



# **POSICIONAMENTO DA IDF EUROPA SOBRE BIOSSIMILARES NO TRATAMENTO DE PESSOAS COM DIABETES**



**Novembro de 2017**

# ÍNDICE

<b>Justificativa e Introdução .....</b>	<b>2</b>
<b>A- Biossimilares vs. genéricos.....</b>	<b>3</b>
<b>B- O ambiente legal dos medicamentos biossimilares na Europa .....</b>	<b>3</b>
<b>C- Potencial impacto dos medicamentos biossimilares em pacientes e sistemas de saúde .....</b>	<b>4</b>
<b>D- Recomendações.....</b>	<b>5</b>
<b>a) Profissionais da Saúde (HCPs) .....</b>	<b>5</b>
<b>b) Pessoas com diabetes (PWD).....</b>	<b>5</b>
<b>c) Indústria farmacêutica .....</b>	<b>5</b>
<b>d) Autoridades nacionais e serviços relacionados à saúde .....</b>	<b>6</b>
<b>e) Associações Membros do IDF Europa .....</b>	<b>6</b>
<b>E- Glossário dos principais termos .....</b>	<b>7</b>
<b>F- Referências .....</b>	<b>9</b>

## Justificativa e Introdução

A prevalência global do diabetes em adultos com idade entre 20-79 anos foi estimada em 8,8% em 2017 e com previsão de aumento para 9,9% em 2045. Setenta e nove por cento (79%) das pessoas com diabetes estão vivendo em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento (1). A indisponibilidade de insulinas acessíveis permanece um impedimento-chave para o tratamento bem-sucedido e para os resultados no desenvolvimento de complicações agudas/crônicas e mortes precoces. Além disso, insulinas – injetáveis que não sejam insulina e agentes anti-hiperglicêmicos orais – são relatadas como geralmente disponíveis apenas em uma minoria dos países subdesenvolvidos (2).

Os biossimilares oferecem uma alternativa aos medicamentos biológicos existentes que perderam proteção de patente. Embora os biossimilares tenham sido usados na Europa por quase dez anos em diferentes áreas (nefrologia, oncologia, reumatologia ou endocrinologia), o conceito de biossimilares continua mal conhecido para muitos clínicos gerais, enfermeiros e outros profissionais de saúde que cuidam de pessoas com diabetes. Em outras áreas da medicina, essa terapia normalmente é oferecida por um preço mais baixo do que as moléculas originais, e especula-se que reduções de preço em até 50% podem eventualmente ser esperadas. No entanto, ainda não está claro se o potencial para redução de preços será percebido com as insulinas biossimilares. Altos custos de fabricação e desenvolvimento significam que as reduções de preço seriam bastante inferiores àquelas apresentadas para medicamentos genéricos. Por outro lado, a justificativa adicional para introdução de biossimilares é que essa terapia pode aumentar o número de opções de tratamento disponíveis para os pacientes, prescritores e pagadores e também pode aumentar a acessibilidade aos tratamentos. Com base nessas justificativas, em setembro de 2014, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concedeu o primeiro registro (3) válido por toda a União Europeia para uma insulina biossimilar, e o última no final de maio de 2017 (4).

Dadas as potenciais oportunidades e desafios relacionados à introdução de insulinas biossimilares, a Federação Internacional de Diabetes da Região Europeia (IDF Europa) apresenta um posicionamento sobre biossimilares que resume as atuais regulamentações e fornece recomendações a todas as partes interessadas em diabetes: profissionais da saúde, pessoas com diabetes, empresas farmacêuticas, autoridades nacionais e serviços relacionados à saúde, bem como associações membros da IDF.

## A- Biossimilares vs. genéricos

Uma insulina biossimilar é um medicamento biológico que é semelhante à uma insulina existente (5), mas que não pode ser considerada uma cópia idêntica da insulina original devido aos diferentes processos de fabricação (diferentes linhagens celulares, fontes de proteína, técnicas de extração e purificação) (6, 7). Atualmente, embora o número de estudos nesta área esteja crescendo, não existem dados suficientes de estudos clínicos e experimentais sobre se essa cópia não tão exata se traduzirá em diferenças clinicamente significativas entre o produto de referência e a insulina biossimilar em termos de início da ação, efeito de pico, duração da ação, eficácia, potência e efeitos adversos. Teoricamente, mesmo diferenças muito pequenas entre a insulina original e a insulina biossimilar poderiam causar impacto na biodisponibilidade, ligação ao receptor e duração da ação. Esses efeitos podiam resultar em diferentes efeitos glicêmicos, potência (e, portanto, dosagem), e estabilidade reduzida (6, 8, 9, 10). Assim, é importante primeiro estabelecer um padrão de referência enquanto se avalia a biossimilaridade entre o produto biossimilar e o produto de referência, como por exemplo, a abordagem do índice de biossimilaridade com base em um estudo replicado do produto de referência, no qual ele é comparado com ele mesmo em vários cenários. O padrão de referência pode, então, ser usado para avaliar o grau de similaridade entre os medicamentos teste e de referência em estudos de biossimilares (11).

Os biossimilares são produzidos a partir de células ou organismos vivos através de biotecnologia, então eles apresentam mais heterogeneidade, o que torna mais difícil sua padronização. A maioria das insulinas biossimilares tem alto peso molecular e estrutura heterogênea complexa, que pode levar à maior risco imunogênico. Os medicamentos biossimilares são, portanto, diferentes em comparação aos medicamentos genéricos, nos quais os ingredientes ativos que na maioria dos casos não são produtos biológicos, são idênticos ao medicamento de referência de molécula pequena (5).

Adicionalmente, informações insuficientes muito frequentemente estão disponíveis para os médicos acerca do processo de fabricação e parâmetros de qualidade. O processo de fabricação pode diferir significativamente entre as empresas. Além disso, o procedimento que obriga os fabricantes a demonstrarem às agências regulatórias que manterão a qualidade apropriada entre os lotes, em muitos casos isso não é padronizado nem transparente, e não está disponível para avaliação independente (10,12).

## B- O ambiente legal dos medicamentos biossimilares na Europa

O alto nível de complexidade na produção de insulinas biossimilares também implica em enfrentarem uma avaliação regulatória mais rigorosa do que os genéricos, incluindo a necessidade de estudos clínicos, que aumenta significativamente os gastos e prazos para entrada de biossimilares no mercado (12). Embora a aprovação de um medicamento genérico requeira apenas a demonstração da equivalência farmacêutica e biológica, as exigências regulatórias para biossimilares são mais complexas. O principal objetivo do processo de aprovação é estabelecer a comparabilidade com seu produto de referência em termos de segurança, pureza e potência. Na União Europeia (UE), uma estrutura legal para aprovação de biossimilares foi estabelecida em 2003. Em 2005, a Agência Europeia de Medicamentos se tornou o primeiro órgão regulatório a estabelecer uma estrutura para aprovação de biossimilares e produziu diretrizes abrangentes bem como aquelas específicas para insulinas biossimilares (13,14,15,16,17,18). Além disso, esse ambiente legal na Europa é organizado ao redor de diferentes documentos e diretrizes regulatórias incluindo a regulamentação da UE 1235/2010 (19), a Diretiva 2010/84/EU (20) sobre farmacovigilância e aquelas produzidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2009 e 2014 (21, 22).

## C- Potencial impacto dos medicamentos biossimilares em pacientes e sistemas de saúde

As exigências regulatórias para biossimilares na UE demonstram a complexidade da sua aprovação. Nesse sentido, o biossimilar está sendo avaliado quanto às características não clínicas *in vitro* e *in vivo*, bem como propriedades farmacocinéticas (PK) e farmacodinâmicas (PD) semelhantes às do produto de referência. Além disso, a análise inclui a busca pela presença de diferenças clinicamente significativas na imunogenicidade ou perfil de evento adverso em comparação ao produto de referência.

Um produto biossimilar pode fornecer eficácia, tolerabilidade e segurança semelhantes ao original, mas a troca entre esses produtos no tratamento do paciente pode exigir a contribuição de um médico. Nesse caso, existe uma clara distinção entre a biossimilaridade e a intercambialidade (a capacidade de os prescritores trocarem entre o produto de referência e um biossimilar). A confirmação da biossimilaridade não implica na intercambialidade ou especialmente à substituição (a substituição automática do produto de referência sem o consentimento dos prescritores, por exemplo, por um farmacêutico) (23). As decisões sobre intercambialidade e/ou substituição devem ser responsabilidade das autoridades nacionais que tenham acesso à avaliação científica realizada pela EMA, a todos os dados submetidos e a pareceres de outros especialistas.

Assim, para qualquer nova insulina biossimilar, estudos de longo prazo com resultados conclusivos são necessários, abordando a variabilidade entre lotes, o uso de dispositivos de aplicação e intercambialidade na prática, bem como um monitoramento abrangente de farmacovigilância e vigilância pós-comercialização. De fato, a relevância clínica de como esses fatores podem afetar as propriedades de um medicamento biológico está ilustrada por uma das eritropoietinas biossimilares usadas para tratar a anemia. A incidência aumentada de efeitos colaterais com risco à vida estava relacionada a uma resposta imunológica aumentada ao medicamento (24). Além disso, existe um pré-requisito para apresentar a razão de eficácia, segurança e custo-benefício em relação aos produtos de referência, que deve incluir os principais aspectos terapêuticos já avaliados para os produtos de referência.

## D- Recomendações

### a) Profissionais da Saúde (HCPs)

- HCPs devem garantir que as pessoas com diabetes (PWD) bem adaptadas a uma insulina existente não sejam trocadas para outra formulação de insulina, incluindo biossimilares, sem uma boa razão clínica e evidência de intercambialidade.
- HCPs devem apresentar os motivos e entrar em um consenso com as PWD sobre o uso apropriado de insulinas biossimilares, fornecendo informações claras e suficientes.
- HCP deve levar em consideração a preferência da pessoa na escolha de insulinas biossimilares através de características individuais, como as canetas de aplicação.
- HCPs devem relatar qualquer reação a uma insulina biossimilar (como fariam para outras formulações de insulina) para que possa ocorrer o monitoramento apropriado.
- Farmacêuticos devem estar bem informados sobre as formulações de insulina, incluindo biossimilares.
- Farmacêuticos devem estar em contato com o médico prescritor no caso de substituição do produto, a fim de rastrear a avaliação dos resultados clínicos.

### b) Pessoas com diabetes (PWD)

- PWD tratadas com insulina devem estar familiarizadas com todos os aspectos relevantes do uso de uma insulina biossimilar para garantir que sejam capazes de conduzir discussões embasadas com seus HCPs caso seja feita uma sugestão de troca.
- PWD devem relatar qualquer reação adversa à insulina biossimilar (como fariam para outras formulações de insulina), para que possa ocorrer o monitoramento apropriado.

### c) Indústria farmacêutica

- Espera-se que a indústria farmacêutica forneça dados conclusivos e reproduzíveis sobre a farmacocinética e farmacodinâmica em comparação ao produto de referência, bem como dados abrangentes apresentando variabilidade aceitável entre lotes e uso eficiente em dispositivos de aplicação.
- A indústria farmacêutica também deve relatar os resultados da comparação de segurança e eficácia com o produto de referência, em todos os aspectos relevantes do uso terapêutico, à parte da razão de custo-benefício. Isso se refere especialmente aos dados de imunogenicidade.
- A indústria farmacêutica deve fornecer dados abrangentes sobre a intercambialidade na prática, farmacovigilância e monitoramento pós-comercialização.
- A indústria farmacêutica deve trabalhar próxima às autoridades nacionais de saúde, outras administrações relevantes de saúde, médicos e PWD para garantir a compreensão apropriada das propriedades de suas insulinas biossimilares.

#### **d) Autoridades nacionais e serviços relacionados à saúde**

- As autoridades nacionais devem se referir às “Diretrizes sobre avaliação de produtos bioterapêuticos similares (SBP)” da Organização Mundial da Saúde (21).
  
- As autoridades nacionais também devem se referir às diretrizes globais da UE e às diretrizes específicas para insulina (19,20).
  
- Orientações nacionais devem incluir recomendações sobre insulinas como uma abordagem da insulinização (seja a insulina original ou biosimilar), em relação a todos os aspectos de seu uso.
  
- Os HCPs e PWD devem estar mais envolvidos no processo de introdução de bio similares. Um modelo adequado seria criar e seguir os documentos iguais à regulamentação da UE 1235/2010 (19) e DIRETIVA 2010/84/EU (20) que enfatiza o envolvimento do paciente na vigilância farmacológica.
  
- Treinamento de rotina sobre o diabetes deve incluir bio similares.

#### **e) Associações do Membro IDF Europa**

- Associações Nacionais devem garantir que as diretrizes apropriadas, especialmente aquelas da OMS, sejam implementadas nacionalmente.
  
- Associações Nacionais devem dar suporte ao treinamento de todos os HCPs relevantes incluindo enfermeiros e farmacêuticos.
  
- Associações Nacionais devem dar suporte ao treinamento sobre diabetes, incluindo as informações sobre bio similares entre PWD.
  
- Associações Nacionais devem contribuir com a abordagem coordenada entre serviços nacionais de saúde, HCPs, PWD e indústria farmacêutica para desenvolver e implementar posicionamento adequado dos bio similares no tratamento do diabetes.

\*\*\*\*\*

## E- Glossário dos principais termos

**Biossimilares:** Um produto bioterapêutico que é semelhante em termos de qualidade, segurança e eficácia a um produto bioterapêutico de referência já licenciado (25).

**Biossimilaridade:** Ausência de diferença relevante no parâmetro de interesse do produto biológico.

**Agência Europeia de Medicamentos (EMA):** A agência europeia responsável pela avaliação científica, supervisão e monitoramento de segurança dos medicamentos na União Europeia.

**Medicamento genérico:** Um medicamento genérico contém o mesmo princípio ativo farmacêutico e é bioequivalente a um medicamento originador (comparador). Como os medicamentos genéricos são idênticos no princípio ativo farmacêutico, dose, potência, via de administração, segurança, eficácia e indicações, eles podem ser substituídos pelo produto originador.

**Intercambialidade:** A prática médica de trocar um medicamento por outro de quem se espera o alcance do mesmo efeito clínico em um determinado cenário clínico e em qualquer paciente, pela iniciativa, ou com o consentimento do prescritor (26).

**Produto farmacêutico originador/marca original:** Geralmente, o primeiro produto registrado mundialmente, normalmente como um produto patenteado, com base na documentação de sua eficácia, segurança e qualidade, de acordo com as exigências no momento da autorização. O produto originador sempre tem um nome comercial; esse nome pode, no entanto, variar entre países.

**Farmacodinâmica:** Farmacodinâmica (PD) é uma área da farmacologia interessada na relação entre a concentração de medicamento no local de ação e o efeito resultante, com a medição dessa relação em um indivíduo ou grupo. Fatores que influenciam a farmacodinâmica do medicamento incluem a concentração do medicamento alvo e as vias de sinalização (27).

**Farmacocinética:** Farmacocinética (PK) é uma área da farmacologia interessada na curva de tempo da absorção, distribuição, metabolismo e excreção (coletivamente ADME) de medicamentos em sistemas biológicos a fim de compreender o efeito do medicamento, ou do organismo, no impacto do medicamento. Os parâmetros farmacocinéticos também podem incluir toxicologia e a liberação de medicamento a partir de sua formulação medicinal (28).

**Farmacovigilância:** Farmacovigilância (PV) é definida como a ciência e atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados ao medicamento (29).

**Diabetes tipo 1:** Diabetes tipo 1 normalmente chamado de diabetes juvenil. Normalmente é causada por uma reação autoimune onde o sistema de defesa do corpo ataca as células que produzem insulina. A razão pela qual isso ocorre não está totalmente compreendida. As pessoas com diabetes tipo 1 produzem muito pouca ou nenhuma insulina. A doença pode afetar pessoas de qualquer idade, mas normalmente se desenvolve em crianças ou jovens adultos. As pessoas com esse tipo de diabetes precisam de injeção de insulina todos os dias para controlar os níveis de glicose em seu sangue. Se as pessoas com diabetes tipo 1 não tiverem acesso à insulina, elas irão morrer (30).

**Diabetes tipo 2:** Diabetes tipo 2, normalmente chamado de diabetes não insulino dependente ou diabetes de início da vida adulta, representa pelo menos 90% de todos os casos de diabetes. É caracterizado pela resistência à insulina e deficiência relativa à insulina, um ou ambos podem estar presentes no momento em que o diabetes é diagnosticado. O diagnóstico do diabetes tipo 2 pode ocorrer em qualquer idade. O diabetes tipo 2 pode permanecer não detectado por muitos anos e o diagnóstico frequentemente é feito quando surge uma complicação ou quando um exame de sangue ou de glicose na urina de rotina é realizado. Frequentemente, mas não sempre, está associado ao sobrepeso ou obesidade, o que por si só pode causar resistência à insulina e levar à altos níveis de glicose no sangue. As pessoas com diabetes tipo 2 podem frequentemente tratar primeiro sua condição através de exercícios e dieta. No entanto, com o



**POSICIONAMENTO DA IDF EUROPA SOBRE BIOSSIMILARES  
NO TRATAMENTO DE PESSOAS COM DIABETES**

passar do tempo a maioria das pessoas irá precisar de medicamentos orais e/ou insulina (31).

\*\*\*\*\*

## F- Referências

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. <http://www.diabetesatlas.org>
2. Global report on diabetes. World Health Organization 2016.
3. European Medicines Agency, EPAR summary for the public updated 01/2015 Abasaglar Insulin Glargine. Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002835/WC500175384.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002835/WC500175384.pdf) last accessed 21 November 2017
4. European Medicines Agency, EPAR summary for the public last update 01/2017 Lusduna Insulin Glargine available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/004101/WC500219589.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004101/WC500219589.pdf) last accessed 21 November 2017
5. Blumer I, Edelman S. Biosimilar Insulins Are Coming: The Top 10 Things You Should Know. *Postgraduate Medicine*, Postgrad Med. 2014;126(3):107-10.
6. Roger SD. Biosimilars: how similar or dissimilar are they? *Nephrology (Carlton)*. 2006;11(4):341-346.
7. Lee JF, Litten JB, Grampp G. Comparability and biosimilarity: considerations for the healthcare provider. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(6):1053-1058.
8. Owens DR, Landgraf W, Schmidt A, Bretzel RG, Kuhlmann MK. The emergence of biosimilar insulin preparations—a cause for concern? *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(11):989-996.
9. Gough S. Biosimilar insulins: opportunities and challenges. *Pract Diabetes*. 2013;30(4):146-147a.
10. Krämer I, Sauer T. The new world of biosimilars: what diabetologists need to know about biosimilar insulins. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2010;10(4):163-171.
11. Zhang A, Tzeng JY, Chow SC. Establishment of reference standard in biosimilar studies. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)*. 2013;2(4):173-7.
12. Perrin C, Even M, Beran D. The role of biosimilar manufacturers in improving access to insulin globally. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(8):578
13. European Medicines Agency Guidelines on similar biological medicinal products adopted 23 October 2014, available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf) last accessed 21 November 2017
14. European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues (revision 1). May 2014. Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/06/WC500167838.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500167838.pdf) Last accessed 21 November 2017
15. European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. December 2014. Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/01/WC500180219.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf) Last accessed 21 November 2017
16. European Medicines Agency. Guideline on Non-Clinical and Clinical Development of Similar Biological Medicinal Products Containing Recombinant Human Insulin and Insulin Analogues.

February 2015. Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/03/WC500184161.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184161.pdf) Last accessed 21 November 2017

17. Davies M, Dahl D, Heise T, Kiljanski J, Mathieu C. Introduction of biosimilar insulins in Europe. *Diabetic Medicine* 2017; 34: 1340-53

18. Llano A, Fisher M, McKay G. Biosimilar Insulin: the current landscape. *Practical Diabetes* 2017;34(2):51-54.

19. Regulation (EU) N° 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, regulation (EC) N°726/2004 laying down community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and regulation (EC) N°1394/2007 on advanced therapy medicinal products available at <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:EN:PDF> last accessed 21 November 2017

20. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use available at <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF> last accessed 21 November 2017

21. World Health Organization "Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutics Products (SBP), annex 2, Technical Report Series N°. 977,2009 available at [http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/similar\\_biotherapeutic\\_products/en/](http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/similar_biotherapeutic_products/en/) last accessed 21 November 2017

22. World Health Organization " Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as Similar Biotherapeutic Products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series N°1004,2016 available at [http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/similar\\_biotherapeutic\\_products/en/](http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/similar_biotherapeutic_products/en/) last accessed 21 November 2017

23. Heinemann L, Khatami H, McKinnon R, Home P. An overview of current regulatory requirements for approval of biosimilar insulins. *Diabetes Technol Ther* 2015;17(7):510-526 DOI: 10.1089/dia.2014.0362.

24. Bennett CL, Starko KM, Thomsen HS, Cowper S, Sartor O, Macdougall IC et al. Linking drugs to obscure illnesses: lessons from pure red cell aplasia, nephrogenic systemic fibrosis, and Reye's syndrome. A report from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *J Gen Intern Med* 2012; 27: 1697–1703. doi: 10.1007/s11606-012-2098-1

25. Definition from <http://gabionline.net/Biosimilars/General/WHO-definitions-of-biosimilars>

26. EU Consensus Information Paper 2013. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products available at [http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/biosimilars\\_report\\_en.pdf](http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/biosimilars_report_en.pdf) last accessed 21 November 2017

27. Definition from <https://www.nature.com/subjects/pharmacodynamics>

28. Definition from <https://www.nature.com/subjects/pharmacokinetics>

29. Definition from [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/pharmvigi/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/)

30. Definition from <https://idf.org/about-diabetes/what-is-diabetes.html>

31. Definition from <https://idf.org/about-diabetes/what-is-diabetes.html>