

Requisitos generales y especiales para la precalificación de medicamentos por la Caja Costarricense de Seguro Social

Pamela Ceciliano Porras¹, Yuliana Cordero Menéndez², Jorge Andrés Pacheco Molina³ & Juan José Mora Román⁴

Afiliaciones

1. Universidad de Costa Rica, Facultad de Farmacia, sede universitaria Rodrigo Facio, Montes de Oca, San José, Costa Rica. pceciliano7@gmail.com
2. Universidad de Costa Rica, Facultad de Farmacia, sede universitaria Rodrigo Facio, Montes de Oca, San José, Costa Rica. yuliana.corderom26@gmail.com
3. Universidad de Costa Rica, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacia Industrial, sede universitaria Rodrigo Facio, Montes de Oca, San José, Costa Rica. jorge.pacheco@ucr.ac.cr
4. Universidad de Costa Rica, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacia Industrial, sede universitaria Rodrigo Facio, Montes de Oca, San José, Costa Rica. juanjose.moraroman@ucr.ac.cr

Recibido: 09/04/2024 - Aceptado : 10/12/2024

ABSTRACT

Introduction: prequalification is a procedure used to verify a good or service's technical, administrative, and legal conditions. **Objectives:** list the general requirements for drug prequalification before the Costa Rican social security and identify the unique requirements requested for biological, biotechnological, and bioequivalent products. **Methods:** three regulations for prequalification before the Costa Rican Social Security Fund were reviewed, allowing the general requirements and the special ones to be determined to carry out such a process for certain pharmacological groups. **Results:** the general requirements include the certification of the national marketing authorization, specific certificates on the optimal production arrangements, the artworks, the qualitative-quantitative formula, the quality specifications and their respective certificates and methods of analysis, and the investigations of corrective actions and preventive actions. Biological and biotechnological products require batch release analysis certificates when it comes to blood products or products containing them, the certification issued by certain regulatory authorities and safety information, while for those that require bioequivalence demonstration, the certificate that demonstrates its therapeutic equivalence and safety data is essential. **Conclusions:** compliance with the indicated information by suppliers is essential for the benefit of the Costa Rican population.

Key words: social security, pharmaceutical preparation, competitive bidding, biological product, therapeutic equivalency.

RESUMEN

Introducción: la precalificación es un procedimiento empleado para la verificación de las condiciones técnicas, administrativas y legales de un bien o de un servicio. **Objetivos:** enlistar los requerimientos generales para la precalificación de medicamentos ante la seguridad social costarricense e identificar los especiales solicitados para productos biológicos, biotecnológicos y bioequivalentes. **Métodos:** se revisaron tres reglamentos para la precalificación ante la Caja Costarricense de Seguro Social, permitiendo determinar los requisitos generales así como los especiales, para efectuar tal proceso para ciertos grupos farmacológicos. **Resultados:** los requerimientos generales comprenden la certificación del registro sanitario nacional, determinados certificados sobre las disposiciones óptimas de producción, los artes, la fórmula cuali-cuantitativa, las especificaciones de calidad y sus respectivos certificados y métodos de análisis, y las investigaciones de acciones correctivas y acciones preventivas. Los productos biológicos y biotecnológicos necesitan los certificados de análisis de liberación de lotes cuando se trata de hemoderivados o productos que los contengan, la certificación emitida por determinadas autoridades reguladoras e información de seguridad, mientras que para aquellos que requieren demostración de bioequivalencia es indispensable el certificado que demuestre su equivalencia terapéutica y los datos de seguridad. **Conclusiones:** el cumplimiento de la información indicada por parte de los proveedores es indispensable para el beneficio de la población costarricense.

Palabras clave: seguridad social, medicamento, licitación, fármaco biológico, bioequivalencia.

INTRODUCCIÓN

En el artículo 104 de la Ley General de Salud de Costa Rica se define un medicamento como “toda sustancia o productos naturales, sintéticos o semisintéticos y toda mezcla de ellos empleada para el diagnóstico, la prevención, el tratamiento y el alivio de las enfermedades o de los estados físicos anormales, o de sus síntomas, y para el restablecimiento o la modificación de funciones orgánicas en las personas o en los animales”. También indica que debe ajustarse a las exigencias específicas de los reglamentos que por su condición les son únicamente aplicables, junto con las establecidas a nivel general (Asamblea Legislativa de Costa Rica, 1973).

Dentro de los trámites necesarios se indica su registro sanitario. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) lo define como un procedimiento sanitario mediante el cual la Autoridad Reguladora Nacional (ARN) otorga el permiso correspondiente para su comercialización y su distribución en la nación. Tal permiso está basado en una evaluación de la evidencia que sustenta su calidad, eficacia y seguridad (Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, 2013). Una vez aprobados los registros sanitarios, muchos ingresan a los sistemas de seguridad social. Lo anterior es consecuencia de un análisis basado en parámetros farmacoeconómicos como: costo-beneficio, costo-efectividad, costo-consecuencia, costo-utilidad y minimización de costos. Antes de que llegue a manos de un profesional de salud o de los pacientes, se llevan a cabo varios procedimientos científicos, administrativos, legales y económicos (Salas Sánchez et al., 2020).

Los países resguardan los elementos de deber de gestión, uso eficiente de fondos, creación de mercados confiables y atracción de proveedores eficientes por medio de las licitaciones (Salas Sánchez et al., 2020). Se trata de disposiciones formales y competitivas de adquisiciones, con las cuales se piden, se admiten y se dimensionan ofertas para la adquisición de bienes, servicios u obras. El contrato correspondiente se adjudica a quien ofrezca la propuesta más ventajosa (Correa, 2002). Por ello, es una estrategia para comprar, mediante la oferta competitiva para un contrato en particular (Dranitsaris et al, 2017).

Uno de los aspectos relacionados con las licitaciones es un procedimiento previo llamado precalificación. Mediante este se verifican las condiciones técnicas, administrativas y legales de un bien o de un servicio. La finalidad es mantener un registro conforme con las fichas técnicas vigentes y oficiales en la institución (Caja Costarricense de Seguro Social (2016), como sucede con la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS). Además, de los requisitos generales, existen exigencias específicas para determinados grupos farmacológicos. Entre ellos se pueden mencionar los bioequivalentes. La bioequivalencia aplica para los medicamentos de síntesis química, producidos mediante reacciones químicas bien controladas y altamente reproducibles, que pueden caracterizarse completamente por medio de métodos analíticos (Declerck, 2012). Tales estudios evalúan y comparan los parámetros farmacocinéticos, confirmando propiedades biofarmacéuticas comparables entre equivalentes farmacéuticos (mismo ingrediente activo, misma dosis, misma forma de dosificación, entre otras características) (Endrenyi et al, 2017). Al demostrarse la bioequivalencia, es posible determinar que un producto genérico actúa de la misma forma y provee la misma utilidad clínica que la formulación

innovadora, convirtiéndose en un sustituto equivalente (United States Food and Drug Administration, 2021). Otro grupo son los fármacos biológicos, producidos a través de microorganismos, sangre u otros tejidos vivos. Los procedimientos de desarrollo pueden incluir crecimiento de microorganismos, cepas en diversos tipos de sustrato, consideración de células de tipo eucariota, componentes biológicos tomados de tejidos, incluyendo animales, vegetales y humanos, y obtenidos a través de las tecnologías de ADN recombinante o de hibridomas, junto con la propagación en embriones o animales de microorganismos, entre otros (Pombo et al, 2009). Dentro de ellos se encuentran los fármacos biotecnológicos, que presentan la particularidad de que se obtienen a partir de líneas celulares modificadas genéticamente por medio de ingeniería genética. Muchos de los biológicos que tradicionalmente se obtenían de fuentes sin modificar, ahora son de origen biotecnológico (Asociación Española de Biosimilares, 2020), como es el caso de la insulina (Rodríguez Estévez & Cabeza Díez, 2020).

Por tanto, los objetivos de la presente investigación son enlistar los requerimientos generales para la precalificación de los medicamentos ante la CCSS, e identificar los especiales para la precalificación de productos biológicos, biotecnológicos y bioequivalentes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para llevar a cabo esta investigación, se revisaron los reglamentos para la precalificación ante la CCSS, como se detalla en la **Tabla 1**. También se determinaron los requisitos generales solicitados, así como los especiales para efectuar tal proceso para ciertos grupos farmacológicos.

TABLA 1. Documentos referentes a la precalificación de medicamentos en Costa Rica.

Nombres del documento	Información que contiene
Guía para el Registro Precalificado de Medicamentos, Materias Primas, Reactivos, Envases y Materiales de acondicionamiento (Caja Costarricense de Seguro Social, 2016)	Guía para la precalificación de medicamentos ante la CCSS
Condiciones especiales para la adquisición y precalificación institucional de medicamentos biotecnológicos y biológicos (Caja Costarricense de Seguro Social, 2023)	Requisitos especiales para la precalificación de medicamentos biotecnológicos y biológicos
Condiciones especiales para la adquisición y precalificación institucional de medicamentos que deben comprobar bioequivalencia (Caja Costarricense de Seguro Social, 2021)	Requisitos especiales para la precalificación de medicamentos que deben comprobar bioequivalencia

Esta normativa fue consultada mediante la página oficial de la CCSS. A continuación, se llevó a cabo una recopilación de las condiciones técnicas regulatorias presentes en ellos.

RESULTADOS

Requerimientos para la precalificación de los medicamentos ante la CCSS: Los requisitos para la precalificación ante la CCSS se describen en el documento de Procedimiento de precalificación técnica de medicamentos del Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos (LNCM) de la CCSS (Caja Costarricense de Seguro Social, 2016). En la **Tabla 2** se indica esta información.

TABLA 2. Requisitos generales para la precalificación de medicamentos ante la CCSS (Caja Costarricense de Seguro Social, 2016).

Requisitos	Aspectos por considerar
Formulario completo y firmado	Solicitud de precalificación por primera vez, anexo 2 del documento.
Copia certificada por notario público del Certificado de Registro Sanitario de Costa Rica	
Certificados solicitados del laboratorio farmacéutico	Certificado de producto farmacéutico (CPP, por sus siglas en inglés) o su equivalente (certificado de Buenas Prácticas de Manufactura o BPM más el Certificado de Libre Venta o CLV) para fabricantes extranjeros. Certificado de BPM para laboratorios nacionales.
Artes sellados por el Ministerio de Salud*	-Artes del empaque primario. -Artes del empaque secundario. -Artes del prospecto (cuando aplique).
Artes aprobados por el fabricante (incluir sello, nombre, puesto y firma del encargado de la aprobación en el laboratorio fabricante)	-Artes del empaque primario diagramado a escala 100 %. -Artes del empaque secundario. -Artes del prospecto (cuando aplique).
Fórmula cuali-cuantitativa aprobada por el Ministerio de Salud (emitida o sellada por el Ministerio de Salud)*	La fórmula no debe contener solventes orgánicos volátiles clase 1 y 2. En caso de solventes clase 2 podrían aceptarse, siempre y cuando se demuestre que en Costa Rica no existe otro producto registrado que no contenga solventes de dicha clase.
Especificaciones de calidad	-Producto terminado. -Principio activo. -Material de empaque.
Certificados de análisis (relacionados con la muestra presentada)	-Producto terminado. -Principio activo (uno emitido por el fabricante del

	principio activo y otro por el del producto terminado). -Material de empaque primario.
Método de análisis del producto terminado	Método farmacopeico o no farmacopeico.
Informe de validación del método de análisis de producto terminado	Únicamente si el método de análisis no es farmacopeico.
Investigaciones de acciones correctivas y acciones preventivas (CAPA, por sus siglas en inglés), incluyendo la causa raíz	Aplica cuando el producto ha sido "rechazado" o ha sido catalogado "no conforme" por el LNCM de la CCSS.
Respaldo del trámite en el que autorizan al Ministerio de Salud para que la CCSS tenga acceso a los documentos asociados al registro sanitario correspondiente*	Cuando aplique.
Requisitos de acuerdo con las normativas especiales (biológicos, biotecnológicos y que requieren demostrar bioequivalencia)	Cuando aplique.

*Para el caso de documentos que deben presentarse sellados o certificados por el Ministerio de Salud, el proveedor tiene la opción de autorizar a la CCSS ante dicho ministerio para que pueda acceder a los documentos a través de la plataforma digital (regístrelo.go.cr), siempre y cuando dichos documentos estén disponibles digitalmente. Además, no se debe revocar dicho acceso durante toda la vigencia de la precalificación.

Requisitos especiales para la precalificación ante la CCSS de productos biológicos y biotecnológicos, y bioequivalentes: Los requisitos especiales para la precalificación de productos biológicos y biotecnológicos se describen en la **Tabla 3**.

TABLA 3. Condiciones especiales para la adquisición y precalificación institucional de medicamentos biotecnológicos y biológicos de la CCSS (Caja Costarricense de Seguro Social, 2023).

Documentos	Características
Certificado de Registro Sanitario de Medicamento emitido por el Ministerio de Salud de Costa Rica	Debe especificar que al producto de interés se le efectuó la debida inscripción a partir de la regulación en vigor como medicamento biológico.
Certificaciones emitidas por determinadas autoridades reguladoras de medicamentos como garante de su registro y comercialización en determinado país	Se admite cualquiera de las siguientes combinaciones: -CPP tipo Organización Mundial de la Salud (OMS) donde se acredite explícitamente las BPM o CPP tipo OMS más Certificado de BPM. -Certificado de Registro de Inscripción más Certificado de BPM. -CLV más el Certificado de BPM. Las certificaciones aceptadas (que deben provenir de la misma entidad) son las emitidas por determinadas agencias reguladoras.
Documentos emitidos por el laboratorio fabricante	Debe establecer la fórmula cuali-cuantitativa íntegra que incluya los excipientes.
Certificado de análisis para la liberación de cada lote para derivados sanguíneos de origen humano o medicamentos que los contengan	Se pide que el medicamento se encuentra libre de parvovirus B19, citomegalovirus virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B y hepatitis C, y que ha sido sometido al menos a dos procesos de inactivación viral.
Certificación emitida por una de las máximas autoridades reguladoras de medicamentos de un listado de países de referencia con las indicaciones avaladas*	También se puede facilitar el inserto aprobado por la máxima autoridad reguladora del país de referencia. El documento por presentar debe tener las indicaciones oficiales de uso. Para los productos con registro sanitario aprobado en Costa Rica, este requisito se cumple al presentar el inserto aprobado por el Ministerio de Salud.
Información sobre la seguridad del medicamento	La CCSS en toda ocasión podrá exigir al laboratorio fabricante o a su representante legal en Costa Rica datos sobre la seguridad del producto que se encuentran recibiendo las personas.

*Nota: en el caso de medicamentos biosimilares con o sin registro sanitario en Costa Rica, deben tener las mismas o más indicaciones que el biológico innovador.

Por su parte los requerimientos especiales para la precalificación de los que deben comprobar bioequivalencia se describen en la **Tabla 4**.

TABLA 4

Condiciones especiales para la adquisición y precalificación institucional de medicamentos que deben comprobar bioequivalencia (Caja Costarricense de Seguro Social, 2021).

Documentos	Características
Certificaciones emitidas por la máxima autoridad reguladora de medicamentos en los países de referencia como garante de su registro y comercialización en ese país (para productos sin registro sanitario del Ministerio de Salud de Costa Rica)	Se admite cualquiera de las siguientes combinaciones: -CPP tipo OMS que indique expresamente que se trata de un medicamento con equivalencia terapéutica, mencione medicamento de referencia y acredite explícitamente las BPM o CPP tipo OMS más Certificado de BPM y Certificado de Equivalencia Terapéutica o su equivalente. -Certificado de Registro de Inscripción más Certificado de BPM y Certificado de Equivalencia Terapéutica o su equivalente donde se indique expresamente que se trata de un medicamento con equivalencia terapéutica y mencione el medicamento de referencia. -CLV más el Certificado de BPM y Certificado de Equivalencia Terapéutica o su equivalente donde se muestre explícitamente que se trata de un medicamento con equivalencia terapéutica y mencione el medicamento de referencia. Las certificaciones aceptadas son las emitidas por determinadas agencias reguladoras. Se exime de presentar este requerimiento al medicamento que se encuentre incluido en la lista como Producto de Referencia Oficial para el Ministerio de Salud de Costa Rica o al que cuente con el Certificado de Producto Innovador o Certificado de Equivalencia Terapéutica emitido por el Ministerio de Salud de Costa Rica.
Certificaciones (para medicamentos con registro sanitario vigente del Ministerio de Salud de Costa Rica)	Certificado de Producto Innovador o Certificado de Equivalencia Terapéutica emitido por el Ministerio de Salud de Costa Rica o incluido en la Lista como Producto de Referencia Oficial para el Ministerio de Salud de Costa Rica. Esta información debe aparecer en la respectiva dirección electrónica de dicho ministerio o indicado en la ficha técnica vigente que debe aportarse con la oferta para su revisión.

Información sobre la seguridad del medicamento	La CCSS en toda ocasión podrá exigir al laboratorio fabricante o a su representante legal en Costa Rica datos sobre la seguridad del producto que se encuentran recibiendo las personas.
---	--

En cuanto a las autoridades reguladoras de las cuales se aceptan las certificaciones requeridas para la precalificación de biológicos, biotecnológicos y aquellos que deben demostrar bioequivalencia, el listado se muestra en la **Tabla 5**.

TABLA 5. Listado de autoridades reguladoras de medicamentos de las cuales se aceptan las certificaciones de acuerdo con el tipo de medicamento (Caja Costarricense de Seguro Social, 2021; Caja Costarricense de Seguro Social, 2023).

Autoridad reguladora	Medicamentos biológicos y biotecnológicos*	Medicamentos que deben demostrar bioequivalencia
Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés)	Sí	Sí
Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés)	Sí	Sí
Ministerio de Trabajo, Sanidad y Bienestar (MHLW, por sus siglas en inglés)	Sí	Sí
Agencia Suiza de Productos Terapéuticos (Swissmedic)	Sí	Sí
Health Canada	Sí	Sí
Administración de Productos Terapéuticos de Australia (TGA, por sus siglas en inglés)	Sí	Sí
Agencia Islandesa para Control de Medicamentos (IMCA, por sus siglas en inglés)	Sí	Sí

Agencia Reguladora de Medicamentos y Producto de Salud de Reino Unido (MHRA, por sus siglas en inglés)	Sí	Sí
Agencia Noruega de Medicamentos	Sí	Sí
Oficina de Salud/Departamento de Medicamentos de Liechtenstein	Sí	Sí
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina	No	Sí
Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) de Brasil	No	Sí
Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile	No	Sí
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de Colombia	No	Sí
Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) de Cuba	No	Sí
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) de México	No	Sí

*Nota: para productos biosimilares con o sin registro sanitario por el Ministerio de Salud de Costa Rica los documentos admitidos son las de la EMA, MHRA y FDA.

DISCUSIÓN

Requerimientos para la precalificación de medicamentos ante la CCSS

Para la precalificación de medicamentos ante la CCSS se necesitan diversos elementos, como se aprecia en la **Tabla 2**. En primer lugar, se halla la copia certificada por notario público del Certificado de Registro Sanitario de Costa Rica. El registro sanitario es indispensable para efectuar el proceso de precalificación, porque funciona como un mecanismo de control para la verificación de que ha pasado

la evaluación relativa a la calidad, seguridad y eficacia (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2021).

En cuanto a los certificados solicitados al laboratorio farmacéutico se halla el Certificado de Producto Farmacéutico (CPP por sus siglas en inglés) tipo OMS. Este documento corresponde a una certificación ideada por dicha organización y generada por la autoridad reguladora del país o sitio de origen o procedencia, hallado dentro del sistema de la calidad de los productos con comercialización mundial (Presidencia de la República & Ministerio de Salud, 2015). Toda formulación exportada o importada debe ir acompañada de un CPP expedido por la autoridad competente del estado miembro exportador a petición de la parte interesada. Se envía para otorgar o denegar la autorización para su venta o distribución, o bien condicionar tal autorización a la presentación de datos suplementarios (Asamblea Mundial de la Salud, 1988).

Asimismo, como alternativa al CCP, es posible aportar el Certificado de Libre Venta (CLV). Este es expedido por la autoridad reguladora o responsable de su registro en el territorio de origen o de procedencia, correctamente legalizado. Se legitima que la formulación posee su registro válido y está autorizado para su comercialización o distribución. En caso de producción por terceros, puede ser de la nación en que se sitúa el titular o el responsable de tal venta (Presidencia de la República & Ministerio de Salud, 2015).

Por su parte, las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) son pautas que rigen aspectos de producción, distribución y suministro, y son necesarias para autorizar la respectiva comercialización (Gouveia et al., 2015). El certificado correspondiente es facilitado por la autoridad sanitaria del estado de origen, en el cual se asegura que el laboratorio referido cumple satisfactoriamente con los requerimientos de las BPM vigentes en esa nación para la forma farmacéutica de la medicación. Dichos elementos deben satisfacer al menos con los estándares de la OMS correspondiente a los de la reglamentación actual en Costa Rica. Para los hormonales, biológicos, citotóxicos y betalactámicos, se debe manifestar que se dispone de la autorización para su fabricación (Presidencia de la República & Ministerio de Salud, 2015).

Referente a los artes, los mismos deben estar sellados por el Ministerio de Salud y aprobados por el fabricante. El empaque primario es aquel donde se ubica la forma farmacéutica terminada. Por su parte, el secundario es aquel dentro del que se sitúa el recipiente primario para su distribución y comercialización (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2021). Como complemento, el inserto, prospecto o instructivo provee los datos técnico-científicos que acompañan al producto terminado. Debe contener como mínimo la información oportuna para la administración segura

y eficaz de la formulación (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2014). Su objetivo es brindar información segura relativa al riesgo y beneficio, así como a la seguridad y efectividad, y está dirigida a un usuario final, sea profesional de salud o paciente (Ávila Cásares et al., 2018).

Otro elemento por considerar es la fórmula cuali-cuantitativa aprobada por el Ministerio de Salud. En ella se declaran el o los principios activos, excipientes y todos los componentes. El principio activo es toda sustancia de origen natural, sintético o semisintética, con determinado efecto farmacológico y que se comprueba por sus propiedades fisicoquímicas o acciones biológicas, reuniendo las exigencias para ser usada como ingrediente de este (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2011). El contenido en masa (peso) o volumen es lo que se conoce como concentración. Se expresa en unidades del Sistema Internacional (SI) o en Unidades Internacionales (UI), a partir de la forma farmacéutica. En contraposición, los excipientes no presentan acción farmacológica a la concentración utilizada. Se encargan de determinar o modificar la consistencia, la forma, el volumen y/o las propiedades físicas, químicas y biofarmacéuticas. Cada componente puede tener una o más funciones dentro de la preparación farmacéutica (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2014).

Para efectuar la precalificación, también deben facilitarse los certificados de análisis, donde se aprecian las especificaciones del ingrediente activo, del producto terminado y del material de empaque. Es un documento que detalla las especificaciones y los resultados de los análisis de naturaleza físicoquímica, biológica, microbiológica y biofarmacéutica, emitido por un laboratorio nacional o extranjero, que, a juicio del Ministerio de Salud, garantice las características de identificación y calidad (Presidencia de la República & Ministerio de Salud, 2014). Comprenden la descripción de los requisitos que deben satisfacer cada uno de ellos, incluyendo características organolépticas, y propiedades físicas, químicas, microbiológicas y biológicas (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2008a).

Estas características son determinadas mediante distintos métodos de análisis. Un procedimiento analítico implica una adecuación específica de una técnica analítica para una intención de medición dada, identificando los recursos materiales y la metodología. En él se da una descripción detallada de los pasos necesarios para su aplicación (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2008). Tales métodos deben ser validados para comprobarse de que proveen resultados apropiados y acordes con el objetivo previsto (Sección de Laboratorio y Asuntos Científicos, 2010). La validación es la evidencia documental de que llevará con una elevada seguridad a la consecución de información precisa y exacta dentro de las especificaciones y de los atributos de calidad

previamente señalados (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2008b). Se ejecuta mediante un grupo de pruebas normalizadas y experimentales. El proceso que ha de seguirse debe quedar por escrito como un Procedimiento Operativo Estandarizado (POE), brindando las instrucciones escritas detalladas que deben seguirse para asegurar la uniformidad en el desempeño de una función determinada (Amare, 2012).

Su validación no es necesaria cuando está en los libros oficiales o farmacopeas. Una farmacopea corresponde a un texto redactado por una autoridad (nacional o regional) o por alguna organización con poder para autogobernarse, que pudiendo o no llevar grabado el término farmacopea en su presentación, tiene como misión establecer estándares y especificaciones de calidad para medicamentos usados en una determinada región o nación, y que posee fuerza legal, o ha sido aceptado para armonizar el ejercicio profesional, en ese territorio o unidad política (Gómez Saavedra et al., 2016). Estos documentos especifican estándares de calidad para que los fabricantes elaboren productos seguros y de calidad. Por su parte, los reguladores se aseguran de que la manufactura cumpla con tales estándares antes de que se autorice su comercialización (World Health Organization, 2020). El Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.59:11 reconoce como libros oficiales la Farmacopea Alemana, la Farmacopea Argentina, la Farmacopea Británica (BP, por sus siglas en inglés), la Farmacopea de los Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés) y el Formulario Nacional de los Estados Unidos (NF, por sus siglas en inglés), la Farmacopea Española, la Farmacopea Europea, la Farmacopea Francesa, la Farmacopea Helvética, la Farmacopea Internacional, la Farmacopea Japonesa, la Farmacopea Mexicana, la Farmacopea China, el Código de Sustancias Químicas para Alimentos (FCC, por sus siglas en inglés) y la Asociación de Químicos Agrícolas Oficiales (AOAC, por sus siglas en inglés) (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2021).

Adicionalmente, se solicitan investigaciones CAPA en caso de que haya sido anteriormente rechazado o catalogado como no conforme por el LNCM. Abarca el sistema de acciones correctivas y preventivas, y es uno de los elementos del sistema de calidad farmacéutica. Toda empresa debe tener la manera para implementar tales acciones que resulten de la investigación de quejas, rechazos, no conformidades, retiros, desviaciones, auditorías, inspecciones, hallazgos regulatorios, y tendencias del desempeño del proceso y monitoreo de la calidad del producto. Se debe aplicar un enfoque estructurado para el procedimiento investigativo, de forma que pueda determinarse la causa raíz. El nivel de esfuerzo, la formalidad y la documentación debe ser proporcional al nivel de riesgo (Committee for Human Medicinal Products, 2015).

Requisitos especiales para la precalificación ante la CCSS de productos biológicos y biotecnológicos, y bioequivalentes

Medicamentos biológicos y biotecnológicos

Los fármacos biológicos son proteínas de gran tamaño, sensibles a las características ambientales, tienen estructuras complejas y requieren diferentes condiciones y metodologías de fabricación. Para controlar estos parámetros, diversas agencias reguladoras han instituido ciertas pautas regulatorias, tanto para su fabricación como para su comercialización (Singh & Solanki, 2022). Para el proceso de precalificación de CCSS también existen elementos específicos que deben satisfacerse, como se observa en la **Tabla 3**. En el caso de Costa Rica, son registrados tomando en consideración lo estipulado en el Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos (Presidencia de la República & Ministerio de Salud, 2017).

Al ser entidades moleculares relativamente grandes y a menudo muy complejas, pueden ser difíciles de caracterizar por completo. Por ello, debido a la variabilidad inherente del sistema biológico y del método de fabricación, cualquier sustancia biológica resultante mostrará un cierto grado de variabilidad (microheterogeneidad), incluso entre distintos lotes del mismo producto (Weise et al, 2012).

Respecto a los que en su proceso de manufactura o formulación utilizan hemoderivados se deben cumplir ciertos lineamientos y presentar una declaración jurada de que el medicamento se encuentra libre de anticuerpos contra el citomegalovirus, parvovirus B19, VIH, y hepatitis B y C. Lo anterior es consecuencia de las formas de transmisión de estas patologías.

Por ejemplo, la vía parenteral, a través de transfusiones de sangre y hemoderivados contaminados, es la forma de transmisión más eficiente del VIH, agente causal del Síndrome de Inmunodeficiencia Humano (SIDA) (Herrera, 1995). De manera similar, el virus de hepatitis C puede ser transmitido por esta vía. Estudios epidemiológicos han demostrado su propagación por transfusiones sanguíneas o hemoderivados, hemodiálisis, consumo de drogas por vía parenteral y trasplante de órganos sólidos de individuos infectados (Lizarazo et al., 2012). Por esta razón, es necesario realizar pruebas y asegurarse que son seguros y no van a representar un riesgo para el paciente. Es importante señalar que solamente las certificaciones emitidas por ciertas autoridades reguladoras son admitidas para la precalificación. Las ARN se clasifican de acuerdo con varios niveles

de madurez. Su proceso de evaluación y calificación se basa en el cotejo de indicadores contenidos en un instrumento para el compendio de datos, cimentado en recomendaciones de la OPS para el fortalecimiento de los organismos reguladores (Organización Panamericana de la Salud, 2023). Permite, a partir de parámetros estandarizados, un escrutinio de la autoridad reguladora, comprobando sus brechas y progresos estratégicos, y las potenciales necesidades de apoyo (Pérez Ojeda & Pérez Cristiá, 2016).

Se han creado cuatro niveles. El número IV le concede a la OPS definir al organismo regulador como autoridad de referencia. Las designadas como autoridades reguladoras de referencia regional para las Américas son ANMAT, ANVISA, Health Canada, ISP, INVIMA, CECMED, FDA y COFEPRIS (Organización Panamericana de la Salud, 2023). En adición, la Secretaría de la OMS propuso una definición para aquellas de referencia internacional. Consiste en una autoridad reguladora que pertenece al Consejo Internacional para la Armonización (ICH, por sus siglas en inglés), siendo la EMA, la FDA y el MLHW de Japón, también representado por la Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos; un observador de la ICH, siendo la Asociación Europea de Libre Comercio, representada por Swissmedic, y Health Canada; o una autoridad reguladora relacionada con un miembro de la ICH mediante un acuerdo de reconocimiento mutuo jurídicamente vinculante, incluidos Australia, Islandia, Liechtenstein y Noruega (Thambavita et al., 2018). Con respecto a la precalificación de formulaciones biológicas o biotecnológicas, las certificaciones admitidas serán las emanadas las autoridades del párrafo anterior, así detallado en la **Tabla 5**. Su experiencia y reconocimiento internacional a través de una actualización continua les brinda tal categorización (Argotti et al, 2023).

Como último punto, la CCSS en toda ocasión podrá exigir al laboratorio fabricante o a su representante legal en Costa Rica datos sobre la seguridad del producto que se encuentran recibiendo las personas. La información que podrá ser solicitada y que igualmente aplica para aquellos que deben demostrar bioequivalencia se encuentran en los respectivos documentos (Caja Costarricense de Seguro Social, 2021; Caja Costarricense de Seguro Social, 2023).

Medicamentos bioequivalentes

Para este caso en particular, aquellos no designados como de referencia oficial para el Ministerio de Salud de Costa Rica o que no cuenten con el Certificado de Producto Innovador o Certificado de Equivalencia Terapéutica emitido por este Ministerio se encuentran en esta categoría. Ellos comparten algunas exigencias con los biológicos, pues deben presentar CPP tipo OMS más el Certificado de BPM, Certificado de Registro de Inscripción más Certificado de BPM, o CLV más el Certificado de BPM. Además, se necesita el Certificado de Equivalencia Terapéutica o su equivalente, donde se muestre explícitamente que es equivalente terapéutico y se mencione el medicamento de referencia (**Tabla 4**).

Las formulaciones farmacéuticas aprobadas se consideran equivalentes terapéuticos si se ha demostrado bioequivalencia, esperando que posean igual efecto clínico y perfil de seguridad cuando se facilitan a individuos en las condiciones dadas en la etiqueta (United States Food and Drug Administration, 2023). Por esta razón, se exige un certificado que confirme su equivalencia terapéutica relativo al producto de referencia. Las certificaciones aprobadas para su precalificación pueden ser las emitidas por las autoridades reguladoras de referencia internacional. No obstante, de acuerdo con lo señalado en la **Tabla 5**, igualmente se aceptan las que provienen de autoridades reguladoras de referencia regional (ANMAT, ANVISA, ISP, INVIMA, CECMED y COFEPRIS).

Al igual que los biológicos, se debe dar información sobre su seguridad, conocido como reporte periódico de actualización de seguridad (PSUR, por sus siglas en inglés) en el momento que la institución lo requiera. Para oferentes de laboratorios nacionales, se necesita el Certificado de Registro Sanitario, el Certificado del Cumplimiento de BPM y el Certificado de Equivalencia Terapéutica emitidos por el Ministerio de Salud de Costa Rica.

CONCLUSIONES

La precalificación es un proceso efectuado por la seguridad social de Costa Rica para la verificación de aspectos esenciales de productos ofertados que podrían ser adquiridos en un determinado momento. Dentro de los requerimientos generales se hallan la certificación del registro sanitario nacional, determinados certificados que aseguren las disposiciones óptimas de producción, los artes, la fórmula cuali-cuantitativa, las especificaciones de calidad y sus respectivos certificados y métodos de análisis, y las investigaciones de CAPA.

Adicionalmente, los biológicos y biotecnológicos, por su naturaleza, necesitan requisitos especiales. Sobresalen los certificados de análisis de liberación de lotes cuando se trata de hemoderivados o productos que los contengan (dado que podrían contener impurezas capaces de afectar la salud de los pacientes), la certificación emitida por determinadas autoridades reguladoras, cuyo listado varía si se trata de formulaciones originales o biosimilares, e información de seguridad, esto último por tratarse de fármacos con mayor complejidad.

Por su parte, para los que requieren demostrar bioequivalencia es indispensable el certificado que demuestre su equivalencia terapéutica al compararlo con el medicamento de referencia, y los datos de seguridad, de forma análoga al grupo de biológicos y biotecnológicos. Toda esta información permite asegurar la calidad, seguridad y eficacia de las adquisiciones realizadas por la CCSS. Por tanto, es indispensable su cumplimiento por parte de los proveedores en beneficio de la población costarricense.

REFERENCIAS

- Amare G. (2012). Reviewing the values of a standard operating procedure. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 22(3), 205-208.
- Argotti, U., Leyens, L., Lisbona, C., López, P., Alonso-Orgaz, S., Nevado, A., & Cozzi, V. (2023). Comparison of the Latin America Regulation Landscape and International Reference Health Authorities to Hasten Drug Registration and Clinical Research Applications. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 57(6), 1287-1297. <https://doi.org/10.1007/s43441-023-00565-7>
- Asamblea Legislativa de Costa Rica. (1973). *Ley General de Salud*. San José: Asamblea Legislativa de Costa Rica.
- Asamblea Mundial de la Salud. (1988). *Sistema OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- Asociación Española de Biosimilares. (2020). *Guía de Medicamentos Biosimilares para Médicos*. Madrid: Asociación Española de Biosimilares.
- Ávila Cásares, C., Ramírez Telles, M., & Vargas Pacheco, K (2018). Importancia de la gestión del Core Data Sheet (CDS) como instrumento para la actualización periódica de la monografía e inserto de productos farmacéuticos para uso humano. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 12(1), 82-92
- Caja Costarricense de Seguro Social. (2016). *Guía para el Registro Precalificado de Medicamentos, Materias Primas, Reactivos, Envases y Material de Acondicionamiento*. San José: Caja Costarricense de Seguro Social.
- Caja Costarricense de Seguro Social. (2021). *Condiciones especiales para la adquisición y precalificación institucional de medicamentos que deben comprobar bioequivalencia*. San José: Caja Costarricense de Seguro Social.
- Caja Costarricense de Seguro Social. (2023). *Condiciones especiales para la adquisición y precalificación institucional de medicamentos biotecnológicos y biológicos*. San José: Caja Costarricense de Seguro Social.
- Committee for Human Medicinal Products. (2015). *ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system: Step 5*. Amsterdam: European Medicines Agency.

- Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana. (2008). *RTCA 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Verificación de Calidad*. San Salvador: Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana.
- Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana. (2008). *RTCA 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Reglamento de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de Medicamentos*. San Salvador: Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana.
- Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana. (2011). *RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano*. San Salvador: Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana.
- Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana. (2014). *RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano*. San Salvador: Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana.
- Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana. (2021). *RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario*. San Salvador: Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana.
- Correa I. (2002). *Manual de licitaciones públicas*. Santiago de Chile: Naciones Unidas.
- Declerck, P. J. (2012). Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, 1(1), 13-16.
- Dranitsaris, G., Jacobs, I., Kirchhoff, C., Popovian, R., & Shane, L. G. (2017). Drug tendering: drug supply and shortage implications for the uptake of biosimilars. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, 9, 573-584. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S140063>
- Endrenyi, L., Blume, H. H., & Tothfalusi, L. (2017). The Two Main Goals of Bioequivalence Studies. *The AAPS Journal*, 19(4), 885-890. <https://doi.org/10.1208/s12248-017-0048-x>
- Gómez Saavedra, V. I., Carreño González, P. S., Escobar Peña, M. E., Irarrazabal Verdugo, A. D., Rubio Lagos, C. C., & Weinstein Oppenheimer, C. R. (2016). Historia, presente y proyecciones de la Farmacopea. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 82(3), 283-296.
- Gouveia, B. G., Rijo, P., Gonçalo, T. S., & Reis, C. P. (2015). Good manufacturing practices for medicinal products for human use. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 7(2), 87-96. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.154424>
- Herrera, G. (1995). Prevención de la Transmisión Sanguínea del VIH. *Revista Latinoamericana de Derecho Médico y Legal*, 1(1), 43-48.
- Lizarazo, J. I., Rojas Villamil, E., & De Vuono Rota, G. B. (2012). Transmisión y prevención de la diseminación de la hepatitis por virus C. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 27(2), 10-14.

- Organización Panamericana de la Salud. (2023). Sistema de Evaluación de Autoridades Reguladoras Nacionales de Medicamentos. Recuperado de: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615:2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0
- Pérez Ojeda, L., & Pérez Cristiá, R. (2016). Fortalecimiento de la regulación sanitaria en las Américas: las autoridades reguladoras de referencia regional. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 39(5), 294-298.
- Pombo, M. L., Di Fabio, J. L., & Cortés, M. A. (2009). Review of regulation of biological and biotechnological products in Latin American and Caribbean countries. *Biologicals*, 37(5), 271-276. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2009.07.003>
- Presidencia de la República, & Ministerio de Salud. (2014). *Reglamento Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución de Medicamentos en Droguerías N° 37700-S*. San José: Presidencia de la República.
- Presidencia de la República, & Ministerio de Salud. (2015). *Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos N° 28466-S*. San José: Presidencia de la República.
- Presidencia de la República, & Ministerio de Salud. (2017). *RTCR 440:2010 Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos N° 37706-S*. San José: Presidencia de la República.
- Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. (2013). *Reglamento para el registro de medicamentos en las Américas*. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud.
- Rodríguez Estévez, A., & Cabeza Díez, M. I. (2020). Avances en el tratamiento de la diabetes y calidad de vida. *Revista de Pediatría de Atención Primaria*. 2020, 13(1), 1-3.
- Salas Sánchez, F., Lobo Quirós, E., Pacheco Molina, J. A., & Mora Román, J. J. (2020). Elaboración de dossiers para el proceso de adquisición institucional de medicamentos biológicos en Centroamérica, Panamá y República Dominicana. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 14(2), 56-68.
- Sección de Laboratorio y Asuntos Científicos. (2010). *Directrices para la validación de métodos analíticos y la calibración del equipo utilizado para el análisis de drogas ilícitas en materiales incautados y especímenes biológicos*. Nueva York: Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito.
- Singh, M., & Solanki P. R. (2022). An overview of legal and regulatory challenges of biological products. En: P. V. Mohanan (Ed.), *Biomedical Product and Materials Evaluation: Standards and Ethics* (pp. 275-286). Massachusetts: Woodhead Publishing.

- Thambavita, D., Galappatthy, P., & Jayakody, R. L. (2018). Regulatory requirements for the registration of generic medicines and format of drug dossiers: procedures in Sri Lanka in comparison with selected regulatory authorities. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 11, 14. <https://doi.org/10.1186/s40545-018-0141-2>
- United States Food and Drug Administration. (2021). Generic Drugs: Questions & Answers. Recuperado de: <https://www.fda.gov/drugs/frequently-asked-questions-popular-topics/generic-drugs-questions-answers>
- United States Food and Drug Administration. (2023). Orange Book Preface. Recuperado de: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/orange-book-preface>
- Weise, M., Bielsky, M. C., De Smet, K., Ehmann, F., Ekman, N., Giezen, T. J., ... Schneider, C. K. (2012). Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*, 120(26), 5111-5117. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-425744>
- World Health Organization. (2020). Eleventh International Meeting of World Pharmacopoeias. Recuperado de: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/02/13/default-calendar/eleventh-international-meeting-of-world-pharmacopoeias>