



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS

Trabalho submetido por
Diogo Miguel Antunes Costa
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2015



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS

Trabalho submetido por
Diogo Miguel Antunes Costa
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof^ª Doutora Perpétua Gomes

outubro de 2015

Agradecimentos

A todos aqueles que sempre me apoiaram e são importantes na minha vida, especialmente aos meus pais e à Catarina Nóbrega.

Um agradecimento especial à Prof.^a Dra. Perpétua Gomes pela oportunidade, ajuda e dedicação ao longo deste projeto.

Resumo

O aparecimento dos anticorpos monoclonais apresentou-se como um passo científico de extrema importância, revolucionando tanto o mercado farmacêutico como a abordagem terapêutica de determinadas doenças. O aperfeiçoamento desta tecnologia tem permitido um maior alcance em patologias onde o conhecimento é escasso e uma melhoria nas terapêuticas já estabelecidas. Dos 14 anticorpos mais vendidos em 2013, três têm funções anti tumorais e cinco estão indicados no tratamento da artrite reumatoide, o que mostra que estas duas condições têm sido o foco da comunidade científica na área do desenvolvimento de anticorpos monoclonais. No último ano, o centro dos novos desenvolvimentos tem-se mantido nas neoplasias tendo sido aprovados mais dois anticorpos, com mecanismos de ação alternativos e revolucionários. No futuro, prevê-se um aumento da quota de mercado destes produtos estando em curso investigações para novas indicações terapêuticas como por exemplo o colesterol LDL elevado.

Palavras Chave: anticorpos monoclonais, terapêutica, biológicos

Abstract

The appearance of monoclonal antibodies presented, it self, as a scientific step of major importance, revolutionizing both the pharmaceutical market as the therapeutic approach of certain diseases. The improvement of this technology has allowed a greater range with barely known pathologies and a progression in already established therapeutics. Of the 14 best selling antibodies in 2013, three have an antitumor function and five are indicated for the treatment of rheumatoid arthritis, showing that these two conditions has been the focus of the scientific community in the area of monoclonal antibody development. In the last year, the centre of the new developments continues to be neoplasms with the approval of two brand new antibodies with alternative and revolutionary mechanisms of action. In the future, it's expectable an increase of the market share of these products being in course investigations of new therapeutic indications such as high LDL cholesterol.

Key-words: monoclonal antibodies, therapeutic, biologics

Índice de Conteúdos

Capítulo I.....	19
1.Introdução	19
1.1 Considerações gerais	19
1.2 Anticorpos Monoclonais (Mab)	21
1.3 Métodos de Obtenção de Anticorpos Monoclonais	23
1.4 Farmacoeconomia	25
1.5 Objetivos	26
Capítulo II.....	27
2. Anticorpos Monoclonais.....	27
2.1 Anticorpos Murinos.....	27
2.1.1 Muromunab (OrthoClone OKT3 ®)	27
2.2 Anticorpos Quiméricos	29
2.2.1 Rituximab (Rituxan®/ MabThera®).....	29
2.2.2 Infliximab (Remicade®)	30
2.2.3 Cetuximab (Erbix®).....	32
2.3 Anticorpos Humanizados	35
2.3.1 Bevacizumab (Avastin®).....	35
2.3.2 Eculizumab (Soliris®).....	36
2.3.3 Natalizumab (Tysabri®).....	37
2.3.4 Omalizumab (Xolair®)	38
2.3.5 Tocilizumab (Actemra®/RoActemra®).....	39
2.3.6 Trastuzumab (Herceptin®).....	40
2.3.7 Ranibizumab (Lucentis®)	41
2.3.8 Palivizumab (Synagis®).....	42
2.4 Anticorpos Humanos.....	45
2.4.1 Adalimumab (Humira®)	45
2.4.2 Golimumab (Simponi®).....	46
2.4.3 Ustekinumab (Stelara®).....	47
2.6 Futuro	51
Capítulo III	59
3.1.Conclusão.....	59

3.2. Bibliografia 61

Lista de Abreviaturas

ADCC – *Antibody Dependent Cell Citotoxicity* (Citotoxicidade Celular Anticorpo Dependente)

aHUS – *atypical Hemolytic Uremic Syndrome* (Síndrome Uremico Hemolítico Atípico)

AMD – *Age-related Macular Degeneration* (Degeneração Macular relativa a Idade)

AU – *Anterior Uveitis* (Uveíte Anterior)

BPD – *Bronchopulmonary Displasia* (Displasia Broncopulmonar)

CD – *Cluster Differentiation* (Agrupamento de Diferenciação)

CDC – *Complement-Dependent Citotoxicity* (Citotoxicidade Complemento-dependente)

CDCC – *Complement-Dependent Cell Citotoxicity* (Citotoxicidade Celular Complemento Dependente)

CDR – *Complementarity Determining Regions* (Regiões Determinantes de Complementaridade)

CHD – *Congenital Heart Disease* (Doença Cardíaca Congénita)

CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use* (Comité dos Produtos Medicinais para Uso Humano)

CHO – *Chinese Hamster Ovary* (Ovário de Hamster Chinês)

CIU – *Cronic Idiopathic Urticaria* (Urticária Crónica Idiopática)

CLL – *Cronic Lymphocytic Leukimia* (Leucemia Linfocítica Crónica)

COG – *Cost Of Goods* (Custo do(a) Produto/ Produção)

DME – *Diabetic Macular Edema* (Edema Macular Diabético)

DNA – *Deoxyribonucleic Acid* (Ácido Desoxirribonucleico)

EGFR – *Epidermal Growth Factor Receptor* (Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico)

EMA – *European Medicines Agency* (Agência Europeia do Medicamento)

EMT – *Epithelial-to-Mesenchymal Transition*

Fab – *Fragment Antigen Binding* (Fragmentos de Ligação ao Antígeno)

Fc – *Fragment Crystalline* (Fragmento Cristalino)

FDA – *Food and Drug Administration* (Administração Federal de Alimentos e Medicamentos)

GPA – *Granulomatosis with Poliangiitis* (Gtanulomatose com Poliangiite)

HAMA – *Human Anti-Mouse Antibodies* (Anticorpos Humanos Anti-Rato)

HBV – *Hepatitis B Virus* (Virus da Hepatite B)

HER-2 – *Human Endothelial Receptor* (Recetor Endotelial Humano)

HHV-8 – *Human Herpesvirus – 8* (Vírus do Herpes Humano - 8)

HIV – *Human Immunodeficiency Virus* (Vírus da Imunodeficiência Humana)

Ig – *Immunoglobulin* (Imunoglobulina)

IL – *Interleukin* (Interleucina)

IV – *Intravenous* (Intravenoso)

JIA – *Juvenil Idiopathic Arthritis* (Artrite Juvenil Idiopática)

LDL – *Low Density Lipoprotein* (Lipoproteína de Baixa Densidade)

Mab – *Monoclonal Antibody* (Anticorpo Monoclonal)

MPA – *Microscopic Poliangiitis* (Poliangiite Microscópica)

MS – *Multiple Sclerosis* (Esclerose Múltipla)

MSTCL – *Hepatoesplenic T-Cell Lymphoma* (Linfoma Hepatoesplénico das Células T)

NASH – *Non-Alcoholic Steatohepatitis* (Esteatohepatite não alcoólica)

NHL – *Non Hodgkin's Lymphoma* (Linfoma Não Hodgkin)

NK – *Natural Killer*

PAF – *ProAngiogenic Factor* (Fator ProAngiogénico)

PD – *Programmed Death* (Morte Programada)

PJIA – *Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis* (Artrite Poliarticular Juvenil Idiopática)

PML – *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy* (Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva)

PNH – *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria* (Hemoglobinúria Paroxística Nocturna)

RA – *Rheumathoid Arthritis* (Artrite Reumatóide)

RSV – *Respiratory Syncytial Virus* (Vírus Respiratório Sincicial)

SC – *Subcutaneous* (Subcutâneo)

SJIA – *Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis* (Artrite Sistémica Juvenil Idiopática)

SRBC – *Sheep Red Blood Cell* (Glóbulo Vermelho de Ovelha)

TLS – *Tumour Lysis Syndrome* (Síndrome da Lise Tumoral)

TMA – *Trombotic MicroAngiopathy* (Microangiopatia Trombótica)

TNF – *Tumour Necrosis Fator* (Fator Tumoral Necrosante)

VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor* (Fator de Crescimento Vascular Endotelial)

VEGFR – *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor* (Recetor do Fator de Crescimento Vascular Endotelial)

Índice de Figuras

Figura 1. Classes de Imunoglobulinas (retirado de Boundless, 2015).

Figura 2. Estrutura de um anticorpo monoclonal (retirado de Buss *et al*, 2012).

Figura 3. Tipos de anticorpos monoclonais (retirado de Imai & Takaoka, 2006).

Índice de Tabelas

Tabela 1. Lista dos anticorpos monoclonais mais vendidos em 2013 (Adaptado de (Buss, Henderson, McFarlane, Shenton, & De Haan, 2012))

Tabela 2. Lista dos Anticorpos Monoclonais aprovados ou pendentes desde 2014 (The Antibody Society, 2015).

Capítulo I

1.Introdução

1.1 Considerações gerais

No soro humano, e de outros animais, existe um grupo de moléculas, de origem proteica denominadas imunoglobulinas (Ig). Estas estão divididas em 5 categorias principais, consoante a sua função e local de ação: IgA, IgE, IgD, IgG e IgM (Potter, M. & Rose, 1996).

A IgA é composta por um dímero de si mesma. Este dímero dá origem à IgA secretória (sIgA) e, por isso, está presente em glândulas salivares, entre outras estruturas com função secretória (Miletic, Schiffman, Miletic, & Sattely-Miller, 1996). A sua estrutura é constituída por uma componente secretória e uma cadeia J, características que conferem uma capacidade protetora das mucosas (Fallgreen-Gebauer et al., 1993; Phalipon et al., 2002). A IgE, IgD e a IgG são monómeros (ver figura 1) variando apenas nas suas funções. A IgE tem um papel essencial na resposta alérgica ao passo que a IgD, apesar de pouco claro, está envolvida no mecanismo de recrutamento de linfócitos B (Blank et al., 1989; Geisberger, Lamers, & Achatz, 2006). Já a IgG possui quatro subtipos ($\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$ e $\gamma 4$) onde as diferenças assentam ou no local de ligação ao antígeno ou nas cadeias de aminoácidos que a constituem. A classe mais comum no plasma é a $\gamma 1$ ao passo que a $\gamma 4$ é a mais rara (Pink, Buttery, De Vries, & Milstein, 1970). Por fim, a IgM é um pentâmero constituído por 5 subunidades ligadas, entre si, por pontes de bissulfito e por uma cadeia J, que por sua vez apresenta dez locais de ligação a antígenos. Tanto a IgM como a IgG têm a função principal de






Name	Structure
IgA	
IgD	
IgE	
IgG	
IgM	

Figura 1. Classes de Imunoglobulinas (retirado de Boundless, 2015). A IgA apresenta-se como um dímero, a IgD, IgE e IgG como monómeros e a IgM como um pentâmero

identificação direta de corpos estranhos ao organismo (Litman, 2012). Estes elementos séricos possuem afinidade para determinados antígenos (internos ou externos) que, após ligação estimulam uma resposta do sistema imunitário culminando na sua eliminação. A eficácia da ligação depende da sequência de aminoácidos que constitui a região em forma de V (figura 1) e que é variável conforme a imunoglobulina. Quanto maior a diversidade, maior vai ser o leque de antígenos que o organismo consegue identificar com sucesso (Sela-Culang, Kunik, & Ofran, 2013).

Por outro lado, os anticorpos monoclonais para uso terapêutico são considerados fármacos biológicos, ou seja, são qualquer substância que foi produzida, extraída ou semi-sintetizada por um sistema vivo como por exemplo uma bactéria (Walsh, 2002). Um exemplo pode ser a produção de insulina a partir da *E. Coli* nos anos 80 (Katsoyannis & Tometsko, 1966). Quando a patente destes produtos farmacêuticos expira, abre-se uma oportunidade de produção por parte de outras indústrias do setor e, conseqüentemente, estes novos medicamentos passam a ser chamados de biossimilares.

É essencial que se perceba os mecanismos de ação destas moléculas, visto que os biossimilares são, independentemente da sua origem, uma cópia, apresentando extrema semelhança com as existentes no nosso organismo. Mais especificamente, a grande maioria dos anticorpos monoclonais possuem a estrutura base das IgG visto que são as imunoglobulinas mais pequenas, e por isso mais facilmente reproduzíveis, e mais bem estudadas (Buss, Henderson, McFarlane, Shenton, & De Haan, 2012).

1.2 Anticorpos Monoclonais (Mab)

Os anticorpos são a primeira linha de defesa do nosso corpo no combate a doenças infecciosas (Casadevall & Scharff, 1995; Goswami, Wang, Arakawa, & Ohtake, 2013).

Segundo Buss et al., (2012), denominam-se como glicoproteínas pertencentes ao grupo das Imunoglobulinas e são secretadas pelos linfócitos B com o intuito de identificar e neutralizar antígenos ou substâncias estranhas ao organismo. São constituídas por duas cadeias pesadas e duas leves sendo caracterizados de acordo com o tipo de cadeia pesada que apresentam, como explicado na secção anterior. As cadeias

leves possuem ainda três sequências de aminoácidos que conferem a especificidade ao anticorpo denominada região determinante de complementaridade (CDR). Segundo os mesmos autores, nos anticorpos

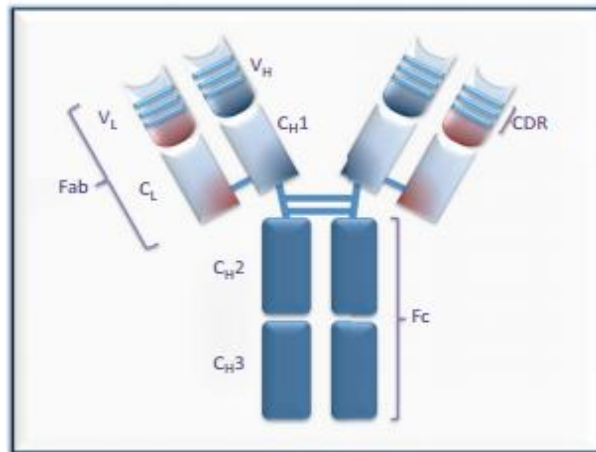


Figura 2. Estrutura de um anticorpo monoclonal (retirado de Buss et al., 2012). É visível a cadeia leve (Fab) e a cadeia pesada (Fc). O Fab é constituído por uma cadeia leve variável (V_L), uma cadeia pesada variável (V_H), uma cadeia pesada constante (C_H1) e uma cadeia leve constante (C_L). O Fc é constituído por dois pares de cadeias pesadas constantes (C_H2 e C_H3). Cada porção variável possui três cadeias de aminoácidos hipervariáveis (CDR).

monoclonais para uso terapêutico estas regiões de ambas as cadeias combinam-se originando o fragmento de ligação ao antígeno (Fab), ao passo que o fragmento cristalizável (Fc) é formado por dois domínios constantes associados à função efectora, como é visível na figura 2 (Buss et al., 2012).

Ao longo dos anos, o desenvolvimento da engenharia genética proporcionou a evolução dos anticorpos monoclonais não só a nível das técnicas de obtenção como também na sua constituição. Inicialmente, estes eram do tipo murino (Sufixo -omab), passando a quiméricos (Sufixo -ximab), humanizados (Sufixo -zumab) e por fim humanos (Sufixo -umab) (ver figura 3) (Imai & Takaoka, 2006; Buss et al., 2012). Os Anticorpos murinos são isolados a partir de ratos previamente imunizados. Contudo, estes apresentam dois inconvenientes: por um lado exibem alta imunogenicidade

levando à produção de anticorpos humanos anti rato (HAMA) que impossibilitavam a ação terapêutica, por outro os HAMA provocam *per si* reações alérgicas ou choques anafiláticos (Stern & Herrmann, 2005). De forma a diminuir esta imunogenicidade substituíram-se as porções constantes da molécula supramencionada (C_L , C_{H1} , C_{H2} e C_{H3} – ver figura 3) por equivalentes humanos, criando-se um anticorpo quimérico. Seguiram-se os anticorpos humanizados onde se enxertou a porção CDR murina num anticorpo completamente humano resultando uma molécula com 95% origem humana (ver figura 2). Por fim, existem os anticorpos humanos que podem, entre outras técnicas, ser produzidos através da transferência de genes humanos de imunoglobulinas para ratos que são posteriormente vacinados (injeção de antígenos específicos para as imunoglobulinas transferidas) (Stern & Herrmann, 2005; Osbourn, Jermutus, & Duncan, 2003).

O primeiro anticorpo monoclonal foi isolado por Köhler & Milstein em 1975 com recurso a uma cultura permanente de células de mieloma fundidas com células de baço de rato imunizado contra as hemácias de ovelha. A partir deste momento a linhagem celular passaria a produzir o Anticorpo anti-SRB abrindo as portas a uma nova era da medicina. (Köhler & Milstein, 1975).

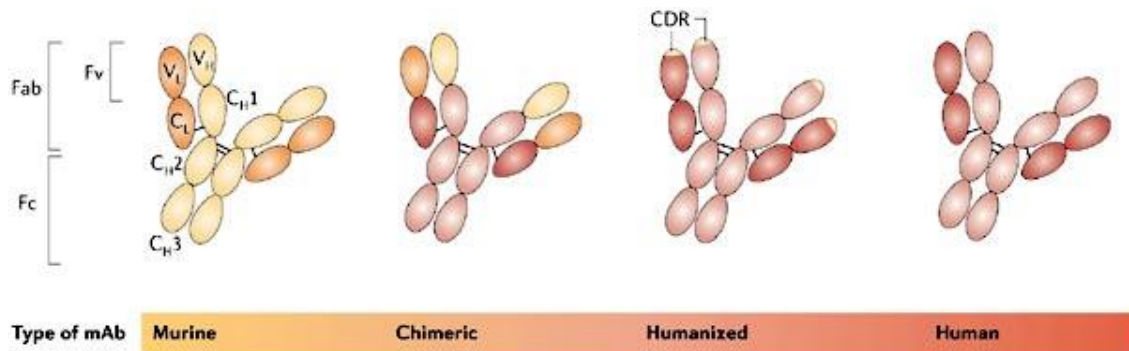


Figura 3. Tipos de anticorpos monoclonais (retirado de Imai & Takaoka, 2006). É visível a cadeia leve (Fab) e a cadeia pesada (Fc). O Fab é constituído por uma cadeia leve variável (V_L), uma cadeia pesada variável (V_H), uma cadeia pesada constante (C_{H1}) e uma cadeia leve constante (C_L). O Fc é constituído por dois pares de cadeias pesadas constantes (C_{H2} e C_{H3}). Cada porção variável possui três cadeias de aminoácidos hipervariáveis (CDR). À medida que avançamos nas gerações de anticorpos, a porção animal (coloração amarela) é trocada por uma porção humana (coloração encarnada). Os anticorpos murinos apresentam-se 100% de origem animal, nos anticorpos quiméricos apenas V_L e V_H são de origem animal, nos humanizados apenas o CDR é animal e, por fim, os anticorpos humanos são 100% de origem humana.

Ainda assim, só em 1986 é que a Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (FDA) viria a aprovar o primeiro anticorpo monoclonal para uso humano (Stern & Herrmann, 2005; Goswami et al., 2013). O OKT-3, mais conhecido como

Muromonab CD-3, é indicado na rejeição aguda ao transplante de órgãos sólidos (Hooks, Wade, & Millikan, 1991).

Na República Portuguesa este assunto é legislado pelo Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto onde se lê que “Medicamento imunológico” inclui: “*vacinas, toxinas e soros, incluindo, nomeadamente, qualquer produto administrado para produzir uma imunidade ativa ou passiva específica, bem como qualquer produto destinado a diagnosticar, induzir ou reduzir uma hipersensibilidade específica na resposta imunológica a um agente alergénio*”.

Mais especificamente existem, a nível nacional, despachos que permitem, para uma determinada patologia, o uso de medicamentos biológicos como é o exemplo do Infliximab, adalimumab ou o golimumab para o tratamento da Doença de Crohn descrito no Despacho n.º 9767/2014, de 21 de Julho.

1.3 Métodos de Obtenção de Anticorpos Monoclonais

Desde da descoberta de Köhler & Milstein em 1975, a procura pelos anticorpos monoclonais tornou-se exponencial e, com isso, as técnicas de obtenção dos mesmos também aumentaram (Michael J. Comer, Michael J. Keams, Jiirgen Wahl, Michael Munster, Thomas Lorenz & Szperalski, Stefan Koch, 1990).

O primeiro anticorpo monoclonal a ser aprovado e produzido em grande escala foi o Muromonab que chegou ao mercado sob o nome de OrthoClone OKT3®. Sendo um projeto pioneiro na área, herdou as bases da tecnologia de Köhler & Milstein. O trabalho consistia, num primeiro passo, em imunizar um rato de forma a que este produzisse o anticorpo pretendido. Num segundo passo, retirava-se um linfócito B e fundia-se com uma linhagem de células imortais originando um hibridoma (linha celular imortal produtora de anticorpos). Este hibridoma era injetado no peritoneu do animal dando origem a um tumor. Posteriormente retirava-se o fluido, deste órgão, do rato onde estavam os anticorpos monoclonais. O animal tornava-se assim num pequeno bioreator secretor de anticorpos (McGuill & Rowan, 1989; Al-Rubeai, 2014). Com o desenvolvimento da tecnologia do ADN recombinante, no final da década de 80, começou a usar-se células de ovário de hamster chinês (CHO) em detrimento dos

mamíferos que apresentavam maiores custos de manutenção (Kelley, 2009). Este autor referencia ainda que, em meados dos anos 90 a procura de mercado por estas substâncias explodiu levando a que muitas empresas transpusessem o método das culturas celulares de mamífero, para múltiplos bioreatores de 10 000 L ou mais (Kelley, 2009; Li, Vijayasankaran, Shen, Kiss, & Amanullah, 2010). Ainda assim, este método é difícil de desenvolver por ter baixo rendimento, complexidade média e a percentagem de anticorpos no produto final ser pequena (Li et al., 2010). Hoje em dia ocorre o oposto, ou seja, a procura de mercado diminuiu muito mas continua-se a produzir anticorpos monoclonais em bioreatores com elevada capacidade volumétrica, levantando questões acerca do custo de produção (Cost Of Goods - COG) (Kelley, 2009).

Como mencionado na secção anterior, o último desenvolvimento nos anticorpos monoclonais são os que são 100% humanos – Anticorpos Humanos. Estes, podem ser produzidos de duas maneiras: Recorrendo a ratos transgênicos ou à tecnologia de *Phage Display* (Nelson, Dhimolea, & Reichert, 2010). Na primeira, os ratos são, inicialmente, preparados de modo a que não produzam os seus próprios anticorpos. De seguida é transferida uma porção de DNA que corresponde às cadeias leve e pesada do anticorpo para o animal. Posteriormente os linfócitos B do rato são retirados para fazer linhas celulares de hibridomas para que haja produção de anticorpos (Jakobovits, 1995; Osbourn et al., 2003). O primeiro anticorpo monoclonal a ser produzido por este processo foi o Panitumumab, indicado para o tratamento do cancro colorretal (Cohenuram & Saif, 2007). O *Phage Display* é uma técnica desenvolvida no início da década de 90 e baseia-se na habilidade dos bacteriófagos filamentosos para expressarem proteínas na sua superfície permitindo que haja ligação entre o gene e o produto correspondente. Começa por se clonar as regiões de DNA que codificam para a produção do anticorpo transferindo-se para o bacteriófago. Por fim, este bacteriófago infeta uma bactéria (normalmente *E. coli*) que, em conjunto com um bacteriófago *helper*, inicia, através do seu metabolismo, a produção da porção Fab do anticorpo (McCafferty, Griffiths, Winter, & Chiswell, 1990; Osbourn et al., 2003).

Estas técnicas visam, sobretudo, melhorar a biodisponibilidade, otimizar a afinidade, aperfeiçoar a especificidade de ligação e diminuir os efeitos adversos das terapêuticas através de uma diminuição na imunogenicidade conseguida por tornar as moléculas cada vez mais humanas (Nelson et al., 2010).

1.4 Farmacoeconomia

Hoje em dia é objetivo das indústrias farmacêuticas conseguir o melhor efeito terapêutico pelo menor preço possível o que aumenta a pressão sobre os laboratórios farmacêuticos.

Apesar da Agência Europeia do Medicamento (EMA) apoiar a produção de anticorpos monoclonais, erguem-se várias barreiras quer à sua produção quer ao seu sucesso naquele mercado. Antes da sua entrada no mercado as dificuldades começam pelo processo de produção que é extremamente complexo, nos processos regulatórios onde se põem em questão as extrapolações de indicações e as diferenças entre FDA e EMA e por fim, os desafios da propriedade intelectual. Já depois do biológico estar comercializado o sucesso pode não ser atingido por haver falta de incentivo por parte do triângulo terapêutico (paciente – médico – entidade financeira). Em alguns países há a impossibilidade, legal, de substituição (biológico original/biossimilar) para a terapêutica biológica (Ex: Espanha) e as questões de marketing como por exemplo o bom contacto com os agentes prescritores (Jonker-Exler, 2014).

Saluja (2011) também aborda os desafios supramencionados das indústrias farmacêuticas e acrescenta que estes produtos entram no mercado com o objetivo de diminuir os custos na saúde contudo, a entrada neste mercado acarreta custos e riscos muito elevados fazendo com o produto final movimente milhões de euros nos sistemas nacionais de saúde.

Ainda assim o mercado dos biológicos cresce todos os anos cerca de 17% visto que se focam ou em doenças raras ou em doenças onde a terapêutica de primeira linha não apresenta resposta (Borget & Grivel, 2010).

Estes agentes vão ser muito importantes nos próximos anos representando uma grande fatia da economia da saúde. Assim sendo, os economistas do sector da saúde devem estar envolvidos o mais cedo possível no mercado dos medicamentos biológicos (Mellstedt, 2010).

1.5 Objetivos

Esta monografia tem como principal objetivo fornecer aos profissionais de saúde de uma análise completa e detalhada dos anticorpos monoclonais com fins terapêuticos mais vendidos em 2013, incluindo o seu mecanismo de ação, as indicações terapêuticas, os principais efeitos adversos, as contraindicações, as possíveis interações com outros medicamentos e, ainda, explorar as capacidades de tratamento *off label* de cada componente.

Pretende ainda mencionar as novas descobertas, desde 2014, englobando tanto anticorpos aprovados pelas entidades competentes como por aprovar.

Capítulo II

2. Anticorpos Monoclonais

2.1 Anticorpos Murinos

2.1.1 Muromunab (OrthoClone OKT3®)

Por ter sido o primeiro anticorpo monoclonal a ser aprovado e comercializado é, provavelmente, o mais conhecido. Foi aprovado pela FDA, em 1986, indicado para a rejeição aguda de transplantes renais. Chegou ainda a ser estudado para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda das células T. Este anticorpo surgiu antes das normas de nomenclatura de anticorpos monoclonais da OMS serem públicas, por isso os seus criadores optaram por usar uma contração de "*murine monoclonal antibody targeting CD3*".

Contudo em 2011 foi retirado do mercado por apresentar um grande número de efeitos adversos, inerentes a este tipo de anticorpos, e pelo baixo número de vendas (Ducancel & Muller, 2012). Devido a esta falta de segurança as terapêuticas com anticorpos murinos não são usuais. Para além do Muromunab surgiram, ainda, anticorpos como por exemplo o tositumumab e iodina (Bexxar®) que foi aprovado em 2003 e retirado do mercado no ano de 2014, o ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) que foi aprovado em 2002 continuando no mercado e sendo um dos biológicos mais caros do mercado (30 000 € por dose), entre outros.

Evidencia-se, ainda, o surgimento do capromab pendetide (Prostascint®), um anticorpo monoclonal do tipo murino utilizado para diagnósticos relativos a hiperplasias da próstata tendo como alvo principal o PSA – hormona secretada por aquele órgão.

2.2 Anticorpos Quiméricos

2.2.1 Rituximab (Rituxan®/ MabThera®)

O Rituximab foi o primeiro anticorpo quimérico aprovado pela FDA, em 1997 (Buss et al., 2012). O seu mecanismo de ação consiste na ligação ao agrupamento de diferenciação 20 (CD20) que, embora pouco conhecido, pode atuar de variadas maneiras. Pode induzir, através daquele recetor membranas, a morte celular por citotoxicidade complemento dependente (CDC) (lise dependente apenas do sistema do complemento), citotoxicidade celular anticorpo dependente (ADCC), citotoxicidade celular complemento dependente (CDCC) (lise celular envolve ativação de macrófagos, granulócitos e células NK) e/ou por ação direta (Dalle & Dumontet, 2007; Weiner, 2010; Rezvani & Maloney, 2011).

É indicado no tratamento de Linfoma Não-Hodgkin (NHL), Leucemia Linfocítica Crónica (CLL), Artrite Reumatóide (RA) em terapêuticas combinadas, Granulomatose com Poliangiite (GPA)/ Granulomatose de Wegener e Poliangiite Microscópica (MPA) (Genentech Inc, 1997).

Os efeitos adversos principais são: infeções bacterianas, fúngicas e virais (reinfeções), reações no local de injeção, leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML), arritmias, nefrotoxicidade, obstrução e perfuração da bexiga, Síndrome da Lise Tumoral (TLS) e reativação do vírus da hepatite B (HBV). Segundo a EMA é contra indicado em infeções ativas graves e em doentes gravemente imunocomprometidos (Roche Farmacêutica Química, 1998). É administrado por via intravenosa (IV) (Genentech Inc, 1997).

O uso de rituximab, noutras doenças, já se provou benéfico como por exemplo no tratamento de doenças autoimunes multisistémicas onde se verificou que aumenta significativamente a hipogamaglobulinémia (Tony et al., 2011; Marco et al., 2014) ou ainda no Síndrome de Evans (Park & Chung, 2006).

Cientistas italianos tentaram esta terapêutica para o tratamento do lúpus refratário obtendo resposta sistémica completa em 45.5% dos 134 doentes (Iaccarino et

al., 2015). Já no Japão a versão eritematosa da doença associada a nefrite foi tratada com sucesso em 76.5% dos 34 doentes em estudo (Tanaka et al., 2015).

Este anticorpo tem sido testado no tratamento da esclerose múltipla (MS). Estudos recentes mostram que, se administrado num surto fulminante o controlo da doença é atingido mais eficazmente. Contudo são necessários estudos em larga escala de forma a avaliar a segurança a longo prazo (He et al., 2013; Parfenov, Du Pasquier, & Schlupe, 2015)

Alguns autores referem ter verificado uma resistência das células tumorais ao rituximab, que se manifesta por uma diminuição terapêutica ou por uma não progressão ao longo de 6 meses de tratamento (Rezvani & Maloney, 2011). Verifica-se, em doentes *antibody-naïve*, uma taxa de resistência de 33% quando tratados com rituximab isoladamente, para NHL (Ghielmini et al., 2004).

2.2.2 Infliximab (Remicade®)

O Infliximab foi aprovado, pela primeira vez, em 1998 pela FDA e é considerado um bloqueador do fator necrosante tumoral (TNF). O anticorpo liga-se à citocina pró-inflamatória e, para além de a inibir, inicia um processo de lise complemento dependente em todas as células que a expressam à superfície (Ehlers, 2003; Nogueira et al., 2007).

Está indicado no tratamento da doença de Crohn (e a sua forma pediátrica), colite ulcerosa (e a sua forma pediátrica), artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática e na psoríase em placas (Janssen Biotech, 1998).

Os efeitos adversos principais são: tuberculose, infeções fúngicas, linfoma hepatoesplénico das células T (HSTCL), cancro de pele, reativação do HBV, hepatotoxicidade, reações hematológicas, hipersensibilidade e reações neurológicas, os mais frequentes ocorrendo a nível respiratório e gastrointestinal. Está contraindicado em doentes com falha cardíaca moderada a severa, em concentrações superiores a 5mg/kg (Janssen Biotech, 1998). A EMA contraindica, também, o uso em doentes com tuberculose ou infeções severas (Merck Sharp & Dohme, 1999b).

O uso concomitante do Infliximab com outros anticorpos, como o abatacept ou o tocilizumab, e com o anakinra (antagonista IL1) deve ser feito com precaução devido ao excesso de imunossupressão aumentando o risco de infecções e neutropenia. A administração é feita por via IV em perfusão de 2 horas (Janssen Biotech, 1998; Merck Sharp & Dohme, 1999).

Cure *et al* (2015) concluíram, no seu estudo, que este fármaco evita lesões no fígado devido ao efeito do metotrexato. Contudo o uso simultâneo destes, em doentes com cancro, leva à invasão e metástases das células cancerígenas (Cure et al., 2015).

Os estudos de Baughman evidenciam que, na sarcoidose crónica com envolvimento pulmonar, o Infliximab proporciona uma melhoria estatisticamente significativa na semana 24, por isso, os doentes com a forma agressiva da doença beneficiam desta terapêutica (Baughman, 2007).

Este fármaco pode, ainda, ser usado para reverter, ligeiramente, a esteatohepatite não-alcoólica (NASH), visto ser uma patologia onde a presença de TNF- α é muito ativa (Yalcin et al., 2014).

Em 2014, usou-se o Infliximab para o tratamento de uveíte anterior (AU) em doentes com doença de Behçet durante a intervenção cirúrgica às cataratas. Concluiu-se que esta cirurgia, com esta terapêutica, é mais segura e surte melhores prognósticos (Alfawaz, Alrashidi, Kalantan, Al-Mezaine, & Abu, 2014). Tem também efeito terapêutico na uveíte refratária não infecciosa, visto que são patologias com uma causa autoimune (Sánchez-Cano, Callejas-Rubio, Ruiz-Villaverde, Ríos-Fernández, & Ortego-Centeno, 2013; Borrás-Blasco et al., 2015). Na uveíte refratária, o anticorpo induz a remissão clínica sem efeitos nocivos relevantes. Ainda assim, são necessários ensaios clínicos para averiguar a manutenção da eficácia, segurança e efeitos adversos a longo prazo (Borrás-Blasco et al., 2015).

Por fim, o uso *off label* deste anticorpo pode incidir, ainda, em patologias ulcerativas quer orais como: a estomatite aftosa recorrente, lichen planus e penfigoide benigno da membrana mucosa quer epidérmicas como o *pyoderma gangrenosum* (O'Neill, 2008; Groleau, Grossberg, & Gaspari, 2015).

2.2.3 Cetuximab (Erbix®)

Tal como o anterior, o cetuximab foi aprovado, pela FDA, em 1998 e é um bloqueador do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) (Bristol-Myers Squibb, 1998). Este ao atuar no recetor celular dá origem a um sinal que leva à ativação de genes iniciando, conseqüentemente, a divisão celular. No caso das células tumorais esta divisão é descontrolada. Este sinal causado pelo EGFR provoca, ainda, uma produção de fatores pro-angiogénicos (PAF) que levam à promovem a criação de novos vasos sanguíneos capazes de nutrir o tumor em crescimento. O EGFR promove, também, na célula tumoral a capacidade de migração conhecida como *epithelial-to-mesenchymal transition* (EMT) resultando, em muitos casos, em metástases (Gao, Zhu, Nilsson, & Sundfeldt, 2014).

O cetuximab atua bloqueando este recetor impedindo a divisão tumoral, a sua migração e metástase, a criação de novos vasos sanguíneos (não só pelo bloqueio dos PAF mas também pela IL-8) (Lenz, 2006; Vincenzi, Santini, & Tonini, 2006). Este anticorpo pode, ainda, ligar-se às células NK induzindo ADCC indicando como alvo as células tumorais culminando na apoptose destas (Taylor et al., 2015). Por último, este recetor está também ligado à reparação do DNA, processo que está na base da resistência do tumor à terapêutica, sendo por isso mais uma grande vantagem deste anticorpo (Misiukiewicz et al., 2015).

Está indicado para tumores da cabeça e do pescoço e colorectais. Os efeitos adversos principais são: reações à infusão (como pirexia, broncoespasmo, urticária, entre outros), paragem cardiopulmonar, toxicidade pulmonar, toxicidade dermatológica e hipomagnesemia e alterações eletrolíticas. Este fármaco não tem interações conhecidas e é administrado por via IV em perfusão (Bristol-Myers Squibb, 1998). Segundo a EMA é contraindicado em esquemas de quimioterapia com oxaliplatina (Merck Sharp & Dohme, 1999a).

É conhecido um mecanismo alternativo de resistência ao cetuximab. Mutações no oncogene *K-ras* levam a que a célula continue a dividir-se apesar da inibição do EGFR. Isto faz com que esta terapêutica funcione apenas em doentes com genótipo *wild type* (Linardou et al., 2008).

Este anticorpo, segundo Kidwell *et al* (2014), tem sido cada vez mais utilizado *off-label*, sobretudo em patologias pediátricas como por exemplo meduloblastomas (Kidwell, Kopp, Albano, & Brown, 2014).

2.3 Anticorpos Humanizados

2.3.1 Bevacizumab (Avastin®)

O bevacizumab, comercializado como Avastin®, foi aprovado pela FDA em 2004 como um inibidor do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF). Este fator, mais propriamente o VEGF-A, promove a sobrevivência, a permeabilidade e o crescimento dos vasos sanguíneos. É muito segregado a nível tumoral devido às necessidades nutricionais do mesmo, estimulando o crescimento e a migração/metástase (Barquet, 2015).

Está indicado no cancro colorectal metastasizado, glioblastoma, carcinoma celular do rim metastasizado, cancro cervical, em tipos específicos de cancro do pulmão e em cancro ovárico recorrente (Genentech Inc, 2004).

Como efeitos adversos mais frequentes pode provocar epistáxis, dores de cabeça, rinite, proteinúria, pele seca, alteração do paladar, dermatite exfoliativa e hemorragias. Até agora só é conhecida uma interação com o irinotecano, onde o efeito deste último é potenciado pelo uso concomitante com bevacizumab. Esta interação é muitas vezes aproveitada diminuindo a dose de irinotecano utilizada. A sua administração é feita, obrigatoriamente, por via IV em perfusão (Genentech Inc, 2004).

À parte destas indicações o bevacizumab tem sido utilizado em patologias oculares, como o edema macular devido à oclusão venosa da retina ou na degeneração macular com resultados positivos quer a curto como a longo prazo (Mitry, Bunce, & Charteris, 2013; Bajric & Bakri, 2015).

Recentemente tem-se associado este anticorpo para o tratamento do cancro da mama, onde vários cientistas recomendam o seu uso como primeira linha em doentes cuja doença seja “cl clinicamente agressiva” (Manso et al., 2015; Wu et al., 2015)

2.3.2 Eculizumab (Soliris®)

Eculizumab é considerado um inibidor do fator C5 do complemento e foi aprovado, pela FDA, em 2007.

É indicado para o tratamento de hemoglobinúria paroxística noturna (PNH) e para a síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS). No primeiro existe uma mutação na proteína de superfície CD59 que leva a que haja uma hemólise intravascular crônica complemento dependente (Rother, Rollins, Mojciak, Brodsky, & Bell, 2007). Já na segunda, existe uma ativação constante do sistema de complemento levando a hemólise progredindo para doença renal (Nürnberg et al., 2009). O eculizumab vai inibir diretamente a clivagem daquele fator em C5a e C5b inibindo, por isso, toda a cascata do complemento que a partir daí se seguiria (Dubois & Cohen, 2009).

Este tratamento está contraindicado em doentes com infecções por *N. meningitidis* ou que não estejam vacinados contra a mesma. Os efeitos adversos mais frequentes passam por infecções (especialmente meningocócicas), cefaleias, dores de costas, diarreia, hipertensão entre outros. É administrado, obrigatoriamente, por via IV em perfusão (Alexion, 2007; Alexion Pharma, 2007).

Fora das suas indicações, conseguiu-se utilizar eculizumab para reverter uma microangiopatia trombótica (TMA) provocada por citomegalovírus, problema que apesar de raro pode acontecer após transplantes renais. Esta terapêutica pôde ser descontinuada com segurança sem recaídas (Java et al., 2015).

Esta TMA é bastante comum na aHUB levando muitas vezes a danos neurológicos graves. Ainda assim com este anticorpo, foi mostrado num caso estudo que, é possível uma remissão total destas lesões extra renais (Avila et al., 2015).

2.3.3 Natalizumab (Tysabri®)

Aprovado pela primeira vez, em 2004, o natalizumab é um bloqueador das integrinas atuando nas subunidades $\alpha 4\beta 1$ e $\alpha 4\beta 7$ expressas à superfície dos leucócitos. Estas promovem a migração dos leucócitos através do endotélio vascular e em certas patologias autoimunes este processo revela-se muito ativo (Gordon et al., 2001; Engelhardt & Kappos, 2008).

É, por isso, indicado no tratamento da esclerose múltipla e na Doença de Crohn (Biogen Idec Inc., 2004). Tanto numa como na outra, o processo inflamatório está presente, e o uso deste anticorpo promove a diminuição da quantidade de células imunitárias no local lesado por inibição do recrutamento e atividade destas (Ghosh et al., 2003; Miller et al., 2003).

É contra indicado nos doentes que sofram de leucoencefalopatia multifocal progressiva pela imunodepressão que este provoca. A EMA ainda contraindica o uso deste medicamento em doentes com alto risco de infeções oportunistas (imunocomprometidos), combinação com interferões β e ácido glatirâmico, malignidades ativas (exceto carcinoma das células basais da pele) e em crianças abaixo dos 18 anos (Biogen Idec Portugal Sociedade Farmacêutica, 2009). Os efeitos adversos mais frequentes incluem: cefaleias, fadiga, artralgia e infeção do trato urinário. Tem de ser administrado por via IV em perfusão (Biogen Idec Inc., 2004; Biogen Idec Portugal Sociedade Farmacêutica, 2009).

Acima de tudo, esta terapêutica é bem tolerada e pode, no caso dos doentes com MS, evitar recaídas durante um a dois anos e diminuir significativamente a progressão da doença (McCormack, 2013). O mesmo refere ainda que, se o risco de ocorrência de PML for controlado eficazmente o natalizumab torna-se uma opção terapêutica “valiosa” (McCormack, 2013).

2.3.4 Omalizumab (Xolair®)

De acordo com o mecanismo de ação o omalizumab é um inibidor da IgE e foi aprovado, pela FDA, em 2003.

É usado no tratamento da asma e da Urticária Crónica Idiopática (CIU) (Genentech Inc, 2003). Em ambas as patologias existe uma resposta, exagerada, do organismo a alérgenos externos. A presença destes compostos no nosso corpo provoca um aumento na concentração de IgE sérica com o intuito de ligá-los aos mastócitos, iniciando uma resposta imunológica e inflamatória. As substâncias pró-inflamatórias segregadas neste processo levam a sintomas como broncoconstrição, aumento da produção de muco, prurido entre outros característicos de uma resposta alérgica (Ungar, 1953; Killian, Cockcroft, Hargreave, & Dolovich, 1976). O omalizumab, já na corrente sanguínea, liga-se à IgE formando complexos que serão, posteriormente, eliminados pelo sistema reticuloendotelial. Esta terapêutica apresenta, também, efeitos a longo prazo visto que ao longo do tempo tanto os mastócitos como os basófilos perdem a habilidade de detetar os alérgenos (Soresi & Togias, 2006). Os dados clínicos referentes a este anticorpo demonstram benefícios em doentes com asma mal controlada (ainda que medicados com elevadas doses de corticosteróides) e quanto mais severa é a doença melhor é a resposta terapêutica (Holgate, Djukanović, Casale, & Bousquet, 2005).

Na CIU, o omalizumab é utilizado como terceira linha de tratamento com bons resultados, sendo o melhor agente biológico para a patologia (Francés, Leiva-Salinas, & Silvestre, 2014).

Os efeitos adversos mais frequentes variam entre: reações no local da injeção, infeções virais, infeções no trato respiratório superior, sinusite, cefaleias e faringite. Este fármaco tem de ser administrado por via subcutânea (SC) (Genentech Inc, 2003).

Certos autores revelam que o omalizumab poderá ser utilizado para outros tipos de patologias alérgicas como dermatite atópica ou alergias alimentares e que para isso são necessários ensaios clínicos à grande escala. Prova disso, dizem ainda, são os vários casos clínicos de pequenos ensaios clínicos de sucesso dentro da área da alergologia (Stokes & Casale, 2015).

2.3.5 Tocilizumab (Actemra®/RoActemra®)

Aprovado em 2010, o tocilizumab é um antagonista do recetor da interleucina 6 (IL-6) (Genentech Inc, 2010). O IL-6 é um importante mediador do processo inflamatório, funcionando como fator de diferenciação e crescimento de células como linfócitos B, linfócitos T, células neuronais, osteoclastos entre outras (Peters et al., 1996). Com o incremento desta proteína e com a consequente inflamação, a resposta natural do organismo é a hipoferrémia que pode resultar, em último caso, em osteoporose. Isto deve-se ao aumento de hepcina, proteína estimulada pelo aumento daquela citocina (Nemeth et al., 2004). O tocilizumab liga-se diretamente ao recetor quer membranar quer no recetor solúvel inibindo a cascata de ativação da IL-6 (Smolen et al., 2008).

É, então, indicado no tratamento de Artrite Reumatoide (RA), Artrite Juvenil Poliarticular Idiopática (PJIA) e Artrite Juvenil Sistémica Idiopática (SJIA) (Genentech Inc, 2010). Os principais efeitos adversos são: infeções respiratórias do trato respiratório superior, nasofaringite, cefaleias, hipertensão e reações no local da injeção. O tocilizumab é um potenciador de variadíssimos citocromos diminuindo as concentrações plasmáticas de fármacos como as estatinas, os inibidores da bomba de protões, a varfarina ou os contraceptivos orais. Tem de ser administrado por via SC (Genentech Inc, 2010). A EMA contraindica este fármaco quando o paciente apresenta infeções ativas (Roche Farmacêutica Química, 2010).

Um caso estudo acerca deste anticorpo revelou, também, que possui um efeito protetor em doentes com lesões isquémicas do miócitos cardíacos. Ainda que seja um estudo *in-vitro*, este evidencia uma inibição significativa da isquémia aumentando a sua viabilidade (Cheng, Feng, Jiang, Tao, & Kong, 2015).

O tocilizumab pode ser usado, *off label*, em patologias como a doença de Bahçet e o pênfigo foliáceo por se tratar de doenças em que o sistema imunitário está comprometido e a concentração de IL6 é elevada. Caso em 2013, descreve uma mulher com estas duas patologias que não respondia a corticoesteróides, imunossuppressores, Infiximab, adalimumab e anakinra. A remissão clinica completa foi conseguida, durante um longo período de tempo, apenas com este anticorpo (Caso et al., 2013).

2.3.6 Trastuzumab (Herceptin®)

A aprovação da FDA foi dada em 1998 sendo, o Herceptin®, considerado um bloqueador do recetor endotelial humano 2 (HER-2). O recetor ao ser ativado desencadeia uma cascata de acontecimentos que culminam em funções celulares como crescimento, sobrevivência, adesão, migração, entre outras (Mir, Berveiller, & Pons, 2007). Segundo alguns autores, há um aumento de 25 a 30% deste recetor nas neoplasias mamárias. Este facto verifica-se tanto a nível do cancro primário como em locais de metástase. (Slamon et al., 1989; Pietras et al., 1995).

Como tal, o trastuzumab é indicado para o tratamento de cancros com sobre expressão HER-2 como pode ser o caso do cancro de mama ou do adenocarcinoma gástrico ou gastroesofágico metastasizado (Genentech Inc, 1998). À semelhança de outros anticorpos o trastuzumab, assim que se liga ao seu recetor inicia uma resposta do tipo ADCC e inibe a proliferação celular. Tendo por isso uma ação extra e intracelular anti-HER-2 (Genentech Inc, 1998; Mir et al., 2007).

Os efeitos adversos mais frequentes são: febre, náuseas, vômitos, reações no local de injeção, diarreia, infeções, fadiga, dispneia, neutropenia, anemia e mialgias. Desaconselha-se o uso de antraciclina concomitante com este anticorpo ou até 7 meses após descontinuação por aumento do risco de disfunção cardíaca. É administrado, unicamente, por via IV em perfusão (Genentech Inc, 1998). A EMA ainda contraindica o trastuzumab em casos de dispneia severa devido à malignidade (Roche Farmacêutica Química, 2008).

A comunidade científica tem vindo a identificar vários tipos de resistências associadas ao trastuzumab que continuam a ser um grande obstáculo no tratamento de neoplasias HER-2 positivo. Alguns autores verificaram que nestas resistências o marcador CD44 encontrava-se em sobre expressão nas células tumorais. Embora não se conheça o mecanismo desta inibição, uma vez retirado o marcador a resposta do trastuzumab aumentou (Boulbes, Chauhan, Jin, Bartholomeusz, & Esteva, 2015).

Outros cientistas sublinham a importância do tecido adiposo para este tipo de tratamento. Os adipócitos inibem o efeito ADCC do anticorpo através da secreção de fatores solúveis e promovem a diminuição de interferão- γ pelas células NK. Referem

portanto que esta abordagem pode sensibilizar as células cancerígenas ao trastuzumab aumentando a eficácia do tratamento (Duong et al., 2015).

2.3.7 Ranibizumab (Lucentis®)

O ranibizumab foi aprovado pela FDA em 2006 e, à semelhança do bevacizumab, é considerado um inibidor do VEGF-A (Genentech Inc, 2006).

É indicado no tratamento da degeneração macular relativa à idade (AMD), do edema macular diabético (DME), AMD por oclusão da veia retiniana e retinopias diabéticas. A AMD é a principal causa de cegueira irreversível nos países desenvolvidos em doentes acima dos 50 anos. Com o avançar da idade, começam-se a criar depósitos celulares no epitélio da retina e na mácula denominados drusas, que se assemelham a pequenas lesões amarelas. Estas podem ser originadas pela acrescida segregação do VEGF que por sua vez, inicia uma intensa produção de vasos sanguíneos debaixo da retina provocando alterações da visão (Fine, Berger, Maguire, & Ho, 2000; de Jong, 2006; Jager, Mieler, & Miller, 2008). Como este anticorpo é indicado para patologias oculares, a sua injeção deve ser feita intraocularmente. Depois de administrado vai inibir a ligação daquele fator ao seu recetor, diminuindo a neovascularização e oclusão vascular que provocam as patologias acima referidas.

Os principais efeitos adversos são: hemorragias oculares, dor ocular, aumento da pressão intraocular, cataratas, entre outros. O uso de ranibizumab é contraindicado em doentes com infeções oculares ou perioculares. É contra indicado em doentes com suspeita de infeção ou infeção ocular/periocular ativa (Genentech Inc, 2006). A EMA ainda contraindica em doentes com inflamação periocular severa (Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, 2008).

Estudos indicam que, para o edema macular por oclusão da veia retiniana, este anticorpo, em mono, tem uma probabilidade de eficácia de 54%, superando qualquer outra terapêutica nesta patologia (Regnier, Larsen, Bezlyak, & Allen, 2015). Já no DME, esta terapêutica proporciona uma melhoria na acuidade visual com um *score* de 11.7 superado, unicamente, pelo aflibercept com um *score* de 13.3 (Wells et al., 2015). Por fim, um estudo comparou a ação do ranibizumab com o bevacizumab no uso contra a AMD, onde se estudou a correção da acuidade visual e a diminuição da grossura da retina. Os resultados mostram que na correção da acuidade visual, ambos são

equivalentes contudo o bevacizumab diminuiu menos a segunda premissa em estudo e apresenta um maior risco de efeitos adversos graves como hemorragias ou infecções oculares (Wang et al., 2015).

2.3.8 Palivizumab (Synagis®)

O palivizumab é considerado, segundo o seu produtor, um agente antivírus respiratório sincicial (anti-RSV) e foi, inicialmente, aprovado pela FDA em 1998 (MedImmune, 1998). Como o nome indica, o vírus afeta essencialmente o trato respiratório inferior provocando bronquiolite e pneumonia induzindo sincícios, ou seja, uma massa multinucleada de células que não se divide. São afetados sobretudo os recém-nascidos e as crianças de tenra idade (Ruuskanen & Ogra, 1993; Borchers, Chang, Gershwin, & Gershwin, 2013). As consequências a longo prazo incluem pieira, asma e função respiratória diminuída desde os 6 anos, daí haver uma preocupação crescente em descobrir uma terapêutica que previna o avançar da sintomatologia (Voraphani et al., 2014; Carbonell-Estrany et al., 2015).

O palivizumab liga-se especificamente à proteína de fusão RSV-F impedindo a entrada do vírus na célula e a ligação entre células afetadas (sincícios) (MedImmune, 1998; Dimitrov, 2004).

É por isso indicado na prevenção de doenças do trato respiratório inferior causadas por RSV, tratando-se de uma imunidade passiva. Está ainda, especialmente, aprovado o uso em prematuros abaixo das 35 semanas com displasia broncopulmonar (BPD) ou doença cardíaca congénita (CHD) (MedImmune, 1998; American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn, 2003). As reações adversas mais graves ao medicamento são a anafilaxia e outras reações agudas relacionada com hipersensibilidade (MedImmune, 1998).

A administração deve ser feita intramuscularmente, como é normal nas terapêuticas profiláticas, contudo, esta é uma via de administração contraindicada em crianças com doenças hemorrágicas congénitas ou adquiridas. Por isso, alguns cientistas, experimentaram administrar este fármaco subcutaneamente a uma rapariga prematura com doença de Von Willebrand tipo 2B. O fármaco apresentou boa

Palivizumab (Synagis®)

tolerabilidade por esta via originando, apenas, reações no local da injeção (Allegaert, Rayyan, Cossey, & Geet, 2015).

2.4 Anticorpos Humanos

2.4.1 Adalimumab (Humira®)

A molécula foi, inicialmente, introduzida no mercado em 2002 sendo considerada um anti-TNF α (AbbVie Inc, 2002). Como tal, apresenta o mesmo mecanismo de ação que o seu homólogo Infliximab, explicado na secção acima (2.2.2).

É então indicado na: RA, artrite juvenil idiopática (JIA), artrite psoriática, colite ulcerosa, espondilite anquilosante e na doença de Crohn (e a sua forma pediátrica).

À semelhança do Infliximab, o adalimumab pode provocar: tuberculose, infeções fúngicas invasivas, linfoma hepatoesplénico das células T (HSTCL), cancro de pele, reativação do HBV, hepatotoxicidade, reações hematológicas, hipersensibilidade e reações neurológicas. Apresenta a vantagem de ser menos invasiva visto que é feita subcutâneamente. A EMA ainda contraindica este fármaco quando o paciente apresenta infeções severas, na tuberculose ativa e na falha cardíaca moderada a severa (AbbVie Inc, 2009)

O uso concomitante do adalimumab com outros anticorpos, como o abatacept, e com o anakinra (antagonista IL1) deve ser feito com precaução devido ao excesso de imunossupressão aumentando o risco de infeções (AbbVie Inc, 2002).

Alguns trabalhos têm vindo a comparar estes dois agentes anti-TNF α com o objetivo de perceber qual o mais eficaz no tratamento da colite ulcerativa (Stidham et al., 2014; Thorlund, Druyts, Mills, Fedorak, & Marshall, 2014).

Stidham et al (2014) chegaram à conclusão de que não havia qualquer diferença, entre ambos, quanto à remissão da colite ulcerosa e que por isso, na prescrição destes anticorpos deve-se ter em conta outros fatores como: preço, segurança ou a via de administração.

Já Thorlund et al (2014) afirmam que, até às 8 semanas de tratamento o Infliximab apresenta uma eficácia superior ao adalimumab. Contudo, chegando às 52 semanas de tratamento esta eficácia torna-se igual entre ambos.

Este fármaco foi, recentemente, utilizado para o tratamento de Acne conglobata, ou seja, uma forma da patologia resistente a anti-acneicos. Foi usado num homem de 26 anos numa dose de 40mg por semana com “melhoria clínica significativa” (Yiu, Madan, & Griffiths, 2015).

Estes agentes anti-TNF α podem ainda ser usados, *off label*, para patologias autoimunes como: a doença de Behçet, sarcoidose e na uveíte refratária não infecciosa (Sánchez-Cano, Callejas-Rubio, Ruiz-Villaverde, Ríos-Fernández, & Ortego-Centeno, 2013; Borrás-Blasco et al., 2015). Nesta última patologia o anticorpo induz a remissão clínica sem efeitos adversos de maior, contudo são necessários ensaios clínicos para averiguar a manutenção da eficácia, segurança e efeitos adversos a longo prazo (Borrás-Blasco et al., 2015).

2.4.2 Golimumab (Simponi®)

A FDA autorizou a sua comercialização a 2009 e é caracterizado por ser um agente anti-TNF α , bloqueando qualquer atividade biológica deste fator.

É, por isso, indicado na: RA, artrite psoriática, colite ulcerosa e para a espondilite anquilosante. Os efeitos adversos e as interações medicamentosas estão descritos na secção 2.3.1. A sua administração, tal como o adalimumab, é feita pela via SC (Janssen Biotech, 2009a). Já as contraindicações são as mesmas que o adalimumab, sendo que só a EMA as refere (Merck Sharp & Dohme, 2009).

Este anticorpo tem sido utilizado como alternativa terapêutica para a uveíte relacionada com a JIA que responde mal a imunossuppressores (William, Faez, Papaliodis, & Lobo, 2012). Estes autores descrevem vários casos clínicos em que o uso de Infliximab ou adalimumab estava limitado pelos efeitos adversos graves que foram ocorrendo. Um dos casos fez uma dosagem de 50 mg semanais por via subcutânea durante 18 meses culminando na diminuição, para menos de metade, dos indicadores inflamatórios (William et al., 2012).

Noutras variantes da doença – uveíte recalcitrante e uveíte associada à doença de Behçet – provou-se que o golimumab pode ser uma alternativa viável quando há intolerabilidade a outros biológicos. Isto foi mostrado num estudo onde 7 dos 14

doentes, com a primeira patologia, tratados com este anticorpo apresentaram uma melhoria na acuidade visual (Miserocchi, Modorati, Pontikaki, Meroni, & Gerloni, 2015). Na segunda patologia continua-se a verificar que o fármaco é uma alternativa viável melhorando significativamente a acuidade visual (MD et al., 2015).

Por último, este anticorpo foi utilizado como terapêutica de uma doença autoimune do ouvido interno, sendo administrada pela via intratimpânica. Neste estudo, a audição ficou estabilizada em 3 dos 7 doentes pré tratados com prednisolona, verificando-se que o golimumab é uma terapêutica promissora nesta área (Derebery, Fisher, Voelker, & Calzada, 2014).

2.4.3 Ustekinumab (Stelara®)

Inicialmente aprovado pela FDA em 2009, o ustekinumab é considerado um antagonista das IL 12 e 23 e por isso considerado duplamente específico (anticorpo monoclonal capaz de se ligar a dois antígenos diferentes) (Janssen Biotech, 2009b). Estas duas moléculas partilham entre si a subunidade p40 que é o alvo específico deste anticorpo (Langrish et al., 2005). A IL-12 desempenha um papel vital no desenvolvimento das células T *helper*, importantes para defesa do organismo e supressão tumoral. Por outro lado, a IL-23, é usada pelas células T CD4+ patogénicas com o intuito de se ativarem e proliferarem. A estimulação desta última molécula leva a um aumento da IL-17, IL-17F, IL-6 e TNF levando a inflamação de órgãos específicos e autoimunidade do sistema nervoso central (Hsieh et al., 1993; Langrish et al., 2005; Chen et al., 2006)

É indicada para a psoríase em placa e artrite psoriática e é administrada pela via SC. Os efeitos adversos mais preponderantes são: infeções, reativação de tuberculose e Síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível. Não estão descritas interações medicamentosas (Janssen Biotech, 2009b). A EMA contraindica este fármaco no caso de infeções ativas (por exemplo tuberculose) (Janssen-Cilag Farmacêutica, 2009).

O anticorpo está, nos dias de hoje, a ser testado em ensaios clínicos para o tratamento da doença de Crohn. Entretanto, vários cientistas estudaram a eficácia deste fármaco chegando a conclusão que, até à sexta semana de tratamento, 85% dos doentes falharam a remissão clínica, em comparação com 89% dos doentes medicados com o

placebo. Quanto ao melhoramento clínico 55% dos doentes falharam em comparação com 72% dos doentes com placebo (Khanna, Preiss, MacDonald, & Timmer, 2015). Noutro estudo acerca da mesma temática chegou-se à conclusão que o ustekinumab produzia resposta clínica em 73.7% dos doentes medicados, destes, 80% manteve a resposta até aos 6 meses de tratamento e destes últimos 89.9% manteve a resposta clínica até aos 12 meses (Kopylov et al., 2014).

Estudos recentes de *proof-of-concept* exploram, também, o uso deste anticorpo para a espondiloartrite axial. Os autores afirmam, ainda, que este agente pode ser o primeiro que não tenha como alvo direto o TNF intervindo, por sua vez, em pequenas moléculas inflamatórias ou sinais intracelulares (Van den Bosch & Deodhar, 2014).

Tabela 1. Lista dos anticorpos monoclonais mais vendidos em 2013 (Adaptado de Buss et al., 2012; La Merie Publishing, 2014)

Denominação comum internacional	Nome Comercial	Tipo	Alvo terapêutico	Indicações terapêuticas	Ano de aprovação
Adalimumab	Humira®	Humano	TNF	Dnç. Crohn, colite ulcerosa, RA, espondilite anquilosante e artrite psoriática	2002
Bevacizumab	Avastin®	Humanizado	VEGF	Cancro colorectal, pulmão, cervical, rim, ovário e glioblastoma	2004
Cetuximab	Erbitux®	Quimérico	EGFR	Cancro colorectal, da cabeça e do pescoço	1998
Eculizumab	Soliris®	Humanizado	Fator 5 do complemento	PNH, aHUS	2007
Golimumab	Simponi®	Humano	TNF	RA, espondilite anquilosante, colite ulcerosa e artrite psoriática	2009
Infliximab	Remicade®	Quimérico	TNF	Dnç. Crohn, colite ulcerosa, RA, espondilite anquilosante, artrite psoriática e psoríase em placas	1998
Muromunab	Ortho Clone OKT3®	Murino	CD3	Rejeição de transplantes	1992
Natalizumab	Tysabri®	Humanizado	Integrina $\alpha4\beta1$ e $\alpha4\beta7$	MS e Dnç. Crohn	2004
Omalizumab	Xolair®	Humanizado	IgE	Asma e CIU	2003

Palivizumab	Synagis®	Humanizado	Proteína RSV F	Prevenção de infecções respiratórias pelo RSV em neonatos	1998
Ranibizumab	Lucentis®	Humanizado	VEGF	Degenerações maculares	2006
Rituximab	Rituxan®/Mab Thera®	Quimérico	CD20	NHL, CLL, RA, GPA E MPA	1997
Tocilizumab	Actembra®/Roactembra®	Humanizado	IL-6	RA, PJIA e SJIA	2010
Trastuzumab	Herceptin®	Humanizado	HER-2	Neoplasias HER-2 positivo	1998
Ustekimumab	Stelara®	Humano	IL 12 e 23	Psoríase em placa e artrite psoriática	2009

2.6 Futuro

Novas moléculas invadem, constantemente, os mercados possibilitando outras opções terapêuticas focadas, cada vez mais, na eficácia e na segurança. Deve-se, por isso, ter atenção para estas alterações de forma a tratar, com sucesso, o maior número de doentes possível. Servindo, então esta secção da monografia para informar os profissionais de saúde destas novas entradas no mercado.

Segundo a Antibody Society, desde do ano passado já foram aprovados, tanto pela FDA como pela EMA, 10 anticorpos monoclonais com as mais variadas indicações.

O obinutuzumab (Gazyva®/Gazyvaro®) é um anticorpo humanizado aprovado pela FDA a 2013 e pela EMA em 2014. É um anti-CD20 que é expressado pelos linfócitos B malignos ou não. Em conjunto com o clorambucil, é utilizado para o tratamento da CLL em doente *naive*. Os efeitos adversos mais frequentes são: reação no local de injeção, trombocitoénia, neutropenia, anemia, tosse, diarreia, náusea e febre. Pode ainda reativar o HBV e provocar PML (Genentech Inc, 2013; Roche Farmacêutica Química, 2014). Foi mostrado, na fase III de um ensaio clínico, que o obinutuzumab+clorambucil obteve maior remissão tumoral do que a terapêutica com rituximab+clorambucil (78% contra 65%, respetivamente) (Illidge et al., 2015).

O siltuximab (Sylvant®) é um anticorpo quimérico com aprovação da FDA e da EMA em 2014 sendo um antagonista da IL-6. É indicado no tratamento da doença de Castleman em doentes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) negativo e com o vírus do herpes humano 8 (HHV-8) negativo (Janssen Biotech, 2014; Janssen-Cilag Farmacêutica, 2003). Doença que é caracterizada por uma hiperplasia das células do sistema linfático, podendo ser localizada ou sistémica (McCarty, Vukelja, Banks, & Weiss, 1995). Os efeitos adversos mais frequentes incluem: prurido, aumento de peso, *rash*, hiperuricemia e infeção do trato respiratório superior (Janssen Biotech, 2014; Janssen-Cilag Farmacêutica, 2003).

O vedolimumab (Entyvio®) caracteriza-se por ser do tipo humanizado com aprovação em 2014 em ambos os continentes. Liga-se às integrinas $\alpha 4\beta 7$ impedindo a sua função nos linfócitos T *helper*, a nível do intestino, sendo por isso indicado no tratamento da Doença de Crohn e na colite ulcerativa. Os principais efeitos adversos

são: nasofaringite, tosse, cefaleias, febre, infecção do trato respiratório superior, artralgia, náuseas, bronquite, fadiga, dor de costas, prurido, *rash* e dor na orofaringe. A administração deste fármaco é desaconselhada a doentes com infeções ativas ou com PML (Takeda Pharmaceuticals America, 2014; Takeda Farmacêuticos, 2014). A EMA chega mesmo a contraindicar a molécula em caso de infeção ativa (Takeda Farmacêuticos, 2014). Este novo anticorpo supera o natalizumab, essencialmente, pelo seu perfil de segurança que, por ser mais específico para as integrinas intestinais diminui a possibilidade do paciente contrair PML (Poulakos, Machin, Pauly, & Grace, 2015; Gisbert & Domènech, 2015).

O ramucirumab (Cyramza®) foi aprovado pelas duas entidades em 2014, sendo do tipo humano. O alvo terapêutico é o recetor do VEGF-2 e, por isso, indicado no tratamento de neoplasias como o adenocarcinoma gástrico ou gastroesofágico, o cancro das células não pequenas do pulmão metastático ou ainda o cancro colorectal metastático. Em monoterapêutica pode provocar hipertensão e diarreia, em combinação com o paclitaxel é frequente o paciente sentir fadiga, neutropenia e epistáxis, em combinação com o docetaxel pode provocar todos os anteriores e estomatite. Se for incluído no protocolo FOLFIRI pode provocar diarreia, neutropenia, diminuição do apetite, epistáxis e estomatite (Eli Lilly and Company, 2014; Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, 2014). Este anticorpo, segundo especialistas, apresenta um bom perfil de segurança com menos efeitos adversos que os anti-VEGF sendo bem tolerado nos protocolos anti neoplásicos (Calveti et al., 2015; Yoshino et al., 2015)

O pembrolizumab (Keytruda®) foi aprovado pela FDA em 2014 e na europa este pedido ainda está pendente. Segundo a EMA, a entidade apenas emitiu o seu parecer positivo autorizando o *marketing* do medicamento (European Medicines Agency (EMA), 2015a). É um Mab humanizado com elevada afinidade para os ligandos do recetor de morte programada 1 (PD-1) situado nos linfócitos T impedindo a sua proliferação e produção de citoquinas. Está indicado no tratamento do melanoma metastático que não responde à terapêutica com ipilimumab. Pode provocar fadiga, diarreia, náuseas, prurido, *rash*, perda de apetite, obstipação, artralgia e diarreia (Merck Sharp & Dohme, 2014). Num estudo com 1475 doentes com neoplasias do pulmão, genitourinárias e melanomas, este fármaco promoveu uma resposta terapêutica em 19.5% dos doentes com neoplasias PD-1 positiva. Segundo o mesmo autor, este tipo de

fármacos têm, ainda, evidência terapêutica no cancro das células não pequenas do pulmão sendo, esta, uma utilização *off-label* (Carbognin et al., 2015).

O blinatumomab (Blinicyto®) é um anticorpo do tipo murino que foi aprovado pela FDA em 2014. Na europa o anticorpo mantém-se em revisão e a EMA conferiu-lhe a designação de medicamento órfão (European Medicines Agency (EMA), 2014). É duplamente específico podendo ligar-se tanto ao recetor CD19 presente nos linfócitos B benignos e malignos tanto ao recetor CD3 presente nos linfócitos. Este anticorpo faz a ponte entre as células T e o tumor promovendo a adesão celular e a síntese e libertação de citocinas inflamatórias (ação CD3) resultando na lise das células CD19 positivas. É indicado no tratamento da leucemia linfoblástica aguda refratária ou se o doente não possui o cromossoma de Philadelphia. Pode originar febre, cefaleias, edema periférico, neutropenia febril, náuseas, hipocaliémia, tremores, *rash* e obstipação (Amgen Inc, 2014).

O nivolumab (Opdivo®) é um anticorpo de origem humana aprovado, pela FDA em 2014. Na europa a EMA, à semelhança do pembrolizumab, autorizou o *marketing* deste medicamento (European Medicines Agency (EMA), 2015b). Este fármaco é muito semelhante ao pembrolizumab partilhando o mesmo mecanismo de ação. É indicado no tratamento do melanoma metastático que não responde à terapêutica com ipilimumab e no cancro das células não pequenas do pulmão metastático concomitantemente ou após a quimioterapia com platina. Na primeira indicação o efeito adverso principal é o *rash* já na segunda é frequente que aconteça fadiga, dispneia, dor musco-esquelética, diminuição de apetite, tosse, náusea e obstipação (Bristol-Myers Squibb, 2014). O estudo supramencionado no parágrafo do pembrolizumab abordou, também, o efeito terapêutico do nivolumab. Este último anticorpo evidenciou resposta terapêutica em 16.4% dos doentes com neoplasias PD-1 positivas (Carbognin et al., 2015).

O secukinumab (Cosentyx®) é um anticorpo de origem humana, aprovado por ambas as entidades em 2015. É um antagonista da IL-17a, molécula presente nas respostas imune e inflamatória. Está indicado no tratamento de psoríase em placa moderada a severa e pode provocar nasofaringite, diarreia e infeção do trato respiratório superior. Este fármaco pode ser administrado pela via SC ou pela via IV (Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2015; Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, 2015).

A EMA contraindica este fármaco em infecções ativas de importância clínica (Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, 2015). Pensa-se que, a IL-17a possa provocar fibrose intestinal na Doença de Crohn o que pode sugerir que este fármaco possa ter uma indicação *off-label* nesta área (Biancheri et al., 2013). Contudo cientistas chegaram à conclusão que este tipo de terapêutica chega a piorar a doença (Kaser, 2014). Outro estudo concluiu que o secukimumab é superior ao ustekimumab quer em eficácia quer em segurança numa terapêutica até 16 semanas. Os *scores* foram de 44.3% e 28.4%, respetivamente (Thaçi et al., 2015).

O dinutuximab (Unituxin®) é um anticorpo quimérico indicado em doentes, da pediatria, com alto risco de neuroblastoma e foi aprovado em 2015, pela FDA. A sua situação na União Europeia é semelhante à do pembrolizumab e à do nivolumab (European Medicines Agency (EMA), 2015c). O fármaco liga-se ao glicolípido GD2, expressa em células de neuroblastomas em tecidos de origem neuroectodérmica induzindo a sua lise por ADCC ou por ACC. Pode provocar dor, febre, trombocitopenia, linfocitopenia, reações no local de injeção, hipotensão, anemia, vômitos, urticária, diarreia, hipoalbuminémia, deficiência iónica, alteração das enzimas hepáticas e síndrome da permeabilidade capilar (United Therapeutics Corp., 2015).

O evolucumab (Repatha®) é um anticorpo humano indicado para baixar níveis de colesterol (Lipoproteínas de Baixa Densidade - LDL) para doentes que não respondam ou que seja contraindicada a toma de estatinas. Por enquanto, apenas o Comité de Produtos Medicinais para uso Humano (CHMP) recomendou a sua aprovação por parte da EMA (O’Riordan, 2015). Atua como um inibidor da enzima PCSK9, diminuindo a destruição dos recetores de LDL no fígado prevenindo o seu aumento sérico (Horton, Cohen, & Hobbs, 2007).

O mercado dos anticorpos monoclonais apresenta-se, de ano para ano, cada vez mais “dinâmico”. No ano de 2015 e de 2016 várias moléculas poderão ser aprovadas, apresentando melhores soluções terapêuticas tanto para os profissionais de saúde como para os doentes. Dos Mabs em ensaios de fase III, vários poderão garantir uma autorização de *marketing* como é o caso do alirocumab, reslizumab, ixekizumab, orelizumab ou oblitoxaximab. Reichert ainda chama à atenção dos anticorpos em ensaios de fase III prestes a serem terminados que incluem 13 Mabs com indicações não neoplásicas como: brodalumab, bigabrumab, bococizumab, gevokizumab, MABp1,

dupilumab, sirukumab, sarilumab, tildrakizumab, guselkumab, epratuzumab, romosozumab e a combinação de actoxumab + bezlotoxumab; e 2 para o tratamento de neoplasias como racotumomab e o clivatuzumab tetraxetano (Reichert, 2015).

Tabela 2. Lista dos Anticorpos Monoclonais aprovados ou pendentes desde 2014 (The Antibody Society, 2015).

Denominação comum internacional	Nome Comercial	Tipo	Alvo terapêutico	Indicações terapêuticas	Ano de aprovação
Blinatumomab	Blinicyto®	Murino	CD19 e CD3	Leucemia Linfoblástica Aguda	2014 (US); Pendente (EU)
Dinutuximab	Unituxin®	Quimérico	GD2	Neuroblastoma pediátrico	2015 (US) Pendente (EU)
Evolucumab	Repatha®	Humano	PCSK9	Colesterol (LDL) elevado	Pendente (EU)
Nivolumab	Opdivo®	Humano	PD-1	Melanoma metastático que não responde a ipilimumab e cancro das células não pequenas do pulmão metastático	2014 (US); Pendente (EU)
Obinutuzumab	Gazyva®	Humanizado	CD20	CLL	2014 (EU); 2013 (US)
Pembrolizumab	Keytruda®	Humanizado	PD-1	Melanoma metastático que não responde a ipilimumab	2014 (US); Pendente (EU)
Ramucirumab	Cyramza®	Humano	VEGFR-2	Adenocarcinoma gástrico ou gastroesofágico, cancro colorectal metastático e cancro das células não pequenas do pulmão metastático	2014 (US e EU)
Secukinumab	Cosentyx®	Humano	IL-17a	Psoríase em placas moderada a severa	2015 (EU e US)

Siltuximab	Sylvant®	Quimérico	IL-6	Doença de Castleman (HIV e HHV-8 negativo)	2014 (US e EU)
Vedolizumab	Entyvio®	Humanizado	Integrina $\alpha4\beta7$	Colite ulcerativa e Doença de Crohn	2014 (US e EU)

Capítulo III

3.1. Conclusão

Desde do aparecimento das moléculas biológicas a procura, pelas indústrias farmacêuticas, de novas opções terapêuticas tem sido constante. Os anticorpos monoclonais para uso terapêutico surgem como uma grande oportunidade mas também como um grande risco económico-financeiro.

Como se pôde verificar ao longo da monografia, o tipo de patologia primordial centra-se nas neoplasias tentando-se aumentar por um lado o tempo de vida dos doentes e por outro a qualidade de vida dos mesmos.

Nos últimos anos, e com o intuito de ultrapassar as resistências aos tratamentos de primeira linha, tem se vindo a apostar em novos alvos terapêuticos. Exemplo disto é o ramucirumab que, em vez de se ligar ao fator de crescimento vascular endotelial, como o bevacizumab, liga-se diretamente ao recetor potenciando a sua ação e diminuindo efeitos adversos.

O mercado dos anticorpos monoclonais para uso terapêutico têm vindo a ganhar quota de mercado no sector da saúde e, prevê-se que este aumento se mantenha. Deve-se este facto à indústria farmacêutica que continua a investir nas mais variadas áreas da saúde. Exemplo disto são os dois anticorpos monoclonais indicados para o colesterol LDL elevado que vão ser aprovados durante o ano corrente e o de 2016.

Estas novas opções terapêuticas visam revolucionar o mundo da medicina nas mais variadas especialidades focando-se em retirar o “in” de incurável. Apesar de serem extremamente caros proporcionam não só um acréscimo à qualidade de vida dos doentes bem como uma diminuição nos custos de internamento em doenças como o cancro, doença de Crohn ou artrite reumatoide.

3.2. Bibliografia

- AbbVie Inc. (2002). Prescribing Information for Humira® (Adalimumab). USA.
- AbbVie Inc. (2009). Annex 1 - Summary of Product Characteristics of Humira® (Adalimumab).
- Alexion. (2007). Prescribing Information for Soliris® (Eculizumab). USA.
- Alexion Pharma. (2007). Annex 1 - Summary of Product Characteristics of Soliris® (Eculizumab).
- Alfawaz, A., Alrashidi, S., Kalantan, H., Al-Mezaine, H., & Abu, A. M. (2014). Cataract surgery under systemic infliximab therapy in patients with refractory uveitis associated with Behcet disease. *Annals of Saudi Medicine*, 34(4), 328–33.
- Allegaert, K., Rayyan, M., Cossey, V., & Geet, C. Van. (2015, January 27). Subcutaneous palivizumab (Synagis®) administration in an infant with congenital type 2B von Willebrand disease. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*.
- Al-Rubeai, M. (2014). *Animal Cell Culture* (Vol. 28). Springer.
- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. (2003). Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*, 112(6 Pt 1), 1442–1446.
- Amgen Inc. (2014). Prescribing Information for Blincyto® (Blinatumomab). USA.
- Avila, A., Vizcaino, B., Molina, P., Gavela, E., Perez-Ebri, M., & Pallardo, L. (2015). Remission of aHUS neurological damage with eculizumab. *Clinical Kidney Journal*, 8(2), 232–236.
- Bajric, J., & Bakri, S. J. (2015). Outcomes of Patients Initially Treated with Intravitreal Bevacizumab for Central Retinal Vein Occlusion: Long-Term Follow-Up. *Seminars in Ophthalmology*, 1–6.
- Barquet, L. A. (2015). Role of VEGF in diseases of the retina. *Archivos de La Sociedad Espanola de Oftalmologia*, 90 Suppl 1, 3–5.
- Baughman, R. P. (2007, August 15). Infliximab therapy in pulmonary sarcoidosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society.
- Biancheri, P., Pender, S. L., Ammoscato, F., Giuffrida, P., Sampietro, G., Ardizzone, S., ... Di Sabatino, A. (2013). The role of interleukin 17 in Crohn's disease-associated intestinal fibrosis. *Fibrogenesis & Tissue Repair*, 6(1), 13.

- Biogen Idec Inc. (2004). Prescribing Information for Tysabri® (Natalizumab). USA.
- Biogen Idec Portugal Sociedade Farmacêutica. (2009). Annex 1 - Summary of Product Characteristics of Tysabri® (Natalizumab).
- Blank, U., Ra, C., Miller, L., White, K., Metzger, H., & Kinet, J. P. (1989). Complete structure and expression in transfected cells of high affinity IgE receptor. *Nature*, 337(6203), 187–9.
- Borchers, A. T., Chang, C., Gershwin, M. E., & Gershwin, L. J. (2013). Respiratory syncytial virus--a comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 45(3), 331–79.
- Borget, I., & Grivel, T. (2010). Biosimilars and medico-economic aspects. *Bulletin du cancer*, 97(5), 589–95.
- Borrás-Blasco, J., Casterá, D.-E., Cortes, X., Abad, F. J., Rosique-Robles, J. D., & Mallench, L. G. (2015). Effectiveness of infliximab, adalimumab and golimumab for non-infectious refractory uveitis in adults. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 53(5), 377–90.
- Boulbes, D. R., Chauhan, G. B., Jin, Q., Bartholomeusz, C., & Esteva, F. J. (2015). CD44 expression contributes to trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancer cells. *Breast Cancer Research and Treatment*, 151(3), 501–13.
- Boundless. (2015). Antibody Structure.
- Bristol-Myers Squibb. (1998). Prescribing Information for Erbitux® (Cetuximab). USA.
- Bristol-Myers Squibb. (2014). Prescribing Information for Opdivo® (Nivolumab). USA.
- Buss, N. a P. S., Henderson, S. J., McFarlane, M., Shenton, J. M., & De Haan, L. (2012). Monoclonal antibody therapeutics: History and future. *Current Opinion in Pharmacology*, 12(5), 615–622.
- Calvetti, L., Pilotto, S., Carbognin, L., Ferrara, R., Caccese, M., Tortora, G., & Bria, E. (2015). The coming of ramucirumab in the landscape of anti-angiogenic drugs: potential clinical and translational perspectives. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 1–12.
- Carbognin, L., Pilotto, S., Milella, M., Vaccaro, V., Brunelli, M., Calì, A., ... Tortora, G. (2015). Differential Activity of Nivolumab, Pembrolizumab and MPDL3280A according to the Tumor Expression of Programmed Death-Ligand-1 (PD-L1): Sensitivity Analysis of Trials in Melanoma, Lung and Genitourinary Cancers. *PloS One*, 10(6), e0130142.
- Carbonell-Estrany, X., Pérez-Yarza, E. G., García, L. S., Guzmán Cabañas, J. M., Bòria, E. V., & Atienza, B. B. (2015). Long-Term Burden and Respiratory Effects

- of Respiratory Syncytial Virus Hospitalization in Preterm Infants-The SPRING Study. *PloS One*, 10(5), e0125422.
- Casadevall, A., & Scharff, M. D. (1995). Return to the past: the case for antibody-based therapies in infectious diseases. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 21(1), 150–61.
- Caso, F., Iaccarino, L., Bettio, S., Ometto, F., Costa, L., Punzi, L., & Doria, A. (2013). Refractory pemphigus foliaceus and Behçet's disease successfully treated with tocilizumab. *Immunologic Research*, 56(2-3), 390–7.
- Chen, Y., Langrish, C. L., McKenzie, B., Joyce-Shaikh, B., Stumhofer, J. S., McClanahan, T., ... Cua, D. J. (2006). Anti-IL-23 therapy inhibits multiple inflammatory pathways and ameliorates autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(5), 1317–26.
- Cheng, H.-F., Feng, Y., Jiang, D.-M., Tao, K.-Y., & Kong, M.-J. (2015). Protective function of tocilizumab in human cardiac myocytes ischemia reperfusion injury. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 8(1), 48–52.
- Cohenuram, M., & Saif, M. W. (2007). Panitumumab the first fully human monoclonal antibody: from the bench to the clinic. *Anti-Cancer Drugs*, 18(1), 7–15.
- Cure, E., Kirbas, A., Tumkaya, L., Cure, M. C., Kalkan, Y., Yilmaz, A., & Yuce, S. (2015). Protective effect of infliximab on methotrexate-induced liver injury in rats: Unexpected drug interaction. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 11(1), 164–9.
- Dalle, S., & Dumontet, C. (2007). [Rituximab: mechanism of action and resistance]. *Bulletin Du Cancer*, 94(2), 198–202.
- De Jong, P. T. V. M. (2006). Age-related macular degeneration. *The New England Journal of Medicine*, 355(14), 1474–1485.
- Derebery, M. J., Fisher, L. M., Voelker, C. C. J., & Calzada, A. (2014). An open label study to evaluate the safety and efficacy of intratympanic golimumab therapy in patients with autoimmune inner ear disease. *Otology & Neurotology : Official Publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 35(9), 1515–21.
- Dimitrov, D. S. (2004). Virus entry: molecular mechanisms and biomedical applications. *Nature Reviews. Microbiology*, 2(2), 109–22.
<http://doi.org/10.1038/nrmicro817>
- Dubois, E. A., & Cohen, A. F. (2009). Eculizumab. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 68(3), 318–9.
- Ducancel, F., & Muller, B. H. (2012). Molecular engineering of antibodies for therapeutic and diagnostic purposes. *mAbs*, 4(4), 445–57.

- Duong, M. N., Cleret, A., Matera, E.-L., Chettab, K., Mathé, D., Valsesia-Wittmann, S., ... Dumontet, C. (2015). Adipose cells promote resistance of breast cancer cells to trastuzumab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Breast Cancer Research : BCR*, 17(1), 57.
- Ehlers, S. (2003). Role of tumour necrosis factor (TNF) in host defence against tuberculosis: implications for immunotherapies targeting TNF. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 62 Suppl 2, ii37–42.
- Eli Lilly and Company. (2014). Prescribing Information for Cyramza® (Ramucirumab). USA.
- Engelhardt, B., & Kappos, L. (2008). Natalizumab: targeting alpha4-integrins in multiple sclerosis. *Neuro-Degenerative Diseases*, 5(1), 16–22.
- European Medicines Agency (EMA). (2014). *Public summary of opinion on orphan designation: Blinatumomab for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia*. Retrieved from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005882.pdf
- European Medicines Agency (EMA). (2015a). *Keytruda (pembrolizumab)*. Retrieved from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003820/WC500187081.pdf
- European Medicines Agency (EMA). (2015b). *Opdivo: nivolumab*. Retrieved from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003985/WC500186144.pdf
- European Medicines Agency (EMA). (2015c). Unituxin: dinutuximab. Retrieved July 29, 2015, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002800/WC500187125.pdf
- Fallgreen-Gebauer, E., Gebauer, W., Bastian, A., Kratzin, H. D., Eifert, H., Zimmermann, B., ... Hilschmann, N. (1993). The Covalent Linkage of Secretory Component to IgA. Structure of sIgA. *Biological Chemistry Hoppe-Seyler*, 374(7-12), 1023–1028.
- Fine, S. L., Berger, J. W., Maguire, M. G., & Ho, A. C. (2000). Age-related macular degeneration. *The New England Journal of Medicine*, 342(7), 483–492.
- Francés, L., Leiva-Salinas, M., & Silvestre, J. F. (2014). Omalizumab in the treatment of chronic urticaria. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 105(1), 45–52.
- Gao, J., Zhu, Y., Nilsson, M., & Sundfeldt, K. (2014). TGF- β isoforms induce EMT independent migration of ovarian cancer cells. *Cancer Cell International*, 14(1), 72.

- Geisberger, R., Lamers, M., & Achatz, G. (2006). The riddle of the dual expression of IgM and IgD. *Immunology*, *118*(4), 429–37.
- Genentech Inc. (1997). Prescribing Information for Rituxan® (Rituximab). USA.
- Genentech Inc. (1998). Prescribing Information for Herceptin® (Trastuzumab). USA.
- Genentech Inc. (2003). Prescribing Information for Xolair® (Omalizumab). USA.
- Genentech Inc. (2004). Prescribing Information for Avastin® (Bevacizumab). USA.
- Genentech Inc. (2006). Prescribing Information for Lucentis® (Ranibizumab). USA.
- Genentech Inc. (2010). Prescribing Information for Actemra® (Tocilizumab). USA.
- Genentech Inc. (2013). Prescribing Information for Gazyva® (Obinutuzumab). USA.
- Ghielmini, M., Schmitz, S.-F. H., Cogliatti, S. B., Pichert, G., Hummerjohann, J., Waltzer, U., ... Cerny, T. (2004). Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*, *103*(12), 4416–23.
- Ghosh, S., Goldin, E., Gordon, F. H., Malchow, H. A., Rask-Madsen, J., Rutgeerts, P., ... Donoghue, S. (2003). *Natalizumab for active Crohn's disease. The New England journal of medicine* (Vol. 348).
- Gisbert, J. P., & Domènech, E. (2015). Vedolizumab in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterología Y Hepatología*, *38*(5), 338–48.
- Gordon, F. H., Lai, C. W. Y., Hamilton, M. I., Allison, M. C., Srivastava, E. D., Fouweather, M. G., ... Pounder, R. E. (2001). A randomized placebo-controlled trial of a humanized monoclonal antibody to $\alpha 4$ integrin in active crohn's disease. *Gastroenterology*, *121*(2), 268–274.
- Goswami, S., Wang, W., Arakawa, T., & Ohtake, S. (2013). Developments and Challenges for mAb-Based Therapeutics. *Antibodies*, *2*, 452–500.
- Groleau, P. F., Grossberg, A. L., & Gaspari, A. A. (2015). Hidradenitis suppurativa and concomitant pyoderma gangrenosum treated With infliximab. *Cutis*, *95*(6), 337–42.
- He, D., Guo, R., Zhang, F., Zhang, C., Dong, S., & Zhou, H. (2013). Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *12*, CD009130.
- Holgate, S. T., Djukanović, R., Casale, T., & Bousquet, J. (2005). Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clinical and Experimental Allergy : Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, *35*(4), 408–16.

- Hooks, M. A., Wade, C. S., & Millikan, W. J. (1991). Muromonab CD-3: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use in transplantation. *Pharmacotherapy*, *11*(1), 26–37.
- Horton, J. D., Cohen, J. C., & Hobbs, H. H. (2007). Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends in Biochemical Sciences*, *32*(2), 71–7.
- Hsieh, C., Macatonia, S., Tripp, C., Wolf, S., O'Garra, A., & Murphy, K. (1993). Development of TH1 CD4+ T cells through IL-12 produced by Listeria-induced macrophages. *Science*, *260*(5107), 547–549.
- Iaccarino, L., Bartoloni, E., Carli, L., Ceccarelli, F., Conti, F., De Vita, S., ... Doria, A. (2015). Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clinical and Experimental Rheumatology*.
- Illidge, T., Klein, C., Sehn, L. H., Davies, A., Salles, G., & Cartron, G. (2015). Obinutuzumab in hematologic malignancies: Lessons learned to date. *Cancer Treatment Reviews*.
- Imai, K., & Takaoka, A. (2006). Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nature Reviews. Cancer*, *6*(9), 714–27.
- Jager, R. D., Mieler, W. F., & Miller, J. W. (2008). Age-related macular degeneration. *The New England Journal of Medicine*, *358*(24), 2606–2617.
- Jakobovits, A. (1995). Production of fully human antibodies by transgenic mice. *Current Opinion in Biotechnology*, *6*(5), 561–6.
- Janssen Biotech, I. (1998). Prescribing Information for Remicade® (Infliximab). USA.
- Janssen Biotech, I. (2009a). Prescribing Information for Simponi® (Golimumab). USA.
- Janssen Biotech, I. (2009b). Prescribing Information for Stelara® (Ustekinumab). USA.
- Janssen Biotech, I. (2014). Prescribing Information for Sylvant® (Siltuximab). USA.
- Janssen-Cilag Farmacêutica. (2009). Annex 1 - Summary of Product Characteristics of Stelara® (Ustekinumab).
- Janssen-Cilag Farmacêutica. (2014). Annex I - Summary of Product Characteristics of Sylvant® (Siltuximab).
- Java, A., Edwards, A., Rossi, A., Pandey, R., Gaut, J., Delos Santos, R., ... Brennan, D. (2015). Cytomegalovirus-induced thrombotic microangiopathy after renal transplant successfully treated with eculizumab: Case report and review of the literature. *Transplant International*.
- Jonker-Exler, C. (2014). *Market entry of biosimilar monoclonal antibodies; current barriers, how they could be removed and what will be the economic and other impacts of their removal*. Imperial College London, London.

- Kaser, A. (2014). Not all monoclonals are created equal - lessons from failed drug trials in Crohn's disease. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 28(3), 437–49. <http://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.04.005>
- Katsoyannis, P. G., & Tometsko, A. (1966). Insulin synthesis by recombination of A and B chains: a highly efficient method. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 55(6), 1554–61. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=224358&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Kelley, B. (2009). Industrialization of mAb production technology: the bioprocessing industry at a crossroads. *mAbs*, 1(5), 443–52.
- Khanna, R., Preiss, J. C., MacDonald, J. K., & Timmer, A. (2015). Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5, CD007572.
- Kidwell, K. S., Kopp, W. E., Albano, E. A., & Brown, A. E. C. (2014). “Ghosts in my body”: Seizure-like presentation of hypocalcemic tetany secondary to hypomagnesemia in a patient receiving cetuximab therapy for metastatic medulloblastoma. *Journal of Pediatric Hematology/oncology*, 36(4), 305–7.
- Killian, D., Cockcroft, D. W., Hargreave, F. E., & Dolovich, J. (1976). Factors in allergen-induced asthma: relevance of the intensity of the airways allergic reaction and non-specific bronchial reactivity. *Clinical & Experimental Allergy*, 6(3), 219–225.
- Köhler, G., & Milstein, C. (1975). Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 256(5517), 495–497.
- Kopylov, U., Afif, W., Cohen, A., Bitton, A., Wild, G., Bessissow, T., ... Seidman, E. (2014). Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease--the McGill experience. *Journal of Crohn's & Colitis*, 8(11), 1516–22.
- La Merie Publishing. (2014). *2013 Sales of Recombinant Therapeutic Proteins & Antibodies*.
- Langrish, C. L., Chen, Y., Blumenschein, W. M., Mattson, J., Basham, B., Sedgwick, J. D., ... Cua, D. J. (2005). IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *The Journal of Experimental Medicine*, 201(2), 233–40.
- Lenz, H.-J. (2006). Anti-EGFR mechanism of action: antitumor effect and underlying cause of adverse events. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 20(5 Suppl 2), 5–13.
- Li, F., Vijayasankaran, N., Shen, A. Y., Kiss, R., & Amanullah, A. (2010). Cell culture processes for monoclonal antibody production. *mAbs*, 2(5), 466–79.
- Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos. (2014). Annex 1 - Summary of Product Characteristics of Cyramza® (Ramucirumab).

- Linardou, H., Dahabreh, I. J., Kanaloupiti, D., Siannis, F., Bafaloukos, D., Kosmidis, P., ... Murray, S. (2008). Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *The Lancet. Oncology*, 9(10), 962–72.
- Litman, G. (2012). *Immunoglobulins*. Springer Science & Business Media.
- Manso, L., Moreno, F., Márquez, R., Castelo, B., Arcediano, A., Arroyo, M., ... Zamora, P. (2015). Use of bevacizumab as a first-line treatment for metastatic breast cancer. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, 22(2), e51–60.
- Marco, H., Smith, R. M., Jones, R. B., Guerry, M.-J., Catapano, F., Burns, S., ... Jayne, D. R. W. (2014). The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 15, 178.
- McCafferty, J., Griffiths, A. D., Winter, G., & Chiswell, D. J. (1990). Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains. *Nature*, 348(6301), 552–4.
- McCarty, M. J., Vukelja, S. J., Banks, P. M., & Weiss, R. B. (1995). Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Cancer Treatment Reviews*, 21(4), 291–310.
- McCormack, P. L. (2013). Natalizumab: a review of its use in the management of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drugs*, 73(13), 1463–81.
- McGuill, M. W., & Rowan, A. N. (1989). Biological Effects of Blood Loss: Implications for Sampling Volumes and Techniques * Commentary: H. Richard Adams. *ILAR Journal*, 31(4), 5–20.
- MD, M. M., María Victoria Hernández MD, P., MD, V. L., Laura Pelegrín MD, P., Gerard Espinosa MD, P., Andrew D. Dick MD, Fm. S., & Alfredo Adán MD, P. (2015, May 16). Behçet Disease-associated Uveitis Successfully Treated with Golimumab. *Ocular Immunology and Inflammation*. Taylor & Francis.
- MedImmune, L. (1998). Prescribing Information for Synagis® (Palivizumab). USA.
- Mellstedt, H. (2010). The future of biosimilars.
- Merck Sharp & Dohme. (1999a). Annex I - Summary of Product Characteristics of Erbitux® (Cetuximab).
- Merck Sharp & Dohme. (1999b). *Annex I - Summary of Product Characteristics of Remicade® (Infliximab)*.
- Merck Sharp & Dohme. (2009). Annex 1 - Summary of Product Characteristics of Simponi® (Golimumab).

- Merck Sharp & Dohme. (2014). Prescribing Information for Keytruda® (Pembrolizumab). USA.
- Michael J. Comer, Michael J. Keams, Jiirgen Wahl, Michael Munster, Thomas Lorenz, B., & Szperalski, Stefan Koch, U. B. and H. B. (1990). Industrial production of monoclonal antibodies and therapeutic proteins by dialysis fermentation.
- Miletic, I. D., Schiffman, S. S., Miletic, V. D., & Sattely-Miller, E. A. (1996). Salivary IgA secretion rate in young and elderly persons. *Physiology & Behavior*, 60(1), 243–248.
- Miller, D. H., Khan, O. A., Sheremata, W. A., Blumhardt, L. D., Rice, G. P. A., Libonati, M. A., ... O'Connor, P. W. (2003). A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine* (Vol. 348).
- Mir, O., Berveiller, P., & Pons, G. (2007). Trastuzumab--mechanism of action and use. *The New England Journal of Medicine*.
- Miserocchi, E., Modorati, G., Pontikaki, I., Meroni, P. L., & Gerloni, V. (2015). Long-term Treatment with Golimumab for Severe Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*.
- Misiukiewicz, K., Dang, R. P., Parides, M., Camille, N., Uczkowski, H., Sarlis, N., & Posner, M. (2015). EGFR inhibitors in recurrent metastatic cancer of the head and neck. *Head & Neck*.
- Mitry, D., Bunce, C., & Charteris, D. (2013). Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD009510.
- Nelson, A. L., Dhimolea, E., & Reichert, J. M. (2010). Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 9(10), 767–74.
- Nemeth, E., Rivera, S., Gabayan, V., Keller, C., Taudorf, S., Pedersen, B. K., & Ganz, T. (2004). IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *The Journal of Clinical Investigation*, 113(9), 1271–6.
- Nogueira, M. C., Azevedo, A. M., Ferreira, J. L., Lerner, D., Tabak, D. G., Lorenzi, N., ... Janeiro, R. De. (2007). Anti-tumor necrosis factor- α for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40, 1623–1629.
- Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos. (2008). Annex 1 - Summary of Product Characteristics of Lucentis® (Ranibizumab).
- Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos. (2015). Annex 1 - Summary of Product Characteristics of Cosentyx® (Secukimumab).

- Novartis Pharmaceuticals Corporation. (2015). Prescribing Information for Cosentyx® (Secukinumab). USA.
- Nürnberg, J., Philipp, T., Witzke, O., Opazo Saez, A., Vester, U., Baba, H. A., ... Kirschfink, M. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome., 360 *The New England journal of medicine* 542–544 (2009).
- O'Neill, I. D. (2008). Off-label use of biologicals in the management of inflammatory oral mucosal disease. *Journal of Oral Pathology & Medicine : Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 37(10), 575–81.
- O'Riordan, M. (2015). EMA Committee Recommends Approval of Evolocumab. Retrieved July 30, 2015, from <http://www.medscape.com/viewarticle/845235>
- Osborn, J., Jermutus, L., & Duncan, A. (2003). Current methods for the generation of human antibodies for the treatment of autoimmune diseases. *Drug Discovery Today*, 8(18), 845–851.
- Parfenov, V., Du Pasquier, R., & Schlupe, M. (2015). Management of Fulminant Multiple Sclerosis With Rituximab: A Case Report. *The Neurologist*, 19(6), 155–7.
- Park, C. Y., & Chung, C. H. (2006). A patient with mixed type Evans syndrome: efficacy of rituximab treatment. *Journal of Korean Medical Science*, 21(6), 1115–6.
- Peters, M., Jacobs, S., Ehlers, M., Vollmer, P., Müllberg, J., Wolf, E., ... Rose-John, S. (1996). The function of the soluble interleukin 6 (IL-6) receptor in vivo: sensitization of human soluble IL-6 receptor transgenic mice towards IL-6 and prolongation of the plasma half-life of IL-6. *The Journal of Experimental Medicine*, 183(4), 1399–1406.
- Phalipon, A., Cardona, A., Kraehenbuhl, J.-P., Edelman, L., Sansonetti, P. J., & Corthésy, B. (2002). Secretory Component. *Immunity*, 17(1), 107–115.
- Pietras, R. J., Arboleda, J., Reese, D. M., Wongvipat, N., Pegram, M. D., Ramos, L., ... Slamon, D. J. (1995). HER-2 tyrosine kinase pathway targets estrogen receptor and promotes hormone-independent growth in human breast cancer cells. *Oncogene*, 10(12), 2435–46.
- Pink, J. R., Buttery, S. H., De Vries, G. M., & Milstein, C. (1970). Human immunoglobulin subclasses. Partial amino acid sequence of the constant region of a gamma 4 chain. *The Biochemical Journal*, 117(1), 33–47.
- Potter, M. & Rose, N. R. (1996). *Immunology of Silicones* (Vol. 210). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Poulakos, M., Machin, J. D., Pauly, J., & Grace, Y. (2015). Vedolizumab: A New Opponent in the Battle Against Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Journal of Pharmacy Practice*.

- Regnier, S. A., Larsen, M., Bezlyak, V., & Allen, F. (2015). Comparative efficacy and safety of approved treatments for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion: a network meta-analysis. *BMJ Open*, 5(6), e007527.
- Reichert, J. M. (2015). Antibodies to watch in 2015. *mAbs*, 7(1), 1–8.
- Rezvani, A. R., & Maloney, D. G. (2011). Rituximab resistance. *Best Practice & Research. Clinical Haematology*, 24(2), 203–16.
- Roche Farmacêutica Química. (1998). Annex I - Summary of Product Characteristics of Mabthera® (Rituximab).
- Roche Farmacêutica Química. (2008). Annex 1 - Summary of Product Characteristics of Herceptin® (Trastuzumab).
- Roche Farmacêutica Química. (2010). Annex 1 - Summary of Product Characteristics of RoActemra® (Tocilizumab).
- Roche Farmacêutica Química. (2014). Annex I - Summary of Product Characteristics of Gazyvaro® (Obinutuzumab).
- Rother, R. P., Rollins, S. A., Mojcik, C. F., Brodsky, R. A., & Bell, L. (2007). Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nature Biotechnology*, 25(11), 1256–64.
- Ruuskanen, O., & Ogra, P. L. (1993). Respiratory syncytial virus. *Current Problems in Pediatrics*, 23(2), 50–79.
- Saluja, B. (2011). Biosimilars: an overview.
- Sánchez-Cano, D., Callejas-Rubio, J. L., Ruiz-Villaverde, R., Ríos-Fernández, R., & Ortego-Centeno, N. (2013). Off-label uses of anti-TNF therapy in three frequent disorders: Behçet's disease, sarcoidosis, and noninfectious uveitis. *Mediators of Inflammation*, 2013, 286857.
- Sela-Culang, I., Kunik, V., & Ofran, Y. (2013). The structural basis of antibody-antigen recognition. *Frontiers in Immunology*, 4, 302.
- Slamon, D., Godolphin, W., Jones, L., Holt, J., Wong, S., Keith, D., ... et, al. (1989). Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*, 244(4905), 707–712. <http://doi.org/10.1126/science.2470152>
- Smolen, J. S., Beaulieu, A., Rubbert-Roth, A., Ramos-Remus, C., Rovensky, J., Alecock, E., ... Alten, R. (2008). Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*, 371(9617), 987–97.

- Soresi, S., & Togias, A. (2006). Mechanisms of action of anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy and Asthma Proceedings : The Official Journal of Regional and State Allergy Societies*, 27(2 Suppl 1), 15–23.
- Stern, M., & Herrmann, R. (2005). Overview of monoclonal antibodies in cancer therapy: Present and promise. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 54, 11–29.
- Stidham, R. W., Lee, T. C. H., Higgins, P. D. R., Deshpande, A. R., Sussman, D. A., Singal, A. G., ... Waljee, A. K. (2014). Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 39(7), 660–71.
- Stokes, J. R., & Casale, T. B. (2015). The Use of Anti-IgE Therapy Beyond Allergic Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 3(2), 162–6.
- Takeda Farmacêuticos. (2014). Annex I - Summary of Product Characteristics of Entyvio® (Vedolizumab).
- Takeda Pharmaceuticals America. (2014). Prescribing Information for Entyvio® (Vedolizumab). USA.
- Tanaka, Y., Takeuchi, T., Miyasaka, N., Sumida, T., Mimori, T., Koike, T., ... Yamamoto, K. (2015). Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus including lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Modern Rheumatology / the Japan Rheumatism Association*, 1–27.
- Taylor, R. J., Saloura, V., Jain, A., Goloubeva, O., Wong, S., Kronsberg, S., ... Cohen, E. E. W. (2015). Ex Vivo Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Inducibility Predicts Efficacy of Cetuximab. *Cancer Immunology Research*.
- Thaçi, D., Blauvelt, A., Reich, K., Tsai, T.-F., Vanaclocha, F., Kingo, K., ... Milutinovic, M. (2015). Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. <http://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.05.013>
- The Antibody Society. (2015). Therapeutic monoclonal antibodies approved or in review in the European Union or the United States.
- Thorlund, K., Druyts, E., Mills, E. J., Fedorak, R. N., & Marshall, J. K. (2014). Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naïve to anti-TNF therapy: an indirect treatment comparison meta-analysis. *Journal of Crohn's & Colitis*, 8(7), 571–81.
- Tony, H.-P., Burmester, G., Schulze-Koops, H., Grunke, M., Henes, J., Kötter, I., ... Dörner, T. (2011). Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients

- with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Research & Therapy*, 13(3), R75.
- Ungar, G. (1953). Biochemical Mechanism of the Allergic Reaction. *International Archives of Allergy and Immunology*, 4(4), 258–281.
- United Therapeutics Corp. (2015). Prescribing Information for Unituxin® (Dinutuximab). USA.
- Van den Bosch, F., & Deodhar, A. (2014). Treatment of spondyloarthritis beyond TNF-alpha blockade. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 28(5), 819–27.
- Vincenzi, B., Santini, D., & Tonini, G. (2006). New issues on cetuximab mechanism of action in epidermal growth factor receptor-negative colorectal cancer: the role of vascular endothelial growth factor. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24(12), 1957–1958.
- Voraphani, N., Stern, D. A., Wright, A. L., Guerra, S., Morgan, W. J., & Martinez, F. D. (2014). Risk of current asthma among adult smokers with respiratory syncytial virus illnesses in early life. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 190(4), 392–8. <http://doi.org/10.1164/rccm.201311-2095OC>
- Walsh, G. (2002). Biopharmaceuticals and biotechnology medicines: an issue of nomenclature. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 15(2), 135–138.
- Wang, W.-J., Chen, J., Zhang, X.-L., Yao, M., Liu, X.-Y., Zhou, Q., & Qu, Y.-X. (2015). Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a Meta-analysis. *International Journal of Ophthalmology*, 8(1), 138–47.
- Weiner, G. J. (2010). Rituximab: mechanism of action. *Seminars in Hematology*, 47(2), 115–23.
- Wells, J. A., Glassman, A. R., Ayala, A. R., Jampol, L. M., Aiello, L. P., Antoszyk, A. N., ... Beck, R. W. (2015). Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *The New England Journal of Medicine*, 372(13), 1193–203.
- William, M., Faez, S., Papaliadis, G. N., & Lobo, A.-M. (2012). Golimumab for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*, 2(4), 231–3.
- Wu, P.-F., Lin, C.-H., Kuo, C.-H., Chen, W.-W., Yeh, D.-C., Liao, H.-W., ... Lu, Y.-S. (2015). A pilot study of bevacizumab combined with etoposide and cisplatin in breast cancer patients with leptomeningeal carcinomatosis. *BMC Cancer*, 15(1), 299.
- Yalcin, M., Akarsu, M., Celik, A., Sagol, O., Tunali, S., Ertener, O., ... Akpınar, H. (2014). A comparison of the effects of infliximab, adalimumab, and pentoxifylline on rats with non-alcoholic steatohepatitis. *The Turkish Journal of*

Gastroenterology : The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology, 25(Suppl 1), S167–S175.

- Yiu, Z. Z. N., Madan, V., & Griffiths, C. E. M. (2015). Acne conglobata and adalimumab: use of tumour necrosis factor- α antagonists in treatment-resistant acne conglobata, and review of the literature. *Clinical and Experimental Dermatology*, 40(4), 383–6.
- Yoshino, T., Yamazaki, K., Gotoh, M., Nasroulah, F., Gao, L., Yoshizuka, N., & Ohtsu, A. (2015). Safety and Pharmacokinetics of Second-line Ramucirumab plus FOLFIRI in Japanese Patients with Metastatic Colorectal Carcinoma. *Anticancer Research*, 35(7), 4003–7.