

ARTÍCULO ORIGINAL

ELABORACIÓN DE DOSIERES PARA EL PROCESO DE ADQUISICIÓN INSTITUCIONAL DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN CENTROAMÉRICA, PANAMÁ Y REPÚBLICA DOMINICANA

DEVELOPMENT OF DOSSIERS FOR THE INSTITUTIONAL ACQUISITION PROCESS OF BIOLOGICAL MEDICINES IN CENTRAL AMERICA, PANAMA, AND DOMINICAN REPUBLIC

Salas Sánchez, Francisco¹; Lobo Quirós, Estela²; Pacheco Molina, Jorge Andrés³ y Mora Román, Juan José⁴

¹Departamento de Asuntos Regulatorios, Sandoz, San José Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4128-6602>. fran.salas23@gmail.com

²Departamento de Asuntos Regulatorios, Sandoz, San José Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7337-9088>. estela.lobo@sandoz.com.

³Departamento de Farmacia Industrial, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. Correo electrónico: jorge.pacheco@ucr.ac.cr. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4225-1839>.

⁴Departamento de Farmacia Industrial, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9148>. juanjose.moraroman@ucr.ac.cr.

Resumen En la seguridad social en Centroamérica, Panamá y República Dominicana existe poca información que indique los requisitos y el procedimiento correcto que deben de seguir los oferentes para participar en los procesos de licitación. Entre dicha información, resulta más escasa aquella que se relaciona con la compra de medicamentos en el ámbito institucional. El objetivo de la presente investigación fue desarrollar una guía para la elaboración de dosieres para la oferta de medicamentos biológicos y biotecnológicos en las instituciones de seguridad social de Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá, República Dominicana y el Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica. Para ello, se recopilieron las normativas vigentes para el proceso de adquisición institucional de medicamentos biológicos y biotecnológicos de los

Revista electrónica publicada por el Departamento de Farmacología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, 2060 San José, Costa Rica. © All rights reserved. Licensed under a Creative Commons Unported License.



Contáctenos: rev.med.ucr@gmail.com. Tel: (506) 25-11 4492, Fax: 25-11-4489.

países de interés. Seguidamente, se categorizaron los requerimientos legales y técnico-científicos (incluida la precalificación técnica) para los procesos de adquisición institucional de estos productos. Finalmente, se elaboró una lista de cotejo que integró cada requisito hallado. A partir de ello, se identificó que cada institución administra los procesos de compra de modo diferente. Además, solicita a los oferentes requisitos técnicos y científicos con niveles de exigencia y rigurosidad distintos.

Palabras clave: seguridad social, América Central, Panamá, República Dominicana, licitación, productos biológicos. Fuente: DeCS, BIREME.

Recibido: 3 Mayo 2020. Aceptado: 22 Julio 2020. Publicado: 16 Octubre 2020.

Abstract In the social security in Central America, Panamá, and the Dominican Republic, there is little information that indicates requirements and correct procedure that suppliers must follow to participate in the bidding processes. Among such information, the one related to the purchase of medicines in the institutional sphere is scarcer. The objective of this research was to develop a guide for dossier preparation for the supply of biological and biotechnological drugs in the social security institutions of Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panama, Dominican Republic, and the Council of Health Ministers of Central America. For this, in force regulations for the institutional acquisition process of biological and biotechnological drugs of the countries of interest were compiled. Next, the legal and technical-scientific requirements (including technical prequalification) for these products' institutional acquisition processes were categorized. Finally, a checklist that integrated each element found was drawn up. From this, it was identified that each institution manages the purchasing operations differently. Besides, it asks the bidders for technical and scientific requirements with different levels of demand and rigor.

Key words: drug labeling, quality, security, efficacy, homologation. Source: DeCS, BIREME.

INTRODUCCIÓN

La cobertura universal de la salud es uno de los objetivos de Desarrollo Sostenible **(1)**, adoptado como máxima prioridad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) **(2)**. Además, también ha sido uno de los principales objetivos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en los últimos años **(3, 4)**. Sin embargo, de acuerdo con la OMS, se estima que dos mil millones de personas no tienen acceso a ello, excluyéndolas de los beneficios de los avances en la ciencia y la medicina modernas **(5)**. Ante esta situación, los sistemas de salud y de seguridad social intentan dar acceso a los medicamentos **(6)**, pues en el contexto de la salud, los medicamentos son

considerados bienes sociales para la prevención y el tratamiento de enfermedades **(7, 8)**.

Los sistemas de salud modernos fueron creados para satisfacer las necesidades de sus poblaciones. En América Latina, se establecieron en la primera mitad del siglo XX y siguieron un patrón común, el cual condujo a sistemas de salud segmentados (aquellos con reglas y paquetes de beneficios desiguales para distintos grupos de población, en su mayoría, segregados por el nivel socioeconómico y el estatus laboral) **(4, 9)**.

Siguiendo con lo anterior, las instituciones públicas que conforman dichos sistemas de salud se



encargan de brindar servicios básicos y especializados para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades. Este último aspecto es de gran relevancia, pues la industria farmacéutica adquiere un papel protagónico al ofrecer tratamientos de calidad, seguros y eficaces. Un medicamento en manos de un profesional en salud o entregado directamente a un paciente es un hecho precedido por procedimientos científicos, administrativos, legales y económicos **(10)**. Aquellos empleados en los centros de salud se someten a un análisis exhaustivo basado en parámetros farmacoeconómicos tales como: costo-beneficio, costo-efectividad, costo-consecuencia, costo-utilidad y minimización de costos **(11)**. Por medio de las licitaciones, los países resguardan los principios de responsabilidad de gestión, uso eficiente de fondos, creación de mercados confiables y atracción de proveedores eficientes **(12)**.

En general, según su composición química, los medicamentos se pueden dividir en dos categorías: los de síntesis química y los biológicos. Estos últimos se derivan de fuentes vivas como por ejemplo: seres humanos, animales y microorganismos. Debido a su complejidad, se necesita una combinación de ensayos fisicoquímicos y biológicos, un proceso de producción especializado, y un proceso de control específico para la caracterización y la determinación de su calidad. Algunos ejemplos son los hemoderivados, los sueros o vacunas y los alérgenos **(13, 14)**.

En cuanto a los medicamentos biotecnológicos, la diferencia con respecto a los biológicos consiste en que los primeros se obtienen a partir de células cultivadas en bancos celulares con líneas genéticamente modificadas, a través de la tecnología del ADN recombinante, para convertirlas en fabricantes de sustancias que de forma natural no producen como, por ejemplo, las proteínas recombinantes. En este grupo también se incluyen los anticuerpos monoclonales **(13, 14, 15)**.

Un aspecto que merece ser tomado en consideración es que con el vencimiento de las patentes de los productos originales de este tipo se comenzaron a desarrollar medicamentos biosimilares. En este sentido, se consideran biosimilares aquellos que han cumplido satisfactoriamente con el ejercicio de biosimilitud (proceso que describe las actividades, incluyendo: el diseño, la conducción de estudios preclínicos, clínicos y de calidad, y la evaluación de los datos), esto para demostrar que un medicamento biológico tiene un perfil similar en términos de calidad, eficacia, seguridad e inmunogenicidad con respecto al medicamento biológico de referencia **(15)**.

En general, los productos biológicos se caracterizan por un costo asociado que excede el promedio que poseen los medicamentos de síntesis química tradicional **(16)**. Son llamados “medicamentos de alto costo”, como resultado de los procesos de su manufactura **(6)**. Sin embargo, mediante los medicamentos biosimilares, se trata de brindar acceso a la población a una gran cantidad de productos, por un costo inferior al de los innovadores **(17)**. No obstante, aunque se tenga un número cada vez más creciente de medicamentos biosimilares **(18)**, los de referencia se siguen requiriendo para atender las necesidades de la población en donde se emplean los servicios de Salud Pública.

Ahora bien, cuando en los países de la región se requiere de la contratación de servicios, obras y adquisición de bienes se recurre a los procesos licitatorios, según lo establecido en la legislación de cada país. No obstante, existe poca información que indique los requisitos y el procedimiento correcto que deben de seguir los oferentes para participar en estos eventos de licitación **(12)**, siendo más escasa aquella relacionada con la compra de medicamentos en el ámbito institucional.

Ante esta situación, el objetivo de la presente investigación fue desarrollar una guía para la elaboración de dosieres para la oferta de

medicamentos biológicos y biotecnológicos en las instituciones de seguridad social de Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá, República Dominicana y el Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica (COMISCA).

METODOLOGÍA

Inicialmente, se recopilaron las normativas vigentes para el proceso de adquisición institucional de medicamentos biológicos y biotecnológicos (Reglamento Técnico Centroamericano o RTCA, decretos ejecutivos y normativas de las instituciones públicas de acceso a la salud) de Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá, República Dominicana y COMISCA. Posteriormente, se categorizaron los requerimientos legales y técnico-científicos (incluida la precalificación técnica) para los procesos de adquisición institucional de medicamentos biológicos y biotecnológicos de cada país en estudio. Finalmente, se elaboró una lista de cotejo que integró cada requisito hallado.

RESULTADOS

Normativa vigente para el proceso de adquisición institucional de medicamentos biológicos y biotecnológicos en las instituciones de seguridad social de Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá, República Dominicana y COMISCA

Se realizó una indagación de leyes, reglamentos, instructivos y guías institucionales para la guía de elaboración de dosieres de medicamentos biológicos y biotecnológicos en las instituciones de Salud Pública de los países estudiados. Mediante esta indagación se encontró que cada una administra los procesos de compra de formas diferentes. Lo anterior se pudo descubrir, porque los requisitos técnicos y científicos que solicitan a los oferentes cuentan con niveles de exigencia y rigurosidad distintos (12, 19).

En Guatemala se cuenta con el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), institución autónoma, cuya finalidad es aplicar en beneficio del pueblo guatemalteco un régimen

nacional, unitario y obligatorio de seguridad social. Esto significa que debe cubrir todo el territorio y ser único para evitar la duplicación de esfuerzos y de cargas tributarias. Los patronos y los trabajadores deben de estar inscritos como contribuyentes y no pueden evadir esta obligación (20).

Cuando el IGSS desea adquirir un medicamento se deben de cumplir con las condiciones y los requerimientos establecidos en las Bases de Licitación, Especificaciones Generales, Especificaciones Técnicas y Disposiciones Especiales de los documentos de licitación. Tales documentos se encuentran a disposición de los oferentes en las páginas electrónicas de Guatecompras y del IGSS (20, 21).

En lo que concierne a El Salvador, el Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS) es una institución que, basada en los principios de seguridad social, brinda de manera integral atención en salud y prestaciones económicas a los derechohabientes (22).

El ISSS cuenta con fichas técnicas para precalificar los productos. Sin embargo, no se precisan ahí requisitos especiales para los medicamentos biológicos y biotecnológicos (22). Como complemento, su Ministerio de Salud, aunque no precalifica los productos de sus proveedores, cuenta con requisitos generales que estos deben de cumplir. Ambas instituciones establecen, con precisión, las características de la muestra que debe de presentar el oferente (23).

En el caso de Honduras, el Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS) se creó hace más de 50 años (24). Esta institución, actualmente, trabaja para garantizar los servicios de asistencia en términos de salud, con respecto a la atención médica de la población económicamente activa asegurada y sus beneficiarios (25).

En este país no existe una lista única de requisitos para los oferentes, pues depende de la institución que esté interesada en adquirir un medicamento.

Además, tampoco se solicitan requisitos especiales para presentar dosieres de medicamentos biológicos y biotecnológicos (26).

En Costa Rica, en los años 1940 se creó la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS). Dicha institución vela por la promoción de la salud, la prevención y el tratamiento de enfermedades. Asimismo, garantiza el acceso a los medicamentos por medio de la seguridad social (27).

La CCSS, de forma adicional a los requisitos generales para precalificación de los medicamentos, cuenta con una lista de requisitos especiales para medicamentos biológicos y biotecnológicos. Al potencial proveedor, el uso de las fichas técnicas le permite tener claro el hecho de si su producto puede, o no, ser precalificado, y le facilita presentar la documentación completa a la institución. También, establece la cantidad de muestras por presentar para que el Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos (LNCM) realice los análisis respectivos. En el caso de estos productos precisa de dos unidades (27).

Con respecto a Panamá, la red de servicios de salud del país está conformada por tres subsectores: el público, el de seguridad social y el privado. En el sistema público, tiene presencia paralela tanto la red pública del Ministerio de Salud como la Caja de Seguro Social (CSS). Por un lado, el Ministerio de Salud posee hospitales, institutos especializados, centros de salud y puestos de salud, mientras que la CSS cuenta con hospitales, clínicas, unidades de atención primaria y centros de salud (28).

Tanto el Ministerio de Salud, como la CSS, proponen requisitos generales para la participación dentro de los procesos de licitación. A pesar de ello, no establecen especificaciones puntuales para los dosieres de medicamentos biológicos y biotecnológicos (29, 30).

Con relación a República Dominicana, el Sistema Dominicano de Seguridad Social (SDSS), en el marco de la Constitución de la República Dominicana, regula y desarrolla los derechos y los

deberes del Estado y de los ciudadanos en lo concerniente al financiamiento para la protección de la población contra los riesgos de vejez, discapacidad, cesantía por edad avanzada, sobrevivencia, enfermedad, maternidad, infancia y riesgos laborales. Además de esto, comprende a todas las instituciones públicas, privadas y mixtas que realizan actividades principales o complementarias de seguridad social a los recursos físicos y humanos, y a las normas y procedimientos que los rigen (31).

Para este país, los requisitos solicitados a los oferentes son generales y escuetos, en comparación con las especificaciones de las fichas técnicas de otros países. Los requisitos previos a la adjudicación no son tan rigurosos como cuando ya se ha adjudicado a algún oferente (32).

Finalmente, COMISCA se constituye como la instancia política del Sistema de la Integración Centroamericana (SICA), cuyo propósito es la identificación y la priorización de los problemas regionales de salud. Por medio de este, se da una iniciativa de negociación conjunta de medicamentos del sector salud a nivel regional para dar accesibilidad a la población centroamericana. Está integrado por Belice, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá y República Dominicana (33).

Para COMISCA, el oferente debe cumplir con cierta documentación administrativa y legal, según este sea una empresa fabricante o una distribuidora que representa a un fabricante. Asimismo, debe de presentar la documentación técnica del medicamento y esta entidad cuenta con requisitos especiales para los medicamentos biológicos y biotecnológicos (33).

Requerimientos técnicos, legales y de precalificación técnica para el posicionamiento de medicamentos biológicos y biotecnológicos en las instituciones de seguridad social de Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá, República Dominicana y COMISCA

En la tabla No. 1 (ver tabla No. 1) se muestra los requisitos para la elaboración de un dossier con el propósito de ofertar medicamentos biológicos y biotecnológicos en las instituciones de seguridad social de Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa

Rica, Panamá y República Dominicana. Asimismo, en la tabla No. 2 (ver tabla No. 2) se observan los requisitos para elaborar un dossier para ofertar estos mismos productos ante COMISCA.

Tabla No. 1. Requisitos para la elaboración de un dossier para la oferta de medicamentos biológicos y biotecnológicos en las instituciones de seguridad social de Guatemala (1), El Salvador (2), Honduras (3), Costa Rica (4), Panamá (5) y República Dominicana (6). Con X se indican los requisitos cuando estos son solicitados (20-23, 26, 27, 29, 30, 32).

Requisitos	1	2	3	4	5	6
Certificado de producto farmacéutico (CPF)	X	X	X	X	X	X
Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)	X	X	X	X	X	X
Contrato de fabricación	X	X	X	X	X	X
Fórmula cuali-cuantitativa	X	X	X	X*	X	X
Especificaciones del producto terminado	X	X	X	X	X	X
Método de análisis del producto terminado	X	X	X	X	X	
Validación del método de análisis	X	X	X	X	X	
Método de manufactura	X	X			X	X
Estudio de estabilidad	X	X	X	X	X	X
Resumen de las características del producto	X	X	X	X	X	
Etiquetado	X	X	X	X*	X	X
Certificado de análisis del producto terminado	X	X	X			X
Certificado de análisis del principio activo	X	X	X			X
Certificado de análisis del material de empaque				X		
Reporte periódico de seguridad (PSUR, por sus siglas en inglés)	X	X			X	
Plan de manejo de riesgos (RMP, por sus siglas en inglés)	X	X			X	
Cadena de frío	X					X
Manejo de desechos	X					X
Estudios de biosimilitud (clínicos y no clínicos)	X	X				
Estudios clínicos de seguridad y de eficacia	X					
Copia del poder de representación legal	X	X	X	X		
Documentos aclaratorios	X	X	X	X	X	X
Información del principio activo (general, metodología, controles, materiales de referencia, sistema envase-cierre, estudio de estabilidad, uniformidad de lote)		X				
Control de excipientes		X				
Copia del certificado de marca			X			X
Declaración jurada sobre patentes y datos de prueba				X		
Procedimientos para asegurar ausencia de patógenos					X	
Condiciones de almacenamiento, de distribución y de transporte					X	
Estudios clínicos/estudios comparativos con producto innovador					X	
Carta aclaratoria de nombre, legalizada					X	X
Control de calidad de las materias primas, de los productos intermedios y del producto final						X
Especificaciones y esquemas técnicos del envase primario						X
Interpretación del código de lote y de la fecha de vencimiento						X
Licencia de funcionamiento						X
Muestras estándares						X
Muestras del producto terminado						X
Documentación toxicológica y farmacológica						X

*Sellados por la autoridad sanitaria.



Tabla No. 2. Requisitos para la elaboración de un dossier para la oferta de medicamentos biológicos y biotecnológicos en COMISCA (33).

Requisitos	Consideraciones
Formulario para la presentación de la documentación técnica (anexo No. 3)	
Fórmula cuali-cuantitativa, en papel membretado del laboratorio fabricante y firmada por el profesional responsable	
Descripción del proceso de manufactura, indicando todos los fabricantes que participan en este	
Presentar el CPF tipo OMS o, en su defecto, los certificados de BPM de los laboratorios involucrados en la fabricación del biológico o biotecnológico y el de Libre Venta del producto autorizado	Emitidos por una de las siguientes autoridades reguladoras: Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) o autoridades competentes de los estados miembros de la Unión Europea, Health Canadá, Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón (MHLW, por sus siglas en inglés), Administración de Productos Terapéuticos de Australia (TGA, por sus siglas en inglés), Agencia Suiza de Medicamentos (Swissmedic) o Agencia de Medicamentos y Productos de Salud del Reino Unido (MHRA, por sus siglas en inglés). El producto debe ser comercializado en el país de fabricación y no se admiten productos que sean aprobados únicamente con fines de exportación.
Copia de los certificados de registros sanitarios vigentes en al menos un país de la región Centroamericana o República Dominicana	
Certificado de análisis del producto terminado, especificando la farmacopea de referencia utilizada	Farmacopeas autorizadas: Farmacopea de los Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés), Farmacopea Británica (BP, por sus siglas en inglés), Farmacopea Internacional (IP, por sus siglas en inglés), Farmacopea Europea (EP, por sus siglas en inglés) y/o Farmacopea Japonesa (JP, por sus siglas en inglés), en su última edición y sus suplementos, o tres ediciones antes a la más reciente, siempre y cuando no existan cambios en el criterio de aceptación.
Carta de compromiso que, al momento de la suscripción del contrato, presentará la metodología analítica validada, en el caso de no estar en las monografías de las farmacopeas oficiales (USP, BP, IP, EP, JP)	
Estudios de estabilidad del medicamento	De acuerdo con las especificaciones emitidas en el RTCA 11.01.04:10 (Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso humano). Para aquellos productos que no proceden de la región centroamericana, deben presentarse documentos de referencia utilizados para la realización del estudio.

DISCUSIÓN

Normativa vigente para el proceso de adquisición institucional de medicamentos biológicos y biotecnológicos en las instituciones de seguridad social de Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá, República Dominicana y COMISCA

Las instituciones estudiadas basan sus procesos de licitación y compra de medicamentos sobre una base jurídica que parte de leyes de contratación del Estado. Aquí, se establecen los lineamientos de los procesos de compras públicas. En algunos países se cuenta con información más específica como lo



son los manuales y los procedimientos de adjudicación de licitaciones y las Fichas Técnicas de Medicamentos (FTM) como método de precalificación (12, 19). Por ello, los oferentes que deseen posicionar un medicamento biológico o biotecnológico en las instituciones públicas consultadas deben de estar previamente registrados como proveedores del Estado o de la institución, según los requisitos legales y administrativos (20-23, 26, 27, 29, 32, 34).

Como complemento, se debe indicar que los requisitos de precalificación son específicos. Los oferentes deben de cumplir a cabalidad con las especificaciones. De no ser así, se tiene la posibilidad de modificar el producto para que este cumpla con la ficha técnica (opción que representa gran dificultad, debido a los cambios en los procesos de manufactura que implica la modificación del producto), o bien, solicitar a la autoridad sanitaria un cambio en la ficha técnica que no comprometa la eficacia, la calidad y la seguridad del producto ofertado.

Es importante anotar que el ISSS, la CCSS y COMISCA cuentan con un proceso de precalificación de los oferentes y sus productos. Este consiste en una preselección de los productos que pueden participar de los eventos de licitación, a partir del cumplimiento de las especificaciones de las FTM (22, 27, 33).

En cuanto a los procesos de compra más estructurados y delimitados se presentan también en Costa Rica, El Salvador y por medio de COMISCA. Los tres poseen lineamientos claros de precalificación, aunque sólo Costa Rica y COMISCA exigen requisitos especiales para los medicamentos biológicos y biotecnológicos (22, 27, 33). La selección rigurosa que implica este proceso de precalificación le permite a la institución seleccionar un estándar de producto, según las especificaciones de la FTM, y basar su selección no solo en aspectos técnicos, sino además en criterios financieros.

Requerimientos técnicos, legales y de precalificación técnica para el posicionamiento de medicamentos biológicos y biotecnológicos en las instituciones de seguridad social de Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá, República Dominicana y COMISCA

En las tablas No. 1 y No. 2 se enlistan los requerimientos necesarios para la elaboración de dosieres de medicamentos biológicos y biotecnológicos, según cada país analizado y COMISCA. Entre los documentos que se deben de presentar se encuentra el CPF. En este se certifica que el producto es considerado como un medicamento. También se constata ante la institución de Salud Pública de los países estudiados que la fórmula cuali-cuantitativa presentada por el fabricante coincide con la aprobada por la autoridad sanitaria emisora del CPF (35).

El certificado de BPM también es importante. Con este, se respalda el hecho de que los productos que se precalifican y, eventualmente, se reciben de sus oferentes sean fabricados bajo altos estándares de calidad en cada etapa de producción y de liberación de los lotes. Cabe señalar que en ocasiones el CPF certifica las BPM (36).

En cuanto al contrato de fabricación, aplica para el caso de contrato por terceros. Es decir, existen casos donde el titular del producto farmacéutico acude a un trato comercial con otra compañía para la producción del medicamento en alguna de sus etapas (no es necesario presentar un contrato de fabricación en caso de filiales del titular del producto). Este documento, adicional a los dos anteriores, permite que la autoridad sanitaria del país donde se desea comercializar el producto, así como las instituciones de seguridad social corroboren en cuáles etapas de producción y de liberación de los lotes participa cada compañía involucrada en el contrato. Para respaldar los documentos mencionados anteriormente, se adjunta la copia del poder de representación legal (37).



La fórmula cuali-cuantitativa emitida por el titular del producto, en adición con el CPF, garantiza que los principios activos y los excipientes contenidos en el producto terminado, no afectan a la salud de la población. Junto con ello, se cuenta con las advertencias y las precauciones respectivas en el uso de dichos excipientes **(37)**.

En cuanto a las especificaciones del producto terminado, el método de análisis del producto terminado y la validación del método de análisis, corresponden a documentos que garantizan la calidad del producto que se oferta. Mediante estos se tiene la certeza de que cada especificación de calidad es examinada por un método analítico apropiado, que al mismo tiempo ha sido validado. Se debe de resaltar que la validación de los métodos analíticos no es necesaria cuando estos son farmacopeicos. Aunado a esto, los de análisis del producto terminado, de análisis del principio activo y de análisis del material de empaque permiten dar un respaldo a las instituciones de la calidad de los productos ofertados **(37, 38)**.

También se adjunta el método de manufactura. En los medicamentos biológicos y biotecnológicos, el método forma parte del producto y las variaciones de este afectan al producto final. De este modo, el fabricante y el titular del mismo deben de garantizar a la autoridad sanitaria y a las instituciones de Salud Pública que el método de producción es consistente en cada lote **(13, 14, 38)**.

En lo que respecta al estudio de estabilidad (sellado y firmado por el representante legal, apoderado especial o profesional responsable del producto), comprende el método de análisis, las condiciones del estudio de estabilidad, los resultados y las conclusiones. Es relevante contar con este documento, pues se puede comprobar que la vida útil y las condiciones propuestas de almacenamiento del medicamento constan de fundamentación científica **(38, 39)**.

También se indica el resumen de las características del producto o monografía, el cual comprende

aspectos clínicos y de formulación (de modo superficial) del producto terminado. Este promueve la revisión de aspectos relacionados con la posología y las indicaciones aprobadas del medicamento, así como advertencias y precauciones, contraindicaciones, interacciones con otros medicamentos, aspectos de seguridad, farmacocinéticos, farmacodinámicos, composición cualitativa del medicamento y aspectos notables del sistema envase-cierre **(38)**.

Los proyectos de arte del etiquetado primario y secundario también se adjuntan. De esta forma, las autoridades sanitarias y las instituciones de seguridad social conocen la presentación que será entregada y verifican el cumplimiento de las normas de etiquetado con las especificaciones técnicas mínimas **(38, 40)**.

En cuanto al PSUR y al RMP, se adjuntan entre los documentos que conforman el dossier, con el fin de establecer y actualizar el perfil de seguridad del producto terminado **(38, 41)**.

Cabe mencionar que debido a la naturaleza de obtención de los principios activos de los medicamentos biológicos y biotecnológicos se debe conocer todo lo relacionado con el principio activo (metodología, controles, materiales de referencia, sistema envase-cierre, estudio de estabilidad, uniformidad de lote), control de excipientes, procedimientos para asegurar ausencia de patógenos, y control de calidad de las materias primas, de los productos intermedios y del producto final. Esta documentación representa un respaldo de la calidad, la seguridad y la eficacia del producto. Adicionalmente, como parte de este compromiso que adquiere el fabricante, según cada autoridad sanitaria, se presentan estudios comparativos con el producto innovador (estudios de biosimilitud clínicos y no clínicos), estudios clínicos de seguridad y de eficacia, documentación toxicológica y farmacológica **(38)**.

Finalmente, algunas autoridades sanitarias e instituciones de Salud Pública solicitan información sobre manejo de desechos. Esto



brinda orientación sobre la forma adecuada de desechar los residuos del producto (42). También se halla la interpretación del código de lote y de la fecha de vencimiento, permitiendo identificar que los lotes empleados en el estudio de estabilidad corresponden al fabricante declarado, y, además, dar trazabilidad a los lotes producidos (43). Con relación a las condiciones de almacenamiento (entre ellas la cadena de frío), de distribución y de transporte, la misma guía le ayuda al personal encargado de los almacenes y a los profesionales a comprender el manejo de los de medicamentos, una vez que estos se encuentran en las respectivas instituciones (44).

Como complemento, en algunos casos las muestras de estándares y de producto terminado se entregan a las autoridades sanitarias. Estas realizan posteriormente el control de calidad respectivo.

CONCLUSIONES

Por medio de la normativa vigente para el proceso de adquisición institucional de medicamentos biológicos y biotecnológicos en las instituciones de seguridad social de Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá, República Dominicana y COMISCA se identificó que cada institución administra los procesos de compra de modo diferente. Además, solicita a los oferentes requisitos técnicos y científicos con niveles de exigencia y rigurosidad distintos. El Salvador, Costa Rica y COMISCA cuentan con FTM como método de precalificación de los oferentes. Además, solo en el caso de Costa Rica y COMISCA se establecen requisitos específicos para los medicamentos biológicos y biotecnológicos.

Todos los requerimientos técnicos que solicitan las instituciones de seguridad social de Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá, República Dominicana y COMISCA son: CPF, certificado de BPM, el contrato de fabricación, fórmula cuali-cuantitativa, especificaciones del producto terminado, método de análisis del producto terminado, validación del método de análisis, método de manufactura, estudio de estabilidad,

resumen de las características del producto, etiquetado, certificados de análisis del producto terminado, principio activo y material de empaque, PSUR, RMP, plan de manejo de desechos, estudios de biosimilitud, información del principio activo, procedimientos para asegurar ausencia de patógenos, condiciones de almacenamiento, de distribución y de transporte, control de calidad de materias primas, productos intermedios y producto final, especificaciones y esquemas técnicos del envase primario, interpretación del código de lote y de la fecha de vencimiento, control de excipientes, y documentación toxicológica y farmacológica.

Finalmente, la elaboración de esta guía puede servir como base para la oferta de medicamentos de síntesis química. Asimismo, se podría extrapolar para la inscripción y la obtención de nuevos registros sanitarios, pues los requisitos solicitados por las autoridades sanitarias y las instituciones de Salud Pública de los países estudiados son similares.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Este trabajo fue financiado con fondos provenientes de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica de la Sede Rodrigo Facio en la ciudad de San José.

CONFLICTOS DE INTERES

En esta publicación no se presentaron conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. United Nation Sustainable Development. About the Sustainable Development Goals. United Nations; 2020. Revisado: el 10 agosto de 2020. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/sustainable-development-goals/>.
2. Ghebreyesus TA. All roads lead to universal health coverage. *Lancet Glob Health*. 2017; 5(9):e839-e840.
3. Holder R, Fabrega R. PAHO's Strategy for universal access to health and universal health coverage: implications for health services and hospitals in LAC. *World Hosp Health Serv*. 2015; 51(2):4-6.



4. Frenk J, Gómez O. Health systems in Latin America: The search for universal health coverage. *Arch Med Res.* 2018; 49(2):79-83.
5. Chan M. Ten Years in Public Health 2007-2017. France: World Health Organization; 2017.
6. Hasan SS, Lu CY, Babar ZUD. Access to high cost medicines: an overview. In: ZUD Babar, editor. *Equitable Access to High-Cost Pharmaceuticals.* London: Academic Press; 2018. p. 1-10.
7. Tobar F, Sánchez D. El impacto de las políticas de medicamentos genéricos sobre el mercado de medicamentos en tres países del MERCOSUR. Montevideo: Centro de Informaciones y Estudios del Uruguay; 2005.
8. Vargas CM, Rover MR, Leite SN, Rossi Buenaventura F, Rocha Farias M. Right to health, essential medicines, and lawsuits for access to medicines - A scoping study. *Soc Sci Med.* 2014 Oct 01; 121:48-55.
9. Cotlear D, Gómez O, Knaul F, Atun R, Barreto I, Cetrángolo O et al. Overcoming social segregation in healthcare in Latin America. *Lancet.* 2015 Mar 28; 385(9974):1248-1259.
10. Parikh BT. Pharmaceutical industry and regulatory affairs. In: Malone PM, Malone MJ, Park SK. editors. *Drug Information: A guide for pharmacists.* 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2017.
11. Sutton SS. Pharmacoeconomics. In: Sutton SS. editor. *McGraw-Hill's NAPLEX® Review Guide.* 3th ed. New York: McGraw-Hill; 2018.
12. Sáenz R. Contratación administrativa en Centroamérica: Procedimientos en licitaciones y adquisiciones para proyectos de desarrollo. Tegucigalpa: Banco Centroamericano de Integración Económica; 2005. p. 427.
13. Davit B, Conner D, Shargel L. Drug Product Performance, *In Vivo*: Bioavailability and Bioequivalence. In: Shargel L, Yu ABC, editors. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics.* 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2016.
14. Wu-Pong S. Targeted Drug Delivery and Biotechnological Products. In: Shargel L, Yu ABC, editors. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics.* 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2016.
15. Presidencia de la República. RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos. San José: Sistema Costarricense de Información Jurídica; 2017.
16. Vogler S. Access to High-Cost Medicines in Europe. In: ZUD Babar, editor. *Equitable Access to High-Cost Pharmaceuticals.* London: Academic Press; 2018. p. 143-164.
17. Hassali MA, Wong ZY. Overcoming challenges of generic medicines utilization in low and middle-income countries: lessons learned from international experiences. In: Ibrahim MIM, Wertheimer AI, Babar ZUD, editors. *social and administrative aspects of pharmacy in low- and middle-income countries: present challenges and future solutions.* London: Academic Press; 2018. p. 197-210.
18. Generics and Biosimilars Initiative. Biosimilars. Generics and Biosimilars Initiative; 2020. Revisado: el 20 de febrero de 2020. Disponible en: <http://www.gabionline.net/Biosimilars>.
19. Hernández E. Guía de requerimientos para la participación en el proceso de licitación de medicamentos en instituciones públicas de Costa Rica, El Salvador, Honduras, Panamá y República Dominicana. San José: Costa Rica; 2014.
20. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social; 2019. Revisado: el 19 de febrero de 2019. Disponible en: <https://www.igssgt.org>.
21. Ministerio de Finanzas Públicas. Sistema de información de contrataciones y adquisiciones del Estado. Ministerio de Finanzas Públicas; 2019. Revisado: el 19 de febrero de 2019. Disponible en: <http://www.guatecompras.gt>.
22. Instituto Salvadoreño del Seguro Social. Instituto Salvadoreño del Seguro Social. Gobierno de El Salvador; 2019. Revisado: el 19 de febrero de 2019. Disponible en: <http://www.iss.gov.sv>.
23. Ministerio de Salud. Unidad de Adquisiciones y Contrataciones. Gobierno de El Salvador; 2019. Revisado: el 2 de marzo de 2019. Disponible en: <http://www.salud.gov.sv/adquisiciones-y-contrataciones/>.
24. Rivera Williams C. Historia de la Seguridad Social en Honduras 1959-2009. Tegucigalpa: Instituto Hondureño de Seguridad Social. 2009; p. 121.



25. Gerencia de Infotecnología. Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS). Instituto de Acceso a la Información Pública; 2013. Revisado: el 2 de marzo de 2019. Disponible en: <https://portalunico.iaip.gob.hn/portal/index.php?portal=356>.
26. Banco de Occidente. Términos de referencia: Compra abierta, pública y búsqueda de alternativas con banco de occidente, s. a. para la compra de medicamentos y otros. NO. APB FBO 2019-008. Honduras; 2019.
27. Caja Costarricense de Seguro Social. Caja Costarricense de Seguro Social. Caja Costarricense de Seguro Social; 2019. Revisado: el 2 de marzo de 2019. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr>.
28. Petrecolla D. Condiciones de competencia en el sector de medicamentos de Centroamérica: Estudio Regional de las condiciones de competencia en la cadena de distribución mayorista y minorista de medicamentos en Centroamérica y Panamá. Grupo Centroamericano de Política de Competencia y Banco Interamericano de Desarrollo. Buenos Aires: GPR Economía S.A.; 2011. p 161.
29. Caja de Seguro Social. Caja de Seguro Social. Caja de Seguro Social; 2019. Revisado: el 11 de mayo de 2019. Disponible en: <http://www.css.org.pa/>.
30. Ministerio de Salud de la República de Panamá. MINSA. Ministerio de Salud de la República de Panamá; 2019. Revisado: el 11 de mayo de 2019. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pa/>.
31. Consejo Nacional de Seguridad Social. Consejo Nacional de Seguridad Social. Presidencia de la República Dominicana; 2019. Revisado: el 17 de abril de 2019. Disponible en: <https://cnss.gob.do/index.php>.
32. Programa de Medicamentos Esenciales/Central de Apoyo Logístico (PROMESE/CAL). Pliego de Condiciones Específicas Para la Compra de Medicamentos y Material Gastable. Santo Domingo: Dirección General de Contrataciones Públicas; 2018. p. 58.
33. Secretaría General del Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica. Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica. Secretaría Ejecutiva del Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica; 2019. Revisado: el 17 de abril de 2019. Disponible en: <https://www.sica.int/comisca/>.
34. Asamblea Legislativa. Ley 1 de 10 de enero de 2001 Sobre Medicamentos y otros Productos para la Salud Humana. Ciudad de Panamá: Asamblea Legislativa; 2001.
35. U.S. Food and Drug Administration. Certificates of Pharmaceutical Product: General Information. U.S. Food and Drug Administration; 2019. Revisado: el 2 de junio de 2019. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/import-export-compliance-branch-iecb/general-certificates-pharmaceutical-product-information>.
36. European Medicines Agency. Good manufacturing practice. European Medicines Agency; 2019. Revisado: el 2 de junio de 2019. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice>.
37. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline the common technical document for the registration of pharmaceuticals or human use: quality – M4Q(R1) quality overall summary of module 2 module 3: quality. Ginebra: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2002. p. 18.
38. Siddiqui MR, Alothman ZA, Rahman N. Analytical techniques in pharmaceutical analysis: A review. Arabian J. Chem.2017; 10(Suppl 1):S1409-S1421. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.04.016>.
39. Bajaj S, Singla D, Sakhuja N. Stability testing of pharmaceutical products. J Appl Pharm Sci. 2012; 2(3):129-138.
40. Zadbuke N, Shahi S, Gulecha B, Padalkar A, Thube M. Recent trends and future of pharmaceutical packaging technology. J Pharm Bioallied Sci. 2013; 5(2):98-110.
41. Kumar N, Jha A. Quality risk management during pharmaceutical 'good distribution practices'- A plausible solution. Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University. 2018; 56(1):18-25. Available in: <http://iranarze.ir/wp-content/uploads/2018/07/E8430-IranArze.pdf>
42. Carvajal F, Mora JJ. Medicamentos No Utilizables: Problemática y Medidas Pertinentes para su Disposición Final. Rev Med UCR. 2016; 10(1):27-36.



43. Klein K, Stolk P. Challenges and opportunities for the traceability of (Biological) medicinal products. *Drug Saf.* 2018 Oct; 41(10):911-918.
44. World Health Organization. *Good Storage and Distribution Practices.* Geneva: World Health Organization. 2019. p. 38.

CORRESPONDENCIA

Mora Román, Juan José

Correo: juanjose.moraroman@ucr.ac.cr

