

Intercambialidade e aspectos farmacoeconômicos dos medicamentos biossimilares: uma revisão integrativa

Intercambiabilidad y aspectos fármacoeconómicos de los medicamentos biossimilares: una revisión integradora

Interchangeability and pharmacoeconomic aspects of biosimilar medicines: an integrative review

Recebido: 09 out 2022

Revisado: 04 dez 2022

Aceito: 18 dez 2022

Autor de correspondência

Lúcia Dias da Silva Guerra
ludsguerra@gmail.com

Lúcia Dias da Silva GUERRA⁽¹⁾

Emanuela Pires da SILVA⁽²⁾

Leonardo CARNUT⁽³⁾

Como citar: Guerra LDS, Silva EP, Carnut L. Intercambialidade e aspectos farmacoeconômicos dos medicamentos biossimilares: uma revisão integrativa. J Manag Prim Health Care. 2023;15:e005. <https://doi.org/10.14295/jmphc.v15.1287>

⁽¹⁾ Universidade de São Paulo – USP, Faculdade de Saúde Pública – FSP, Departamento de Política, Gestão e Saúde. São Paulo, São Paulo, Brasil.

⁽²⁾ Universidade de São Paulo – USP, Faculdade de Saúde Pública – FSP, Curso de Especialização Economia e Gestão em Saúde. São Paulo, São Paulo, Brasil.

⁽³⁾ Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, Centro de Desenvolvimento de Ensino Superior em Saúde – CEDESS, Programa de Pós-graduação de Ensino em Ciências da Saúde. São Paulo, São Paulo, Brasil.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não haver nenhum interesse profissional ou pessoal que possa gerar conflito de interesses em relação a este manuscrito.

Copyright: Este é um artigo de acesso aberto, distribuído sob os termos da Licença Creative Commons (CC-BY-NC). Esta licença permite que outros distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe atribuam o devido crédito pela criação original.

Resumo

O objetivo deste estudo foi analisar a intercambialidade e as vantagens econômicas dos biossimilares em comparação aos medicamentos biológicos de referência. Fez-se uma revisão integrativa da literatura na base de dados PubMed, cuja sintaxe de busca expressou os polos (fenômeno, população e contexto) para organização dos descritores. Apenas artigos originais publicados no idioma inglês foram incluídos. A síntese dos dados foi feita pelo método narrativo, incluindo na revisão doze artigos. Diversos estudos indicaram que os medicamentos biossimilares e biológico de referência não apresentam diferenças significativas, demonstrando a similaridade em termos de eficácia clínica e segurança. Eles reduzem o impacto orçamentário quando comparado aos biológicos de referência. Os biossimilares estão cada vez mais presentes como arsenal terapêutico promissor e estudos apontam que farmacovigilância, intercambialidade, substituição automática e extrapolação de indicações devem ser estudadas com estudos pós-comercialização.

Descritores: Medicamentos Biossimilares; Intercambialidade de Medicamentos; Farmacoeconomia; Farmacovigilância; Resultado do Tratamento.



Resumen

El objetivo de este estudio era analizar la intercambiabilidad y las ventajas económicas de los biosimilares en comparación con los medicamentos biológicos de referencia. Se realizó una revisión bibliográfica integradora en la base de datos PubMed, cuya sintaxis de búsqueda expresaba los polos (fenómeno, población y contexto) para la organización de los descriptores. Sólo se incluyeron artículos originales publicados en inglés. La síntesis de los datos se realizó mediante el método narrativo, incluyendo doce artículos en la revisión. Varios estudios indicaron que los medicamentos biosimilares y los biológicos de referencia no presentan diferencias significativas, demostrando su similitud en términos de eficacia y seguridad clínica. Reducen el impacto presupuestario en comparación con los biológicos de referencia. Los biosimilares están cada vez más presentes como un prometedor arsenal terapéutico y los estudios indican que la farmacovigilancia, la intercambiabilidad, la sustitución automática y la extrapolación de las indicaciones deben estudiarse con estudios posteriores a la comercialización.

Palabras-claves: Drogas Biosimilares; Intercambiabilidad de Medicamentos; Farmacovigilancia; Resultados del Tratamiento.

Abstract

The objective of this study was to analyze the interchangeability and economic advantages of biosimilars compared to reference biological medicines. An integrative literature review was conducted in the PubMed database, whose search syntax expressed the poles (phenomenon, population and context) for the organization of descriptors. Only original articles published in English were included. The synthesis of the data was made by the narrative method, including twelve articles in the review. Several studies indicated that biosimilar medicines and reference biological do not present significant differences, demonstrating similarity in terms of clinical efficacy and safety. They reduce the budgetary impact when compared to reference biologicals. Biosimilars are increasingly present as a promising therapeutic armoury and studies indicate that pharmacovigilance, interchangeability, automatic substitution and extrapolation of indications should be studied with post-marketing studies.

Keywords: Biosimilar Pharmaceuticals; Interchange of Drugs; Economics, Pharmaceutical; Pharmacovigilance; Treatment Outcome.

Introdução

Os medicamentos biológicos provêm de organismos vivos modificados com recurso da biotecnologia, que faz com que essas células vivas produzam a substância ativa do medicamento biológico. Estas substâncias ativas (por exemplo, as proteínas) são normalmente maiores e mais complexas do que as dos medicamentos não biológicos (macromoléculas proteicas, com estruturas tridimensionais enoveladas). Entre os medicamentos biológicos disponíveis estão os hormônios como a insulina e o hormônio de crescimento (GH), bem como anticorpos monoclonais utilizados no tratamento de doenças autoimunes e das neoplasias.¹

O medicamento biossimilar é desenvolvido de modo a ser altamente similar a um medicamento biológico existente. O medicamento biológico existente é um medicamento que já foi aprovado e registrado por agências reguladoras de medicamentos de cada país, como por exemplo, a agência regulatória da União Europeia (*European Medicines Agency* – EMA), a agência regulatória norteamericana (*Food and Drug Administration* – FDA) e, no Brasil, a Agência de Vigilância Sanitária – ANVISA, sendo assim, designado por

medicamento de referência. O medicamento biossimilar pode ser introduzido no mercado a partir do momento em que o medicamento de referência deixa de estar protegido pela patente e o seu período de exclusividade termina. Embora possam existir ligeiras diferenças nas suas substâncias ativas, o medicamento biossimilar e o seu medicamento de referência são essencialmente iguais. Essas ligeiras diferenças observadas entre o medicamento biossimilar e o seu medicamento de referência são mantidas dentro de limites estreitos para assegurar que ambos funcionem da mesma forma, e elas decorrem do fato de estas substâncias ativas serem normalmente moléculas grandes, complexas e serem produzidas por células vivas.¹

Há questões importantes sobre o tema, como a extrapolação de indicações, isto é, a aprovação de um biossimilar para uso em todas as indicações do medicamento de referência. A intercambiabilidade e a substituição de biossimilares é outra questão importante. A intercambiabilidade é uma propriedade intrínseca de um produto, baseada em equivalência terapêutica completa comprovada. A intercambiabilidade pode levar ao *switching*, a troca do produto (por exemplo, do produto de referência para biossimilar ou vice-versa) em um paciente durante o curso do tratamento. A substituição é o ato de substituir, no nível individual do paciente, um medicamento para um produto equivalente ou terapeuticamente equivalente, durante o curso de um tratamento sem o consentimento do prescritor, por exemplo, no âmbito da comercialização em uma farmácia.²

A intercambiabilidade entre produtos biológicos representa um desafio regulatório a ser superado.³ A Organização Mundial da Saúde – OMS, no ano de 2009, publicou diretrizes com o intuito de fornecer normas e padrões aceitos globalmente para a avaliação desses produtos, e sinalizou que a sua intercambiabilidade deve ser definida pelas autoridades reguladoras nacionais. No entanto, apenas a agência reguladora americana – FDA prevê o registro de produtos biológicos intercambiáveis.⁴

Os altos preços e o sucesso dos medicamentos de referência pressionam os custos em serviços de saúde, o que pode levar a uma barreira para acesso dos usuários aos produtos biológicos. Com o custo crescente de serviços de saúde e a pressão econômica para reduzir e/ou sustentar o gasto com esses serviços, os biossimilares podem ser determinantes para reduzir o custo dos medicamentos biológicos e garantir a manutenção e ampliação de acesso dos usuários ao tratamento.^{5,6} Os medicamentos biossimilares tendem a ser mais acessíveis aos usuários e aos sistemas de saúde, uma vez que há um menor investimento em recursos de pesquisa e desenvolvimento (P&D) e também pelo possível impacto da concorrência de mercado.⁷

Pelo alto custo ser consistentemente apresentado como uma das principais barreiras de acesso a medicamentos biológicos em diversos sistemas de saúde,

especialmente em países economicamente em desenvolvimento (como, o caso do Sistema Único de Saúde, no Brasil).^{3,8} Espera-se que a redução de preços por meio da competição seja observada com a entrada de biossimilares no mercado e que possibilite um maior acesso ao tratamento.⁷

Para tanto, este estudo tem o objetivo de analisar a intercambialidade de medicamentos biossimilares e suas possíveis vantagens econômicas em comparação aos medicamentos biológicos de referência.

Metodologia

Neste estudo optou-se por uma metodologia de revisão sistematizada integrativa da literatura, que tem por definição reunir e sistematizar o conhecimento científico já produzido sobre uma determinada temática, possibilitando uma compreensão abrangente do problema em questão.⁹ Como critérios para a seleção e revisão das publicações definiu-se como critérios de inclusão: as publicações que abordassem o tema estudado, que fossem artigos científicos, tivesse disponível o arquivo completo para *download* e estivesse publicado no idioma inglês; como critérios de exclusão: artigos científicos que necessitavam de pagamento e artigos que estavam relacionados a medicamentos ou patologias específicas. A seleção de artigos não teve limite temporal de publicação, como ano ou data específica. A pergunta norteadora da revisão foi: O que a literatura científica aborda sobre a intercambialidade de medicamentos biossimilares, a partir da farmacoeconomia e da economia em saúde?

Foi realizada uma busca ativa de informações nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde/Biblioteca Virtual em Saúde – Lilacs/BVS. Para a identificação dos descritores foi utilizada a plataforma de Descritores em Ciências da Saúde – DeCS, na qual dispõe os descritores necessários à construção de uma estratégia de busca. A seleção dos descritores a serem empregados na busca foi feita considerando a variedade de termos, como os sinônimos utilizados nos contextos brasileiro e latino-americano. Contudo, devido ao baixo número de artigos relacionados ao tema, optou-se pela busca da literatura na base de dados PubMed/Medline (base de dados científica desenvolvida pela *National Center for Biotechnology Information* – NCBI da *National Library of Medicine* – NLM) utilizando-se a ferramenta *Medical Subject Headings* – MeSH para verificação dos descritores.

Quadro 1. Descritores utilizados para identificação das publicações, segundo os pólos de busca, e sintaxe final estruturada.

Polos de busca	Descritores DeCS/BVS	Descritores MeSH/PubMed
Objeto	medicamentos biossimilares; biotecnologia; medicamentos biológicos	biosimilar pharmaceuticals; biotechnology; follow on biologics
Fenômeno	intercambialidade de medicamentos	drug switching; therapeutic substitution; drug substitution
Contexto	gastos em saúde; farmacoeconomia; economia da saúde	pharmacoeconomics; drug cost; technology assessment, health
Sintaxe Final de busca		
(((Biosimilar Pharmaceuticals OR Biotechnology OR Follow on Biologics)) AND (Drug Switching OR Therapeutic Substitution OR Drug Substitution)) AND (Pharmacoeconomics OR Drug Costs OR Technology Assessment, Health)		

Nota: DeCS/BVS – Descritores em Saúde/Biblioteca Virtual em Saúde; MeSH/PubMed – *Medical Subject Headings*.

Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

Os descritores encontrados no DeCS e MeSH foram: *biosimilar pharmaceutical, biotechnology, follow on biologics* (**população**); *drug switching, therapeutic substitution, drug substitution* (**fenômeno**) e *pharmacoeconomics, drug costs e technology assessment, health* (**contexto**) (Quadro1). Após organizar os descritores por pólo e realizar os testes entre esses pólos, se chegou a seguinte sintaxe final:

(((Biosimilar Pharmaceuticals OR Biotechnology OR Follow on Biologics)) AND (Drug Switching OR Therapeutic Substitution OR Drug Substitution)) AND (Pharmacoeconomics OR Drug Costs OR Technology Assessment, Health)

Esta sintaxe possibilitou identificar 55 publicações. Destes, foram excluídos estudos sem a versão completa disponível para *download*, aqueles que necessitavam de pagamento para acesso e os que não estavam disponíveis no idioma inglês. Nesta primeira etapa de inclusão e revisão por títulos e resumos foram eliminados 38 estudos. Permanecendo para leitura completa: 17 artigos. Na segunda etapa de revisão, com a aplicação dos critérios de exclusão foram excluídos artigos relacionados a medicamentos ou patologias específicas. As patologias mais prevalentes foram artrite reumatoide, psoríase e doenças inflamatórias do intestino. Com a aplicação dos critérios de seleção, revisão e leitura completa, permaneceram 12 artigos de interesse, para o alcance da pergunta norteadora da pesquisa e o objetivo central do trabalho.

A apresentação e descrição dos dados deste estudo tiveram como recurso de síntese: a elaboração de resumos após a leitura integral dos artigos e elaboração de uma tabela de extração, o que facilitou o acesso e a compilação das informações.

O processo de análise dos dados seguiu o método da revisão integrativa, incluindo as etapas de extração, visualização, comparação e conclusões dos dados. A extração de dados foi concluída de forma independente por dois revisores (E.P.S. e L.D.S.G.). O formulário de extração de dados foi elaborado com base nas questões de pesquisa. Os dados extraídos incluem autor, ano de publicação, tipo de estudo, local de realização do estudo, objetivo, aspectos da intercambialidade e da economicidade. A síntese dos dados foi apresentada narrativamente. Essa modalidade foi escolhida, pois mesmo com a pouca quantidade de estudos incluídos na revisão, esta possibilitou construir uma análise descritiva dos dados e sistematizá-los de forma narrativa através de uma síntese integrativa.

Resultados e Discussão

Desenvolvimento do tema e diferenças entre países

A maioria dos artigos selecionados foram publicados entre os anos de 2016 e 2017 (Quadro 2).¹⁰⁻²¹ Além disso, há muitas diferenças entre os diversos países, que variam desde as normas de nomenclatura dos biossimilares até as medidas de incentivo a sua prescrição.

Quadro 2. Síntese dos dados extraídos dos artigos revisados e os principais resultados sobre intercambialidade e conclusões de economicidade

Autor/Ano/Localização Geográfica	Título do Estudo	Objetivos do Estudos	Principais Resultados sobre Intercambialidade	Principais Conclusões de Economicidade
Inotai, Andras <i>et al.</i> (2018) ¹⁰ Leste Europeu	Patient Access, Unmet Medical Need, Expected Benefits, and Concerns Related to the Utilisation of Biosimilars in Eastern European Countries: A Survey of Experts	1- Mapear as barreiras de acesso dos pacientes aos biológicos anticorpos monoclonais no Leste Europeu; 2- Explorar como aumentar a absorção de biossimilares pode diminuir esses obstáculos; 3- Identificar fatores que limitam o aumento da utilização do biossimilar.	A maior preocupação é com relação a imunogenicidade após switching para biossimilar, medo de um escândalo político caso houvesse qualquer desfecho adverso relacionado ao <i>switching</i> . Prática Clínica relacionada ao <i>switching</i> : na maioria dos países, o <i>switching</i> de medicamento biológico original para um biossimilar é permitido. Entretanto, pacientes em manutenção é esperado manter com o biológico original. Apenas na Lituania, Polónia e Eslováquia espera usar o biossimilar para pacientes virgens de tratamento e para os pacientes que já estão em manutenção. Na Hungria o produto vencedor da licitação deve ser prescrito apenas para os pacientes virgens de tratamento, enquanto os	A pesquisa indicou uma necessidade significativa de terapias biológicas mais acessíveis nos países do Leste Europeu. O papel dos biossimilares no aumento do acesso dos pacientes a produtos biológicos reembolsados foi reconhecido por quase todos os especialistas. Os formuladores de políticas precisam adotar uma abordagem estratégica para aumentar o benefício social dos medicamentos biossimilares. Apoiar-se em incentivos de livre mercado pode não ser forte o suficiente. Portanto, são necessárias intervenções governamentais ativas, em vez de políticas de "desinvestimento passivo", para corrigir as atuais limitações de acesso.

Autor/Ano/ Localização Geográfica	Título do Estudo	Objetivos do Estudos	Principais Resultados sobre Intercambialidade	Principais Conclusões de Economicidade
Trifirò, Gianluca <i>et al.</i> (2017) ¹¹ Itália	Interchangeability of biosimilar and biological reference product: updated regulatory positions and pre- and post-marketing evidence	1 - Fornecer uma visão geral dos aspectos farmacológicos; 2 – Fornecer evidência baseada no mundo real sobre o <i>switching</i> entre produto de referência e biossimilares.	pacientes em manutenção podem continuar tratando com o medicamento biológico em uso. Debates animados ainda estão em curso sobre a intercambialidade entre biossimilares e produtos de referência e sobre o impacto clínico do <i>switching</i> na rotina de atendimento. No entanto, os dados de ensaios clínicos e pós-comercialização mostram que a mudança do produto de referência para o biossimilar é esperado que não desencadeie ou intensifique a imunogenicidade. Na falta de dados de evidências sobre intercambiabilidade, a substituição automática não é recomendada. Além disso, ensaios clínicos e observacionais não demonstraram um potencial impacto negativo da mudança entre produto de referência e biossimilares e, portanto, preocupações dos profissionais de saúde sobre tais questões de segurança relacionadas a biossimilares não se sustentam.	Em doenças crônicas, a mudança de produtos biológicos de referência altamente caros para biossimilares de custo mais baixo correspondente pode ser uma estratégia válida para contenção de custos, desde que não apenas a biossimilaridade, mas também a intercambiabilidade tenham sido previamente demonstradas. Na falta de dados de evidências sobre intercambiabilidade, a substituição automática não é recomendada.
Moorkens, Evelien <i>et al.</i> (2017) ¹² Europa	Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview	1 - Fornecer uma visão geral das diferentes iniciativas e políticas que podem influenciar a aceitação de biossimilares, realizadas por autoridades de saúde em diferentes países europeus. Essas políticas podem dizer respeito a preços, reembolso, iniciativas educacionais e incentivos para médicos, farmacêuticos e pacientes.	Na maioria dos países, a substituição de medicamentos biológicos não é permitida, exceto na Estônia, França, Letônia, Polônia e Rússia. Na França, a legislação que permite a substituição de biossimilares foi introduzida como parte de uma nova lei relativa ao orçamento da segurança social e está limitada a condições específicas. A substituição é permitida apenas para pacientes virgens de tratamento (especificado pelo médico na prescrição) ou para assegurar a continuidade com o mesmo biossimilar, se o biossimilar pertencer ao mesmo grupo que o prescrito, e se o médico prescritor não tiver explicitamente proibido a substituição. Se o farmacêutico substitui o biológico prescrito pelo biossimilar, ele deve anotar o nome do medicamento	Precificação - Os mecanismos de precificação biossimilares mais frequentes no atendimento ambulatorial são a precificação de uma porcentagem abaixo do preço do medicamento originador e o uso de um preço máximo. Outros mecanismos também podem ser usados para determinar o preço do biossimilar para atendimento ambulatorial, incluindo livre precificação (por exemplo, Alemanha, Reino Unido), livre precificação sem exceder o preço do produto de referência (por exemplo, Noruega), forças de mercado (por exemplo, Rússia), licitação nacional (por exemplo, Malta, Sérvia), ATS (por exemplo, Suécia), e oficialmente mesmo preço como produto de referência (por exemplo, os Países Baixos). Na maioria dos países, nenhum mecanismo único de preços é usado para

Autor/Ano/ Localização Geográfica	Título do Estudo	Objetivos do Estudos	Principais Resultados sobre Intercambialidade	Principais Conclusões de Economicidade
			dispensado na receita médica e informar o médico prescritor.	determinar o preço do biossimilar em atendimento ambulatorial, mas vários mecanismos de precificação são combinados.
Inotai, András <i>et al.</i> (2017) ¹³ Hungria	Is there a reason for concern or is it just hype? - A systematic literature review of the clinical consequences of switching from originator biologics to biosimilars	1 - Sintetizar evidências sobre desfechos clínicos negativos da mudança de um biológico original para um biossimilar; 2 - Avaliar se as preocupações levantadas por alguns especialistas justificam a limitação da mudança de um biológico originador para um medicamento biossimilar.	No geral, não houve nenhuma mudança de um biológico originador para um tratamento biossimilar que esteve associada a um risco aumentado. Não houve objeção à mudança dos biológicos originais para biossimilares, embora tenha-se ressaltado a importância da farmacovigilância. A mudança de um biológico original para uma droga biossimilar não foi associada com aumento do risco, enquanto a eficácia foi mantida.	O impedimento do <i>switching</i> dos pacientes de medicamentos biológicos por biossimilares devido a um risco hipotético parece ser desproporcional em comparação com os potenciais benefícios sociais, especialmente em países com recursos de saúde mais limitados. Pode até ter um maior efeito negativo a longo prazo sobre a sustentabilidade dos cuidados de saúde no futuro, assumindo que uma parcela ainda maior dos recursos de assistência serão alocados para tratamentos biológicos.
Sarpawari, Ameet <i>et al.</i> (2017) ¹⁴ USA	Active Surveillance of Follow-on Biologics: A Prescription for Uptake	1 - Discutir a absorção dos medicamentos biossimilares nos EUA, uma vez que os biossimilares provavelmente não serão elegíveis para a substituição orientada pelos farmacêuticos, portanto, exigirá prescrição direta por parte dos médicos.	Uma maneira de aumentar a confiança nos produtos biossimilares é através da vigilância sistemática e ativa. Um esquema de financiamento governamental deve ser instituído para tratar questões pendentes dos biossimilares, incluindo em quais circunstâncias a extrapolação para indicações mais amplas é apropriada e quando é seguro alternar entre produtos originais e biossimilares (ou entre diferentes biossimilares).	Existe um potencial de economia de até US \$ 90 bilhões na próxima década a partir do amplo uso de biossimilares nos EUA e nos cinco principais - mercados europeus, e estudos mostram que a redução do gasto dos pacientes com medicamentos prescritos pode promover a adesão, que pode levar a melhores resultados para os pacientes. As evidências disponíveis, embora limitadas, sugerem que os médicos dos EUA nutrem uma preocupação generalizada quanto à segurança e eficácia biológica.
Dos Reis, Camila <i>et al.</i> (2016) ¹⁵ Portugal	Biosimilar medicines - Review	1 - Avaliar o grau de similaridade entre o biossimilar e seus biofármacos de referência, tentando compreender o processo de produção, os requisitos necessários para a aprovação e seu impacto na qualidade, segurança, eficácia e custos.	O biossimilar e o biológico de referência não apresentam diferenças significativas exceto aqueles inerentes ao processo de produção, sendo os primeiros suscetíveis a testes de comparabilidade demonstrando a similaridade em termos de eficácia clínica e segurança. Os biossimilares estarão cada vez mais presentes no futuro como arsenal terapêutico promissor e terapia direcionada, entretanto, questões relacionadas à imunogenicidade, intercambialidade, substituição automática e extrapolação de	Os biossimilares ainda mostram uma redução de custo de cerca de 15% a 30%, por isso trouxe benefícios financeiros e de acessibilidade para os usuários. Essa redução de custos exige reflexão sobre o fato de compensar ou não os riscos associados.

Autor/Ano/ Localização Geográfica	Título do Estudo	Objetivos do Estudos	Principais Resultados sobre Intercambialidade	Principais Conclusões de Economicidade
			indicações devem continuar a serem estudadas e debatidas.	
Mestre- Ferrandiz, Jorge <i>et al.</i> (2016) ¹⁶ UK	Biosimilars: How Can Payers Get Long-Term Savings?	1 - Discutir como os pagadores podem obter economias de longo prazo com os biossimilares.	Pagadores e tomadores de decisão precisam pensar a médio / longo prazo se quiserem obter economias significativas e sustentadas com o uso de biossimilares. Dados abrangentes dos resultados de alta qualidade sobre a eficácia e a segurança dos produtos biossimilares e originadores são necessários para garantir que eles possam ser usados de forma intercambiável. Incentivos também são necessários para que os pagadores possam se beneficiar do uso de biossimilares. Com o passar do tempo, em algumas áreas de tratamento, os dados de resultados podem levar a descontos que se aproximam dos genéricos de produtos químicos e apoiam a introdução de substituição. Iniciativas focadas em economia de curto prazo - tais como cortes de preços para os originais, preços de referência ou regras de intercambiabilidade (sem os dados de resultados mencio- nados acima) - provavelmente colocariam em risco a criação de um mercado mais competitivo que, em tempo, produz economias muito maiores.	Evidências sobre a natureza da concorrência entre biossimilares e seus produtos de referência na Europa confirmam a hipótese anterior de que tal concorrência não se assemelharia à concorrência agressiva de preços associada aos genéricos químicos. Existem, no entanto, diferenças importantes entre os países. Acreditamos que os biossimilares davam incentivos para os pagadores usarem produtos de custo mais baixo, quando estes são seguros, eficazes; e apoio ao mercado, por exemplo, investimento em infraestrutura para monitoramento de resultados, promoção do trabalho de farmacovigilância e coleta de evidências do mundo real, criando maior disponibilidade por parte dos pagadores e clínicos de buscar um melhor valor para o dinheiro usando na compra dos biossimilares e produtos originadores de forma intercambiável; esta é a direção certa para os governos e os contribuintes maximizarem as economias de longo prazo.
Paradise, Jordan (2015) ¹⁷ USA	The Legal and Regulatory Status of Biosimilars: How Product Naming and State Substitution Laws May Impact the United States Healthcare System	1 - Discutir o aspecto legal e regulatório no que tange as leis de nomeação de produto e substituição dos biossimilares e como podem impactar no sistema de saúde dos EUA.	Se o produto é classificado como intercambiável significa que o produto "pode ser substituído pelo biossimilar sem a intervenção do prestador de saúde que prescreveu o produto de referência. No entanto, o FDA deixa para os estados determinarem individualmente, como uma questão de lei estadual, se um produto intercambiável pode ser substituído por um biológico de referência e quais requisitos estão associados a essa substituição. Os Estados estão debatendo ativamente a questão em suas legislaturas como resultado de intensas	Como o FDA contempla medidas científicas e requisitos técnicos para biossimilares, o debate sobre a nomenclatura de produtos e as leis estaduais de substituição se intensificam. As decisões nos níveis federal e estadual nesses domínios terão um impacto significativo sobre as implicações de longo prazo dos biossimilares no sistema de saúde dos Estados Unidos. Esses impactos serão sentidos em termos de economia de custos, rastreamento efetivo, relato de eventos adversos e potenciais barreiras à entrada no mercado.

Autor/Ano/ Localização Geográfica	Título do Estudo	Objetivos do Estudos	Principais Resultados sobre Intercambialidade	Principais Conclusões de Economicidade
Shepherd, Joanna M. (2015) ¹⁸ USA	Biologic Drugs, Biosimilars, and Barriers to Entry	1 - Explorar o conflito entre biológicos e biossimilares, e as consequências da criação de barreiras de mercado a entrada dos biossimilares.	campanhas de <i>lobby</i> da indústria e de grupos de defesa. Biológicos estão na vanguarda da medicina americana, prometendo tratamentos e até cura para doenças anteriormente intratáveis. Essas drogas representam uma parte vital e crescente do setor farmacêutico americano. Mas, o custo desses medicamentos os coloca além do alcance da maioria dos pacientes. Os biossimilares parecem ser uma solução parcial para este problema complicado, oferecendo baixo custo, benefícios terapêuticos para pacientes que respondam a biológicos conhecidos e testados.	A teoria econômica básica, confirmada em múltiplos setores econômicos, revela que as propostas para bloquear os biossimilares da aprovação acelerada do FDA atuam como barreiras à entrada nos mercados biológicos, estendendo um período de monopólio maior para os fabricantes de produtos biológicos originais. Esta extensão bloqueia desnecessariamente o potencial de empresas rivais, elevando os custos para trazer os biossimilares ao mercado. Estes custos aumentados desencorajam potenciais participantes, reduzindo a concorrência; esta redução da concorrência diminui a inovação, incentiva o monopólio de preços, e, finalmente, aumenta os preços para os consumidores. Pacientes pagam duas vezes por essas barreiras à entrada: medicamentos mais caros e através da redução do acesso a medicamentos eficazes, potencialmente vitais.
Grabowski, Henry G. <i>et al.</i> (2014) ¹⁹ USA	Regulatory and cost barriers are likely to limit biosimilar development and expected savings in the near future	1 - Discutir as barreiras regulatórias e de custo que possam limitar o desenvolvimento dos biossimilares e a economia esperada.	Avanços científicos podem reduzir o custo de desenvolvimento de biossimilares e permitir demonstração da intercambiabilidade através de análises estruturais, ou o que a FDA chama de "impressão digital", em vez de estudos clínicos como fonte de dados. <i>Fingerprinting</i> : são análises físico-químicas que procuram estabelecer impressões digitais moleculares do produto obtido que possam ser posteriormente utilizadas em confirmações de identidade sempre que o processo for repetido.	Os biossimilares precisarão competir com seu produto de referência pela qualidade; preço; e reputação do fabricante com os médicos, seguradoras e grupos de pacientes. Os biossimilares também enfrentarão dinâmicas competições de novos produtos biológicos na mesma classe terapêutica - incluindo "Biobetters", que oferecem melhorias incrementais nos produtos de referência, como duração estendida da ação. As perspectivas para redução significativa de custos com o uso de biossimilares parece ser limitada nos próximos anos, mas seu uso deve aumentar com o tempo, por causa de ambos fatores - demanda e oferta.

Autor/Ano/ Localização Geográfica	Título do Estudo	Objetivos do Estudos	Principais Resultados sobre Intercambialidade	Principais Conclusões de Economicidade
Dylst, Pieter <i>et al.</i> (2014) ²⁰ Bélgica	Barriers to the uptake of biosimilars and possible solutions: a Belgian case study	1 - Investigar com profundidade as barreiras para a absorção de biossimilares na Bélgica.	A maioria dos entrevistados concordou que o início das terapias com biossimilares não deve ser um problema. Switching entre o produto de referência e o biossimilar para pacientes em tratamento pode causar alguns problemas. Três principais barreiras para a absorção de biossimilares no mercado belga foram identificadas: falta de confiança em relação aos biossimilares por parte de alguns interessados; incerteza quanto à intercambialidade e substituição de biossimilares; e um sistema de financiamento hospitalar que desencoraja o uso deles.	Para obter plenamente a potencial economia dos biossimilares, os governos devem tomar medidas para aumentar sua aceitação. O governo belga, e também os fabricantes de biossimilares, devem tomar medidas para reduzir as incertezas relacionadas aos biossimilares e aumentar a confiança entre os prescritores. Além disso, o financiamento de hospitais deve ser reformado e incentivos devem ser desenvolvidos para estimular os médicos a prescreverem biossimilares.
Blackstone, Erwin A. <i>et al.</i> (2013) ²¹ USA	The economics of biosimilars	1 - Examinar informações relacionadas aos biossimilares para determinar seu impacto potencial sobre a concorrência no mercado biológico.	A substituição automática provavelmente será lenta, devido as preocupações com segurança e qualidade. É provável que o impacto benéfico dos biossimilares demore muito tempo a ser percebido e seja mais complicado do que no caso dos genéricos de produtos químicos.	Vários fatores, como segurança, preços, fabricação, barreiras à entrada, aceitação do médico e marketing, farão com que o mercado de biossimilares se diferencie do mercado de genéricos. O alto custo para entrar no mercado e o tamanho do mercado de medicamentos biológicos tornam a entrada atraente, mas arriscada.

Fonte: Elaborado pelos autores (2021).

Dos 12 artigos revisados, 42% eram sobre países da União Europeia, 42% sobre os EUA e 17% sobre países do Leste Europeu. Observou-se que aproximadamente metade dos países na Europa tem incentivos voltados para prescrição dos biossimilares.

No contexto de uma convenção que prevê remuneração suplementar específica baseada no alcance de objetivos de saúde pública, uma nova medida foi introduzida na França em 2016, que incentiva os médicos a prescreverem pelo menos 20% de insulina glargina biossimilar em atendimento ambulatorial.¹²

Na Bélgica, o **pacto do futuro** para o paciente e com a indústria farmacêutica, visa garantir o acesso do paciente a tratamentos inovadores, promove a inovação e cria um novo quadro deontológico para a indústria farmacêutica, servindo de base para um pacto entre o governo, indústria farmacêutica e setor médico para estimular o uso de biossimilares. Neste contexto, os médicos são encorajados a prescreverem pelo menos 20% de biossimilares para pacientes virgens de tratamento.¹²

Nesta revisão, a maioria dos países mencionaram restrições orçamentárias desempenhando um papel na prescrição de um biossimilar (Quadro 2). Por exemplo, na Noruega, os produtos pagos pelos hospitais (também alguns para uso ambulatorial) estão sujeitos à licitação. Uma classificação é então feita pelo *Norwegian Hospital Procurement Trust, Divisão Farmacêutica* (LIS) com base no preço, e uma recomendação é escrita. Os médicos têm que seguir o *ranking* e usar o produto mais barato, que muitas vezes é biossimilar, exceto quando há uma razão clínica para não usar o produto mais barato. Com este sistema, o infliximab biossimilar alcançou uma participação de mercado acima de 95%, e também a participação de mercado do etanercept biossimilar foi aumentando para acima de 82%.¹²

A necessidade de o FDA rever o tipo de nomenclatura a ser utilizada para os biossimilares e as restrições impostas à substituição podem servir como barreiras à entrada no mercado por potenciais candidatos.¹⁷ Análises mostram disparidades de penetração biossimilar em toda a Europa.

A Alemanha é um dos países com fortes incentivos para a captação dos biossimilares. A penetração de biossimilares na Alemanha ocorreu apesar do preço de referência, que esperavam desestimular a entrada e uso de biossimilares, puxando para baixo o preço do originador. Esse argumento se fortaleceu, porque que a base alemã de muitas empresas biossimilares também ajudou na absorção desses medicamentos na Alemanha.¹²

Na Suécia, as taxas de penetração de biossimilares para eritropoetina (EPOs) e filgrastim (GCSFs) excederam 60%. No Reino Unido, as taxas são 10 e 80%, respectivamente. A baixa absorção de EPO biossimilar no Reino Unido reflete o alto desconto por marcas concorrentes antes da entrada biossimilar.¹²

As taxas de penetração dos biossimilares do filgrastim (GCSF) na Itália e na França aproximaram-se de 45 e 60%, respectivamente, sendo o uso de biossimilares de EPO cerca de 15% em ambos os países. A maior aceitação dos biossimilares do GCSF nesses dois países pode ser consequência de considerações médicas e/ou políticas de reembolso.^{10,11}

Na Áustria, a aplicação da sua política de preços aos biossimilares representa uma forma incomum, um tanto simplista, entre as políticas de preços biossimilar na Europa. O primeiro biossimilar lançado deve ser precificado a 52% do medicamento de referência, o segundo a 44% e o terceiro a 40%. O medicamento de referência e os outros dois biossimilares devem ter um preço de 40% do preço original do originador quando o terceiro biossimilar entrar. Esta política desencorajou a concorrência dos biossimilares, e nenhum terceiro biossimilar foi lançado na Áustria.¹²

A Noruega oferece um estudo de caso muito interessante, pelos seguintes motivos: (1) uso de licitação; e (2) promoção de estudos de resultados explorando o impacto da mudança. A penetração biossimilar na Noruega para filgrastim (GCSFs) e eritropoetina (EPOs) está entre as mais altas da Europa. Em janeiro de 2014, a *Orion Pharma* garantiu a primeira posição para seu produto biossimilar Remsima[®] na licitação para o fornecimento nacional de infliximab, oferecendo um desconto de 39% contra o infliximabe de referência Remicade[®]. No entanto, em março de 2015, a *Orion Pharma* propôs uma redução de preço de 72% para Remsima[®]. Este nível de desconto surpreendeu os observadores da indústria, uma vez que esperavam descontos muito menores. Para promover uma cultura de substituição, a Agência Norueguesa de Medicamentos está financiando um estudo clínico (o estudo NOR-SWITCH) para explorar a permutabilidade de Remicade[®] e Remsima[®]/Inflectra[®]. Em julho de 2015, as autoridades holandesas começaram a financiar um ensaio similar (BIO-SWITCH) para estudar os efeitos sobre a eficácia, segurança e imunogenicidade da troca de Remicade[®] para um biossimilar infliximab em pacientes com artrite reumatóide, espondiloartrite ou artrite psoriática.¹²

Economia dos biossimilares: diferenças dos genéricos

A teoria econômica sugere cinco razões para não esperar níveis similares de desconto de preço para biossimilares em comparação com os genéricos químicos. Em primeiro lugar, os custos de desenvolvimento de biossimilares são consideravelmente maiores, uma vez que os biossimilares requerem estudos pré-clínicos e clínicos. Em segundo lugar, os custos de fabricação biológica são maiores. Terceiro, os fabricantes precisam se comunicar com prescritores e farmacêuticos, já que a prescrição é feita pelo nome da marca. Originadores estabeleceram relações com prescritores, opinião chave, líderes e pacientes, com base em serviços, desenvolvimento clínico e dados. Os fabricantes de biossimilares não conseguem reproduzi-los sem investimento substancial. Quarto, as preocupações com o médico (e farmacêutico) sobre a comparabilidade podem precisar ser abordadas em estudos pós-lançamento, aumentando os custos e reduzindo as taxas de adoção em relação àqueles genéricos químicos. Podemos esperar vendas menores inicialmente devido a preocupações de alguns médicos em relação ao grau de substituíbilidade entre as referências.¹⁶

Segundo Inotai *et al.*,¹³ é sugerida uma utilização mais ampla de biossimilares de alta qualidade na prática clínica, com a adequada farmacovigilância e vigilância clínica para melhorar o acesso dos pacientes a medicamentos modernos, especialmente em países de baixa renda. Além disso, espera-se que a incerteza relacionada ao *switching* de terapias biológicas originais para biossimilares seja cada vez mais gerenciada por acordos de

compartilhamento de risco entre pagadores e fabricantes, como garantias de devolução de dinheiro ou cobertura com desenvolvimento de evidências (Quadro 2).

A introdução dos biossimilares, em tempo oportuno, pode reduzir os preços dos medicamentos prescritos e promover a adesão dos pacientes, mas apenas se as preocupações dos médicos e dos pacientes sobre a segurança e a eficácia de tais produtos forem prontamente abordadas. Vigilância ativa pós-aprovação usando esses dados dos médicos e dos pacientes sobre a segurança e a eficácia, e a subsequente divulgação das informações obtidas oferecem um meio viável para atingir este objetivo da redução dos preços dos medicamentos e promoção da adesão dos pacientes.¹⁴

Nos EUA, o *Biologics Price Competition and Innovation Act* – BPCI Act oferece aos fabricantes de produtos biológicos originais um longo período de exclusividade, enquanto ainda incentiva os potenciais fabricantes de biossimilares a criarem drogas inovadoras e similares por meio de um processo de aprovação mais rápido e a promessa de substitubilidade de biossimilares intercambiáveis. Esse compromisso espelha a integração bem-sucedida de produtos farmacêuticos tradicionais genéricos e de marca, reduzindo drasticamente os custos e aumentando a disponibilidade de medicamentos. Mas, no Brasil, os reguladores federais e estaduais tentaram recentemente, com algum sucesso limitado, impedir o caminho de implementação dos biossimilares do BPCI Act. Esses obstáculos apenas prejudicam os consumidores - pacientes - em benefício de alguns detentores de patentes.

Desafios da intercambialidade de medicamentos biológicos por biossimilares: custos, mercados e implicações para as políticas públicas

Políticas como um sistema diferente de nomenclatura para biossimilares ou regulamentos estaduais que oneram a substituição de biológicos não oferecem ganhos na segurança ou eficácia do paciente e atrapalham um programa nacional uniforme.^{18,22} Esses obstáculos, ao contrário, impõem barreiras dispendiosas à entrada de possíveis fabricantes de biossimilares, alongando o período de monopólio dos fabricantes de produtos biológicos, inibindo a inovação em possíveis biossimilares, aumentando os custos dos medicamentos e reduzindo o acesso a medicamentos eficazes disponíveis. Os consumidores se beneficiarão enormemente com o aumento da inovação, preços mais baixos e acesso mais amplo a essas drogas - se os reguladores federais e os legisladores estaduais permitirem isso.^{18,22} Conforme é possível identificar, nos estudos revisados neste trabalho e que estão apresentados no Quadro 2.

As características dos biossimilares, juntamente com os aspectos competitivos da indústria farmacêutica, sugerem que empresas grandes e bem estabelecidas dominarão o

mercado. É provável que as alianças continuem a prevalecer para compartilhar o risco e a incerteza do desenvolvimento biológico e biossimilar. No entanto, algumas empresas foram bem-sucedidas por si mesmas.

A melhor estratégia para um concorrente biossimilar pode ser entrando em mercados emergentes, que têm barreiras de entrada mais baixas, para desenvolver dados pós-comercialização fortes para demonstrar que o produto é realmente um biossimilar e, em seguida, entrar em áreas mais rigorosamente regulamentadas com um registro estabelecido.³

A entrada antecipada no mercado, o financiamento estatal e os baixos custos tornam os biossimilares uma oportunidade atraente nos mercados emergentes e um aumento desses produtos tem sido visto nesses mercados. A vantagem adicional é a menor proteção à propriedade intelectual, menores períodos de exclusividade e menores custos de desenvolvimento e fabricação nesses mercados, o que poderia levar a reduções de preço de 50%. Por exemplo, a estratégia da empresa farmacêutica Dr. Reddy's envolve "Lançar produtos em mercados emergentes de quatro a cinco anos à frente dos Estados Unidos", o que permitirá coletar dados na Índia antes de entrar no mercado dos EUA. Essas economias associadas ao aprendizado pela prática permitirão que ela seja um concorrente mais eficaz nos mercados desenvolvidos.²¹

No Brasil, o Ministério da Saúde a fim de orientar e coordenar ações específicas sobre a utilização de medicamentos biológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS instituiu o Grupo de Trabalho (GT) da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do SUS, por meio da Portaria GM/MS n. 1.160 de 05/2018, que tem por finalidade discutir os temas pertinentes à pesquisa, desenvolvimento, produção, regulação, acesso e monitoramento do uso de medicamentos biológicos fornecidos pelo SUS.²³ No entanto, não possui nenhuma diretriz específica quanto à diferenciação da nomenclatura entre produtos biológicos novos e suas cópias, a fim de otimizar sua identificação, prescrição, dispensação e monitoramento. Portanto, no Brasil, não há nenhuma regulamentação que trata da intercambialidade de medicamentos biológicos.

Neste sentido, a farmacovigilância torna-se essencial para acompanhamento dos perfis de segurança dos medicamentos, pois os produtos biológicos apresentam complexidade e heterogeneidade intrínseca, que surgem desafios adicionais, como o monitoramento de reações imunológicas tardias que dificultam estabelecer a causalidade entre o produto e eventos adversos.²⁴

Dentre os desafios postos para o cenário dos produtos biológicos, com e sem comprovação de biossimilaridade, e a designação de intercambialidade entre si está a aprovação e incorporação dos medicamentos biológicos nos protocolos clínicos e listas de

medicamentos do país. Em adição, há questões que permeiam outras fases da assistência farmacêutica como a programação, aquisição, armazenamento, distribuição, prescrição e utilização desses medicamentos pela população, bem como o monitoramento pós-uso.²⁵

Há implicações diretas também nas políticas públicas sociais de saúde, como o SUS: a variabilidade intrínseca de produtos biológicos nas análises de incorporação de medicamentos para o sistema de saúde, a gestão de diferentes versões de produtos biológicos com uma mesma nomenclatura e o desenvolvimento da capacidade de distinguir diferentes versões de produtos biológicos em todo o processo de gerenciamento de medicamentos.³

Considerações finais

De forma geral, a posição sobre intercambiabilidade e substituição automática de produtos de referência e biossimilares entre as diferentes agências reguladoras na Ásia, nos EUA e na Europa são bastante heterogêneas, diferindo também no nível nacional e regional. Esse contexto fragmentado leva a diferentes abordagens nacionais e loco-regionais, que exigem uma harmonização entre as diferentes agências reguladoras para aumentar a confiança dos profissionais de saúde e dos pacientes sobre os efeitos clínicos da troca de produtos de referência e biossimilares.

O impedimento da intercambiabilidade dos pacientes de medicamentos biológicos por biossimilares devido a um risco hipotético parece ser desproporcional em comparação com os potenciais benefícios sociais, especialmente em países com recursos de saúde mais limitados, como o Brasil. Pode ter até um maior efeito negativo a longo prazo sobre a sustentabilidade dos cuidados de saúde no futuro, assumindo que uma parcela ainda maior dos recursos de assistência serão alocados para tratamentos com medicamentos biológicos.

Além disso, o monitoramento pós-comercialização é fundamental para resolver a incerteza residual relativa à intercambiabilidade e à segurança da troca, uma vez que, os prescritores precisam de confiança nos resultados. Para isso, é necessário investimento em infraestrutura para monitoramento de resultados, promoção da farmacovigilância e coleta de evidências com base na realidade.

Agradecimentos

Curso de Especialização em Economia e Gestão em Saúde. Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo – USP.

Contribuições autorais

EP Silva contribuiu para concepção, redação, revisão crítica do manuscrito e revisão final enviada para publicação, LDS Guerra contribuiu para concepção, redação, revisão crítica do manuscrito e revisão final enviada para publicação e L Carnut fez a revisão crítica do manuscrito e revisão final enviada para publicação. Todos os autores aprovaram a versão final encaminhada.

Referências

1. Comissão Europeia. O que preciso saber sobre medicamentos biossimilares: informação para doentes. [s. l.]: CE; 2016.
2. Crommelin DJA, Vlieger JSB, Weinstein V, Mühlebach S, Shah VP, Schellekens H. Different pharmaceutical products need similar terminology. *AAPS J.* 2014;16(1):11-4. <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9532-0>.
3. Ferreira Neto PTP, Nunes PHC, Vargas MA. Intercambialidade de produtos biológicos no Sistema Único de Saúde (SUS): principais desafios regulatórios. *Cad Saude Publica.* 2019;35(10):e00053519. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00053519>.
4. Food and Drug Administration. Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product: guidance for industry [Internet]. [Silver Spring]: FDA; 2019 [citado 30 set. 2020]. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537135.pdf>
5. Moorkens E, Jonker-Exler C, Huys I, Declerck P, Simoens S, Vulto AG. Overcoming barriers to the market access of biosimilars in the European Union: the case of biosimilar monoclonal antibodies. *Front Pharmacol.* 2016;7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00193>.
6. Fernandes GS, Stemberg C, Lopes G, Chammas R, Gifoni MAC, Gil RA, et al. The use of biosimilar medicines in oncology: position statement of the Brazilian Society of Clinical Oncology (SBOC). *Braz J Med Biol Res.* 2018;51(3):e7214. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20177214>
7. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Revisão rápida sobre barreiras relacionadas ao acesso a medicamentos biológicos. Brasília, DF: MS; 2018.

8. Farinasso CMS, Silva RB, Leite BF, Fernandes DG, Wachira VK, Lima AA, et al. Revisão rápida para informar a política nacional de medicamentos biológicos no SUS. *BIS*. 2019;20(2):114-24.
9. Whittmore R, Knaf K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*. 2005;52(5):546-53. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>.
10. Inotai A, Csanadi M, Petrova G, Dimitrova M, Bochenek T, Tesar T, et al. Patient access, unmet medical need, expected benefits, and concerns related to the utilisation of biosimilars in Eastern European Countries: a survey of experts. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9597362. <https://doi.org/10.1155/2018/9597362>.
11. Trifirò G, Marcianò I, Ingrassiotta Y. Interchangeability of biosimilar and biological reference product: updated regulatory positions and pre- and post-marketing evidence. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(3):309-15. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1410134>.
12. Moorkens E, Vulto AG, Huys I, Dylst P, Godman B, Keuerleber S, et al. Policies for biosimilar uptake in Europe: an overview. *PLoS One*. 2017;12(12):e0190147. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190147>.
13. Inotai A, Prins CPJ, Csanádi M, Vitezic D, Codreanu C, Kaló Z. Is there a reason for concern or is it just hype?: a systematic literature review of the clinical consequences of switching from originator biologics to biosimilars. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(8):915-26. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1341486>.
14. Sarpatwari A, Gagne JJ, Levidow NL, Kesselheim AS. Active surveillance of follow-on biologics: a prescription for uptake. *Drug Saf*. 2017;40(2):105-8. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0471-4>.
15. Reis C, Teixo R, Mendes F, Cruz RS. Biosimilar medicines: review. *Int J Risk Saf Med*. 2016;28(1):45-60. <https://doi.org/10.3233/JRS-160672>.
16. Mestre-Ferrandiz J, Towse A, Berdud M. Biosimilars: how can payers get long-term savings?. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(6):609-16. <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0380-x>
17. Paradise J. The legal and regulatory status of biosimilars: how product naming and state substitution laws may impact the United States healthcare system. *Am J Law Med*. 2015;41(1):49-84. <https://doi.org/10.1177/0098858815591509>
18. Shepherd JM. Biologic drugs, biosimilars, and barriers to entry. *Health Matrix Clevel*. 2015;25:109-39.

19. Grabowski HG, Guha R, Salgado M. Regulatory and cost barriers are likely to limit biosimilar development and expected savings in the near future. *Health Aff (Millwood)*. 2014;33(6):1048-57. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2013.0862>.
20. Dylst P, Vulto A, Simoens S. Barriers to the uptake of biosimilars and possible solutions: a Belgian case study. *Pharmacoeconomics*. 2014;(7):681-91. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0163-9>.
21. Blackstone EA, Joseph PF. The economics of biosimilars. *Am Health Drug Benefits*. 2013;6(8):469-78.
22. Yousefi N, Ahmadi R, Tayeba H, Taheri S, Mahboudi F, Peiravian F. Biosimilar medicines in the Iranian market: a way to more affordable medicines. *Indian J Pharm Sci*. 2020;82(3):483-90. <https://doi.org/10.36468/pharmaceutical-sciences.671>
23. Ministério da Saúde (BR). Portaria n. 1.160, de 3 de maio de 2018. Institui grupo de trabalho para discussão e formulação da política nacional de medicamentos biológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) [Internet]. Brasília, DF: MS; 2018 [citado 31 jan. 2023]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2018/prt1160_16_05_2018.html
24. World Health Organization. Biological qualifier an INN proposal. [Internet]. [Geneve: WHO; 2015 [citado 30 set. 2020]. Disponível em: http://www.who.int/medicines/services/inn/bq_innproposal201506
25. Ascef BO, Silva RGL, Oliveira Júnior HA, Soárez PC. Intercambialidade e substituição de biossimilares: seria a avaliação de tecnologias em saúde (ATS) um instrumento para tomada de decisão?. *Cad Saude Publica*. 2019;35(9):e00087219. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00087219>.

Minicurrículos

Lúcia Dias da Silva Guerra | <https://orcid.org/0000-0003-0093-2687>
<http://lattes.cnpq.br/8624417896750887>

Emanuela Pires da Silva | <https://orcid.org/0000-0001-8407-0695>
<http://lattes.cnpq.br/3529918522177418>

Leonardo Carnut | <https://orcid.org/0000-0001-6415-6977>
<http://lattes.cnpq.br/2575803021196614>