados como associados a

nanotecnologia são relativos apenas a nanopartículas ligadas à mAbs. Exemplos são: Lipossomas, nanopartículas de ácido hialurônico, micelas de blocos de copolímeros biocompatíveis, nanopartículas de ouro coloidal e nanosomas de fosfolipídeos, que carregam entre outras, moléculas como: drogas citotóxicas, proteínas recombinantes, siRNA e siDNA.

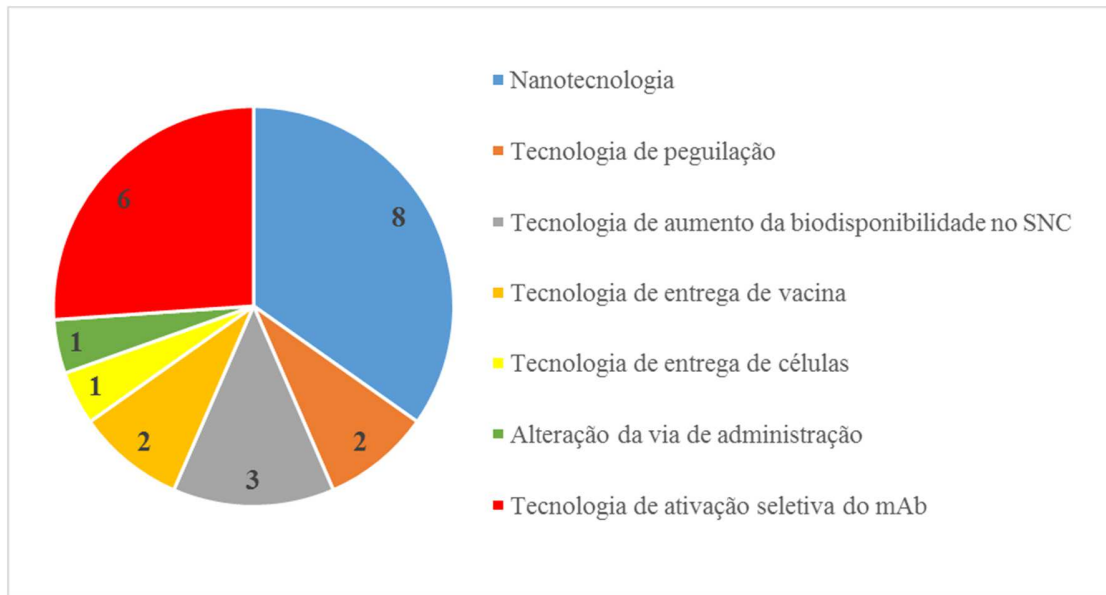


Gráfico 8.18 – Distribuição dos produtos entre os diferentes tipos de tecnologia de *delivery*.

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

Três empresas foram identificadas como envolvidas com tecnologias que alteram a biodisponibilidade em compartimentos específicos do organismo, no caso de todas elas, sistema nervoso central (SNC), sendo esta a categoria de plataforma tecnológica com o segundo maior número de empresas (3) e terceira em número de produtos (3). Estas tecnologias se utilizaram do conhecimento sobre os mecanismos fisiológico do próprio organismo, no transporte ativo de moléculas através da barreira hemato-encefálica, para construção de mAbs com o potencial de se inserirem neste processo, provocando assim elevação da biodisponibilidade destes produtos no SNC, e conseqüentemente a possibilidade de opções de terapias destinadas a tumores nestes locais (Kalgene, 2017; AgioChem, 2017; BiOasis, 2017).

Apesar da tecnologia de peguilação de proteínas recombinantes ser uma técnica bastante desenvolvida, o que, atualmente, pode ser evidenciado pela comercialização de várias proteínas terapêuticas peguiladas, como é o caso da alfaepoetina, interferon e filgrastima, os resultados da

análise aqui apresentada identificam apenas duas empresas associadas a este tipo de plataforma, tendo um produto em desenvolvimento para cada. Esta tecnologia é considerada madura, e espera-se que em médio e longo prazo, haja um declínio do uso de PEG com a emergência de tecnologias de polímeros mais modernos e biodegradáveis (Constantinou et al., 2010).

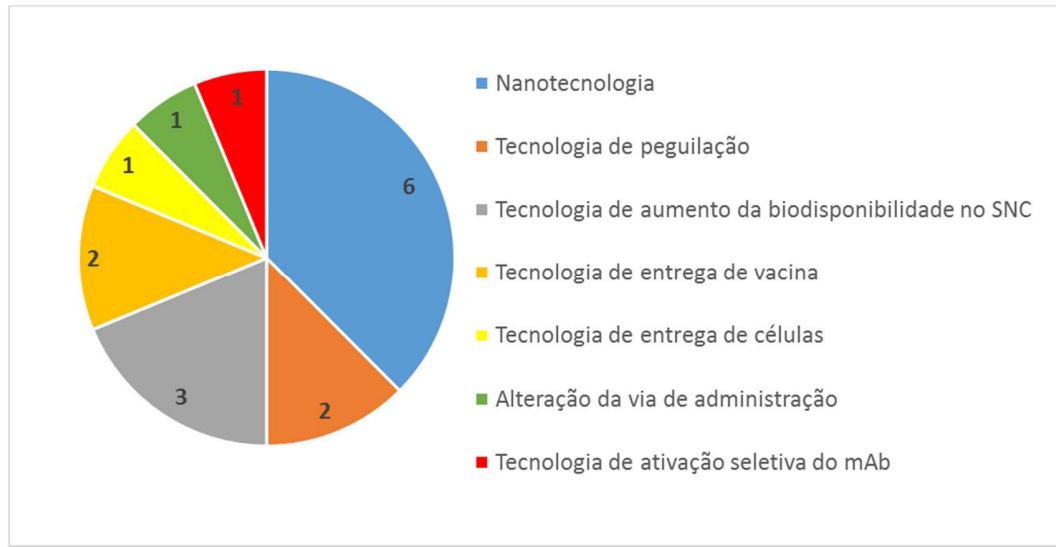


Gráfico 8.19 - Distribuição do número de empresas detentoras de plataformas tecnológicas de *delivery*, segundo a subclassificação adotada.

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

Outra explicação seria referente a própria natureza dos mAbs, que por serem classificados como moléculas grandes, geralmente já possuem um tempo de meia vida longo, não sendo tão interessante a peguilação destas moléculas. Em contrapartida, tal tecnologia poderia trazer benefícios para os fragmentos de mAbs, que por serem moléculas menores podem ter seu tempo de meia vida reduzido consideravelmente (Constantinou et al., 2010), porém esta associação de fragmentos de mAbs com peguilação não foi identificada no banco de dados.

Outras duas plataformas tecnológicas proprietárias identificadas na categoria de tecnologias de *delivery* envolvem entregas de antígenos, e por isso foram subclassificadas neste trabalho como tecnologia de entrega de vacina. Estas são consideradas imunoterapias ativas, por direcionarem o sistema imunológico do paciente a atacar seletivamente o tecido tumoral (Galluzi, 2014). Seguem descrição das duas plataformas tecnológicas de entrega de vacina:

A plataforma *Antigen Presenting Cell Targeting Technology*, de propriedade da empresa Celldex Therapeutics, permite a entrega de antígenos específicos associados ao tumor às células dendríticas (CD), através da fusão do antígeno ao mAb que seletivamente é direcionado aos receptores de manose das CDs. Este mecanismo é capaz de ativar a imunidade adaptativa do paciente, através do aumento dos mecanismos de apresentação de antígenos, via MHC de classe I e II, para as células T. No caso específico do produto associado à esta plataforma, a molécula de antígeno fundida ao mAb é a gonadotrofina coriônica beta, a qual é frequentemente expressa em cânceres epiteliais, incluindo os de bexiga (Celldex, 2017; Morse, 2011).

A outra plataforma refere-se a Tecnologia de imunoterapia de epítipo direcionado a células T (*Epitope-Directed T-Cell Immunotherapy Technology*, ETI), da empresa MultiCell Technologies Inc., a qual possibilita a entrega de peptídeos associados à epítomos do tecido tumoral, via mAb. A singularidade da plataforma ETI está relacionada com o seu veículo de distribuição de epítomos, que são IgG recombinantes quiméricas, que transportam sequências de epítomos nas regiões hipervariáveis determinantes de complementariedade. As sequências de epítomos são introduzidas na região CDR da cadeia pesada recombinante por permuta da sequência CDR selvagem e inserção do epítipo ao nível do cassete de expressão de cDNA. Uma vez que o cDNA da estrutura da cadeia pesada de IgG foi construído, a produção de novos mAbs terapêuticos a partir desta plataforma torna-se um processo iterativo que difere apenas nas sequências de epítomos inseridas. O produto específico associado a esta plataforma é o MCT-475, um mAb capaz de induzir uma potente resposta imune, através de efetivo direcionamento de epítomos de câncer à APCs em conjunto com um forte estimulador da imunidade inata, uma molécula de sdRNA desenvolvida pela mesma empresa (MCT-465). Este mAb está sendo estudado para o câncer de mama triplo negativo, para o qual, atualmente, não existe terapia-alvo disponível (MultiCell, 2017).

Em relação à tecnologia de entrega de células, trata-se de uma plataforma de terapia celular, de propriedade da empresa Unum Therapeutics, chamada de Tecnologia de Anticorpo Acoplado a Receptor de Célula T (*Antibody-Coupled T-cell Receptor (ACTR) Technology*). O ACTR é uma proteína quimérica, construída e acoplada a células T, e constitui-se de componentes de sinalização, localizados internamente à célula T e uma porção de receptor de fc localizada na superfície da mesma, a qual tem a capacidade de se ligar a mAbs co-administrados. Estes mAbs direcionados aos tumores funcionam como ativadores do ACTR, os quais direcionam as células T acopladas para o sítio do tumor, promovendo assim uma resposta imune local e potente contra as células tumorais. Este produto em específico foi identificado na metodologia aplicada, apesar de tratar-se

de uma terapia celular e não envolver per si o desenvolvimento de mAb, pois a terapia com ACTR depende da co-administração de um mAb, que no caso específico é o rituximabe (Unum Therapeutics, 2017).

Em relação à plataforma de tecnologia de ativação seletiva, apesar de ser a segunda com o maior número de produtos associados (6), é de propriedade de apenas uma empresa, *Probody Platform* da CytomX Therapeutics Inc. Esta plataforma possibilita a interação seletiva entre a porção farmacofórica da molécula e o sítio ativo do organismo do indivíduo, evitando assim contato com tecidos saudáveis e consequentemente possíveis eventos adversos. A plataforma *Probody* proporciona aos mAbs um mascaramento do seu sítio farmacofórico, que é revertido, através de reação enzimática com proteases presentes ao redor do tecido tumoral, o que não ocorre em outros tecidos saudáveis, por terem atividades de proteases mínimas e reguladas (CytomX Therapeutics, 2017).

A plataforma de alteração da via de administração, NexACT Technology, é de propriedade da empresa Apricus Biosciences Inc, e compreende a tecnologia de uma pequena molécula que muda temporariamente a dinâmica de permeação da bicamada lipídica e transientemente afrouxa as junções justapostas entre as células para que as moléculas de um determinado fármaco ativo possam ser rapidamente absorvidas. Esta tecnologia já vem sendo testada em mAbs, os quais permitem alteração das vias de administração, possibilitando vias mais cômodas para os pacientes, como a subcutânea, ao invés da intravenosa, que geralmente requer um ambiente hospitalar e profissionais de saúde para supervisão (Apricus Biosciences, 2017).

8.6.3.3 – Tecnologias de mAb multiespecífico, fragmento de mAb e identificação de novos alvos

Em relação às outras três plataformas tecnológicas que não possuem subclassificações, o Gráfico 8.20 apresenta a distribuição do número de empresas detentoras das plataformas tecnológicas e os respectivos números de produtos em desenvolvimento pelas mesmas.

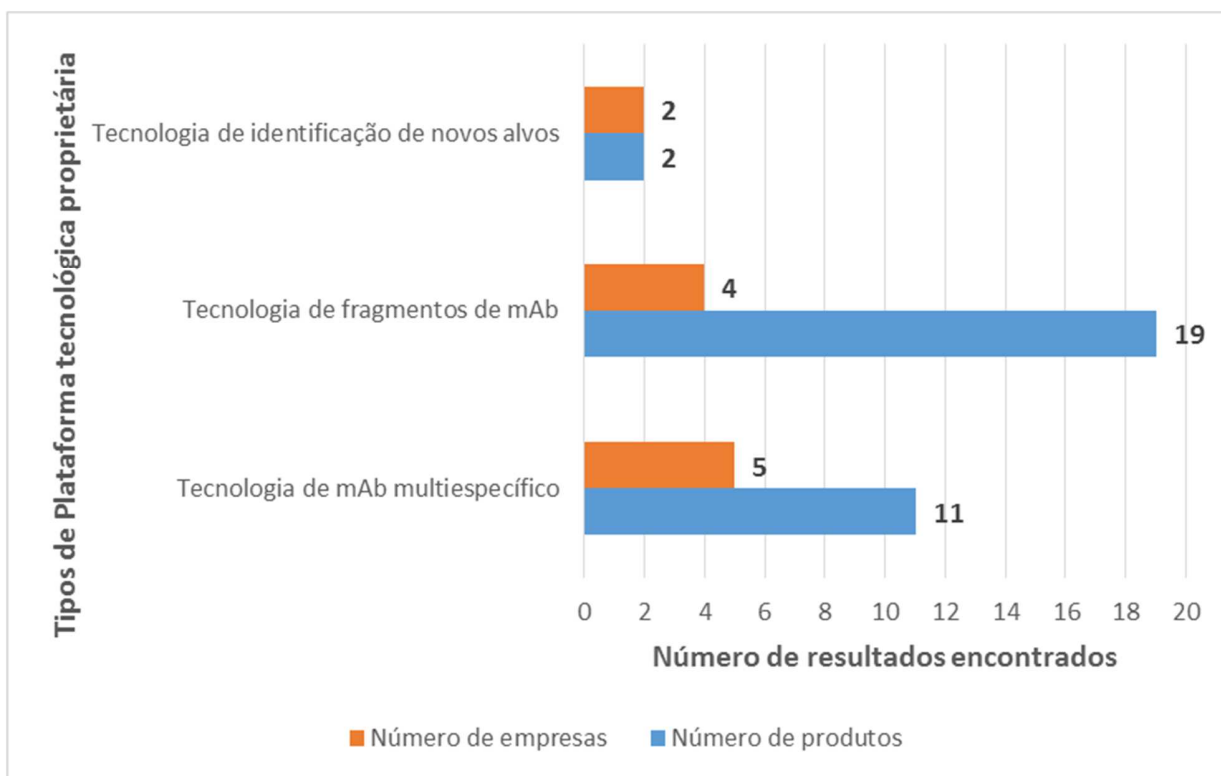


Gráfico 8.20 - Distribuição do número de empresas detentoras de plataformas tecnológicas de mAb multiespecífico, fragmentos de mAb e identificação de novos alvos e número de produtos associados.

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

Tecnologia de fragmentos de mAbs

As plataformas proprietárias que envolvem tecnologias de fragmentos de mAbs, as quais foram identificadas nesta análise são 4, pertencentes a 4 empresas diferentes, que juntas somam 19 produtos em desenvolvimento associados à elas. A seguir são apresentadas as empresas proprietárias das plataformas relacionadas a este tipo de tecnologia de fragmentos de mAb, além de uma descrição de cada uma das plataformas e suas particularidades:

Nanobody Technology, é a plataforma de propriedade da Ablynx, biofarmacêutica belga, responsável pelo desenvolvimento de *nanobodies*, que são definidos pela própria empresa como uma nova classe de proteínas terapêuticas proprietárias, baseadas em fragmentos de anticorpos de

domínio único, que contêm as propriedades estruturais e funcionais únicas apenas da cadeia pesada de anticorpos de ocorrência natural.

A tecnologia *nanobody* foi originalmente desenvolvida após a descoberta e identificação de que camelídeos (por exemplo camelos e lhamas) possuem anticorpos totalmente funcionais que consistem apenas de cadeias pesadas. Estes anticorpos apenas de cadeia pesada contêm um único domínio variável (VHH) e dois domínios constantes (CH₂, CH₃). Os domínios variáveis individuais clonados e isolados possuem capacidade total de ligação ao antígeno e são bastante estáveis. Apesar dos produtos sob investigação identificados na base de dados não estarem associados também a plataforma tecnológica de mAbs multiespecíficos, os *nanobodies* por serem moléculas pequenas e terem uma estrutura única possibilitam a construção de blocos com diferentes alvos, combinados entre si em até 7. Alguns dos benefícios, além do potencial de multiespecificidade, apontados pela empresa em relação aos *nanobodies* são: ligação à epítomos que geralmente não são alcançadas por mAbs convencionais; rotas alternativas de administração, como subcutânea, nebulização, ocular e oral; possibilidade de extensão do tempo de meia vida, através de ligação com albumina, e por serem codificados por genes únicos, são eficientemente produzidos em plataformas de expressão de eucariotos e procariotos.

Philogen's Vascular Targeting Technology, é uma plataforma tecnológica de propriedade da Philogen SpA, a qual permite a construção de fragmentos direcionados à vasos sanguíneos recém-formados, os quais são distintos dos vasos sanguíneos maduros a nível molecular. A Philogen demonstrou que certas proteínas, tais como componentes da matriz extracelular, fibronectina e tenascina-C, são especificamente expressas na nova vasculatura e atuam como marcadores vasculares, podendo ser utilizados como alvos na entrega de moléculas bioativas, como as citocinas imunomoduladoras e radioisótopos, as quais são o foco da Philogen.

Os fragmentos obtidos por esta plataforma e que foram identificados na base de dados são chamados de *diabodies*, os quais, neste caso, carregam conjugados a si citocinas e radioisótopos. Portanto, estes foram classificados tanto na classe de tecnologias de imunoconjugados, quanto na de fragmentos de mAbs.

A plataforma *Targeted Protein Therapeutics (TPT) platform*, de propriedade da empresa Eleven biotherapeutic, baseia-se na construção de fragmentos de mAbs conjugados específicos para marcadores de tumor, como é o caso da molécula alvo EpCAM. De acordo com os produtos identificados na base de dados, os fragmentos construídos por esta plataforma são do tipo *scFv* e

fab, sendo conjugados com distintas moléculas citotóxicas, sendo classificados como ADC e imunotoxinas.

Em relação a plataforma *ImmTAC Technology (Immune mobilising monoclonal TCRs)*, de propriedade da empresa Immunocore Limited, são desenvolvidos produtos considerados como uma nova classe de bispecíficos que combinam um sistema de direcionamento baseado no aumento de afinidade de receptores de célula T com fragmento do tipo *scFv* anti-CD3. A porção de TCR da molécula ImmTAC é melhorada por afinidade 1,5 milhões de vezes utilizando um processo de *phage display*, o que resulta em TCRs de afinidade picomolar. Tal reconhecimento de alta afinidade significa que as moléculas de ImmTAC podem efetivamente reconhecer células de câncer apresentando números excepcionalmente baixos de pHLA que normalmente não seriam detectadas por células T específicas de câncer. Adicionalmente, a molécula ImmTAC estabilizam os TCRs, através de incorporação de uma nova ligação dissulfeto entre cadeias (Boulter et al., 2003). A fusão do TCR engenherado à um fragmento de anticorpo anti-CD3 (*scFv*), através de uma ligação flexível, permite às moléculas ImmTAC engatarem a via natural de ativação de células T, gerando um redirecionamento potente destas contra células cancerígenas.

Apesar de fragmentos de mAbs serem muito discutidos na literatura, foram poucas as plataformas tecnológicas encontradas na base de dados. Conforme discutido anteriormente, isso pode ressaltar a diferença entre fazer busca bibliográfica e analisar o investimento de empresas de biotecnologia no tema. De fato, até o momento poucos fragmentos de mAbs se encontram aprovados para o uso em humanos, o que pode sugerir que embora seja um tema relevante para pesquisa, pode encontrar barreiras para o desenvolvimento de produtos.

Tecnologia de mAbs multiespecíficos

Com 5 empresas identificadas na base de dados, 11 produtos estão em desenvolvimento utilizando plataformas tecnológicas proprietárias envolvidas com mAbs multiespecíficos.

De acordo com estudo recente de monitoramento tecnológico dos mAbs aprovados e em etapa de desenvolvimento clínico, desenvolvido por Reichert, os mAbs bispecíficos são considerados potenciais tecnologias para serem acompanhadas no futuro, sendo encontrados 1 em desenvolvimento tardio (fase III) e 15 em fases clínicas iniciais (fase I e II) (Reichert, 2016).

No que diz respeito ao potencial tecnológico e terapêutico deste tipo de tecnologia, o presente trabalho corrobora com achados de tendências de outros estudos, como o de Rechert, que

identifica o desenvolvimento de mAbs multiespecíficos como promessa para o futuro, porém a amostragem de produtos em etapa clínica avançada ainda é pequena. A seguir são apresentadas as plataformas envolvidas com este tipo de tecnologia, que estão associadas aos produtos da base de dados:

Conforme citado anteriormente, a plataforma *ImmTAC Technology* além de incluir a tecnologia do uso de fragmentos de mAbs, também foi classificada como uma plataforma de tecnologia de mAbs multiespecífico, por construir um mAb considerado bispecífico.

A plataforma *TandAb Technology*, de propriedade da empresa Affimed, baseia-se em uma arquitetura própria de seus mAbs tetravalentes caracterizada por 4 domínios de ligação, e bifuncionalidade, possibilitando a construção de 2 tipos de mAbs biespecíficos: um (TandAbs de células NK) que reconhecem um alvo biológico específico do tumor e, utilizando a sua segunda funcionalidade, ligam-se com elevada afinidade às células NK, através de ligação com o alvo CD16A e, deste modo, direcionando as células NK para eliminar a célula alvo tumoral e outro (TandAbs de células T), que reconhecem um alvo biológico específico de célula tumoral e utilizando a sua segunda funcionalidade, ligam-se com elevada afinidade às células T, através de ligação com o alvo CD19, e deste modo, direcionam a célula T para eliminar a célula alvo tumoral.

Dual-Affinity Re-Targeting Platform, de propriedade da empresa MacroGenics, tem a capacidade de construção de mAbs que ao mesmo tempo que atingem alvos específicos tumorais, recrutam células efectoras do sistema imunológico.

As duas plataformas descritas a seguir, apesar de serem específicas para tecnologias de modificação proteica e conjugação de drogas, respectivamente, foram associadas a mAbs multiespecíficos da base de dados, por possibilitarem a aplicação das tecnologias específicas em mAbs multiespecíficos.

A plataforma *ReCODE Technology*, da empresa Ambrx Inc, utiliza sistemas de expressão de bactérias para construir proteínas com tempo de meia vida prolongado e modificar mAbs, incluindo os bispecíficos.

Outra plataforma, chamada de *Formation Biologics' Antibody-Drug Conjugates Technology*, de propriedade da empresa Formation Biologics Inc, tem como principal atributo tecnológico a conjugação de drogas, mas com experiência na conjugação de mAbs multiespecíficos.

Tecnologia de identificação de novos alvos

Em relação às tecnologias de identificação de novos alvos, foram encontradas duas plataformas proprietárias, as quais são apresentadas a seguir:

Drug discovery technology, ProMIS™, da empresa ProMIS Neurosciences, é um algoritmo computacional que prevê epítomos específicos de doença (*disease specific epitopes* -DSE). A Empresa utiliza esta tecnologia para identificar DSEs que são apenas expressos em células tumorais, na geração de mAbs mais seguros.

A outra plataforma associado a esta tecnologia é a *5T4-targeted antibody therapy*, de propriedade da Oxford BioMedica plc. As bases desta tecnologia estão relacionadas com a identificação do antígeno tumoral 5T4, que é considerada uma proteína única encontrada na maioria dos tipos comuns de câncer sólido, tornando-se um alvo promissor. Esta plataforma combina a seletividade do alvo com a conjugação à drogas, proporcionando um potencial antineoplásico.

Como as informações contidas na base sobre plataformas tecnológicas são atreladas aos desenvolvimentos, que muitas vezes encontram-se em fase embrionária (etapas de pesquisa de bancada e pré-clínica de desenvolvimento), os números de empresas e produtos associados a estas plataformas podem estar subestimados, uma vez que as empresas responsáveis pelos respectivos desenvolvimentos não divulgam tais informações, por motivos de segredo industrial e propriedade intelectual. Entretanto, a amostra de objetos, que continham informações, que puderam ser avaliadas, reflete em certo grau as tendências tecnológicas mais maduras, que vão de encontro com os conhecimentos científicos mais consolidados até o momento sobre o tema, conforme identificado, através de análise qualitativa, na revisão bibliográfica realizada para esta dissertação.

8.6.4 Empresas proprietárias das plataformas tecnológicas

As Plataformas tecnológicas apresentadas neste trabalho são de propriedade de empresas especializadas em determinadas tecnologias, consideradas muitas vezes empresas de pequeno porte, porém com capital humano bastante especializado. Estas, na maioria das vezes, pela própria natureza de base tecnológica, tendem a participar mais ativamente na condução de projetos nas fases iniciais de desenvolvimento de mAbs, e a medida que estes avançam para etapas de desenvolvimento clínico é possível identificar a formação de parcerias com grandes empresas farmacêuticas, ou seja, que de acordo com relatórios do segmento, apresentam os maiores faturamentos (EvaluatePharma, 2016).

A partir do sucesso de desenvolvimento destes produtos, grandes empresas farmacêuticas tendem a assumir as etapas avançadas de estudos clínicos, e principalmente as atividades de comercialização e marketing dos mesmos. Isso se deve à capilaridade de acesso aos clientes e conhecimento adquirido na comunicação com estas classes, tanto de profissionais da área da saúde quanto dos próprios pacientes.

Estes achados corroboram com o trabalho de Pimentel *et al*, que considera este processo de desenvolvimento de medicamentos biológicos como sendo conduzido, na sua maioria, pelas grandes empresas farmacêuticas em parceria com diversos prestadores de serviços tecnológicos especializados, constituindo um mercado com características, atores e dinâmica próprios (Pimentel *et al.*, 2013).

Na Tabela 8.5 é apresentada uma lista com todas as empresas proprietárias das plataformas tecnológicas identificadas na base de dado. Destaca-se, que a classificação dos tipos de tecnologias praticadas por estas empresas baseou-se apenas nas tecnologias aplicadas aos produtos encontrados na base, ou seja, uma determinada empresa contida nesta lista pode atuar em outras tecnologias, além das mencionadas aqui.

Foram identificadas, a partir das informações das plataformas tecnológicas contidas na base de dados, 42 empresas proprietárias destas plataformas, as quais associam-se ao desenvolvimento de mAbs para o câncer. Destas, apenas 7 foram classificadas como proprietárias de mais de uma plataforma tecnológica envolvida nos desenvolvimentos dos mAbs, objetos deste trabalho.

Tabela 8.5 – Empresas proprietárias de plataformas tecnológicas associadas ao desenvolvimento de mAbs terapêuticos para o câncer.

Empresas	Número de produtos	Tipo de Plataforma tecnológica proprietária				
		Imunoconjugados	Delivery	mAb multiespecífico	Fragmentos de mAb	Identificação de novos alvos
Seattle Genetics	24	X				
Immunomedics	24	X				
ImmunoGen, Inc.	22	X				
Eleven biotherapeutic / Viventia Bio Inc	12	X			X	
Immungene's	6	X				
Centrose LLC	6	X				
Affimed	5			X		
AbGenomics International Inc	5	X				
ADC Therapeutics	4	X				
Ambrx Inc	4	X		X		
Actinium Pharmaceuticals	3	X				
Philogen SpA	3	X			X	
Sorrento Therapeutics Inc	3	X				
Heidelberg Pharma GmbH	3	X				
Halozyme	2		X			
Igenica Biotherapeutics	2	X				
MacroGenics	2			X		
Alchemia Limited	2		X			
Peregrine Pharmaceuticals Inc	2	X	X			
Taiwan Liposome Company Ltd	2		X			
Immunocore Limited	2			X	X	
Ablynx nv	2				X	
PolyTherics Limited, Abzena	2	X	X			
Formation Biologics Inc	2	X		X		
Synthon	1	X				
Celldex Therapeutics	1		X			
Kalgene Pharmaceuticals / The National Research Council of Canada	1		X			
MultiCell Technologies Inc	1		X			
NeoPharm Inc	1	X				
Unum Therapeutics	1		X			
Merrimack Pharmaceuticals Inc	1		X			
CytImmune Sciences Inc	1		X			
biOasis Technologies Inc.	1		X			
ProMIS Neurosciences / Amorfix Life Sciences Ltd	1	X				X
AngioChem	1		X			
Apricus Biosciences Inc	1		X			
Nektar Therapeutics	1		X			
NanoCarrier Co Ltd	1		X			
Algeta ASA	1	X				
CytomX Therapeutics Inc	1		X			
Aphios Corporation	1		X			
Oxford BioMedica plc	1	X				X
Total	162	22	18	5	4	2

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

8.7 Alvos terapêuticos

São apresentadas as frequências dos produtos sob investigação direcionados aos mesmos alvos dos biológicos de referência, ou seja, as inferências são apenas possíveis no que tange aos esforços de desenvolvimentos de mAbs para os alvos que já possuem aprovação regulatória. A identificação de novos alvos, de maneira fidedigna, não foi possível, por limitações da base, sendo viável apenas para aqueles com termo definido, como foram os casos dos PDGFR α e PD-L1, que foram buscados no banco de dados ativamente, pois representam alvos de mAbs recentemente aprovados para câncer.

No que diz respeito às limitações encontradas para esta análise, as informações constatadas da base relativas aos alvos não seguiam uma nomenclatura alinhada com os termos mais utilizados na literatura científica, sendo necessário, em alguns casos, a busca dos sinônimos destes em artigos ou bancos de proteínas, como o Uniprot (*Universal Protein Resource* / Banco Universal de Proteínas), para a correta identificação. Isso também se reflete na falta de padronização científica de nomenclatura de proteínas. Muitas vezes existem diversos nomes aceitos para a comunidade científica para a mesma proteína, o que dificulta a identificação de alvos terapêuticos em bases de dados. Outra limitação que impossibilitou maior exploração destes dados foi a ocorrência de múltiplos dados em campos únicos, ou seja, os campos de informações traziam vários sinônimos para um determinado alvo, o que dificultou uma análise geral de frequências para identificar os alvos mais estudados, pois nem sempre os mesmos sinônimos eram apresentados em todos os campos.

O Gráfico 8.21 apresenta as frequências dos números de produtos sob investigação de acordo com os alvos de mAbs já desenvolvidos (biológicos de referência).

Os alvos VEGF (bevacizumabe), VEGFR2 (ramucirumabe), PD-1 (nivolumabe e pembrolizumabe) e CTLA-4 (ipilimumabe) são exemplos de estratégias terapêuticas que não adotam como principal mecanismo de ação o tecido tumoral. Os mAbs direcionados para os alvos VEGF e VEGFR2, promovem interferência no microambiente tumoral, ao inibir o crescimento e manutenção da vasculatura deste tecido. Já os mAbs direcionados aos alvos PD-1 e CTLA-4, atuam na inibição do *checkpoint* imunológico, ou seja, impedem a regulação negativa de resposta imunológica, mediadas por células T. Entre estes alvos, os que encontramos mais produtos sob investigação foram VEGF, VEGFR2 e PD-1 (gráfico 8.21). Com relação ao CTLA4 foram encontrados apenas 7 produtos sob investigação.

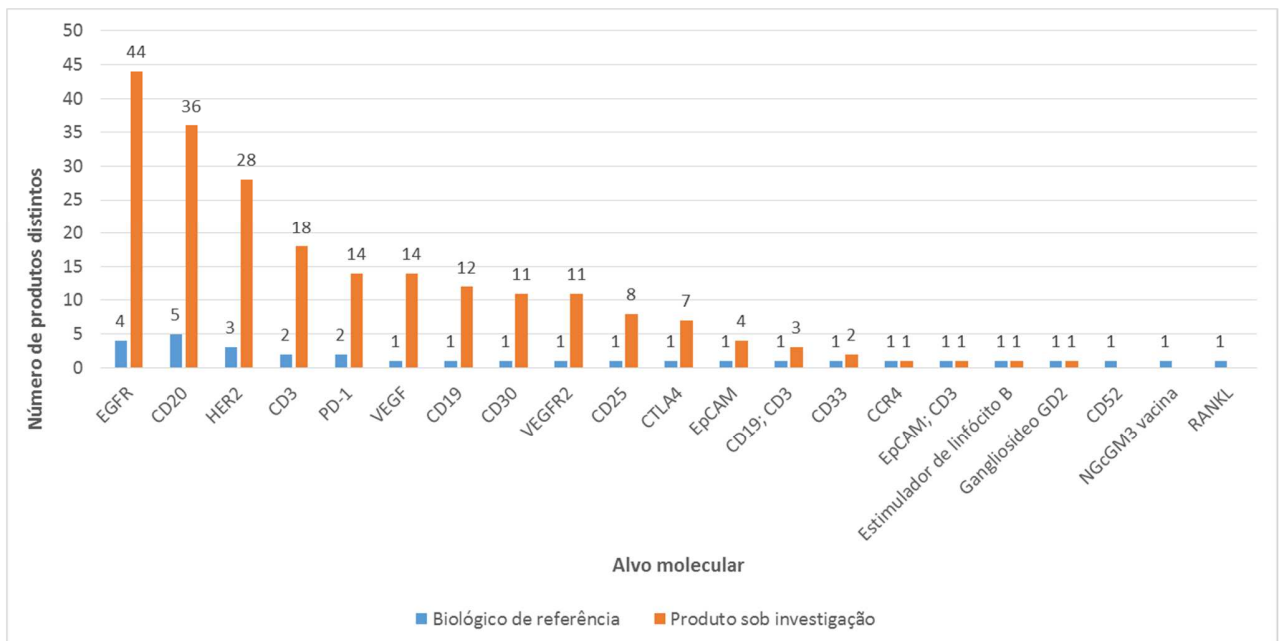


Gráfico 8.21 – Distribuição dos produtos sob investigação e biológicos de referência entre os alvos desenvolvidos.

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

Os mAbs direcionados ao alvo EGFR (cetuximabe e nimotuzumabe), imprimem uma ação efetora direta, através do bloqueio de receptores do fator de crescimento endotelial, que em muitos tipos de câncer são superexpressos nas superfícies das células tumorais, inibindo assim a transdução de sinal destas, e conseqüentemente a sua proliferação. Este foi o alvo mais frequentemente estudado nos produtos sob investigação, com 44 estudos em andamento (Gráfico 8.21).

Dentre os 4 desenvolvimentos encontrados em situação de espera de aprovação regulatória (*pending approval*), de acordo com o Gráfico 8.11B, os respectivos mAbs são direcionados aos seguintes alvos: EGFR, SLAMF7, CD38 e Gangliosídeo GD2.

O número grande de produtos sob investigação tendo como alvo o CD3, indiretamente pode sugerir tendência na construção de mAbs multiespecíficos, uma vez que são antígenos de superfície de células T, utilizados como estratégia de recrutamento destas células do ambiente para responderem contra o tecido tumoral.

Conforme a Tabela 8.6, os dois últimos mAbs inovadores direcionados a terapia do câncer a serem aprovados, segundo artigo de Reichert, foram atezolizumabe e olaratumabe, com alvos PD-L1 e PDGFR α , respectivamente.

Tabela 8.6 – Ocorrência no banco de dados refinado de mAbs com alvos terapêuticos PD-L1 e PDGFR α (mAbs aprovados em 2016 para tratamento de câncer).

Alvo literatura (Reichert, 2017)	Alvo apresentado na base como sinônimo ao alvo da literatura	Produtos no mercado (Reichert, 2017)	Produtos sob investigação na base de dados	Indicações terapêuticas em desenvolvimentos - produtos investigacionais
PD-L1	CD274 Molecule (CD274)	1	18	32
PDGFR α	Platelet-Derived Growth Factor Receptor-Alpha (PDGFRA)	1	2	10

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

Quando se compara os mAbs da classe de produtos sob investigação com os alvos da Tabela 8.6, nota-se que estes últimos estão sendo ativamente pesquisados, uma vez que enquadrariam-se entre os 5 alvos com mAbs já aprovados, acima do PD-1, mAbs que atualmente são considerados bastante promissores no tratamento de vários tipos de câncer.

Em relação aos estágios de desenvolvimento dos mAbs com alvos terapêuticos, PD-L1 e PDGFR α , de acordo com o Gráfico 8.22, é possível identificar que os mAbs direcionados ao PD-L1, por terem 6 desenvolvimentos em estudos fase III, terão potencialmente maior probabilidade de chegada ao mercado, enquanto que em relação aos mAbs direcionados ao PDGFR α ainda terão que avançar para etapas clínicas de desenvolvimento mais avançadas.

É importante ressaltar que o banco de dados utilizado na análise teve um recorte temporal em setembro de 2015, o que implica dizer que os resultados aqui apresentados podem não refletir a realidade atual, como foi o caso dos dois produtos citados anteriormente e aprovados em 2016. Estes foram identificados na base, com 7 desenvolvimentos para o atezolizumabe, sendo 3 em fase III, 1 em fase II e 3 em fase I. Para o olaratumabe foram encontrados também 7 resultados de desenvolvimento, sendo 6 em fase II e 1 em fase I.

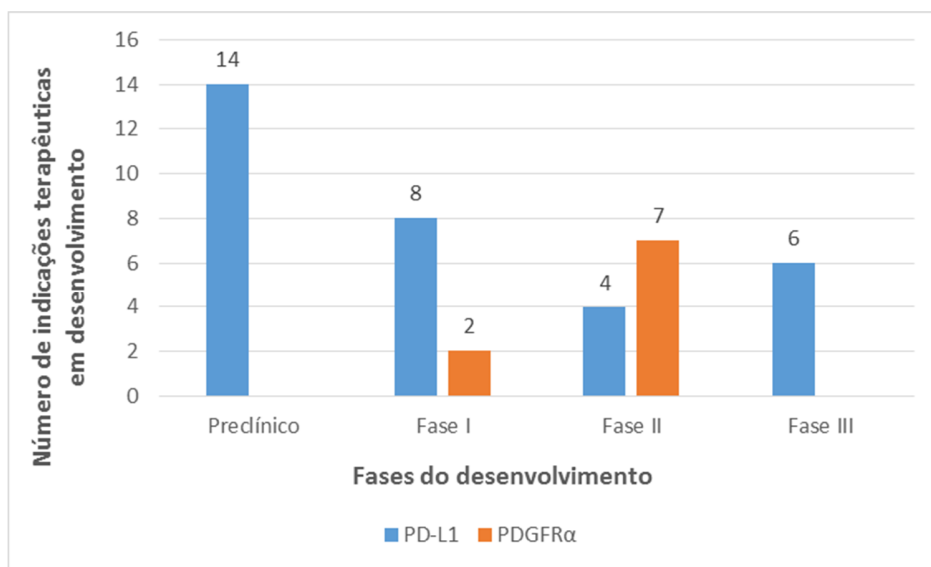


Gráfico 8.22 – Estágio de desenvolvimento de mAbs com alvos moleculares PD-L1 e PDGFR α

Fonte: dados da base Medtrack, 2015 (elaboração própria).

9. CONCLUSÕES

Foi possível notar que muitos são os desenvolvimentos de anticorpos monoclonais destinados para o tratamento do câncer, principalmente em relação aqueles classificados como produtos sob investigação. O desenvolvimento de mAbs biossimilares também se mostrou bastante avançado, e de maneira geral, demonstrou o envolvimento de muitas empresas neste segmento, incluindo as consideradas grandes empresas farmacêuticas, as quais estão se inserindo neste mercado ao longo dos últimos anos.

A seguir, são expostas as principais conclusões desta dissertação:

- I. O processo de identificação e seleção da base de dados utilizada no trabalho possibilitou uma avaliação comparativa entre bases de dados de produtos biofarmacêuticos, que poderão servir de insumo para tomada de decisão no que diz respeito a aquisições futuras pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos/Bio-Manguinhos e outras indústrias de biotecnologia.
- II. A base de dados Medtrack demonstrou capacidade de identificar fases de desenvolvimento bastante embrionárias, como fases iniciais de pesquisa e estudos pré-clínicos, e que muitas vezes são consideradas como de segredo industrial pelas empresas, o que configura uma boa vantagem.
- III. A comparação entre as categorias de produtos biológicos de referência e biossimilares no que diz respeito ao número de indicações terapêuticas desenvolvidas ou em desenvolvimento, trouxeram informações relevantes, como a inferência de que as empresas que desenvolvem biossimilares utilizam da possibilidade de extrapolação de indicação terapêutica junto as agências regulatórias, o que teoricamente permite a diminuição nos investimentos aportados por estas, e conseqüentemente menores custos agregados a estes produtos, o que possibilitaria o maior acesso da população à estas tecnologias.
- IV. A avaliação do cenário atual de mAbs no mundo, identificou dentre os 25 já aprovados para o tratamento do câncer, aqueles com potencial de ampla aplicação, como sendo:

- bevacizumabe (38), nimotuzumabe (22), nivolumabe (18), ipilimumabe (14), ramucirumabe (13), cetuximabe (11) e pembrolizumabe (11).
- V. A correlação destes dados com os respectivos alvos dos mAbs, demonstrou importante relação entre o amplo potencial terapêutico de utilização destes e o caráter não específico à antígenos tumorais dos alvos. As classes destes mAbs, de acordo com os seus alvos terapêuticos, são: mAbs que interferem no microambiente tumoral (VEGF, VEGFR2) e mAbs inibidores do *checkpoint* imunológico (PD-1 e CTLA4).
- VI. A aprovação recente (ano de 2016), do primeiro mAb direcionado ao ligante de PD-1 (PD-L1), o atezolizumabe, demonstra uma importante tendência no desenvolvimento de mAbs com alvos que seguem essa estratégia de inibição do *checkpoint* imunológico. Este alvo, em específico, apresentou maior número de produtos sob investigação (18) do que o PD-1 (14), que atualmente representa, através do nivolumabe e pembrolizumabe, exelentes estratégias terapêuticas, com grande expectativa de rentabilidade para os detentores destas tecnologias.
- VII. Em relação aos biossimilares, este trabalho identificou 15 mAbs aprovados para o tratamento de câncer ao redor do mundo, sendo eles: bevacizumabe (2), rituximabe (9) e trastuzumabe (4). Estes três biossimilares também são os que mais acumulam produtos concorrentes em desenvolvimento: bevacizumabe (27), rituximabe (31), trastuzumabe (29).
- VIII. Em relação as indicações terapêuticas mais estudadas, identifica-se um maior investimento das empresas no desenvolvimento de mAbs para os tipos de câncer classificados como hematológicos, sendo a indicação para linfoma não-hodgkin, destacadamente a que apresenta maior número de desenvolvimentos, tanto para os biológicos de referência e biossimilares (somando 56), quanto para os produtos sob investigação (100), embora seja o décimo câncer mais incidente.
- IX. Em contrapartida, o número de desenvolvimentos de mAbs, das categorias biológicos de referencia e biossimilares, destinados ao tratamento dos cânceres de pulmão, mama, colorretal e estômago se aproximam, proporcionalmente, aos índices de incidência mundial para estes cânceres, demonstrando que a epidemiologia, para estes casos, pode ser considerada um direcionador para os investimentos de Pesquisa e Desenvolvimento das empresas bioparmacêuticas.
- X. No que diz respeito aos produtos sob investigação, as diferenças observadas em relação as indicações terapêuticas foram para os tipos de câncer mieloma múltiplo, próstata,

melanoma de pele e pâncreas, que não foram identificados entre os 10 mais estudados na categoria de produtos biológicos de referência e biossimilares e os tipos de câncer de estômago, cabeça e pescoço e cérebro, sistema nervoso os quais foram classificados dentro das 10 indicações terapêuticas mais estudadas entre os biológicos de referência e biossimilares, porém não aparecem nesta mesma classificação gerada para os produtos sob investigação.

- XI. A avaliação das empresas envolvidas com biossimilares, possibilitou identificar 80 diferentes empresas com projetos de desenvolvimento ou comercialização de mAbs biossimilares no mundo. Dentre estas, a Celltrion, empresa sul coreana, foi considerada a mais atuante neste cenário, de acordo com o número de projetos e seus respectivos estágios de desenvolvimento.
- XII. Foram identificadas 17 parcerias no desenvolvimento de mAbs biossimilares, entre duas empresas e 4 entre mais de 2 empresas. As parcerias entre as empresas Allergan e Amgen, Harvest Moon Pharmaceuticals USA Inc e Panpharmaceuticals USA Inc, foram identificadas como as com maiores números de projetos de desenvolvimento de mAbs biossimilares. Além da Allergan e Amgen, outras 9 empresas consideradas grandes no segmento, também atuam no desenvolvimento de mAbs biossimilares, de acordo com o banco de dados refindao. São elas: AstraZeneca, Baxter, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck & Sharp, Novartis, Pfizer, Sandoz e Teva.
- XIII. Empresas originárias de segmentos distintos ao farmacêutico também foram identificadas envolvidas no negócio de biossimilares, como LG e Fujifilm.
- XIV. Os resultados aqui apresentados demonstraram que os arranjos empresariais entre as empresas envolvidas no desenvolvimento de mAbs biossimilares é bem menos complexa, que a identificada no desenvolvimento de produtos inovadores, principalmente da categoria de biológicos de referência.
- XV. Em relação as empresas envolvidas com produtos sob investigação, a Roche, empresa líder no mercado de oncológicos, mantém-se na frente, tanto pelo portfólio de mAbs já desenvolvidos, quanto pelos projetos de desenvolvimento, seguidos pelas empresas AstraZeneca e Bristol Myers Squibb.
- XVI. Muitos biológicos de referência estão estudando novas indicações terapêuticas, que encontram-se na sua maioria em fase II de estudo clínico, seguidos pela fase III. Cinco indicações terapêuticas estão sendo avaliadas por agencias regulatórias, câncer de pulmão

- (4) e melanoma (1), para os seguintes mAbs: bevacizumabe, ipilimumabe, nivolumabe e pembrolizumabe. Na eminência de comercialização estão 4 novas indicações terapêuticas: duas para câncer de pulmão, uma para ovário e outra para colo do útero, para os respectivos mAbs: racotumomabe, nivolumabe e bevacizumabe.
- XVII. Os produtos sob investigação concentram a maioria dos seus desenvolvimentos em fase pré-clínica, seguidos por fase inicial e avançada de desenvolvimento clínico, sendo 28 o número de mAbs em fase III, o que sugere que nos próximos anos, novos mAbs entrarão no mercado.
- XVIII. Em relação a avaliação de plataformas tecnológicas proprietárias, a metodologia aplicada identificou apenas 16% dos resultados, como sendo associados a estas plataformas, tanto para os produtos sob investigação quanto para os produtos biológicos de referência. Estes resultados podem estar subestimados, porém permitiram avaliação de tendências tecnológicas dentro do universo selecionado.
- XIX. A plataforma tecnológica com o maior número de produtos encontrados foi a de imunoconjugação, seguida pelas de *delivery*, fragmentos de mAbs, mAbs multiespecíficos e de identificação de novos alvos.
- XX. Em termos de estágio de desenvolvimento destas tecnologias, foi possível identificar, no caso específico desta análise, as tecnologias de imunoconjugação e de fragmentos de mAbs, como as mais avançadas.
- XXI. Dentre as tecnologias de imunoconjugação, os resultados identificaram as de conjugação à drogas (ADC) como a principal tendência deste tipo de plataforma, tanto em número de produtos quanto em estágio de desenvolvimento, corroborando com dados da literatura que consideram esta uma abordagem conceitualmente já validada para o tratamento do câncer.
- XXII. Dentre as plataformas tecnológicas proprietárias de *delivery*, identificou-se a nanotecnologia como a mais explorada nos mAbs em desenvolvimento, tanto em relação ao número de produtos, quanto ao número de empresas envolvidas, o que pode ser compreendido pelo grande esforço, ao longo dos anos, na aquisição de conhecimentos nesta área.
- XXIII. Na avaliação dos alvos terapêuticos foi possível sugerir, indiretamente, uma tendência na construção de mAbs multiespecíficos, uma vez que uma grande quantidade de alvos CD3 apareceram nestes resultados.

- XXIV. Dentre os alvos já conhecidos (biológicos de referencia), permanecem como os mais estudados, aqueles largamente conhecidos na prática clínica, EGFR, CD20 e HER2, seguido por inibidores do *checkpoint* imunológico (PD-1) e interferentes do microambiente tumoral (VEGF).
- XXV. A avaliação das empresas proprietárias das plataformas tecnológicas identificadas na base, foram consideradas em sua maioria de pequeno porte, porém bastante especializadas. Estas, pela própria natureza de base tecnológica, tendem a participar mais ativamente na condução de projetos nas fases iniciais de desenvolvimento de mAbs, e a medida que estes avançam para etapas de desenvolvimento clínico é possível identificar a formação de parcerias com grandes empresas farmacêuticas.

Conclui-se que o uso do método de mineração tecnológica, a partir da base de dados Medtrack, foi uma ferramenta eficaz para analisar as tendências de desenvolvimentos de anticorpos terapêuticos para o câncer.

Algumas tendências apontadas no trabalho corroboram com a literatura apresentada, o que ajuda a validar a metodologia utilizada como parte do processo de Prospecção Tecnológica. Além disso, muitos dados trazem informações novas, ou pouco exploradas, no segmento de mAbs para o câncer, pelas indústrias biotecnológicas, o que permite à estas subsidiar a construção de estratégias e identificação de rumos e oportunidades futuras.

9.1 Perspectivas

Conforme já discutido e apresentado ao longo dessa dissertação, a base de dados comercial Medtrack, e mais especificamente o banco de dados refinado, obtido pela metodologia aqui aplicada, trazem muitas informações, de difícil esgotamento. No banco de dados bruto, apenas em relação ao grupo de informações utilizadas, somam-se cerca de 500.000 campos de informação, relativos aos desenvolvimentos de produtos farmacêuticos para o câncer. A partir do banco de dados refinado, chegou-se à um universo de cerca de 50.000 campos de informação, que continham todos os mAbs, objetos de análise desta dissertação.

Desta forma, muitas propostas de aprofundamento das análises surgiram ao longo do desenvolvimento do projeto, porém não puderam ser realizadas neste momento. As principais

sugestões de trabalhos futuros, baseado na continuidade do trabalho aqui desenvolvido, são apresentadas a seguir:

- As análises apresentadas podem ser continuamente atualizadas, de acordo com as metodologias já desenvolvidas, com o objetivo de monitoramento tecnológico deste segmento, o que pode trazer informações adicionais de desfechos dos projetos atuais, agregando valor as correlações de tecnologia e sucesso no avanço dos desenvolvimentos; O monitoramento sistemático possibilita maior inferência sobre a probabilidade de determinada tecnologia chegar ao mercado.
- Estabelecimento de parcerias com outras áreas da Fiocruz, no intuito de contribuir com informações estratégicas sobre o desenvolvimento de mAbs para o câncer, tanto em linhas de pesquisa voltados para gestão, quanto nas linhas de pesquisas tecnológica, como foi o caso da nossa interação com o grupo de pesquisa em câncer de mama, do CDTS/Fiocruz. Neste início de trabalho, pudemos subsidiar o grupo do CDTS com informações sobre os alvos terapêuticos mais estudados em câncer de mama no mundo;
- O banco de dados refinado possibilita a busca de informações indiretas, como por exemplo a identificação de produtos supostamente desenvolvidos em plataformas vegetais de expressão proteica. Essa análise é possível, através de busca dentro do banco de dados das empresas envolvidas neste segmento de plataformas vegetais, e posterior correlação dos dados dos produtos encontrados;
- Uma sugestão de trabalho futuro, a partir das análises e tendências identificadas por este trabalho, é a condução de um painel de especialistas, com apresentação dos resultados encontrados, o que permitirá validação destas informações, além de novas proposições de análises e projetos futuros.
- As plataformas tecnológicas proprietárias apresentadas foram identificadas pelo banco de dados, porém as informações complementares para avaliação das tecnologias envolvidas à estas foram obtidas por acesso as páginas da internet das empresas proprietárias. Uma sugestão de trabalho futuro seria a busca de informações patentárias destas plataformas, de maneira a identificar brechas no desenvolvimento de tecnologias autóctones, ou mesmo obter maiores informações a cerca das mesmas.
- Outra possibilidade de continuidade interessante deste estudo seria desenhar um roadmap para a atuação de Bio-Manguinhos na área de anticorpos monoclonais

terapêuticos para o câncer. A partir dos resultados encontrados nesta base junto com metodologias de opinião, teríamos informação suficiente para gerar o roadmap junto a atores de Bio-Manguinhos.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adams, GP, Weiner, L.M. **Monoclonal antibody therapy of cancer**, 2005. Nature biotechnology, 23(9), p. 1147-1157.

AngioChem. **Descrição da plataforma tecnológica proprietária - Tecnologia de aumento da biodisponibilidade no SNC**. Página da internet: <http://angiochem.com/oncology>. Data de acesso: 19/05/2017.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA. **Definição de produto biológico**. Página internet: <http://portal.anvisa.gov.br/conceitos-e-definicoes7>. Data de acesso em: 02/03/2017.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA. **Definição do termo bioequivalência**. Página da internet: <http://portal.anvisa.gov.br/conceitos-e-definicoes7>. Data de acesso em: 13/03/2017.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA. Resolução RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. **Registro de produtos biológicos**. Página da internet: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0055_16_12_2010.pdf/7e057_1b25d9b-4a92-b844-d9b665b185c4. Data de acesso em: 08/04/2017.

Apricus Biosciences Inc. **Descrição da plataforma tecnológica proprietária - NexACT Technology**. Página da internet: <http://ir.apricusbio.com/mobile.view?c=118007&v=202&d=3&id=aHR0cDovL2FwaS50ZW5rd2l6YXJkLmNvbS9maWxpbnmcueG1sP2lwYWdlPTc0NzMwODEmRFNFUT0xJINFUT05JINRREVTQz1TRUNUSU9OX1BBR0UmZXhwPSZzdWJzaWQ9NTc%3D>. Data de acesso: 19/05/2017.

Beck A. **Biosimilar, biobetter and next generation therapeutic antibodies**. 2011, In: MAbs. Taylor & Francis. p. 107-110.

BiOasis Technologies Inc. **Descrição da plataforma tecnológica proprietária - Tecnologia de aumento da biodisponibilidade no SNC**. Página da internet: <http://www.bioasis.ca/>. Data de acesso: 19/05/2017.

Celldex. **Descrição da plataforma tecnológica proprietária - Antigen Presenting Cell Targeting Technology**. Página da internet: <http://www.celldex.com/science/science-overview.php>. Data de acesso: 19/05/2017.

Constantinou A, Chen C, Deonarain MP. **Modulating the pharmacokinetics of therapeutic antibodies**. Biotechnology letters, v. 32, n. 5, p. 609-622, 2010.

Costa LS, Metten A e Delgado IJG. **As Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo em saúde na nova agenda de desenvolvimento nacional.** *Saúde debate* [online]. 2016, vol.40, n.111, pp.279-291.

Clinical Trials. Informação sobre estudos clínicos do Yervoy. Página de acesso: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00732186?term=ipilimumab&cond=%22Chronic+Myeloid+Leukemia%22&map=NA%3AUS&rank=1> Data de acesso: 11/05/2017.

CytomX Therapeutics Inc. **Descrição da plataforma tecnológica proprietária - Probody Platform.** Página de acesso: <http://cytomx.com/probody-therapeutics/#prodots>. Data de acesso: 19/05/2017.

Dereli T, Durmusoglu A. **An integrated framework for new product development using who-when-where-why-what-how (5W1H), theory of inventive problem solving and patent information—a case study.** *International Journal of Industrial and Systems Engineering*, v. 5, n. 3, p. 354-365, 2010.

Dias AC. **Prospecção tecnológica de patentes em pauta, Importância da prospecção tecnológica na indústria farmacêutica.** Página da internet: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/noticias/748-prospeccao-tecnologica-de-patentes-em-pauta>. Data de acesso: 25/11/2015.

Ebbers HC, Chamberlain P. **Controversies in Establishing Biosimilarity: Extrapolation of Indications and Global Labeling Practices.** 2016, *BioDrugs*, 30(1), p. 1-8.

Enever C, Batuwangala T, Plummer C, Sepp A. **Next generation immunotherapeutics - honing the magic bullet.** 2009, *Current opinion in biotechnology*, 20(4), p. 405-411.

EvaluatePharma. **World Preview 2016, outlook to 2022.** 9th Edition, setembro de 2016.

Evaluategroup. **Informação sobre a aprovação do Herzuma (trastuzumabe).** Página da internet: <http://www.evaluategroup.com/Universal/View.aspx?type=Story&id=524278>. Data de acesso: 17/05/2017.

Fiocruz, Fundação Oswaldo Cruz. **Relatório - Iniciativa Brasil Saúde Amanhã Prospecção Estratégica do Sistema de Saúde Brasileiro.** Oficina de trabalho, Rio de Janeiro, 2016.

Food and Drug Administration, FDA. **Definição de biossimilares.** Página da internet: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm241719.htm>. Data de acesso: 04/04/17.

Food and Drug Administration, FDA. **Diretrizes para extrapolação de indicações terapêuticas de biossimilares.** Guidance for Industry on Biosimilars: Q & As. Página da internet: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm259809.html>. Data de acesso: 13/10/2016.

Food and Drug Administration, FDA. **Dados clínicos do dossiê de registro Zarxio.** Página da internet: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Data de acesso: 13/10/2016.

Flygare, JA, Pillow TH, & Aristoff P. **Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of Cancer.** 2013, *Chemical biology & drug design*, 81(1), p. 113-121.

Gadelha CAG, Costa LS, Bahia L. **Reflexões sobre a saúde na agenda contemporânea do desenvolvimento: saúde, desenvolvimento e inovação.** Rio de Janeiro, Cepesc, v. 1, p. 43-69, 2015.

Gadelha CAG. **Biotecnologia em saúde: um estudo da mudança tecnológica na indústria farmacêutica e das perspectivas de seu desenvolvimento no Brasil.** Campinas, 1990. Tese de Mestrado em Economia. Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, 1990.

Galluzi L, et al. **Classification of current anticancer immunotherapies.** 2014, 12472

Gartner Group. **Definição da técnica data mining.** Página da internet: <http://www.gartner.com/technology/about.jsp>. Data de acesso: 06/03/2016.

Godet M, Roubelat F. **Creating the future: the use and misuse of scenarios.** 1996, *Long Range Plannig*, v29, n. 3, p. 164-171.

Granulokine. **Bula do Fator estimulador de colônias de granulócitos,** Roche. Página da internet: http://www.dialogoroche.com.br/content/dam/dialogo/pt_br/Bulas/G/Granulokine/Bula-Granulokine-Paciente.pdf. Data de acesso: 11/03/2016.

Halozyme. **Informações sobre a tecnologia Enhance technology.** Página da internet: <http://www.halozyme.com/technology-and-products/technology/enhance-technology/default.aspx>. Data de acesso: 19/05/2017.

Miles I, Saritas O, Sokolov A. **Foresight for Science, Technology and Innovation.** Science, technology and innovation studies, 2016.

IMS Health. **Informações sobre a empresa.** Página da internet: <http://www.imshealth.com/>. Data de acesso em: 26/02/2016.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, INCA/Ministério da Saúde. **ABC do câncer - Abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro, 2011.**

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, INCA/Ministério da Saúde. **Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil.** Rio de Janeiro. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. p.1-122, 2011.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, INCA/Ministério da Saúde. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro. Coordenação de Prevenção e Vigilância. p.1-126, 2015.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, INCA/Ministério da Saúde. **Definição de imunoterapia**. Página da internet: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=104. Acesso em 15/03/2017

Instituto Nacional de Tecnologia/INP. **Prospecção tecnológica – metodologias e experiências nacionais e internacionais**, Projeto CETEPETRO, Tendências Tecnológicas. Rio de Janeiro. Turbulência Consultoria Técnica Ltda. Estratégias de Comunicação. p. 1-105, 2003.

Interfarma, Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. **Entendendo os Medicamentos Biológicos**. São Paulo. 2012.

International Agency for Research on Cancer/IARC/GLOBOCAN. Estimativa da incidência, mortalidade e prevalência mundial em 2012 de todos os cânceres (excluindo o câncer de pele não-melanoma). Página da internet: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. Data de acesso em: 01/03/2016.

International Agency for Research on Cancer/IARC/GLOBOCAN. Global Cancer Observatory. Número estimado de incidência de casos de câncer mundial em 2012, para ambos os sexos, por tipos de câncer. Página da internet: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?mode=cancer&mode_population=continents&population=900&sex=0&cancer=29&type=0&statistic=0&prevalence=0&color_palette=default. Data de acesso em: 13/02/2017.

International Agency for Research on Cancer/IARC/GLOBOCAN. Projeto GLOBOCAN. Página da internet: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. Data de acesso em: 01/03/2016.

Immunomedics. **Descrição da plataforma tecnológica proprietária Dock-and-Lock Platform Technology**. Página da internet: <http://www.immunomedics.com/dock-and-lock.shtml>. Data de acesso: 19/05/2017.

KalGene. **Descrição da plataforma tecnológica proprietária - Tecnologia de aumento da biodisponibilidade no SNC**. Página da internet: <http://www.kalgene.com/index.php/oncology>. Data de acesso: 19/05/2017.

Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, Wolchok JD. **The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy**. Nature Reviews Clinical Oncology, v. 13, n. 5, p. 273-290, 2016.

Kontermann R. **Dual targeting strategies with bispecific antibodies**. In: MAbs. Taylor & Francis, 2012. p. 182-197.

Kupfer D, Tigre PB. **Modelo SENAI de Prospecção: Documento Metodológico. Capítulo 2: Prospecção Tecnológica**. In: Organización Internacional Del Trabajo CINTERFOR. Papeles de La Oficina Técnica, n.14, Montevideo: OIT/CINTERFOR; 2004.

Kuroguchi M, Mori M, Osumi K, Tojino M, Sugawara S-i, Takashima S, et al. **Glycoengineered Monoclonal Antibodies with Homogeneous Glycan (M3, G0, G2, and A2) Using a Chemoenzymatic Approach Have Different Affinities for FcγRIIIa and Variable Antibody-**

Dependent Cellular Cytotoxicity Activities. 2015, PLoS ONE 10(7): e0132848. doi:10.1371/journal.pone.0132848

Lima-costa MF, Veras R. **Aging and public health.** 2003, *Cad. Saude Publica*, v. 19, n. 3, p. 701-700.

Magalhães J, Hartz Z, Borschiver S, Barros WBG, Quoniam L. **Cenário prospectivo da P,D&I de medicamentos oncológicos no brasil: uma abordagem da 2.0 para inovação e competitividade em fármacos.** Anais do III SINGEP e II S2IS, São Paulo, Brasil, 09-11 Nov 2014.

Medtrack. **Informações sobre a empresa.** Página da internet: <https://www.medtrack.com/>. Data de acesso em: 26/02/2016.

Mota FB, Cassiolato JE, Gadelha CAG. **Futuro da pesquisa, desenvolvimento tecnológico e produção industrial de biofarmacêuticos no Brasil,** RECIIS – Rev Eletron de Comun Inf Inov Saúde. 2014 out-dez; 8(4): 461-477, DOI:10.3395/reciis.v8i4.897.pt

Ministério da Saúde. **Portaria de n 2.531, de de novembro de 2014.** Página da internet: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2531_12_11_2014.html. Data de acesso: 09/03/2016.

Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos/SCTIE. **Informações de PDP aprovadas entre 2009 e 2014.** Página da internet: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/16/Consolidado-PDP-2009-a-2014---no-site-em-16.02.2016.pdf>, Data de acesso: 09/03/2016.

Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos/SCTIE. **Informações das políticas de PDP.** Página da internet: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/581-sctie-raiz/deciis/12-deciis/12090-parceria-para-o-desenvolvimento-produtivo-pdp> Data de acesso: 14/05/2017.

Ministério da Saúde. **Portaria n 542, de 17 de fevereiro de 2017.** Página da internet: <http://portalquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/03/Portaria-542-Define-a-redistribui-o-dos-projetos-para-a-producao-de-anticorpos-monoclonais-e-etanercept.pdf>. Data de acesso: 15/05/2017.

Morse MA, Bradley DA, Keler T, Laliberte RJ, Green JA, Davis TA *et al.* **CDX-1307: a novel vaccine under study as treatment for muscle-invasive bladder cancer.** Expert review of vaccines, v. 10, n. 6, p. 733-742, 2011.

Mundae MK, Ostor AJK. **The long road of biopharmaceutical drug development: from inception to marketing.** 2009, QJ Med, 103: p.3-7.

MultiCell Technologies Inc. **Descrição da plataforma tecnológica proprietária - Epitope-Directed T-Cell Immunotherapy Technology.** Página da internet: <http://www.multicelltech.com/therapeutic-pipeline/mct-475/>. Data de acesso: 19/05/2017.

Nadler LM, Stashenko P, Hardy R, Kaplan WD, N. Button L, Kufe DW, et al., **Serotherapy of a patient with a monoclonal antibody directed against a human lymphoma-associated antigen**, 1980, *Cancer Res.* 40, p. 3147–3154.

National Center for Biotechnology Information, NCBI. **Informações bibliométricas em relação ao termo nanotecnologia.** Página da internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=nanotechnology>. Data de acesso: 27/03/2017.

Nelson AL, Dhimolea E, Reichert JM. **Development trends for human monoclonal antibody therapeutics.** *Nature reviews Drug discovery*, v. 9, n. 10, p. 767-774, 2010.

Nelson R, Winter. **An Evolutionary Theory of Economic Change.** 1982, Harvard University Press, p. 1-456.

Neves H, Kwok HF. **Recent advances in the field of anti-cancer immunotherapy.** 2015, *BBA Clinical* 3, p.280-288.

Nunes GS. **Immunochemical methods for analysis of environmental contaminants: concepts, state of the art and perspectives.** *Química Nova*, 2005 Jun;28(Suppl 3):462–71.

Nunez-Prado, Natalia *et al.* **The coming of age of engineered multivalent antibodies.** *Drug discovery today*, v. 20, n. 5, p. 588-594, 2015.

Oliveira MMM, Quental CM. **A prospecção tecnológica como ferramenta de planejamento estratégico para a construção do futuro do Instituto Oswaldo Cruz.** *R. Eletr. de Com. Inf. Inov. Saúde.* Rio de Janeiro, v.6, n.1, p.50-61, 2012.

Pimentel V, Gomes R, Landim A, Maciel M, Pieroni JP. **O desafio de adensar a cadeia de P&D de medicamentos biotecnológicos no Brasil.** 2013, *BNDES Setorial*, n. 38, p. 173-212.

Remsima®. **Informação sobre aprovação do anticorpo monoclonal Remsima (biossimilar do infliximabe).** Página da internet: http://www.remsima.com/remsima_com/html/main/main.html. Data de acesso: 17/05/2017.

Reis CS, Landim AB, Pieroni JP. **Lições da experiência internacional e propostas para incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira.** 2011, *BNDES Setorial*, n. 34, p. 5-44.

Reichert JM. **Marketed therapeutic antibodies compendium.** In: *MAbs.* Taylor & Francis, 2012. p. 413-415.

Reichert JM. **Antibodies to watch in 2017.** In: *MAbs.* Taylor & Francis, 2016. p. 00-00.

Roque ACA, Silva CSO, Taipa MA. **Affinity-based methodologies and ligands for antibody purification: advances and perspectives.** J Chromatogr A, 2007 Ago 10;1160 (Suppl 1-2):44–55.

Salles-Filho S, Bonacelli MB, Mello D. **Metodologia para o estudo da reorganização institucional da pesquisa pública.** Parcerias Estratégicas, v. 5, n. 9, p. 86-108, 2010.

Sandeep V, Parveen J, Chauhan P. **Biobetters: the better biologics and their regulatory overview.** 2016, International Journal of Drug Regulatory Affairs, 4(1), 13-20.

Santos N. **Apostila - Inteligência Competitiva.** Núcleo de inteligência competitiva, UFSC, Programa de Pós-graduação em engenharia de produção. Página da internet: <http://www.pg.utfpr.edu.br/ppgep/disciplinas/tico/Apostila-portugues.pdf>, Data de acesso: 01/05/2017.

Santos MM, Coelho GM, Santos DM, Fellows L. **Prospecção de Tecnologias de futuro: métodos, técnicas e abordagens.** Revista Parcerias Estratégicas, nº19, 2004.

Shuptrine CW, Surana R, Weiner LM. **Monoclonal antibodies for the treatment of cancer.** 2011, In Seminars in cancer biology, Academic Press, Vol. 22, No. 1, p. 3-13.

Sliwkowski MX, Mellman I. **Antibody therapeutics in cancer.** Science. v. 341, n. 6151, p. 1192-1198, 2013

Sievers EL, Senter PD. **Antibody-drug conjugates in cancer therapy.** Annual review of medicine, v. 64, p. 15-29, 2013.

Smaglo BG, Aldeghaither D, Weiner LM. **The development of immunoconjugates for targeted cancer therapy.** Nature Reviews Clinical Oncology, v. 11, n. 11, p. 637-648, 2014.

Stern M, Herrman R, **Overview of monoclonal antibodies in cancer therapy: presente and promise.** 2005, Crit. Rev. Oncol. Hematol, 56 (1), p. 11–59.

Strebhardt K, Ullrich A. **Paul Ehrlich's magic bullet concept - 100 years of progress.** 2008, Nature Reviews Cancer, v(8), p. 473-480.

The Handbook of Technology Foresight: Concepts and Practice, Popper R. 2008

Thirtle CG, Ruttan VW. **The role of demand and supply in the generation and diffusion of technical change.** 1987, London, Harwood Academic Publishers.

Trumbach CC, Payne D. **Identifying synonymous concepts in preparation for technology mining.** Journal of Information Science, v. 33, n. 6, p. 660-677, 2007.

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP. Grupo de Estudos sobre Organização da Pesquisa e da Inovação, GEOPI, Departamento de Política Científica e Tecnológica. **1º Painel**

Estruturado – Projeto Apoio em métodos e práticas de prospecção para atividades de pesquisa, desenvolvimento e inovação no Instituto Oswaldo Cruz. Campinas, 2011.

Unum Therapeutics. **Descrição da plataforma tecnológica proprietária - Antibody-Coupled T-cell Receptor Technology.** Página da internet: <http://www.unumrx.com/technology>. Data de acesso: 19/05/2017.

Wang W, Singh M. **Biological drug products: development and strategies.** John Wiley & Sons, 2013.

Walsh G. **Biopharmaceutical benchmarks 2014.** Nature biotechnology, 2014, 32(10), 992-1000.

Weiner LM, Surana R, Wang S. **Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy.** Nature Reviews Immunology, v. 10, n. 5, p. 317-327, 2010.

Weiner LM, Murray JC, Shuptrine CW. **Antibody-Based Immunotherapy of Cancer.** 2012, Cell 148, DOI 10.1016/j.cell.2012.02.034; p.1081-84

World Health Organisation/WHO. **Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs).** WHO Expert Committee on Biological Standardization Sixtieth report, 2013.

World Health Organisation/WHO. Página da internet: <http://www.who.int/cancer/en/>. Data de Acesso em 29/02/2016

World Health Organisation/WHO. **Produtos biológicos.** Página da internet: <http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/biotherapeutic-products/en/>. Acesso em 15/03/2017.

Yu-Kyoung O, Gwan PT. **siRNA delivery systems for cancer treatment.** Advanced drug delivery reviews, v. 61, n. 10, p. 850-862, 2009.

Xu K, Lee F, Gao S, Tan MH, Kurisawa M. **Hyaluronidase-incorporated hyaluronic acid-tyramine hydrogels for the sustained release of trastuzumab.** Journal of Controlled Release, v. 216, p. 47-55, 2015.

Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Kroemer G. **Immunological aspects of cancer.** 2008, Nature Reviews Immunology, v(8), p. 59-73.

Zhiqiang A. **Therapeutic monoclonal antibodies: from bench to clinic.** John Wiley & Sons, 2011.

11. ANEXOS

Anexo I - Categorias de informações presentes no banco de dados refinado e suas respectivas descrições.

Colunas da Pesquisa	Descrição
<i>PRODUCT NAME</i>	Nome do Produto (comercial ou protótipo).
<i>OTHER NAMES</i>	Outros nomes atribuíveis ao produto.
<i>ACTIVE INGREDIENT</i>	Nome do ingrediente ativo.
<i>THERAPEUTIC CATEGORY</i>	Categoria terapêutica.
<i>CONDITION TREATED</i>	Condição tratada (Indicação terapêutica).
<i>CURRENT TRIAL PHASE</i>	Fase de desenvolvimento do produto.
<i>Research (R)</i>	Fase de descoberta. Desenvolvimento precoce de um programa de pesquisa de drogas, incluindo a condução de <i>screening</i> e validação das metodologias e processos aplicados no desenvolvimento. Etapa na qual a empresa identifica um pequeno número de candidatos e está realizando uma pesquisa inicial para identificar ou otimizar compostos para posterior fase <i>in vitro</i> e testes <i>in vivo</i> .
<i>Pre-Clinical (PC)</i>	Fase de desenvolvimento do produto antes dos ensaios clínicos, envolvendo geralmente modelos animais ou ensaios <i>in vitro</i> .
<i>Phase One (I)</i>	A introdução inicial de uma nova droga experimental em seres humanos, geralmente em indivíduos voluntários saudáveis. Estes estudos destinam-se a identificar os eventos adversos e determinar a eficácia e perfis farmacocinéticos iniciais.
<i>Phase Two (II)</i>	Os primeiros estudos clínicos controlados que fornecem uma medida de eficácia adicional aos dados de tolerabilidade e segurança de curto prazo. Estudos de Fase II são realizados em pacientes que têm a doença ou condição que o medicamento se destina a tratar. Estes ensaios também ajudam a determinar os efeitos secundários comuns de curto prazo e os riscos associados com a droga.
<i>Phase Three (III)</i>	Ensaio com seres humanos, no qual a droga é testada em condições que se assemelham mais de perto aqueles em que a droga seria utilizada se aprovada para comercialização. O objetivo é reunir informações adicionais sobre eficácia e tolerabilidade necessárias para avaliar a relação global benefício-risco do medicamento e para fornecer uma base de informações adequada para a bula.

<i>Pending approval (PA)</i>	Todos os ensaios clínicos necessários foram concluídos e a droga está à espera de registo ou de aprovação por uma agência regulatória.
<i>Approved (A)</i>	Droga que foi registrada ou aprovada para uso em um determinado país ou grupo de países.
<i>Marketed (M)</i>	Droga que foi lançada e agora é comercializada em um determinado país ou grupo de países.
<i>Post-Marketed (PM)</i>	Estudo realizado uma vez que o produto foi aprovado e está sendo comercializado. Os resultados deste tipo de estudo fornecem informações importantes sobre a segurança que podem resultar em mudanças na bula do produto. Eles também permitem a identificação de interações medicamentosas perigosas, de benefícios clínicos adicionais e, se necessário, a retirada do mercado de um novo medicamento. PM é também conhecido como estudos de Fase IV.
<i>Discontinued (D)</i>	Desenvolvimento encerrado, sem possibilidade de reinício.
<i>Suspended (S)</i>	Desenvolvimento suspenso, com possibilidade de reinício.
<i>Withdrawn (W)</i>	Retirado do mercado
<i>PHASE STATUS</i>	Status do desenvolvimento (ativo, não ativo ou não informado)
<i>PRODUCT TYPE</i>	Tipo de produto por classificação regulatória
<i>Branded</i>	Produtos químicos que tenham recebido aprovação a partir de uma autoridade reguladora, tais como FDA, EMA, etc. Ele inclui todos os produtos inovadores, com ou sem proteção de patentes. Também podem incluir produtos em ensaios clínicos com o nome comercial de um medicamento de marca.
<i>Generic</i>	Produtos químicos que são comercializados sem qualquer proteção de patentes. Eles são geralmente moléculas copiadas que são bioequivalentes ³ aos produtos inovadores.
<i>Biologics</i>	Produtos biológicos que receberam aprovações regulatórias, como a Aplicação para Licença Biológica (BLA) da FDA. Esta categoria inclui: vacinas, componentes do sangue, produtos de terapia celular e gênica, proteínas terapêuticas, etc. OBSERVAÇÃO: A busca por Insumo Farmacêutico Ativo (API - Active Pharmaceutical Ingredient/IFA) biológico, deve ser realizada pela opção de Classificação <i>Chemical/Biological</i> na aba <i>Product</i> e guia API.
<i>Biosimilars</i>	Produtos biológicos que são bioequivalentes ou versões “genéricas” dos medicamentos inovadores biológicos. Tais

3 Bioequivalentes: consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio (s) ativo (s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental (ANVISA, 2017b).

	produtos afirmam ser semelhante em termos de qualidade, segurança e eficácia de um fármaco biológico original de referência.
<i>Investigational Drug</i>	Medicamentos sob investigação incluem todos os produtos que estão em fase de desenvolvimento, como estudos pré-clínicos ou clínicos, e que ainda não receberam aprovação para comercialização pelas respectivas autoridades reguladoras.
<i>Nutraceuticals</i>	Extratos de alimentos que são capazes de proporcionar benefícios para a saúde, incluindo a prevenção e tratamento de doenças. Eles podem conter qualquer um dos seguintes ingredientes dietéticos: vitaminas, minerais, ervas, ácidos graxos, aminoácidos ou outros extratos botânicos (excluindo tabaco).
<i>MOLECULE TYPE</i>	O tipo de molécula é baseado no peso molecular do ingrediente ativo. Peso molecular até 750 Daltons é considerado "pequeno", e acima deste valor considerado "grande", salvo indicação contrária pela fonte da empresa divulgadora.
<i>DISEASE HIERARCHY</i>	Classificação hierárquica de doença
<i>CAS NUMBER</i>	Número <i>Chemical Abstracts Service</i> (CAS) do IFA
<i>PUBCHEM ID</i>	Identificação do PubChem ⁴
<i>SUBSTANCE OF ORIGIN</i>	Origem da substância. Substâncias de origem natural, derivadas ou isoladas a partir de fontes naturais, ou tecnologia utilizada para obtenção do IFA.
<i>ENZYME CLASSIFICATION NUMBER</i>	Número de classificação da enzima
<i>TARGET</i>	O principal alvo molecular para o qual a droga liga e executa a sua ação.
<i>MOA</i>	O mecanismo pelo qual uma substância farmacologicamente ativa produz um efeito em um sistema bioquímico.
<i>MODE OF ACTION</i>	O resultado terapêutico de uma droga (classe terapêutica).
<i>MARKETING STATUS</i>	Regulação para venda (Com prescrição ou sem prescrição)
<i>Rx</i>	Com prescrição médica
<i>Over-the-Counter</i>	Sem prescrição médica
<i>ROUTE OF ADMINISTRATION</i>	Via de administração de uma droga num paciente ou animal.
<i>DOSAGE FORM</i>	A forma farmacêutica na qual uma droga é produzida e dispensada, tal como um comprimido ou uma cápsula.

⁴ PubChem: é um banco de dados de moléculas operado e mantido pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI), que faz parte da National Library of Medicine, que por sua vez integra a National Institutes of Health do Estados Unidos da América.

<i>EPHMRA DRUG CLASS</i>	Classificação comercial e indexação de produtos farmacêuticos de acordo com a Associação Europeia de Pesquisa de Mercado Farmacêutico (EphMRA)
<i>CHEMICAL/BIOLOGICAL CLASS</i>	Classe química/biológica. Sistema de classificação molecular do Medtrack para os IFAs.
<i>STRENGTH</i>	Concentração / dosagem.
<i>DRUG DELIVERY TECHNOLOGY</i>	Tecnologia empregada no desenvolvimento (geralmente patenteada pela empresa). Para fins de análise deste trabalho esta categoria foi reclassificada como Plataformas tecnológicas proprietárias.
<i>COMPANIES INVOLVED (ROLE)</i>	Empresa envolvida no desenvolvimento ou comercialização do produto.
<i>GEOGRAPHIES</i>	Locais de origem das empresas envolvidas nos desenvolvimentos.

Fonte: Medtrack, 2016 (adaptado).