

BENCHMARKS INTERNACIONAIS E DESENVOLVIMENTO DE BIOMEDICAMENTOS NO BRASIL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E PERSPECTIVAS PARA UM MODELO NACIONAL

INTERNATIONAL BENCHMARKS AND THE DEVELOPMENT OF BIOMEDICINES IN BRAZIL: A SYSTEMATIC REVIEW AND PERSPECTIVES FOR A NATIONAL MODEL

Roger Ryuler Lisboa da Silva¹, Aline Alves Vieira², Nelson Machado do Carmo Júnior³.

¹ Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) - Departamento de Bioquímica e Imunologia. Belo Horizonte - MG, Brasil.

² Dept. de Produtos Farmacêuticos da Faculdade de Farmácia (FaFar) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, MG - Brasil.

³ Dept. de Farmácia Social da Faculdade de Farmácia (FaFar) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, MG - Brasil.

Resumo

Introdução: O presente estudo realiza uma revisão sistemática sobre os *benchmarks* internacionais aplicáveis aos biomedicamentos comercializados no Brasil. **Objetivo:** Identificar os *benchmarks* e modelos regulatórios internacionais aplicáveis aos biomedicamentos, com o intuito de propor um modelo nacional alinhado às melhores práticas globais. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática, conduzida seguindo as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A estratégia de busca foi aplicada em bases de dados eletrônicas, incluindo PubMed, Scopus e Web of Science, para identificar estudos publicados entre 2019 e 2024. O protocolo foi registrado prospectivamente no PROSPERO. **Resultados:** Os resultados indicam que países como Estados Unidos, União Europeia e China adotam diretrizes regulatórias mais flexíveis e incentivos econômicos para a adoção de biossimilares, resultando em maior acessibilidade e redução de custos. No Brasil, desafios como barreiras regulatórias, dependência de importação de insumos e ausência de critérios estruturados para avaliação de custo-efetividade no SUS ainda dificultam a expansão do mercado. **Conclusão:** Propõe-se um *benchmark* nacional baseado na intercambialidade regulamentada, na implementação de um modelo de precificação escalonado e na adoção de análises econômicas estruturadas, garantindo previsibilidade ao setor. A

estruturação de um modelo adaptado à realidade brasileira pode otimizar a incorporação de biomedicamentos, reduzindo custos e ampliando o acesso a terapias biológicas inovadoras, ao mesmo tempo em que impulsiona a produção nacional.

PROSPERO ID: CRD42025648063

Palavras-chave: Biomedicamentos; Biossimilares; Regulação Farmacêutica; *Benchmarks* Internacionais; Avaliação de Custo-Efetividade.

Abstract

Introduction: This study conducts a systematic review of international benchmarks applicable to biopharmaceuticals marketed in Brazil. **Objectives:** To identify international benchmarks and regulatory models applicable to biopharmaceuticals, with the aim of proposing a national model aligned with global best practices. **Methodology:** This is a systematic review conducted following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. The search strategy was applied to electronic databases, including PubMed, Scopus, and Web of Science, to identify studies published between 2019 and 2024. The protocol was prospectively registered in PROSPERO. **Results:** The results indicate that countries such as the United States, the European Union, and China adopt more flexible regulatory guidelines and economic incentives for the adoption of biosimilars, resulting in greater accessibility and cost reduction. In Brazil, challenges such as regulatory barriers, dependence on imported inputs, and the absence of structured criteria for cost-effectiveness evaluation in the SUS still hinder market expansion. **Conclusion:** A national benchmark based on regulated interchangeability, the implementation of a tiered pricing model, and the adoption of structured economic analyses is proposed, ensuring predictability for the sector. The structuring of a model adapted to the Brazilian reality can optimize the incorporation of biomedicines, reducing costs and expanding access to innovative biological therapies, while boosting domestic production.

PROSPERO ID: CRD42025648063

Keywords: Biopharmaceuticals; Biosimilars; Pharmaceutical Regulation; International Benchmarks; Cost-Effectiveness Evaluation.

Recebido em: 22-05-2025

Publicado em: 29-06-2026

Autor correspondente

Roger Ryuler Lisboa da Silva

Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) - Departamento de Bioquímica e Imunologia. Av. Antônio Carlos, 6627 - Pampulha, ICB, sl.410, bloco H4. Belo Horizonte - MG, Brasil. CEP: 31270-901

Email: rogerryuler@gmail.com

1. Introdução

O avanço e a ampliação dos tratamentos medicamentosos são impulsionados pelas demandas do mercado farmacêutico, transformando a prática médica e proporcionando alternativas para doenças anteriormente incuráveis⁵. Nesse contexto, a biotecnologia desempenha um papel fundamental ao oferecer soluções para o tratamento de enfermidades, a conservação de recursos naturais, o combate à fome, o uso de energias renováveis e a otimização de processos industriais².

No setor da saúde, uma das principais aplicações da biotecnologia farmacêutica é a produção de biomedicamentos. No Brasil, esse processo enfrenta desafios, como o alto custo desses produtos e a complexidade dos processos de desenvolvimento e regulamentação, o que se reflete em elevados gastos públicos. Muitos biofármacos são disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), ampliando o acesso da população a essas terapias^{1,4}.

Os *benchmarks* são métricas que desempenham um papel essencial no setor farmacêutico, atuando como parâmetros de referência para a avaliação da qualidade, eficácia e segurança dos produtos⁶. Esses *benchmarks* são essenciais para garantir conformidade com regulamentações, consistência na produção e competitividade no mercado. No Brasil, a definição e implementação desses *benchmarks* são fundamentais para garantir que os biomedicamentos comercializados atendam tanto aos padrões internacionais quanto às necessidades locais. A Resolução da

Diretoria Colegiada (RDC) nº 55/2010, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)³, define os biomedicamentos como aqueles obtidos a partir de fluidos biológicos ou tecidos de origem animal, ou ainda produzidos por meio de métodos biotecnológicos. A biotecnologia farmacêutica, amplamente compreendida como o uso de organismos vivos e processos biológicos para o avanço em diversas áreas, incluindo a medicina, explora a produção de proteínas por meio de sistemas vivos, como bactérias e células de mamíferos, utilizando a tecnologia do DNA recombinante^{6,8,9,11}.

A adoção de *benchmarks* no setor farmacêutico é crucial, pois permite estabelecer uma base sólida para a avaliação comparativa dos produtos, auxiliando tanto as autoridades regulatórias quanto os fabricantes na identificação de oportunidades de melhoria. No Brasil, a incorporação de *benchmarks* internacionais pode contribuir para o alinhamento dos padrões nacionais com as melhores práticas globais, promovendo, assim, a competitividade da indústria farmacêutica brasileira. Nesse contexto, a construção de um modelo de referência nacional para a avaliação da qualidade, eficácia e segurança dos biomedicamentos se enquadraria aos padrões nacionais com os internacionais de forma a garantir que os produtos comercializados no Brasil sejam seguros e eficazes, além de fortalecer a competitividade da indústria farmacêutica brasileira no cenário global.

Dessa forma, este estudo tem como objetivo analisar os *benchmarks* internacionais aplicáveis aos biomedicamentos comercializados no

Brasil, incluindo biofármacos inovadores, biossimilares e *biobetters*. A questão central da pesquisa se baseia nos principais *benchmarks* internacionais aplicáveis aos biomedicamentos no Brasil, e como um modelo de referência nacional pode ser estruturado para avaliar sua qualidade, eficácia e segurança, de modo alinhado aos padrões globais e à realidade local.

2. Metodologia

Desenho do estudo

Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes PRISMA 2020²⁹ e foi registrada prospectivamente no banco de dados PROSPERO sob o ID CRD42025648063. O objetivo foi identificar e analisar *benchmarks* internacionais aplicados a biofármacos - produtos biológicos inovadores, biossimilares e *biobetters* - com ênfase em parâmetros transferíveis para o contexto brasileiro.

1. Triagem e seleção dos artigos

Este estudo trata de uma revisão sistemática conduzida com base nas diretrizes do PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)²⁹. As buscas foram realizadas nas bases de dados *PubMed* e *Scopus* utilizando estratégias de busca combinando palavras-chave com operadores booleanos ("OR" e "AND"). Para o *Scopus* foram utilizados filtros adicionais por áreas de concentração: *Pharmacology*, *Toxicology* and *Pharmaceutics* ou *Medicine*, para aumentar a precisão dos resultados. Além

disso, foram realizadas buscas na literatura cinzenta pelas plataformas *Lilacs* e *Google Scholar*, visando incluir estudos relevantes publicados no Brasil e/ou na América Latina, especialmente sobre biomedicamentos no Brasil e, dados oficiais do governo brasileiro, especialmente informações provenientes da Anvisa relacionados ao registro, monitoramento e regulamentação de biomedicamentos e da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2024³³, para identificar biomedicamentos classificados como essenciais no Brasil.

As palavras-chave utilizadas foram: ("biological drugs" OR "biopharmaceuticals" OR "biosimilars" OR "biobetters" OR "biological pharmaceuticals" OR "biological similars") AND ("benchmarks" OR "markets" OR "budget" OR "future perspective").

Os critérios de inclusão e exclusão foram definidos para assegurar a relevância e a qualidade dos estudos selecionados, como mostrados na **TABELA 1**. A busca foi limitada a artigos publicados entre 2019 e 2024, e foram incluídos estudos originais, que apresentassem DOI e abordassem palavras-chave relacionadas a biomedicamentos (incluindo biofármacos, biossimilares e *biobetters*) no título, resumo ou mesmo nas palavras-chave.

Os resultados das buscas foram exportados em arquivos .csv e processados utilizando o software *Rayyan*, que auxiliou na identificação e exclusão de registros duplicados, bem como na triagem inicial dos documentos.

TABELA 1: CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DAS PUBLICAÇÕES

Critérios	Inclusão	Exclusão
Período de Publicação	Artigos publicados entre 2019 e 2024.	Artigos publicados antes de 2019 ou após 2024.
Tipo de Documento	Estudos originais e dados oficiais de agências regulatórias como Anvisa, <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) e <i>European Medicines Agency</i> (EMA).	Revisões, Comentários, editoriais, resumos de conferências, capítulos de livros ou documentos sem DOI.
Relevância Geográfica	Estudos que mencionam Brasil, países subdesenvolvidos, Estados Unidos da América (EUA) e União Europeia (UE) no contexto dos biomedicamentos.	Estudos sem foco em <i>benchmarks</i> ou desenvolvimento global.
Disponibilidade	Documentos com DOI, disponíveis em texto completo.	Artigos sem DOI ou acesso restrito, impossibilitando a análise completa.
Língua	Estudos em qualquer idioma.	Estudos irrelevantes para o tema.
Foco do Tema	Trabalhos abordando biomedicamentos (biofármacos), biossimilares, <i>biobetters</i> , <i>benchmarks</i> e desenvolvimento.	Estudos fora do escopo dos biomedicamentos ou sem alinhamento às palavras-chave.

Fonte: Adaptado da estratégia de revisão sistemática (PRISMA, 2020)²⁹.

2. Risco de Viés

A metodologia para avaliação do risco de viés baseou-se nas diretrizes do *JBI*

Evidence-Based Practice Database para Revisões Sistemáticas e Avaliações Econômicas^{10,43}. Foram analisados

critérios específicos para determinar a qualidade dos artigos selecionados. Entre os critérios avaliados estavam: a clareza da definição do problema de pesquisa, abrangência das fontes de dados utilizadas, validade da metodologia empregada, declaração de conflitos de interesse, atualidade dos dados apresentados, descrição detalhada dos

critérios de inclusão e exclusão, consistência das análises estatísticas e representatividade dos *benchmarks* avaliados. Cada critério foi categorizado de acordo com o risco de viés identificado (baixo, moderado ou alto), e justificativas detalhadas foram fornecidas para cada avaliação, como mostrado na TABELA 2.

TABELA 2: SUMARIZAÇÃO DOS CRITÉRIOS APLICADOS PARA SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Critério Avaliado	Descrição do Critério	Categoria de Risco de Viés	Justificativa
Definição clara do problema de pesquisa	O problema de pesquisa está claramente delineado e é relevante para o tema.	Baixo	Critério essencial para a validade do estudo.
Abrangência das fontes de dados utilizadas	As fontes de dados incluem bases de dados amplas e literatura cinzenta, garantindo abrangência.	Moderado	Limitações nas fontes podem excluir estudos relevantes.
Validade da metodologia utilizada	Os métodos utilizados são apropriados para responder à questão de pesquisa proposta.	Moderado	Métodos inadequados podem comprometer os resultados.
Declaração de conflitos de interesse	Conflitos de interesse foram declarados e adequadamente mitigados.	Alto	Conflitos de interesse podem influenciar a imparcialidade.
Atualidade dos dados apresentados	Os dados utilizados são recentes (2019-2024) e estão contextualizados com a realidade atual.	Moderado	Dados desatualizados comprometem a validade dos <i>benchmarks</i> .

Descrição detalhada dos critérios de inclusão e exclusão	Os critérios de inclusão e exclusão dos estudos foram bem descritos e justificam a seleção.	Baixo	Critérios claros garantem maior confiabilidade na seleção.
Consistência nas análises estatísticas	As análises estatísticas apresentadas são robustas e apropriadas ao tipo de estudo.	Moderado	Análises inconsistentes reduzem a confiança nos achados.
Representatividade dos <i>benchmarks</i> avaliados	Os <i>benchmarks</i> incluídos refletem contextos locais e internacionais relevantes.	Alto	A falta de representatividade limita a aplicabilidade dos resultados.

Fonte: Desenvolvido pelos autores com base na lista de verificação do *Joanna Briggs Institute*⁴³.

3. Análises de dados

Para os artigos incluídos, um formulário de extração de dados foi criado. Um pesquisador preencheu o formulário, e a validação foi conduzida por outro membro da equipe. O formulário incluiu detalhes importantes do estudo, como autores, ano de publicação, países europeus cobertos, objetivos, participantes (para estudos de evidências do mundo real) e resultados (medidas e/ou instrumentos para aumentar a participação de mercado de biossimilares).

Assim, a questão de pesquisa foi definida usando a estratégia PICO (Problema-P, Intervenção-I, Comparação-C, Resultados-O). O problema investigado foram os biomedicamentos comercializados no Brasil, incluindo biofármacos inovadores, biossimilares e *biobetters* (P), e a intervenção foram a avaliação comparativa de qualidade, eficácia e segurança dos

biomedicamentos com padrões internacionais e similares disponíveis no mercado (I). A comparação foi com os *benchmarks* de biomedicamentos utilizados em países com alta regulamentação (ex.: EUA, União Europeia) e referências nacionais (C), com o objetivo de definição de parâmetros específicos e indicadores para um modelo de *benchmark* nacional, com base em critérios técnicos e regulatórios, que permitam padronizar e otimizar a avaliação de biomedicamentos (O).

4. Avaliação de dados faltantes e confiança

Os estudos com relatórios incompletos foram analisados com cautela e sinalizados nos resultados. A confiança geral nas evidências foi avaliada com base no rigor metodológico dos estudos incluídos, na representação geográfica e na consistência entre as referências relatadas. Não foi realizada a imputação de dados ausentes.

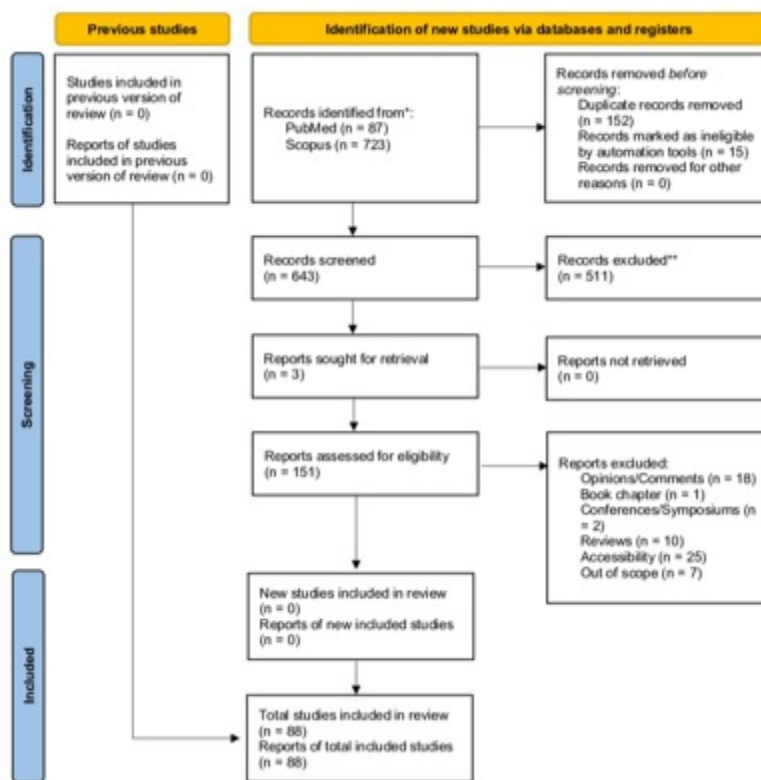
3. Resultados

1. Resultados das triagens

A revisão sistemática inicial identificou um total de 810 artigos provenientes das bases de dados *PubMed* e *Scopus* e 20 literaturas cinzentas, localizadas pelo uso da plataforma *Google Scholar* e *Lilacs*. Foram removidos 152 duplicadas usando *software Rayyan* e 15 foram excluídos manualmente. Após essas exclusões, houve a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão com base no título,

resumo e palavras-chave, resultando em 511 exclusões. Dos 152 artigos de texto completo restantes, 43 foram excluídos por diferentes razões com base em critérios de elegibilidade. Finalmente, 109 estudos foram incluídos na análise final. Após a leitura em íntegra desses artigos, o total de artigos utilizados para o desenvolvimento deste trabalho somou 88. Um diagrama de fluxo PRISMA 2020²⁹ detalhando todo o processo de seleção é apresentado na FIGURA 1.

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA PRISMA DETALHANDO AS ETAPAS DE SELEÇÃO, ORDENAÇÃO E INCLUSÃO DE DOCUMENTOS.



Legenda: Adaptado de PRISMA 2020²⁹.

2. Tendências gerais dos estudos

A análise minuciosa dos dados extraídos da planilha permitiu identificar a emergência de padrões consistentes na

literatura científica sobre o desenvolvimento e a utilização de biomedicamentos, com foco em três categorias principais: biofármacos inovadores, biossimilares e biobetters. Os

estudos selecionados abordam, de forma recorrente, dimensões como perfil de eficácia, segurança em diferentes populações, impactos econômicos e os obstáculos associados à incorporação desses produtos nos sistemas de saúde.

Dentre as tendências mais relevantes observadas^{78,88,105,120}, destaca-se a adoção progressiva e ampliada de biossimilares no manejo de doenças crônicas, com aplicação significativa em condições como enfermidades inflamatórias autoimunes e neoplasias. As evidências coletadas apontam que tais medicamentos vêm sendo integrados às práticas clínicas com maior agilidade após a aprovação regulatória, o que tem contribuído para a expansão do acesso a terapias biológicas e para a redução sustentável de custos.

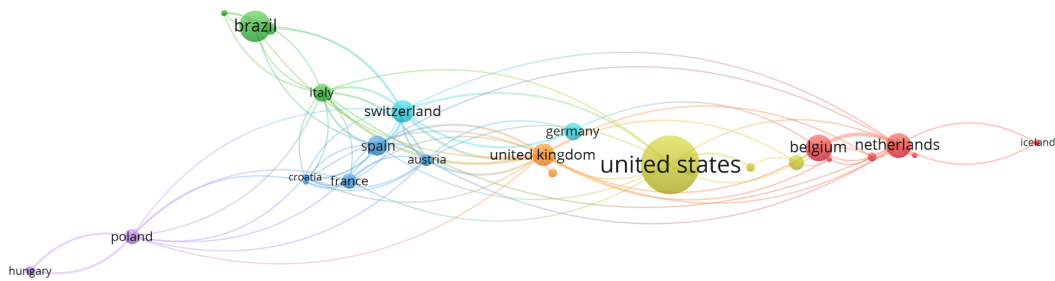
3. Redes bibliométricas identificadas

Para esta revisão, os DOI dos artigos triados foram processados no *software* VOSviewer para a confecção de mapas de redes que exploram citações entre países, documentos, autores e conceitos de alta ocorrência. Essa abordagem permitiu uma visualização abrangente da dinâmica de colaboração e das áreas temáticas mais relevantes dentro do estudo dos biomedicamentos e *benchmarks* internacionais. Por meio dessas análises, foi possível identificar os principais autores e fontes de conhecimento na área, além de compreender como os conceitos-chave estão interligados e difundidos na literatura científica.

A análise bibliométrica revelou padrões significativos na literatura sobre biomedicamentos e *benchmarks* regulatórios. Inicialmente, a **FIGURA 2** evidencia a concentração de citações entre os países mais influentes no desenvolvimento de medicamentos biológicos. Estados Unidos, União Europeia, Reino Unido e Brasil emergem como polos centrais, refletindo não apenas sua produção científica, mas também sua influência nas políticas de inovação farmacêutica global. Em seguida, a **FIGURA 3** apresenta a rede de colaboração entre os autores da amostra selecionada, cuja análise dos agrupamentos e da densidade das conexões revela os principais núcleos de cooperação científica que impulsionam a pesquisa na área.

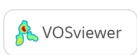
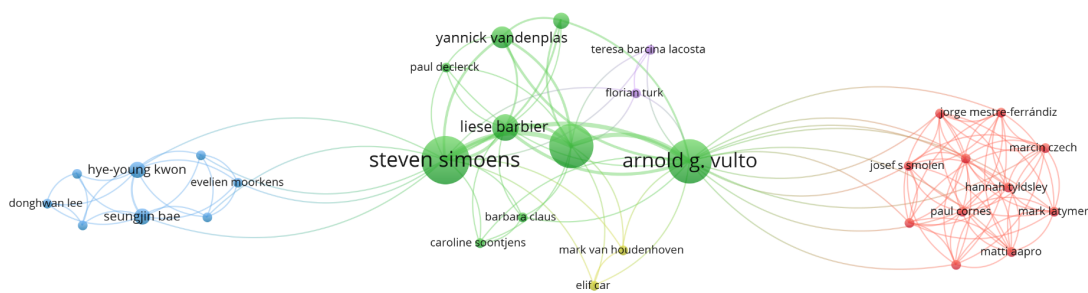
No que diz respeito ao impacto intelectual, a **FIGURA 4** ilustra, por meio da análise de cocitação, os autores de maior destaque no campo. O tamanho dos nós corresponde ao impacto de suas publicações, indicando quais pesquisadores têm contribuído mais significativamente para a fundamentação teórica sobre biomedicamentos e *benchmarks*. Por fim, a **FIGURA 5** revela o mapeamento de coocorrência de termos, desvendando a estrutura conceitual que domina a literatura. Os agrupamentos temáticos em torno de 'eficácia', 'segurança', 'regulação' e 'mercado' confirmam as principais dimensões de investigação e preocupação na comunidade de pesquisa, sintetizando os eixos temáticos centrais do debate acadêmico.

FIGURA 2: DISTRIBUIÇÃO DAS CITAÇÕES ENTRE OS PRINCIPAIS PAÍSES PRODUTORES DE BIOMEDICAMENTOS.



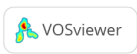
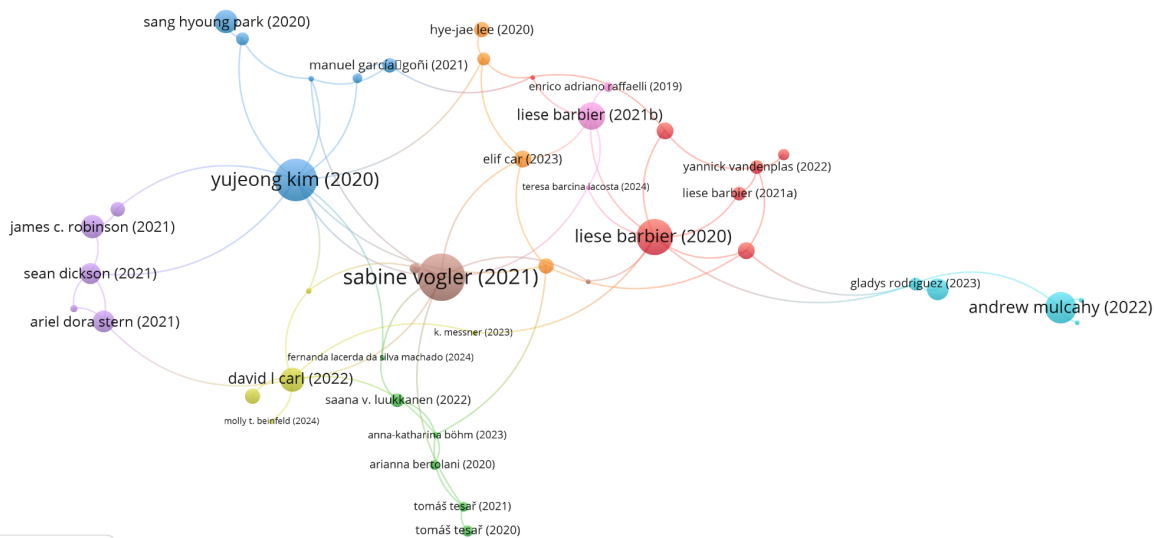
Legenda: Mapa bibliométrico gerado pelo *VOSviewer* ilustrando a origem dos países nos estudos selecionados. Fonte: Elaboração própria.

FIGURA 3: REDE DE COLABORAÇÃO ENTRE AUTORES DOS ESTUDOS SELECIONADOS



Legenda: Mapa bibliométrico gerado pelo VOSviewer ilustrando os vínculos de colaboração entre os autores nos estudos selecionados. Fonte: Elaboração própria.

FIGURA 4: PRINCIPAIS AUTORES CUJAS PUBLICAÇÕES INFLUENCIAM O CAMPO DOS BIOMEDICAMENTOS E A CONSTRUÇÃO DE BENCHMARKS.



Legenda: Mapa bibliométrico gerado pelo VOSviewer ilustrando os autores mais citados nos estudos selecionados. Fonte: Elaboração própria.

FIGURA 5: MAPEAMENTO DE CONCEITOS-CHAVE ASSOCIADOS A BIOMEDICAMENTOS E

foram a declaração de conflitos de interesse e a representatividade dos benchmarks analisados, indicando

4. Discussão

1. Análise das tendências gerais e das redes bibliométricas

A literatura revisada indica que os biossimilares tendem a alcançar o mercado mais rapidamente que os medicamentos de referência, reduzindo significativamente o tempo de espera para o início do tratamento³¹. Paralelamente, um estudo demonstrou que a introdução desses medicamentos amplia a concorrência e resulta em quedas expressivas de preços³⁰, impactando positivamente a acessibilidade.

Além do impacto na acessibilidade, a incorporação de biossimilares tem gerado economias substanciais para os sistemas de saúde. Pesquisas realizadas em mercados consolidados, como Europa e Estados Unidos, confirmam que a redução de preços contribui para a sustentabilidade financeira desses sistemas. Um estudo³¹ destacou que a economia gerada pode incentivar uma maior aceitação dos biossimilares no tratamento de doenças autoimunes, enquanto outros pesquisadores^{24,39} identificaram benefícios econômicos expressivos em diversos países, melhorando o acesso a terapias biológicas.

Contudo, a difusão dos biossimilares enfrenta desafios significativos, como a hesitação de médicos e pacientes e barreiras regulatórias. As evidências apontam para a superação de lacunas de conhecimento mediante pesquisas sobre eficácia, segurança de longo prazo e o efeito nocebo, somadas à implementação

possíveis limitações na transparência e na generalização dos resultados.

de ações práticas, como educação continuada e fortalecimento da farmacovigilância. Uma descoberta recente³⁴ enfatizou a importância de investigações adicionais para validar achados iniciais e comparar, em longo prazo, a segurança dos biossimilares com a dos medicamentos de referência. Ademais, há demanda por análises econômicas mais robustas que modelem as dinâmicas de mercado, incluindo estudos de impacto orçamentário e viabilidade financeira.

Outro ponto crítico refere-se à compreensão aprofundada das barreiras à adoção. Pesquisas indicam que a resistência entre profissionais e pacientes pode ser minimizada com iniciativas educacionais e estratégias de comunicação eficazes. Um estudo³⁵, ao analisar o contexto polonês, reforçou a necessidade de investigar os efeitos de longo prazo dos biossimilares nos desfechos clínicos e no acesso.

As implicações práticas incluem a formulação de políticas que incentivem a prescrição e o uso de biossimilares, promovendo sua aceitação em larga escala. A síntese dos dados desta revisão destaca a relevância de programas contínuos de educação para profissionais de saúde e pacientes, visando aumentar a confiança na segurança e eficácia. Ademais, a implementação de sistemas robustos de farmacovigilância pós-comercialização é essencial para assegurar a qualidade e segurança ao longo do tempo.

No que tange às redes bibliométricas, a

análise revela a estrutura intelectual subjacente ao campo de biomedicamentos e *benchmarks* regulatórios. A concentração de citações em países como Estados Unidos, União Europeia, Reino Unido e Brasil, observada na FIGURA 2, reflete sua influência na definição de políticas globais de inovação farmacêutica, indicando que o Brasil, embora presente, necessita fortalecer sua posição nestas redes para influenciar padrões alinhados às suas necessidades locais. Os padrões de colaboração entre autores (FIGURA 3) demonstram a formação de núcleos cooperativos que impulsionam a pesquisa, embora a formação de *clusters* específicos possa sugerir certa fragmentação temática. O mapa de cocitação (FIGURA 4) revela os fundamentos teóricos do campo, mostrando que o conhecimento se constrói sobre um conjunto consolidado de autores de referência, o que confere solidez, mas também levanta questões sobre a diversidade de perspectivas. Por fim, a análise de coocorrência de termos (FIGURA 5) sintetiza os eixos conceituais dominantes, como 'eficácia', 'segurança', 'regulação' e 'mercado'. Esta estrutura confirma e valida as dimensões críticas identificadas na revisão narrativa, demonstrando a interligação intrínseca entre ciência clínica, regulação e economia, e reforçando que qualquer modelo proposto deve integrar estas dimensões.

2. Lições dos *benchmarks* internacionais e proposta de um modelo nacional

A análise dos dados obtidos nesta revisão sistemática e dos biomedicamentos aprovados pela Anvisa evidencia que a adoção de *benchmarks* internacionais pode contribuir significativamente para o desenvolvimento e fortalecimento do setor no Brasil. O mercado de

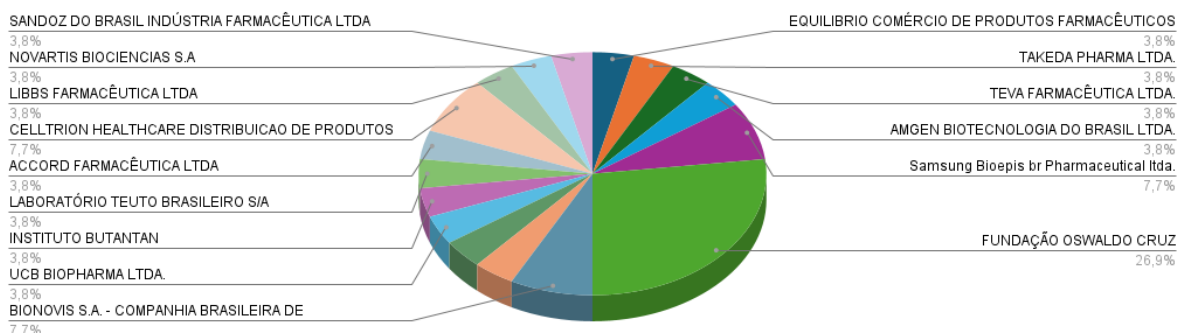
biomedicamentos, incluindo biofármacos inovadores, biossimilares e *biobetters*, é altamente regulado e depende de fatores como inovação tecnológica, incentivos governamentais e estruturação de políticas públicas eficazes. No entanto, os desafios persistem, especialmente em relação à dependência de importação de insumos, barreiras regulatórias e a necessidade de maior investimento em pesquisa e desenvolvimento^{24,28}.

O setor farmacêutico brasileiro opera sob o modelo de regulação de teto de preços (*price cap regulation*), no qual a determinação dos valores máximos de comercialização de medicamentos leva em consideração critérios como referência externa de preços, avaliação de tecnologias em saúde e análises farmacoeconômicas. Embora esse modelo traga previsibilidade ao mercado, ele também impõe desafios à produção local, já que a alta carga regulatória, os custos elevados de tecnologia e a dependência de insumos importados dificultam a competitividade da indústria nacional^{7,11,17}. De acordo com dados da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)¹¹, a maioria das empresas que operam no Brasil apenas comercializa biomedicamentos importados, provenientes de países como Coreia do Sul, Dinamarca, Itália, Alemanha, Suíça e Estados Unidos, enquanto apenas uma parcela reduzida realiza a fabricação local a partir de insumos importados¹¹.

A regulação do setor também impacta a disponibilidade e o acesso da população a esses tratamentos. Entre 2000 e 2021, os gastos públicos com medicamentos aumentaram significativamente, passando de R\$ 2 bilhões para R\$ 25 bilhões, uma vez que os medicamentos biológicos representam uma parcela considerável desse valor^{12,38}. A FIGURA 6

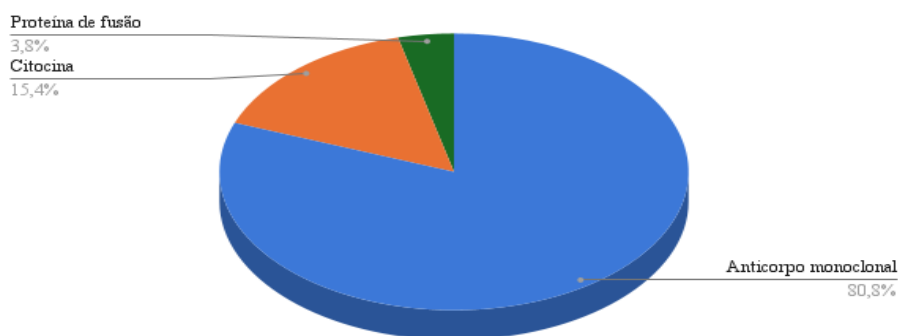
apresenta a distribuição das empresas detentoras de regularização de biomedicamentos na Anvisa³², evidenciando a concentração dos registros em um número reduzido de *players* do mercado. Esse dado reforça a necessidade de políticas que incentivem a entrada de novas empresas e diversifiquem a produção nacional, reduzindo a dependência de importação e promovendo maior competitividade. Já a **FIGURA 7** ilustra a distribuição das classes terapêuticas dos biomedicamentos aprovados pela Anvisa³³, demonstrando uma predominância de medicamentos oncológicos e imunomoduladores. Essa predominância reflete a alta demanda por esses produtos no SUS, mas também destaca a necessidade de incentivo regulatório para ampliar a oferta em outras áreas terapêuticas, como doenças raras, onde a entrada de novos produtos ainda é limitada.

FIGURA 6: CONTAGEM DE EMPRESAS DETENTORAS DA REGULARIZAÇÃO DA ANVISA



Fonte: Dados da pesquisa.

FIGURA 7: CONTAGEM DE CLASSE TERAPÊUTICAS DOS BIOMEDICAMENTOS APROVADOS PELA ANVISA



Fonte: Dados da pesquisa.

A TABELA 3, por sua vez, sintetiza os biomedicamentos aprovados, categorizando-os por princípio ativo, empresa responsável, data de vencimento da regularização, sistema de expressão e classe terapêutica. A análise desses dados permite inferir a evolução do mercado nacional e identificar tendências

regulatórias, como o crescimento do número de biossimilares aprovados nos últimos anos. No entanto, a concentração dos registros em poucos agentes de mercado ainda representa um desafio para a ampliação do acesso e redução dos custos desses medicamentos no Brasil.

TABELA 3: LISTA DE BIOMEDICAMENTOS APROVADOS PELA ANVISA

Princípio Ativo	Empresa Detentora da Regularização	Vencimento da Regularização	Sistema de Expressão	Classe Terapêutica
Bevacizumabe	Equilibrio Comércio De Produtos Farmacêuticos Ltda Epp	01/10/2032	Células de mamíferos (CHO)	Anticorpo monoclonal
Brentuximabe Vedotina	Takeda Pharma Ltda.	01/09/2029	Células de mamíferos (CHO)	Anticorpo monoclonal
Fremanezumabe	Teva Farmacêutica Ltda.	01/12/2029	Células de mamíferos (CHO)	Anticorpo monoclonal
Adalimumabe	Amgen Biotecnologia Do Brasil Ltda.	01/04/2029	Células de mamíferos (CHO)	Anticorpo monoclonal
Ranibizumabe	Samsung Bioepis Br Pharmaceutical Ltda.	01/10/2033	Células de mamíferos (CHO)	Anticorpo monoclonal
Adalimumabe	Fundação Oswaldo Cruz	01/01/2033	Células de mamíferos (CHO)	Anticorpo monoclonal
Betainterferona 1A	Fundação Oswaldo Cruz	01/02/2026	Células de mamíferos (CHO)	Citocina
Etanercepte	Fundação Oswaldo Cruz	01/09/2029	Células de mamíferos (CHO)	Proteína de fusão
Golimumabe	Fundação Oswaldo Cruz	01/01/2031	Células de mamíferos (CHO)	Anticorpo monoclonal
Rituximabe	Fundação Oswaldo Cruz	01/03/2031	Células de mamíferos (CHO)	Anticorpo monoclonal
Trastuzumabe	Fundação Oswaldo Cruz	01/12/2030	Células de mamíferos (CHO)	Anticorpo monoclonal
Bevacizumabe	Bionovis S.A. - Companhia Brasileira De Biotecnologia Farmacêutica	01/09/2034	Células de mamíferos (CHO)	Anticorpo monoclonal
Bevacizumabe	Biommm Sa	01/10/2034	Células de mamíferos (CHO)	Anticorpo monoclonal
Nirsevimabe	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.	01/10/2033	Células de mamíferos (CHO)	Anticorpo monoclonal

Bimequizumabe	Ucb Biopharma Ltda.	01/11/2033	Células de mamíferos (CHO)	Anticorpo monoclonal
Infliximabe	Fundação Oswaldo Cruz	01/06/2030	Células de mamíferos (CHO)	Anticorpo monoclonal
Adalimumabe	Instituto Butantan	01/04/2033	Células de mamíferos (CHO)	Anticorpo monoclonal
Bevacizumabe	Samsung Bioepis Br Pharmaceutical Ltda.	01/03/2034	Células de mamíferos (CHO)	Anticorpo monoclonal
Pegfilgrastim	Laboratório Teuto Brasileiro S/A	01/05/2033	Células de mamíferos (CHO)	Citocina
Pegfilgrastim	Bionovis S.A. - Companhia Brasileira De Biotecnologia Farmacêutica	01/04/2033	Células de mamíferos (CHO)	Citocina
Pegfilgrastim	Accord Farmacêutica Ltda	01/11/2030	Células de mamíferos (CHO)	Citocina
Adalimumabe	Celltrion Healthcare Distribuicao De Produtos Farmacêuticos Dos Brasil Ltda	01/10/2033	Células de mamíferos (CHO)	Anticorpo monoclonal
Bevacizumabe	Celltrion Healthcare Distribuicao De Produtos Farmacêuticos Dos Brasil Ltda	01/03/2034	Células de mamíferos (CHO)	Anticorpo monoclonal
Rituximabe	Libbs Farmacêutica Ltda	01/06/2029	Células de mamíferos (CHO)	Anticorpo monoclonal
Brolucizumabe	Novartis Biociencias S.A	01/11/2030	Células de mamíferos (CHO)	Anticorpo monoclonal
Brolucizumabe	Sandoz Do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda	-	Células de mamíferos (CHO)	Anticorpo monoclonal

Fonte: Adaptado de Anvisa, disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Acesso em 2024.

A introdução de biossimilares no SUS demonstrou potencial para redução de custos, como observado com o etanercepte, cujo preço médio foi reduzido em 35%, e o adalimumabe, que chegou a uma redução de 78%¹⁵. Entretanto, o ritmo de utilização desses medicamentos ainda é limitado pela hesitação de médicos e pacientes, além de desafios na regulamentação e implementação de incentivos governamentais²⁵.

Os *benchmarks* internacionais demonstram que a harmonização regulatória pode facilitar a adoção e ampliação do mercado de biossimilares. Em países da União Europeia, políticas de reembolso e incentivos fiscais têm promovido maior concorrência, resultando em redução de preços e expansão do mercado^{26,41}. Nos Estados Unidos, apesar dos desafios impostos por barreiras regulatórias e estratégias de mercado das grandes indústrias farmacêuticas, iniciativas como o *Inflation Reduction Act (IRA)* visam acelerar a incorporação de biossimilares e reduzir os custos para o sistema de saúde²⁷. No Brasil, a necessidade de atualização da legislação, estabelecimento de protocolos para mudanças pós-registro e criação de normativas mais claras sobre a intercambialidade entre biossimilares e biológicos originadores são desafios que ainda precisam ser superados para garantir maior segurança jurídica e previsibilidade ao setor^{24,29,34}.

A proposta de um *benchmark* nacional deve considerar critérios objetivos e estratégias concretas para garantir sua viabilidade no Brasil. Além da harmonização regulatória, é essencial que o modelo inclua avaliações de custo-efetividade voltadas ao SUS. Parâmetros como custo por ano de vida ajustado pela qualidade (do inglês, *QALY*) e custo

incremental por unidade de benefício clínico (do inglês, *ICER*) devem ser incorporados para que a adoção de biossimilares seja avaliada de forma mais precisa e estratégica. Além disso, mecanismos como um sistema escalonado de precificação e incentivos para produção nacional são fundamentais para garantir competitividade no setor^{13,19, 28,19,123}.

A infraestrutura produtiva nacional também precisa ser fortalecida. O Brasil enfrenta barreiras estruturais que dificultam a autonomia na fabricação de biomedicamentos, como a dependência de insumos importados e a carência de plantas industriais qualificadas. Projeções de mercado¹² indicam que, se houver incentivos adequados para a produção de biossimilares, o Brasil pode se tornar um *player* estratégico no mercado de biomedicamentos nos próximos anos, reduzindo a vulnerabilidade da cadeia produtiva e aumentando sua participação no setor global. O fortalecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), aliado a incentivos fiscais e financiamento público direcionado à biotecnologia, pode reduzir essa dependência e impulsionar a competitividade do setor^{13,16}. Experiências de países como China e Índia demonstram que subsídios para pesquisa e desenvolvimento, somados à redução de tributos para empresas que investem em infraestrutura industrial, são estratégias eficazes para fortalecer a produção nacional e tornar os biossimilares mais acessíveis¹².

Para reforçar essa necessidade, a **TABELA 4** apresenta a relação de biomedicamentos atualmente aprovados na RENAME 2024³³. Esses medicamentos são fundamentais para compreender quais terapias biológicas já foram

incorporadas ao SUS e podem servir como referência para a estruturação de um modelo nacional de *benchmark*. O fortalecimento das políticas públicas voltadas para esses medicamentos pode

garantir maior previsibilidade ao mercado, incentivando a competitividade da indústria nacional e promovendo a expansão do acesso a terapias inovadoras.

TABELA 4: LISTA DE BIOMEDICAMENTOS APROVADOS PELA RENAME 2024

Princípio ativo	Classe terapêutica	Indicações terapêuticas	Código ATC
Adalimumabe	Antagonista do fator de necrose tumoral	Artrite idiopática juvenil, artrite psoríaca, artrite reumatoide, doença de Crohn, espondilite anquilosante, hidradenite supurativa, psoríase, uveítes não infecciosas	L04AB04
Alentuzumabe	Inibidor da glicoproteína de superfície CD52	Esclerose múltipla	L04AG06
Certolizumabe pegol	Antagonista do fator de necrose tumoral	Artrite psoríaca, artrite reumatoide, doença de Crohn, espondilite anquilosante	L04AB05
Ecolizumabe	Inibidor da fração C5 do sistema complemento	Hemoglobinúria paroxística noturna	L04AB01
Etanercepte	Antagonista do fator de necrose tumoral	Artrite idiopática juvenil, artrite psoríaca, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, psoríase	L04AB01
Golimumabe	Antagonista do fator de necrose tumoral	Artrite psoríaca, artrite reumatoide, espondilite anquilosante	L04AB06
Infliximabe	Antagonista do fator de necrose tumoral	Artrite idiopática juvenil, artrite psoríaca, artrite reumatoide, doença de Crohn, espondilite anquilosante, retocolite ulcerativa	L04AB02
Natalizumabe	Inibidor da interação entre integrinas e a molécula -1 de adesão às células vasculares (VCAM-1)	Esclerose múltipla	L04AG03
Ravulizumabe	Inibidor da fração C5 do sistema complemento	Hemoglobinúria paroxística noturna	L04AJ02

Risanquizumabe	Inibidor da proteína IL-23	Psoríase e Doença de Crohn	L04AC18
Rituximabe	Inibidor da ativação de linfócito B	Artrite reumatóide, vasculites associadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)	L01FA01
Secuquinumabe	Inibidor da proteína IL-17A	Artrite psoriática, espondilite anquilosante, psoríase	L04AC10
Tocilizumabe	Inibidor da IL-6	Artrite reumatóide	L04AC07
Tofacitinibe	Inibidor de janus quinase (JAK 1 e 3)	Artrite reumatóide	L04AF01
Upadacitinibe	Inibidor de janus quinase (JAK 1)	Artrite reumatóide	L04AF03
Ustequinumabe	Inibidor de IL-12 e IL-23	Artrite psoriática	L04AC05
Vedolizumabe	Inibidor da integrina $\alpha 4\beta 7$	Retocolite ulcerativa complicada	L04AG05
Burosumabe	Inibidor do FGF23 (fibroblasto-23)	Raquitismo e osteomalácia	M05BX05
Romozosumabe	Inibidor da esclerostina	Osteoporose	M05BX06
Mepolizumabe	Inibidor da IL-5	Asma	R03DX09
Omalizumabe	Bloqueador do receptor de IgE (FC ϵ RI) em mastócitos e basófilos	Asma	R03DX05
Emicizumabe	Ligador do fator IXa ao fator X	Hemofilia A	B02BX06
Palivizumabe	Inibidor da proteína de fusão das cepas A e B do VSR	Prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em prematuros abaixo de 28 semanas	J06BD01

Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde, disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/rename>. Acesso em: fev/2024. *RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. **ATC: Classificação Anatômica Terapêutica Química.

A integração dessas estratégias permitirá que o Brasil adote um *benchmark* nacional baseado em evidências robustas, garantindo maior previsibilidade regulatória, redução de

custos e ampliação do acesso a terapias biológicas. Além disso, possibilitará que a indústria farmacêutica nacional se torne mais competitiva no cenário global, incentivando a inovação e a

independência produtiva no setor de biomedicamentos.

A adoção de biossimilares também tem impacto direto na sustentabilidade dos sistemas de saúde, uma vez que possibilita a redução de gastos com tratamentos de alto custo e amplia o acesso da população a terapias biológicas³⁶. Um estudo³¹ destaca que a incorporação desses medicamentos tem levado a economias substanciais em mercados como Austrália e Itália. No Brasil, embora a **TABELA 3** mostre que há um número crescente de biomedicamentos em situação de regularização ativa, incluindo anticorpos monoclonais como bevacizumabe, rituximabe e trastuzumabe, a dependência de importação de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) e a necessidade de maior infraestrutura para produção local ainda representam barreiras para a ampliação do mercado nacional³².

Além das dificuldades regulatórias e estruturais, a inclusão de biossimilares no SUS enfrenta desafios logísticos e aceitação clínica. Além disso, investimentos em educação continuada para profissionais de saúde são essenciais para aumentar a confiança na prescrição de biossimilares, especialmente nas áreas mais afastadas do Brasil. Para resolver essa questão, é fundamental investir em infraestrutura de cadeia fria e capacitar os profissionais de saúde responsáveis pela distribuição e administração desses fármacos. Além disso, a relutância de médicos e pacientes em aceitar biossimilares pode ser reduzida por meio de programas de educação continuada e campanhas informativas. Essas ações devem ressaltar a segurança e a eficácia dos biossimilares, fundamentando-se em evidências científicas sólidas e em experiências positivas de outros países.

A criação de um sistema de farmacovigilância robusto também é vital para acompanhar os efeitos de longo prazo desses medicamentos e assegurar sua segurança de forma contínua. A China, por exemplo, tem adotado estratégias mais alinhadas às diretrizes da União Europeia para acelerar a aprovação e ampliar a disponibilidade desses medicamentos^{23,40}. No Brasil, a implementação de um sistema de monitoramento mais eficaz, juntamente com incentivos para o desenvolvimento de novas tecnologias, poderia reforçar a produção interna e diminuir a dependência de importações^{18,37}. Além disso, investimentos em educação continuada para profissionais de saúde são essenciais para aumentar a confiança na prescrição de biossimilares e reduzir a hesitação clínica associada a esses produtos²⁰.

Diante desse cenário, torna-se evidente a necessidade de um modelo de referência nacional para a avaliação de biomedicamentos, alinhado às melhores práticas internacionais. Estratégias como a ampliação das PDPs, o fortalecimento da regulamentação sobre intercambialidade e a criação de políticas que incentivem a produção local de IFAs são fundamentais para garantir maior acessibilidade e competitividade da indústria farmacêutica nacional. A experiência de mercados globais demonstra que, quando bem estruturados, os biossimilares podem proporcionar benefícios econômicos expressivos e ampliar, significativamente, o acesso da população a terapias inovadoras^{19,21,22}.

Assim, para que o Brasil possa consolidar um mercado competitivo de biomedicamentos, é essencial que haja um alinhamento regulatório com padrões internacionais, políticas públicas

eficientes de incentivo à produção nacional e investimentos contínuos em inovação e capacitação profissional. O fortalecimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) e a implementação de estratégias como a "Nova Indústria Brasil" representam passos importantes para reduzir a dependência de importações e fomentar a produção local, garantindo maior sustentabilidade ao setor no longo prazo¹⁴.

Para fortalecer a proposta de um modelo nacional de *benchmark* para biomedicamentos no Brasil, é fundamental delinear critérios objetivos e estratégias concretas de implementação. A experiência internacional^{37,66,68} demonstra que modelos bem-sucedidos são aqueles que combinam burocracia regulatória, incentivos financeiros e estratégias de acesso baseadas em evidências. No contexto brasileiro^{70,118}, um modelo eficaz deve incluir parâmetros como avaliação de custo-efetividade adaptada ao SUS, intercambialidade regulamentada e mecanismos que fomentem a produção nacional. A definição de um protocolo claro para substituição entre biossimilares e seus biológicos de referência, por exemplo, reduziria incertezas e aumentaria a aceitação clínica desses produtos. Além disso, recomenda-se a criação de um sistema escalonado de precificação, no qual biossimilares possam ter preços reduzidos progressivamente conforme o volume de adoção, promovendo competição no setor e incentivando a prescrição.

Este estudo, apesar de seguir rigorosamente o protocolo PRISMA, está sujeito a algumas limitações. Em primeiro lugar, há o risco potencial de viés de publicação, uma vez que revisões sistemáticas podem ter maior acesso a

estudos com resultados positivos ou significantes. Em segundo lugar, a restrição de idioma (incluindo apenas artigos em inglês, português e espanhol) pode ter excluído literatura relevante publicada em outros idiomas, como coreano ou japonês, que possuem mercados de biossimilares avançados. Além disso, alguns dos estudos incluídos apresentaram risco de viés "moderado" ou "alto", o que pode impactar a robustez de algumas evidências secundárias sintetizadas. E por fim, outras limitações deste estudo incluem a falta de dados mais aprofundados sobre os impactos econômicos de longo prazo e a necessidade de estudos clínicos nacionais que validem a segurança e eficácia dos biossimilares em diferentes populações.

5. Conclusão

Os resultados demonstram que, apesar dos desafios regulatórios e estruturais, há um grande potencial para alinhar os padrões nacionais às melhores práticas globais. Os pontos fortes do mercado brasileiro incluem a existência de um sistema público de saúde amplo e a experiência consolidada na produção de biofármacos via PDP. No entanto, as fragilidades do setor envolvem a dependência de importações, o rigor regulatório e a baixa competitividade da indústria local. As principais limitações deste estudo incluem a falta de dados mais aprofundados sobre os impactos econômicos de longo prazo e a necessidade de estudos clínicos nacionais que validem a segurança e eficácia dos biossimilares em diferentes populações.

A adoção de um *benchmark* nacional eficiente pode não apenas reduzir custos e ampliar o acesso a terapias inovadoras, mas também fortalecer a indústria

farmacêutica nacional, impulsionando o desenvolvimento da biotecnologia farmacêutica no Brasil. Além de gerar benefícios econômicos, a estruturação desse modelo pode melhorar significativamente a qualidade da assistência à saúde, garantindo maior segurança e previsibilidade para o setor.

6. Conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflitos de interesses.

7. Referências

1. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 1554, de 30 de julho de 2013. Institui o Programa Nacional de Qualificação da Assistência Farmacêutica - QUALIFAR-SUS. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 31 jul. 2013. Seção 1, p. 30. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saud-elegis/gm/2013/prt1554_30_07_2013.html.
2. Biotechnology Innovation Organization (BIO). What is biotechnology? 2021. Available from: <https://www.bio.org/what-biotechnology>.
3. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saud-elegis/anvisa/2010/rdc0055_16_12_2010.html
4. IPEA. Biofármacos no Brasil: características, importância e delineamento de políticas públicas para seu desenvolvimento. 2018. Available from: http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8522/1/TD_2398.pdf.
5. Oliveira ARMM. Análise de dossiês de pesquisa clínica na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Chapter 13. In: Oliveira GG, editor. Ensaios clínicos: princípios e prática. Brasília: Sobravime; 2006. p. 13.
6. Privato MB, Martinez LL, Schmidt C. Biofármacos no Brasil: uma revisão do processo de regulamentação. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo. 2020;65(1):1. doi: <https://doi.org/10.26432/1809-3019.2020.65.009>
7. Pimentel VP, Gomes RP, Landim AB, Maciel MB, Pieroni JP. O desafio de adensar a cadeia de P&D de medicamentos biotecnológicos no Brasil. BNDES Setorial. 2013;38:173-212. Available from: <http://web.bndes.gov.br/bib/jspui/handle/1408/4521>.
8. Walsh G. Biopharmaceuticals and biotechnology medicines: an issue of nomenclature. Eur J Pharm Sci. 2002 Mar;15(2):135-8. doi: 10.1016/S0928-0987(01)00222-6.
9. Salerno MS, Matsumoto C, Ferraz I. Biofármacos no Brasil: Características, importância e delineamento de políticas públicas para seu desenvolvimento. Brasília: IPEA; 2018. Available from: <http://www.ipea.gov.br/portal/publicacoes>.
10. Speers MA, Karlberg JPE. Revisão de estudos clínicos: um guia para o Comitê de Ética. Hong Kong:

- Kalberg; 2010. Available from:
https://media.tghn.org/articles/Reviewing_Clinical_Trials_-_Portuguese.pdf.
11. INPI. Trastuzumabe e pertuzumabe: anticorpos monoclonais para tratamento de câncer de mama HER2+. Section III, p. 82 - 97. Rio de Janeiro: INPI; 2024. Available from:
<https://www.gov.br/mdic/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/anticorpos-monoclonais/estudo>.
 12. De Negri F, Zucoloto GF, Koeller P, Miranda P, Chiarini T (org.). Tecnologias e preços no mercado de medicamentos. Book. Rio de Janeiro: Ipea; 2024. Available from:
https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/14588/43/Tecnologias_preços_mercado_medicamentos_Livro.pdf.
 13. IPEA. O impacto das PDP nos preços de medicamentos para o SUS: uma revisão semi sistemática da literatura. Nota Técnica N°111. 2023. Available from:
https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/11865/1/NT_111_Diset_O_Impacto_das_PDP.pdf.
 14. [Ministério do Desenvolvimento, Indústria, Comércio e Serviços](#) (MDIC). Nova indústria Brasil – forte, transformadora e sustentável: plano de ação para a neointustrialização 2024-2026. Brasília: MDIC; 2024. Available from:
<https://agenciabrasil.ebc.com.br/economia/noticia/2024-01/governo-anuncia-nova-politica-para-desenvolvimento-da-industria>.
 15. Oliveira ACD. O desafio para o desenvolvimento dos biossimilares no Brasil. Revista Facto. 2018;55. Available from:
<https://abifina.org.br/facto/55/artigos/o-desafio-para-o-desenvolvimento-dos-biossimilares-no-brasil/>.
 16. Andrade WW. Contribuição dos laboratórios farmacêuticos públicos na política de aquisição de medicamentos do Ministério da Saúde [master's thesis]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2014.
 17. Schuhmacher A, Hinder M, von Stegmann und Stein A, Hartl D, Gassmann O. Analysis of pharma R&D productivity – a new perspective needed. Drug Discov Today. 2023 Oct;28(10):103726. doi: 10.1016/j.drudis.2023.103726.
 18. da Silva Machado FL, Cañas M, Urtasun MA, Marín GH, Albuquerque FC, Pont L, Convertino I, Bonaso M, Tuccori M, Kirchmayer U, Lopes LC. A Cross-National Comparison of Biosimilars Pricing in Argentina, Australia, Brazil, and Italy. Ther Innov Regul Sci. 2024 May;58(3):549-556. doi: 10.1007/s43441-024-00623-8.
 19. Al Meslamani AZ. Short and long-term economic implications of biosimilars. Expert Opin Biol Ther. 2024 Jul;24(7):567-570. doi: 10.1080/14712598.2024.2307353.
 20. Cohen HP, Turner M, McCabe D, Woollett GR. Future evolution of biosimilar development by application of current science and available evidence: the developer's perspective. BioDrugs. 2023 Sep;37(5):583-593. doi: 10.1007/s40259-023-00619-0.
 21. Niazi SK. Biosimilars: A futuristic

- fast-to-market advice to developers. *Expert Opin Biol Ther.* 2022 Feb;22(2):149-155. doi: 10.1080/14712598.2022.2020241
22. Niazi SK. The coming of age of biosimilars: a personal perspective. *Biologics.* 2022; 2(2):107-127. <https://doi.org/10.3390/biologics2020009>
 23. Kurki P. Comparative efficacy studies of biosimilars: data versus theoretical risks, beliefs, and comfort. *GaBI J.* 2024;13(1):23-6. doi: 10.5639/gabij.2024.1301.004
 24. Mosegui GB, Villar FA. Availability of biological cancer drugs under research: registration and price in Brazil, Colombia, and Mexico. *Physis.* 2020;30:e300413. doi: <https://doi.org/10.1590/S0103-73312020300413>
 25. Rodrigues Filho FJ, Pereira MC. Decline in public spending on biopharmaceuticals in Brazil. *Braz J Pharm Sci.* 2022;58:e20872. doi: <https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e20872>
 26. Barbier L, Simoens S, Soontjens C, Claus B, Vulto AG, Huys I. Off-patent biologicals and biosimilars tendering in Europe - a proposal towards more sustainable practices. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 May 24;14(6):499. doi: 10.3390/ph14060499.
 27. Arad N, Lopez MH, Ray R, Dentzer S, Kroetsch A, McClellan M, et al. Realizing the benefits of biosimilars: what the U.S. can learn from Europe [Internet]. Washington (DC): Margolis Institute for Health Policy, Duke Margolis Center for Health Policy; 2021. Available from: <https://healthpolicy.duke.edu/publications/realizing-benefits-biosimilars-what-us-can-learn-europe>
 28. Pimenta MV, Monteiro G. The production of biopharmaceuticals in Brazil: current issues. *Braz J Pharm Sci.* 2019;55. doi: <https://doi.org/10.1590/s2175-97902019000217823>
 29. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
 30. Beinfeld MT, LaMountain F, Wong W, Kim E, Chambers JD. US commercial plans increase choice of biosimilar and originator products; market net prices decrease. *Health Aff (Millwood).* 2024;43(9):1290-5.
 31. Chen F, Zhong H, Chan G, Ouyang D. A comprehensive analysis of biopharmaceutical products listed in the FDA's Purple Book. *AAPS PharmSciTech.* 2024;25(5).
 32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Consultas de Medicamentos Biológicos [Internet]. Brasília: Anvisa; [citado em 2024]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?categoriasRegulatorias=1>
 33. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação*

- Nacional de Medicamentos Essenciais : Rename 2024 [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde; 2024 [citado 26 out 2025]. 252 p. Available from: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.pdf
34. Wirth K, Boes S, Nöpflin M, Huber C, Blozik E. Initial prescriptions and medication switches of biological products: an analysis of prescription pathways and determinants in the Swiss healthcare setting. *BMJ Open*. 2023 Nov;13(11):e077454.
 35. Stajszczyk M, Batko K, Żuber ZM, Kwiatkowska B, Krajewska-Włodarczyk M, Batko B. Charting the Etanercept Journey: Tracing cost dynamics in Poland's off-patent market from reference drug rivalry to biosimilar monopoly. *BioDrugs*. 2024 Jul;38(4):557-569. doi: 10.1007/s40259-024-00663-4.
 36. Moraes JCB, Ribeiro ACM, Bonfiglioli KR, Miossi R, Shimabuco AY, Bonfa E, et al. Assisted therapy model for dispensing immunobiological drugs for rheumatoid arthritis by the Brazilian Unified Health System: rational use of resources reduces expenses. *J Bras Econ Saúde* 2022;14(Suppl.1):31-7. doi: 10.21115/JBES.v14.n1.(Suppl.1):31-7
 37. Silva RGL, Fischer BB, Schaeffer PR, Novaes HMD. The industry of therapeutic monoclonal antibodies in Brazil: public policies as instruments of technology upgrading. *Sci Public Policy*. 2023;50(1):42-58. doi:10.1093/scipol/scac047.
 38. Mega TP, Silva RMD. Expenditure of biological drugs for rheumatoid arthritis treatment in the Brazilian public health system. *Rev Saude Publica*. 2023 Aug 4;57:41. doi: 10.11606/s1518-8787.2023057004280.
 39. Mosegui GB, Catão TP, Vianna CM de M. Marcos regulatórios das políticas de fomento de medicamentos biológicos na América Latina: o que há de novo? *BASR*. 2020;4(5):3091-106. doi: <https://doi.org/10.34115/basrv4n5-027>
 40. Miranda C, Aceituno A, Fernández M, Mendes G, Rodríguez Y, Llauró V, et al. ICH Guideline for biopharmaceutics classification system-based biowaiver (m9): toward harmonization in Latin American Countries. *Pharmaceutics*. 2021 Mar 10;13(3):363. doi: 10.3390/pharmaceutics13030363.
 41. Simoens S, Vulto AG. A health economic guide to market access of biosimilars. *Expert Opin Biol Ther*. 2021 Jan;21(1):9-17. doi: 10.1080/14712598.2021.
 42. Cisek S, Choi D, Stubbings J, Bhat S. Preparing for the market entry of adalimumab biosimilars in the US in 2023: A primer for specialty pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2023 Sep 7;80(18):1223-1233. doi: 10.1093/ajhp/zxad120.
 43. Joanna Briggs Institute. Checklist for systematic reviews and research syntheses [Internet]. Adelaide: JBI; 2023. Available from: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>.
 44. Vázquez-Sánchez R, Navarro-Dávila M, Herráiz ER, Merino-Bohórquez V, Borrás-Blasco J, Onteniente-

- González A, et al. Biosimilars and access to biologic therapy in immune-mediated diseases. *Expert Opin Biol Ther.* 2024 Jul;24(7):647-653. doi: 10.1080/14712598.2024.2350440.
45. Clarke K, Ainslie-Garcia M, Ferko N, Shastri K. Modelling the opportunity for cost-savings or patient access with biosimilar adalimumab and tocilizumab: a European perspective. *J Med Econ.* 2024 Jan-Dec;27(1):952-962. doi: 10.1080/13696998.2024.2379212.
46. Yang J, Chaudhry BI, Yue AT, Roth JA, Kelton JM, Shelbaya A, et al. The impact of biosimilar use on total cost of care and provider financial performance in the medicare oncology care model: a population-based simulation study. *Adv Ther.* 2024 Jan;41(1):349-363. doi: 10.1007/s12325-023-02703-x.
47. Mestre-Ferrandiz J, Czech M, Smolen JS, Cornes P, Aapro MS, Danese S, et al. Capturing the holistic value of biosimilars in Europe – part 1: a historical perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2024 Feb;24(2):237-250. doi: 10.1080/14737167.2023.2297926.
48. Woo H, Shin G, Lee D, Kwon HY, Bae S. Is the availability of biosimilar adalimumab associated with budget savings? a difference-in-difference analysis of 14 countries. *BioDrugs.* 2024 Jan;38(1):133-144. doi: 10.1007/s40259-023-00636-z.
49. Chaplin S, van Stiphout J, Chen A, Li E. Budget impact analysis of including biosimilar adalimumab on formulary: A United States payer perspective. *J Manag Care Spec Pharm.* 2024 Nov;30(11):1226-1238. doi: 10.18553/jmcp.2024.24036.
50. Sohrabji N, Marquette K. How structural changes are driving R&D activity in India's pharmaceutical sector. *J Pharm Health Serv Res.* 2023;14(3):256-61. doi:10.1093/jphsr/rmad035.
51. Nikitina V, Santi Laurini G, Montanaro N, Motola D. Comparative safety profiles of oncology biosimilars vs. originators in Europe: an analysis of the eudravigilance database. *Cancers.* 2023 Jan 1;15(14):3680. <https://doi.org/10.3390/cancers15143680>
52. Messner K, Eickhoff C, Schulz M, Allemann S, Arnet I. Knowledge and attitudes of German and Swiss community pharmacists towards biologicals and biosimilars – a prospective survey before and after the COVID-19 pandemic. *BMC Health Services Research.* 2023 Dec 18;23(1). doi: 10.1186/s12913-023-10475-x.
53. Niazi SK. A proposed Global Medicines Agency (GMA) to make biological drugs accessible: starting with the League of Arab States. *Healthcare.* 2023; 11(14):2075. doi: <https://doi.org/10.3390/healthcare11142075>.
54. Tano M, Paubel P, Ribault M, Degrasat-Théas A. What about offering a financial incentive directly to clinical units to encourage the use of biosimilars? results of a two-year national experiment in France. *Appl Health Econ Health Policy.* 2023 Sep;21(5):799-811. doi: 10.1007/s40258-023-00812-w.

55. Vandenplas, Y., Simoens, S., Van Wilder, P. *et al.* The impact of policy interventions to promote the uptake of biosimilar medicines in Belgium: a nationwide interrupted time series analysis. *Health Res Policy Sys* 21, 68 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12961-023-01015-4>
56. Rodriguez G, Mancuso J, Lyman GH, Cardoso F, Zeina Nahleh, Vose JM, et al. ASCO Policy statement on biosimilar and interchangeable products in oncology. *JCO Oncol Pract*. 2023 Jul;19(7):411-419. doi: 10.1200/OP.22.00783.
57. Yu, TH., Mei, YY. & Tseng, Y.J. Biopharma innovation trends during COVID-19 and beyond: an evidence from global partnerships and fundraising activities, 2011-2022. *Global Health* 19, 57 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12992-023-00953-6>
58. Alsamil AM, Giezen TJ, Egberts TC, Doevendans E, Leufkens HG, Gardarsdottir H. Nature and timing of post-approval manufacturing changes of tumour necrosis factor α inhibitor products: a 20-year follow-up study of originators and biosimilars. *Eur J Pharm Sci*. 2022;175:106227. doi:10.1016/j.ejps.2022.106227.
59. Varma M, Almarsdóttir AB, Druedahl LC. "Biosimilar, so it looks alike, but what does it mean?" A qualitative study of Danish patients' perceptions of biosimilars. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022 May;130(5):581-591. doi: 10.1111/bcpt.13719.
60. Luukkanen SV, Tolonen HM, Airaksinen M, Saarukka LSM. The price and market share evolution of the original biologics and their biosimilars in Finland. *BioDrugs*. 2022 Jul;36(4):537-547. doi: 10.1007/s40259-022-00540-y.
61. Yang R, Kabba JA, Yao X, Yang C, Chang J, Ji W, et al. Current situation and future development of the biopharmaceutical industry in China: A mixed-method study. *Front Pharmacol*. 2022 Aug 22;13:911165. doi: 10.3389/fphar.2022.911165.
62. Jarrion Q, Azzouz B, Robinson J, Jolly D, Vallet C, Trenque T. Penetration rate of anti-TNF biosimilars and savings at 5 years after their introduction in French hospitals. *Therapies*. 2022;77(4):467-75. doi:10.1016/j.therap.2021.10.012.
63. Pontes MA, Ribeiro AA, Albuquerque FC, Leite Cotenzini SN. Comparative price analysis of biological medicines: disparities generated by different pricing policies. *Front Pharmacol*. 2024 Jan 11;14:1256542. doi: 10.3389/fphar.2023.1256542.
64. Mulcahy A, Buttorff C, Finegold K, El-Kilani Z, Oliver JF, Murphy S, et al. Projected US savings from biosimilars, 2021-2025. *Am J Manag Care*. 2022 Jul;28(7):329-335. doi: 10.37765/ajmc.2022.88809.
65. Hu Y, Song Z, Jiang D, Zhuo L, Cheng Y, Zhao R. Knowledge, attitudes and practice of healthcare providers, healthcare regulatory practitioners and patients toward biosimilars in China: insights from a nationwide survey. *Front Pharmacol*. 2022 Jun 2;13:876503. doi: 10.3389/fphar.2022.876503.

66. Gibofsky A, Evans C, Strand V. Provider and patient knowledge gaps on biosimilars: insights from surveys. *Am J Manag Care*. 2022 Nov;28(12 Suppl):S227-S233. doi: 10.37765/ajmc.2022.89297.
67. Goode R, Chao B. Biological patent thickets and delayed access to biosimilars, an American problem. *J Law Biosci*. 2022 Sep 1;9(2):lsac022. doi: 10.1093/jlb/lsac022.
68. Popoviciu H, Vreju F, Popescu CC, Mogosan C, Rezus E, Rednic S, et al. Biosimilars in rheumatoid arthritis in 2022: data from the Romanian registry of rheumatic diseases. *Rom J Rheumatol*. 2023;32(3):104-9. doi:10.37897/rjr.2023.3.6.
69. Car E, Vulto AG, Houdenhoven MV, Huys I, Simoens S. Biosimilar competition in European markets of TNF-alpha inhibitors: a comparative analysis of pricing, market share and utilization trends. *Front Pharmacol*. 2023 Apr 21;14:1151764. doi: 10.3389/fphar.2023.1151764.
70. Carl DL, Laube Y, Serra-Burriel M, Naci H, Ludwig WD, Vokinger KN. Comparison of uptake and prices of biosimilars in the US, Germany, and Switzerland. *JAMA Network Open*. 2022 Dec 2;5(12):e2244670. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.44670.
71. Tang C, Qian S, Ge Y, Song L, Xu G, Zhao C, et al. Technical consideration on the label of biosimilar products. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2022, 57(23): 1974-1978. doi: [10.11669/cpj.2022.23.004](https://doi.org/10.11669/cpj.2022.23.004)
72. Agarwala SS. Meeting the challenges of integrating biosimilars in the healthcare treatment paradigm. *Journal of Managed Care Medicine* [Internet]. 2022 Apr 1;25(2):22-7. Available from: <https://research.ebsco.com/linkprocessor/plink?id=1e7164d1-5dd6-3c02-9986-b988a4266e89>.
73. Vandenplas Y, Barbier L, Simoens S, Van Wilder P, Vulto AG, Huys I. Perceptions about biosimilar medicines among Belgian patients in the ambulatory care. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 5;12:789640. doi: 10.3389/fphar.2021.789640.
74. Barbier L, Vandenplas Y, Simoens S, Declerck P, Vulto AG, Huys I. Knowledge and perception of biosimilars in ambulatory care: a survey among Belgian community pharmacists and physicians. *J Pharm Policy Pract*. 2021 Jun 22;14(1):53. doi: 10.1186/s40545-021-00330-x.
75. Maksabedian Hernandez EJ, Graf M, Portelli A, Shafrin J. Estimating the impact of biosimilar entry on prices and expenditures in rheumatoid arthritis: a case study of targeted immune modulators. *J Med Econ*. 2022 Jan-Dec;25(1):1118-1126. doi: 10.1080/13696998.2022.2113252.
76. Robinson JC, Jarrion Q. Competition from biosimilars drives price reductions for biologics in the french single-payer health system. *Health Aff (Millwood)*. 2021 Aug;40(8):1190-1197. doi: 10.1377/hlthaff.2021.00070.
77. Azuz S, Newton M, Bartels D, Poulsen BK. Uptake of biosimilar trastuzumab in Denmark compared with other European countries: a comparative study and

- discussion of factors influencing implementation and uptake of biosimilars. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021 Oct;77(10):1495-1501. doi: 10.1007/s00228-021-03155-4.
78. Liu Y. Utilizing oncology biosimilars to minimize the economic burden associated with cancer treatment: managed care considerations. *Am J Manag Care.* 2021 Aug 13;27(14 Suppl). doi: 10.37765/ajmc.2021.88734.
79. Kulikov A, Serpik V, Lila A. Pharmacoeconomic rationale for switching patients with rheumatic diseases from original biologic disease-modifying antirheumatic drugs to biosimilars in the Russian healthcare system. *Mod Rheumatol J.* 2022;16:1-17. doi:10.14412/1996-7012-2022-2S-1-17.
80. Lee CC, Najafzadeh M, Kesselheim AS, Sarpatwari A. Cost to medicare of delayed adalimumab biosimilar availability. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Oct;110(4):1050-1056. doi: 10.1002/cpt.2322.
81. Patel R, Nuwal T. Financial evaluation of value-creating biosimilar development candidates: a business case study of low-, medium- and high-sales biosimilars. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2022 Sep;22(6):993-1011. doi: 10.1080/14737167.2022.2072830.
82. Dickson SR, Kent T. Association of generic competition with price decreases in physician-administered drugs and estimated price decreases for biosimilar competition. *JAMA Network Open.* 2021 Nov 15;4(11):e2133451. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.3451
83. Toghanian S, Moshtaghi-Svensson J, Papageorgiou M, Kittelsen K, Dolk C, Hultstrand M, et al. Estimating potential for drug budget reallocation following expiration of exclusivity of pharmaceutical products. *J Health Econ Outcomes Res.* 2022 Feb 3;9(1):20-30. doi: 10.36469/jheor.2022.29624.
84. Tesar T, Golias P, Masarykova L, Kawalec P, Inotai A. The impact of reimbursement practices on the pharmaceutical market for off-patent medicines in Slovakia. *Front Pharmacol.* 2021 Dec 13;12:795002. doi: 10.3389/fphar.2021.795002.
85. Rahalkar H, Sheppard A, Lopez-Morales CA, Lobo L, Salek S. Challenges faced by the biopharmaceutical industry in the development and marketing authorization of biosimilar medicines in BRICS-TM countries: an exploratory study. *Pharmaceut Med.* 2021 Jul;35(4):235-251. doi: 10.1007/s40290-021-00395-8.
86. Osiri M, Dilokthornsakul P, Chokboonpium S, Suthipinijtham P, Koolvisoot A. Budget impact of sequential treatment with biologics, biosimilars, and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in Thai patients with rheumatoid arthritis. *Adv Ther.* 2021;38(9):4885-99. doi:10.1007/s12325-021-01867-8.
87. Vogler S, Schneider P, Zuba M, Busse R, Panteli D. Policies to encourage the use of biosimilars in European countries and their potential impact on pharmaceutical expenditure. *Front Pharmacol.* 2021 Jun 25;12:625296. doi: 10.3389/fphar.2021.625296.

- 10.3389/fphar.2021.625296.
88. Rafiei R, Williams C, Jiang J, Aungst TD, Durrer M, Tran D, et al. Digital health integration assessment and maturity of the United States biopharmaceutical industry: forces driving the next generation of connected autoinjectable devices. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021 Mar 18;9(3):e25406. doi: 10.2196/25406.
89. Mendelsohn AB, Nam YH, Marshall J, McDermott CL, Kochar B, Kappelman MD, et al. Utilization patterns and characteristics of users of biologic anti-inflammatory agents in a large, US commercially insured population. *Pharmacol Res Perspect*. 2021 Feb;9(1):e00708. doi: 10.1002/prp2.708.
90. Tachkov K, Mitkova Z, Boyadzieva V, Petrova G. Did the introduction of biosimilars influence their prices and utilization? the case of biologic disease modifying antirheumatic drugs (bDMARD) in Bulgaria. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Jan 14;14(1):64. doi: 10.3390/ph14010064.
91. Mazzucato M, Li HL. A market shaping approach for the biopharmaceutical industry: governing innovation towards the public interest. *J Law Med Ethics*. 2021;49(1):39-49. doi: 10.1017/jme.2021.8.
92. Barbier L, Simoens S, Vulto AG, Huys I. European stakeholder learnings regarding biosimilars: Part II - improving biosimilar use in clinical practice. *BioDrugs*. 2020 Dec;34(6):797-808. doi: 10.1007/s40259-020-00440-z.
93. Kolbe AR, Kearsley A, Merchant L, Temkin E, Patel S, Xu J, et al. Physician understanding and willingness to prescribe biosimilars: findings from a us national survey. *BioDrugs*. 2021 May;35(3):363-372. doi: 10.1007/s40259-021-00479-6.
94. García-Goñi M, Río-Álvarez I, Carcedo D, Villacampa A. Budget impact analysis of biosimilar products in Spain in the period 2009–2019. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Apr 9;14(4):348. doi: 10.3390/ph14040348.
95. Stern AD, Chen JL, Ouellet M, Trusheim MR, El-Kilani Z, Jessup A, Berndt ER. Biosimilars and follow-on products in the United States: adoption, prices, and users. *Health Aff (Millwood)*. 2021 Jun;40(6):989-999. doi: 10.1377/hlthaff.2020.02239.
96. Tesar T, Golias P, Kobliskova Z, Wawruch M, Kawalec P, Inotai A. Potential cost-savings from the use of the biosimilars in Slovakia. *Front Public Health*. 2020 Aug 21;8:431. doi: 10.3389/fpubh.2020.00431.
97. Williams DR. Knowledge transfers in the US biopharmaceutical market during a time of transition. *J Pharm Innov*. 2020;15:445-54. doi:10.1007/s12247-019-09395-3.
98. Feldman M, Reilly MS. A white paper: US biosimilars market on pace with Europe. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*. 2020 Dec 15;9(4):150–4. doi: 10.5639/gabij.2020.0904.025.
99. Biosimilars markets: US and EU compared - GaBI Journal [Internet]. *gabi-journal.net*. 2020. doi: 10.5639/gabij.2020.0902.015
100. Bhardwaj K, Bangarurajan K, Naved T, Rajput S. Perspective, perceptions, and

- promulgation of biosimilars: A questionnaire-based study to assess and understand the current challenges of biosimilars to the potential and intended users. *J Pharm Bioallied Sci.* 2020 Apr-Jun;12(2):124-130. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_11_20.
101. Kim Y, Kwon HY, Godman B, Moorkens E, Simoens S, Bae S. Uptake of biosimilar infliximab in the UK, France, Japan, and Korea: budget savings or market expansion across countries? *Front Pharmacol.* 2020 Jul 9;11:970. doi: 10.3389/fphar.2020.00970.
102. Bertolani A, Jommi C. Local policies on biosimilars: are they designed to optimize use of liberated resources? *Generics and Biosimilars Initiat J.* 2020 Dec 15;9(4):163–70. doi: 10.5639/gabij.2020.0904.027
103. Raffaelli EA, Massimino F. Biosimilars: considerations in light of the Italian legal framework. *Generics Biosimilars Initiat J.* 2019;8(1):5-23. doi:10.5639/gabij.2019.0801.002.
104. Mennini FS, Marcellusi A, Bini C, Rotundo MA, Giunta A, Gasbarrini A, et al. The economic impact of biosimilars in Italy: a scenario analysis. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2019;1-8. doi:10.1177/2284240319858022.
105. Gorkavenko FV, Nikitina AV, Saibel' ES, Avksent'eva MV, Sura MV, Fedyaev DV. Dynamics of prices and consumption of anticancer drugs in Russia after generics and biosimilars became available. *Farmakoekonomika. Mod Pharmacocon Pharmacoepidemiol.* 2019;12(2):115-124. doi:10.17749/2070-4909.2019.12.2.115-124.
106. Fernández MD, Agustín Lage D'Avila, Magaz EO, Espinosa MM, Miguel. Vision of innovation in a Cuban center of biotechnology applied to health. *Revista Cubana de Salud Publica [Internet].* 2020 [cited 2025 Apr 21];46(1). Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=94916>.
107. Park SH, Park JC, Lukas M, Kolar M, Loftus EV. Biosimilars: concept, current status, and future perspectives in inflammatory bowel diseases. *Intest Res.* 2020 Jan;18(1):34-44. doi: 10.5217/ir.2019.09147.
108. Simoens S, Huys I. Emerging insights into European markets of biologics, including biosimilars. *Pharmaceuticals.* 2022 May 17;15(5):615. doi: 10.3390/ph15050615.
109. Niazi SK. The Inflation Reduction Act: A boon for the generic and biosimilar industry. *J Clin Pharm Ther.* 2022 Nov;47(11):1738-1751. doi: 10.1111/jcpt.13783.
110. Böhm AK, Steiner IM, Stargardt T. Market diffusion of biosimilars in off-patent biologic drug markets across Europe. *Health Policy.* 2023 Jun;132:104818. doi: 10.1016/j.healthpol.2023.104818.
111. Wei K, Kou Y, Kan H, He W, Li J, Guo X. Biosimilars: navigating the regulatory maze across two worlds. *Trends Biotechnol.* 2023 Jul;41(7):847-850. doi: 10.1016/j.tibtech.2023.02.007.
112. Lobo F, Río-Álvarez I. Barriers to

- biosimilar prescribing incentives in the context of clinical governance in Spain. *Pharmaceuticals*. 2021 Mar 22;14(3):283. doi: 10.3390/ph14030283.
113. Liu Y, Wang Y, Wang M, Zhai S, Hou C, Sun F, et al. Evaluating biosimilars: safety, efficacy, and regulatory considerations in clinical studies. *Int J Clin Pharm*. 2025 Feb;47(1):232-236. doi: 10.1007/s11096-024-01825-8.
114. Stajszczyk M., Obarska I., Jeka S, Batko B. Budget impact analysis and treatment availability with biosimilar TNF inhibitors in rheumatic diseases in Poland: real-world evidence using a nationwide database. *Ann Rheum Dis*. 2023 Sep;82(9):1171-1180. doi: 10.1136/ard-2022-223696.
115. Lee HJ, Han E, Kim H. Comparison of utilization trends between biosimilars and generics: lessons from the nationwide claims data in South Korea. *Appl Health Econ Health Policy*. 2020 Aug;18(4):557-566. doi: 10.1007/s40258-019-00547-7.
116. Horgan D, Moss B, Boccia S, Genuardi M, Gajewski M, Capurso G, et al. Time for change? The why, what and how of promoting innovation to tackle rare diseases – is it time to update the EU's orphan regulation? And if so, what should be changed? *Biomed Hub*. 2020 Jul 17;5(2):1-11. doi: 10.1159/000509272.
117. Bertuzzi L, Maini L. Benefit design and biosimilar coverage in medicare Part D: evidence and implications from recent reforms. *Health Aff (Millwood)*. 2024 May;43(5):717-724. doi: 10.1377/hlthaff.2023.01297.
118. Rodrigues Filho FJ, Pereira MC. Decline in public spending on biopharmaceuticals in Brazil. *Braz. J. Pharm. Sci*. 2022;58:e20872. doi:10.1590/s2175-97902022e20872.
119. Mendes Antas Jr. R. O complexo industrial da saúde no território francês: uma análise do circuito espacial produtivo de biomedicamentos. *Confins*. 2019 May 14;(40). doi: <https://doi.org/10.4000/confins.19965>
120. Esteban E, Bustos RH, García JC, Jáuregui E. Biosimilars: an approach to some current worldwide regulation frameworks. *Curr Clin Pharmacol*. 2019;14(1):16-40. doi: 10.2174/1574884713666181025142928.
121. Ortiz-Prado E, Izquierdo-Condoy JS, Vasconez-González JE, Dávila G, Correa T, Fernández-Naranjo R. The pharmaceutical market for biological products in Latin America: a comprehensive analysis of regional sales data. *J Law Med Ethics*. 2023;51(S1):39-61. doi: 10.1017/jme.2023.112.
122. Mega TP, Silva RMD. Expenditure of biological drugs for rheumatoid arthritis treatment in the Brazilian public health system. *Rev Saude Publica*. 2023 Aug 4;57:41. doi: 10.11606/s1518-8787.2023057004280.
123. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.
124. ^[1] art. 6º da Lei nº 10.742, de 06 de outubro de 2003 (lei de criação da CMED).