

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacia Industrial

INFORME FINAL DE PRÁCTICA DIRIGIDA

Lugar de realización de la práctica dirigida:

Departamento de asuntos regulatorios, Sandoz – Una compañía de Novartis

**Acceso a medicamentos biológicos y biotecnológicos: Guía de elaboración de dossier de
oferentes para el proceso de adquisición institucional en Guatemala, El Salvador,
Honduras, Costa Rica, Panamá, República Dominicana y COMISCA**

Estudiante:

Francisco Salas Sánchez

B46321

Coordinador de la práctica dirigida:

Dr. Jorge Pacheco Molina

Tutora en el laboratorio farmacéutico:

Dra. Estela Lobo Quirós

Tutor académico:

Dr. Juan José Mora Román

Fecha de realización:

Enero – Junio, 2019

TRIBUNAL EXAMINADOR DEL TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN



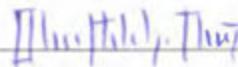
Dra. Estela Lobo Quirós
Farmacéutica
Tutora en el laboratorio farmacéutico
Jefatura del Departamento de Asuntos Regulatorios
Sandoz, Una compañía de Novartis



Dr. Jorge A. Pacheco Molina
Farmacéutico
Coordinador de la práctica dirigida
Facultad de Farmacia
Universidad de Costa Rica



Dr. Juan José Mora Román
Farmacéutico
Tutor Académico
Facultad de Farmacia
Universidad de Costa Rica



Dr. Olman Hidalgo Muñoz
Farmacéutico
Lector
Facultad de Farmacia
Universidad de Costa Rica

San José, 3 de julio, 2019.

Los abajo firmantes hacemos constar que en el presente informe de resultados e información que se presenta es avalada por el tutor de la práctica dirigida en Sandoz, Una compañía de Novartis y que no se está haciendo pública alguna información que puede ser considerada confidencial para la empresa.

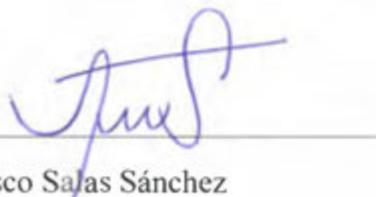


Dra. Estela Lobo Quirós

Céd. 7-0140-0312

Jefatura del Departamento de Asuntos Regulatorios

Sandoz, Una compañía de Novartis



Francisco Salas Sánchez

Céd. 1-1628-0278

Estudiante de Farmacia

Universidad de Costa Rica

Resumen del Trabajo de Investigación de Práctica Dirigida

Salas F. Acceso a medicamentos biológicos y biotecnológicos: Guía de elaboración de dossier de oferentes para el proceso de adquisición institucional en Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá, República Dominicana y COMISCA. San José: Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica.; 2019.

Comité asesor: Dr. Jorge Pacheco Molina, Dra. Estela Lobo Quirós, Dr. Juan José Mora Román.

Palabras clave: seguridad social, medicamento biológico, medicamento biotecnológico, medicamento biosimilar, Departamento de Asuntos Regulatorios, licitación, oferente, ficha técnica de medicamentos, precalificación.

Las instituciones de seguridad social deben ofrecer servicios de salud pública tales como el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades. Para esto, entre otros elementos, se utilizan los medicamentos. Dichas instituciones se basan en parámetros farmacoeconómicos para la obtención de estos productos, en función de su capacidad financiera y la población a la que atienden. Los medicamentos biológicos y biotecnológicos son considerados terapias de especialidad. En la región de Centroamérica y Caribe, existe una tendencia a ampliar la cobertura de tratamiento de enfermedades, por medio de terapias de especialidad, representando un mercado de interés comercial para las compañías farmacéuticas. Es por medio del Departamento de Asuntos Regulatorios, que se somete de forma exitosa un medicamento ante las instituciones de seguridad social, para que pueda ser adquirido por estas. En la región estudiada y COMISCA, cada institución administra los procesos de compra de modo diferente, basándose en las licitaciones. Los oferentes que deseen posicionar un medicamento biológico o biotecnológico en las instituciones públicas consultadas deben estar previamente registrados como proveedores del estado o de la institución. El Salvador, Costa Rica y COMISCA cuentan con fichas técnicas de medicamentos como método de precalificación de los oferentes. Solo en el caso de Costa Rica y COMISCA se establecen requisitos específicos para los medicamentos biológicos y biotecnológicos. La guía obtenida comprende los requisitos necesarios 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 COMISCA; esta a su vez, puede servir de base para la oferta de medicamentos de síntesis química; así mismo, es posible extrapolar su uso a 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.

Marco Teórico de Referencia

Las y los estudiantes que aspiren a obtener el grado académico de Licenciatura en la Universidad de Costa Rica, según el artículo 1 del Reglamento de Trabajos Finales de Graduación, deben cumplir con dos requisitos: haber concluido el plan de estudios correspondiente a la carrera, y haber realizado un trabajo final de graduación^I.

En este entendido, la facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica vela por formar profesionales con los estándares de calidad y excelencia característicos de la institución. El perfil del profesional de Farmacia es el de un especialista en medicamentos capacitado para contribuir con la investigación y desarrollo, producción, control de calidad, regulación, promoción, dispensación, aplicación y evaluación de productos de interés sanitario^{II}.

Al cursar el plan de estudios de la carrera de Licenciatura en Farmacia las y los estudiantes se ven inmersos en conceptos de fisicoquímica, tecnología industrial farmacéutica, química analítica, farmacología, toxicología, entre otros. Todos estos de gran relevancia en la formación de un profesional en Farmacia^{II}.

Por medio del Trabajo Final de Graduación, las y los estudiantes aplican los conocimientos adquiridos durante la carrera para así solucionar problemas, demostrando su capacidad investigativa y la aplicación de destrezas propias de su campo^I.

El Departamento de Asuntos Regulatorios de Sandoz, una compañía de Novartis, ha permitido el desarrollo de proyectos de investigación en el área de regulación sanitaria relativa a medicamentos, que representan una gran oportunidad para las y los estudiantes respecto a su formación, así como para la compañía, ya que le brinda una solución en áreas que requieren reforzamiento y actualización.

Este año no ha sido la excepción de colaboración entre Sandoz y la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica. El estudiante designado se encargó de diseñar una guía de elaboración de *dossier* de oferentes para el proceso de adquisición institucional en Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá, República Dominicana y COMISCA, instrumento que será de gran utilidad para el área de acceso al mercado institucional de la compañía y para llevar a los pacientes, terapias basadas en medicamentos biológicos y biotecnológicos.

I. TFG [Internet]. [citado 16 de junio de 2019]. Disponible en <http://www.ea.ucr.ac.cr/index.php/estudiantes/tfg> [citado 16 de junio de 2019].
II. Licenciatura en Farmacia | Farmacia [Internet]. [citado 16 de junio de 2019]. Disponible en <http://farmacia.ucr.ac.cr/node/91>

Memoria de Actividades Realizadas Durante la Práctica Dirigida

Actividades Desarrolladas	Conocimientos Adquiridos
Revisión de Procedimientos Operativos Estándar (SOP).	<ul style="list-style-type: none"> • Un SOP puede contar, entre otras cosas, con la siguiente estructura: regulación vigente bajo la cual se ampara el procedimiento a realizarse, documentos de referencia (por ejemplo, SOPs relacionados), propósito, alcance, procedimientos debidamente descritos, responsables y responsabilidades, instrucciones adicionales, definiciones, abreviaciones y anexos. • Se revisaron los siguientes SOPs: <ul style="list-style-type: none"> ○ Registro de productos nuevos. ○ PSURs y Plan de Manejo de Riesgos (RMPs). ○ Comunicación de actividades regulatorias: nuevos registros, aprobación de renovación, transferencia de sitio de manufactura y cancelación de registros sanitarios. • Cambios en insertos. • Seguimiento y control de observaciones emitidas por la autoridad sanitaria. • Transferencia de producción. • Sometimiento de materiales publicitarios. • Notificaciones especiales. • Manejo de archivo digital. • Cambios en procesos de sometimiento y materiales de empaque para impresión. • Renovación de registros. • Seguimiento y control de cambios post-registro.
Cancelación de presentaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración de cartas formales dirigidas a las autoridades sanitarias, en español e inglés.

<p>comerciales y actualización en el arte del diseño de los empaques.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Para Nicaragua, se debe especificar el tipo de cambio según los anexos A y B del RTCA 11.05.59:11, • Para Nicaragua, al someter artes de los empaques, se deben enviar tres copias selladas y firmadas por el titular del producto. • Los documentos que se envían a Aruba, Curacao y Jamaica, deben enviarse en folder.
<p>Revisión de empaques (primario y secundario) e inserto.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Los proyectos de artes de los empaques deben cumplir con el RTCA. Así mismo, se verificó la ortografía, que el número de registro fuera el correcto para cada país. • En un inserto bilingüe la información debe coincidir completamente en ambos idiomas, con el fin de evitar observaciones de las autoridades sanitarias y retrasar el proceso de sometimiento y aprobación.
<p>Revisión y actualización de la monografía.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La monografía de los productos se debe mantener actualizada.
<p>Elaboración de cartas de autorización de cambio de distribuidor.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración de cartas formales dirigidas a las autoridades sanitarias, respecto a la autorización de cambio de distribuidor de una serie de productos. • Enlistar los productos con el nombre registrado en cada país (algunos con nombre de marca y otros con nombre genérico), número de registro y forma farmacéutica.
<p>Elaboración de notas de envío de documentos que se someten en Centroamérica y el Caribe.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Este tipo de notas se dirigen a los registradores de cada país. En ellas se enlistan los documentos adjuntos relacionados con cada producto.

<p>Revisión y elaboración de últimos detalles de un dossier para oferentes (acceso) de un medicamento que requiere demostrar bioequivalencia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Para un medicamento que requiere demostrar bioequivalencia y que se registra en Costa Rica, se debe preparar un dossier para el laboratorio de normas de la CCSS y un dossier con la información que respalde la bioequivalencia del producto.
<p>Revisión de artes y actualización de empaques.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Es importante revisar la ortografía de la información mínima que debe contener el etiquetado de los medicamentos.
<p>Elaboración de <i>dossier</i> para Aruba, Curacao y Jamaica.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración de dossier según CTD: Common Technical Document. Estructura y formato armonizado para las agencias regulatorias de Europa, Japón y Estados Unidos. • El Módulo 1 es para información administrativa y de prescripción, y debe contener documentos que sean específicos para cada región; por ejemplo, los formularios de solicitud o la etiqueta propuesta para su uso en la región. • El Módulo 2 contiene los resúmenes de CTD y debe comenzar con una introducción general al medicamento, incluida su clase farmacológica, modo de acción y uso clínico propuesto. El Módulo 2 también debe proporcionar el resumen general de la información de "calidad" proporcionada, el resumen no clínico y el resumen clínico, así como los resúmenes escritos no clínicos y los resúmenes tabulados, y el resumen clínico. • Como base para el material mencionado anteriormente, el Módulo 3 contiene información sobre temas de calidad. • El Módulo 4 contiene los informes de estudios no clínicos.

	<ul style="list-style-type: none"> • El Módulo 5 contiene los informes de estudios clínicos.
Elaboración de <i>dossier</i> de oferentes de medicamento biológico, en Costa Rica.	<ul style="list-style-type: none"> • Al elaborar un dossier de oferentes con requisitos especiales, se debe enviar la información al LNCM de la CCSS y los requisitos especiales por separado. • Se debe contemplar las fechas de vigencia de los documentos (CPPs, GMPs, registro sanitario). • En Costa Rica, los artes de los empaques secundarios deben contener el número de medicamento que contiene la ficha técnica de la CCSS. • El formulario que se envía, se completa con la información correspondiente a como está en la ficha técnica de la CCSS.
Elaboración de declaración jurada para actualización de especificaciones, en Honduras.	<ul style="list-style-type: none"> • Este tipo de cambios post-registro, en Honduras, se someten con una declaración jurada como respaldo de la validez del cambio.
Notificación de actualización de inserto y monografía para CAC.	<ul style="list-style-type: none"> • Las monografías se actualizan periódicamente, si el principio activo lleva más tiempo en el mercado, las actualizaciones se dan cada 2-3 años. Para principios activos más nuevos, las actualizaciones se dan cada 6 meses - anuales. • Panamá exige, por medio de decreto ejecutivo, que se declare para lactosa, almidón, sodio y otros componentes de los medicamentos, leyendas especiales. • Se pueden utilizar las monografías e insertos que se encuentran en la base de datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. • En Costa Rica, las referencias de la monografía se suben como un documento aparte, en Regístrelo.

	<ul style="list-style-type: none"> • Se debe tener en cuenta la versión de monografía que se sustituye y anotar el cambio en alguna parte de la nueva monografía; así mismo, como notificarlo a la autoridad sanitaria.
Ejercicio de optimización del portafolio de medicamentos de Sandoz	<ul style="list-style-type: none"> • En una compañía, los productos que generan un 80% de las ganancias, suele ser el 20% del portafolio. En este ejercicio de optimización del portafolio se pretendía encontrar la relación 80:20; de modo que, por medio de conocer cuáles registros sanitarios están activos, pueden ser retirados del mercado, pues el costo de mantenimiento de dichos productos es mayor que la utilidad generada.
Elaboración de <i>dossier</i> para COMISCA	<ul style="list-style-type: none"> • COMISCA emite un documento con los términos de referencia donde se encuentran los requisitos que deben ser presentados ante esta entidad, según el medicamento.
Diversas actualizaciones para los productos de Novartis Access	<ul style="list-style-type: none"> • Sandoz, como una división de Novartis, desde DAR asumió el rol de registrar ciertos productos de Novartis. Como todo medicamento, requiere de actualizaciones en método analítico, aclaraciones respecto a empacador secundario, actualización de CDS e inserto, entre otras. • Mantener un <i>dossier</i> actualizado es una responsabilidad que el titular de los productos adquiere con la Autoridad Sanitaria y con los pacientes.
Elaboración de <i>dossier</i> de inscripción para Panamá	<ul style="list-style-type: none"> • Para inscribir un nuevo producto ante las Autoridades Sanitarias de Panamá, se requiere lo siguiente: CPP, GMP, fórmula cuali-cuantitativa, especificaciones, método analítico, validación del método analítico, estudio de estabilidad, sistema de codificación de los lotes, método de destrucción del producto, etiquetado, monografía, copia del poder y notas aclaratorias.

	<ul style="list-style-type: none"> • Los medicamentos en cuestión, se sometieron por decreto N° 58, el cual establece un procedimiento abreviado para aquellos productos que estén inscritos en países de referencia de alto estándar. • Se debe revisar el estudio de estabilidad con mucho detalle, de modo que los lotes analizados cumplan con las especificaciones; así como, el sistema de codificación de los lotes y las conclusiones del estudio de estabilidad.
<p>Solicitud a la C.C.S.S. de cambio de ficha técnica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cuando el producto ofertado no cumple a cabalidad con las especificaciones descritas en la ficha técnica (FT) institucional, es posible solicitar una ampliación en las características de la misma. De este modo, se solicita ante la Dirección de Farmacoepidemiología, del Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica de la Caja Costarricense de Seguro Social, que la nueva versión de la FT tenga una opción adicional. • Al elaborar este tipo de peticiones, se debe ser muy claro y conciso, de modo que no se preste a mal interpretaciones de las especificaciones ampliadas solicitadas.

Tabla de Contenidos

1. Abreviaturas	12
2. Problema y Justificación	14
3. Objetivos	17
3.1 Objetivo general	17
3.2 Objetivos específicos	17
4. Antecedentes	18
5. Marco teórico	19
5.1 Medicamentos Biológicos y Biotecnológicos	19
5.1.1 Proteínas recombinantes	21
5.1.2 Anticuerpos monoclonales	22
5.1.3 Vacunas	23
5.2 Medicamentos Biosimilares	25
5.3 Seguridad Social y su Importancia	26
5.4 Seguridad Social en Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá y República Dominicana	27
6. Metodología	30
7. Resultados	31
7.1 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.	31
7.1.1 Guatemala	31
7.1.2 El Salvador	34
7.1.3 Honduras	37
7.1.4 Costa Rica	38
7.1.5 Panamá	40
7.1.6 República Dominicana	41
7.1.7 Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica (COMISCA)	43
7.2 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	49
7.3 Guía para la elaboración de un <i>dossier</i> 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 COMISCA	54
8. Discusión	55

8.1	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.	55
8.2	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	57
8.3	Guía para la elaboración de un <i>dossier</i> 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 COMISCA	60
9.	Conclusiones	61
10.	Recomendaciones	62
11.	Referencias	63

**Acceso a medicamentos biológicos y biotecnológicos:
Guía de elaboración de dossier de oferentes para el
proceso de adquisición institucional en Guatemala,
El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá,
República Dominicana y COMISCA**

1. Abreviaturas

- i. **ADNr:** ácido desoxirribonucleico recombinante.
- ii. **BPM:** Buenas Prácticas de Manufactura.
- iii. **CAC:** Centroamérica y Caribe.
- iv. **CCSS:** Caja Costarricense del Seguro Social.
- v. **CLV:** Certificado de Libre Venta.
- vi. **CNSS:** Consejo Nacional de Seguridad Social.
- vii. **COMISCA:** Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica.
- viii. **CPF:** Certificado de Producto Farmacéutico.
- ix. **CSS:** Caja de Seguro Social.
- x. **DAR:** Departamento de Asuntos Regulatorios.
- xi. **DCI:** Denominación Común Internacional.
- xii. **DNM:** Dirección Nacional de Medicamentos.
- xiii. **DPI:** Documento Personal de Identificación.
- xiv. **EMA:** Agencia Europea de Medicamentos.
- xv. **FDA:** Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos.
- xvi. **FTM:** Ficha Técnica de Medicamentos.
- xvii. **GTFV:** Grupo Técnico de Farmacovigilancia.
- xviii. **IGSS:** Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.
- xix. **IHSS:** Instituto Hondureño de Seguridad Social.
- xx. **ISSS:** Instituto Salvadoreño de Seguridad Social.
- xxi. **LCNC:** Laboratorio de Control de Normas y Calidad.
- xxii. **mAbs:** Anticuerpos monoclonales.
- xxiii. **MHLW:** Trabajo y Bienestar de Japón.
- xxiv. **MHRA:** Agencia de Medicamentos y Productos de Salud del Reino Unido.
- xxv. **MINSA:** Ministerio de Salud.
- xxvi. **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- xxvii. **OPS:** Organización Panamericana de la Salud.
- xxviii. **PGR:** Procuraduría General de la República.
- xxix. **PROMESE:** Programa de Medicamentos Esenciales.
- xxx. **RTCA:** Reglamento Técnico Centroamericano.

- xxxi. **RTN:** Registro Tributario Nacional.
- xxxii. **SDSS:** Sistema Dominicano de Seguridad Social.
- xxxiii. **SICA:** Sistema de la Integración Centroamericana.
- xxxiv. **TDR:** Términos de Referencia.
- xxxv. **TGA:** Administración de Productos Terapéuticos de Australia.
- xxxvi. **UACI:** Unidad de Adquisición y Contrataciones.

2. Problema y Justificación

Un sistema de Salud Pública ostenta la función de brindar servicios básicos y especializados para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades. Este último aspecto es de gran relevancia, pues es donde la industria farmacéutica adquiere un papel protagónico en ofrecer a las y los pacientes tratamientos de calidad, seguros y eficaces. Poner un medicamento en manos de un profesional en salud, o bien, entregarlo directamente a un paciente, es un hecho precedido por un conjunto de procedimientos científicos, administrativos, legales y económicos¹.

Los medicamentos que se utilizan en los centros de salud dependen de un exhaustivo análisis, basado en parámetros farmacoeconómicos tales como: costo-beneficio, costo-efectividad, costo-consecuencia, costo-utilidad, y minimización de costos². Dichos parámetros son esenciales cuando se trata de sistemas de salud por medio de la seguridad social, ya que el beneficio debe compensar el costo de adquisición de estos productos.

En general, según la composición química de los medicamentos, estos se pueden dividir en dos categorías: de síntesis química y biológicos. El presente escrito se enfoca en los últimos, pues los productos biológicos y biotecnológicos se utilizan para el tratamiento del cáncer, enfermedades autoinmunes, desórdenes hemodinámicos y autoinmunización, entre otros. De modo que, el tema medular que se expone es el acceso a oportunidades de curación y tratamiento de enfermedades como un derecho humano. Es por ello que las instituciones públicas y privadas, encargadas de satisfacer las necesidades de estos pacientes, deben procurar ponerlos a disposición de la población. Sin embargo, se caracterizan por tener un costo asociado que excede el promedio del de los medicamentos de síntesis química tradicional³.

Por un lado, es importante anotar que el vínculo existente entre la naturaleza de manufactura de estos productos, su costo y las patologías que tratan los convierten en medicamentos de especialidad. Las terapias de especialidad se definen como productos utilizados para tratar enfermedades crónicas, de alto costo o raras. Hay categorías dispares de medicamentos. En 2016, los principales medicamentos especializados prescritos incluyeron tratamientos para enfermedades inflamatorias, oncología y esclerosis múltiple. Varios factores determinaron cómo los pacientes accedieron a los medicamentos de especialidad. Se deben tener en cuenta las calificaciones relacionadas con la enfermedad, los requisitos de seguro y del fabricante, y las restricciones de la farmacia⁴.

Por ello, se acota la importancia de dar acceso a ellos por medio de sistemas de seguridad social. Esto se ilustra en un informe de 2015 de la Oficina Regional para Europa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que define un medicamento como de alto precio si la terapia supera los €10.000 por paciente por año para ser reembolsada por un pagador público^{5,6}. Asimismo, estos representan más del 50% del gasto total en medicamentos en 2018, en los Estados Unidos⁴. Dada la relevancia terapéutica y económica de estos productos, es de interés para las compañías farmacéuticas colocar sus medicamentos en los mercados de acceso en un país. Corresponde a una función del Departamento de Asuntos Regulatorios (DAR) someter de forma exitosa un medicamento a las instituciones de seguridad social, para posicionar un producto determinado dentro de la lista de terapias de primera elección, según cada autoridad sanitaria. Asimismo, se encarga de interactuar con los organismos reguladores de cada país de la región de Centroamérica y el Caribe (CAC), desarrollar estrategias para la presentación de documentos con el fin de obtener registros sanitarios y con ello, ofrecer un producto a las instituciones de acceso. También, comprende e interpreta los cambios en el entorno regulatorio de cada país y cada institución, para cumplir requisitos científicos, técnicos, legales y administrativos para el sometimiento correcto de un medicamento¹.

Debido a la dinámica y cambiante regulación relativa a los procesos de sometimiento de medicamentos para la venta institucional, surge la necesidad de plantear una guía que permita a los registradores cumplir con los requisitos necesarios para posicionar un producto en estos mercados de forma exitosa.

No obstante, cada país y cada institución maneja una serie de procedimientos y políticas diferentes para el proceso de adquisición de los medicamentos. Ante el punto introducido anteriormente es que, desde la industria farmacéutica, por medio del DAR se oferta para que estas instituciones adquieran los medicamentos que se encuentran en sus listas oficiales. El DAR debe ajustarse a los requisitos técnicos, científicos, legales y administrativos para el posicionamiento de sus productos en este importante mercado, pues en la región de CAC existe una tendencia a ampliar la cobertura de tratamiento de enfermedades, representando un mercado de interés comercial para las compañías farmacéuticas^{7,8}. En la región de Centroamérica y Panamá, la población sobrepasa los 41 millones de habitantes (un tercio de la población de México) y presenta un aumento de la demanda, debido a que la pirámide demográfica se ha envejecido, el poder adquisitivo ha crecido, se han y se siguen realizando mejoras regulatorias

que facilitan la comercialización de los productos (como el registro sanitario único), y se han firmado tratados de libre comercio que facilitan el ingreso de inversiones extranjeras⁹.

El presente proyecto propone una guía de elaboración de dossier de medicamentos biológicos y biotecnológicos de oferentes, para el proceso de adquisición institucional en Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá, República Dominicana y COMISCA, planteándose un orden estratégico para la presentación de los documentos en cada país y cada organismo de salud, así como una lista de cotejo para los requisitos especiales de cada uno de ellos. El producto final de esta investigación trae consigo beneficios directos a la seguridad social de los países involucrados y económicos a la industria farmacéutica como en el caso de la empresa Sandoz, la división de medicamentos genéricos y biosimilares de Novartis, pues por medio del DAR se agilizaría el sometimiento exitoso de los documentos para el posicionamiento del medicamento en estas instituciones, de modo que la población reciba estos productos, valiosos en el tratamiento de numerosas afecciones médicas.

Desde mi posición como profesional en Farmacia, conocer el proceso de inscripción de este tipo de medicamentos en las instituciones de seguridad social me brinda un valor agregado al laborar en una compañía farmacéutica, debido al gran interés económico que representa el mercado institucional para esta.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

1. Construir una guía para la elaboración de un dossier 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 Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica (COMISCA).

3.2 Objetivos específicos

1. Identificar 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.
2. Enlistar los 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
3. Escribir una guía para la elaboración de un dossier 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 COMISCA.

4. Antecedentes

La cobertura universal de salud es uno de los objetivos de Desarrollo Sostenible¹⁰, adoptado como la máxima prioridad de la OMS¹¹ y ha sido uno de los principales objetivos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en los últimos años^{12, 13}.

Los sistemas de salud modernos fueron creados para satisfacer las necesidades de las poblaciones en torno a este. En América Latina, se establecieron en la primera mitad del siglo pasado y siguieron un patrón común, que condujo a lo que se denominó sistemas de salud segmentados. Esto corresponde a sistemas que tienen reglas diferentes y paquetes de beneficios desiguales, distintos grupos de población, en su mayoría segregados por nivel socioeconómico y estatus laboral^{13, 14}.

Las instituciones públicas que conforman estos sistemas se encargan de poner a disposición de la población los medicamentos para el tratamiento de distintas patologías. En América Latina, la mayoría de instituciones de salud llevan a cabo procesos de licitación para obtener medicamentos a gran escala, de modo que se realicen las compras de estos a un mejor precio. Por medio de las licitaciones, los países del área en estudio resguardan los principios de responsabilidad de gestión, uso eficiente de fondos, creación de mercados confiables y atracción de proveedores eficientes¹⁵.

Por ello, 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. Sin embargo, existe poca información que indique los requisitos y el procedimiento correcto que deben seguir los oferentes, para participar en estos eventos de licitación¹⁵, siendo más escasa aquella relacionada con la compra de medicamentos en el ámbito institucional, en especial para medicamentos biológicos y biotecnológicos.

Por mencionar algunos ejemplos de guías respecto a los procesos de licitación a nivel internacional, en Barcelona, la cámara de comercio tiene disponible una amplia guía dirigida a las empresas que desean participar en los procesos de licitación. En ella, se especifican los tipos de contrato, las principales instituciones financieras, la preparación de proceso licitatorio y las políticas de selección previa a través de la precalificación de los oferentes, entre otros aspectos¹⁶. Otro ejemplo es México, donde por medio de sitios web como *Compranet*, se pone a disposición de los oferentes guías para participar en procesos licitatorios¹⁷. En el 2002, la consultora Isabel Correa elaboró una guía en la que se compila información de cada país latinoamericano, respecto

al tema de contrataciones públicas, indicando el marco legal bajo el cual se realizan las compras del estado, así como las vías de contratación que se ejecutan¹⁸.

En la compañía farmacéutica donde se realiza la práctica dirigida, se cuenta con una guía desactualizada 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. La misma fue elaborada en el 2014. En esta guía se habla de los medicamentos en forma general, sin hacer la distinción de requisitos especiales para los medicamentos biológicos y biotecnológicos¹⁹. Los documentos mencionados anteriormente son un precedente del tema de guías para procesos de licitación. No obstante, son generales y no profundizan en los requisitos especiales para la elaboración de *dossiers* de los medicamentos biológicos y biotecnológicos. Por ello, se pretende llenar ese vacío, al enfatizar en los países que representan la mayor cantidad de ventas de la compañía donde se realiza la práctica dirigida, según los datos confidenciales que han sido facilitados.

5. Marco teórico

El presente texto aborda los modos de posicionamiento de medicamentos biológicos y biotecnológicos en las instituciones de salud pública de Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá, República Dominicana y COMISCA, como una entidad que facilita el acceso a los medicamentos. Este tipo de medicamentos, se especializan en tratar enfermedades refractarias: autoinmunes, cáncer, desórdenes hemodinámicos y endocrinos, y la prevención de enfermedades por medio de las vacunas^{20, 21}. Los medicamentos biosimilares también forman parte de las categorías mencionadas anteriormente y dan tratamiento a las mismas patologías^{22, 23}.

En los siguientes capítulos se detallan características de las categorías de medicamentos introducidas anteriormente.

5.1 Medicamentos Biológicos y Biotecnológicos

Los medicamentos biológicos como categoría general incluyen a su vez a los biotecnológicos. En contraste con los medicamentos que se sintetizan químicamente, se derivan de fuentes vivas como seres humanos, animales o microorganismos. Muchos productos biológicos son mezclas complejas que no se identifican o se caracterizan fácilmente y se fabrican con Biotecnología o

se purifican a partir de fuentes naturales. En los medicamentos biológicos, la sustancia activa es una sustancia producida o extraída directamente de una fuente biológica. 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 de medicamentos biológicos son los hemoderivados, los productos inmunológicos como sueros o vacunas y los alérgenos, entre otros^{24, 25}.

A continuación, en la **Tabla 1** se presentan las principales características y diferencias entre los productos biológicos y los de síntesis química.

Tabla 1. Diferencias entre los medicamentos biológicos y los de síntesis química²⁶.

Característica	Medicamento biológico	Medicamento de síntesis química
Estructura del principio activo	Proteínas de una o más cadenas de varios cientos de aminoácidos que son tridimensionalmente complejas. Estructuras de alto peso molecular, superior a 1000 Da. Difíciles de caracterizar.	Estructura molecular relativamente simple y de peso molecular que no supera los 1000 Da.
Variabilidad	Mayor variabilidad, ya que son producidos por sistemas vivos como las líneas celulares; por lo tanto, cada biológico es único.	Variabilidad baja debido a la fabricación química.
Forma de dosificación	Por lo general, a través de inyecciones (pero también como	Generalmente mediante administración oral (comprimidos). También se

	infusión y raramente mediante implantación).	emplean todas las demás formas de dosificación concebibles.
Otras características	Tienen el potencial de desencadenar reacciones inmunes, debido a su composición y a su gran peso molecular. Requieren condiciones especiales de almacenamiento para garantizar su estabilidad.	Debido a su pequeño tamaño, no son altamente susceptibles a una reacción inmune (existen excepciones). Por lo general, no hay requisitos especiales de transporte y de almacenaje.

Otros fármacos biológicos, como la insulina y la hormona del crecimiento, son proteínas derivadas de la Biotecnología y se encuentran bien caracterizados. De este modo, los medicamentos biotecnológicos se obtienen a partir de células cultivadas en bancos celulares, con líneas genéticamente modificadas, por medio de la tecnología del ADN recombinante (ADNr), para convertirlas en fabricantes de sustancias que de forma natural no producen (proteínas recombinantes). En este grupo también se incluyen los anticuerpos monoclonales (mAbs, por sus siglas en inglés) elaborados a partir de la tecnología del hibridoma, donde una célula híbrida es cultivada *in vitro* de forma indefinida, a través de la fusión de células plasmáticas tumorales (de mieloma) con células normales productoras de anticuerpos (linfocitos B) de animales previamente inmunizados contra un antígeno de interés^{24, 25, 27}.

5.1.1 Proteínas recombinantes

El genoma humano codifica para proteínas que mantienen la homeostasis en el organismo. Ciertas patologías se asocian con un déficit o una alteración en la producción de estos productos peptídicos. Por ello, la suplementación supra fisiológica de estos compuestos contribuye a la terapia de enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, los desórdenes inmunológicos y los metabólicos²⁵.

La expresión de proteínas recombinantes, en organismos que de forma natural no sintetizan estos productos, se inicia con el ADN recombinante. Esta es una molécula de ADN formada por la unión *in vitro* de dos moléculas de ADN de diferente origen (heterólogas). Al introducir en un organismo, ya sea procariota o eucariota, una secuencia de nucleótidos codificantes para una proteína específica, se produce una modificación genética que conlleva a cambios de los rasgos existentes o a la expresión de nuevos rasgos. Así, el organismo hospedero de la nueva secuencia de ADN (ADN recombinante), al poseer la maquinaria bioquímica para sintetizar el producto deseado, lo fabrica y lo expresa, para su posterior recolección en el medio de cultivo²⁵.

Las muestras altamente purificadas de estas proteínas producidas, ya sean enzimas u oligopéptidos sin actividad enzimática propia, son esenciales para su aplicabilidad en terapias en humanos. El aislamiento de una enzima individual, particularmente una presente en baja concentración, de entre las miles de proteínas presentes en una célula puede ser extremadamente difícil. Al clonar el gen para la enzima de interés, generalmente es posible producir grandes cantidades de su proteína codificada en *Escherichia coli* o levadura. Sin embargo, no todas las proteínas animales pueden expresarse en su forma apropiadamente plegada y funcionalmente competente en las células microbianas, ya que estos organismos no realizan ciertas tareas de procesamiento postraduccional específicas para organismos superiores. En estos casos, las opciones incluyen la expresión de genes recombinantes en sistemas de células de insecto o de mamífero cultivadas²⁸.

Debido a la especificidad metodológica, aportado por la Ingeniería Genética y Biotecnológica en la producción de proteínas recombinantes, es que el costo de estos productos es elevado en comparación con los de síntesis química, como se aprecia en la **Tabla 1**.

5.1.2 Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos son producidos por el sistema inmunológico del cuerpo para el reconocimiento específico y la eliminación de cuerpos extraños. El poder de los anticuerpos monoclonales (mAbs) radica en su unión altamente específica a un antígeno. Como resultado, estos medicamentos están creando nuevas formas de tratar y de diagnosticar enfermedades, previamente no tratables, y de detectar concentraciones extremadamente bajas de proteínas u otras moléculas^{25,29,30}.

Los mAbs son preparaciones que contienen múltiples copias de un único anticuerpo que se unirá

y detectará un solo sitio antigénico. La pureza de estas preparaciones las hace muy útiles para diagnóstico y como nuevos agentes terapéuticos altamente específicos. Sin embargo, las técnicas para su preparación son bastante complicadas. En la producción, las células normales productoras de anticuerpos, como células de bazo de ratón, se fusionan con células de mieloma y permiten que las células híbridas (hibridomas) crezcan en un tubo de ensayo. Las células no fusionadas morirán y las de mieloma se destruirán selectivamente con un medicamento antitumoral como la aminopterina, mientras que las de hibridoma continuarán creciendo. Cada célula de hibridoma se separará luego en una cámara de crecimiento o en un pozo en el que se les permita multiplicarse. Cada célula y sus clones en la cámara de crecimiento respectiva producirán anticuerpos contra un solo antígeno. Las células que producen el anticuerpo deseado se seleccionan analizando en cada pocillo la unión al antígeno deseado. Las células deseadas (clones) se expanden a continuación para la producción del mAb^{25, 29, 30}.

En aspectos de seguridad, relacionada con reacciones adversas debidas al uso de mAbs, uno de los principales inconvenientes es la inmunogenicidad que presentan, principalmente asociados con su estructura. En orden decreciente de inmunogenicidad se tiene: mAbs completamente de origen animal (ratón), quiméricos (regiones constantes del mAb son de origen humano y las regiones variables de origen animal), humanizados (un 90% del mAb es de origen humano y el 10% restante, correspondiente a las regiones hipervariables, es de origen animal) y aquellos, en los cuales la totalidad de su estructura es, de origen humano. De este modo, es posible encontrar en el mercado varios tipos de mAbs, nombrados por un identificador de fuente que precede a "-mab", por ejemplo, -omab (ratón), -ximab (quimérico), -umab (humano) y -zumab (humanizado)²⁵.

5.1.3 Vacunas

Actualmente, la tecnología ha avanzado para generar vacunas que previenen muchas enfermedades infecciosas, incluso para disuadir a los patógenos infecciosos que causan cáncer, como los virus de la hepatitis y el virus de papiloma humano. Las vacunas activan el sistema inmunitario innato y el adaptativo. El diseño de una vacuna implica una comprensión de la naturaleza del microorganismo, el tropismo del patógeno y la necesidad práctica en ciertas regiones del mundo^{31, 32}.

Existen varios tipos de vacunas. La **Tabla 2** resume las principales características de estas.

Tabla 2. Tipos y características de las vacunas ^{31, 32}.

Tipo de Vacuna	Características
Viva atenuada	<p>Usan una forma debilitada de un virus que contiene antígenos que estimulan adecuadamente una respuesta inmune. Dichos virus se han sido procesados para reducir su virulencia, pero retienen antígenos inmunogénicos que provocan respuestas humorales y celulares fuertes, y el desarrollo de células de memoria después de una o dos dosis.</p> <p>Aquellas para las bacterias son más difíciles de generar que para los virus, porque las bacterias tienen genomas más complejos. Sin embargo, la tecnología del ADN recombinante puede utilizarse para eliminar la virulencia y retener la inmunogenicidad. Una vacuna contra <i>Vibrio cholera</i> se ha generado de esta manera (actualmente no aprobada en los Estados Unidos)</p>
Inactivadas	<p>Al tratar los patógenos mediante el uso de calor, de radiación o de sustancias químicas, estos se inactivan y generan los materiales de partida antigénicos. Los patógenos muertos ya no pueden replicarse o mutar a su estado causante de la enfermedad y, por lo tanto, son seguros. Estos tipos de vacunas son útiles porque se pueden liofilizar y transportar sin refrigeración, una consideración importante para llegar a los países en desarrollo. Un inconveniente es que inducen una respuesta inmune mucho más débil que la generada por la infección natural. Por lo tanto, los pacientes requieren dosis múltiples para mantener la inmunidad contra el patógeno.</p>
Vacunas de Subunidades	<p>Al igual que con las inactivadas, no contienen patógenos vivos. Más bien, usan un componente del microorganismo como antígeno de vacuna para imitar la exposición al organismo en sí. Típicamente contienen polisacáridos o proteínas (proteínas de superficie o toxoides). En comparación con las atenuadas vivas, inducen una respuesta inmune menos robusta.</p>

Un inconveniente es que, aunque provocan una respuesta inmune, la inmunidad no está garantizada. Generalmente se consideran seguras porque no tienen un patógeno replicante vivo presente.

Vacunas de ADN La secuenciación del genoma de un patógeno proporciona información que permite la producción de una vacuna de ADN contra el material genético seleccionado. Los genes antigénicos de un microorganismo se seleccionan y se incorporan en el ADN sintético. La inyección intramuscular o intradérmica entrega este ADN diseñado a las células presentadoras de antígenos, que captan el ADN, y lo transcriben y lo traducen para producir proteínas antigénicas. Dichas células presentan estos antígenos a los componentes del sistema inmune humoral y celular para generar inmunidad. Este tipo de vacuna no presenta riesgo de infección, puede desarrollarse y producirse fácilmente, es rentable, es estable y proporciona protección a largo plazo.

Vacunas de Vectores Recombinantes Un vector es un virus o bacteria que se utiliza para administrar genes microbianos heterólogos a las células, para su expresión en el vacunado y provocar una respuesta inmune. Una vez que el vector infecta o transduce las células huésped, los antígenos seleccionados se presentan durante la respuesta inmune para generar inmunidad. Se están investigando virus y bacterias como vectores recombinantes para vacunas.

5.2 Medicamentos Biosimilares

El uso de medicamentos biológicos y biotecnológicos no se reserva a un grupo limitado de enfermedades. En la actualidad, presentan una tendencia terapéutica de ser líneas de tratamiento para enfermedades onco-hematológicas, enfermedades raras y como moduladores del sistema inmune. Añadido a esto, los medicamentos biosimilares, como parte de los medicamentos biológicos y biotecnológicos, ofrecen acceso a terapias de las mismas enfermedades tratadas por los primeros a un sector de la población cubierto por la seguridad social, o bien por medio del mercado privado, con un costo menor que los medicamentos biológicos y/o biotecnológicos, cuando estos son innovadores.

Los avances en las ciencias analíticas (tanto fisicoquímicas como biológicas) permiten que algunos productos proteicos se caractericen ampliamente en términos de sus propiedades fisicoquímicas y biológicas. Estos procedimientos analíticos han mejorado la capacidad de identificar y caracterizar no sólo el producto deseado, sino también las sustancias relacionadas con el producto y las impurezas relacionadas²⁴. El desarrollo en la ciencia de la fabricación y en los métodos de producción pueden aumentar la probabilidad de que un producto sea muy similar a otro, al enfocarse mejor en las propiedades fisicoquímicas y funcionales del producto original. Por un lado, los medicamentos biosimilares son productos biológicos semejantes al producto de referencia (producto evaluado fisicoquímicamente y biológicamente que proporciona una base de información a partir de la cual desarrollar el producto biosimilar propuesto), a pesar de las pequeñas diferencias en los componentes clínicamente inactivos. Además, no hay diferencias clínicamente significativas entre el biosimilar y el producto de referencia en términos de seguridad, pureza y potencia del producto²⁴.

Los biosimilares son muy similares del producto biológico original. Asimismo, ofrecen la posibilidad de reducir costos y mejorar el acceso de los pacientes a productos biológicos, al aumentar las opciones de tratamiento y crear un mercado más competitivo en función de la complejidad del sistema³³.

Se consideran biosimilares aquellos productos que han cumplido satisfactoriamente con el ejercicio de biosimilitud. Este es el proceso que describe las actividades, incluyendo el diseño, la conducción de estudios (preclínicos, clínicos y de calidad) y la evaluación de los datos, para demostrar que un medicamento biológico tiene un perfil similar en términos de calidad, eficacia, seguridad e inmunogenicidad que el medicamento biológico de referencia²⁷.

Los productos biosimilares son intercambiables con un producto biológico de referencia si se puede esperar que produzca el mismo resultado clínico y si el riesgo, en términos de seguridad o eficacia, entre alternar o cambiar entre el uso del producto biosimilar y el de referencia no es mayor que el riesgo de usar únicamente el producto de referencia²⁴.

5.3 Seguridad Social y su Importancia

Los medicamentos son productos implicados en dos contextos de la sociedad: el mercado y la salud. Desde el punto de vista del mercado, son considerados productos destinados a generar ganancias. De hecho, la industria farmacéutica desempeña un papel importante en el desarrollo

científico que genera un gran valor agregado y la convierte en un sector estratégico para la economía^{34, 35}.

En el contexto de la salud, se consideran bienes sociales, cuyo propósito es prevenir y tratar enfermedades^{34, 35}. El acceso a medicamentos esenciales, tal como lo define la OMS forma parte del derecho a la salud^{35, 36}.

Esta misma organización presenta una lista modelo de medicamentos esenciales. Tal listado consta de los productos mínimos necesarios para un sistema básico de atención de salud e incluye los más eficaces, seguros y costo-eficaces para trastornos prioritarios. Estos padecimientos de mayor interés se seleccionan en función de su importancia actual y futura desde el punto de vista de la Salud Pública. Las listas modelo dan prioridad a aquellos que ofrecen beneficios clínicos claros, al mismo tiempo que prestan atención a sus costos y su impacto en los presupuestos de salud^{37, 38}.

Sin embargo, de acuerdo con la OMS, se estima que dos mil millones de personas no tienen acceso a ellos, excluyéndolos de los beneficios de los avances en la ciencia y la medicina modernas³⁷.

Ante esta situación, es por medio de los sistemas de salud y de seguridad social que se intenta dar acceso a ellos. No obstante, la complejidad de las enfermedades y, por ende, de los medicamentos, eleva los costos de los tratamientos para ciertas patologías. Por eso, los biológicos y los biotecnológicos muestran esta tendencia, al ser llamados “medicamentos de alto costo”, producto de sus procesos de manufactura³⁹. 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, sin perder de vista los contextos que se mencionaron inicialmente^{40, 41}.

5.4 Seguridad Social en Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá y República Dominicana

Por medio de la seguridad social de la región en estudio es que se da acceso a los pacientes a medicamentos biológicos y biotecnológicos. A continuación, se introducen ciertas características de los sistemas de acceso a la salud en Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá y República Dominicana.

En Guatemala, se cuenta con el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS). Es una 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 estar inscritos como contribuyentes y no pueden evadir esta obligación. La Constitución Política de la República de Guatemala, promulgada el 31 de mayo de 1985, señala en el artículo 100 que se reconoce y se garantiza el derecho de la seguridad social para beneficio de sus habitantes. El IGSS es el encargado, por medio de *Guatecompras*, de adquirir los medicamentos que ponen a disposición de la población⁴².

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. Los oferentes de medicamentos deben adecuarse a las fichas técnicas de medicamentos, con el fin de ser calificados por parte de la Unidad de Adquisiciones y Contrataciones del ISSS⁴³.

Para Honduras, el Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS) se creó hace 50 años⁴⁴. Actualmente, trabaja para garantizar servicios de asistencia en salud, en atención médica a la población económicamente activa asegurada y sus beneficiarios⁴⁵.

En Costa Rica, en los años 1940s 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. Con ello, el acceso a los medicamentos por medio de la seguridad social es brindada por esta. La CCSS consta con un proceso de precalificación de medicamentos que serán adquiridos. Los oferentes deben adecuarse a los requisitos técnicos establecidos en las fichas institucionales para ofrecer un producto. Los medicamentos biológicos y biotecnológicos además presentan una serie de requisitos adicionales⁴⁶.

En 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 de la Caja de Seguro Social. El ministerio posee hospitales, institutos especializados, centros y puestos de salud, mientras que la caja cuenta con hospitales, clínicas, unidades de atención primaria y centros⁹.

Finalmente, el Sistema Dominicano de Seguridad Social (SDSS), en el marco de la Constitución de la República Dominicana, regula y desarrolla los derechos y 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. El SDSS 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. Una de las entidades que componen el SDSS es el Consejo Nacional de Seguridad Social (CNSS). Este es el órgano rector y superior del SDSS, y es por medio de este que se coordina la adquisición de medicamentos⁴⁷.

Ahora bien, el Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica (COMISCA) constituye la instancia política del Sistema de la Integración Centroamericana (SICA), que tiene como propósito la identificación y la priorización de los problemas regionales de salud. Por medio de COMISCA, se da una iniciativa de negociación conjunta de medicamentos del sector salud regional, con el fin de dar accesibilidad a los medicamentos a la población centroamericana. Esta se fundamenta en el aprovechamiento de las economías de escala, en el marco de la integración centroamericana y el derecho comunitario, gozando del respaldo político y legal dentro de la institucionalidad del SICA. COMISCA está integrado por Belice, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá y República Dominicana⁴⁸.

6. 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, normativas de las instituciones públicas de acceso a la salud) de Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá, República Dominicana y COMISCA. A continuación, se categorizaron los requerimientos legales y técnico-científicos (incluida la precalificación técnica) para el proceso de adquisición institucional de medicamentos biológicos y biotecnológicos de cada país en estudio. Seguidamente, se elaboró una lista de cotejo que integra cada requisito. La guía con la información obtenida contó con las siguientes secciones:

1. Objetivo.
2. Responsables.

3. Requisitos para sometimiento de *dossier* de medicamentos biológicos y biotecnológicos en:
 - a. Guatemala.
 - b. El Salvador.
 - c. Honduras.
 - d. Costa Rica.
 - e. Panamá.
 - f. República Dominicana.

4. Requisitos para licitaciones regionales por medio de COMISCA.

7. Resultados

La guía de elaboración de dossier de oferentes para el proceso de adquisición institucional en Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá, República Dominicana y COMISCA, se enfoca en las instituciones públicas que brindan servicios de salud y que buscan, según sus capacidades económicas y estructurales, dar una amplia cobertura de salud a su población, por medio de la seguridad social. A continuación, se explican las características relevantes en modalidad de adquisición de medicamentos de las principales instituciones de seguridad social de cada país de interés:

7.1 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.

7.1.1 Guatemala

En Guatemala, *Guatecompras* es el encargado de comprar y contratar bienes, servicios y demás adquisiciones del Estado. Es administrado por el Ministerio de Finanzas Públicas⁴⁹. Cuando el IGSS desea adquirir un medicamento, se deben 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 IGSS⁴².

Los oferentes deberán realizar su propuesta de acuerdo con lo estipulado en estos documentos. Se debe presentar en original y copia, plicas separadas (en un sobre sellado y cerrado) y rotuladas con la siguiente información del oferente: nombre, razón social, dirección, números telefónicos y otros medios de comunicación, identificación del proceso, y palabra original y copia, según corresponda. La copia será puesta a disposición de los oferentes para consulta (artículo 19, inciso 4 de la Ley de Contrataciones del Estado, decreto número 57-92 del Congreso de la República de Guatemala y sus reformas)^{42, 49}.

Los documentos contenidos en la plica corresponden a: Formulario de Oferta, seguro de caución de sostenimiento de oferta y declaración jurada contenida en acta notarial. En esta acta, se debe constar que no es deudor moroso del Estado, que no está comprendido en ninguna de las prohibiciones que establece el artículo 80 de la Ley de Contrataciones del Estado, que leyó,

estudió, aceptó y se somete expresamente a cada una de las condiciones, los requisitos y las demás estipulaciones establecidas y exigidas en los documentos de licitación, y que no existe conflicto de interés entre el oferente y el banco que acredite la titularidad de sus cuentas bancarias. Asimismo, debe asegurar que la presentación de esta oferta no implica derecho alguno para la adjudicación de lo requerido, y garantiza la veracidad y la exactitud de toda la información proporcionada. Como complemento, debe asegurar que el oferente tiene la capacidad de ejecutar el objeto del contrato y que asume todas las responsabilidades administrativas, civiles y penales que se deriven del mismo, que toda la información y los documentos anexos proporcionados por el oferente al Registro de Proveedores adscrito al Ministerio de Finanzas Públicas son de fácil acceso y están actualizados, y que en caso de ser adjudicado, se compromete a otorgar lo solicitado en las especificaciones generales, las especificaciones técnicas y las disposiciones especiales^{42, 49}.

Los documentos mencionados anteriormente deben estar en idioma español, ser legibles, no deben contener enmiendas, borrones o raspaduras, ni correcciones, excepto que estas últimas estén debidamente salvadas, como lo establecen los artículos 159 de la Ley del Organismo Judicial y 14 del Código de Notariado. Esta excepción no aplica para los requisitos fundamentales definidos en los presentes documentos de licitación. El seguro de caución de sostenimiento de oferta del lote deberá ser entregado dentro de una bolsa de polietileno u otro material impermeable y transparente, que permita su resguardo y su visualización, sin manchas, errores o correcciones. Con excepción del seguro de caución de sostenimiento de oferta, todos los folios deben estar firmados por el propietario, el representante legal o el mandatario del oferente. Junto con todo lo anterior, el oferente deberá indicar la cantidad total solicitada por el IGSS. Además, deberá tomar en cuenta que los gastos en que incurran para la preparación y la presentación de su oferta serán a su exclusiva cuenta, razón por la cual el IGSS no reconocerá suma alguna por este concepto, ni efectuará reembolsos de ninguna naturaleza. Los documentos que contiene la plica no serán devueltos. Además, no se aceptarán ofertas presentadas por fax o enviadas por correo, ni presentadas extemporáneamente^{42, 49}.

Como complemento, se debe adjuntar la fotocopia legalizada legible de los siguientes documentos:

- Si el oferente es persona individual: Patente de comercio de empresa que indique el giro comercial afín al objeto del contrato, Documento Personal de Identificación (DPI) del

propietario o mandatario, Testimonio de la Escritura Pública de Mandato (si fuera el caso), debidamente inscrito en los registros correspondientes^{42, 49}.

- Si el oferente es persona jurídica: Testimonio de la Escritura Pública de constitución de la sociedad y sus modificaciones (si las hubiere), debidamente inscritos en el Registro Mercantil, documento que acredite el nombramiento del representante legal o mandatario, debidamente inscrito en los registros correspondientes, DPI del representante legal o mandatario, patente de comercio de sociedad, patente de comercio de empresa que indique el giro comercial afín al objeto del contrato y fotocopia legalizada del pasaporte completo vigente (en caso de extranjeros)^{42, 49}.
- Licencia sanitaria vigente del oferente, otorgada por el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.
- Registro sanitario vigente, emitido por el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, del producto ofertado. Este debe haber sido extendido antes de la fecha de recepción de ofertas y de apertura de plicas de la presente licitación. En su defecto, se puede presentar la fotocopia legalizada del Certificado de Libre Venta (CLV) del país de origen, debidamente razonado con el número de reconocimiento mutuo (para los países que aplica) por el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social^{42, 49}.
- Certificado vigente de cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) o certificado tipo OMS: ambos documentos deberán ser extendidos por la autoridad sanitaria competente del país donde está ubicado el fabricante o el dictamen brindado por el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, donde conste que el fabricante cumple con las BPM^{42, 49}.
- Autorización otorgada al distribuidor por el titular o el representante legal de la casa matriz, donde tenga la representación comercial para ofrecer y para comercializar sus productos farmacéuticos^{42, 49}.
- Original de la constancia de Inscripción en el Registro de Proveedores de *Guatecompras*, tal y como lo genera el sistema, debidamente firmada, en la cual indique que el oferente se encuentra habilitado.

- Fotocopia simple de la inscripción actualizada al Registro Tributario Unificado, extendida por la Superintendencia de Administración Tributaria.
- Certificación bancaria que acredite la titularidad de las cuentas y las operaciones bancarias que posee.
- Muestra vigente del producto ofertado, en sus empaques primario, secundario y terciario (si lo tuviera), presentado en bolsa transparente, debidamente identificada con el nombre del oferente, el número de evento y el código del IGSS. Para el caso que la muestra necesite condiciones especiales de almacenamiento, el oferente deberá presentar en la plica una carta en la que indique tal situación^{42, 49}.

El producto ofertado debe ajustarse en cuanto a su contenido, su presentación, su forma farmacéutica y su concentración a las especificaciones indicadas en el Listado de Medicamentos vigente del IGSS^{42, 49}.

7.1.2 El Salvador

El ISSS tiene un proceso de precalificación de los medicamentos que adquiere. Este es un proceso permanente y de carácter público mediante el cual se verifica el cumplimiento de los requisitos establecidos en las Fichas Técnicas de Medicamentos (FTM). De esta forma, es posible se cuenta con una base de datos de productos y proveedores previamente calificados, la cual es utilizada como insumo para los procesos de compra institucionales. Por medio de la precalificación de los medicamentos, se planifica un abastecimiento oportuno y un proceso de compras eficientes, al mismo tiempo que garantiza el suministro de productos seguros, eficaces y de calidad. El área de FTM será la responsable de informar a los proveedores las actualizaciones en dichas fichas⁴³.

Los oferentes que pueden participar en la precalificación de sus productos corresponden a personas físicas o jurídicas debidamente inscritas en la sección de Registros y Actualizaciones de Proveedores del ISSS. Junto con ello, deben contar con capacidad para suministrar los bienes requeridos para atender las necesidades de los derechohabientes⁴³.

El proceso de calificación de documentación técnica de medicamentos es permanente para todos los potenciales proveedores. Para ser considerados en los diferentes procesos de compra que realiza la Unidad de Adquisiciones y Contrataciones (UACI) y centros de atención, se deberá poseer estatus de calificado ^{43, 50}. Después de la evaluación del expediente de calificación por

primera vez, a cada registro se le asignará un número de calificación, notificado en el reporte de estatus. El número de calificación será la identificación del registro y deberá ser colocado por el proveedor en la de hoja de descripción técnica cada vez que presente la documentación para evaluación. El ISSS establece un tiempo máximo de ocho días calendario a partir de la fecha de recepción de la documentación técnica y de la muestra para la evaluación de esta. Se exceptúan los códigos que presenten documentación para demostrar bioequivalencia o intercambiabilidad, para los cuales se brinda un tiempo mínimo de 15 días calendario⁴³.

El ISSS tiene la potestad de someter a los oferentes de medicamentos a los procesos de calificación por primera vez, de actualización de estatus y de aval de modificaciones autorizadas por la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) y el Ministerio de Salud (MINSAL). Así mismo, se reserva el derecho de verificar y de solicitar ampliaciones o aclaraciones a lo largo del proceso de evaluación del expediente presentado, cuando lo considere conveniente. Igualmente, puede inactivar los registros de calificación que durante los últimos seis meses no hayan presentado la documentación para subsanar las observaciones notificadas. En caso de que el registro sea inactivado, para participar en futuros procesos de compra, el potencial proveedor deberá presentar nuevamente toda la documentación técnica, el dispositivo electrónico (CD, DVD, USB, entre otros), la muestra y solicitar la evaluación como si fuera la primera vez⁴³.

Previo a la precalificación del medicamento, los oferentes deberán consultar los requerimientos establecidos en las FTM vigentes. Estas se hallan publicadas en la página web del ISSS ⁴³.

Respecto a la presentación de los requisitos técnicos, los oferentes deberán facilitar el expediente, el archivo electrónico y la muestra, en idioma español o inglés, en la secretaría de la Jefatura de División de Abastecimiento. Los dispositivos electrónicos podrán contener varios códigos y crear un archivo PDF para cada código. El expediente debe estar identificado con el formato de hoja de descripción técnica en la portada, por producto a calificar. Asimismo, la documentación debe estar foliada y presentarse un índice de los documentos, de modo que se deben separar e identificarlos con una portada⁴³.

La documentación técnica con la que debe ser completada la solicitud es la siguiente: código del proveedor, nombre del proveedor, código ISSS y nombre genérico del producto, nombre comercial del producto según la DNM, marca, forma farmacéutica, presentación comercial, vía de administración, laboratorio fabricante, país de fabricación, concentración, país de

procedencia de la materia prima, número de registro sanitario, vida útil, estabilidad, información sobre la muestra y datos de contacto de la empresa⁴³.

La muestra es la que da el respaldo fiel de la presentación definitiva del producto que el oferente pretende posicionar ante el ISSS. Esta debe ser aportada por todos los proveedores que sometan sus productos al proceso de calificación por primera vez, o bien, para subsanar observaciones de incumplimiento. Por ello, dicho instituto establece las siguientes condiciones para su presentación:

- Nombre de la empresa.
- Código ISSS del medicamento.
- Nombre genérico.
- Fecha de entrega.
- Período de vida útil, detallado en la ficha técnica.
- Cumplimiento de las especificaciones descritas en las FTM.

También, tendrá que ser igual a la que se entregará en los almacenes del ISSS y el número de lote de la muestra deberá ser el mismo del certificado de análisis presentado en la documentación técnica. El proveedor del producto adjudicado deberá proporcionar por cada lote entregado en los almacenes del ISSS, el correspondiente certificado de análisis. No se aceptan empaques provisionales, viñetas fácilmente desprendibles y tamaños del empaque secundario incongruentes con el contenido. Adicionalmente, la información de la muestra, los empaques y el inserto deberá estar impresa en idioma español. No obstante, se evaluarán casos particulares de productos de uso hospitalario que se presenten en otro idioma.

Los productos que requieran dispositivos o accesorios, como dosificador graduado tipo jeringa o pipeta, goteros, aplicadores, entre otros, deberán ajustarse estrictamente a lo solicitado en la FTM y cumplir con los siguientes requisitos generales:

- Mantenerse las condiciones de almacenamiento (cadena de frío) de las muestras y los estándares de referencia que requieren condiciones especiales.
- Los proyectos de material de empaques primario y secundario, cuando aplique, deberán ser fácilmente legibles e indicar el campo en el que se detalla el número de lote y la fecha de vencimiento.
- El tamaño del empaque deberá ser congruente con el contenido.

- Se debe evitar la colocación de etiquetas que cubran la información de los empaques *originales*.
- En caso de que la modificación se realice en los empaques, se deberá presentar la nueva muestra con los cambios realizados⁴³.

Para los productos que ocupan el presente escrito, debido a su naturaleza comercial, es posible que aplique alguna de las excepciones a la presentación de muestras que establece el ISSS, entre ellas: productos de alto costo (sea igual o mayor a \$500, para los cuales se deberá documentar el costo del producto), productos clasificados por la DNM como psicotrópicos y estupefacientes, y casos excepcionales de productos extranjeros que no se puedan importar, y que presenten y documenten las justificaciones⁴³.

7.1.3 Honduras

En Honduras, no existe una lista única de requisitos para los oferentes, pues depende de la institución que esté interesada en adquirir un medicamento. A nivel general, se pueden mencionar los siguientes⁵¹:

- Descripción del método de manufactura.
- Especificación para la liberación de los lotes.
- Mercados donde el producto se comercializa.
- Histórico del producto (certificado de registro anterior).
- Estudios clínicos que demuestren la eficacia y la seguridad el producto.
- Certificado de Libre Venta (CLV).
- Poder de Representación, cuando aplique.
- Estados financieros de los dos últimos períodos fiscales.
- Fotocopia del Registro Tributario Nacional (RTN) numérico de la empresa.
- Fotocopia de la identificación y RTN numérico del representante legal de la empresa.
- Fotocopia del permiso de operación vigente de la empresa.
- Constancia de la Procuraduría General de la República (PGR) vigente.
- Certificado de BPM vigente.
- Certificado de Producto Farmacéutico (CPF).

- Certificado de registro sanitario vigente. Es relevante notar que no se cuenta con requisitos especiales para presentar un dossier de medicamentos biológicos y biotecnológicos.

7.1.4 Costa Rica

En la CCSS, como parte de sus labores, la compra institucional de medicamentos inicia con un proceso de precalificación de los oferentes. Para ello, cuenta con las FTM. Los potenciales proveedores deben contar con productos cuyas características cumplen a cabalidad con las especificaciones técnicas de la ficha. De no ser así, tienen dos opciones⁴⁶:

1. Modificar sus productos para hacerlos coincidir con las especificaciones de la FTM.
2. Solicitar una modificación a la FTM, donde se justifique la razón por la cual el producto a precalificar no cumple con ciertos criterios y cómo sus características son capaces de subsanar tales falencias.

Las secciones de la FTM a las cuales un oferente debe prestar especial cuidado para ser precalificado y tener la posibilidad de posicionar sus productos en la institución son las siguientes: versión de la ficha (actualizada), nombre del medicamento, código del medicamento, presentación del producto, vía de administración, estabilidad, especificaciones de calidad presentadas ante el Laboratorio de Control de Normas y Calidad (LCNC), características y rotulación del empaque primario, características y rotulación del empaque secundario, características y rotulación del empaque terciario, y registro sanitario.

Para los medicamentos biológicos y biotecnológicos, la CCSS solicita ciertos requisitos especiales. Estos son: el certificado de registro sanitario de medicamento vigente emitido por el Ministerio de Salud de Costa Rica, en el cual se especifique que el medicamento de interés fue inscrito con la regulación vigente como producto biológico. En caso de no contar con esta certificación, debe aportar una emitida por la máxima autoridad reguladora de los países de referencia, como garante de su registro y su comercialización en ese país. Dichas certificaciones serán:

- CPF tipo OMS (en el cual se acredite explícitamente las BPM o bien adjuntar el Certificado de BPM emitido por una autoridad reguladora de referencia), certificado de registro de inscripción y CLV.

- Documentos emitidos por el laboratorio fabricante en los cuales conste la fórmula cualitativa-cuantitativa completa con los excipientes usados, especificaciones del producto terminado con los rangos permitidos de impurezas y la caracterización del medicamento (propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas).
- Declaración jurada por parte del fabricante que indique que el medicamento se encuentra libre de anticuerpos contra el VIH 1, VIH 2, Hepatitis B y Hepatitis C, y que el producto final ha sido sometido al menos a dos procesos de inactivación viral.
- Certificación emitida por el Ministerio de Salud de Costa Rica con las indicaciones oficiales de uso o bien por autoridades regulatorias en temas sanitarios de los países de referencia. También, se puede documentar mediante inserto autorizado por el Ministerio de Salud de Costa Rica o la máxima autoridad reguladora del país de referencia.

En síntesis, un dossier que se presente a la CCSS debe contar con la siguiente estructura:

- Formulario de solicitud.
- Certificado de registro.
- CPF.
- Artes sellados por el Ministerio de Salud.
- Artes sellados por el fabricante.
- Certificación de fórmula MS.
- Especificaciones del principio activo, del producto terminado y del material de empaque.
- Certificado de análisis del principio activo, del producto terminado y del material de empaque.
- Método de análisis del producto terminado.
- Validación del método analítico.
- Requisitos especiales: certificado de fórmula MS, CPF, certificado de registro, especificaciones del producto terminado e indicaciones oficiales.
- Los productos biológicos y biotecnológicos deben presentar dos muestras para el análisis por parte del LCNC de la CCSS.

Otro aspecto para tomar en cuenta es que el medicamento que desee precalificarse debe tener autorizadas las mismas o más indicaciones que el medicamento original con el cual comparte o compartiría el código institucional⁴⁶.

7.1.5 Panamá

Caja Del Seguro Social (CSS)

La CSS presta la mayoría de los servicios de salud a través de su propia red con personal asalariado. Excepcionalmente, compra servicios de salud a terceros, incluidos los sectores público y privado, bajo la modalidad de pago por actividad realizada. Por tratarse de un organismo jurídicamente independiente, realiza sus compras de manera directa, mediante negociaciones con proveedores nacionales e internacionales. De manera ocasional, realiza compras conjuntas con el Ministerio de Salud, aunque no existen mecanismos sistemáticos de integración formal⁹.

La CSS publica el pliego de cargos (conjunto de requisitos que exige a una empresa para autorizar su participación en las licitaciones) cuando abre un proceso de licitación. Entre las especificaciones técnicas, no exclusivas para medicamentos biológicos y biotecnológicos, se tienen las siguientes⁵²:

- Copia del certificado de registro de oferente vigente (documentos establecidos en la Resolución 507 del 17 de diciembre de 2003 del Ministerio de Salud).
- Copia del certificado de intercambiabilidad.
- Copia de las certificaciones sobre productos innovadores o de referencia emitidos por la autoridad de salud, cuando proceda.
- Copia del certificado de criterio técnico positivo, emitido por el Departamento de Gestión y Tecnología Sanitaria de la CSS (en caso de que sea un oferente provisional certificado).
- Cualquier documento relativo a la calidad del producto.
- Copia de registro sanitario.

Al igual que en el caso de Honduras, no se cuenta con requisitos especiales para presentar un dossier de medicamentos biológicos y biotecnológicos.

Ministerio de Salud

Por parte del MINSA, se creó una Comisión Nacional de Registro Nacional de Oferentes, con el fin de homologar los criterios de selección, admisión, suspensión y exclusión de los oferentes y los productos que representan, así como para la compra de medicamentos, equipos, instrumentos médico-quirúrgicos e insumos que requiera cada institución pública de salud. Los oferentes deben inscribirse en el Registro Nacional de Oferentes y presentar: licencia comercial,

licencia de operaciones, muestra o catálogo de insumos que ofrece y estado financiero o *solvencia financiera*, debidamente certificada por un contador público autorizado o entidad financiera del país. Además de cumplir con todo lo anterior, deberá acatar las exigencias establecidas en el reglamento de compras de medicamentos que cada institución elabore. La institución de salud tiene la obligación de convocar a todos los oferentes que estén debidamente acreditados. Se debe aclarar que la precalificación y la convocatoria a proponer sólo otorgan a los precalificados la opción para entrar en el sistema de subasta de compras al menor precio o al sistema de presentación de sobre cerrado^{53, 54}.

El MINSA convoca a licitaciones. Al hacer el evento público, pone a disposición los distintos requisitos, entre ellos:

- Copia autenticada por la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas del registro sanitario del medicamento.
- Método de destrucción del medicamento.
- Copia del certificado de BPM.
- Copia de cédula del representante legal o apoderado especial de la empresa.

Se debe apreciar que en este caso tampoco no se cuenta con requisitos especiales para presentar un *dossier* de medicamentos biológicos y biotecnológicos.

Por otro lado, existe la posibilidad de contratación directa. Este es un procedimiento por el cual el Estado elige directamente al contratista o al proveedor, sin necesidad de acto público, para la compra de medicamentos contenidos en la Lista Oficial de Medicamentos y otros productos sanitarios, en los casos que la ley señala^{53, 54}.

7.1.6 República Dominicana

En este país, las compañías o personas que deseen participar en el proceso de venta y de contratación con el Estado deben estar inscrita en el Registro de Proveedores del Estado.

Los requisitos para los proveedores cambian, según la institución. Para el Programa de Medicamentos Esenciales (PROMESE), institución con una división de licitaciones que adquiere medicamentos, se establecen los siguientes⁵⁵:

Propuestas técnicas (original y tres copias físicas)

- Formulario de presentación de la oferta.
- Formulario de entrega de la muestra (si aplica).

- Registro Nacional de Proveedores, emitido por la dirección de contrataciones públicas.
- Autorización del fabricante, en caso de que el producto no sea fabricado por el oferente.
- Certificación emitida por la Dirección General de Impuesto Internos, declarando que el oferente se encuentra al día en el pago de sus obligaciones fiscales.
- Certificación emitida por la tesorería de la seguridad social, la cual certifique que el oferente se encuentra al día en el pago de sus obligaciones de la seguridad social.
- Copia de registro sanitario vigente de cada producto (vigencia no menor de tres meses).
- Certificación de los productos registrados, expedida por la Dirección General de Drogas y Farmacias.
- Carta de compromiso.
- Declaración jurada en la que el oferente manifiesta que no se encuentra dentro de las prohibiciones establecidas en el artículo 14 de la ley N° 340-06.
- Certificado de BPM, emitido por el Ministerio de Salud Pública.

Presentación de la muestra (se presentan dos muestras originales por producto, con caducidad mayor a tres meses contados a partir de la fecha de entrega)

- Debe venir en empaque original.
- Los empaques primario y secundario deberán tener los caracteres impresos para la Denominación Común Internacional (DCI), con un tamaño de letra que al menos duplique el nombre de la marca.
- Tanto el empaque primario como el secundario deben tener impreso el número de registro sanitario.
- La muestra debe venir identificada con el número de casa, renglón y código que designa la Central de Apoyo Logístico.
- Debe contener el sello social de la empresa.
- El código de barras debe estar impreso en los empaques secundario y terciario.
- Método analítico se debe mostrar tal y como se presentó al registrar el medicamento ante la Dirección General de Drogas y Farmacias.

Propuestas económicas (formulario de presentación de propuesta económica, con original y tres copias físicas firmadas por el representante legal de la empresa, foliados y con sello social de la compañía).

- Garantía de la seriedad de la oferta.

Como sucede con Honduras y Panamá, no se cuenta con requisitos especiales para presentar un dossier de medicamentos biológicos y biotecnológicos.

7.1.7 Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica (COMISCA)

La Secretaría Ejecutiva del Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica y República Dominicana (SE-COMISCA) emite cada año una nueva versión de términos de referencia (TDR) para la precalificación de empresas farmacéuticas y sus medicamentos en el marco de la negociación conjunta. En el TDR se detalla, mediante un listado armonizado de medicamentos, cuáles son los productos por los que las compañías farmacéuticas pueden presentar documentación para precalificarlos, junto con los requisitos técnicos, administrativos y legales. Los requisitos generales para la precalificación ante COMISCA son los siguientes⁴⁸:

- Documentación administrativa legal.
- Documentación técnica: deberán ser incluidos los formularios de:
 - Perfil de fabricante/producto (Anexo 2a).
 - Perfil de distribuidor/producto (Anexo 2b).
 - Presentación de propuesta técnica (Anexo 3).

La información debe enviarse por producto en original, copia impresa y digital. El archivo digital tiene que ser entregado en cualquier medio magnético y deberá contener dos carpetas:

- Carpeta uno: la totalidad de la documentación escaneada, tal como se presenta en forma impresa. Deberá contener un índice, estar debidamente ordenada y foliada.
- Carpeta dos: con dos subcarpetas (una con la documentación legal y otra con la documentación técnica), cada una con los documentos escaneados de manera individual, firmados y sellados. El nombre de cada archivo debe hacer referencia al número del requisito al que corresponde (ejemplo: numeral III.A.4 Registro Sanitario).

Documentación administrativa-legal

Podrán precalificarse⁴⁸:

1. Empresas fabricantes.
2. Distribuidoras que representen a empresas fabricantes.

Todas las empresas interesadas en ser precalificados por la SE-COMISCA, en el marco de la Negociación Conjunta COMISCA, deben presentar una carta de solicitud de precalificación para la empresa y sus productos en la que tiene que detallar la información siguiente⁴⁸:

- Nombre de la empresa solicitante.
- Indicar si participa en calidad de fabricante o de distribuidor para el proceso de Negociación Conjunta COMISCA. En caso de participar en ambas calidades, indicar con cuáles productos participa como fabricante y en cuáles como distribuidor.
- Dirección para recibir notificaciones.
- Correo electrónico.
- Números telefónicos.
- Página web (si la tuviese).
- Nombre de la persona de contacto que representará a la empresa, facultándola para la toma de decisiones.
- Referencia al código de las fichas técnicas en las que participe.
- Nombre en DCI o especificación técnica del producto, seguido de la marca comercial o el nombre con el que lo comercializa.

Los documentos que son necesarios presentar para la precalificación administrativa-legal son los siguientes⁴⁸:

Requisitos para empresas fabricantes:

- Carta de solicitud de precalificación de acuerdo con lo establecido en el numeral 9.
- Documento en el cual se acredite la existencia de la persona jurídica (certificación, constancia emitida por la autoridad gubernamental competente o certificación notarial), apostillado o consularizado, según corresponda, en original.
- Fotocopia autenticada o certificada por notario del documento en el que se acredite la representación legal de la empresa oferente, apostillado o consularizado, según corresponda, en original.
- Fotocopia autenticada o certificada por notario del documento de identificación personal con fotografía de la persona designada como representante de la empresa ante SE-COMISCA y

del representante legal del oferente. La autenticación o certificación debe presentarse apostillado o consularizado, según corresponda, en original.

Si alguno de los documentos mencionados anteriormente está redactado en otro idioma diferente al castellano, este deberá contar con la debida traducción legal.

Requisitos para distribuidoras que representen a empresas farmacéuticas

- Carta de solicitud de precalificación de acuerdo con lo establecido en el numeral 9.
- Fotocopia autenticada o certificada por notario del poder otorgado por la empresa fabricante, apostillado o consularizado, según corresponda, en original, en la que se faculte a la distribuidora para representarlo ante SE-COMISCA para el proceso de Negociación Conjunta.
- Fotocopia autenticada por notario de la Escritura de Constitución del Distribuidor y sus modificaciones, o documento en el cual se acredite la existencia de la persona jurídica (certificación, constancia emitida por la autoridad gubernamental competente o certificación notarial) registrada, apostillado o consularizado, según corresponda, en original.
- Fotocopia autenticada por notario de la credencial o poder vigente del representante legal de la empresa oferente registrada, apostillado o consularizado, según corresponda, en original.
- Fotocopia autenticada o certificada por notario del documento de identificación personal con fotografía de la persona designada como representante del distribuidor ante SE-COMISCA. El documento debe presentarse apostillado o consularizado, según corresponda, en original.
- Documento en el cual se acredite la existencia de la persona jurídica del fabricante (certificación, constancia emitida por la autoridad gubernamental competente o certificación notarial), apostillado o consularizado, según corresponda, en original.

Documentación y requisitos técnicos

Condiciones generales para la entrega de la documentación técnica de los productos a precalificar

- Si el solicitante es un fabricante, debe entregar la información requerida en los anexos 2a y 3.
- Si el solicitante es un distribuidor, debe entregar la información requerida en los anexos 2a, 2b y 3.
- Los documentos técnicos oficiales solicitados deben tener las firmas de las autoridades reguladoras de medicamentos correspondientes, debidamente autenticada por notario (cumpliendo la cadena de legalización consular) y ratificada por el respectivo Ministerio de

Relaciones Exteriores de al menos un país miembro del SICA o su respectiva apostilla, en *original*. De estar en idioma diferente al castellano, se tiene que adjuntar la respectiva traducción. En caso de no poder presentar oportunamente lo anterior, provisionalmente debe presentar las fotocopias autenticadas por notario de dichos documentos, acompañadas de una carta de compromiso en que se indique la fecha en que serán entregados con la cadena de legalización consular completa en la sede de SE-COMISCA. Para documentos técnicos emitidos por el fabricante en idioma diferente al castellano e inglés, debe presentarse su traducción al castellano.

- Toda la documentación debe presentarse por producto de forma ordenada, foliada, legible, con rúbrica en la totalidad de páginas, e identificada con una carátula e índice de los documentos entregados.
- La documentación debe estar vigente al momento de su presentación. En caso de darse la pérdida de la vigencia durante el proceso de precalificación, será considerado el documento como no aceptable.
- El medicamento para precalificar no debe estar suspendido en su autorización de comercialización por cualquiera de las autoridades reguladoras de medicamentos.
- El Grupo Técnico de Farmacovigilancia (GTFV) dará seguimiento a los medicamentos que se encuentran precalificados a través de la aplicación de los mecanismos de vigilancia definidos en los artículos 72 al 74 del Reglamento para la Negociación Conjunta COMISCA y según sean los casos presentados, propondrá las medidas de gestión de riesgo que considere pertinentes.

Condiciones de presentación de la muestra del producto y de la muestra del material de empaque del producto a precalificar

- La presentación de muestras de comercialización o sus artes es de carácter obligatorio al momento de la recepción de la documentación solicitada en los presentes términos de referencia. Estas deben estar debidamente identificadas y cumplir con las características establecidas en su respectiva ficha técnica. Los artes para formas farmacéuticas de pequeño volumen (1 a 5 mL) deben presentar una muestra en tamaño original y otra a color, ampliada al 150%.

- De presentar muestras, estas deben ser tal como se comercializan, incluyendo su empaque secundario individual, a excepción de los productos con presentación de empaque secundario colectivo. Las muestras de los productos quedan en poder de la SE-COMISCA hasta la finalización del proceso de precalificación, posterior a lo cual se procede a su destrucción.
- En el caso de productos que requieren cadena de frío para su conservación (por ejemplo: citotóxicos, biológicos y biotecnológicos), se permite únicamente la presentación del arte y de las muestras del empaque/envase primario, acompañadas de muestras del empaque secundario del producto a entregar.
- En caso de los productos que requieren resistencia o protección contra la luz, deben presentar el documento del fabricante del empaque primario o secundario (según sea el que brinde la protección) donde se garantice el cumplimiento de esta condición.
- Las características generales de etiquetado incluyen⁴⁸:
 - Las etiquetas primarias y secundarias, y los insertos deben presentarse en original e idioma castellano, tal como se comercializa.
 - Para el caso de productos oncológicos, debe incluirse en el etiquetado o en el inserto las advertencias y las precauciones especiales para el uso y la manipulación del producto.
 - Para los productos oncológicos y biotecnológicos se debe presentar en el etiquetado las condiciones específicas requeridas para el tratamiento y el manejo de los desechos de los productos. Se aceptará la hoja de datos de seguridad (MSDS, por sus siglas en inglés).
 - Para todos aquellos productos parenterales que contengan alcohol bencílico, deben indicar en una leyenda en el etiquetado lo siguiente: “No administrar a niños menores de 6 meses, contiene alcohol bencílico” o una frase similar.

Requisitos para los medicamentos biológicos o biotecnológicos:

- Formulario para la presentación de la documentación técnica (anexo No. 3).
- Fórmula cuali-cuantitativa por unidad posológica, colocando la DCI de cada uno de los componentes, 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, según aplique, emitido 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 de Centroamericana o República Dominicana.
- Certificado de análisis del producto terminado, especificando la farmacopea de referencia utilizada, ya sea 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, debe presentar documentos de referencia utilizados para la realización del estudio.

7.2 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

A continuación, se muestran los requisitos para la elaboración de un dossier 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 COMISCA:

Tabla 3. Requisitos para la elaboración de un dossier para la oferta de medicamentos biológicos y biotecnológicos en las instituciones de seguridad social de Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá y República Dominicana.

Requisitos	Guatemala	El Salvador	Honduras	Costa Rica	Panamá	República Dominicana
Certificado de producto farmacéutico	X	X	X	X	X	X
Certificado de 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)	X	X			X	
Plan de manejo de riesgos (RMP)	X	X			X	

Requisitos	Guatemala	El Salvador	Honduras	Costa Rica	Panamá	República Dominicana
Cadena de frío	X					X
Manejo de desechos	X					X
Estudios de biosimilitud (clínico y no clínico)	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

Requisitos	Guatemala	El Salvador	Honduras	Costa Rica	Panamá	República Dominicana
Muestras estándares						X
Muestras del producto terminado						X
Documentación toxicológica y farmacológica						X
Certificado de registro sanitario vigente	X	X	X	X	X	X

*Sellados por la Autoridad Sanitaria.

Tabla 4. Requisitos para la elaboración de un *dossier* para la oferta de medicamentos biológicos y biotecnológicos en COMISCA.

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.	<p>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).</p> <p>El producto debe ser comercializado en el país de fabricación y no se admiten productos</p>

que sean aprobados únicamente con fines de exportación.

Copia de los certificados de registros sanitarios vigentes en al menos un país de la región de 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, debe presentar documentos de referencia utilizados para la realización del estudio.

7.3 Guía para la elaboración de un *dossier* 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 COMISCA

La guía para la elaboración de un *dossier* 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 COMISCA no pretende homologar los requisitos entre los países estudiados; sino, de funcionar como un *checklist* para el registrador. Esta se basa en las **Tablas 3 y 4**, y comprende los siguientes puntos:

Objetivo: Orientar al responsable de DAR sobre los 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.

Responsable: Encargado (a) de acceso al mercado institucional del Departamento de Asuntos Regulatorios.

8. Discusión

8.1 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.

Con el presente proyecto se realizó una exhaustiva búsqueda de leyes, reglamentos, instructivos y guías institucionales para dar forma a la guía de elaboración de dossier de medicamentos biológicos y biotecnológicos para las instituciones de salud pública de los países estudiados. Con la guía se demuestra que cada institución administra los procesos de compra de modo diferente. Además, los requisitos técnicos y científicos que solicitan a los oferentes cuentan con niveles de exigencia y rigurosidad distintos^{15, 19} (ver **Tabla 3**).

Las instituciones estudiadas basan sus procesos de licitación y compras de medicamentos, en general, en 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 procedimientos de adjudicación de licitaciones, y las FTM como método de precalificación^{15, 19}.

Los oferentes que deseen posicionar un medicamento biológico o biotecnológico en las instituciones públicas consultadas deben estar previamente registrados como proveedores del estado o de la institución, según los requisitos legales y administrativos^{42, 43, 46, 49 - 53, 55}.

En Guatemala, cuando el IGSS desea adquirir un medicamento, se deben 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^{42, 49}.

Para El Salvador, por un lado, el ISSS cuenta con fichas técnicas para precalificar los productos. Sin embargo, en esta institución no se precisan requisitos especiales para los medicamentos biológicos y biotecnológicos⁴³. Por otro lado, el Ministerio de Salud salvadoreño no precalifica los productos de sus proveedores. No obstante, cuenta con requisitos generales que estos deben cumplir. Ambas instituciones establecen con mucho detalle las características de la muestra que debe presentar el oferente⁵⁰.

En Honduras, no existe una lista única de requisitos para los oferentes. Depende de la institución que esté interesada en adquirir un medicamento. Además, tampoco se solicitan requisitos especiales para presentar un dossier de medicamentos biológicos y biotecnológicos⁵¹.

En Costa Rica, la CCSS, de forma adicional a los requisitos generales para precalificación de los medicamentos, presenta una lista de requisitos especiales para medicamentos biológicos y biotecnológicos. Esto demuestra el esfuerzo a nivel institucional por categorizar sus productos y ofrecer aquellos de mejor calidad a la población. Al potencial proveedor, el uso de las fichas técnicas le permite tener claro si su producto puede o no ser precalificado, le facilita presentar la documentación completa a la institución. También, establece la cantidad de muestra que se debe presentar para que el LCNC realice los análisis respectivos. En el caso de los medicamentos biológicos y biotecnológicos, precisa de dos unidades del producto⁴⁶.

En cuanto a Panamá, tanto el MINSA como la CSS proponen requisitos generales para la participación en los procesos de licitación. A pesar de ello, no establecen especificaciones puntuales para el dossier de los medicamentos biológicos y biotecnológicos^{52, 54}.

En el caso de PROMESE en República Dominicana, 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 oferente⁵⁵.

Finalmente, 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 presentar la documentación técnica del medicamento y esta entidad cuenta con requisitos especiales para los medicamentos biológicos y biotecnológicos⁴⁸ (ver **Tabla 4**).

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 (una opción que representa gran dificultad, debido a los cambios en los procesos de manufactura que implica modificar el 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^{43, 46, 48}.

En cuanto a los procesos de compra más estructurados y delimitados se presentan también 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^{43, 46, 48}. La selección rigurosa que implica este proceso de precalificación le permite a la institución escoger un estándar de producto, según las especificaciones de la FTM, y basar su selección, no solo en aspectos técnicos, sino en criterios financieros.

8.2 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 3 y 4** se enlistan los requerimientos necesarios para la elaboración de dossiers de medicamentos biológicos y biotecnológicos, según cada país analizado y COMISCA. Entre los documentos que se deben presentar se encuentra el CPF. En este se certifica que el producto es considerado un medicamento, por parte de la autoridad sanitaria emisora del mismo. En el CPF, 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 CPF⁵⁶.

El certificado de BPM también es importante para las instituciones de Salud Pública. Con este, se respalda que los productos que precalifican y, eventualmente, reciban de sus oferentes son 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 BPM⁵⁷.

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 y por ende, las instituciones de seguridad social corroboren en cuáles

etapas de producción y liberación de los lotes participan cada compañía involucrada en el contrato. Para respaldar los documentos mencionados anteriormente, se adjunta la copia del poder de representación legal.

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. Además, se cuentan con las advertencias y precauciones respectivas al uso de dichos excipientes empleados⁵⁸.

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 este, se está seguro que cada especificación de calidad es examinada por un método analítico apropiado, que al mismo tiempo ha sido validado. Se debe anotar que la validación de los métodos analíticos no es necesaria cuando estos son farmacopéicos. Aunado a esto, el certificado de análisis del producto terminado y el certificado de análisis del principio activo y el certificado de análisis del material de empaque, permiten dar un respaldo a las instituciones de la calidad de los productos ofertados ⁵⁸.

También se adjunta el método de manufactura. En los medicamentos biológicos y biotecnológicos, el método forma parte del producto y las variaciones en este afectan el producto final. De este modo, el fabricante y el titular del producto deben garantizar a la autoridad sanitaria e instituciones de salud pública, que el método de producción es consistente en cada lote^{24, 25, 58}.

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 de importancia que se cuente con este documento, pues se puede comprobar que la vida útil y las condiciones de almacenamiento del medicamento, propuestas por el titular, constan de un fundamento científico⁵⁸.

El resumen de las características del producto o monografía, comprende aspectos clínicos y de formulación (de modo superficial) del producto terminado. El mismo promueve la revisión de aspectos de la posología e 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 relevantes del sistema envase-cierre⁵⁸.

Los proyectos de arte del etiquetado primario y secundario también se adjuntan. Así, 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 mínimas⁵⁸.

En cuanto al reporte periódico de seguridad (PSUR) y al plan de manejo de riesgos (RMP) se adjuntan entre los documentos que conforman el *dossier* con el fin de establecer y actualizar el perfil de seguridad del producto terminado ⁵⁸.

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 (general, metodología, controles, materiales de referencia, sistema envase-cierre, estudio de estabilidad, uniformidad de lote), control de excipientes, procedimientos para asegurar ausencia de patógenos, además del control de calidad de las materias primas, de los productos intermedios y del producto final. Esta documentación representa un respaldo robusto de la calidad, seguridad y 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 farmacológica⁵⁸.

Finalmente, como parte de los documentos aclaratorios que solicitan algunas autoridades sanitarias e instituciones de salud pública, se encuentran las notas de manejo de desechos. En estas, donde se orienta sobre la forma adecuada de desechar residuos del producto. También se halla la interpretación del código de lote y de la fecha de vencimiento, lo que permite identificar que los lotes empleados en el estudio de estabilidad corresponden al fabricante declarado, y dar trazabilidad a los lotes producidos. Respecto a las condiciones de almacenamiento (entre ellas la cadena de frío), de distribución y de transporte, la misma guía a los encargados de los almacenes y a los profesionales sobre el manejo de los de medicamentos, una vez que estos se encuentren en las respectivas instituciones.

Como complemento, en algunos caso las muestras estándares y muestras del producto terminado, se entregan a las autoridades sanitarias. Estas realizan posteriormente para que estas realicen el control de calidad respectivo.

8.3 Guía para la elaboración de un *dossier* 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 COMISCA

La participación en eventos de licitación de medicamentos es un proceso complejo que se puede volver engorroso en aquellos países donde los documentos que deben ser presentados en el dossier no están claramente especificados. Por ello, la guía propuesta en este escrito permite al registrador tener una idea general de la documentación que se debe presentar. Sin embargo, no es definitiva, pues en muchos de los países y sus instituciones públicas de salud se deja abierta la solicitud de documentación adicional, según se considere pertinente.

Se debe anotar dos puntos importantes. Debido a la falta de una normativa específica para la elaboración de un dossier para la oferta de medicamentos biológicos y biotecnológicos en las instituciones de seguridad social de Guatemala, El Salvador, Honduras, Panamá y República Dominicana, la guía obtenida puede ser, en primer lugar, de utilidad para elaborar un dossier de oferentes para un medicamento de síntesis química, pues los requisitos son similares. En segundo lugar, puede ser utilizada también como base para la inscripción de productos biológicos, biotecnológicos y de síntesis química, para obtener un nuevo registro sanitario. Los requisitos solicitados por las instituciones de seguridad social de Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá y República Dominicana son similares a los requeridos por las autoridades sanitarias respectivas (por ejemplo, los Ministerios de Salud)^{42, 43, 45, 47, 54, 59}.

Un punto adicional es que a partir de la guía obtenida se da la posibilidad de elaborar un procedimiento operativo estándar que, en caso de ser validado, podría formar sea parte del sistema de gestión de calidad de la empresa.

9. Conclusiones

1. 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 fichas técnicas de medicamentos como método de precalificación de los oferentes. Solo en el caso de Costa Rica y COMISCA se establecen requisitos específicos para los medicamentos biológicos y biotecnológicos.
2. Todos los requerimientos técnicos que solicitan las instituciones de seguridad social de Guatemala, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá, República Dominicana y COMISCA, son: certificado de producto farmacéutico, 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.
3. La guía obtenida comprende los requisitos necesarios 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 COMISCA. También puede servir de base para la oferta de medicamentos de síntesis química.
4. La guía de elaboración de dossier de oferentes para la oferta de medicamentos biológicos y biotecnológicos, puede ser extrapolada al uso en 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.

10. Recomendaciones

1. Se recomienda que el personal de DAR encargado del mercado de acceso se mantenga actualizado respecto a los nuevos decretos, normativas y leyes que regulan los procesos de licitación y adjudicación, pues este es un entorno dinámico. Por ello, al cabo de un tiempo indeterminado, la guía se puede volver obsoleta.
2. Es importante que el personal de DAR mantenga una formación constante en el tema de ventas institucionales y de adjudicación de licitaciones.
3. Como parte del sistema de gestión de calidad de la empresa, se podría elaborar un procedimiento operativo estándar a partir de la guía obtenida.

11. Referencias

1. Parikh BT. Pharmaceutical Industry and Regulatory Affairs. In: Malone PM, Malone MJ, Park SK. eds. Drug Information: A Guide for Pharmacists, 6e New York, NY: McGraw-Hill; 2019.
2. Sutton S. Pharmacoeconomics. In: Sutton S. eds. McGraw-Hill's NAPLEX® Review Guide, 3e New York, NY: McGraw-Hill; 2019.
3. Vogler S. Chapter 10 - Access to High-Cost Medicines in Europe. Equitable Access to High-Cost Pharmaceuticals. Academic Press; 2018: 143-164.
4. Cocohoba J, Pohlman B, Tran J, Kirkham H, Joyce C, Clark K et al. Modeling specialty medicine access: Understanding key health system processes and players. Journal of the American Pharmacists Association. 2019;59(1):43-50.e3
5. Hasan S, Lu C, Babar a. Chapter 1 - Access to High Cost Medicines: An Overview. Equitable Access to High-Cost Pharmaceuticals. Academic Press; 2018: 1-10.
6. WHO, 2015. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. [citado 10 Marzo 2019]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/medicines/publications2/2015/access-to-new-medicines-in-europe-technical-review-of-policy-initiatives-and-opportunities-for-collaboration-and-research>.
7. Waitzkin H. Latin American Social Medicine. Reference Module in Biomedical Sciences International Encyclopedia of Public Health. 2017; 369-376.
8. Schneider P, Vogler S. Chapter 3 - Price Studies for Specific Medicines. Medicine Price Surveys, Analyses and Comparisons Evidence and Methodology Guidance. 2019. p. 113-164.
9. Petrecolla D. Grupo Centroamericano de Política de Competencia y Banco Interamericano de Desarrollo 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. GPR Economía S.A; 2011.
10. About the Sustainable Development Goals - United Nations Sustainable Development [Internet]. United Nations Sustainable Development. 2018 [citado 19 Febrero 2019]. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/sustainable-development-goals>

11. All roads lead to universal health coverage [Internet]. Who.int. 2018. [citado 19 Febrero 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/en/news-room/commentaries/detail/all-roads-lead-to-universal-health-coverage>
12. Fabrega H. PAHO's strategy for universal Access to health and universal health coverage: implication for health services and hospitals in LAC. *World Hosp Health Serv.* 2015; 51: 4-6.
13. Frenk J, Gómez-Dantés O. Health Systems in Latin America: The Search for Universal Health Coverage. *Archives of Medical Research.* 2018 ;49(2):79-83.
14. Cotlear D, Gómez-Dantés, O Knaul F, et al. Overcoming social segregation in healthcare in Latin America *Lancet.* 2015; 385: 1248-1259.
15. Bellanger RS. Banco Centroamericano de Integración Económica (BCIE). Contratación Administrativa en Centroamérica: Procedimientos en licitaciones y adquisiciones para proyectos de desarrollo. [Internet]. Martínez O, Flores M. Editores. Tegucigalpa: Honduras: OIM EDITORIAL S.A. 2006. Disponible en: <http://www.aidb.org/intal/intalcdi/PE/2007/00885.pdf>
16. Cambra de Comerc de Barcelona. Guía de contratación pública internacional. [Internet]. Barcelona, España; 2008. Disponible en: http://www.cambrabcn.org/c/document_library/get_file?folderd=14226&name=DLFE-45333.pdf)
17. Secretaría de la Función Pública. Guía del licitante. [Internet]. Distrito Federal, México; 2012. Disponible en: <http://www.sct.gob.mx/fileadmin/DireccionesGrales/DGRM/GUIALICITANTES.pdf>
18. Correa I. Manual de licitaciones públicas. Serie Manuales N°21. [Internet]. CEPAL; 2002. Disponible en: <http://www.eclac.cl/publicaciones/xml/5/11865/manual21.pdf>
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. FDA 101: Regulating Biological Products [Internet]. Fda.gov. 2019 [citado 17 Febrero 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm048341.htm>

21. Dessain S, Fishman S. Chapter 5 - Biotechnology and the Future of Pharma. Preserving the Promise Improving the Culture of Biotech Investment. Academic Press; 2017. p. 33-40.
22. Haas J, Phillips K, Gerstenberger E, Seger A. Potential savings from substituting generic drugs for brand-name drugs: Medical expenditure panel survey, 1997–2000 , P. Kanavos Do generics offer significant savings to the UK National Health Service Current Medical Research and Opinion. 2007; 23 (1): 105-116.
23. King D, Kanavos P. Encouraging the use of generic medicines: Implications for transition economies Croatian Medical Journal. 2002; 43 (4): 462-469.
24. Davit B, Conner D, Shargel L. Chapter 16: Drug Product Performance, In Vivo: Bioavailability and Bioequivalence. In: Shargel L, Yu A, ed. by. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. 7th ed. 2019.
25. Wu-Pong S. Chapter 20: Targeted Drug Delivery Systems and Biotechnological Products. In: Shargel L, Yu A, ed. by. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. 7th ed. 2019.
26. Bio Deutschland. Hintergrundpapier der BIO Deutschland zum Thema Biosimilars. Die Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland); 2012.
27. Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos. Sistema Costarricense de Información Jurídica; 2011.
28. Kennelly P, Rodwell V. Chapter 7: Enzymes: Mechanism of Action. In: Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil P, ed. by. Harper's Illustrated Biochemistry. 31st ed. New York: McGraw-Hill; 2019.
29. Kennelly P, Murray R, Jacob M, Varghese J. Chapter 52: Plasma Proteins & Immunoglobulins. In: Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil P, ed. by. Harper's Illustrated Biochemistry. 31st ed. New York: McGraw-Hill; 2019.
30. Katzung B, Kruidering-Hall M, Trevor A. Chapter 55: Immunopharmacology. Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2019.
31. Tinoco R, R C. Immune Globulins and Vaccines. In: Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B, ed. by. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics [Internet]. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 2019.

32. Hayney M. Chapter 102. Vaccines, Toxoids, and Other Immunobiologics. In: DiPiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey L, ed. by. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* [Internet]. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2019.
33. Crespi-Lofton J, Skelton J. The growing role of biologics and biosimilars in the United States: Perspectives from the APhA Biologics and Biosimilars Stakeholder Conference. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2017; 57(5): e15-e27.
34. Tobar F, Sánchez D. El impacto de las políticas de medicamentos genéricos sobre el mercado de medicamentos en tres países del MERCOSUR. *CIESU: Avances de Investigación*. 2005; 1-73.
35. Vargas-Peláez C, Mattozo Rover M, Nair Leite S, Rossi Buenaventura F, Rocha Farias M. Right to health, essential medicines, and lawsuits for access to medicines – A scoping study. *Social Science & Medicine*. 2014; 121: 48-55.
36. Committee on Economic, Social and Cultural Rights. General Comment No. 14: The Right to the Highest Attainable Standard of Health. 2000.
37. Making market forces serve the poor [Internet]. World Health Organization. 2018 [citado 17 Febrero 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/10-year-review/medicines/en/index3.html>
38. The Selection and Use of Essential Medicines [Internet]. World Health Organization. 2017 [citado 17 February 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/trs-1006-2017/en/>.
39. Zaheer-Ud-Din Babar., Lu. C, Hasan. S. *Equitable Access to High-Cost Pharmaceuticals*. Academic Press; 2018.
40. Azmi Hassali M, Wong Z. Chapter 12 - Overcoming Challenges of Generic Medicines Utilization in Low- and Middle-Income Countries: Lessons Learned From International Experiences. *Social and Administrative Aspects of Pharmacy in Low- and Middle-Income Countries: Present Challenges and Future Solutions*. Academic Press; 2018. p. 197-201.
41. Krakowian P, Iwanczuk T, Zaremba A, Misiak J, Tatara T, Wysoczanski W. Weakness of Registration Bioequivalent Drugs. *Value in Health*. 2016;19(7): A359.
42. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social-IGSS. [Internet]. 2019 [citado 19 Febrero 2019]. Disponible en: <https://www.igssgt.org>

43. Instituto Salvadoreño del Seguro Social. [Internet]. 2019 [citado 19 Febrero 2019]. Disponible en: <http://www.isss.gob.sv>
44. Rivera C. Historia de la Seguridad Social en Honduras 1959-2009 [Internet]. Paho.org. 2009. [citado 2 Marzo 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/hon/index.php?option=com_docman&view=download&alias=137-historia-de-la-seguridad-social-en-honduras&category_slug=fortalecimiento-de-sistemas-de-salud&Itemid=211
45. Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS) [Internet]. <https://portalunico.iaip.gob.hn/portal/index.php?portal=356>. 2013. [citado 2 Marzo 2019]. Disponible en: <https://portalunico.iaip.gob.hn/portal/index.php?portal=356>
46. Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS). [Internet]. 2019. [citado 2 Marzo 2019]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr>
47. Consejo Nacional de Seguridad Social (CNSS). [Internet]. 2019. [citado 17 Abril 2019]. Disponible en: <https://cnss.gob.do/index.php>
48. Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica (COMISCA). Sistema de la Integración Centroamericana (SICA). 2019.
49. Guatecompras. [Internet]. 2019. [citado 19 Febrero 2019]. Disponible en: <http://www.guatecompras.gt>
50. Unidad de Adquisiciones y Contrataciones (UACI). [Internet]. 2019. [citado 2 Marzo 2019]. Disponible en: <http://www.salud.gob.sv/adquisiciones-y-contrataciones/>
51. 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.
52. Caja del Seguro Social - Panamá. [Internet]. 2019 [citado 11 Mayo 2019]. Disponible en: <http://www.css.org.pa/>
53. Ley 1 de 10 de enero de 2001. "Sobre Medicamentos y otros Productos para la Salud Humana". 2001.
54. Ministerio de Salud – Panamá. [Internet]. 2019 [citado 11 Mayo 2019]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pa/>
55. Pliego de condiciones específicas para la compra de medicamentos y material gastable. Licitación Pública Nacional Ref. PROMESE/CAL-CCC-LPN-2018-11. [Internet]. 2018.

Disponible en: <http://promesecal.gob.do/wp-content/uploads/2018/07/Pliego-Condicion-LPN-2018-11.pdf>

56. U.S. Food and Drug Administration. [Internet]. 2019 [citado 2 Junio 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/import-export-compliance-branch-iecb/general-certificates-pharmaceutical-product-information>
57. European Medicines Agency. 2019 [citado 2 Junio 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice>
58. 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. 2002 [citado 2 Junio 2019]. Disponible en: <https://www.ich.org>
59. Ministerio de Salud de Costa Rica. [Internet]. 2019 [citado 11 Mayo 2019]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/>