

EDITORIAL

## Generic drugs and pharmacovigilance Medicamentos genéricos y farmacovigilancia

Nelson Santiago Vispo

DOI. 10.21931/RB/2017.02.04.1

Pharmacovigilance is a very special area of patient health care. It is defined as that science which, together with its activities related to screening, evaluation, prevention and understanding of a drug adverse effects, allows to make a better use of them in the treatment as well as prevention of diseases identifying the risks and risk factors in the shortest time possible to avoid or diminish the harm they may cause. It is based on the scientific evidence and it helps guarantee the approval and safety of public health programs.<sup>1</sup>

Misuse of a medicine in a few patients may destroy the credibility of a drug since rumors and tales about unfavorable effects of medicines may spread quickly and are difficult to refute upon absence of good data. A good pharmacovigilance practice may generate evidence which inspires confidence and public acceptance.<sup>2</sup>

Pharmacovigilance may also provide evidence of other types of problems related to the medical practice, including the treatment failure, interactions between medicines and food, the incorrect use of medicines or fake or low-quality medicines.<sup>3</sup>

Brand name medicines are manufactured by laboratories engaged in investigating and developing these drugs. When a new medicine is created, the laboratory which developed it has a patent allowing it to market such medicine on an exclusive basis for 20 years approximately. During this term, the laboratory should recover the money invested in the investigation and development of the medicine, so that is why the price is higher. When the patent expires, other laboratories may start to manufacture their own versions of the brand name medicines, and that is how generic drugs arise, which are those containing the same active ingredient as brand name drugs, in the same substance strength, but they have a different brand name or they simply have no brand name at all, but the package only shows the name of the active ingredient and of the manufacturing laboratory.<sup>4</sup>

The generic version of a drug may cost up to 70% less than the original medicine. In countries where the market of generic medicines is well controlled and where their quality is assured, they are the election medicines in the health institutions and also among the people, due to the significant cost saving.<sup>5</sup>

For regulating agencies to consider the approval of a generic drug, they should comply with different criteria. The most important criteria are bioequivalence and bioavailability. Bioequivalence is made to evaluate comparatively the therapeutic equivalence, in vivo, between two formulations of a medicine containing the same active ingredient or drug. Bioavailability refers to the speed and level in which the active ingredient is absorbed of a pharmaceutical product. The maximum strength of a drug (C<sub>max</sub>) is the standard used to characterize the absorption rate. The area under the plasma drug concentration-time curve (AUC) is the standard used to characterize the absorption degree of the drug. Bioequivalence means there is an absorption rate and degree equivalent to the same active ingredient of two or more pharmaceutical products. For a generic medicine to be approved, both the C<sub>max</sub> and the AUC should vary only within a limited range compared with the brand name medicines.<sup>6</sup>

Safety of a generic drug depends on its quality. There are laboratories which manufacture high quality generic drugs, while other laboratories may manufacture less effective medicines, which cannot have the same effectiveness than those of the brand name. An important factor to take into account then is the current pharmacovigilance in different countries. Generic drugs should undergo strict bioavailability and bioequivalence tests with brand name drugs. Those generic drugs which pass these tests should be identified to distinguish them from similar generic drugs, the effectiveness of which is not justified. In United States, the government applies the same controls to brand name medicines and to generic drugs and inspects the laboratories of generic drugs to assure the quality of all its medicines.<sup>7</sup>

The main disadvantage of generic drugs is that in some countries where there are no controls or appropriate legislation, it is not possible to know how effective a certain generic drug is in comparison with the brand name medicine and, therefore, when buying generic drug, we run the risk of not getting the desired effect.

This type of low cost drugs and therefore, more easily afforded by the people, when there is no such study, causes increase of toxicity, increase of hospitalizations due to adverse events or adverse reactions and consequently, increase of deaths due to medicines without reaching a known cause. Pharmacovigilance incorporates and provides training about the identification of adverse reactions, data compilation, processing and analysis. It is important to highlight that these activities allow the identification of previously unsuspected adverse reactions, as well as the identification of their effects in pregnant women and in very young or old people who, in general, are unknown in new medicines. The gathered information also provides the tools for the effective management of problems. These include communication and risk minimization.<sup>8</sup>

In developed countries, the cost of adverse reactions among the general people is extremely high and of low recognition. Within the context of high morbidity charge and malnutrition in many underdeveloped countries, this cost could be proportionally higher. In any program of public health, a self-contained pharmacovigilance system should eventually result in cost savings through the early recognition and the management of these risks.<sup>9</sup>

Those countries which lack the facilities, experience and necessary resources for pharmacovigilance are likely to need them the most. When working to achieve this, it is important that the traditional division between the safety of medicines, on one hand, and the public health, on the other, ceases to exist. The development of pharmacovigilance within a public health program should be seen as an important opportunity for the development of a comprehensive national pharmacovigilance system in the health local service and it should be considered as a mandatory investment in the future public health of the territory.<sup>10</sup>

One pharmacovigilance strength is its worldwide nature. Under the encouragement and coordination of the World Health Organization (WHO) and its Cooperating Center for

the International Drug Monitoring (the Uppsala Monitoring Centre),<sup>11</sup> there are currently 127 national centers working on a network in a solid international program. Ecuador is a member since this year. These national centers cooperate in the WHO Program for the International Drug Monitoring, to gather reports of suspected adverse drug reactions (ADR)<sup>11</sup> and after their review, to send them to the Uppsala Monitoring Centre to be entered in the WHO database. This is the largest database of ADR reports in the world and it is main resource to generate signals of Adverse Drug Reactions (ADR) not previously recognized and for the study of questions about drug safety. This database would have an added value if it included reports on drugs used in public health programs and it could also be a useful resource for the programs themselves.<sup>12</sup>

Bioavailability and/or bioequivalence play a key role in the development period of drugs for new medicines

as well as for their equivalent generic drugs. For both, these studies are also important in the period after the approval in presence of certain manufacturing changes. Like many regulatory studies, the evaluation of bioavailability and bioequivalence can be usually achieved considering the following three questions. Which is the main variable of the study? Which are the tests that may be used to address the question? What confidence degree is needed for the test result? Small regulating agencies of developing countries should demand bioavailability studies and/or prove the bioequivalence for generic products during the developing process or after the approval.<sup>13, 14</sup>

Pharmacovigilance may be and should be an integral part of all public health programs which use drugs to optimize the use of scarce health resources and prevent any potential tragedies.



Figure 1. Pharmacie in Paulista Avenue. In some countries, such as Brazil (photo) and France, more than 20% of all drug sales are generic. Farmacia en la Avenida Paulista. En algunos países como Brasil (en la foto) y Francia, más del 20% de los medicamentos disponibles a la venta son genéricos. By The Photographer (Own work) [CC BY-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)], via Wikimedia Commons

## Medicamentos genéricos y farmacovigilancia

La farmacovigilancia en un área muy especial de la atención al paciente, se define como aquella ciencia que, junto con sus actividades relacionadas con la detección, evaluación prevención y comprensión de los efectos adversos de un medicamento permite hacer un mejor uso de los mismo en el tratamiento y prevención de las enfermedades identificando los riesgos y los factores de riesgo en el menor tiempo posible para evitar o disminuir los daños. Está basada en la evidencia científica y ayuda a garantizar la aprobación y seguridad de los programas de salud pública.<sup>1</sup>

Un mal uso de un medicamento en unos pocos pacientes puede destruir la credibilidad de un fármaco ya que los rumores y las leyendas acerca de los efectos desfavorables de los medicamentos

pueden diseminarse rápidamente y son difíciles de refutar en ausencia de buenos datos. Una buena práctica de farmacovigilancia puede generar evidencia que inspire confianza y aceptación pública.<sup>2</sup>

La farmacovigilancia puede proporcionar también evidencias de otros tipos de problemas relacionados con la práctica médica, incluidos el fracaso del tratamiento, interacciones entre medicamentos y alimentos, el uso incorrecto de medicamentos o medicamentos falsificados y de baja calidad.<sup>3</sup>

Los medicamentos comerciales son los elaborados por laboratorios que se dedican a investigar y desarrollar estas drogas. Cuando se crea un nuevo medicamento, el laboratorio que lo desarrolló cuenta con una

patente que le permite comercializarlo en exclusividad durante 20 años aproximadamente. En ese plazo, el laboratorio debe recuperar el dinero invertido en la investigación y el desarrollo del mismo, por lo que el precio es mal alto. Cuando la patente vence, otros laboratorios pueden comenzar a elaborar sus propias versiones de los medicamentos comerciales, y es así como surgen los medicamentos genéricos, que son aquellos contienen la misma sustancia activa que los medicamentos comerciales, en la misma concentración de sustancia, pero que tienen una marca comercial distinta o simplemente no tienen marca, sino que en el empaque figura solo el nombre de la sustancia activa y el del laboratorio que lo elabora.

La versión genérica de un medicamento puede costar hasta un 70% menos que el medicamento original. En los países donde el mercado de medicamentos genéricos está bien controlado y donde se asegura la calidad de los mismos, son los medicamentos de elección en las instituciones de salud y también en la población, debido al ahorro considerable de dinero.<sup>5</sup>

Para que las agencias reguladoras consideren la aprobación de un genérico estos deben cumplir diferentes criterios. Los más importantes son la bioequivalencia y biodisponibilidad. La bioequivalencia se realiza para evaluar comparativamente la equivalencia terapéutica, in vivo, entre dos formulaciones de un medicamento que contiene el mismo principio activo o fármaco. La biodisponibilidad se refiere a la velocidad y al grado en que el ingrediente activo se absorbe de un producto farmacéutico. La concentración máxima de fármaco ( $C_{max}$ ) es el parámetro utilizado para caracterizar la tasa de absorción. El área bajo la curva concentración plasmática del tiempo del fármaco (AUC) es el parámetro utilizado para caracterizar el grado de absorción del fármaco. La bioequivalencia significa que hay una tasa y grado de absorción equivalentes del mismo ingrediente activo de dos o más productos farmacéuticos. Para que se apruebe un medicamento genérico, tanto la  $C_{max}$  como el AUC deben variar solo dentro de un rango limitado en comparación con los medicamentos de marca.<sup>6</sup>

La seguridad de un medicamento genérico depende de su calidad. Existen laboratorios que elaboran medicamentos genéricos de alta calidad, mientras que otros laboratorios pueden elaborar medicinas no tan eficaces, que no logran tener la misma efectividad que los de marca comercial. Un factor importante a tener en cuenta entonces es la farmacovigilancia vigente en los distintos países. Los medicamentos genéricos deben ser sometidos a estrictas pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia con los medicamentos de marca. Los genéricos que pasan estas pruebas deben ser identificados para distinguirlos de los medicamentos genéricos similares, cuyo nivel de efectividad no está justificada. En Estados Unidos, el gobierno aplica los mismos controles a los medicamentos de marca y a los genéricos e inspecciona los laboratorios de genéricos para asegurar la calidad de todos sus medicamentos.<sup>7</sup>

La principal desventaja de los genéricos es que en algunos países donde no existen controles ni legislación adecuada, no es posible saber qué tan efectivo es un determinado genérico en comparación con el medicamento de marca y, por lo tanto, al comprar un genérico se corre el riesgo de no conseguir el efecto deseado.

Este tipo de medicamentos que resultan muy baratos

y por tanto de mayor acceso a la población, cuando no tiene este tipo de estudio provoca, aumento de la toxicidad, incremento de las hospitalizaciones por eventos adversos o reacciones adversas y por tanto un incremento de las muertes por medicamentos sin que se pueda llegar a una causa conocida. La farmacovigilancia incorpora y proporciona capacitación en la identificación de reacciones adversas, recopilación de datos, procesamiento y análisis. Es importante destacar que estas actividades permiten la identificación de reacciones adversas previamente insospechadas, así como la identificación de sus efectos en las mujeres embarazadas y en los muy jóvenes o viejos, que, en general, se desconocen en los nuevos medicamentos. La información recopilada también proporciona las herramientas para la gestión efectiva de los problemas. Estos incluyen la comunicación y la minimización del riesgo.<sup>8</sup>

En los países desarrollados, el costo de las reacciones adversas en la población general es muy alto y poco reconocido. En el contexto de la alta carga de morbilidad y la malnutrición presentes en muchos países subdesarrollados, este costo podría ser proporcionalmente más elevado. En cualquier programa de salud pública, un sistema de farmacovigilancia bien integrado debe, en última instancia, resultar en ahorros de costos a través del reconocimiento temprano y la gestión de estos riesgos.<sup>9</sup>

Es posible que los países que carecen de las instalaciones, la experiencia y los recursos necesarios para la farmacovigilancia más los necesiten. Al trabajar para lograr esto, es importante que la división tradicional entre la seguridad de los medicamentos, por un lado, y la salud pública, por el otro, deje de existir. El desarrollo de la farmacovigilancia dentro de un programa de salud pública debe verse como una oportunidad importante para el desarrollo de un sistema nacional integral de farmacovigilancia en el servicio local de salud y debe considerarse como una inversión obligatoria en la futura salud pública del territorio.<sup>10</sup>

Una fortaleza de la farmacovigilancia es su naturaleza internacional. Bajo el estímulo y la coordinación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y su Centro Colaborador para el Monitoreo Internacional de Drogas (el Centro de Monitoreo de Uppsala),<sup>11</sup> actualmente hay 127 centros nacionales trabajando en red en un programa internacional sólido. Ecuador es miembro desde este año. Estos centros nacionales colaboran en el Programa de la OMS para el Monitoreo Internacional de Drogas, para recopilar informes de reacciones sospechosas de reacciones adversas a medicamentos (ADR)<sup>11</sup> y después de su revisión, enviarlos al Centro de Monitoreo de Uppsala para ingresar a la base de datos de la OMS. Esta es la base de datos más grande de informes de ADR en el mundo y es un recurso principal para generar señales de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) previamente no reconocidas y para el estudio de preguntas sobre la seguridad de los medicamentos. Esta base de datos tendría un valor agregado si incluía informes sobre medicamentos utilizados en programas de salud pública y también podría ser un recurso valioso para los programas mismos.<sup>1</sup>

Los estudios de biodisponibilidad y / o bioequivalencia desempeñan un papel clave en el período de desarrollo de fármacos tanto para los nuevos medicamentos

como para sus equivalentes genéricos. Para ambos, estos estudios también son importantes en el período posterior a la aprobación en presencia de ciertos cambios de fabricación. Al igual que muchos estudios regulatorios, la evaluación de biodisponibilidad y bioequivalencia generalmente se puede lograr considerando las siguientes tres preguntas. ¿Cuál es la variable principal del estudio? ¿Cuáles son las pruebas que pueden usarse para abordar la pregunta? ¿Qué grado de confianza se necesita para el resultado de la prueba? Las pequeñas agencias reguladoras de los países en vías de desarrollo deben exigir los estudios de biodisponibilidad y / o demostrar la bioequivalencia para los productos genéricos durante el proceso de desarrollo o después de la aprobación.<sup>13, 14</sup>

La farmacovigilancia puede y debe ser una parte integral de todos los programas de salud pública que usan medicamentos para optimizar el uso de los escasos recursos de salud y prevenir posibles tragedias.

### Referencias bibliográficas

1. De Abajo Iglesias, F. J. & Madurga Sanz, M. La farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias. *Aten. Primaria* 145, 683–706 (2003).
2. Aires, B. V Conferencia Panamericana. (2008).
3. Parf, R., Técnico, D. & Armonización, R. P. De. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Washington (2010).
4. Meredith, P. Bioequivalence and Other Unresolved Issues in Generic Drug Substitution. *Clin. Ther.* 25, 2875–2890 (2003).
5. Christl, L. A., Woodcock, J. & Kozlowski, S. Biosimilars: The US Regulatory Framework. *Annu. Rev. Med.* 68, 243–254 (2017).
6. Howland, R. H. Evaluating the Bioavailability and Bioequivalence of Generic Medications. *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv.* 48, 13–16 (2010).
7. Marcia Angel. The Truth about the Drug Companies: How they deceive us and what to do about it? Random House 329, 40–45 (2005).
8. Reiffen, D. & Ward, M. R. Generic Drug Industry Dynamics. *Rev. Econ. Stat.* 87, 37–49 (2005).
9. European Commission. Volume 9A of the Rules governing medicinal products in the European Union- Guidelines on Pharmacovigilance for medicinal products for human use. *EudraLex* 9, 1–229 (2011).
10. Herrera, R. & Alesso, C.-L. Farmacovigilancia hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos 2012 Uppsala Monitoring Centre.
11. OMS. Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/>. (Accessed: 25th November 2017)
12. WHO. The Safety of Medicines in Public health programmes: Pharmacovigilance an essential tool. WHO Libr. Cat. Data 61 (2006). doi:ISBN 92 4 159391
13. Carrillo Norte, J. A. & Postigo Mota, S. [generic drugs: is bioequivalence sufficient to ensure quality, efficacy and safety?]. *Rev. Enferm.* 38, 42–5 (2015).
14. Calandra, D. M., Mauro, D. Di, Cutugno, F. & Martino, S. Di. Navigating wall-sized displays with the gaze: A proposal for cultural heritage. *CEUR Workshop Proc.* 1621, 36–43 (2016).



*Dr. Nelson Santiago Vispo*

*Editor Revista Bionatura*

*www.revistabionatura.com*

*Email. editor@revistabionatura.com*

*Profesor - investigador Yachay Tech. Ecuador / nvispo@yachaytech.edu.ec*