

POSITION PAPER

Farmaci Biotecnologici e Biosimilari

**Posizione condivisa da
Specialisti Reumatologi
Associazione Pazienti
Politiche del Farmaco
Regione Emilia Romagna**

Il documento è stato realizzato grazie al contributo di:

Dr. Daniele Conti

Area progettazione e sviluppo AMRER Onlus
Associazione Malati Reumatici Emilia Romagna

Prof. Clodoveo Ferri

Cattedra e UOC di Reumatologia - Dipartimento MEDICINA INTERNA E SPECIALITA' MEDICHE
Azienda Ospedaliera - Policlinico di Modena Via del Pozzo 71, 41100 MO

Prof. Marcello Govoni

UOC Reumatologia – DIPARTIMENTO Medicine Specialistiche
Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna Cona di Ferrara

Dr.ssa Annamaria Marata

Coordinatore della Commissione regionale del farmaco
Regione Emilia Romagna

Dr. Carlo Salvarani

UOC Reumatologia - Dipartimento di MEDICINA INTERNA E SPECIALITA' MEDICHE
Azienda Ospedaliera Arcispedale S. Maria Nuova, v.le Risorgimento, 80 - 42100 RE

Dr.ssa Gilda Sandri

Cattedra e UOC di Reumatologia - Dipartimento MEDICINA INTERNA E SPECIALITA' MEDICHE
Azienda Ospedaliera - Policlinico di Modena Via del Pozzo 71, 41100 MO

Dr. Marco Sebastiani

Cattedra e UOC di Reumatologia - Dipartimento MEDICINA INTERNA E SPECIALITA' MEDICHE
Azienda Ospedaliera - Policlinico di Modena Via del Pozzo 71, 41100 MO

La rete delle reumatologie della Regione Emilia Romagna con cui è stato condiviso:

- PIACENZA: Servizio di Reumatologia c/o DIPARTIMENTO Medicina
Azienda Sanitaria Locale - Ospedale Guglielmo da Saliceto - via Taverna 49
29100 PC
Dott. Arrigoni Eugenio

- PARMA: Servizio di Reumatologia c/o DIPARTIMENTO Polispecialistico Med. 2
Azienda Ospedaliera - Ospedale Maggiore - Via Gramsci 14 - 43100 PR
Dott. Giovanni Delsante

- REGGIO EMILIA: UOC Reumatologia - Dipartimento di MEDICINA INTERNA E SPECIALITA'
MEDICHE
Azienda Ospedaliera Arcispedale S. Maria Nuova, v.le Risorgimento, 80 - 42100 RE
Dott. Carlo Salvarani

- MODENA: UOC di Reumatologia - Dipartimento MEDICINA INTERNA E SPECIALITA' MEDICHE
Azienda Ospedaliera - Policlinico di Modena Via del Pozzo 71, 41100 MO
Prof. Clodoveo Ferri

Ambulatorio di Reumatologia
Azienda Sanitaria Locale di Modena - Ospedale - Via A. Fogazzaro, 6 41037 Mirandola
Dr. Giacomo Carpenito
- BOLOGNA: Servizio di Reumatologia - Dipartimento Medico. Divisione di Medicina Interna "C"
Azienda Sanitaria Locale - Ospedale Maggiore di Bologna Largo Nigrisoli 2 - 40133 Bologna
Dr. Massimo Reta
- BOLOGNA: Modulo di Reumatologia
Istituti Ortopedici Rizzoli - Via Pupilli, 1 - 40136 – Bologna
Prof. Riccardo Meliconi
- BOLOGNA: Servizio di Reumatologia Medicina Interna, dell’Invecchiamento e Malattie Nefrologiche
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico S. Orsola - Malpighi Via Albertoni, 15 - 40138 Bologna
Dott.ssa Nazzarena Malavolta
- FERRARA: UOC Reumatologia – DIPARTIMENTO Medicine Specialistiche
Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna Ferrara
Via Aldo Moro, 8, Cona, Ferrara FE
Prof. Marcello Govoni
- FORLI': Servizio di Reumatologia Dip. Medicina Specialistica - UO Medicina Interna
Az USL Forli - Osp Morgagni Pierantoni, Via Forlanini 34, 47100 Forli
Dott. Francesco Girelli
- CESENA: Servizio di Reumatologia DIPARTIMENTO Medicina Interna
Azienda Sanitaria Locale - Ospedale Bufalini
Viale Ghirotti 286 - 47023 Cesena, FC
Dott. Luca Montaguti
- RIMINI: Servizio di Reumatologia DIPARTIMENTO Medicina Internistica 1
Azienda Sanitaria Locale – Ospedale Infermi di Rimini
Via Settembrini n 2. 47900 Rimini
Dr.ssa Alessandra Bezzi
- RAVENNA: Ambulatorio di Reumatologia – Dipartimento Medicina Interna 2
Azienda Sanitaria Locale – Ospedale Santa Maria delle Croci
Viale Randi 5 - 48100 Ravenna
Dr. Pierluigi Cataleta

Premessa

I medicinali **biologici** e quelli **biotecnologici** sono farmaci prevalentemente costituiti da proteine, il cui **processo produttivo è molto complesso e coinvolge organismi viventi**. Spesso i farmaci biotecnologici sono realizzati con tecniche di DNA ricombinante, con una sequenza di DNA che talvolta esistono in natura (insuline, epoetine, ormone della crescita) e talvolta no (anticorpi monoclonali, proteine di fusione).

Le biotecnologie hanno reso possibile lo sviluppo di trattamenti per molte gravi malattie, incluse neoplasie, sclerosi multipla, diabete e diverse malattie autoimmuni.

In reumatologia i medicinali biologici/biotecnologici hanno rappresentato una vera rivoluzione per il trattamento di alcune patologie quali l'Artrite Reumatoide, la Spondilite Anchilosante e l'Artrite Psoriasica.

Alla scadenza del brevetto che protegge la tecnica di produzione, altre industrie possono riprodurre la molecola originator e metterla in commercio ad un prezzo inferiore; in questo caso il **farmaco prodotto viene definito biosimilare**.

Nell'Unione Europea l'autorizzazione all'immissione in commercio di farmaci prodotti con biotecnologie, inclusi quindi i biosimilari, per legge sono valutate dall'Agenzia Europea per i medicinali (EMA). La Nell'Unione Europea esiste un rigoroso percorso regolatorio specifico per i "prodotti biosimilari" introdotto dal 2005 con la prima linea guida, che ha anticipato l'introduzione in commercio del primo biosimilare approvato e commercializzato nel 2006.

L'introduzione in commercio dei medicinali biosimilari dovrebbe – pertanto - consentire una riduzione generale dei costi dei farmaci biotecnologici favorendo così la sostenibilità economica dei sistemi sanitari, mantenendo al tempo stesso standard di qualità dei trattamenti per i pazienti.

Esercizio di comparabilità

La comparabilità tra il medicinale di riferimento e il medicinale biosimilare è il principio fondamentale dello sviluppo di un biosimilare così come delle modifiche al processo di produzione di un medicinale biologico originator. Il concetto scientifico di "comparabilità" è ben determinato da linee guida scientifiche riportate sul sito di EMA.

Quindi principi scientifici alla base dell'esercizio di comparabilità necessario per le modifiche al processo di produzione di un originator e per lo sviluppo di un medicinale biosimilare sono gli stessi.

L'esercizio di comparabilità, è un sistema complesso di valutazione che segue le 3 fasi di autorizzazione alla immissione in commercio di ogni farmaco:

- comparabilità della qualità (fisico-chimica e biologica)
- comparabilità non clinica (studi non clinici comparativi)
- comparabilità clinica (studi clinici comparativi)

Attraverso questo esercizio di comparabilità, il biosimilare deve dimostrare di essere simile al prodotto originator in termini di caratteristiche qualitative, attività biologica, sicurezza ed efficacia. Questa particolare attenzione deriva dal fatto che è praticamente impossibile, a causa della complessità del sistema di produzione, ottenere molecole identiche a quella originator e quindi è indispensabile accertare che le eventuali differenze non incidano sulla efficacia e sulla sicurezza del biosimilare.

Scopo dell'esercizio di comparabilità non è tanto quello di dimostrare l'efficacia clinica del biosimilare, ma piuttosto quello di dimostrare che il biosimilare e l'originator sono simili e che quindi le prove di efficacia clinica prodotte per quest'ultimo possono essere trasferite al biosimilare. Si rendono invece necessarie nuove prove di efficacia clinica solo quando nelle valutazioni precliniche si evidenziano differenze che potrebbero modificare l'efficacia del biosimilare.

Estrapolazione delle indicazioni

L'estrapolazione delle indicazioni consiste nella decisione, da parte di EMA, di estendere i dati di efficacia e sicurezza dimostrati per una indicazione (condizione clinica, disturbo o malattia) per la quale il medicinale biosimilare è stato clinicamente testato ad altre condizioni per le quali il prodotto originator è approvato.

I medicinali biologici sono spesso utilizzati in più di un'indicazione terapeutica. È possibile, sulla base di un'evidente comparabilità generale fornita dall'esercizio di comparabilità e da un'adeguata giustificazione scientifica, estrapolare dati di efficacia e sicurezza clinica riferiti ad altre indicazioni del medicinale di riferimento non valutati specificamente durante lo sviluppo clinico del medicinale biosimilare. Ciò include almeno uno studio clinico sulla popolazione di pazienti più sensibili, che misuri l'endpoint o gli endpoint clinici più sensibili.

Dati addizionali devono essere richiesti qualora non sia sufficientemente chiaro se l'efficacia e la sicurezza confermati in una indicazione possano essere rilevanti anche in altre indicazioni. L'estrapolazione dovrebbe essere considerata alla luce della totalità dei dati (di qualità, preclinici e clinici).

Ci si aspetta che la sicurezza e l'efficacia possano essere estrapolati quando la comparabilità del biosimilare sia stata dimostrata da accurate analisi chimico-fisiche e strutturali, da analisi funzionali in vitro e da dati clinici (su efficacia, sicurezza, farmacocinetica e farmacodinamica) in almeno un'indicazione terapeutica.

Dati ulteriori devono essere richiesti in situazioni particolari come:

- 1. l'originator interagisce con molteplici recettori che possono avere un differente impatto nelle diverse indicazioni*
- 2. la sostanza in oggetto (originator o biosimilare) ha più di un sito attivo, ognuno dei quali può avere un diverso impatto nelle varie indicazioni terapeutiche*
- 3. l'indicazione terapeutica scelta per consentire l'estrapolazione non è rilevante rispetto alle altre indicazioni, in quanto non rappresenta quella più sensibile per fare emergere tutte le possibili differenze in termini di efficacia e sicurezza*

(EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1 18 December 2014)

Per quanto riguarda il **biosimilare di infliximab (CT-P13)**, dopo aver eseguito, come per tutti i farmaci, i controlli sulla qualità del prodotto sono stati condotti 33 studi pre-clinici che hanno coinvolto cellule di volontari sani e di pazienti e 2 studi clinici (su pazienti) randomizzati e controllati, su casistiche relativamente limitate: uno su pazienti affetti da artrite reumatoide (studio PLANETRA) e uno su pazienti con spondilite anchilosante (studio PLANETAS). Obiettivo primario di questi studi è stato quello di verificare l'equivalenza in termini di efficacia, sicurezza e farmacocinetica di infliximab biosimilare rispetto al suo originator. In entrambi gli studi l'obiettivo è stato raggiunto.

Per il principio dell'estrapolazione delle indicazioni, al biosimilare sono state attribuite le indicazioni cliniche del farmaco di riferimento. Questo punto però è oggetto di ampie discussioni e interpretazioni fra i professionisti a causa della scarsità dei dati sperimentali a supporto per molecole complesse quali gli anticorpi monoclonali, che possono indurre risposte intracellulari differenti nelle diverse indicazioni cliniche (ad esempio nel morbo di Crohn o nella retto colite ulcerosa) o su popolazioni particolari quali quella pediatrica.

Immunogenicità

La maggior parte dei medicinali biologici viene prodotta in sistemi viventi come microrganismi o cellule animali, e purificata attraverso un complesso processo produttivo. Per questo motivo le caratteristiche specifiche dei medicinali biologici sono soggette a intrinseca variabilità e i medicinali biologici sono definiti come combinazioni di molte forme diverse della stessa proteina. Un'altra fonte di variabilità in alcuni medicinali biologici è il tipo e la lunghezza del complesso di zuccheri o carboidrati attaccati allo scheletro della proteina (**glicosilazione**).

La variabilità intrinseca delle molecole biologiche implica una maggior difficoltà di caratterizzazione rispetto ai medicinali di sintesi chimica, e nella maggior parte dei casi, l'impossibilità di una riproduzione esatta, anche tra lotti dello stesso prodotto (indipendentemente dal fatto che si tratti dell'originator o del medicinale biosimilare). Questa variabilità intrinseca di tutti i medicinali biologici/biotecnologici è strettamente controllata dai produttori e dalle autorità regolatorie e deve rimanere entro limiti concordati e predefiniti.

I medicinali biologici/biotecnologici possono essere riconosciuti dal corpo come "estranei" potendo indurre reazioni immunitarie indesiderate, a causa della loro composizione e della loro grande dimensione molecolare. I medicinali di sintesi chimica sono invece generalmente troppo piccoli per essere riconosciuti dal sistema immunitario. La maggior parte delle risposte immunitarie che si verifica è di lieve entità e, solitamente, non ha effetti negativi sul paziente. Ma in rari casi reazioni immunitarie indesiderate possono portare a effetti gravi e nocivi per la salute del paziente. Una risposta immunitaria indesiderata nei pazienti trattati può essere influenzata da numerosi fattori, quali lo stato della malattia, fattori associati al farmaco (sia al prodotto che al processo), fattori associati al paziente (età, sesso, patrimonio genetico ecc.) e fattori associati al trattamento (terapie concomitanti, via di somministrazione ecc.).

Per quanto riguarda il **biosimilare di infliximab (CT-P13)**, negli studi PLANETRA e PLANETAS l'immunogenicità di infliximab biosimilare è stata inizialmente valutata per un periodo di 30 settimane, solo successivamente esteso a 54 settimane su esplicita richiesta dell'EMA. **I dati presenti in letteratura suggeriscono la necessità di periodi di osservazione più lunghi**; in particolare nei soggetti affetti da artrite reumatoide gli anticorpi anti-farmaco compaiono generalmente dopo la quarta infusione, talora anche dopo un anno, e sono stati osservati fino a 4 anni dall'inizio della terapia, associati a perdita di efficacia e reazioni infusionali. Pertanto questi farmaci necessitano di un prolungato periodo di attenta osservazione dopo la immissione in commercio; a tale scopo al momento della commercializzazione l'EMA predispone per tutti i nuovi farmaci biologici/biotecnologici un programma di farmacovigilanza.

Passaggio dall'originator al biosimilare (shift) e sostituibilità automatica

Attualmente nessuna Agenzia Regolatoria ha affermato o raccomandato in modo chiaro la possibilità del passaggio dall'originator al biosimilare (shift) per i pazienti già in trattamento; l'EMA ha ritenuto che, a tale riguardo, dovranno pronunciarsi le Agenzie Regolatorie dei singoli paesi.

Ad oggi l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) **raccomanda l'uso dei biosimilari solo nei pazienti che debbono iniziare un nuovo trattamento**. Attualmente è in corso una consultazione pubblica per aggiornare il position paper, ma conformemente al concetto di biosimilarità espresso da EMA viene ribadito il rispetto del principio di centralità del medico prescrittore nella scelta tra biologico originatore e corrispondenti prodotti biosimilari, confermando quanto già posto in essere dall'Agenzia, anche relativamente alla **non automatica sostituibilità da parte del farmacista**.

L'EMA, nelle "Linee guida sui farmaci biologici biosimilari" raccomanda che i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio tengano conto degli aspetti legati allo "*shift*" nel piano di gestione del rischio concordato al momento dell'approvazione con il produttore. La nuova legislazione di farmacovigilanza europea impone per tutti i farmaci biologici, compresi quindi i biosimilari, che qualsiasi segnalazione di sospetta reazione avversa, ai fini di una corretta tracciabilità, riporti l'esatta denominazione del medicinale somministrato e il numero di lotto. **Ciò sarebbe difficilmente attuabile nel caso di sostituibilità automatica.**

Le Società Europea (EULAR) e Americana (ACR) di reumatologia **non raccomandano lo shift in corso di terapia con farmaci biologici** e la stessa posizione è stata espressa dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR).

Le Conclusioni condivise da Reumatologi, Associazione Pazienti e Regione Emilia Romagna espresse nel congresso del 4 luglio 2015

Sulla base di un'attenta analisi della documentazione oggi a disposizione e tenuto conto dei pareri di Linee Guida Internazionali e Nazionali, delle relazioni e della discussione avvenuta nel corso dell'incontro fra medici e pazienti sui farmaci biotecnologici e biosimilari avvenuto a Bologna il 4 luglio 2015 i partecipanti al congresso in rappresentanza dei **reumatologi clinici, dell'Associazione Regionale Pazienti AMRER Onlus, e della Regione Emilia Romagna** sono concordi nell'esprimere:

- parere FAVOREVOLE

all'inizio del trattamento con farmaci biosimilari in pazienti NAIVE;

- parere CONTRARIO

allo "shift automatico" da parte del farmacista tra farmaci biotecnologici originator e biosimilari; l'eventuale shift tra originator e suo biosimilare dovrà essere deciso dal medico in maniera condivisa con il paziente; ribadendo il ruolo centrale dello specialista nella scelta del miglior trattamento nel singolo paziente.

Il gruppo dei reumatologi raccomanda **particolare cautela nell'utilizzo dei biosimilari in età pediatrica**, in quanto i bambini hanno profili di rischio e comorbidità diversi rispetto agli adulti e possono presentare effetti collaterali e manifestazioni cliniche distinte dagli adulti.

Al tempo stesso ribadiscono l'importanza del Registro Regionale prospettico per il monitoraggio dell'appropriatezza terapeutica, dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci biologici in corso di artrite reumatoide come valido ed irrinunciabile strumento scientifico anche per il monitoraggio dei farmaci biotecnologici/biosimilari e la pianificazione di studi ad hoc. Pertanto, invitano i Clinici e la Regione ER a farsi parti attive, ciascuno secondo le proprie competenze, per la sua preservazione ed implementazione.

Referenze

1. AIFA. Position paper. I farmaci biosimilari. 13/05/2013
2. Atzeni F, Sebastiani M, Ricci C, Celano A, Gremese E, Iannone F, Meroni PL, Minghetti P, Sarzi-Puttini P, Ferraccioli G, Lapadula G. Position paper of Italian rheumatologists on the use of biosimilar drugs. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33: 1-4.
3. Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act SEC. 7002 b.
4. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005, Rev. 1; 03 June May 2013.
5. Guideline on similar biological medicinal products. 23 October 2014 CHMP/437/04 Rev 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
6. Park W1, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 1605-12
7. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 582–91
8. Yoo DH1, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 1613-20
9. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354: 1932-9
10. Westhovens R, Yocum D, Han J, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1075-86
11. Reichert JM. Next generation and biosimilar monoclonal antibodies: essential considerations towards regulatory acceptance in Europe. February 3–4, 2011, Freiburg, Germany. *MAbs*. 2011; 3: 223-40
12. Lee H. Is extrapolation of the safety and efficacy data in one indication to another appropriate for biosimilars? *AAPS J*. 2014; 16: 22-6
13. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Geneva: World Health Organization; 2009
14. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut*. 2013. doi:10.1136/gutjnl-2013-305259.
15. Strand V, Kimberly R, Isaacs JD. Biologic therapies in rheumatology: lessons learned, future directions. *Nat Rev Drug Discov*. 2007; 6: 75-92
16. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis; *Rheumatology* 2011; 50: 1445-1452
17. Truus Janse-de Hoog, Staff member MEB. Interchangeability of generics. Zagreb, 14 June 2011
18. Dörner T, Strand V, Castañeda-Hernández G, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 322-8
19. EMA Consensus Information Paper 2013. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products

Glossario

(Tratto integralmente da: Documento di consenso 2013. Cosa c'è da sapere sui medicinali biosimilari.

Autore: Commissione europea).

- **Anticorpo:** gli anticorpi (anche noti come immunoglobuline, abbreviato in Ig) sono grandi proteine che si trovano nel sangue o in altri fluidi del corpo. Gli anticorpi sono utilizzati dal sistema immunitario per identificare e neutralizzare oggetti estranei, come batteri e virus.
- **Autorizzazione all'immissione in commercio:** permesso concesso a un'azienda da parte di un'autorità regolatoria di commercializzare un medicinale ai sensi delle indicazioni descritte nelle informazioni sul prodotto, in seguito alla presentazione da parte dell'azienda della documentazione e dei dati richiesti, conformemente al quadro regolatorio e normativo.
- **Biotecnologia:** qualsiasi applicazione tecnologica che utilizza sistemi biologici, organismi viventi o loro derivati, per creare o modificare prodotti o processi per uso specifico. Un esempio è la riproduzione degli ormoni umani come l'insulina.
- **Brevetto:** un brevetto è una serie di diritti di esclusiva concessi da uno stato (governo nazionale) a un inventore o ai suoi cessionari per un periodo limitato di tempo in cambio della messa a disposizione del pubblico della sua invenzione. Normalmente, comunque, una richiesta di brevetto deve includere uno o più argomentazioni a favore dell'invenzione, che deve essere nuova, originale, utile e con un'applicazione industriale.
- **Effetto indesiderato/reazione avversa:** qualsiasi evento impreveduto o sfavorevole che si verifichi in seguito alla somministrazione di un determinato medicinale. L'OMS definisce così un evento avverso: "Un danno collegato alla pratica medica, che deve essere distinto dalle complicanze della malattia. La pratica medica include tutti gli aspetti dell'assistenza, inclusi diagnosi e trattamento, insuccesso di diagnosi e trattamento, sistemi ed equipaggiamento utilizzati per fornire assistenza. Gli eventi avversi possono essere evitabili o non evitabili".
- **Estrapolazione delle indicazioni:** decisione di estendere i dati di efficacia e sicurezza da un'indicazione (condizione clinica, disturbo o malattia) per la quale il medicinale biosimilare è stato clinicamente testato ad altre condizioni per le quali il prodotto a marchio registrato è approvato.
- **Farmacovigilanza:** procedure di controllo scientifiche e di sicurezza alle quali i medicinali sono soggetti prima, durante e dopo la loro approvazione da parte delle autorità regolatorie, al fine di individuare, valutare e comprendere il profilo beneficio-rischio di un medicinale. Le attività di farmacovigilanza coprono l'intera gestione del ciclo di vita dei medicinali in relazione alla sicurezza.
- **Glicosilazione:** il tipo e la lunghezza di qualsiasi gruppo di carboidrati o zuccheri che si legano a una determinata molecola, per es. una proteina.
- **Immunogenicità:** il potenziale o la capacità di una sostanza o di un antigene di causare una reazione/risposta immunitaria.
- **Indicazione:** una condizione clinica, disturbo o malattia.
- **Intercambiabilità:** pratica clinica, per iniziativa del medico prescrittore o con la sua autorizzazione, di sostituire un medicinale con un altro che si prevede ottenga il medesimo effetto clinico in un determinato contesto in qualsiasi paziente.
- **Medicinali biologici / Medicinali prodotti con biotecnologie:** un medicinale o un vaccino che è composto o che è stato prodotto sfruttando organismi viventi. Spesso il DNA ricombinante (una forma di DNA che non esiste in natura e che, per creare nuove funzioni, combina sequenze di DNA che normalmente non si verificherebbero contemporaneamente) forma la base dei prodotti biotecnologici. Un esempio sono le proteine terapeutiche quali anticorpi, insuline o interleuchine; ma anche vaccini, acido nucleico o tessuti e cellule.
- **Molecola:** la più piccola parte di una sostanza che possiede tutte le proprietà fisiche e chimiche di quella sostanza. Le molecole sono costituite da uno o più atomi tenuti insieme da forti legami chimici. Se contengono più di un atomo, gli atomi possono essere uguali (una molecola di ossigeno

ha due atomi di ossigeno) o diversi (una molecola d'acqua ha due atomi di idrogeno e un atomo di ossigeno). Le molecole biologiche, come le proteine, possono essere costituite da diverse migliaia di atomi.

- **Originator**: medicinale al quale è stata concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio da parte di uno Stato Membro o dalla Commissione europea sulla base della presentazione di dati di qualità, clinici e pre-clinici, ai quali fa riferimento la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale generico o biosimilare.
- **Passaggio o "Schift"**: decisione da parte del medico curante di sostituire un medicinale con un altro con lo stesso intento terapeutico in pazienti sottoposti già ad un trattamento.
- **Piano di gestione del rischio**: descrizione dettagliata del sistema di gestione dei rischi (si veda sotto) messo in atto dal produttore per un determinato medicinale.
- **Sistema di gestione dei rischi**: serie di attività e interventi di farmacovigilanza atti a identificare, caratterizzare e prevenire o minimizzare i rischi relativi a un medicinale, inclusa la valutazione del profilo beneficio-rischio di un determinato medicinale.
- **Sostituibilità automatica**: pratica di dispensare un medicinale al posto di un altro medicinale equivalente e intercambiabile a livello di farmacia e senza consultare il medico prescrittore.