



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

Alícia Gabriela Siqueira Silva

Fármacos antineoplásicos: uma revisão das aprovações pelas agências
regulatórias FDA e ANVISA

Florianópolis - SC

2024

Alicia Gabriela Siqueira Silva

Fármacos antineoplásicos: uma revisão das aprovações pelas agências regulatórias FDA e ANVISA

Projeto de trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de farmacêutica.

Orientador(a): Prof.(a) Dr.(a) Lílian Sibelle Campos Bernardes

Florianópolis - SC

2024

Silva, Alícia Gabriela Siqueira

Fármacos antitumorais: aprovações recentes - Food and Drug Administration (FDA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) / Alícia Gabriela Siqueira Silva ; orientador, Lílian Sibelle Campos Bernardes, 2024.
42 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Fármacos antitumorais. 3. ANVISA. 4. SUS. 5. FDA. I. Bernardes, Lílian Sibelle Campos. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão à minha orientadora, Prof.(a) Dr.(a) Lílian Sibelle Campos Bernardes, pelo apoio, carinho, orientação, paciência e valiosas contribuições ao longo do desenvolvimento deste trabalho. Agradeço também a Universidade Federal de Santa Catarina pela oportunidade de estudar em uma das melhores instituições de ensino do país, pelos seus setores de suporte ao estudante e por ter me concedido auxílio estudantil por meio da Pró-Reitoria de Assuntos Estudantis (PRAE), sem o qual não teria conseguido concluir minha graduação.

Agradeço aos membros da banca e a todos que, de maneira direta e indireta, contribuíram para a minha formação acadêmica e para a elaboração deste trabalho.

Agradeço eternamente a minha mãe, Marize de Fátima de Siqueira, por ter sido meu suporte de inúmeras maneiras. Agradeço também a todos os meus amigos pela motivação constante. Em especial, gostaria de expressar meu sincero agradecimento ao Marcelo Augusto Rosa, meu melhor amigo, companheiro e confidente. Agradeço imensamente por todas as formas em que me ajudou, me salvou e me guiou.

Por fim, gostaria de agradecer a mim mesma, Alícia Gabriela Siqueira Silva, uma mulher transexual de origens indígenas, que, mesmo vivendo no país com o maior índice de homicídio de mulheres transexuais por transfobia, teve a coragem de lutar pelo direito de viver e progredir. Agradeço a mim pela bravura, por ter enfrentado obstáculos financeiros ao me mudar para estudar numa cidade que se localiza a 3 mil km da casa dos meus pais e, por não ter desistido, apesar de todas as adversidades durante os cinco anos de graduação. Isso tudo para conquistar o tão sonhado diploma de uma Universidade Federal. Agradeço também a mim por não ter desistido da minha vida durante todos esses anos de luta contra a ansiedade e depressão. Reconheço minha força e determinação e aqui, celebro minha vitória pessoal e acadêmica.

RESUMO

O câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo, o que o seu enfrentamento um desafio para a saúde pública. Nesse contexto, a pesquisa e o desenvolvimento de fármacos antineoplásicos têm sido objeto de intensa investigação científica, visando aprimorar os tratamentos e aumentar a expectativa de vida dos pacientes. A agência regulatória norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA), desempenha um papel crucial na aprovação de novos medicamentos antitumorais, estabelecendo padrões de qualidade e eficácia. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é a responsável regulação de fármacos. A disponibilização desses medicamentos no Sistema Único de Saúde (SUS) enfrenta desafios, entre eles, a demora excessiva na incorporação de novos medicamentos já liberados por outras agências reguladoras e questões de financiamento no âmbito do SUS. Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa para identificação de fármacos antineoplásicos aprovados pela FDA e ANVISA entre os anos de 2015 e 2023, a descrição do processo de entrada desses medicamentos no Brasil e discutir sua disponibilidade no SUS. Após análise dos dados, foram identificados 416 novos fármacos aprovados pela FDA, dos quais 110 pertencem à classe de antineoplásicos. Destes, apenas 57 foram registrados no Brasil pela ANVISA.

Palavras-chave: fármacos antineoplásicos; Brasil; medicamentos oncológicos; câncer; fármacos; agência; fármacos antitumorais; registro; medicamento; FDA; ANVISA; CONITEC, Sistema Único de Saúde; SUS; Ministério da Saúde.

ABSTRACT

Cancer is one of the leading causes of death worldwide, making its combat a public health challenge. In this context, the research and development of antineoplastic drugs have been the subject of intense scientific investigation, aiming to improve treatments and increase patients' life expectancy. The U.S. regulatory agency, the Food and Drug Administration (FDA), plays a crucial role in approving new antitumor drugs by setting quality and efficacy standards. In Brazil, the Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) is responsible for drug regulation. The availability of these medications in the Brazilian Unified Health System (SUS) faces challenges, including excessive delays in the incorporation of new drugs already approved by other regulatory agencies and funding issues within SUS. Therefore, this study aims to conduct an integrative review to identify antineoplastic drugs approved by the FDA and ANVISA between 2015 and 2023, describe the process of introducing these drugs in Brazil, and discuss their availability in SUS. After data analysis, 416 new drugs approved by the FDA were identified, of which 110 belong to the antineoplastic class. Of these, only 57 were registered in Brazil by ANVISA.

Keywords: antineoplastic drugs; Brazil; oncology medications; cancer; drugs; agency; antitumor drugs; registration; medication; FDA; ANVISA; CONITEC; Unified Health System; SUS; Ministry of Health.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APAC	Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade do
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CACON	Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CONASS	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
DCV	Doenças Cardiovasculares
DAF/SCTIE	Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
DNA	Deoxyribonucleic Acid (em inglês)
DDTs	Diretrizes Diagnósticas e terapêuticas
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
MS	Ministério da Saúde
NDA	New Drug Application
NHI	National Institute Cancer (NHI) dos Estados Unidos
OMS	Organização Mundial da Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
S.D.	Sem data
SAES	Secretaria de Atenção Especializada à Saúde
SAI	Sistema de Informação Ambulatorial
SUS	Sistema Único de Saúde
UNACON	Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	7
2	OBJETIVOS.....	9
2.1	GERAIS.....	9
2.2	ESPECÍFICOS.....	9
3	METODOLOGIA.....	10
4	DESENVOLVIMENTO.....	12
4.1	PROCESSO DE REGISTRO DE FÁRMACOS PELA FDA.....	13
4.2	PROCESSO DE REGISTRO DE FÁRMACOS PELA ANVISA.....	14
4.3	INCORPORAÇÃO DE NOVOS FÁRMACOS PELO SUS.....	15
4.4	DISTRIBUIÇÃO DE ANTINEOPLASICOS NO SUS.....	16
4.5	DISTRIBUICAO ESPECIAL DE ANTINEOPLASICOS NO SUS.....	18
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	19
6	CONCLUSAO.....	34
	REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS):

Câncer é um termo genérico para um grande grupo de doenças que pode afetar qualquer parte do corpo. Outros termos utilizados são tumores malignos e neoplasias. Uma característica que define o câncer é a rápida criação de células anormais que crescem além de seus limites habituais e podem invadir partes adjacentes do corpo e se espalhar para outros órgãos, processo referido como metástase. A metástase é a principal causa de morte por câncer (OPAS, 2020)¹.

As células nucleadas do tecido humano contêm em seu DNA as instruções necessárias para se multiplicarem e se desenvolverem de maneira saudável e controlada. No entanto, devido a causas endógenas e exógenas, podem ocorrer erros nesses processos, resultantes de mutações no DNA que alteram o funcionamento celular. Como consequência, pode surgir uma célula doente a qual perdeu o controle do seu ciclo celular, levando a se dividir incessantemente e resultando na formação de uma massa tecidual cancerígena (tumor). O câncer pode ocorrer em qualquer parte do corpo embora alguns órgãos sejam mais suscetíveis a serem afetados do que outros.²

Conforme o Instituto nacional do Câncer dos EUA (NIH – do inglês *National Institute Cancer*);2021³, no processo de surgimento do câncer, três tipos principais de genes são afetados por mutações: proto-oncogenes, genes supressores de tumor e genes de reparo de DNA. Essas alterações genéticas são como os “condutores” do câncer, pois, permitem o crescimento celular descontrolado e a formação de tumores. Células com mutações nesses genes podem perder o controle sobre sua divisão, proliferando de forma descontrolada e contribuindo para o desenvolvimento de tumores.

Como uma das principais causas de mortalidade global, o câncer vitimou quase 10 milhões de pessoas em 2020. Neoplasias malignas impulsionam uma constante busca por avanços na pesquisa e desenvolvimento de fármacos antitumorais. O objetivo primordial é proporcionar aos pacientes tratamentos mais precisos e eficazes, motivada pela pluralidade que o câncer representa, visando a melhoria da qualidade e expectativa de vida.⁴ Nesse contexto, a agência Norte-Americana FDA, sob a autoridade conferida pela Lei de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (em inglês, *Food, Drug, and Cosmetic Act*) em 25 de junho de 1938, e

suas emendas subsequentes, nos Estados Unidos, desempenha o papel de proteger a saúde pública, atuando na regulação de medicamentos e produtos biológicos para humanos, medicamentos para animais, dispositivos médicos, produtos de tabaco, alimentos, cosméticos e produtos eletrônicos que emitem radiação.⁵

No Brasil, a entrada de novos medicamentos no mercado exige um processo de registro e aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Ela foi definida pela LEI 9.782 de 1999, é o órgão público responsável pela regulação e fiscalização do mercado quanto ao setor nacional de fármacos, alimentos, produtos de higiene pessoal, saneantes, cosméticos, dispositivos médicos e produtos para a saúde, garantindo atributos de segurança, qualidade, e eficácia necessária.⁶ Ao longo dos últimos 20 anos, a regulação de fármacos pela FDA mostrou ser um indicador à ANVISA, culminando em parcerias entre as duas agências.⁷

O acesso ao tratamento adequado de doenças crônicas não transmissíveis, incluindo a medicamentos, é fundamental para o controle dessas enfermidades e para a promoção da saúde e do bem-estar dos pacientes, contribuindo dessa maneira para a redução da mortalidade e da morbidade associadas a essas doenças.⁸

A incorporação de fármacos antitumorais no SUS deve considerar não apenas características relacionadas à eficácia do medicamento, mas também a sustentabilidade e a capacidade financeira do sistema de saúde, de modo a viabilizar o acesso preciso a esses tratamentos.⁹ Apesar do Artigo 196 da Constituição Federal garantir o acesso universal e igualitário aos serviços de saúde¹⁰, o SUS enfrenta desafios de financiamento que afetam a utilização dos serviços, especialmente aqueles com altos custos de produção e aquisição.¹¹

Nesse contexto, obter informações sobre novos fármacos antineoplásicos aprovados pela ANVISA e FDA nos últimos anos, destaca o progresso no tratamento do câncer e assegura que pacientes e profissionais de saúde estejam cientes das opções terapêuticas mais recentes.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAIS

Realizar uma análise dos fármacos antitumorais que receberam aprovação da FDA e ANVISA entre os anos de 2015 e 2023 e discorrer sobre a acessibilidade desses fármacos em instituições de saúde que fornecem tratamento oncológico gratuito no Brasil.

2.2 ESPECÍFICOS

- Descrever o processo de aprovação de novos medicamentos pela FDA e ANVISA;
- Correlacionar e argumentar a respeito dos dados referentes ao tempo de aprovação dos agentes antitumorais entre a FDA e a ANVISA;
- Discorrer sobre a incorporação de novos fármacos antitumorais pelo SUS.

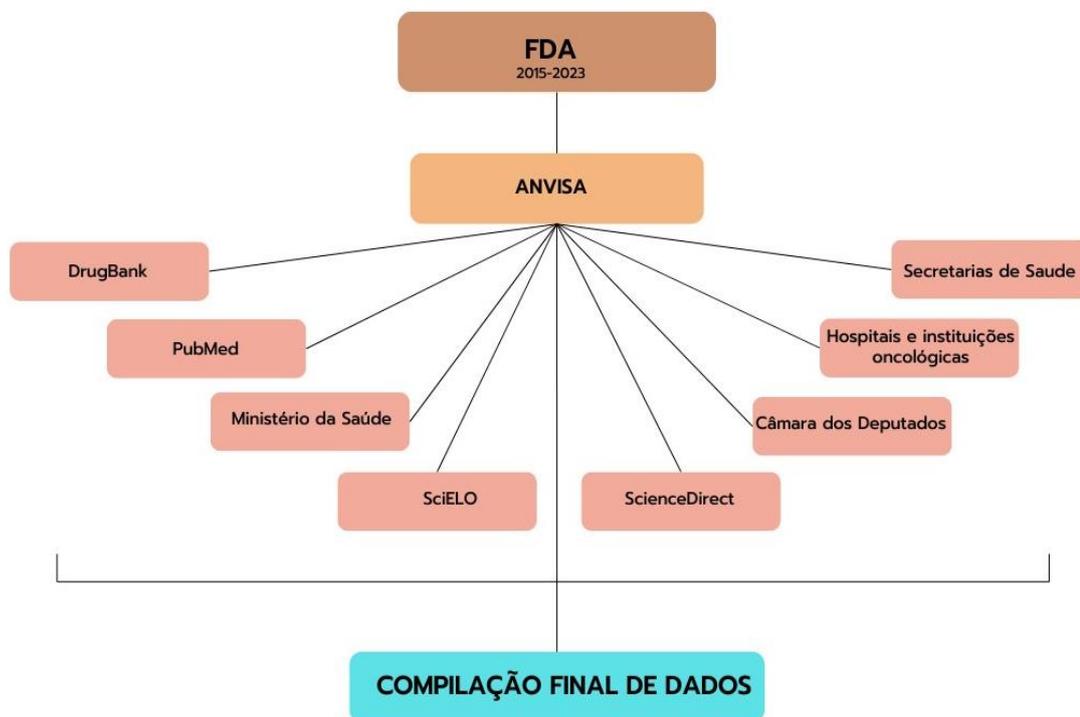
3 METODOLOGIA

A primeira etapa, a metodologia consistiu em reunir informações obtidas na página oficial da FDA, identificando os fármacos antitumorais aprovados entre os anos de 2015 e 2023 (período estabelecido para consulta de dados). Na plataforma são disponibilizadas listas atualizadas de medicamentos aprovados, junto a informações sobre indicação terapêutica, resultados de estudos clínicos e eventos adversos. A busca, seguiu o caminho: *Home* → *Drugs Development & Approval Process* → *Drugs Novel Drug Approvals at FDA* → *selecionar o ano desejado*. Em seguida, foram coletados os fármacos pertencentes a classe dos antineoplásicos.

Em seguida, uma pesquisa detalhada no site da ANVISA foi realizada. A busca seguiu o caminho: Página inicial do site da Anvisa → Sistema de Consultas → Acessar Sistema → Produtos: medicamentos → preencher com o nome do princípio ativo e selecionar a classe terapêutica (antineoplásicos) → consultar. Este procedimento teve que ser repetido um número de vezes equivalente à quantidade de fármacos antineoplásicos encontrados no site da FDA. Isso, para confirmar se esses medicamentos específicos já haviam sido registrados e aprovados para uso no Brasil.

Por fim, foi consultado portarias, processos, decretos e matérias jornalísticas, disponíveis nas plataformas do Ministério da Saúde, Diário Oficial da União, Câmara dos Deputados, hospitais e secretarias estaduais de saúde. Ademais, revisão da literatura através das páginas nas seguintes bases de dados *Science Direct*, *PubMed* (base de dados da Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA) e *SciELO* (*em inglês, Scientific Electronic Library Online*), finalizando nas bases de dados *Drug Bank* (base de dados da Universidade de Alberta, Canada) e *PubChem* (base de dados do *National Institutes of Health* - EUA). Na imagem a seguir (figura 1), a metodologia é ilustrada por meio de um fluxograma:

Figura 1 – Fluxograma da metodologia empregada para busca dos agentes antitumorais nos Estados Unidos e no Brasil.



Fonte: elaborado pela autora.

4 DESENVOLVIMENTO

No ano de 2022 surgiram mais de 20 milhões de novos casos de câncer no mundo, dos quais, 9,7 milhões perderam sua vida. Destes, os mais incidentes foram o câncer de pulmão e de mama, no gênero masculino e feminino.¹²

Com a crescente necessidade de tratamento, várias organizações em todo o mundo investiram em pesquisa e desenvolvimento a fim de desenvolver fármacos capazes de lidar com neoplasias malignas. Considerando a evolução da farmacologia oncológica para ter alvos mais precisos, maior direcionamento para pequenas moléculas, anticorpos monoclonais (mAbs), conjugados de anticorpo-droga (ADCs), e o aumento na proporção de medicamentos biológicos. Desse modo, ao longo da história, a FDA tornou-se referência na avaliação, registro e supervisão de medicamentos, aprovando mais de mil fármacos nos últimos 31 anos (1991 a 2022).¹³ Como uma das mais importantes agências reguladoras do mundo no âmbito da saúde, o seu trabalho é visto como uma referência para a atuação de agências de outras nações, como por exemplo, influenciando o processo de aprovação de medicamentos em outros países¹⁴, inclusive no Brasil. Pois, em 2022, a ANVISA e a FDA, por meio de uma declaração, renovaram o acordo de cooperação. Isso, com o objetivo de preservar e intensificar seus mecanismos de colaboração. O documento acordado entre as duas entidades foi para perpetuar o que já era estabelecido na área de regulação sanitária, mantendo a troca de informações técnicas.¹⁵

Cerca de 75% da população brasileira é atendida exclusivamente pelo SUS. Em decorrência do grande território geográfico brasileiro e desigualdades sociais, é um grande desafio organizar e financiar um sistema de saúde que possa fornecer tudo o que é necessário para todos, em todos os lugares. Como resultado, há muitas discrepâncias no acesso às tecnologias de saúde oferecidas pelo SUS.¹⁶

O tratamento abrangente para doenças oncológicas não apenas influencia a expectativa de vida dos pacientes, mas também afeta a qualidade de vida, especialmente quando se tem acesso a medicamentos modernos e com menos efeitos adversos. Existem diretrizes internacionais para o tratamento da maioria dos tipos de câncer. Diversos fatores podem impedir adoção de diretrizes internacionais

no tratamento de doenças oncológicas, como a capacidade financeira insuficiente, resultando em tratamentos menos eficazes e tóxicos.¹⁷

4.1 PROCESSO DE REGISTRO DE FÁRMACOS PELA FDA

Conforme a base de dados da FDA¹⁸, após o fármaco passar pela etapa de descoberta e desenvolvimento, pesquisa pré-clínica e pesquisa clínica, havendo evidências suficientes de segurança e efetividade, ele estará apto a ser analisado pela FDA antes da comercialização. Inicia-se com uma solicitação de registro via formulário “Aplicação de Novos Fármacos” (em inglês, *New Drug Application*), preenchido com os dados do fabricante como endereço, contato, responsáveis técnicos etc. Em anexo, devem ser incluídos documentos referentes ao fármaco. Estes, divididos nas seções:

- informações sobre a parte química;
- fabricação e controles;
- validação de métodos;
- farmacocinética humana e biodisponibilidade;
- microbiologia clínica;
- fase pré-clínica;
- fases de estudos clínicos 1, 2 e 3;
- dados estatísticos;
- relato de caso;
- rotulagem proposta;
- atualizações de segurança;
- informações sobre abuso de drogas;
- informações sobre patentes;
- quaisquer dados de estudos que possam ter sido realizados fora dos Estados Unidos;
- informações de conformidade do conselho de revisão institucional;
- instruções de uso (posologia, modo de uso);
- entre outros que a FDA pode solicitar.

Após o recebimento com todos os dados necessários, a equipe responsável da FDA tem de 6 a 10 meses para avaliar a aprovação ou não do novo fármaco. Há

várias equipes técnicas que estão envolvidas nesse processo, a exemplo, médicos e estatísticos analisam os dados dos estudos clínicos e os farmacêuticos, analisam os dados da fase pré-clínica feita com animais. Além disso, os inspetores da FDA avaliam os locais de realização do estudo clínico, bem como os processos de fabricação e manipulação.¹⁸

Após o registro, a FDA mantém ativamente o monitoramento de fármacos após entrada no mercado (farmacovigilância), se atentando a qualquer nova ocorrência que possa afetar a segurança ao consumidor, realizando inspeções periódicas nas indústrias dentro e fora dos EUA.¹⁹

4.2 PROCESSO DE REGISTRO DE FÁRMACOS PELA ANVISA

Posteriormente as fases de ensaios clínicos, acontece a solicitação de registro do fármaco na ANVISA, buscando a comercialização em território nacional. Dessa forma, a indústria farmacêutica interessada, entra em contato previamente para iniciar os trâmites do registro. Em seguida, submete uma solicitação de inscrição contendo, de modo geral, documentação circunstanciada sobre a empresa, documentação de validação de qualidade e documentação de validação de segurança e eficácia do fármaco alvo do registro, evidenciados em ensaios clínicos anteriores. São enviados também certidões de observância dos preceitos das práticas de produção e inspeção do ambiente onde o fármaco será produzido. Os padrões para outorga e atualização do registro de fármacos estão elencados em normativas específicas para cada tipo de produto.²⁰

Durante a entrega de documentos para o processo de registro de fármacos pela ANVISA, a indústria solicitante precisa seguir normas e regulamentos presentes na LEI Nº 6.360, DE 23 DE SETEMBRO DE 1976 ²¹ (que “dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos”) e na RESOLUÇÃO - RDC Nº 753, DE 28 DE SETEMBRO DE 2022 (“que define os requisitos e a documentação essencial para a obtenção do registro de fármacos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos”).²²

Na ANVISA, o processo de solicitação de registro entre novos medicamentos e medicamentos inovadores diferenciam-se. Há diferença também entre os importados e fabricados no país. No entanto, de uma maneira geral, todos devem ter anexado à solicitação de registro, informações sobre o fabricante e suas devidas autorizações, características físico-químicas do princípio ativo e excipientes, toxicologia, rotulagem, segurança, eficácia, farmacodinâmica e farmacocinética, controle de qualidade sobre os insumos farmacêuticos, fármaco final e embalagem, descrição detalhada sobre a fase pré-clínica e fases clínicas de 1 a 3, estudo de estabilidade, entre outros.²³

Posteriormente, com o registro de um novo medicamento, a ANVISA monitora de perto a sua utilização. Através da farmacovigilância, ela inspeciona a ocorrência de casos de reações adversas e avalia a relação entre esses eventos e os benefícios do tratamento²⁴. Com base nisso, a agência pode tomar medidas para garantir a segurança do usuário, como suspensão de compra ou retirada do mercado.²⁵

4.3 INCORPORAÇÃO DE NOVOS FÁRMACOS PELO SUS

No Brasil, conforme a LEI Nº 12.401 de 2011, para incorporação de um novo medicamento ao sistema público de saúde, tem-se a obrigatoriedade de registro aprovado pela ANVISA. Junto a isso, foi institucionalizado por meio desta lei o método ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde. De acordo com o Ministério da saúde, a ATS é “um processo multidisciplinar que resume informações sobre as questões clínicas, sociais, econômicas éticas e organizacionais relacionadas ao uso da tecnologia em saúde”.²⁶ A ATS é utilizada para nortear a “Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) nas suas recomendações referentes às solicitações de incorporação de tecnologias”.²⁷ Criada pela LEI Nº 12.401 DE 28 DE ABRIL DE 2011, a CONITEC tem como função auxiliar o Ministério da Saúde no manejo de tecnologias, protocolos clínicos, atualização na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) e criação de diretrizes terapêuticas em saúde pelo SUS. A CONITEC tem seu funcionamento regulamentado pelo DECRETO Nº 7.646 DE 21 DE DEZEMBRO DE 2011. Juntamente, utiliza como

parâmetro para decisões: evidências científicas, eficácia, segurança, efetividade, custos, custo-efetividade, impacto orçamentário.²⁸

Logo após a atualização no ano de 2022 pelo DECRETO Nº 11.161, DE 4 DE AGOSTO DE 2022, a CONITEC é composta por quatro comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos, Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas e a Secretaria-Executiva (exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS) os quais são responsáveis pela emissão de recomendações a CONITEC.²⁹

Segundo o DECRETO Nº 7.797, DE 30 DE AGOSTO DE 2012, o DGITS foi criado com o objetivo de acompanhar, subsidiar e dar suporte a CONITEC, além de contribuir para a promoção do acesso e do uso racional de tecnologias seguras e eficientes. As recomendações da CONITEC passam por consulta pública por 20 dias, ou 10 dias em casos urgentes. Durante esse período, sociedade, profissionais de saúde, pacientes e interessados podem opinar sobre as recomendações. As contribuições são organizadas e avaliadas pela comissão, considerando evidências científicas, custo-efetividade, impacto orçamentário e aspectos éticos. Após esse processo, a CONITEC emite a recomendação final, favorável ou contrária à incorporação da tecnologia no SUS. Por último, o parecer da CONITEC é encaminhado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS) para decisão final. Em alguns casos, pode ser convocada uma audiência pública para discussão das recomendações. A decisão final é então publicada no Diário Oficial da União, tornando-se parte das políticas e diretrizes do SUS.³⁰

4.4 DISTRIBUIÇÃO DE ANTINEOPLÁSICOS NO SUS

De acordo com o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), a Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer (PNPCC), implementada pela PORTARIA GM/MS N. 874 DE 16 DE MAIO DE 2013, integra a assistência oncológica à rede de atenção à saúde das pessoas com doenças crônicas no âmbito do SUS, sob responsabilidade da Secretaria de Atenção à Saúde (SAES). Nesse caso, essa

assistência vai além da assistência farmacêutica, pois está inserida no bloco de financiamento da assistência à saúde de média e alta complexidade.³¹

A assistência à saúde na rede de serviços oncológicos é estruturada de modo a permitir a oferta contínua de atendimento em todos os níveis de atenção (desde a atenção básica até a atenção especializada de média e alta complexidade. Essa assistência “abrange as seguintes modalidades: diagnóstico definitivo, cirurgia, radioterapia, quimioterapia, medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos”.³¹

Os tratamentos especializados de alta complexidade para pacientes com câncer são oferecidos por hospitais habilitados (públicos, privados ou filantrópicos) como Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), e hospitais gerais que realizam cirurgias oncológicas, os quais, são ressarcidos pelo Ministério da Saúde.³¹

A PORTARIA Nº 874 DE 16 DE MAIO DE 2013 estabelece que os hospitais especializados habilitados para a assistência oncológica são responsáveis pelos serviços relacionados ao tratamento do câncer e à atenção às urgências decorrentes de intercorrências e agravamento da doença. Juntamente, o Art. 26., inciso III desta mesma portaria diz que:

Os hospitais habilitados como UNACON são estruturas hospitalares que realizam o diagnóstico definitivo e o tratamento dos cânceres mais prevalentes da região de saúde onde está inserido, enquanto as estruturas hospitalares habilitadas como CACON realizam o diagnóstico definitivo e o tratamento de todos os tipos de câncer, mas não obrigatoriamente dos cânceres raros e infantis [...].³²

De maneira geral, não existe uma lista pré-definida de fármacos antineoplásicos no SUS, cabendo aos CACONs e UNACONs definirem, com base nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) estabelecidas pela Secretaria de Atenção especializada a Saúde (SAES/MS) definirem quais medicamentos serão fornecidos aos seus pacientes, com posterior reembolso pela União, por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados do subsistema de Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial (APAC-SIA) do SUS. Assim, os hospitais têm a responsabilidade de adquirir e fornecer os medicamentos que estejam em conformidade com suas próprias

padronizações, seguindo as normas expressas nas portarias e manuais do Ministério da Saúde.³³

4.5 DISTRIBUIÇÃO ESPECIAL DE ANTINEOPLÁSTICOS NO SUS

Diferentemente da maioria dos fármacos antitumorais, por questões estratégicas, o Ministério da Saúde realiza a compra centralizada de alguns fármacos antineoplásicos (quadro 1) via Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE) e distribui às Secretarias de Estado da Saúde, para envio subsequente às UNACONs e CACONs, considerando a demanda e os requisitos específicos de cada medicamento.³⁴

Quadro 1 – fármacos antineoplásicos distribuídos de maneira centralizada pelo MS, através da indicação terapêutica, seguindo protocolos e indicações pelo Ministério da Saúde do Brasil.

Fármaco	Indicação terapêutica (protocolo MS)
mesilato de imatinibe	Leucemia Mieloide Crônica
	Leucemia Linfoblástica aguda (cromossomo Philadelphia positivo)
	Tumor do estroma gastrointestinal adulto
	Síndrome hipereosinofílica
dasatinibe	Leucemia Mieloide crônica
nilotinibe	Leucemia Mieloide crônica
pertuzumabe	Carcinoma de mama
trastuzumabe	Carcinoma de mama
rituximabe	Linfoma difuso de grandes células B
	Linfoma folicular

Fonte: Ministério da Saúde – 2022³⁵

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os fármacos antitumorais aprovados no período entre 2015 e 2023 constam no quadro 2. Estes, foram coletados a partir das plataformas oficiais da FDA, ANVISA, DrugBank e PubChem. As informações foram reunidas a fim de poder avaliar características do fármaco e o tempo que levou para o fármaco entrar no mercado brasileiro após ser registrado nos EUA.

Quadro 2 – Fármacos antineoplásicos aprovados pela FDA e ANVISA entre 2015 e 2023

Princípio ativo	Nome comercial	Mecanismo de ação (simplificado)	Local de ação	Fórmula química	Número CAS	Aprov. FDA	Aprov. ANVISA	≠ anos
palbociclibe	Ibrance	inibidor de quinase	mama	C ₂₄ H ₂₉ N ₇ O ₂	571190-30-2	2015	2019	4
lenvatinibe	Lenvima	inibidor de quinase	tireoide	C ₂₁ H ₁₉ CIN ₄ O ₄	417716-92-8	2015	2018	3
panobinostato	Farydak	inibidor da histona desacetilase	hematopoiético*	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂	404950-80-7	2015	S.R.**	-
dinutuximabe	Unituxin	indutor de apoptose via bloqueio GD2	sistema nervoso	anticorpo monoclonal	1363687-32-4	2015	2021	6
sonidegib	Odomzo	inibidor da via de sinalização Hedgehog	pele	C ₂₆ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₃	956697-53-3	2015	S.R.	-
trifluridina - tipiracila	Lonsurf	inibidor metabólico nucleosídeo	sistema digestório	C ₁₀ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₅ / C ₉ H ₁₁ ClN ₄ O ₂	70-00-8 / 183204-74-2	2015	2020	5

trabectedina	Yondelis	Indutor de apoptose via alquilação do DNA	tecido conjuntivo	C39H43N3O11S	114899-77-3	2015	S.R.	-
cobimetinibe	Cotellic	inibidor reversível da proteína quinase	pele	C21H21F3IN3O2	934660-93-2	2015	2016	1
osimertinibe	Tagrisso	inibidor de quinase	pulmão	C28H33N7O2	1421373-65-0	2015	2016	1
daratumumabe	Darzalex	indutor de apoptose via ligação a CD38	hematopoiético	anticorpo monoclonal	945721-28-8	2015	2017	2
ixazomibe	Ninlaro	Indutor de apoptose via inibição proteolítica de proteossomas	hematopoiético	anticorpo monoclonal	1072833-77-2	2015	2018	3
necitumumabe	Portazza	Indutor de regressão tumoral por antagonismo ao receptor de fator de crescimento epidérmico 1 (EGFR)	pulmão	anticorpo monoclonal	906805-06-9	2015	S.R.	-
elotuzumabe	Empliciti	indutor de apoptose via ativação da Natural Killer pela proteína SLAMF7	hematopoiético	anticorpo monoclonal	915296-00-3	2015	2017	2
alectinibe	Alecensa	inibidor de quinase	pulmão	C30H34N4O2	1256580-46-7	2015	2018	3
venetoclax	Venclexta	inibidor seletivo de BCL-2 e BCL-2-like 1 (BCL-X(L))	hematopoiético	C45H50CIN7O7S	1257044-40-8	2016	2018	2
atezolizumabe	Tecentriq	indutor de apoptose via PD-1/PDL-1	trato urinário	anticorpo monoclonal	1380723-44-3	2016	2017	1

olaratumabe	Lartruvo	bloqueador alfa do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas	tecido conjuntivo	anticorpo monoclonal	1024603-93-7	2016	2017	1
rucaparibe	Rubraca	inibidor de polimerase (PARP1, PARP2 e PARP3)	ovário	C19H18FN3O	283173-50-2	2016	S.R.	-
ribociclibe	Kisqali	inibidor de quinase	mama	C23H30N8O	1211441-98-3	2017	2018	1
avelumabe	Bavencio	indutor de apoptose PD-1/PDL-1	pele	anticorpo monoclonal	1537032-82-8	2017	2018	1
niraparibe	Zejula	inibidor das enzimas poli (ADP-ribose) polimerase (PARP), PARP-1 e PARP-2	ovário	C19H20N4O	1038915-60-4	2017	2021	4
brigatinibe	Alunbrig	inibidor de quinase	pulmão	C29H39CIN7O2P	1197953-54-0	2017	2019	2
midostaurina	Rydapt	inibidor de quinase	hematopoiético	C35H30N4O4	120685-11-2	2017	2018	1
durvalumabe	Imfinzi	indutor de apoptose PD-1/PDL-1	trato urinário	anticorpo monoclonal	1428935-60-7	2017	2017	<1
maleato de neratinibe	Nerlynx	inibidor de quinase	mama	C30H29CIN6O3	698387-09-6	2017	2021	4
enasidenibe	Idhifa	inibidor seletivo da IDH2	hematopoiético	C19H17F6N7O	1446502-11-9	2017	S.R.	-
inotuzumabe ozogamicina	Besponsa	indutor de apoptose celular via receptor CD22	hematopoiético	anticorpo monoclonal conjugado	635715-01-4	2017	2019	2

copanlisibe	Aliqopa	Inibidor de quinase	sistema linfático***	C23H28 N8O4	1032568-63-0	2017	S.R.	-
abemaciclibe	Verzenio	inibidor de ciclina dependente de ciclina (CDK) 4 e 6	mama	C27H32F 2 N8	1231929-97-7	2017	2019	2
acalabrutinibe	Calquence	inibidor de quinase	sistema linfático	C26H23 N7O2	1420477-60-6	2017	2018	1
lutécio lu 177 dotatato	Lutathera	indutor de apoptose celular via receptor de somastatina	neuroendócrino	C65H87L uN14O19 S2	437608-50-9	2018	2019	1
apalutamida	Erleada	inibidor de receptor andrógeno	próstata	C21H15F 4 N5O2S	956104-40-8	2018	2018	<1
binimetinibe	Mektovi	inibidor de quinase	pele	C17H15 BrF2N4O 3	606143-89-9	2018	2022	4
encorafenibe	Braftovi	inibidor de quinase	pele	C22H27 ClFN7O4 S	1269440-17-6	2018	2022	4
ivosidenibe	Tibsovo	inibidor da isocitrato desidrogenase -1	hematopoiético	C28H22 ClF3N6O 3	1448347-49-6	2018	S.R.	-
mogamulizuma be-kpkc	Poteligeo	inibidor de CCR4 (receptor de quimiocina 4)	sistema linfático	anticorpo monoclonal	1159266-37-1	2018	S.R.	-
moxetumomab e pasudotox	Lumoxiti	indutor de apoptose via inativação de eEF-2	hematopoiético	anticorpo monoclonal conjugado	1020748-57-5	2018	2020	2
duvelisibe	Copiktra	inibidor de quinase	hematopoiético	C22H17 ClN6O	1201438-56-3	2018	S.R.	-

dacomitinibe	Vizimpro	inibidor de quinase	pulmão	C24H25 C1FN5O2	1110813-31-4	2018	S.R.	-
cemiplimabe-rwlc	Libtayo	indutor de apoptose PD-1/PDL-1	pele	anticorpo monoclonal	1801342-60-8	2018	2019	1
talazoparibe	Talzenna	inibidor das enzimas poli (ADP-ribose) polimerase (PARP), PARP-1 e PARP-2	mama	C19H14F2N6O	1207456-01-6	2018	2022	4
lorlatinibe	Lobrena	inibidor de quinase	pulmão	C21H19FN6O2	1454846-35-5	2018	2020	2
glasdegibe	Daurismo	inibidor da via de sinalização Hedgehog	hematopoiético	C21H22N6O	1095173-27-5	2018	S.R.	-
larotrectinibe	Vitrakvi	inibidor de quinase	tumor sólido avançado	C21H22F2N6O	1223403-58-4	2018	2019	1
gilteritinibe	Xospata	inibidor de quinase	hematopoiético	C29H44N8O3	1254053-43-4	2018	2020	2
calaspargase pegol	Asparlas	indução de apoptose via inibição da síntese de asparagina	hematopoiético	Enzima	941577-06-6	2018	S.R.	-
tagraxofusp	Elzonris	indução de apoptose via inibição da síntese proteica	hematopoiético	Proteína	2055491-00-2	2018	S.R.	-
erdafitinibe	Balversa	inibidor de quinase	trato urinário	C25H30N6O2	1346242-81-6	2019	2019	<1
alpelisibe	Piqray	inibidor de quinase	mama	C19H22F3N5O2S	1217486-61-7	2019	2019	<1

polatuzumabe vedotin	Polivy	Indutor de apoptose via inibição de polimerização da tubulina na divisão celular	sistema linfático	anticorpo monoclonal conjugado	1313206-42-6	2019	2023	4
selinexor	Xpovio	indutor de apoptose via inibição da proteína exportina-1 (XPO1)	hematopoiético	C17H11F6N7O	1393477-72-9	2019	S.R.	-
darolutamida	Nubeqa	indutor de redução tumoral via antagonista não esteroide do receptor andrógeno	próstata	C19H19CIN6O2	1297538-32-9	2019	2019	<1
pexidartinibe	Turalio	inibidor de quinase	articulações	C20H15CIF3N5	1029044-16-3	2019	S.R.	-
entrectinibe	Rozlytrek	inibidor de quinase	pulmão	C31H34F2N6O2	1108743-60-7	2019	S.R.	-
zanubrutinibe	Brukinsa	inibidor de quinase	hematopoiético	C27H29N5O3	1691249-45-2	2019	2021	2
enfortumabe vedotin	Padcev	Indutor de apoptose via inibição de polimerização da tubulina na divisão celular	trato urinário	anticorpo monoclonal conjugado	1346452-25-2	2019	2022	3
trastuzumabe deruxtecan	Enhertu	indutor de apoptose via ligação ao receptor HER-2	mama	anticorpo monoclonal conjugado	1826843-81-5	2019	2021	2
avapritinibe	Ayvakit	inibidor de quinase	sistema digestório	C26H27FN10	1703793-34-3	2020	S.R.	-
tazemetostato	Tazverik	inibidor da metiltransferase	tecido conjuntivo	C34H44N4O4	1403254-99-8	2020	S.R.	-
isatuximabe	Sarclisa	indutor de apoptose via interação com o receptor CD38	hematopoiético	anticorpo monoclonal	1461640-62-9	2020	2021	1

tucatinibe	Tukysa	inibidor de quinase	mama	C26H24N8O2	937263-43-9	2020	S.R.	-
pemigatinibe	Pemazyre	inibidor de quinase	vias biliares	C24H27F2N5O4	1513857-77-6	2020	S.R.	-
Sacituzimabe govitecan	Trodelyv	indutor de apoptose via receptor TROP-2	mama	anticorpo monoclonal conjugado	1491917-83-9	2020	2022	2
capmatinibe	Tabrecta	inibidor de quinase	pulmão	C23H17FN6O	1029712-80-8	2020	2021	1
selpercatinibe	Retevmo	inibidor de quinase	pulmão/tireoide	C29H31N7O3	2152628-33-4	2020	S.R.	-
ripretinibe	Qinlock	inibidor de quinase	sistema digestório	C24H21BrFN5O2	1442472-39-0	2020	S.R.	-
lurbinectedina	Zepzelca	indutor de apoptose via alquilação de DNA	pulmão	C41H44N4O10S	497871-47-3	2020	S.R.	-
decitabina e cedazuridina	Inqovi	indutor de apoptose via inibição da DNA metilase	hematopoiético	C41H44N4O10S/C9H14F2N2O5	2353-33-5/1141397-80-9	2020	S.R.	-
tafasitamabe	Monjuvi	indutor de apoptose via ligação ao receptor CD19	sistema linfático	anticorpo monoclonal	1422527-84-1	2020	2023	3
belantamabe mafodotina	Blenrep	indutor de apoptose via ligação a tubulina na interfase	hematopoiético	anticorpo monoclonal conjugado	2050232-20-5	2020	S.R.	-
pralsetinibe	Gavreto	inibidor de quinase	pulmão	C27H32FN9O2	2097132-94-8	2020	S.R.	-

naxitamabe	Danyelza	indutor de apoptose via ligação ao receptor GD2	sistema nervoso	Anticorpo monoclonal	1879925-92-4	2020	2023	3
margetuximabe	Margenza	indutor de apoptose via ligação ao receptor HER-2	mama	anticorpo monoclonal	1350624-75-7	2020	S.R.	-
relugolix	Orgovyx	reductor da liberação do hormônio Luteinizante (LH) via ligação ao receptor GnRH	próstata	C29H27F2N7O5S	737789-87-6	2020	S.R.	-
tepotinibe	Tepmetko	inibidor de quinase	pulmão	C29H28N6O2	1100598-32-0	2021	2021	<1
umbralisibe	Ukoniq	inibidor de quinase	sistema linfático	C31H24F3N5O3	1532533-67-7	2021	S.R.	-
melfalano flufenamida	Pepaxto	indutor de apoptose via ligação direta ao DNA, interrompendo a transcrição	hematopoiético	C24H30Cl2FN3O3	380449-51-4	2021	S.R.	-
tivozanibe	Fotivda	inibidor de quinase	trato urinário	C22H19ClN4O5	475108-18-0	2021	S.R.	-
dostarlimabe	Jemperli	indutor de apoptose via receptor PD-1	útero	anticorpo monoclonal	2022215-59-2	2021	2022	1
loncastuximab e tesirina	Zynlonta	indutor de apoptose via receptor CD19	sistema linfático	anticorpo monoclonal conjugado	1879918-31-6	2021	S.R.	-
amivantamabe	Rybrevant	indutor de apoptose via inibição dos receptores EGFR e MET	pulmão	anticorpo monoclonal	2171511-58-1	2021	2021	<1
sotorasibe	Lumakras	inibidor de KRAS G12C	pulmão	C30H30F2N6O3	2252403-56-6	2021	2022	1

infigratinibe	Truselq	inibidor de quinase	vias biliares	C26H31 Cl2N7O3	872511- 34-7	2021	S.R.	-
asparaginase ewinia chy.	Rylaze	indutor de apoptose via hidrólise da L-asparagina	hematopoiético	Enzima	1349719- 22-7	2021	S.R.	-
mobocertinibe	Exkivity	inibidor de quinase	pulmão	C32H39 N7O4	1847461- 43-1	2021	2023	2
tisotumabe vedotina	Tivdak	indutor de apoptose via desregulação dos microtúbulos e parada do ciclo celular	útero	anticorpo monoclonal conjugado	1418731- 10-8	2021	S.R.	-
asciminibe	Scemblix	inibidor de quinase	hematopoiético	C20H18 ClF2N5O 3	1492952- 76-7	2021	2023	2
tebentafusp	Kimtrak	indutor citolítico via ativação de citocinas e proteínas citolíticas por linfócitos T CD3 sobre células alvo	olhos	Proteína	1874157- 95-5	2022	S.R.	-
nivolumabe e relatlimabe	Opdualag	indutor de apoptose via receptor PD-1	pele	anticorpo monoclonal	946414- 94- 4/167351 6-98-7	2022	2023	1
lutécio lu 177 vipivotida tetrax.	Pluvicto	indutor de apoptose via glicoproteína PSMA	próstata	C49H68L uN9O16	1703749- 62-5	2022	2023	1
futibatinibe	Lytgobi	inibidor de quinase	vias biliares	C22H22 N6O3	1448169- 71-8	2022	S.R.	0
tremelimumabe	Imjudo	Indutor de apoptose mediada por células T a partir da interação com o receptor CTL-4	fígado	anticorpo monoclonal	745013- 59-6	2022	2023	1

teclistamabe	Tecvayli	Indutor de apoptose mediado por células T a partir de interação simultânea CD3 e BCMA	hematopoiético	anticorpo monoclonal	2119595-80-9	2022	2023	1
mirvetuximabe soravtansina	Elahere	indutor de apoptose via desregulação dos microtúbulos e parada do ciclo celular	ovário	anticorpo monoclonal conjugado	1453084-37-1	2022	S.R.	-
olutasidenibe	Rezlidhia	inibidor de isocitrato desidrogenase -1 (IDH1)	hematopoiético	C18H15 CIN4O2	1887014-12-1	2022	S.R.	-
adagrasibe	Krazati	inibidor de KRAS G12C	pulmão	C32H35 C1FN7O2	2326521-71-3	2022	S.R.	-
mosunetuzumabe	Lunsumio	indutor citolítico via células T a partir da interação com os receptores CD20/CD3	sistema linfático	anticorpo monoclonal	1905409-39-3	2022	S.R.	-
capivasertibe	Truqaq	inibidor de quinase	mama	C21H25 CIN6O2	1143532-39-1	2023	S.R.	-
fruquintinibe	Fruzaqla	inibidor de quinase	sistema digestório	C21H19 N3O5	1194506-26-7	2023	S.R.	-
toripalimabe	Loqtorzi	indutor de apoptose PD-1/PDL-1	vias aéreas	anticorpo monoclonal	1924598-82-2	2023	S.R.	-
elranatamabe	Elrexio	indutor citolítico via células T a partir de interação simultânea CD3 e BCMA	hematopoiético	anticorpo monoclonal	2408850-14-4	2023	S.R.	-
talquetamabe	Talvey	indutor citolítico via células T a partir de interação simultânea CD3 e GPRC5D	hematopoiético	anticorpo monoclonal	2226212-40-2	2023	2023	<1

quizartinibe	Glofitamab	inibidor de quinase	hematopoiético	C29H32N6O4S	950769-58-1	2023	S.R.	-
glofitamabe	Columvi	indutor citolítico via células T a partir da interação com os receptores CD20/CD3	sistema linfático	anticorpo monoclonal	2229047-91-8	2023	S.R.	-
epcoritamabe	Epkinly	indutor citolítico via células T a partir da interação com os receptores CD20/CD3	sistema linfático	anticorpo monoclonal	2134641-34-0	2023	S.R.	-
retifanlimabe	Zynyz	indutor de apoptose PD-1/PDL-1	pele	anticorpo monoclonal	2079108-44-2	2023	S.R.	-
elacestrant	Orserdu	antagonista do receptor de estrogênio	mama	C30H38N2O2	722533-56-4	2023	S.R.	-
pirtobrutinibe	Jaypirca	inibidor de quinase	sistema linfático	C22H21F4N5O3	2101700-15-4	2023	2023	<1
repotrectinibe	Augtiro	inibidor de quinase	pulmão	C18H18FN5O2CH	1802220-02-5	2023	S.R.	-
nirogacestat	Ogsiveo	inibidor da gama-secretase	tecido conjuntivo	C27H41F2N5O	1290543-63-3	2023	S.R.	-

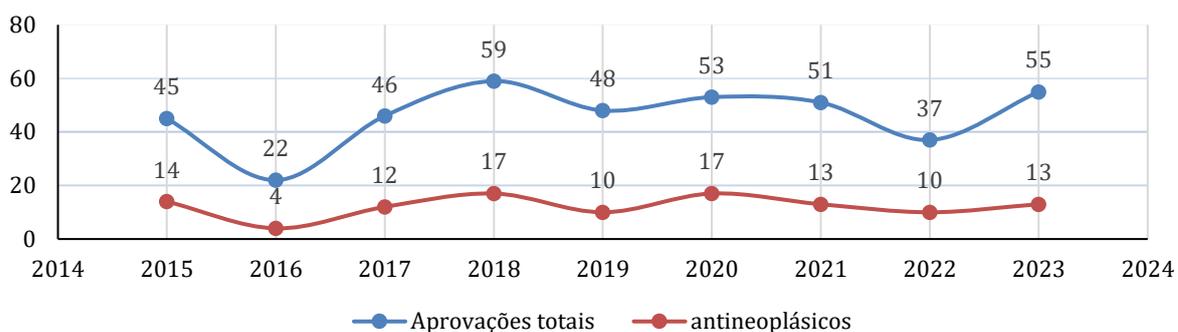
Legenda: *Hematopoiético= leucemias e mielomas. **Sem Registro. ***Sistema linfático = Linfomas.

Fonte: tabela elaborada pela autora.

Após o levantamento de dados nas bases da FDA, foram reunidos 416 novos fármacos aprovados pela agência no período de 01/01/2015 a 31/12/2023. Destes, 110 da classe antineoplásicos (compilados no quadro 2). No gráfico 1, é possível observar uma relação entre esses dois volumes e uma tendência similar entre as curvas dos dois totais. A média foi de 12,2 novos antineoplásicos ao ano, sendo 2018 e 2020 os anos com maior número de novos fármacos dessa classe, 17 em cada um.

O ano com menor número de fármacos aprovados foi 2016, com apenas 4. No entanto, nesse ano, aprovações gerais de todos os outros fármacos também foram 57,7% abaixo da média, como mostra a curva do gráfico 1 no respectivo período.

Gráfico 1 - aprovações totais de fármacos e antineoplásicos pela FDA (2015 - 2023)



Fonte: dados extraídos do site oficial da FDA. Gráfico elaborado pela autora.

Dos 110 agentes antitumorais listados, 42 são fármacos cuja principal ação envolve a inibição de proteínas quinases. Na maior parte dos casos, inibidores de quinases possuem estrutura química pequena e de baixo peso molecular quando comparados com aqueles em que o princípio ativo é composto de aminoácidos (proteínas, anticorpos e enzimas). Isso se relaciona com a característica dos sítios de ligação onde os inibidores se ligam nas proteínas quinases. Ademais, são um dos principais focos de desenvolvimentos de fármacos antineoplásicos devido as proteínas quinases exercerem diversas atividades fundamentais no metabolismo celular, no processo de apoptose, multiplicação e uso energético da célula.³⁶

Outros 37 são antineoplásicos imunoterápicos, compostos por anticorpos monoclonais (mABs) conjugados ou não com outros fármacos, correspondendo a 33,6% do total. Estes, possuem como mecanismo de ação predominante a indução de apoptose celular e/ou citotoxicidade através da interação de receptores de membrana entre as células alvo e linfócitos T marcados pelos mABs. Dezesete deles possuem alvo terapêutico em cânceres hematológicos como leucemias, mielomas e linfomas.

O fármaco tebentafusp, aprovado pela FDA em 2022, destaca-se pela sua excentricidade em relação aos outros fármacos antineoplásicos compostos por

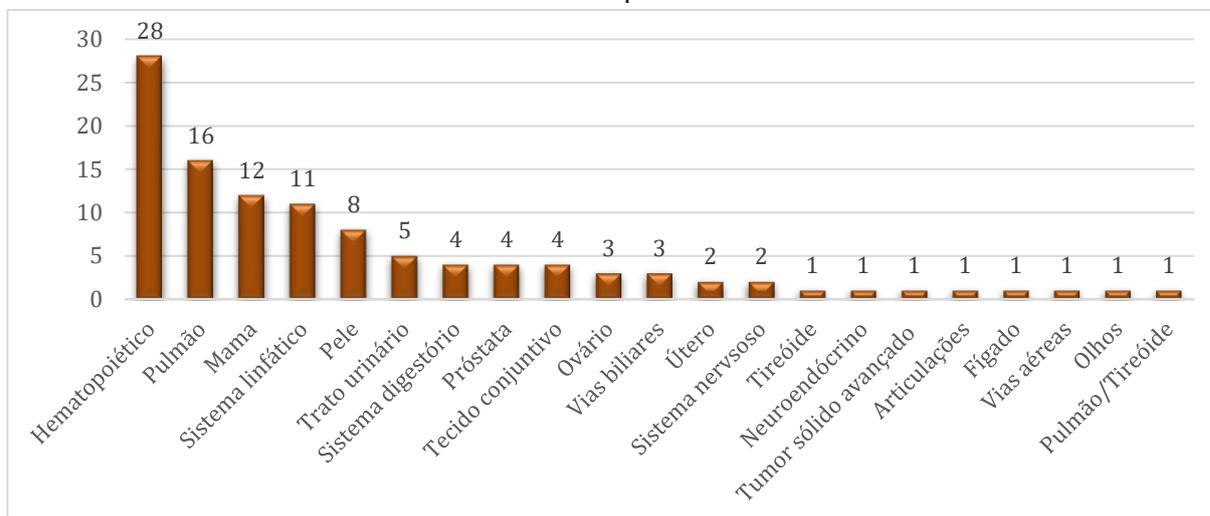
proteínas, como os anticorpos monoclonais, devido ao seu mecanismo de ação específico. Enquanto os anticorpos monoclonais atuam direcionando-se a antígenos específicos na superfície das células cancerígenas, bloqueando sinais de crescimento ou marcando as células para destruição pelo sistema imunológico, o tebentafusp combina um receptor de células T (TCR) modificado com um fragmento de anticorpo anti-CD3. Essa estrutura híbrida permite que o tebentafusp se ligue a um complexo peptídeo-HLA-A02:01 específico nas células tumorais e ative células T CD3+ para liberar citocinas inflamatórias e proteínas citolíticas, ocasionando lise direta das células tumorais do melanoma uveal. Além disso, a utilização do peptídeo HLA-A02:01 como alvo faz com que seu uso seja restrito a pacientes com essa variante específica de HLA.³⁷

Foram elencados também os antitumorais darolutamida e elacestrant, os quais utilizados no tratamento de cânceres hormônio-dependentes, compartilhando algumas correspondências quanto ao foco terapêutico. Os dois atuam bloqueando receptores hormonais específicos: darolutamida é um antagonista do receptor de andrógeno (AR), utilizado principalmente no tratamento do câncer de próstata não metastático resistente à castração³⁸, enquanto elacestrant é um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERD), empregado no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático positivo para receptores de estrogênio ER+, HER2-negativo e ESR1 mutado³⁹. Atualmente, apenas a darolutamida possui autorização de venda pela ANVISA no Brasil.

Dois dos antitumorais explicitados, empregados no tratamento de câncer de pulmão, sotorasibe e adragasibe, possuem mecanismo de ação e estrutura química semelhantes, inibindo a proteína mutada KRAS G12C pela porção da cisteína, ligando-se covalente e irreversivelmente, resultando em apoptose. Isso ocorre em decorrência do papel desta proteína (quando em estado saudável) agir na sinalização intracelular.^{40,41}

O gráfico 2 mostra que o foco terapêutico da maioria dos fármacos antineoplásicos aprovados nesse intervalo de tempo estudado foi para cânceres hematopoiéticos (leucemias e mielomas), seguido por fármacos para tratamento de câncer de pulmão, com 28 e 16 aprovações respectivamente.

Gráfico 2 – Antineoplásicos aprovados pela FDA no período de 2015 a 2023 distribuídos por foco terapêutico:



Fonte: dados extraídos do site oficial da FDA. Gráfico elaborado pela autora.

Após a análise do quadro 2, é possível inferir que a aprovação de novos fármacos para tratamento de câncer do tipo anticorpo tem aumentado ao longo dos anos. Para Moro:

“Os anticorpos são considerados tratamentos seguros com efeitos adversos muito baixos ou quase inexistentes. No tratamento de câncer e de doenças autoimunes, há o reconhecimento de células de forma muito mais específica, sem aniquilar células saudáveis”. (MORO, 2023)⁴².

Correlacionando com a entrada desses antitumorais em território nacional, dos 110 fármacos antineoplásicos aprovados pela FDA nos últimos 8 anos, até então, apenas 57 foram permitidos pela ANVISA para uso no Brasil, havendo possibilidade de serem consultados na base de dados no site da agência reguladora brasileira.

Em média, houve uma diferença de tempo de 1,94 anos entre a aprovação de uso de fármacos nos EUA pela FDA e pela ANVISA no Brasil. Para este cálculo, foi arredondado para 1 ano aqueles fármacos da tabela onde a diferença se deu entre 0 e 1 ano.

Tabela 1: tempo que o antitumoral levou para ser registrado pela ANVISA versus a quantidade de fármacos

Intervalo de tempo aproximado	Quantidade de fármacos
<1 ano	9
1 ano	19
2 anos	14
3 anos	6
4 anos	7
5 anos	1
6 anos	1
Sem Registro na ANVISA	53

Fonte: tabela elaborado pela autora.

Na tabela 1 acima, está listado os fármacos registrados pela ANVISA correlacionando com a quantidade de tempo que demoraram para serem regulamentados no Brasil após aprovação pela FDA. Os dois fármacos com maior diferença de tempo foram o dinutuximabe e a trifluridina-tipiracila, com aproximadamente 6 anos e 5 anos, respectivamente.

O trâmite com grande burocracia no processo de avaliação de novos fármacos pela ANVISA já é assunto conhecido no país. O tempo de análise tem variado de 18 a 24 meses, (sendo maior em determinadas situações). Sendo assim, a morosidade desse procedimento pode representar dano de vida a pessoas que necessitam do benefício que um fármaco inovador representa.⁴³ Contudo, é possível observar uma aparente melhoria quanto ao tempo de aprovação entre FDA – ANVISA. Nos últimos anos analisados, alguns fármacos mostrados na tabela 2 como pirtobrutinibe, talquetamabe e teclistamabe, após serem aprovados nos EUA, foram registrados no Brasil com diferença de meses ou pouco mais de um ano.

5 CONCLUSÃO

Conclui-se que, a diferença de tempo entre a aprovação da fármacos antineoplásicos pela FDA nos EUA e a autorização para uso no Brasil pela ANVISA é significativa, com a burocracia desempenhando um papel relevante. Essa demora, muitas vezes superior ao dobro do tempo necessário nos EUA, afeta pacientes em tratamento de câncer, que em alguns casos têm expectativa de vida reduzida e precisam de tratamentos novos e/ou inovadores. Além disso, essa lentidão impacta diretamente a disponibilidade de antineoplásicos no Sistema Único de Saúde (SUS), dificultando o acesso dos pacientes às terapias mais avançadas e eficazes.

Mesmo com algumas melhorias observadas nos últimos dois anos, é de suma importância implementar medidas para agilizar o processo de avaliação de novos fármacos no Brasil, como uma maior utilização de processos eletrônicos, aumento do número de analistas, otimização dos mecanismos de análise de qualidade e aprimoramento na execução de ensaios clínicos quando necessário. Essas ações são essenciais para garantir que pacientes brasileiros tenham acesso rápido e oportuno a tratamentos já disponíveis no mercado global e, conseqüentemente, melhorar a oferta de antineoplásicos no SUS, proporcionando melhores chances de tratamento e cura.

REFERÊNCIAS

1. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. **Câncer**. Outubro de 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 05/04/2024.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. **Câncer**. Brasília, DF: Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer>. Acesso em: 15/04/2024.
3. UNITED STATES. National Institute Of Health - NIH. National Cancer Institute. **What Is Cancer?** October 2021. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer#definition>. Acesso em: 05/04/2024.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Câncer**. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Acesso em: 05/04/2024.
5. LAM C., PATEL P. **Food, Drug, and Cosmetic Act**. United States. National Institute Of Health - NIH. National Library Of Medicine. National Center For Biotechnology Information, July 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585046/>. Acesso em: 10/04/2024.
6. BRASIL. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Janeiro, 1999. Brasília, DF: Presidência da República. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm. Acesso em: 20/04/2024.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Declaração de autoridade e compromisso de confidencialidade da Food Drug And Administration dos Estados Unidos - FDA de não revelar publicamente informações não públicas compartilhadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 24 de setembro de 2010. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/institucional/relacoes-internacionais/cooperacao/arquivos/1623json-file-1>. Acesso em: 21/04/2024.

8. TAVARES, N. U. L. *et al.* **Acesso gratuito a medicamentos para tratamento de doenças crônicas no Brasil.** Scielo, dezembro de 2016. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/rsp/2016.v50suppl2/7s/pt/>. Acesso em: 21/04/2024.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. **Saiba como é o processo de incorporação de um medicamento, equipamento e procedimento ao SUS.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, abril de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/abril/saiba-como-e-o-processo-de-incorporacao-de-um-medicamento-equipamento-e-procedimento-ao-sus>. Acesso em: 20/04/2024.
10. BRASIL. [Constituição (1988)]. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988.** Brasília, DF: Presidência da República. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm. Acesso em: 20/04/2024.
11. BRASIL. Congresso. Câmara dos Deputados. **Especialistas apontam falta de verbas para tratamento de câncer em 2023.** Novembro de 2022. Brasília, DF: Câmara dos Deputados. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/noticias/921805-especialistas-apontam-falta-de-verbas-para-tratamento-de-cancer-em-2023/>. Acesso em: 20/04/2024.
12. BRAY, F. *et al.* **Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.** American Cancer Society, abril 2024. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21834>. Acesso em: 20/04/2024.
13. WU Q. *et al.* **Small-molecule inhibitors, immune checkpoint inhibitors, and more: FDA-approved novel therapeutic drugs for solid tumors from 1991 to 2021.** National Institute Of Health - NIH. National Library Of Medicine. National Center For Biotechnology Information, outubro 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9548212/>. Acesso em: 25/04/2024.
14. SANCHES, Mariana. **EUA aprovam vacina da Pfizer: decisão pode acelerar liberação no Brasil.** BBC News Brasil, dezembro de 2020. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-55284509>. Acesso em: 25/04/2024.
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Anvisa e FDA renovam declaração de cooperação técnica.** Brasília, DF: março de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias->

anvisa/2022/anvisa-e-fda-renovam-declaracao-de-cooperacao-tecnica. Acesso em: 25/04/2024.

16. KELNER, M. *et al.* **Discrepancies Between the Cost of Advanced Lung Cancer Treatment and How Much Is Reimbursed by the Brazilian Public Healthcare System.** Elsevier, p. 2, setembro 2022. Disponível em: <https://www.valuehealthregionalissues.com/action/showPdf?pii=S2212-1099%2822%2900147-9>. Acesso em: 26/04/2024.

17. KALIKS, R. A. *et al.* **Differences in systemic cancer treatment in Brazil: my Public Health System is different from your Public Health System.** Brazilian Journal Of Oncology, 2017. Disponível em: <https://www.brazilianjournalofoncology.com.br/details/14/en-US/differences-in-systemic-cancer-treatment-in-brazil--my-public-health-system-is-different-from-your-public-health-system>. Acesso em: 26/04/2024.

18. UNITED STATES. Food And Drug Administration. **Step 4: FDA Drug Review.** FDA, abril 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-4-fda-drug-review>. Acesso em: 27/04/2024.

19. UNITED STATES. Food And Drug Administration. **Step 5: FDA Post-Market Drug Safety Monitoring.** FDA, abril 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-5-fda-post-market-drug-safety-monitoring>. Acesso em: 27/04/2024.

20. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Registro de Medicamentos Novos e Inovadores.** Tópicos 1, 2, 3, 4, 5, 8. Brasília, DF: setembro de 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/medicamentos-novos/registro-de-medicamentos-novos>. Acesso em: 28/04/2024.

21. BRASIL. **Lei nº6.360, de 23 de setembro de 1976.** Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. Brasília, DF: setembro de 1976. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm. Acesso em: 28/04/2024.

22. BRASIL. Diário Oficial da União. **Resolução - RDC nº 753, de 28 de setembro de 2022.** Dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares. Brasília, DF: outubro de 2022. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-753-de-28-de-setembro-de-2022-433925794>. Acesso em: 28/04/2024.

23. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Registro de Medicamentos Novos e Inovadores**. Tópico 5. Brasília, DF: setembro de 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/medicamentos-novos/registro-de-medicamentos-novos>. Acesso em: 28/04/2024.
24. ORGANIZACAO PAN-AMERICANA DE SAUDE – OPAS / Organização Mundial da Saúde. **A importância da Farmacovigilância: monitoração da segurança dos medicamentos**. P. 8, 11 e 17. Ano de 2005. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>. Acesso em: 29/04/2024.
25. ORGANIZACAO PAN-AMERICANA DE SAUDE – OPAS / Organização Mundial da Saúde. **A importância da Farmacovigilância: monitoração da segurança dos medicamentos**. P. 20. Ano de 2005. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>. Acesso em: 29/04/2024.
26. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Entendendo a incorporação de tecnológicas no SUS: como se envolver**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016, p. 9. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/entendendo_incorporacao_tecnologias_sus_envolver.pdf. Acesso em: 30/04/2024
27. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Entendendo a incorporação de tecnológicas no SUS: como se envolver**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016, p. 13. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/entendendo_incorporacao_tecnologias_sus_envolver.pdf. Acesso em: 30/04/2024
28. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. **Histórico institucional**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, junho de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/acesso-a-informacao/institucional/historico-institucional>. Acesso em: 30/04/2024.
29. BRASIL. Presidência da República. Secretaria-Geral. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Decreto nº 11.161, de 4 de agosto de 2022**. Altera o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, e o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, para dispor sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde. Brasília, DF:

agosto de 2022. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2022/decreto/D11161.htm. Acesso em: 30/04/2024.

30. BRASIL. Ministério da Saúde. **Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC. Brasília, DF: maio de 2022. Disponível em:** <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/a-comissao/conheca-a-conitec>. Acesso em: 01/05/2024.

31. PONTAROLLI, Deise R. S.; MORETONI, Claudia B.; ROSSIGNOLI, Paula. Conselho Nacional De Secretários De Saúde – CONASS. **Direito à saúde: a organização da assistência farmacêutica no sistema único de saúde.** CONASS, Brasília, DF: 2015. 1ª edição, p. 10. Disponível em: https://www.conass.org.br/biblioteca/pdf/colecao2015/CONASS-DIREITO_A_SAUDE-ART_3B.pdf. Acesso em: 01/05/2024.

32. BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **PORTARIA Nº 874, de 16 de maio de 2013.** Institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Artigo 26, inciso III. Brasília, DF: Ministério da Saúde, maio de 2013. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0874_16_05_2013.html. Acesso em: 02/05/2024.

33. BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Assessoria Parlamentar. **OFÍCIO Nº 4662/2021/ASPAR/GM/MS.** Brasília, DF: Ministério da Saúde. P. 6, tópico 2.8. Disponível em: https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra?codteor=2047771. Acesso em: 02/05/2024.

34. BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Assessoria Parlamentar. **OFÍCIO Nº 4662/2021/ASPAR/GM/MS.** Brasília, DF: Ministério da Saúde. P. 6, tópico 2.4. Disponível em: https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra?codteor=2047771. Acesso em: 02/05/2024.

35. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **O acesso de medicamentos na oncologia no âmbito da assistência farmacêutica.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, abril de 2022. P. 7. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-temporarias/especiais/56a-legislatura/comissao-especial-combate-ao-cancer-no-brasil/apresentacoes-em->

eventos/CLARIARODRIGUESSOARESMinistriodaSade120422.pdf. Acesso em: 03/05/2024.

36. SILVA, Babara V. *et al.* **Kinase protein: structural features and chemical inhibitors.** Scielo, maio de 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/wL8TzqqXdhC3yCXB7W4GTNk/#>. Acesso em: 15/07/2024.

37. TEBENTAFUSP. **DrugBank**, maio de 2019. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB15283>. Acesso em: 15/07/2024.

38. DORULATAMIDE. **DrugBank**, outubro de 2016. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12941>. Acesso em: 14/07/2024.

39. ELACESTRANT. **DrugBank**, março de 2008. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06374>. Acesso em: 14/07/2024.

40. SOTORASIB. **DrugBank**, outubro de 2019. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB15569>. Acesso em: 15/07/2024.

41. ADRAGASIB. **DrugBank**, novembro de 2019. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB15568>. Acesso em 15/07/2024.

42. MORO, Ana M. Instituto Butantan. **O que são anticorpos monoclonais e como sua tecnologia evolui para tratamentos de doenças graves: Instituto Butantan desenvolve mAbs há 30 anos e atualmente investe em anticorpos contra doenças infecciosas e toxinas, contando com fábrica própria.** Portal do Butantan, novembro de 2023. Disponível em: <https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/o-que-sao-anticorpos-monoclonais-e-como-sua-tecnologia-evolui-para-tratamentos-de-doencas-graves>. Acesso em: 06/05/2024.

43. ALESSANDRA, Carla. Câmara dos Deputados. Agência Câmara de Notícias. **Parlamentares e ONGs criticam demora da Anvisa para liberar medicamentos modernos.** Brasília, DF: Câmara dos Deputados, maio de 2022. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/noticias/433646-parlamentares-e-ongs-criticam-demora-da-anvisa-para-liberar-medicamentos-modernos/>. Acesso em: 07/05/2024.