

Análise do Mercado de Oncológicos e Novas Substância Ativas para o Tratamento do Câncer

Oncology Market Analysis and New Active Substances for Cancer Treatment

DOI:10.34117/bjdv7n12-006

Recebimento dos originais: 12/11/2021

Aceitação para publicação: 01/12/2021

Douglas Carvalho Francisco Viana

Doutor em Inovação Terapêutica pelo Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica PPGIT da Universidade Federal de Pernambuco
Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife – PE.
E-mail: douglas.viana@ufpe.br

José Arion da Silva Moura

Mestrando em Inovação Terapêutica pelo Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica PPGIT da Universidade Federal de Pernambuco
Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife – PE.
E-mail: ariontomaz@gmail.com

Jeann Fabiann Branco-Júnior

Doutorando em Inovação Terapêutica pelo Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica PPGIT da Universidade Federal de Pernambuco
Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife – PE.
E-mail: branco.junior94@gmail.com

Eduardo Augusto V. de Freitas Ramalho

Doutor em Inovação Terapêutica pelo Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica PPGIT da Universidade Federal de Pernambuco
Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife – PE.
E-mail: edu.freitas85@gmail.com

Ivan da Rocha Pitta

Professor do Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: irpitta@gmail.com

Marina Galdino da Rocha Pitta

Doutora em Inovação Terapêutica pelo Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica PPGIT da Universidade Federal de Pernambuco
Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife – PE.
E-mail: marinagaldinopitta@gmail.com

RESUMO

O presente trabalho buscou analisar o comportamento do mercado farmacêutico de oncológicos e aspectos do planejamento de novos fármacos quimioterápicos para o tratamento do câncer aprovados pelo FDA no período 2015-2020. A análise do mercado

de oncológicos demonstrou tendência de crescimento para os próximos anos e um aumento no lançamento de drogas órfãs. Foram analisadas 50 Novas Substâncias Ativas obtidas a partir de síntese química, observando o tipo de câncer, alvo terapêutico, grupos heterocíclicos e aderência às regras de Lipinski. O principal alvo dos novos oncológicos foram as quinases (especialmente com atuação em tirosina quinases) e os principais grupos heterocíclicos foram anéis nitrogenados, com prevalência de piridinas e pirimidinas. A avaliação das regras de Lipinski demonstrou que 19 substâncias violaram ao menos uma das regras de Lipinski e três substâncias violam duas regras. A análise dos novos fármacos oncológicos demonstra a importância do desenvolvimento dos quimioterápicos e dos grupamentos heterocíclicos com a presença de nitrogênios. O estudo também oferece insumos que contribuem para o planejamento e desenvolvimento de novas moléculas que ofereçam opções seguras e eficazes para o tratamento do câncer.

Palavras-chaves: Câncer, Oncológicos, Novos Fármacos, Quimioterápicos.

ABSTRACT

This study sought to analyze the behavior of the pharmaceutical oncological market and the development of new chemotherapy drugs for the treatment of cancer approved by FDA in the period 2015-2020. The analysis of the oncology market showed a growth trend for the coming years and an increase in the launch of orphan drugs. 50 New Active Substances obtained from chemical synthesis were analyzed, observing the type of cancer, therapeutic target, heterocyclic groups and adherence to the Lipinski's rules. The main target of the new oncological agents were kinases (especially acting on tyrosine kinases) and the main heterocyclic groups were nitrogen rings, with a prevalence of pyridines and pyrimidines. The Lipinski rules evaluation showed that 19 substances violates at least one Lipinski's rules and three substances violates two rules. The analysis of new cancer drugs demonstrates the importance of developing chemotherapy and heterocyclic groups with the presence of nitrogen. The study also offers inputs that contribute to the design and development of new molecules that offer safe and effective options for cancer treatment.

Keywords: Cancer, Oncology, New Drugs, Chemotherapy.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um dos maiores problemas de saúde e está entre as principais causas de morte no mundo. De acordo com estimativas do *Global Cancer Observatory* em 2020, a incidência de novos casos de câncer foi de 19 milhões ou 247,5 casos por 100 mil habitantes. No mesmo ano, ocorreu cerca de 9 milhões de óbitos pela doença. (OMS, 2021). Crescimento demográfico, envelhecimento populacional e aumento da prevalência dos fatores de risco de câncer, tais como sedentarismo e má alimentação, estão entre as causas para o crescimento dos casos de câncer, considerado um dos principais desafios de saúde pública (INCA, 2019), (RAMBO et. Al 2020).

No Brasil, estimativas apontam que somente em 2020 foram registrados 592.212

novos casos de câncer, sendo 51% em homens e 49% em mulheres. Os tipos de câncer que mais acometem a população brasileira são próstata, mama, colorretal, pulmão e tireoide. Além disso, cerca de 259.949 óbitos foram causados pela doença (OMS, 2021). Apenas a título de comparação, durante o ano de 2020 (entre 17 de março até 31 de dezembro) o Brasil registrou 194.976 óbitos pela COVID-19, o que corresponde a cerca de 75% do total de mortes por câncer daquele ano (Consórcio de Veículos de Imprensa Brasil, Dados de Secretarias de Saúde, 2021).

O presente trabalho aponta tendências recentes no desenvolvimento de novos fármacos anticâncer. O objetivo é analisar o comportamento do mercado farmacêutico e o desenvolvimento de novos fármacos quimioterápicos para o tratamento do câncer no decorrer dos últimos 5 anos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho possui uma natureza descritiva e analítica. As informações sobre a epidemiologia do câncer e as tendências do mercado de novos fármacos oncológicos foram levantadas através de consultas às bases de dados do *Global Cancer Observatory* (OMS, 2021), relatórios e publicações científicas. A lista de novas substâncias ativas para o câncer foi obtida através do estudo *Global Oncology Trends 2021: Outlook to 2025*, publicado pelo Instituto IQVIA (2021). Foram considerados como novos quimioterápicos para tratamento oncológico os fármacos de origem sintética lançados nos Estados Unidos durante o período 2015-2020, fossem eles fármacos com a sua primeira ou nova indicação clínica aprovada pela agência reguladora americana *Food and Drug Administration* (FDA) ou que se encontravam em estudos clínicos maior ou igual a fase II. Medicamentos de origem biológica, como anticorpos, e radiofármacos não foram selecionados para discussão no presente trabalho devido ao uso de diferentes linhas de produção para sua obtenção, bem como os compostos em fase de estudo inferior aos ensaios clínicos de fase II, consideradas fases muito precoces para identificação do potencial clínico de um fármaco. Os quimioterápicos selecionados tiveram suas respectivas estruturas químicas, alvos terapêuticos e indicações clínicas consultados através dos bancos de dados do *PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), *DrugBank* (www.go.drugbank.com/) e FDA (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>), respectivamente.

Baseado nas informações levantadas, se fez um paralelo entre a presença das estruturas químicas mais frequentes e a atuação das respectivas moléculas nos tipos de tecidos e alvos terapêuticos, levando em consideração a importância que esses

grupamentos podem ter no planejamento de fármacos, bem como as inovações referentes às indicações terapêuticas desses novos quimioterápicos. Além disso, as moléculas foram analisadas de acordo com as regras de Lipinski (Tabela 1), importante critério para o desenvolvimento de novos medicamentos referente a limites de Peso Molecular ($PM \leq 500$), número de doadores e aceptores de ligações de hidrogênio ($HBD \leq 5/HBA \leq 10$) e o logaritmo do coeficiente de partição ($\text{LogP} \leq 5$).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 MERCADO DE ONCOLÓGICOS

O mercado de oncológicos é um dos mais dinâmicos com o lançamento de novas marcas ano-a-ano. De acordo com levantamentos internacionais, em 2020 mais de 30% dos novos medicamentos eram contra o câncer, incluindo alguns direcionados a mutações genéticas específicas (IQVIA, 2021). O desenvolvimento de medicamentos anticâncer compreende um dos principais segmentos de inovação da indústria farmacêutica.

Quando comparada a outras classes de medicamentos, os oncológicos correspondem pela maior parte do mercado de produtos farmacêuticos. É estimado que, no período 2018-2024, os oncológicos apresentem um crescimento de 12%, apenas menor que os imunossupressores e dermatológicos. (EVALUATE PHARMA, 2019). Entre os fatores que impulsionam o crescimento do mercado de oncológicos estão a oferta de tratamentos inovadores e a melhoria dos sistemas de saúde, especialmente nos países em desenvolvimento, que contribui para aumentar o diagnóstico e garantir o acesso em estágios iniciais para os pacientes. De acordo com as projeções para o setor, espera-se que em 2025 o mercado global de oncológicos atinja US\$ 269 bilhões, o que significa uma taxa de crescimento anual de 10% (IQVIA, 2021).

O investimento no desenvolvimento de novos oncológicos tem sido a estratégia adotada tanto por *big pharmas*, quanto por pequenas empresas que se lançaram no mercado nos últimos anos. De acordo com o levantamento da IQVIA, existem atualmente 740 empresas com o desenvolvimento de produtos oncológicos em andamento. Dessas 135 podem ser consideradas *big pharmas*, enquanto as demais se dividem em médias, biofarmacêuticas emergentes (EBP) e pequenas empresas. Ainda segundo o levantamento, 501 empresas atuam com o foco 100% em oncológicos, sendo 450 EBP e 51 pequenas empresas que possuem um único medicamento no portfólio. O estudo destaca, ainda, que o risco dessas pequenas empresas focadas em único produto é

relativamente alto, no sentido de que se os seus compostos falham elas tendem a desaparecer (IQVIA, 2021).

Um segundo aspecto que merece destaque no mercado de oncológicos é o desenvolvimento de drogas órfãs, destinadas ao tratamento de cânceres de tipos raros. Nos Estados Unidos, o desenvolvimento de drogas órfãs tem recebido incentivo desde a década de 1980, com a Lei de Medicamentos Órfãos dos Estados Unidos (ODA). Na Comunidade Europeia, a partir do Regulamento (CE) N.º 141/2000 do Parlamento Europeu os promotores de medicamentos órfãos passaram a desfrutar de benefícios em apoio à investigação e desenvolvimento de medicamentos destinados ao diagnóstico, prevenção ou terapêutica de doenças raras. Um exemplo de droga órfã lançada em 2020 é a pemigatinib, indicada para o tratamento de colangiocarcinoma.

Nos Estados Unidos, doenças órfãs são definidas como aquelas que ocorrem em menos de 200.000 pessoas. Anteriormente ignoradas pelas indústrias devido ao mercado reduzido, as drogas órfãs têm entrado cada vez mais no portfólio das empresas farmacêuticas. Estudo aponta que modelos de negócio visando alto lucro tem despertado o interesse das empresas. O resultado é que o lançamento de medicamentos para doenças raras, incluindo alguns tipos de cânceres é cada vez maior. Em 2017, o custo médio anual dos medicamentos órfãos foi de US \$ 123.543, cerca de 25 vezes mais caro do que os medicamentos tradicionais. Apesar do crescimento do setor, o alto custo dos medicamentos ainda é um obstáculo, aponta estudo da *America's Health Insurance Plans* (https://www.ahip.org/wp-content/uploads/IB_OrphanDrugs-1004.pdf).

3.2 ANÁLISE DAS NOVAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS PARA TRATAMENTO ONCOLÓGICO

Um total de 79 novas substâncias ativas para tratamento oncológico foram aprovadas pelo FDA no período de 2015 a 2020. Dentre as novas opções terapêuticas, 50 eram quimioterápicos, de origem sintética (Tabela 1). A análise desses novos fármacos demonstrou que a maior parte recebeu aprovação para tratamento de câncer de pulmão (9), leucemia (7) e mama (7). Ademais, alguns fármacos foram indicados para o tratamento de mais de um tipo de câncer, a exemplo do Lenvatinib, aprovado para o tratamento de carcinoma avançado de células renais (CACR), carcinoma hepatocelular (CHC), câncer de tireoide refratária à iodina (CTRI) e câncer endometrial (END).

Os principais alvos terapêuticos identificados foram as quinases, correspondendo ao alvo de 26 dos 54 compostos citados na Tabela 1, dentre os quais 19 atuam em tirosina

quinases. Esse resultado já era esperado, uma vez que os receptores tirosina quinase abrangem um vasto leque de enzimas cruciais para a modulação da comunicação célula-célula e de vias de crescimento, motilidade, diferenciação e metabolismo celular, exibindo potenciais terapêuticos que variam de acordo com o tipo celular e mutações gênicas em questão (DU e LOVLY, 2018). A Tirosina quinase de Bruton (BTK), Receptores do Fator de Crescimento Vascular Endotelial (VEGFRs), Receptores do Fator de Crescimento Fibroblastóide (FGFRs) e Quinase de Linfoma Anaplásico (ALK) estão entre os alvos de alguns dos fármacos aqui citados.

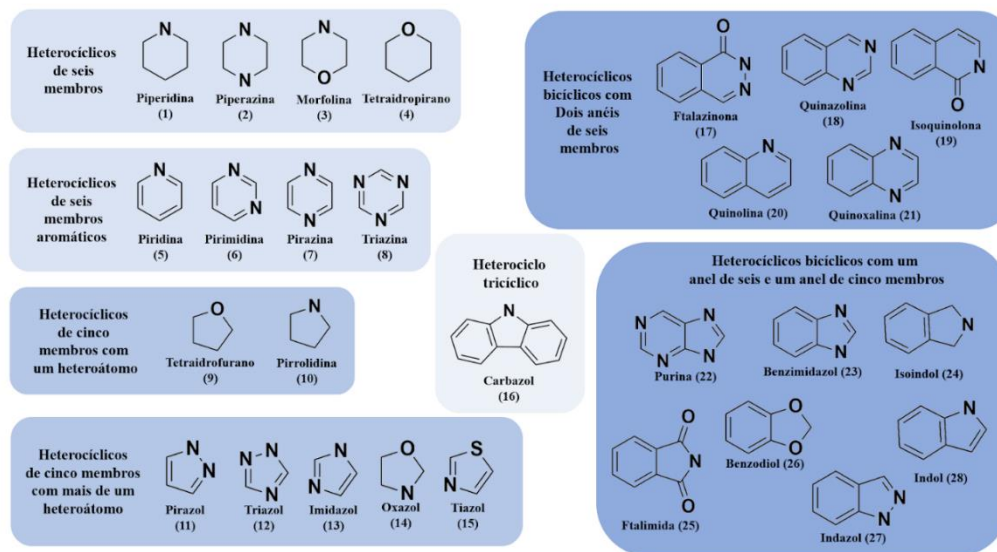
Além das quinases, a inibição da expressão gênica direcionada para mutações específicas de determinados genes, também ganharam destaque. Fármacos como o Dabrafenib, foram aprovados para o tratamento de alguns tumores sólidos com mutação pontual V600E ou V600K no gene BRAF, que codifica a proteína B-raf. Mais uma vez se trata de um fármaco que viola a regra de Lipinski. Outro exemplo é o Capmatinib, medicamento indicado para o tratamento de Câncer de Pulmão de Pequenas células (CPPC) com super expressão do gene c-MET. Tratamentos como esses, personalizados de acordo com a genética do paciente, tendem a ser muito mais efetivos, seguros e com menor incidência de efeitos adversos (LIBUTTI, 2019).

As estruturas químicas dos fármacos aprovados, apresentam grupamentos nitrogenados em evidência, sendo heterocíclicos ou alifáticos onde podem participar de interações pertinentes como as ligações de hidrogênio no sítio ativo dos alvos terapêuticos. Em relação aos heterocíclicos foram encontradas estruturas de seis membros (Figura 1.1-1.4), aromáticas de seis membros (Figura 1.5-1.8), aromáticas de cinco membros com um heteroátomo (Figura 1.9-1.10), aromática de cinco membros com mais de um heteroátomo (Figura 1.11-1.15), bicíclicas com dois anéis de seis membros (Figura 1.17-1.21), bicíclicas com um anel de seis e um de cinco membros (Figura 1.22-1.27) e tricíclica (Figura 1.16).

Dentre as classes observadas, o heterocíclico com maior prevalência encontrado foi a piridina (Figura 1.5), presente em 17 fármacos, como o Selpercatinib, assim como em sua forma carbonilada, presente no Trametinib. Em segundo plano houve prevalência da pirimidina e suas formas carbonilada e hidrogenada (Figura 1.6), presente em 15 fármacos por exemplo no Larotrectinib, e piperidina (Figura 1.1) presente em 11 fármacos dentre eles o Niraparibe. Portanto, essas estruturas são de grande interesse no desenvolvimento racional de novas moléculas candidatas à fármacos antineoplásicos, visto sua presença e versatilidade, podendo ser utilizadas em métodos de design baseado

em fragmentos (KIRSCH *et al.*, 2019).

Figura 1 - Heterocíclicos presentes nas estruturas de fármacos de medicamentos aprovados de 2016 a 2021



Na indústria farmacêutica denomina-se *druglikeness* a capacidade de novas substâncias ativas se tornarem fármacos biodisponíveis, desta forma, pode-se destacar alguns parâmetros como: lipofilicidade; tamanho da molécula (Peso Molecular); número de anéis; flexibilidade (número de ligações rotacionáveis); número de átomos; área de superfície polar; insaturação, entre outros. Neste contexto, convencionou-se adotar alguns conjuntos de regras úteis em parâmetros de mensuração desta capacidade de transformar moléculas prospectadas em PD&I em Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA). Dentre estas regras ou parâmetros, podemos citar a Regra de Lipinski ou Regra dos cinco (*Rule of 5 – RO5*). A regra de Lipinski tem como função prever se uma droga possui a capacidade de se tornar um fármaco com boa biodisponibilidade oral, estimando permeabilidade e solubilidade frente ao organismo humano (LIPINSKI *et al.*, 2001). Com isso, esse conjunto de regras é considerado um dos fatores norteadores na etapa de planejamento de novos fármacos.

Nesse contexto, dentre as 54 moléculas de origem sintética selecionadas para discussão no presente trabalho, 19 apresentaram ao menos 1 violação das regras de Lipinski (Tabela 1), indicando que esse critério de planejamento pode ser útil para evitar a obtenção de moléculas demasiadamente rígidas ou apolares, com possível comprometimento da sua viabilidade comercial devido a problemas farmacocinéticos, mas que não deve ser utilizado como fator determinante para a atividade biológica, especialmente no caso de moléculas antineoplásicas (ROSKOVISKI JR, 2019). Nesse

sentido, destaca-se o fármaco Venetoclax, modulador do gene Bcl-2, aprovado em 2016 para o tratamento de Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) e em 2019 para o tratamento de Leucemia Mielóide Aguda (LMA) (FDA, 2021), que mesmo apresentando $PM = 868,4$ e $\text{LogP} = 5$ foi o primeiro inibidor de Bcl-2 disponível para administração oral, com boa taxa de absorção gastrointestinal e efeito terapêutico mais proeminente que o seu análogo precursor, o Navitoclax (LIPINSKI, 2016).

Tabela 1 – Novos quimioterápicos aprovados pelo FDA entre 2015-2020 com seus respectivos alvos, indicações terapêuticas e violações das regras de Lipinski

Nova Substância Ativa (NSA)	Indicação Clínica	Alvos	violações de Lipinski	Heterocíclicos presentes
Abemaciclib	CM	CDK4/6	PM >500	2, 5, 6, 23
Acalabrutinib	LCM, LLC, LLPC	BTK	-	5, 7, 10, 13
Alpelisib	CM	PI3K α	-	10, 15
Apalutamide	CP	Receptor androgênico	-	5, 13
Avapritinib	TGSJ	Quinase KIT	-	2, 6, 11
Binimetinib	MM	MEK1/2	-	23
Brigatinib	CPPC	Múltiplas quinases	PM >500	1, 2, 6
Cabozantinib	CACR, CHC	VEGFRs	PM >500	20
Capmatinib	CPPC, CHC*	cMET	-	8, 13, 20
Copanlisib	LFR	PI3K α/δ	-	3, 6, 13, 18
Dabrafenib	MM, CPPC, CIT	BRAF	PM >500 HB A>10	6, 15
Dacomitinib	CPPC	Múltiplas quinases	-	1, 18
Darolutamide	CPNM	Receptor androgênico	-	11
Decitabine	SM	DNA Metiltransferase Intercalante de DNA	-	8, 9
Duvelisib	LLC, LF	PI3K γ/δ	-	19, 22
Erdafitinib	CBUA/M	FGFRs	-	21
Enasidenib	LMA	IDH2	-	5, 8
Encorafenib	MM	BRAF, CRAF	PM >500	6, 11

Entrectinib	CPPC e tumores com fusão do gene NTRK	TRKs, ROS1, ALK	PM>500 LogP>5	4, 7, 27
Eribulin	CM/LPS	Tubulina	PM>500	4, 9
Fedratinib	MF	JAK2	PM>500	6, 10
Gilteritinib	LMA	FLT3, AXL	PM>500	1, 2, 4, 7
Glasdegib	LMA	Hh	-	1, 23
Ibrutinib	LCM	BTK	-	1, 6, 11
Ivosidenib	LMA	IDH1	PM>500	5, 10
Larotrectinib	Tumor, alta expressão de Trk	Trk	-	6, 10, 11
Lenvatinib	CACR, CHC, CT, END	VEGFRs	-	20
Lorlatinib	CPPC	ALK	-	5, 11
Lurbinectedin	CPPC	Alquilação do DNA	PM>500 HBA>10	1, 26, 28
Midostaurin	LMA	PKC α , VEGFR2, FLT3	PM>500	4, 16, 24
Niraparibe	COA	PARP	-	1, 27
Neratinib	CM	EGFR, HER2	PM>500	5, 20
Olaparibe	CPPC, PANC, COA	PARP	-	2, 17
Pemigatinib	CC	FGFRs	-	3, 5, 6, 10
Pexidartinib	TGSJ	KIT, CSF1R e FLT3	-	5, 10
Pomalidomide	MM	TNF α	-	1, 25,
Pralsetinib	CPPC, CT com RET mutado	RET	PM>500	5, 6, 11
Regorafenib	CGI, CHC	Múltiplas quinases	-	5
Ribociclib	CM	CDK4/6	-	2, 5, 6, 10,
Rucaparib	CACR, CHC	PARP	-	28
Selinexor	MMR, LCB*	XPO1	HBA>10	7, 12
Selpercatinib	CPPC, CT com RET mutado	RET	PM>500	1, 5, 11
Selumetinib	FB/NFB	MEK1 e 2	-	23
Talazoparib	CM	PARP	-	1, 12, 17
Tazemetostat	SE	EZH2	PM>500	3, 4, 5
Trametinib	CIT, CPPC	BRAF	PM>500	5, 6
Trifluridine	CCM	Timidilato Sintase	-	6, 9

Tucatinib	CM	HER2/3	-	5, 13, 14, 18
Venetoclax	LLC	Bcl-2	PM>500	2, 4, 5, 10
Zanubrutinib	LCM	BTK	-	1, 6, 11

Legenda: * Fase de testes clínicos CACR: carcinoma avançado de células renais; CBUA/M: carcinoma urotelial de bexiga avançado ou metastático; CC: colângiocarcinoma; CCM: câncer colorretal metastático; CGI: carcinoma gastrointestinal; CHC: carcinoma hepatocelular; CIT: câncer indiferenciado de tireóide; CM: câncer de mama; CP: câncer de próstata; CPM: Câncer de Próstata não-metastático; CPPC: câncer do pulmão de pequenas células; COA: câncer de ovário avançado; CT: câncer de tireoide; CTRI: câncer de tireoide refratária à iodina; END: câncer endometrial; FB/NFB: fibroma/Neurofibroma; LCB: linfoma de células B; LCM: linfoma de células do manto; LFR: linfoma folicular recidivante; LLC: leucemia linfocítica crônica; LMA: leucemia mieloide Aguda; LLPC: linfoma linfocítico de pequenas células; LPS: lipossarcoma; MF: Mielofibrose; MM: melanoma metastático; MMR: mieloma múltiplo refratário; PANC: Câncer de pâncreas; SE: sarcoma epitelióide; SM: síndrome mielodisplásica; TGSJ: Tumor Gigantocelular Sinovial de Joelho.

4 CONCLUSÃO

O mercado farmacêutico de oncológicos apresenta perspectiva de crescimento para os próximos cinco anos e os quimioterápicos continuam sendo uma estratégia importante para o segmento, incluindo também as drogas órfãs produzidas por pequenas empresas. O presente estudo abordou novas substâncias ativas lançadas no mercado da indústria farmacêutica para terapêutica do câncer no período de 2015-2020 os quais obtiveram aprovação para uso através da FDA. Dentre os vários parâmetros ofertados para avaliação de druglikeness destas substâncias, foi eleito o método de Lipinski devido a sua ampla utilização e eficiência no caráter preditivo de pequenas moléculas sintéticas para uso clínico na indústria farmacêutica. Dentre as 50 moléculas que obedeceram ao critério de inclusão proposto no presente estudo, 19 apresentaram pelo menos um tipo de violação estabelecida pela RO5, fato importante no que tange a farmacovigilância dessas moléculas. Neste contexto, destaca-se o Venetoclax, que mesmo apresentando 2 violações em Lipinski, apresentou melhor eficácia do que o seu concorrente de primeira geração, o Navitoclax. Em relação ao alvo terapêutico mais prevalente nos dados levantados no presente estudo, destaca-se as tirosinas quinases. Dezenove dentre as 50 moléculas listadas apresentaram tropismo pelo referido alvo, corroborando com os dados de estudos RCT envolvendo a terapêutica do câncer.

REFERÊNCIAS

DU, Z.; LOVLY, C.M. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in câncer. **Mol Cancer**. V. 17, p. 1-13, 2018.

EVALUATE PHARMA. EvaluatePharma World Preview 2019, Outlook to 2024. Disponível em www.evaluate.com/PharmaWorldPreview2019. Acessado em 28 de mar. de 2021.

INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao>. Acessado em 04 de nov. de 2021.

IQVIA. Institute for Human Data Science. Global Oncology Trends 2021: Outlook to 2025. Parsippany, NJ, 2021. Disponível em <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2021>. Acessado em 16 de jul. de 2021.

IQVIA. Institute for Human Data Science. The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023 Forecasts and Areas to Watch. Parsippany, NJ, 2019. Disponível em <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023>. Acessado em 16 de jul. de 2021.

KIRSCH, P.; HARTMAN, A. M.; HIRSCH, A. K. H.; EMPTING, M. Concepts and Core Principles of Fragment-Based Drug Design. **Molecules**, [s.l.], v. 24, n. 23, p. 4309, 26 nov. 2019.

LIBUTTI, S.K. Recording 25 years of progress in cancer gene therapy. **Cancer Gene Ther**. v. 26, p. 345-346, 2019.

LIPINSKI, C.A. Rule of five in 2015 and beyond: Target and ligand structural limitations, 2 ligand chemistry structure and drug discovery project decisions. **Adv Drug Deliv Rev**. v. 101, p. 34-41, 2016.

LIPINSKI, C.A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B.W.; FEENEY, P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Adv. Drug Deliv. Rev.** (46)1-3, p. 3-26, 2001.

OMS. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponível em <https://gco.iarc.fr/today> Acessado em 17 de jun. de 2021.

RAMBO, A. P. C.; GONÇALVES, L.F.; PATTAT, F. S.A.; PAIVA, K. M.; GONZALES, A. I.; HAAS, P. Qualidade de vida de homens com câncer de mama: revisão sistemática. *Brazilian Journal of Development*. v.6, n.9 ,p.71609-71626. 2020.

ROSKOSKI JR, R. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: a 2020 update. **Pharmacol Res**. v. 152, 2020.