

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
“LICENCIATURA EN FARMACIA”**



**Título de la investigación:**

“Análisis de la viabilidad para la armonización regional de los requisitos regulatorios de medicamentos biológicos y biosimilares en Costa Rica y Centroamérica en el período comprendido entre septiembre 2024 y abril 2025.”

**Nombre del /los estudiantes:**

María Alejandra Esquivel Ramírez

**Tutor(a):**

Dra. María Cristina Castro Masís

**Sede San José**

**Abril, 2025**

## **I. Resumen**

La armonización de los requisitos regulatorios para el registro de medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica representa un desafío significativo en el ámbito regulatorio y sanitario. Las diferencias en los requisitos técnicos y administrativos entre los países de la región generan barreras que afectan la eficiencia de los procesos de registro y limitan el acceso oportuno a estos medicamentos. Si bien la existencia del Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) ha permitido la estandarización de los documentos legales y los requisitos técnicos generales de los medicamentos, aún persisten discrepancias en criterios específicos que dificultan la implementación de un marco regulador unificado.

El presente estudio analiza la viabilidad de armonizar los requisitos regulatorios para el registro de medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica, tomando en cuenta la perspectiva de registradores en Costa Rica y la comparación de normativas vigentes en la región. A través de un enfoque cualitativo y fenomenológico, se examinaron los puntos en común y las diferencias entre las regulaciones de cada país, así como los elementos que podrían unificarse sin comprometer la rigurosidad del proceso de evaluación.

Los hallazgos evidencian que la armonización del Documento Técnico Común (CTD) en español contribuiría a alinear la regulación regional con estándares internacionales, garantizando una evaluación integral de los medicamentos biológicos y biosimilares. Asimismo, permitir la presentación de los módulos 4 y 5 en inglés, cuando sea requerido, reduciría la necesidad de traducciones adicionales, optimizando los tiempos de evaluación sin comprometer la calidad del análisis regulatorio.

La investigación demuestra que es posible armonizar requisitos regulatorios sin comprometer el nivel de exigencia de cada país, garantizando la integridad y seguridad del proceso de registro. Se recomienda a las autoridades regulatorias considerar la creación de un RTCA específico para medicamentos biológicos y biosimilares, con el objetivo de establecer un marco normativo más coherente que facilite el acceso a estos tratamientos innovadores en la región. Los resultados de este estudio proporcionan una base para el desarrollo de estrategias regulatorias que promuevan la eficiencia en los procesos de registro y mejoren la disponibilidad de medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica.

## **II. Agradecimientos**

En primer lugar, agradezco a Dios, por darme la fuerza, la perseverancia y la sabiduría necesarias para superar cada obstáculo. Su guía ha sido mi luz en los momentos de mayor desafío y su amor incondicional me ha sostenido en este proceso.

A mis padres, por su amor inagotable, su apoyo incondicional y por enseñarme, con su ejemplo, el valor del esfuerzo y la dedicación. Gracias por creer en mí, por cada palabra de aliento y por estar siempre a mi lado, celebrando mis logros y brindándome su respaldo en cada etapa de mi vida.

A mi novio, Andrey, por su paciencia, comprensión y motivación constante. Gracias por estar ahí en cada momento, por apoyarme en los días difíciles y por recordarme siempre mi capacidad de alcanzar mis metas. Tu compañía ha sido un pilar fundamental en este proceso.

A mi tutora, la Dra. María Cristina Castro, por su invaluable guía, conocimiento y orientación en el desarrollo de esta investigación. Su apoyo y consejos han sido esenciales para consolidar este trabajo y lograr un análisis profundo y significativo.

A los coordinadores de asuntos regulatorios con quienes he tenido el privilegio de trabajar, por compartir su tiempo, conocimiento y experiencia, enriqueciendo esta investigación con sus perspectivas y reflexiones. Su disposición y colaboración fueron fundamentales para comprender la realidad del proceso de armonización de los requisitos regulatorios en la región.

Finalmente, agradezco a todos aquellos que, de una u otra forma, contribuyeron a la realización de esta tesis, ya sea con su apoyo académico, profesional o emocional. Cada enseñanza, cada consejo y cada palabra de aliento han sido parte fundamental de este logro.

### **III. Dedicatoria**

A Dios, por ser mi fortaleza y guía en cada paso de este camino, dándome la sabiduría y la perseverancia necesarias para alcanzar esta meta. A mis padres, cuyo amor, apoyo incondicional y sacrificio han sido fundamentales en mi formación, enseñándome el valor del esfuerzo y la dedicación. A mi novio, Andrey, por su paciencia, motivación y compañía en este proceso, por creer en mí y brindarme su apoyo inquebrantable en cada desafío. A cada uno de ustedes, les dedico este logro con gratitud infinita, pues sin su amor y respaldo, este sueño no habría sido posible.

## IV. Tabla de contenidos

I. Resumen.....	I
II. Agradecimientos.....	II
III. Dedicatoria.....	III
IV. Tabla de contenidos .....	IV
V. Lista de tablas .....	VII
VI. Lista de figuras .....	IX
VII. Lista de gráficos .....	X
VIII. Lista de abreviaturas.....	XI
CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Introducción .....	2
1.2. Planteamiento del problema.....	3
1.3. Objetivos .....	5
1.3.1 Objetivo general .....	5
1.3.1 Objetivos específicos .....	5
1.4. Justificación.....	5
1.5. Antecedentes .....	9
1.5.1 Antecedentes históricos .....	9
1.5.2 Antecedentes internacionales .....	13
1.5.3 Antecedentes nacionales .....	22
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO.....	24
2.1. Asuntos Regulatorios en la industria farmacéutica .....	25
2.1.1. Visión general del panorama regulatorio global .....	25
2.1.2. Principales organismos regulatorios.....	26
2.2. Concepto de medicamentos biológicos y biosimilares .....	27
2.2.1. Definición de medicamento biológico.....	27
2.2.2. Diferencia con los medicamentos de síntesis química.....	28
2.2.3. Definición de medicamento biosimilar y su comparación con medicamentos biológicos .....	29
2.3. Aspectos regulatorios de medicamentos biológicos y biosimilares .....	30
2.3.1. Marco regulatorio en FDA, EMA y OMS. ....	30

2.3.1.1.	FDA (Food and Drug Administration).....	31
2.3.1.2.	EMA (Agencia Europea de Medicamentos).....	32
2.3.1.3.	OMS (Organización Mundial de la Salud).....	33
2.3.2.	Aspectos técnicos y científicos de los medicamentos biológicos y biosimilares.	34
2.3.2.1.	Caracterización de la sustancia activa.....	35
2.3.2.2.	Caracterización del producto terminado .....	36
2.3.2.3.	Documentación no clínica (estudios preclínicos).....	38
2.3.2.4.	Documentación clínica (estudios clínicos).....	39
2.3.2.5.	Comparabilidad estructural y funcional .....	40
2.3.2.6.	Evaluación de inmunogenicidad.....	40
2.3.3.	Comparación del panorama regulatorio de América Latina con autoridades internacionales de referencia. ....	41
2.3.4.	Desafíos en la regulación de medicamentos biológicos .....	43
2.4.	Armonización regulatoria .....	44
2.4.1.	Concepto de armonización regulatoria .....	44
2.4.2.	Concepto de “reliance” regulatorio .....	45
2.4.3.	Documento Técnico Común (CTD) .....	46
2.4.4.	Beneficios de la armonización regulatoria.....	48
2.5.	Iniciativas regionales de armonización.....	49
2.5.1.	Foro de Cooperación Económica Asia-Pacífico (APEC) .....	49
2.5.2.	Comunidad de África Oriental (EAC).....	51
2.5.3.	Asociación de Naciones del Sudeste Asiático (ASEAN) .....	52
2.5.4.	Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF).....	53
2.6.	Armonización de requisitos regulatorios en Centroamérica .....	55
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO .....		57
3.1.	Enfoque metodológico.....	58
3.2.	Tipo de investigación.....	59
3.3.	Participantes del estudio .....	62
3.4.	Fuentes de información.....	63
3.5.	Técnicas de recolección de datos .....	65
3.5.1.	Revisión documental.....	65

3.5.2. Entrevista a profundidad .....	67
3.6. Tratamiento de la información .....	68
CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	71
4.1. Introducción del capítulo .....	72
4.2. Comparación de los requisitos regulatorios para el registro de medicamentos biológicos y biosimilares en los reglamentos vigentes en Centroamérica.....	72
4.3. Identificación de los requisitos viables para la armonización regional desde el criterio de los registradores de medicamentos biológicos y biosimilares en Costa Rica. 88	
4.4. Requisitos regulatorios viables para la armonización regional en el registro de medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica. ....	127
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	143
5.1. Introducción del capítulo .....	144
5.2. Conclusiones .....	144
5.3. Recomendaciones .....	147
ANEXOS.....	160
Anexo 1. Instrumento utilizado para la entrevista a registradores con experiencia en el registro de medicamento biológicos. ....	161

## V. Lista de tablas

<b>Tabla 1.</b> Participantes del estudio .....	63
<b>Tabla 2.</b> Categorías de análisis .....	69
<b>Tabla 3.</b> Normativas vigentes para el registro de medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica .....	73
<b>Tabla 4.</b> Comparación de documentos legales para el registro de medicamentos biológicos en Centroamérica .....	74
<b>Tabla 5.</b> Comparación de documentos técnicos generales de medicamentos para el registro de medicamentos biológicos en Centroamérica .....	75
<b>Tabla 6.</b> Comparación de documentos técnicos específicos de medicamentos biológicos para su registro en Centroamérica .....	76
<b>Tabla 7.</b> Comparación de información clínica y no clínica para el registro de medicamentos biológicos en Centroamérica .....	77
<b>Tabla 8.</b> Comparación de requisitos específicos sobre información de calidad del principio activo de medicamentos biológicos para su registro en Centroamérica .....	78
<b>Tabla 9.</b> Comparación de requisitos específicos sobre información de calidad del producto terminado de medicamentos biológicos para su registro en Centroamérica .....	80
<b>Tabla 10.</b> Comparación de documentos técnicos específicos de medicamentos biológicos para el registro de medicamentos biosimilares en Centroamérica.....	85
<b>Tabla 11.</b> Comparación de documentos específicos de medicamentos biosimilares para su registro en Centroamérica .....	87
<b>Tabla 12.</b> Desafíos y beneficios en el registro de medicamentos biológicos según la experiencia de registradores en Costa Rica.....	89
<b>Tabla 13.</b> Requisitos regulatorios en el registro de medicamentos biológicos que requieren armonización en Centroamérica, según la experiencia de registradores en Costa Rica .....	92
<b>Tabla 14.</b> Requisitos regulatorios que pueden simplificarse sin afectar la seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos, según la experiencia de registradores en Costa Rica .....	95
<b>Tabla 15.</b> Familiaridad con el Concepto de reliance y su impacto en el proceso regulatorio en Centroamérica, según la experiencia de registradores en Costa Rica .....	98
<b>Tabla 16.</b> Beneficios de la aplicación de reliance en el proceso regulatorio de medicamentos biológicos, según la experiencia de registradores en Costa Rica .....	100
<b>Tabla 17.</b> Desafíos en la aplicación de reliance en el proceso regulatorio de medicamentos biológicos, según la experiencia de registradores en Costa Rica .....	101
<b>Tabla 18.</b> Requisitos con mayores dificultades en el registro de medicamentos biológicos, según la experiencia de registradores en Costa Rica .....	103
<b>Tabla 19.</b> Importancia de detallar proceso de manejo de la cadena de frío como requisito en el registro de medicamentos biológicos, según la experiencia de registradores en Costa Rica .....	106
<b>Tabla 20.</b> Importancia de incluir documentación sobre el manejo de desechos al ambiente como requisito en el registro de medicamentos biológicos, según la experiencia de registradores en Costa Rica .....	109

<b>Tabla 21.</b> Apartados esenciales de estabilidad del producto terminado en el registro de medicamentos biológicos según la experiencia de registradores en Costa Rica .....	111
<b>Tabla 22.</b> Apartados más adecuados para la evaluación de los estudios clínicos y no clínicos en medicamentos biológicos, según registradores en Costa Rica.....	112
<b>Tabla 23.</b> Obligatoriedad de la solicitud de información de calidad sobre el principio activo (CTD 3.2.S) y el producto terminado (CTD 3.2.P), según registradores en Costa Rica ...	114
<b>Tabla 24.</b> Formato más adecuado para la presentación de los requisitos de calidad (CTD 3.2.S y 3.2.P) en el registro de medicamentos biológicos, según registradores en Costa Rica .....	116
<b>Tabla 25.</b> Percepción sobre los desafíos y requisitos en el registro de medicamentos biosimilares, según la experiencia de registradores en Costa Rica .....	118
<b>Tabla 26.</b> Criterios esenciales para la definición y regulación de medicamentos biosimilares en la región, según registradores en Costa Rica .....	120
<b>Tabla 27.</b> Percepción del grado de armonización de requisitos en la región para medicamentos biológicos, según la experiencia de registradores en Costa Rica. ....	121
<b>Tabla 28.</b> Importancia y obligatoriedad del Plan de Manejo de Riesgos y el Plan de Farmacovigilancia post-comercialización para medicamentos biosimilares, según registradores en Costa Rica .....	123
<b>Tabla 29.</b> Obligatoriedad de la solicitud de información de calidad sobre el principio activo y el producto terminado para el registro de medicamentos biosimilares, según registradores en Costa Rica .....	124
<b>Tabla 30.</b> Percepción sobre la importancia de los estudios clínicos en el registro de medicamentos biosimilares, según registradores en Costa Rica .....	125
<b>Tabla 31.</b> Perspectiva sobre la comparación del proceso regulatorio de medicamentos biológicos y biosimilares y su armonización en Centroamérica, según registradores en Costa Rica.....	126

## **VI. Lista de figuras**

<b>Figura 1.</b> Biológicos y biosimilares: un enfoque alternativo al desarrollo .....	30
<b>Figura 2.</b> Proceso de autorización de comercialización de productos biológicos en FDA .	32
<b>Figura 3.</b> Clasificación de los módulos del CTD.....	48
<b>Figura 4.</b> Etapas del proceso de investigación.....	62

## **VII. Lista de gráficos**

<b>Gráfico 1</b> Comparación de los requisitos regulatorios para el registro de medicamentos biológicos en Centroamérica. ....	82
<b>Gráfico 2.</b> Comparación de los requisitos regulatorios para el registro de medicamentos biosimilares en Centroamérica .....	88
<b>Gráfico 3.</b> Cantidad de requisitos regulatorios para el registro de medicamentos biológicos en Centroamérica tras la propuesta de armonización .....	135
<b>Gráfico 4.</b> Cantidad de requisitos para el registro de medicamentos biosimilares en Centroamérica tras la propuesta de armonización .....	142

## VIII. Lista de abreviaturas

**ACTD:** ASEAN Common Technical Dossier (Documento Técnico Común de la ASEAN).

**ADN:** Ácido Desoxirribonucleico.

**AMRH:** African Medicines Regulatory Harmonization (Armonización Regulatoria de Medicamentos en África).

**APC:** ASEAN Pharmaceutical Club (Club Farmacéutico de la ASEAN).

**APEC:** Asia-Pacific Economic Cooperation (Cooperación Económica Asia-Pacífico).

**API:** Active Pharmaceutical Ingredient (Ingrediente Farmacéutico Activo).

**APRF:** Autoridad Panamericana para la Reglamentación Farmacéutica.

**APRIA:** ASEAN Pharmaceutical Research Industry Associations (Asociaciones de la Industria de Investigación Farmacéutica de la ASEAN).

**ARN:** Ácido Ribonucleico.

**ASEAN:** Association of Southeast Asian Nations (Asociación de Naciones del Sudeste Asiático).

**ARE:** Autoridad Regulatoria Estricta.

**BLA:** Biological License Application (Solicitud de Licencia Biológica).

**BPCI:** Biologics Price Competition and Innovation Act (Ley de Competencia e Innovación de Precios de Biológicos, EE.UU.).

**BRICS:** Brasil, Rusia, India, China y Sudáfrica (agrupación económica).

**CAO:** Comunidad de África Oriental.

**CBER:** Center for Biologics Evaluation and Research (Centro de Evaluación e Investigación de Biológicos, FDA).

**CFR:** Code of Federal Regulations (Código de Regulaciones Federales, EE.UU.).

**CHMP:** Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité de Medicamentos de Uso Humano, EMA).

**CTD:** Common Technical Document (Documento Técnico Común).

**EAC:** East African Community (Comunidad de África Oriental).

**EMA:** European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos).

**FDA:** Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos, EE.UU.).

**GRP:** Good Regulatory Practices (Buenas Prácticas Regulatorias).

**GMP:** Good Manufacturing Practices (Buenas Prácticas de Manufactura).

**ICH:** International Council for Harmonisation (Consejo Internacional de Armonización).

**LSIF:** Life Sciences Innovation Fund (Foro de Innovación en Ciencias de la Vida).

**MHRA:** Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios, Reino Unido).

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**PARF:** Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica.

**PBR:** Producto Biológico de Referencia.

**PPWG:** Pharmaceutical Product Working Group (Grupo de Trabajo de Productos Farmacéuticos).

**RHSC:** Regulatory Harmonization Steering Committee (Comité de Armonización Regulatoria).

**RWD:** Real-World Data (Datos del Mundo Real).

**RWE:** Real-World Evidence (Evidencia del Mundo Real).

**RTCA:** Reglamento Técnico Centroamericano.

# **CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN**

## 1.1. Introducción

El panorama actual de los medicamentos biológicos y biosimilares está en constante evolución, impulsado por los avances científicos que buscan transformar la forma en la que estos se crean y se utilizan. Por un lado, los medicamentos biológicos hacen referencia a aquellos componentes activos que provienen de fuentes biológicas, como las vacunas, las terapias génicas, los anticuerpos monoclonales y las proteínas recombinantes. Anteriormente, los medicamentos biológicos, como la insulina, se fabricaban a partir de un ser vivo, como el páncreas del cerdo. Estas prácticas han mejorado gracias a los avances científicos disponibles para fabricar estos medicamentos, haciendo que los fármacos sean más seguros y eficaces en el tratamiento de innumerables enfermedades<sup>1</sup>.

Por otro lado, los medicamentos biosimilares son una versión más asequible y accesible de los productos biológicos originales. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>2</sup>, los biosimilares son productos bioterapéuticos que han demostrado ser equivalentes en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto biológico de referencia que ya ha sido aprobado. Estos productos tienen el potencial de generar ahorros significativos para los sistemas de salud, sin comprometer la seguridad o el bienestar de los pacientes. Sin embargo, el desarrollo y la regulación de los biosimilares son procesos complejos debido a la naturaleza biológica de sus ingredientes, lo que hace que la evaluación de su equivalencia sea más rigurosa que en el caso de los medicamentos de síntesis química<sup>3</sup>.

En Centroamérica, los medicamentos biológicos, a diferencia de los de síntesis química, no cuentan con un reglamento técnico que unifique los requisitos en la región para facilitar los procesos regulatorios. Por el contrario, cada país se rige por sus propias normas. De esta forma, esta investigación pretende analizar la viabilidad de armonizar los requisitos regulatorios de los medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica, en el período comprendido entre septiembre de 2024 y abril de 2025, identificando los puntos comunes y las diferencias entre sus regulaciones. Así como, explorar las perspectivas de los profesionales que actúan directamente en dichos procesos. De esta forma, se podría evaluar la posibilidad de desarrollar un marco regulatorio unificado que facilite la aprobación y comercialización de medicamentos biológicos y biosimilares en la región.

Pero también es necesario subrayar que la armonización reglamentaria no significa, necesariamente, la armonización de las leyes y reglamentos de todos esos países en uno solo. La armonización reglamentaria, según la OMS<sup>4</sup>, es la adopción gradual a lo largo del tiempo de directrices técnicas y principios científicos acordados internacionalmente, incluidos los adoptados por la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) y la propia OMS<sup>4</sup>. Por lo tanto, se podrían mantener los marcos jurídicos nacionales, dar lugar a requisitos técnicos armonizados y aumentar la cooperación en materia de reglamentación en América Central<sup>5</sup>.

Esta flexibilidad podría ser muy importante para la realización exitosa de un marco regulatorio armonizado en Centroamérica, donde se pueda mantener la soberanía de cada país con respecto a la regulación de medicamentos biológicos y biosimilares, pero, al mismo tiempo, se potencie el esfuerzo general para mejorar la disponibilidad de dichos medicamentos. La presente investigación pretende identificar las similitudes y diferencias a nivel regulatorio en los países centroamericanos en cuanto a la inscripción de medicamentos biológicos y biosimilares a través de entrevistas con profesionales que laboran actualmente en Asuntos Regulatorios y el análisis comparativo del marco regulatorio vigente. De forma que esto permita determinar cuáles requisitos podrían ser susceptibles de armonización y cuáles seguirían siendo específicos de cada país. Estos resultados apoyarían la discusión sobre el futuro establecimiento de un Reglamento Técnico Centroamericano de Medicamentos Biológicos y Biosimilares que apunte a la armonización regulatoria regional para facilitar el acceso a estas terapias esenciales.

## 1.2. Planteamiento del problema

Los desafíos actuales para la inscripción y aprobación de medicamentos biológicos y biosimilares se deben principalmente a las diferencias normativas entre países. Esta falta de armonización crea obstáculos en el acceso al mercado, incrementa los costos de desarrollo y frena la innovación. Estas divergencias obligan a las empresas a realizar estudios adicionales para cumplir con las normativas de cada región, lo que retrasa la disponibilidad de productos y aumenta los costos de desarrollo<sup>6</sup>.

La armonización de estas normativas podría solucionar muchos de estos problemas. Un marco global para la aprobación de biosimilares reduciría los costos de desarrollo y mejoraría el acceso de los pacientes a tratamientos más asequibles, fomentando la competencia en el mercado biofarmacéutico y promoviendo la innovación<sup>6</sup>.

Las diferencias en los requisitos regulatorios entre jurisdicciones no solo encarecen el desarrollo de medicamentos biológicos, sino que también generan retrasos en su aprobación, lo cual repercute en el acceso de los pacientes. Además, la evaluación de estos productos es compleja, debido a la rigurosidad con la que se considera la estructura molecular, inmunogenicidad y comparabilidad de las moléculas. Estas pruebas y procedimientos varían entre países, lo que complica aún más la armonización regulatoria<sup>7</sup>.

Otro problema relacionado con la armonización de medicamentos biosimilares es la falta de consenso global sobre los criterios de intercambiabilidad y seguridad. La interpretación de estos criterios sigue siendo particular a cada organismo regulador, lo que dificulta la creación de un marco unificado. Estos organismos suelen imponer requisitos adicionales que aumentan los costos para los fabricantes y provocan retrasos en la entrada de los medicamentos al mercado. Esto no solo presenta un problema económico, sino que también desincentiva la innovación y retrasa la disponibilidad de nuevos tratamientos<sup>7</sup>.

En 2009, la OMS publicó directrices para la evaluación reglamentaria de este tipo de medicamentos, y ha trabajado para que los Estados miembros apliquen estos principios en sus prácticas regulatorias. Sin embargo, una encuesta realizada por la OMS en 2019-2020 identificó cuatro retos importantes: la falta o insuficiencia de productos de referencia, la carencia de recursos, problemas de calidad con algunos biosimilares y dificultades en la práctica de intercambiabilidad y denominación<sup>8</sup>.

En Centroamérica, la gran variabilidad en los requisitos regulatorios para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biosimilares hace que el proceso sea más lento y aumente las probabilidades de rechazo por parte de las autoridades. Esta falta de homologación complica la obtención de registros sanitarios mediante una estrategia común<sup>9</sup>.

Por lo tanto, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la viabilidad de la armonización regional de los requisitos regulatorios para medicamentos biológicos y

biosimilares en el contexto centroamericano, durante el período comprendido entre septiembre 2024 y abril 2025?

## 1.3 Objetivos

### 1.3.1 Objetivo general

Analizar la viabilidad para la armonización regional de los requisitos regulatorios de medicamentos biológicos y biosimilares en Costa Rica y Centroamérica en el período comprendido entre septiembre 2024 y abril 2025.

### 1.3.1 Objetivos específicos

- Comparar los requisitos regulatorios para el registro de medicamentos biológicos y biosimilares en los reglamentos vigentes en Centroamérica.
- Identificar los requisitos viables para la armonización regional desde el criterio de los registradores de medicamentos biológicos y biosimilares en Costa Rica.
- Determinar los requisitos regulatorios que son viables en la armonización regional para el registro de medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica.

## 1.4 Justificación

En Europa, la armonización regulatoria se impulsó en 1965 con la unificación de normas para la autorización de medicamentos y se consolidó con la creación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 1995. La Conferencia Internacional de Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH) es un grupo que se constituyó en 1990, compuesto por representantes de Europa, Estados Unidos y Japón, con el fin de llevar la armonización de los requisitos técnicos a un nivel internacional<sup>10</sup>.

Este proceso de armonización internacional ha tenido como principal objetivo reducir la duplicación de pruebas y controles de calidad en los diferentes países, facilitando así el acceso más rápido a medicamentos innovadores sin comprometer la seguridad pública. La

ICH ha producido más de 50 documentos de orientación técnica relacionados con la calidad, seguridad y eficacia, y ha contribuido significativamente a la estandarización de los documentos técnicos comunes y los documentos técnicos comunes electrónicos<sup>4</sup>.

Actualmente, el ICH ha evolucionado hasta convertirse en un consejo internacional formal con 16 miembros y 33 observadores de todo el mundo, incluidas la OMS y varias iniciativas regionales de armonización. Este foro fortalece la cooperación entre regiones, y su influencia debería ayudar a que los medicamentos aprobados en un país sean aceptados en otros, siempre que el proceso de revisión científica sea riguroso<sup>10</sup>.

Sin embargo, a pesar de que existen este tipo de iniciativas, persisten muchos desafíos con respecto a la unificación de requisitos regulatorios. La armonización de los requisitos y las mejores prácticas entre regiones significaría que los pacientes de todo el mundo pueden acceder a medicamentos más seguros, asequibles y de calidad en menor tiempo y con mayor facilidad.

Asimismo, el ICH ha contribuido en gran medida a la creación del Documento Técnico Común (CTD o eCTD), que estandariza el formato de las solicitudes de nuevos medicamentos ante todas las autoridades reguladoras<sup>4</sup>. Esto permite que se presenten simultáneamente en todas las regiones los mismos documentos para el registro de medicamentos, reduciendo así el tiempo y los recursos necesarios para autorizar nuevos fármacos y logrando que estén disponibles a nivel global en mucho menos tiempo.

Igualmente, la importancia de la armonización no solo recae en lograr la obtención de registros sanitarios en un menor tiempo; sino que también se busca reducir los costos de investigación y desarrollo de medicamentos, así como aumentar la seguridad y calidad de estos. Los esfuerzos de armonización son esenciales para abordar las cuestiones relativas al desarrollo, la aprobación y la supervisión de los productos farmacéuticos en todo el mundo<sup>11</sup>.

Al mismo tiempo, la ICH ha trabajado para ampliar su influencia global y ha cooperado con proyectos regionales en África, Asia y América Latina<sup>4</sup>. De este modo, al permitir que más zonas participen en un proceso de armonización, se promueve la disponibilidad de los medicamentos a nivel mundial, lo cual reduce los obstáculos regulatorios para la introducción de tratamientos innovadores en esos mercados. Un ejemplo de cómo la armonización permite

que se aumente la disponibilidad de medicamentos al público es el caso de la EMA, la cual aprobó 55 medicamentos biosimilares entre 2006 y 2019<sup>12</sup>.

No obstante, a pesar de las iniciativas de la ICH y la OMS<sup>4,10</sup> por promover la estandarización o armonización de requerimientos regulatorios que faciliten el acceso a los medicamentos en los diferentes países, en el contexto latinoamericano, sigue siendo un reto el promover la estandarización de procesos. Aunque se han logrado avances en la implementación de normativas internacionales en diversas partes del mundo, aún persisten notables disparidades en los reglamentos de los países de América Latina, lo que puede afectar la entrada de nuevos medicamentos al mercado<sup>13</sup>.

En la mayoría de los países latinoamericanos, los procesos de aprobación comercial y los ensayos clínicos siguen un enfoque muy convencional, lo que los hace más largos y los mantiene significativamente por detrás de organismos reguladores de referencia como la FDA o la EMA. En este sentido, los pasos que están dando países como Brasil, Chile y México sugieren avances en este ámbito. El desarrollo de algunos mecanismos ya aplicados en otros mercados desarrollados, como los programas de revisión prioritaria o las aprobaciones condicionales, facilitaría en gran medida el acceso a tratamientos innovadores<sup>13</sup>.

Aunque algunos países como Estados Unidos, Canadá, Suiza y China respetan las recomendaciones del ICH sobre Buenas Prácticas Clínicas (GCP) y el Documento Técnico Común (CTD)<sup>4</sup>, muchos aún aplican estas normas de manera parcial y la mayoría de sus marcos regulatorios no se actualizan con regularidad. Esto significa que, aunque se trabaja en la armonización, tanto los productos biológicos como los biosimilares enfrentan grandes desafíos para su registro en América Latina.

Dentro de este contexto, existen diferencias importantes en las definiciones de lo que se consideran medicamentos biotecnológicos, productos de referencia y productos innovadores entre los diferentes países como Costa Rica, Guatemala, El Salvador, Honduras, Panamá, Cuba, República Dominicana, Brasil y Chile<sup>1</sup>. Este tipo de divergencias entre los países es de suma importancia, ya que experimentar discrepancias incluso al nivel de definiciones, puede considerarse como un indicativo de la dificultad para lograr la armonización.

Además, la documentación exigida para el registro de estos productos varía considerablemente entre los países: mientras que algunos solicitan un conjunto completo de estudios clínicos y preclínicos, otros solo requieren información parcial, por ejemplo<sup>1</sup>. Estas diferencias obstaculizan la creación de un marco homogéneo para el registro de dichos medicamentos, lo cual contrasta con los objetivos de las directrices del ICH, que buscan armonizar los procedimientos regulatorios para facilitar la disponibilidad de medicamentos biológicos en diferentes regiones<sup>4</sup>.

La falta de armonización en el registro de productos biológicos en América Latina y Centroamérica no solo retrasa la aprobación rápida de nuevos medicamentos, sino que también afecta la competitividad del mercado, el acceso a tratamientos innovadores y la salud de los pacientes<sup>1</sup>. Esto subraya la necesidad de que los países de la región adopten regulaciones armonizadas basadas en estándares internacionales, como los propuestos por la ICH<sup>4</sup>, para reducir las diferencias regulatorias y facilitar un acceso más eficiente y seguro a los biosimilares y otros productos biológicos.

Sin embargo, para poder promover este tipo de armonización en regiones como Centroamérica, se requiere un estudio previo sobre las diferencias y similitudes que existen entre las regulaciones vigentes. De esta forma, el estudio sobre la viabilidad de una armonización regional de los requisitos regulatorios para medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica es de vital importancia, puesto que existe una diferencia marcada entre las diversas normativas de los países de la región, la cual ya ha sido evaluada en investigaciones previas<sup>9</sup>.

En esos estudios previos, se ha señalado que la falta de homogeneidad de los requisitos regulatorios en esta materia dificulta la obtención del registro sanitario de estos productos, lo que a su vez entorpece su llegada al mercado y, por tanto, reduce la posibilidad de acceso de los pacientes a estos tratamientos de medicina innovadora<sup>1,9</sup>. Ante un panorama que es objeto de la variabilidad regulatoria, la investigación es indispensable para poder establecer los puntos comunes de las normativas y sugerir mejoras en la eficiencia del proceso regulatorio.

En lo que respecta específicamente al contexto costarricense, una investigación sobre la viabilidad de la armonización regional proporciona información valiosa para esta iniciativa, dado que Costa Rica es uno de los pocos países de la región que posee requisitos específicos

para el registro de proteínas recombinantes, vacunas y hemoderivados<sup>9</sup>. Con todo esto, a pesar de ser una normativa más rigurosa que la de otros países centroamericanos, esta podría implicar serias dificultades para la armonización.

Esta investigación, al identificar las semejanzas y diferencias entre las normativas de los países de Centroamérica, permitiría enriquecer el conocimiento de las oportunidades, pero también las barreras que implica la armonización, lo cual beneficiaría tanto a Costa Rica como al resto de la región centroamericana. Además, considerar la perspectiva de quienes están constantemente inmersos en el registro de medicamentos otorga una visión panorámica sobre cada una de las autoridades sanitarias de los países de Centroamérica, lo que facilita la identificación de los requisitos regulatorios que podrían ser adoptados de manera generalizada en toda la región.

Asimismo, basarse en los juicios de valor de expertos en el área hace que la investigación posea una mayor capacidad para analizar la viabilidad regional para la armonización. Esto permitiría distinguir cuáles requisitos regulatorios sí serían aceptados por los diferentes países y cuáles se mantendrían como requerimientos específicos de un solo país. En este sentido, el estudio no solo proporcionaría información sobre los aspectos técnicos de la armonización, sino también una valoración sobre cómo las autoridades sanitarias de cada país centroamericano podrían abordar el proceso de armonización de requisitos regulatorios. Esto brindaría un enfoque más integral para enfrentar los desafíos específicos de la autorización de medicamentos biológicos y biosimilares en la región.

## 1.5 Antecedentes

### 1.5.1 Antecedentes históricos

En 2010, el *Regulatory Harmonization Steering Committee* del *APEC Life Sciences Innovation Forum*<sup>5</sup> llevó a cabo la investigación titulada “*VISION 2020: A Strategic Framework for Regulatory Convergence for Medical Products by 2020*”. El objetivo principal fue desarrollar un marco estratégico para la convergencia regulatoria en productos médicos entre las economías de APEC para el año 2020. Esta investigación propuso la alineación de los requisitos técnicos y las mejores prácticas regulatorias, con el fin de aumentar la seguridad pública y simplificar el acceso a los productos médicos.

La estrategia implementada se desarrolló en varias fases e incluyó la identificación de áreas clave para la armonización, así como la creación de hojas de ruta comunes que promovieran las mejores prácticas regulatorias. Un enfoque central de este estudio fue el desarrollo de capacidades entre los actores clave —reguladores, industria y academia—, orientado hacia los estándares comerciales globales como el ICH y el GHTF. Como resultado, se concluyó que la convergencia reguladora basada en estándares internacionales es esencial para incrementar la eficiencia del proceso regulatorio y reducir las barreras en el acceso a medicamentos y dispositivos médicos en la región APEC<sup>5</sup>.

Este enfoque sobre la convergencia regulatoria a nivel regional, centrado en el uso de guías internacionales, proporciona un marco útil para evaluar cómo se puede aplicar un proceso similar en Centroamérica, promoviendo la eficiencia y reduciendo las barreras regulatorias para el registro de medicamentos biológicos y biosimilares<sup>5</sup>.

En 2011, Schiestl<sup>2</sup>, en Austria, publicó el estudio “*A biosimilar industry view on the implementation of the WHO guidelines on evaluating similar biotherapeutic products*”. Esta investigación analiza la evolución de las directrices regulatorias de los productos biosimilares, con especial énfasis en las directrices de la OMS y la Unión Europea.

Schiestl realiza una comparación de los enfoques normativos de diferentes regiones y explica las diferencias entre los biosimilares y otros productos biológicos. El estudio destaca la importancia de las directrices de la OMS como una herramienta crucial para la armonización regulatoria mundial, ya que proporcionan principios que pueden ser adoptados por distintas organizaciones y regiones para proponer los requisitos regulatorios<sup>2</sup>.

La relevancia de este estudio radica en que muestra cómo las directrices de la OMS pueden servir de base para la armonización de los requisitos regulatorios para medicamentos biosimilares a nivel global, facilitando así la creación de un marco regulatorio común para su desarrollo y comercialización en diferentes regiones<sup>2</sup>.

En 2013, el *Forum on Drug Discovery, Development, and Translation* junto con el *Board on Health Sciences Policy* y el *Institute of Medicine (IOM)*<sup>14</sup> realizaron un taller en Estados Unidos titulado *International Regulatory Harmonization Amid Globalization of Drug Development*. Este evento exploró las complejidades y retos relacionados con la

armonización internacional en la regulación de medicamentos, resaltando los distintos enfoques adoptados por diversos países a pesar de las similitudes en los procesos científicos.

El taller se fundamentó en un análisis cualitativo que recopiló las opiniones de expertos y estudios de caso, con el objetivo de examinar cómo varían los enfoques regulatorios entre las diferentes naciones. En su conclusión, se destacaron las divergencias intrínsecas en la forma en que cada país aborda la regulación de los medicamentos, lo que refuerza la importancia de adaptar las normativas a las realidades específicas de cada contexto<sup>14</sup>.

De esta forma, se subraya la relevancia de una armonización de los requisitos regulatorios. La globalización ha acelerado tanto el desarrollo como la distribución de medicamentos, incrementando la necesidad de implementar normas armonizadas a nivel internacional, lo cual permitiría una mayor eficiencia en los procesos regulatorios y una mejor accesibilidad a los productos médicos<sup>14</sup>.

Posteriormente, en 2014, la Organización Panamericana de la Salud (OPS)<sup>15</sup> publicó su Plan de Desarrollo Estratégico 2014-2020 de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), cuyo principal objetivo fue promover la convergencia y armonización farmacéutica en la región. Además, este plan buscaba fortalecer los sistemas de vigilancia sanitaria en consonancia con los compromisos adoptados por los ministros de salud de las Américas.

La OPS adoptó un enfoque participativo, estableciendo un grupo ad-hoc conformado por representantes de las Autoridades Regulatoras Nacionales (ARN) y miembros observadores. Se llevaron a cabo encuestas para recopilar información sobre las prioridades, desafíos y necesidades de fortalecimiento de las ARN, y, a su vez, se revisaron los resultados de evaluaciones previas para formular los pasos a seguir durante el periodo 2014-2020<sup>15</sup>.

Este Plan proporciona un marco sólido para la armonización de los requisitos regulatorios de medicamentos biológicos y biosimilares, ya que promueve la convergencia regulatoria entre los países de las Américas. Facilita el establecimiento de criterios comunes y fomentando el intercambio de conocimientos y experiencias regulatorias entre las Autoridades Regulatoras Nacionales<sup>15</sup>.

En 2016, Allchurch *et al.*<sup>16</sup> publicaron el artículo *Fifty years of the European medicines regulatory network: reflections for strengthening intra-regional cooperation in the Region of the Americas*, en el cual buscan fortalecer las capacidades regulatorias en los países de la región aprovechando los aprendizajes y herramientas que Europa ha desarrollado a lo largo de cinco décadas.

Este estudio realiza un análisis de la experiencia de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y de los programas de cooperación intrarregional implementados en Europa. Se basa en documentos legislativos y ejemplos de colaboración entre los países europeos, destacando que la cooperación fue un factor clave para asegurar que todos los países adoptaran los mismos altos estándares regulatorios<sup>16</sup>.

De esta forma, se enfatiza que, al igual que en Europa, la cooperación entre países con distintos niveles de capacidad regulatoria puede ser un mecanismo fundamental para garantizar que todos los países de una región cumplan con estándares comunes de calidad, seguridad y eficacia, logrando una armonización de los requisitos regulatorios<sup>16</sup>.

En 2017, Kirchhoff *et al.*<sup>17</sup> publicaron el artículo *Biosimilars: Key regulatory considerations and similarity assessment tools*, en el cual se presenta una revisión de los retos que enfrentan las empresas farmacéuticas en el desarrollo de medicamentos biosimilares, así como el papel de las autoridades reguladoras y las variaciones en los criterios de aprobación a nivel mundial.

La investigación se fundamenta en una revisión exhaustiva de la literatura, las directrices y las vías regulatorias documentadas para los biosimilares en diferentes regiones. En su conclusión, se destaca la necesidad de armonizar las vías de regulación a nivel global, haciendo hincapié en el uso de herramientas analíticas, las cuales resultan ser métodos más sensibles y precisos para evaluar la biosimilitud en comparación con los ensayos clínicos tradicionales<sup>17</sup>.

La importancia de este estudio radica en que subraya la urgencia de unificar los marcos regulatorios a nivel internacional y sugiere que las herramientas analíticas pueden ser más eficaces para evaluar la biosimilitud de los productos, contribuyendo a la creación de un proceso regulatorio más ágil y robusto<sup>17</sup>.

### 1.5.2 Antecedentes internacionales

En el 2019, Sauer<sup>10</sup>, en su estudio *Pharmaceutical Harmonisation in Europe and Beyond* pretende examinar el impacto de la armonización farmacéutica en Europa y cómo este proceso influye en la creación de marcos regulatorios a nivel global, particularmente a través de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH).

El estudio se basa en un análisis histórico y regulatorio de las políticas farmacéuticas europeas desde la década de 1970 hasta la creación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la formalización de la ICH en 1990. A lo largo del estudio, se destacan las mejoras en la evaluación de medicamentos y la transparencia, así como el éxito de la ICH en armonizar las normativas de la UE, EE.UU. y Japón. Este proceso ha permitido una mayor eficiencia en la aprobación de nuevos medicamentos sin comprometer la seguridad pública, gracias a la colaboración entre autoridades regulatorias y la industria<sup>10</sup>.

Esta investigación proporciona una visión clara de cómo la armonización farmacéutica en Europa y el desarrollo de la ICH han sido esenciales para facilitar la aprobación de medicamentos en múltiples regiones. La experiencia europea puede ofrecer una guía para la armonización de requisitos regulatorios<sup>10</sup>.

En el 2020, la investigación *Regulatory challenges with biosimilars: an update from 20 countries* fue realizada por Kang y *et.al.*<sup>18</sup> bajo la supervisión de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Su objetivo principal fue identificar los desafíos regulatorios que enfrentan 20 países en la evaluación y aprobación de biosimilares, y proponer soluciones que mejoren la implementación de las guías de la OMS sobre productos biotecnológicos.

El estudio utilizó una encuesta enviada a 20 países, en la cual se recopilaron datos sobre retos regulatorios, como la falta de productos de referencia, recursos limitados y problemas con la calidad de los biosimilares y la intercambiabilidad. Los resultados indicaron que, aunque muchos países han avanzado en la adopción de guías regulatorias, persisten dificultades significativas, particularmente en la aceptación de productos de referencia extranjeros y la práctica de la intercambiabilidad<sup>18</sup>.

Las encuestas realizadas apuntan a que la cooperación entre agencias regulatorias y el uso de evaluaciones conjuntas podrían facilitar estos procesos y mejorar la calidad y seguridad de

los biosimilares. De esta forma, se destaca la importancia de la cooperación entre agencias regulatorias para superar los desafíos en la aprobación de medicamentos biológicos y biosimilares<sup>18</sup>.

En 2021, se llevó a cabo un estudio titulado *ICH: Recent Reforms as a Driver of Global Regulatory Harmonization and Innovation in Medical Products*, por Lindström-Gommers y Mullin<sup>19</sup>, quienes representaban a la Comisión Europea y la FDA, respectivamente. En este estudio se buscaba describir las reformas recientes en la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) y cómo estas han impulsado la armonización regulatoria global y la innovación en productos médicos.

Como metodología, la investigación realizó una revisión detallada del proceso de reforma de la ICH, el cual incluyó la creación de una entidad legal formal y el rediseño de su estructura organizativa para permitir una mayor participación de las autoridades regulatorias y de la industria. A través del análisis de guías técnicas y el impacto de su implementación, el estudio subraya que la reforma ha permitido que la ICH funcione de manera más transparente y eficiente, fortaleciendo su papel como referente global en la armonización regulatoria<sup>19</sup>.

Esta investigación demuestra cómo las reformas de una organización global, como la ICH, han facilitado la armonización regulatoria en múltiples regiones al establecer requisitos científicos y técnicos. Este modelo puede ser útil para explorar formas en que los requisitos para el registro de medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica puedan alinearse con estándares internacionales, promoviendo una mayor coherencia regulatoria en la región<sup>19</sup>.

En ese mismo año, un estudio llamado *The Biosimilar Landscape: An Overview of Regulatory Approvals by the EMA and FDA* de Gherghescu *et.al.*<sup>12</sup> proporcionó una descripción general de las aprobaciones regulatorias de biosimilares por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). El estudio se centra en el estado de las aprobaciones hasta 2019 y analiza cómo estos productos han sido evaluados clínicamente antes de su aprobación.

La investigación utilizó la minería de datos de los repositorios de la EMA y la FDA para identificar todos los medicamentos biosimilares aprobados antes de diciembre de 2019. Esto

incluyó un análisis comparativo de informes de evaluación de productos europeos y estadounidenses, que funcionó como estudio de caso para los biosimilares de adalimumab. Se determinó que el mercado de biosimilares en la Unión Europea había crecido más rápido que en los Estados Unidos, principalmente debido a los desafíos que enfrentan los biosimilares en el mercado estadounidense, como los periodos de exclusividad y las patentes que protegen a los innovadores<sup>12</sup>.

Este estudio proporciona información importante sobre cómo las diferencias en los enfoques regulatorios entre la EMA y la FDA impactan la aprobación y la comercialización posterior. La experiencia de Europa con un mercado de biosimilares más ágil resalta la importancia de establecer estándares regulatorios más armonizados. Esto es fundamental para acelerar la aprobación de medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica y mejorar el acceso de los pacientes a estos tratamientos<sup>12</sup>.

También en 2021, Ndomondo-Sigonda *et.al.*<sup>20</sup> realizaron un estudio en Sudáfrica llamado *Harmonization of medical products regulation: a key factor for improving regulatory capacity in the East African Community*. Su principal objetivo fue evaluar cómo la armonización jurídica en la Comunidad de África Oriental (CAO) está afectando la capacidad de las agencias nacionales de regulación de medicamentos para registrar e inspeccionar productos médicos.

El estudio utilizó un método exploratorio con diferentes técnicas, como entrevistas semiestructuradas, encuestas y listas de control, para recopilar datos de las entidades reguladoras de medicamentos y la Secretaría de la CAO en seis países. La información comprende desde 2010/11 hasta 2015/16. El reporte señala que la unificación de normativas ha mejorado la habilidad de las autoridades reguladoras, especialmente en la implementación de sistemas de registro y prácticas de fabricación homogéneas a nivel regional, provocando reducciones significativas en los plazos de registro de medicamentos<sup>20</sup>.

La experiencia de la EAC puede ser utilizada como un ejemplo para la unificación de requerimientos en la región centroamericana, simplificando la aplicación de regulaciones compartidas y disminuyendo las trabas regulatorias. También ilustra cómo la coordinación de regulaciones puede incrementar la eficacia en la aprobación de fármacos, y cómo se ha abordado la estandarización de condiciones en distintas zonas<sup>20</sup>.

Además, el estudio *Regulatory reliance to approve new medicinal products in Latin American and Caribbean countries*, realizado por Carlos E. Durán *et.al.*<sup>21</sup> también en 2021, se centró en la región de América Latina y el Caribe. El propósito de la investigación fue detallar la situación actual de la dependencia regulatoria (*reliance*) para la aprobación de nuevos medicamentos en la región, analizando qué entidades reguladoras extranjeras son confiables para los países en la aceleración de sus procedimientos de aprobación.

La investigación se basó en examinar y evaluar normativas oficiales encontradas en los portales web de entidades reguladoras en naciones de América Latina y el Caribe, recolectando información de diciembre de 2019 a junio de 2020. Los datos revelaron que 13 de los 20 países examinados confían en la aprobación de fármacos por entidades como la FDA, EMA o Health Canada, indicando una mayor aceptación de la supervisión regulatoria como una práctica habitual en la zona<sup>21</sup>.

De esta forma, se resalta la forma en que varios países de América Latina se basan en autoridades de referencia para sus requisitos regulatorios, lo que podría fomentar la armonización si se homologan los requisitos por sus similitudes<sup>21</sup>.

Finalmente, también en 2021, el estudio titulado *Current Regulatory Requirements for Biosimilars in Six Member Countries of BRICS-TM: Challenges and Opportunities*, de Rahalkar *et.al.*<sup>22</sup> se enfoca en naciones como Brasil, Rusia, India, China, Sudáfrica, Turquía y México. Este estudio tiene como objetivo identificar, interpretar y comparar las opiniones de las agencias reguladoras de dichos países sobre los estándares de desarrollo y procedimientos de aprobación de comercialización de los biosimilares.

En cuanto a la metodología, se desarrolló y distribuyó a siete autoridades reguladoras un cuestionario semicuantitativo que cubre aspectos como la estructura organizacional, los criterios de desarrollo de biosimilares y el proceso de aprobación de comercialización. Se utilizaron estadísticas descriptivas para examinar la información numérica y análisis de contenido para el material cualitativo. Este resultado muestra que, a pesar de los avances en los requisitos regulatorios, existen diferencias significativas en la selección de productos biológicos de referencia y ensayos clínicos, y transparencia en lo que respecta a la intercambiabilidad y sustitución de biosimilares. Estas discrepancias plantean desafíos importantes para el desarrollo global de biosimilares en estos países<sup>22</sup>.

Por lo tanto, se destacan los retos normativos en países en desarrollo, resaltando la necesidad de unificar los requisitos regulatorios en el proceso de registro de fármacos biológicos y biosimilares. La diversidad en los estándares de desarrollo y aprobación en los países estudiados señala la importancia de buscar normas regulatorias más homogéneas para impulsar el crecimiento y la aprobación de biosimilares a escala regional<sup>22</sup>.

En 2022, Barbier *et.al.*<sup>23</sup> hicieron un estudio en Bélgica y Países Bajos llamado *Regulatory Information and Guidance on Biosimilars and Their Use Across Europe: A Call for Strengthened One Voice Messaging*. Este estudio pretende revisar la información y las directrices sobre biosimilares proporcionadas por la EMA y las agencias nacionales de medicamentos y explorar las perspectivas de las partes interesadas sobre el papel de los reguladores a la hora de permitir la aceptación y el uso de biosimilares.

Para alcanzar este objetivo, se empleó una estrategia de métodos mixtos, que involucró un análisis de la normativa vigente y las perspectivas de las entidades reguladoras del sector farmacéutico, junto con entrevistas cualitativas a diferentes actores europeos. La información y las recomendaciones sobre el uso de biosimilares difieren considerablemente de un país a otro, según investigaciones realizadas. Los autores indican que la ausencia de consenso científico en Europa crea incertidumbre y puede restringir la utilización adecuada de los biosimilares<sup>23</sup>.

De este modo, destaca la relevancia de tener pautas regulatorias precisas y consistentes respecto a los biosimilares. La diversidad en las posturas nacionales sobre la intercambiabilidad y la utilización de biosimilares presenta un obstáculo para la unificación de normativas regulatorias, algo que es esencial para la aprobación de biosimilares en América Latina<sup>23</sup>.

En India, en ese mismo año, Patel *et.al.*<sup>24</sup> proponen un estudio comparativo sobre la regulación de productos biológicos en Estados Unidos, Canadá, Australia, Europa y Singapur en la investigación *A Comparative Study of Biologic Regulation in US, Canada, Australia, Europe and Singapore*, para analizar las diferencias y similitudes en los requisitos regulatorios de aprobación.

El estudio emplea un análisis comparativo de las regulaciones de los países, enfocándose en aspectos como la aprobación, los ensayos clínicos, la duración de la autorización y los costos. Los autores observan que, a pesar de que los países suelen seguir las pautas del ICH-CTD, hay notables diferencias en cuanto a la estricta regulación, los plazos de aprobación y los gastos implicados. Estas fluctuaciones dificultan el desarrollo y la comercialización de productos biológicos a nivel mundial<sup>24</sup>.

Este estudio muestra cómo las disparidades en los procedimientos regulatorios entre áreas geográficas pueden impactar en la homogeneización del proceso de registro de fármacos biológicos y biosimilares. Esta comparación puede ser utilizada como una guía para examinar la posible convergencia de los requisitos regulatorios en Centroamérica con las normas globales, lo que podría favorecer la armonización en la región<sup>24</sup>.

En 2023, el estudio *Proposal of International Council for Harmonization (ICH) Guideline for the Approval of Biosimilars*, llevado a cabo por Niazi *et.al.*<sup>25</sup>, contó con la participación de investigadores de EE.UU., Arabia Saudita y Pakistán. Busca establecer una normativa global para la autorización de biosimilares promovida por el ICH, con el objetivo de disminuir gastos de investigación y facilitar el acceso a fármacos biológicos en todo el mundo.

Con este fin, se realizó un análisis comparativo de las normativas actuales de la FDA, EMA, MHRA y la OMS, estudiando las modificaciones históricas y los factores fundamentales para garantizar la seguridad y efectividad de los biosimilares. Se recomienda eliminar pruebas que no son necesarias y utilizar nuevas tecnologías analíticas en los resultados, lo que podría aumentar la aprobación de biosimilares de manera más económica y segura. Se resalta que la aplicación de directrices científicas respaldadas por evidencia podría hacer más sencillos los trámites regulatorios<sup>25</sup>.

También proporciona una visión clara de cómo la unificación de directrices regulatorias a nivel mundial podría facilitar la aprobación de medicamentos. La propuesta de eliminar redundancias en las investigaciones y usar tecnología más efectiva podría ser fundamental para simplificar la armonización de requisitos, mejorando la eficiencia del proceso sin poner en riesgo la seguridad<sup>25</sup>.

Por su parte, también en 2023, la investigación titulada *Comparison of the Latin America Regulation Landscape and International Reference Health Authorities to Hasten Drug Registration and Clinical Research Applications*, fue realizada por Argotti *et.al.*<sup>13</sup> en México. En esta, se busca identificar las disparidades en regulación en América Latina, comparándolas con entidades reguladoras internacionales como la FDA y la EMA, para agilizar el proceso de aprobación de medicamentos y estudios clínicos en la región.

En el estudio se empleó un enfoque comparativo, analizando las regulaciones de agencias internacionales y latinoamericanas. Se examinaron elementos importantes como la aprobación de estudios de investigación médica, los procesos de inscripción y la incorporación de directrices globales como las del ICH. Se destaca la necesidad de modernizar las regulaciones en América Latina para garantizar que estén en línea con los estándares internacionales y permitir que los pacientes accedan de manera rápida y segura a nuevos medicamentos<sup>13</sup>.

Este estudio resalta las diferencias regulatorias en América Latina en contraste con agencias internacionales, lo que ayuda a entender los pasos necesarios para armonizar requisitos en el registro de medicamentos biológicos y biosimilares en la región<sup>13</sup>.

En el 2024, el Parlamento Europeo estableció su postura en la primera lectura sobre dos propuestas de la Comisión Europea para revisar la legislación farmacéutica de la Unión Europea, por lo que Amand-Eeckhout<sup>26</sup> realiza una revisión titulada *Revision of EU Pharmaceutical Legislation*. Su objetivo es examinar las propuestas de la normativa farmacéutica de la Unión Europea, con el fin de mejorar la disponibilidad, accesibilidad y asequibilidad de los medicamentos en la región, a la vez que se promueve la innovación y se fortalece la industria farmacéutica europea.

En este caso, se emplea una metodología centrada en examinar la legislación y analizar las políticas públicas, tomando en cuenta las opiniones y contribuciones de diversos actores como agencias regulatorias, industria y asociaciones de pacientes. Mediante esta evaluación, se resaltan las nuevas medidas propuestas, como la simplificación de los procesos de autorización de medicamentos, la mejora de la transparencia en el desarrollo y la reducción de los plazos para la aprobación de genéricos y biosimilares. Estas reformas están diseñadas

para equilibrar el acceso a medicamentos con la promoción de la competitividad en la industria farmacéutica de la UE<sup>26</sup>.

La revisión de las normativas de la Unión Europea propone simplificar los procesos de autorización, lo que podría servir como modelo para aplicar estrategias de armonización en Centroamérica, con el fin de incrementar la eficacia y protección en la aprobación de medicamentos en la región<sup>26</sup>.

Por su parte, el *ICH Reflection Paper on Pursuing Opportunities for Harmonisation in Using Real-World Data to Generate Real-World Evidence, with a Focus on Effectiveness of Medicines* fue publicado en 2024 por el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos<sup>4</sup> tiene como objetivo principal analizar las posibilidades para armonizar el uso de datos del mundo real (RWD, sus siglas en inglés) y generar evidencia del mundo real (RWE, sus siglas en inglés) para apoyar las decisiones regulatorias sobre la efectividad de los medicamentos.

El documento propone un enfoque estratégico que defiende una convergencia en la terminología de RWD y RWE, así como en los formatos de protocolos y reportes de estudios enviados a las agencias reguladoras. Se encontraron obstáculos importantes, como la diversidad en las fuentes de datos y la carencia de definiciones estandarizadas. Mediante una consulta pública y colaboración internacional, se busca normalizar la utilización de RWE en la toma de decisiones regulatorias para asegurar una evaluación más eficiente y confiable de los medicamentos a lo largo de su ciclo de vida<sup>4</sup>.

Este estudio destaca la forma en que la armonización del uso de datos del mundo real puede aumentar la evaluación de la eficacia de los medicamentos. Además, el empleo de RWE puede ser un factor importante en la revisión de fármacos biológicos y biosimilares, impulsando una mayor uniformidad en la regulación y favoreciendo la toma de decisiones en diversos ámbitos legales<sup>4</sup>.

En lo que respecta al sudeste asiático, en 2024, la investigación titulada *Drug regulatory harmonization in the Association of Southeast Asian Nations: Is it time for an ASEAN medicines agency?*, realizada por Feng *et.al.*<sup>11</sup>, proponía revisar las iniciativas de

armonización regulatoria de la ASEAN y evaluar los beneficios potenciales de crear una Agencia de Medicamentos ASEAN que facilite la convergencia regulatoria regional.

La investigación utilizó una revisión de políticas y un análisis comparativo de las iniciativas regulatorias en los países de la ASEAN. También revisó los avances en la armonización de regulaciones y mencionó los desafíos principales, como las disparidades en capacidades y procedimientos regulatorios entre los Estados miembros. Los datos revelan que establecer una Agencia de Medicamentos ASEAN podría agilizar la armonización y facilitar un acceso equitativo a medicamentos de calidad en toda la región<sup>11</sup>.

Esta investigación ofrece una visión provechosa desde una zona distante y evidencia cómo una estrategia centralizada a nivel regional puede vencer los desafíos normativos. Los progresos en la homogeneización normativa en la ASEAN podrían servir como referencia para evaluar la efectividad de implementar una estrategia similar en Centroamérica<sup>11</sup>.

Por otro lado, en Portugal, en 2024, se desarrolló una investigación titulada *A Regulatory Perspective on Biosimilar Medicines*, por Agostinho *et.al.*<sup>27</sup>, la cual tiene como objetivo analizar los marcos regulatorios de los medicamentos biosimilares, comparándolos con las normativas de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). El propósito es entender los criterios específicos que determinan la aprobación de biosimilares en estas agencias.

La investigación se basó en una revisión documental exhaustiva de las normativas de la EMA y la FDA y en el examen de casos concretos de biosimilares ya aprobados. Se compararon los requisitos regulatorios en cuanto a calidad, seguridad, eficacia e inmunogenicidad. Se enfatiza que la clave para el éxito de los medicamentos biosimilares radica en la aplicación de normativas más estrictas y globales, junto con la concienciación y aceptación de los profesionales de la salud, lo cual facilitaría un acceso más extenso y precoz a dichos tratamientos<sup>27</sup>.

Este estudio ofrece una visión detallada de los marcos regulatorios en Europa y Estados Unidos, los cuales son importantes en términos regulatorios. Asimismo, sirve como fundamento para comprender la implementación de estos principios en la unificación de leyes en Centroamérica, lo que ayuda a establecer un marco regulatorio común<sup>27</sup>.

### 1.5.3 Antecedentes nacionales

En cuanto a investigaciones en Costa Rica, el estudio titulado *Registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos en América Latina*, llevado a cabo por Ramírez-Telles *et.al.*<sup>1</sup> en 2021, busca comparar y analizar las diferencias en las regulaciones de registro sanitario de fármacos biológicos y biotecnológicos en nueve naciones latinoamericanas. Se enfoca en identificar las diferencias en los requisitos regulatorios y su impacto en la comercialización de estos productos.

El estudio utiliza una metodología comparativa para analizar las leyes actuales hasta julio de 2020 en naciones de Centroamérica, el Caribe, Brasil y Chile. Una de las principales diferencias, destacada en las conclusiones, es la falta de armonización de las normativas, lo que dificulta la homologación del registro de medicamentos biológicos y biosimilares entre los países estudiados<sup>1</sup>.

Esta investigación resalta las disparidades regulatorias en el proceso de registro de medicamentos biológicos y biosimilares en América Latina. Destaca la necesidad de armonizar los requisitos entre países, lo cual es esencial para simplificar el registro y la comercialización de estos productos en la región<sup>1</sup>.

Por su parte, en 2022, la investigación *Comparación de requisitos específicos para el registro sanitario de medicamentos biológicos en Centroamérica y República Dominicana*, realizada por González *et.al.*<sup>9</sup>, tiene como propósito comparar los requisitos regulatorios para el registro de medicamentos biológicos, incluyendo productos de ADN recombinante, vacunas y hemoderivados, en países de Centroamérica y República Dominicana.

El análisis se basó en una comparación de la normativa en los países de interés durante el periodo de investigación. Se recopiló la normativa de las autoridades sanitarias locales y se contrastaron los requisitos particulares para cada tipo de medicamento biológico. Se puede concluir que la falta de armonización en los requisitos reguladores entre naciones complica conseguir un registro sanitario, por lo tanto, se necesita una iniciativa urgente de armonización para facilitar este procedimiento<sup>9</sup>.

Este análisis sienta las bases al examinar los requerimientos para el registro de medicamentos biológicos en la región. A pesar de basarse en normativas anteriores de países como Costa

Rica y Guatemala, proporciona una comparación detallada de los requisitos regulatorios, facilitando la identificación de modificaciones con las nuevas leyes<sup>9</sup>.

Por otro lado, una investigación realizada en 2023 en la Universidad de Costa Rica titulada *Desarrollo de un proceso optimizado de planificación estratégica para el manejo de las renovaciones de registros sanitarios de medicamentos químicos y biotecnológicos en los países de Centroamérica y Caribe*, realizada por Roldán, tiene como objetivo principal la optimización de los procesos de planificación estratégica para la renovación de registros sanitarios de medicamentos, asegurando una gestión más eficiente en la región de Centroamérica y el Caribe para una empresa determinada<sup>28</sup>.

La investigación empleó la metodología *Lean Project Management*, la cual se centra en identificar y eliminar actividades innecesarias para mejorar la eficiencia de los procesos regulatorios. Se creó una base de datos que recolecta los requisitos de renovación para diferentes países y se mapearon los procesos existentes. El estudio concluye que la aplicación de la metodología permitió optimizar los tiempos de renovación y minimizar los errores, mejorando significativamente el flujo de trabajo y la gestión de trámites regulatorios en los países de la región<sup>28</sup>.

Este estudio propone un modelo optimizado para gestionar la renovación de registros sanitarios en una región con diversas normativas. Esto es crucial para la armonización de los requisitos regulatorios en el registro de medicamentos biológicos y biosimilares<sup>28</sup>.

## **CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO**

## 2.1. Asuntos Regulatorios en la industria farmacéutica

### 2.1.1. Visión general del panorama regulatorio global

El marco regulatorio en la industria farmacéutica se ha desarrollado como un conjunto de normativas, directrices y procedimientos diseñados para garantizar que los medicamentos sean seguros, eficaces y de alta calidad antes de su comercialización. Su evolución ha sido una respuesta a la necesidad de proteger la salud pública frente a los diversos desafíos que ha enfrentado la humanidad a lo largo de los años, estableciendo criterios claros para la evaluación, aprobación y vigilancia de los productos farmacéuticos<sup>29</sup>.

En Estados Unidos, uno de los momentos claves de la historia fue lo que aconteció con el Elixir de Sulfonamida en 1937, lo cual llevó a la aprobación de la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos en 1938. Este hecho llevó a que se fortalecieran las regulaciones al exigir que los medicamentos fueran revisados y aprobados por una autoridad antes de su comercialización, en este caso, la *Food and Drug Administration* (FDA). De manera similar, surgió la Ley de Control de Biológicos de 1902, la cual fue aprobada tras un evento con vacunas contaminadas<sup>29</sup>. Este tipo de acontecimientos marcaron el inicio de una regulación más estricta para los productos biológicos, lo que ha conducido a regulaciones como las que se manejan en la actualidad.

Por su parte, en Europa, el desarrollo regulatorio también estuvo ligado a diversos acontecimientos. El caso más conocido es el de la Talidomida en la década de 1960, el cual llevó a adoptar nuevas normativas en Europa, como la Directiva 65/65/EEC, que estableció la necesidad de obtener autorizaciones de comercialización para todos los medicamentos en la región<sup>29</sup>. La estrategia proactiva de control de medicamentos llevó al establecimiento de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la cual unifica la aprobación y concesión de licencias de medicamentos en toda Europa, facilitando tener un mercado farmacéutico compartido<sup>29</sup>.

En ciertos contextos donde el marco regulatorio se ha desarrollado gradualmente, ha planteado dificultades para supervisar la calidad y seguridad de los productos farmacéuticos. En la India, la industria farmacéutica comenzó a crecer en la década de 1970 después de la aprobación de la Ley de Patentes, la cual fomentó el desarrollo de la industria local mediante la producción de principios activos (API) y el desarrollo de procesos de fabricación propios<sup>30</sup>.

Los sistemas regulatorios modernos se han adaptado para reflejar la creciente complejidad de los productos farmacéuticos, lo que incluye medicamentos de síntesis química, biológicos y biosimilares. Cada región ha desarrollado regulaciones específicas para garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos<sup>30</sup>. Las entidades reguladoras no solo protegen la salud del público, sino que también promueven la innovación y la investigación en la industria farmacéutica, garantizando la llegada de nuevos tratamientos a los pacientes de forma oportuna<sup>31</sup>.

### 2.1.2. Principales organismos regulatorios

Una autoridad reguladora estricta (ARE) se define como una autoridad reguladora con los recursos y la experiencia necesarios para llevar a cabo adecuadamente las funciones reguladoras, como evaluar los datos sobre la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos y realizar las inspecciones reguladoras necesarias, incluidos los centros de ensayos clínicos y los centros de fabricación de principios activos y formas farmacéuticas acabadas<sup>32</sup>.

Algunas de las principales ARE a nivel mundial son la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en la Unión Europea, la *Therapeutic Goods Administration* (TGA) de Australia, y la *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) de Japón<sup>29,33</sup>. Estas agencias no solo evalúan los medicamentos nuevos y los dispositivos médicos, sino que se encargan de supervisar su fabricación, distribución y comercialización con el fin de garantizar que los medicamentos mantengan los estándares de calidad<sup>30</sup>.

La FDA es una de las agencias más importantes del mundo en términos de supervisión de medicamentos. Se encarga de la evaluación científica de la seguridad y eficacia de los medicamentos, dispositivos médicos y productos biológicos. Además, de la regulación de alimentos y cosméticos<sup>30</sup>. Emplea dos tipos principales de solicitudes de comercialización: la *New Drug Application* (NDA) para medicamentos de síntesis química y la *Biological License Application* (BLA) para productos biológicos; las cuales le permiten asegurar la seguridad, pureza y eficacia del producto mediante los diferentes requerimientos que solicita en cada formulario<sup>34</sup>.

La EMA, por su parte, es la agencia centralizada que gestiona la autorización de medicamentos en toda la Unión Europea, garantizando que los productos farmacéuticos aprobados puedan ser comercializados en todos los Estados miembros mediante un único proceso<sup>30</sup>. Utiliza un procedimiento centralizado, que es obligatorio para medicamentos innovadores, así como productos biotecnológicos y terapias avanzadas<sup>34</sup>.

La regulación de medicamentos no es homogénea en todo el mundo, y cada agencia regula sus mercados locales de acuerdo con las normativas nacionales y los riesgos específicos. Sin embargo, todas estas agencias comparten el objetivo común de proteger la salud pública, y colaboran frecuentemente con organismos internacionales como la OMS para fortalecer las normativas y asegurar el acceso a medicamentos seguros y efectivos<sup>35</sup>.

## 2.2. Concepto de medicamentos biológicos y biosimilares

### 2.2.1. Definición de medicamento biológico

Un medicamento biológico es un producto farmacéutico cuyo principio activo está compuesto por sustancias biológicas derivadas de organismos vivos, tales como células animales, humanas, vegetales o microorganismos como bacterias y levaduras. Según la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), los productos biológicos incluyen una amplia gama de productos como vacunas, sangre y componentes sanguíneos, alérgenos, células somáticas, terapia génica, tejidos y proteínas terapéuticas recombinantes. Estos medicamentos pueden incluir una amplia variedad de componentes como proteínas, azúcares, ácidos nucleicos o una combinación compleja de estos. Los productos biológicos pueden ser incluso entidades vivas, como células y tejidos<sup>36</sup>.

Los medicamentos biológicos tienen un efecto importante en el manejo de enfermedades complicadas, ya que ofrecen alternativas terapéuticas que frecuentemente no se encuentran en los medicamentos de síntesis química. Esto se debe a que tienen la capacidad de dirigirse a mecanismos específicos en el cuerpo, como células inmunes, proteínas específicas o genes defectuosos. El uso de este tipo de medicamentos ha impulsado progresos en campos como la oncología, enfermedades raras y enfermedades inflamatorias crónicas, lo cual permite mejorar considerablemente la calidad de vida de los pacientes<sup>24</sup>.

### 2.2.2. Diferencia con los medicamentos de síntesis química

Los medicamentos biológicos, a diferencia de los de síntesis química, son mucho más complejos estructuralmente. De forma que su proceso de fabricación es más complicado. A menudo se producen mediante métodos biotecnológicos y otras tecnologías avanzadas, utilizando sistemas celulares sofisticados y tecnología de ADN recombinante, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), tecnología de hibridoma y dispositivos de laboratorio en chip<sup>36</sup>. Estas tecnologías son una de las razones por las cuales los biológicos tienen un precio más alto en comparación con los medicamentos de síntesis química. Los biológicos suelen ser costosos para los sistemas de salud a nivel mundial, lo que puede dificultar el acceso para muchos pacientes<sup>36</sup>.

Además, los medicamentos biológicos son extremadamente sensibles a las condiciones de fabricación, lo que los hace más difíciles de caracterizar y producir en comparación con los medicamentos químicos. Se producen a partir de organismos vivos, que son naturalmente variables, y la sustancia activa en el producto final puede tener un grado inherente de variabilidad menor (microheterogeneidad). Un pequeño cambio en el proceso de fabricación puede generar diferencias en la estructura, estabilidad u otros aspectos de calidad del producto final. Todos estos factores pueden afectar la tolerabilidad o la eficacia, y aumentar el riesgo de respuestas inmunológicas, como la aparición de anticuerpos contra el fármaco o reacciones alérgicas<sup>36</sup>.

Por lo tanto, esta variabilidad menor debe mantenerse dentro de un rango aceptable para garantizar la consistencia en la calidad, seguridad y eficacia. Esto se logra ajustando el proceso de fabricación para garantizar que la sustancia activa cumpla con las especificaciones deseadas. Este grado de variabilidad menor puede estar presente dentro de los lotes o entre ellos en un mismo medicamento biológico. Debido a que “el proceso es el producto”, el enfoque regulatorio es diferente para los biosimilares en comparación con los genéricos, ya que los biosimilares deben cumplir con requisitos regulatorios más exigentes que los genéricos<sup>36</sup>.

Otra diferencia fundamental es que los biológicos suelen ser más específicos en su acción debido a su capacidad para interactuar con blancos moleculares complejos, como proteínas o receptores celulares. En contraste, los medicamentos de síntesis química a menudo tienen

mecanismos de acción más generales y menos específicos. Esta especificidad hace que los biológicos sean adecuados para tratar enfermedades complejas, pero también los hace más susceptibles a reacciones inmunológicas adversas debido a su complejidad estructural<sup>24</sup>.

### 2.2.3. Definición de medicamento biosimilar y su comparación con medicamentos biológicos

Un medicamento biosimilar es un fármaco estructural y funcionalmente comparable a un medicamento biológico ya aprobado, conocido como producto de referencia. Es una copia casi idéntica de un producto original fabricado por una empresa diferente que puede fabricarse una vez que expira la patente del producto original<sup>24</sup>. Según las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las normativas de diversas agencias regulatorias, un biosimilar debe demostrar que no presenta diferencias clínicamente significativas en cuanto a seguridad, calidad y eficacia en comparación con su biológico de referencia<sup>36</sup>.

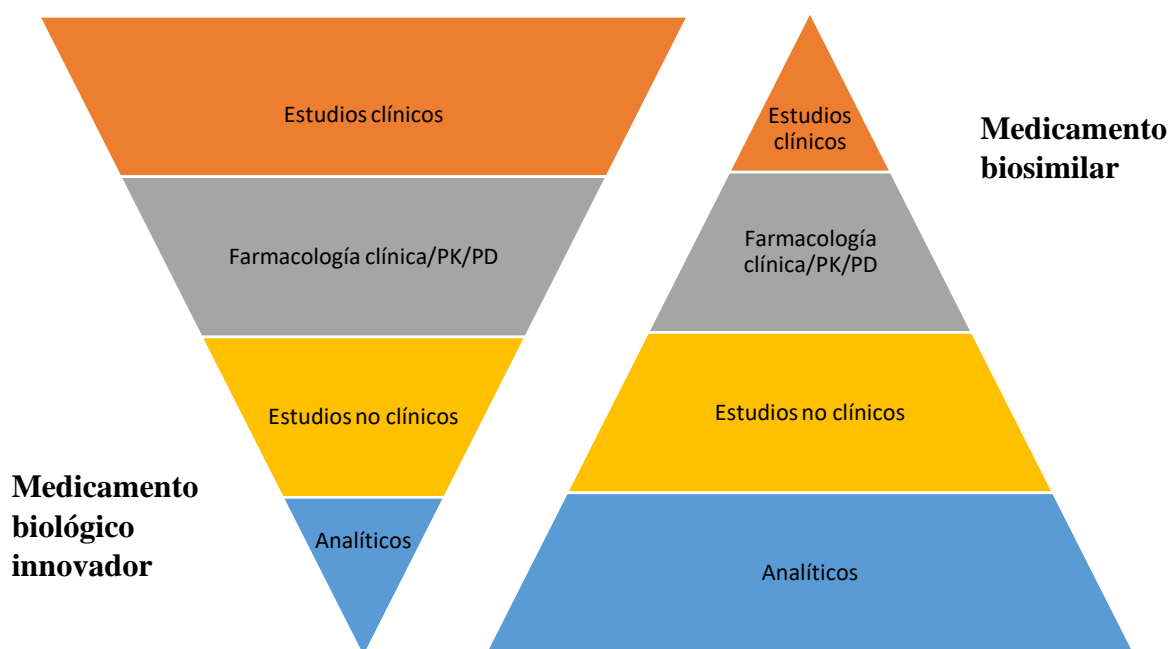
A diferencia de los medicamentos genéricos, que son copias exactas de los productos de síntesis química, los biosimilares no pueden ser réplicas idénticas de los biológicos de referencia debido a la naturaleza compleja de estos últimos y a los procesos involucrados en su fabricación. Sin embargo, los estudios clínicos y de comparabilidad que se realizan para los biosimilares están diseñados para garantizar que cualquier variación entre el biosimilar y el biológico de referencia no afecte su funcionamiento clínico<sup>36</sup>.

El desarrollo de biosimilares ocurre una vez que expira la patente del biológico innovador, lo que permite que otras empresas farmacéuticas desarrollen versiones similares del producto, promoviendo así la competencia en el mercado. Esto resulta en una reducción de costos para los sistemas de salud y un mayor acceso a tratamientos que, de otra manera, podrían ser demasiado costosos. No obstante, la aprobación de un biosimilar requiere estudios extensivos para garantizar que cumpla con los estándares regulatorios establecidos por organismos como la FDA, EMA y la OMS<sup>24</sup>.

La vía de desarrollo de un producto biológico innovador requiere amplias evaluaciones clínicas, con el objetivo último de establecer la superioridad (frente a placebo o agentes de comparación) en términos de eficacia y un perfil de seguridad adecuado. En cambio, la vía de desarrollo de un biosimilar consiste en demostrar la similitud con el producto de referencia

en cuanto a calidad, seguridad y eficacia mediante un enfoque gradual que incluye estudios analíticos, no clínicos y clínicos, en lugar de establecer de nuevo la seguridad y la eficacia (Figura 1).

**Figura 1.** Biológicos y biosimilares: un enfoque alternativo al desarrollo



Fuente: Elaboración propia con base en la referencia <sup>17</sup>

## 2.3. Aspectos regulatorios de medicamentos biológicos y biosimilares

### 2.3.1. Marco regulatorio en FDA, EMA y OMS.

Los marcos reguladores establecidos por la FDA en Estados Unidos, la EMA en la Unión Europea y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han desempeñado un papel fundamental para poder garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos biológicos y biosimilares. Aunque cada uno de estos organismos reguladores sigue protocolos específicos, todos ellos se adhieren a principios compartidos a la hora de evaluar los biosimilares, fomentando un nivel de armonización internacional en la normativa<sup>2</sup>.

### 2.3.1.1. FDA (Food and Drug Administration)

En Estados Unidos, los medicamentos biológicos están regulados por la FDA a través de la *Biologics License Application* (BLA), que establece los criterios necesarios para que los productos biológicos sean aprobados y comercializados. La BLA requiere que los solicitantes demuestren que el producto biológico es “seguro, puro y legítimo” antes de que pueda ser introducido en el mercado. Este proceso está regulado por las normas establecidas en el Código de Regulaciones Federales (21 CFR 600-680), que especifican los requisitos de seguridad, eficacia y calidad que deben cumplir los medicamentos biológicos. Tras la aprobación de un nuevo medicamento experimental, se presenta una BLA. Los productos biológicos innovadores reciben 12 años de protección de datos. Para presentar una solicitud de BLA es necesario completar el formulario 356h. En este se describen las especificaciones generales de una BLA<sup>24</sup>.

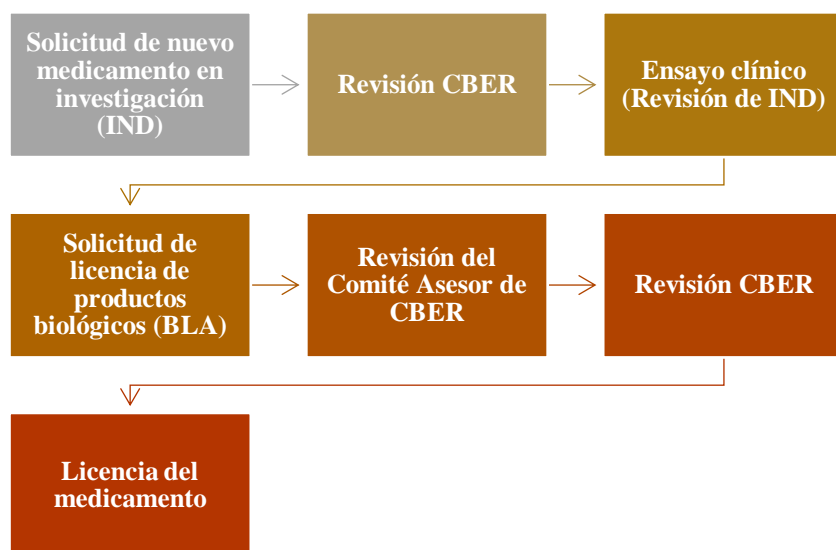
El Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER) es el departamento dentro de la FDA responsable de la regulación de productos biológicos para consumo humano, conforme a disposiciones como la Ley de Servicios de Salud Pública y la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos. Antes de la aprobación, la BLA debe incluir estudios clínicos y no clínicos que demuestren la seguridad y eficacia del biológico, así como una evaluación de su calidad y actividad biológica<sup>24</sup>. Estos estudios son revisados por el CBER.

El enfoque de la FDA en la inmunogenicidad de los medicamentos biológicos es una característica única de su marco regulatorio, que demanda estudios detallados para medir la respuesta inmune en los pacientes. También, una vez aprobados, los productos biológicos son sometidos a un seguimiento posterior a la comercialización para detectar cualquier efecto negativo que pueda ocurrir con la prolongada utilización del fármaco<sup>2,24</sup>.

En el caso de los biosimilares, la FDA requiere que se realice una evaluación exhaustiva de estudios clínicos y no clínicos que demuestren la biosimilitud del producto con el biológico de referencia. Además, exige que pasen por estudios que evalúen la estructura molecular, la actividad biológica y la inmunogenicidad, además de ensayos clínicos que confirmen la seguridad y eficacia en pacientes<sup>2</sup>.

Este enfoque tan riguroso se debe a que se busca demostrar la intercambiabilidad de los biosimilares; es decir, que el medicamento biológico puede ser sustituido sin la intervención de un profesional médico y sin riesgos adicionales de seguridad y eficacia; lo cual facilita el acceso a tratamiento más económicos para los pacientes<sup>8</sup>.

**Figura 2.** Proceso de autorización de comercialización de productos biológicos en FDA



Fuente: Elaboración propia basado en referencia<sup>24</sup>

### 2.3.1.2. EMA (Agencia Europea de Medicamentos)

Por su parte, los productos biológicos y biosimilares en Europa se registran mediante el Procedimiento Centralizado, que da lugar a una licencia de la UE válida en todos los Estados miembros. Este procedimiento permite que una única solicitud de autorización de comercialización sea revisada por la EMA y, si se aprueba, el medicamento puede ser comercializado en toda la UE<sup>12,24</sup>.

El análisis de los medicamentos biológicos implica una revisión exhaustiva de su calidad, seguridad y eficacia. Estos productos, que se derivan de fuentes biológicas como células vivas o tejidos, presentan una fabricación más compleja en comparación con los medicamentos de síntesis química debido a su estructura más avanzada. Como consecuencia, la evaluación regulatoria es más rigurosa, ya que incluso pequeñas desviaciones en el proceso pueden afectar de manera significativa la seguridad y eficacia del producto final. Por esto, la EMA requiere una evaluación detallada de todos los aspectos relacionados con los

biológicos, abarcando desde la investigación preclínica y clínica hasta la producción y aseguramiento de la calidad<sup>24,36</sup>.

Los comités científicos de la EMA, como el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) y el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), se encargan de examinar la solicitud presentada por las compañías farmacéuticas. Estos comités, junto con expertos de la UE en medicamentos biológicos y biosimilares, revisan los estudios clínicos, no clínicos y de calidad antes de emitir una opinión científica, la cual les autoriza la comercialización en toda la UE. El proceso puede durar hasta 210 días, sin incluir las pausas que ocurren durante el proceso cuando se solicitan más datos<sup>24</sup>.

En el caso de los medicamentos biosimilares, estos deben demostrar su similitud con los biológicos de referencia mediante estudios exhaustivos que evalúen la estructura molecular, la actividad biológica, y su perfil de seguridad y eficacia. La EMA pone un énfasis particular en la comparabilidad de los biosimilares, lo que significa que las diferencias entre el biosimilar y el biológico original no deben tener un impacto clínico significativo<sup>36</sup>; sin embargo, estos no pueden ser intercambiados sin la autorización y valoración previa de un profesional en salud<sup>8</sup>.

Al igual que en la FDA, la EMA también solicita estudios de inmunogenicidad tanto para biológicos como biosimilares, dado el potencial de estos medicamentos de generar respuestas inmunes en los pacientes. Por lo tanto, los laboratorios fabricantes debe presentar estos estudios antes de que se conceda la autorización de comercialización<sup>36</sup>.

Asimismo, los productos biológicos y biosimilares aprobados por la EMA son sometidos a una vigilancia post comercialización para asegurar su seguridad y eficacia de manera constante. Esta vigilancia también abarca la recopilación de información acerca de efectos secundarios y la potencial presencia de inmunogenicidad inesperada, lo que posibilita que la EMA implemente acciones en caso de detectar peligros importantes en esta fase<sup>23</sup>.

#### 2.3.1.3. OMS (Organización Mundial de la Salud)

La OMS ha sido fundamental en la creación de directrices globales para regular los productos bioterapéuticos y biosimilares. En el 2009, publicaron una serie de directrices que buscan la

armonización global de la regulación de biológicos y biosimilares y proporcionan información estricta tanto para las agencias reguladoras como para la industria farmacéutica<sup>2</sup>.

Las directrices de la OMS se basan en principios clave para garantizar que los medicamentos biosimilares se evalúen bajo los mismos estándares rigurosos que los productos innovadores. De esta forma, plantean la necesidad de realizar estudios comparativos con los bioterapéuticos de referencia, aunque algunos estudios pueden ser abreviados si se demuestra una alta comparabilidad<sup>2</sup>.

Igualmente, establece en sus directrices la norma de extrapolación de indicaciones, lo cual brinda la posibilidad de que un biosimilar autorizado para una indicación específica pueda ser usado para otras indicaciones del fármaco original sin requerir investigaciones adicionales. Esto hace que la aprobación sea más fácil y permite a más personas acceder a tratamientos bioterapéuticos a precios más bajos debido a la falta de recursos regulatorios. Estas directrices ofrecen un marco normalizado que puede aplicarse de forma coherente en todo el mundo, lo que beneficia tanto a los países con marcos normativos sólidos como a los que tienen capacidades más limitadas<sup>2</sup>.

Además, la OMS subraya la importancia de aprovechar la experiencia adquirida con los productos biológicos originales para evaluar la comparabilidad de los biosimilares, utilizando el conocimiento obtenido durante los cambios en los procesos de fabricación. Las directrices también aclaran la diferencia entre un biosimilar y una nueva entidad bioterapéutica: si un producto no demuestra comparabilidad en aspectos críticos como la actividad biológica, debe ser tratado como una nueva entidad, lo que requiere una evaluación más extensa<sup>2</sup>.

### 2.3.2. Aspectos técnicos y científicos de los medicamentos biológicos y biosimilares.

Los aspectos técnicos y científicos de los medicamentos biológicos y biosimilares incluyen la caracterización de la sustancia activa y del producto terminado, los estudios clínicos y preclínicos, la evaluación de la inmunogenicidad y su comparabilidad, en el caso de los biosimilares. Dado que los biológicos son productos complejos derivados de organismos vivos, su evaluación es más exigente que la de los medicamentos sintéticos.

### 2.3.2.1. Caracterización de la sustancia activa

En el caso del principio activo, se detalla toda la información necesaria para describir, fabricar, caracterizar y controlar dicha sustancia. Inicialmente, se habla de una sección de información general, donde se brinda una descripción detallada del principio activo, incluyendo su origen (si es derivado de células, tejidos o una molécula biotecnológica) y su estructura (proteínas, genes, etc.). También se puede incluir información sobre el nombre químico o biológico, su clasificación y la fórmula estructural si aplica. Además, se describe la función terapéutica del principio activo y su rol en el tratamiento clínico<sup>37</sup>.

Igualmente, se debe hacer referencia al proceso de fabricación del principio activo, desde el origen de las materias primas hasta el producto final. Se deben incluir los métodos y controles aplicados en cada etapa del proceso para garantizar la calidad y consistencia del producto. También se especifican los detalles del sitio de fabricación y las condiciones ambientales necesarias para su producción. Para los productos biológicos, esto puede incluir información sobre las líneas celulares utilizadas, los cultivos celulares y los métodos de purificación del principio activo<sup>37</sup>.

En cuanto a la caracterización como tal del principio activo, se realiza un análisis de su estructura molecular y actividad biológica. Esto incluye la secuenciación de proteínas o ácidos nucleicos, la evaluación de las modificaciones postraduccionales (como la glicosilación en proteínas) y los estudios para determinar la actividad funcional del principio activo. También se incluyen los ensayos fisicoquímicos y biológicos utilizados para demostrar que el principio activo tiene la composición adecuada y es eficaz para su función terapéutica<sup>37</sup>.

Por su parte, también se debe realizar un análisis del control de calidad del principio activo, donde se incluyen ensayos de pureza, detección de impurezas (como residuos de fabricación o contaminantes microbianos) y los métodos para garantizar que el principio activo cumple con los estándares regulatorios. También se incluyen los procedimientos para validar y verificar la calidad del principio activo durante su fabricación y almacenamiento<sup>37</sup>.

Para realizar los estudios de calidad y caracterización del principio activo, se debe contar con los estándares de referencia que garantizan la consistencia de los resultados que se exponen

en las otras secciones; de esta forma, se pueden incluir estándares internacionales o materiales específicos desarrollados por el fabricante que son utilizados para validar los resultados de las pruebas analíticas y bioquímicas<sup>37</sup>.

Como parte del control de calidad que se debe garantizar del principio activo, se debe detallar el sistema de envase y cierre que se utiliza para garantizar que el principio activo está protegido de factores externos que puedan afectar su calidad, estabilidad y eficacia. Se incluyen detalles sobre los materiales del envase, los mecanismos de sellado y cualquier prueba realizada para garantizar la integridad del envase durante el transporte y almacenamiento<sup>37</sup>.

Asimismo, se debe asegurar la estabilidad del principio activo a lo largo del tiempo bajo diferentes condiciones de almacenamiento (por ejemplo, temperatura, humedad, exposición a la luz). Los estudios de estabilidad evalúan si el principio activo mantiene su potencia, pureza y eficacia durante su vida útil prevista. También se describen los planes de monitoreo continuo para evaluar la estabilidad en tiempo real y bajo condiciones aceleradas, y se establecen las condiciones de almacenamiento recomendadas<sup>37</sup>.

#### 2.3.2.2. Caracterización del producto terminado

Con respecto al producto terminado, se debe dar una descripción detallada de la forma farmacéutica y su composición. Se deben mencionar todos los componentes, tanto el principio activo como los excipientes, especificando las cantidades de cada uno y su función en la formulación. También se proporciona una descripción del mecanismo de acción del medicamento, cómo se espera que actúe en el cuerpo y su finalidad terapéutica<sup>37</sup>.

Igualmente, se debe mencionar cómo se ha desarrollado la formulación del medicamento, de forma que se demuestre su calidad, seguridad y eficacia. Se incluye estudios que justifican la selección de los excipientes, la forma de dosificación y los métodos de administración del medicamento. Además, se describe cómo se optimizó la estabilidad del medicamento y se asegura que mantiene su integridad bajo condiciones normales de almacenamiento. También se deben incluir estudios que evalúan la compatibilidad entre los diferentes componentes de la formulación<sup>37</sup>.

En cuanto al proceso de fabricación, se debe mencionar una descripción de las etapas de producción, desde la obtención del principio activo hasta la formulación y el envasado final del medicamento. Se deben especificar las instalaciones donde se lleva a cabo la producción, los métodos de control para garantizar la calidad durante el proceso, y las condiciones ambientales necesarias para la fabricación. También se detallan los métodos de purificación y controles de calidad aplicados durante la producción<sup>37</sup>.

Se debe realizar, también, el control de calidad de los excipientes. De forma que se incluyen pruebas para asegurar que estos cumplen con los estándares regulatorios en términos de pureza, identidad y funcionalidad. Además, se evalúa cualquier riesgo potencial que puedan presentar, como la posibilidad de reacciones adversas o interacciones con el principio activo<sup>37</sup>.

En cuanto al control de calidad del producto terminado, se incluyen pruebas para verificar la potencia, pureza, uniformidad de la dosis y estabilidad del medicamento antes de su administración en ensayos clínicos. Se describe el proceso de liberación del producto, lo que asegura que solo se utilicen lotes de medicamentos que hayan cumplido con todos los criterios de calidad establecidos<sup>37</sup>.

De igual forma, para poder corroborar los resultados de las pruebas de control de calidad, se debe aportar información de los estándares de referencia con el fin de garantizar la consistencia de los resultados durante el desarrollo del medicamento. Estos estándares pueden incluir sustancias de referencia internas o internacionales que se utilizan para validar los ensayos de pureza, potencia y calidad del medicamento<sup>37</sup>.

Igualmente, relacionado con aspectos de control de calidad, se debe demostrar que el sistema de envase y cierre protege al medicamento durante su almacenamiento y transporte. Se debe describir el tipo de envase y los materiales utilizados, además de cualquier medida adicional que se tome para garantizar la integridad del envase. Se incluyen pruebas para demostrar que el envase protege el medicamento de la contaminación externa y mantiene su estabilidad<sup>37</sup>.

Finalmente, los estudios de estabilidad son esenciales para garantizar que el producto terminado mantiene su potencia, pureza y calidad a lo largo de su vida útil. Estos estudios se realizan bajo diferentes condiciones de almacenamiento (temperatura, humedad, exposición

a la luz) para determinar el período de validez del medicamento. Se describen los protocolos del estudio de estabilidad, los métodos utilizados para evaluar la estabilidad del producto y los resultados obtenidos hasta el momento<sup>37</sup>.

#### 2.3.2.3. Documentación no clínica (estudios preclínicos)

La documentación no clínica cubre todos los estudios realizados en laboratorio y en modelos animales que proporcionan información crítica sobre la seguridad y eficacia de un medicamento antes de que pueda ser probado en humanos. Estos estudios permiten identificar posibles riesgos y certificar que el producto es seguro para avanzar a la fase clínica.

Los estudios preclínicos están diseñados para proporcionar información sobre la toxicidad, la farmacocinética, y la farmacodinamia del medicamento. Dentro de los aspectos que se deben mencionar están: los objetivos del estudio, los protocolos seguidos, y las buenas prácticas de laboratorio (GLP), las cuales son esenciales para garantizar la calidad y validez de los datos obtenidos<sup>37</sup>. Cuando se utilizan modelos animales, se debe especificar el tipo de animal utilizado y las razones para su elección. Además, se debe justificar que el modelo animal empleado imita las condiciones fisiológicas humanas y cómo sus resultados pueden ser extrapolados a nivel de toxicidad, la seguridad y la eficacia del medicamento. También se debe hacer referencia a las limitaciones de los modelos animales y cómo se complementan con otros estudios<sup>37</sup>.

Antes de comenzar los ensayos clínicos en humanos, se debe contar con un conjunto mínimo de datos no clínicos que demuestren la seguridad del medicamento. Estos requisitos incluyen estudios de toxicidad básica, pruebas de farmacocinética y farmacodinamia, y datos sobre la estabilidad del medicamento en modelos animales y en estudios de laboratorio. Con estos estudios se busca demostrar que el medicamento no tiene efectos adversos significativos que pueden poner en riesgo a los participantes durante los primeros ensayos clínicos<sup>37</sup>.

A medida que avanza el desarrollo del medicamento y los estudios clínicos, se puede llegar a requerir estudios no clínicos adicionales para evaluar aspectos como la toxicidad a largo plazo o bien, para responder a determinadas preguntas que puedan surgir durante los ensayos clínicos o con respecto a interacciones con otros medicamentos. Este tipo de datos ayudan a afinar el perfil de seguridad y eficacia del medicamento<sup>36</sup>.

#### 2.3.2.4. Documentación clínica (estudios clínicos)

La documentación clínica abarca los datos obtenidos en los ensayos clínicos realizados en humanos, que proporcionan evidencia sobre la seguridad y eficacia de un medicamento. Estos ensayos se desarrollan en varias fases, desde estudios exploratorios hasta estudios confirmatorios y seguimientos a largo plazo, con el fin de garantizar que el medicamento sea adecuado para su uso en la población<sup>38</sup>.

En cuanto a los ensayos clínicos, se debe presentar un plan de cómo estos se llevaron a cabo, de forma que se incluyan los ensayos exploratorios iniciales, con los que se busca la seguridad y tolerancia al medicamento; hasta los ensayos confirmatorios, donde se define la población diana y el grupo de control, el tipo de ciego de estudio, la elección de criterios de valoración primarios y secundarios, la duración del estudio, la estimación del tamaño de la muestra y el diseño estadístico<sup>37</sup>.

En el caso de los estudios clínicos exploratorios, estos se realizan en un pequeño grupo de participantes, que suelen ser voluntarios sanos, para evaluar la seguridad y los primeros indicios de eficacia del medicamento. Generalmente, estos ensayos son de Fase I o Fase IIa y se centran en la farmacocinética y farmacodinamia del medicamento. Los estudios exploratorios también evalúan la tolerabilidad del medicamento en los seres humanos y brindan información preliminar sobre la dosis que sería adecuada para emplear en los ensayos clínicos posteriores<sup>37</sup>.

Una vez que ya se avanza a los ensayos clínicos en fase confirmatoria, se incluyen estudios de Fase IIb y Fase III, que son necesarios para poder respaldar la aprobación regulatoria del medicamento, ya que se centran en corroborar la eficacia clínica y la seguridad del medicamento. En estos estudios participan grupos de mayor tamaño de pacientes, son aleatorizados y se compara con un grupo control (o placebo) para poder presentar datos sólidos sobre la relación riesgo-beneficio del medicamento. Además, permiten detectar los posibles efectos adversos del medicamento<sup>37</sup>.

Sin embargo, para poder garantizar la eficacia continua y la seguridad a largo plazo, se requieren estudios de Fase IV (o estudios post comercialización), los cuales monitorean los efectos adversos que pueden aparecer con el uso prolongado del producto, así como cualquier

otro efecto adverso que no se hay detectado en las fases iniciales de los ensayos clínicos. Los datos obtenidos de estos estudios se usan para actualizar las etiquetas del medicamento y las recomendaciones de uso<sup>37</sup>.

#### 2.3.2.5. Comparabilidad estructural y funcional

Con respecto a los medicamentos biosimilares, la comparabilidad es clave su evaluación, ya que se debe demostrar que el biosimilar es equivalente al producto biológico de referencia en términos de calidad, seguridad y eficacia y que no hay diferencias identificables a nivel clínico. Esta comparación se lleva a cabo con una serie de estudios analíticos, preclínicos y clínicos. Por lo general, estos estudios incluyen el análisis de las propiedades fisicoquímicas y biológicas, así como la comparación del perfil farmacocinético y farmacodinámico<sup>23</sup>.

Inicialmente, se debe realizar una caracterización analítica de la estructura molecular del biosimilar en comparación con el medicamento biológico de referencia; para esto, se emplean análisis fisicoquímicos, como la secuenciación de proteínas y la evaluación de modificaciones postraduccionales. Además, se debe evaluar la actividad biológica del producto en ensayos *in vitro*<sup>39</sup>.

En algunos casos, se requiere el desarrollo de estudios clínicos de comparabilidad, en los que se evalúa la farmacocinética y la inmunogenicidad. Este tipo de información complementa datos de la investigación analítica sobre el comportamiento *in vivo*. Si bien la farmacocinética no mide directamente la eficacia, permite realizar una comparativa de las inmunogenicidades del biosimilar con el medicamento de referencia. Además, permite evaluar el perfil de seguridad del biosimilar por comparación<sup>39</sup>.

Sin embargo, cuando un producto de referencia ha sido aprobado en múltiples mercados, y es respaldado en cada uno de ellos por ensayos clínicos, normalmente solo se necesita una única evaluación completa de la biosimilitud, y el biosimilar puede ser aprobado en otros mercados basándose en la primera evaluación<sup>39</sup>.

#### 2.3.2.6. Evaluación de inmunogenicidad

La inmunogenicidad debe ser evaluada en comparación con el medicamento de referencia a menos que el fabricante pueda justificar científicamente que no se requiere la recopilación de datos en seres humanos. La justificación se basaría en la similitud fisicoquímica entre el

biosimilar y el biológico de referencia, así como en una evaluación de los riesgos asociados con la inmunogenicidad no deseada y sus consecuencias clínicas<sup>40</sup>.

El objetivo principal de los estudios de inmunogenicidad es garantizar que no hay un aumento en la respuesta inmunitaria del biosimilar en comparación con el producto de referencia. Los estudios deben presentar tanto la incidencia de anticuerpos como la magnitud de la respuesta de estos, la capacidad del anticuerpo para la neutralización, si los anticuerpos son transitorios o persistentes, y su efecto en la farmacocinética y correlaciones clínicas. Además, se requiere una evaluación de riesgos que incluya impurezas, excipientes, sistema de cierre del envase, estabilidad de producto y factores relacionados con el paciente y la enfermedad<sup>40</sup>.

### 2.3.3. Comparación del panorama regulatorio de América Latina con autoridades internacionales de referencia.

La regulación de medicamentos biológicos y biosimilares en América Latina ha mostrado avances importantes en los últimos años; sin embargo, presenta diferencias significativas con los marcos regulatorios de autoridades de referencia como la FDA y la EMA. Estas diferencias impactan tanto en la velocidad de aprobación de medicamentos como en la armonización de los requisitos entre los países de la región.

Mientras que autoridades de referencia como la FDA y la EMA tienen guías específicas sobre los requerimientos regulatorios para medicamentos biológicos y biosimilares, muchos países de América Latina aún están en proceso de implementar normativas. Países como Guatemala y El Salvador sí cuentan con normas específicas para el registro de medicamentos biológicos y biosimilares; sin embargo, en países como Honduras, los requisitos regulatorios se basan en comunicados que realiza la Autoridad Sanitaria local<sup>13</sup>.

Por el contrario, la EMA estableció desde el 2005 un marco regulatorio claro para medicamentos biológicos y biosimilares; y la FDA, por su parte, desarrolló el *Biologics Price Competition and Innovation Act* (BPCI Act) en 2009, donde establece claramente los requerimientos específicos para el registro de estos medicamentos. Estos marcos regulatorios son más avanzados y centralizados que los que se dan en América Latina<sup>13</sup>.

Una diferencia clave entre las agencias regulatorias de referencia y los países de América Latina es la existencia de procedimientos acelerados o vías rápidas para la aprobación de

medicamentos innovadores. La FDA y la EMA ofrecen la posibilidad de agilizar los procesos mediante aprobaciones aceleradas, condicionales y revisiones prioritarias. Estos procedimientos permiten que se reciba una aprobación temprana basada en datos preliminares, siempre y cuando los datos posteriores confirmen el beneficio clínico<sup>13</sup>.

En América Latina, en países como Brasil, por ejemplo, se puede dar una aprobación acelerada cuando se trata de un medicamento nuevo destinado a prevenir o tratar enfermedades graves; de esta forma, se solicita solo finalizar los estudios clínicos hasta Fase II de manera preliminar. En el caso de Chile, desde el 2020, existe un procedimiento acelerado para medicamentos de síntesis química que se busca ampliar a los productos biológicos, aunque aún no está en efecto<sup>13</sup>.

En países como Venezuela y Honduras se ha observado la presencia de aprobación condicional para medicamentos que tratan enfermedades graves o potencialmente mortales. En estos casos, se presentan los datos de ensayos clínicos de Fase I y II, cuando muestran resultados prometedores y el titular se compromete a cumplir un plan post comercialización para desarrollar estudios de confirmación y evaluar los aspectos de seguridad para obtener luego la “aprobación completa”<sup>13</sup>.

En cuanto a los aspectos técnicos y científicos, las FDA y la EMA exigen una evaluación exhaustiva de la calidad, seguridad y eficacia tanto del medicamento biológico, como del biosimilar, el cual debe demostrar mediante estudios comparativos su similitud con el producto de referencia. En América Latina, si bien algunos países siguen un enfoque similar, en otros existe una mayor variabilidad en los requisitos, como es el caso de Honduras, que no hace mención del ejercicio de biosimilitud en su normativa<sup>1</sup>.

Además, otro aspecto en el que se observan diferencias es el relacionado con la farmacovigilancia. La FDA y la EMA tienen marcos regulatorios muy estrictos para el seguimiento continuo de los medicamentos una vez que han sido aprobados y comercializados, donde se incluye la farmacovigilancia activa y la recolección de datos sobre seguridad y eficacia a largo plazo<sup>13</sup>.

En América Latina, muchos países sí exigen un Plan de manejo de riesgos y de farmacovigilancia posterior a la comercialización. Sin embargo, países como Honduras no

solicitan este tipo de documentación para el registro de medicamentos biológicos. Mientras que países como Cuba y Chile, detallan este proceso y hacen referencia a qué información debe incluir el informe<sup>1</sup>.

#### 2.3.4. Desafíos en la regulación de medicamentos biológicos.

Existen diversos desafíos que enfrentan los medicamentos biológicos en los países de América Latina y otras economías emergentes, uno de los más notorios es la falta de armonización de requisitos. Aunque la FDA, la EMA y la OMS han establecido marcos regulatorios que pueden ser utilizados como referencia para otros países, muchas naciones aún están en proceso de implementar normativas específicas para estos productos<sup>6</sup>. No obstante, esto se puede ver obstaculizado por la diversidad de países, sus problemas de salud y la variabilidad en sus estándares, lo cual genera un desequilibrio en la forma en la que se aborda el registro y la regulación de los medicamentos<sup>14</sup>.

Esta diversidad de marcos regulatorios para la autorización de medicamentos biológicos y biosimilares plantea retos para su comercialización. Si bien las directrices de la OMS han contribuido a aumentar la convergencia regulatoria y ha logrado que la terminología empleada sea mucho más coherente a nivel mundial, todavía persisten diferencias significativas entre las normativas de los distintos países, lo que genera barreras para garantizar el acceso de estos productos a ciertos mercados<sup>8</sup>.

Igualmente, no se puede ignorar el costo elevado que implica el desarrollo y registro de medicamentos biológicos, ya que son significativamente más caros que los medicamentos de síntesis química. Esto se debe, principalmente, a la complejidad en el proceso de fabricación, la necesidad de presentar ensayos clínicos rigurosos y los estrictos controles de calidad que deben cumplir tanto para producto terminado como para principio activo. Estos altos costos implican barreras importantes en mercados emergentes<sup>41</sup>.

Además de los altos costos de producción, otro desafío inherente a la comercialización de medicamentos biológicos es la complejidad en su elaboración, debido a que depende de sistemas vivos para su producción, lo cual conlleva retos en cuanto su estabilidad, pureza y control de calidad<sup>42</sup>. Además, se dan muchas variaciones en la especificaciones y control de calidad desde el inicio; y esta complejidad aumenta en las etapas posteriores a la aprobación.

Esto conlleva desafíos para los fabricantes para poder introducir innovaciones en los procesos y continuar cumpliendo con normativas diversas<sup>14</sup>.

## 2.4. Armonización regulatoria

### 2.4.1. Concepto de armonización regulatoria

Un acuerdo de la OMS define la armonización como “el establecimiento, reconocimiento y aplicación de medidas sanitarias y fitosanitarias comunes por parte de diferentes miembros (jurisdicciones)<sup>14</sup>”. Este concepto aplicado al entorno regulatorio se considera como el proceso por el cual las autoridades regulatorias alinean los requisitos técnicos para el desarrollo y comercialización de los productos farmacéuticos<sup>11</sup>. Este proceso pretende reducir las barreras regulatorias para facilitar el desarrollo y acceso a los medicamentos en los diferentes países del mundo.

La OMS ha sido un actor clave en la armonización global, ya que ha desarrollado directrices que diversos países pueden utilizar como referencia en el ámbito de los medicamentos biológicos y biosimilares<sup>2</sup>. Estas guías ayudan a establecer criterios estandarizados que permiten que los medicamentos biosimilares sean evaluados bajo los mismos estándares que los medicamentos innovadores. Asimismo, la OMS ha promovido que se adopten sus directrices en países con marcos regulatorios menos desarrollados, siempre en búsqueda de la armonización en cuanto a calidad, seguridad, producción y distribución de medicamentos, lo cual contribuye con la salud pública<sup>4,32</sup>.

Por otro lado, el Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH) ha contribuido enormemente a la creación de un marco regulatorio armonizado en países como Estados Unidos, Japón y Europa. Tras su creación en 1990, ha desarrollado más de 60 directrices que abarcan temas como la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos; lo cual ha permitido mejorar la repetibilidad en estudios clínicos y la eficiencia en la creación de nuevos medicamentos<sup>19</sup>.

Además, la armonización regulatoria también ha tenido implicaciones directas en la cooperación internacional. Gracias a iniciativas como las de la ICH, las agencias regulatorias de diferentes países han podido trabajar en conjunto para establecer criterios comunes y lograr la armonización de requisitos como en el caso de la EMA y la FDA<sup>43</sup>. Esto permite

que los productos aprobados en una región cumplan con los requisitos en otras, siempre que se adhieran a estos estándares armonizados.

Igualmente, la armonización regulatoria va más allá de los requisitos técnicos, ya que en muchos casos también implica la armonización de procedimientos y procesos entre diferentes jurisdicciones. Esto permite que haya una colaboración más estrecha entre diversas agencias regulatorias, no solo en cuanto a la evaluación de los expedientes de medicamentos, sino también en áreas como la inspección de buenas prácticas de manufactura y la farmacovigilancia post-comercialización<sup>11,19</sup>.

#### 2.4.2. Concepto de “reliance” regulatorio

El “reliance” regulatorio es un enfoque mediante el cual una autoridad reguladora utiliza la evaluación y las decisiones de otra agencia para agilizar sus propios procesos regulatorios, optimizando así el uso de recursos y evitando la duplicación de esfuerzos. Este mecanismo permite que las agencias se apoyen en información previamente revisada por entidades con experiencia y estándares reconocidos, asegurando que los medicamentos aprobados cumplan con los requisitos de seguridad, calidad y eficacia<sup>29</sup>.

Además, este es particularmente relevante en el contexto de la armonización regulatoria, ya que facilita la convergencia de criterios entre diferentes jurisdicciones. A través de este mecanismo, se pueden reducir los tiempos de aprobación y se mejora el acceso a medicamentos, permitiendo una mayor eficiencia en la supervisión de productos biológicos y biosimilares. Además, este enfoque promueve la cooperación entre agencias y el reconocimiento mutuo de decisiones regulatorias, contribuyendo a la estandarización de los requisitos y procesos<sup>29</sup>.

Sin embargo, la implementación del “reliance” puede enfrentar desafíos relacionados con las diferencias en los marcos normativos y la necesidad de generar confianza entre las agencias que participan en este proceso. De esta forma, para que sea efectivo, es fundamental establecer acuerdos claros que definan los criterios para el reconocimiento de evaluaciones externas y aseguren la transparencia en la toma de decisiones. A pesar de estas dificultades,

su adopción puede fortalecer los sistemas regulatorios y mejorar la disponibilidad de medicamentos seguros y eficaces en los mercados donde se implemente<sup>29</sup>.

### 2.4.3. Documento Técnico Común (CTD)

Una de las herramientas clave promovidas por el ICH para promover la armonización es el Documento Técnico Común (CTD). Este establece un formato estándar para la presentación de solicitudes de autorización de comercialización en múltiples jurisdicciones. Este tipo de iniciativas han permitido que empresas farmacéuticas tenga mayor acceso a diversos mercados y de maneras más eficientes y coordinadas<sup>10</sup>.

Un formato común para la documentación técnica reduce significativamente el tiempo y los recursos necesarios para compilar las solicitudes de registro de productos farmacéuticos de uso humano y facilita la preparación de presentaciones electrónicas. Además, facilita las revisiones y la comunicación con las diferentes autoridades sanitarias; de forma que simplifica el intercambio de información durante los trámites regulatorios<sup>44</sup>.

El Documento Técnico Común está dividido en cinco módulos. El módulo 1 es específico de cada región. Los módulos 2, 3, 4 y 5 son compartidos en todas las regiones<sup>44</sup>.

El módulo 1 corresponde a información administrativa y prescripciones regionales. Este es el único módulo que no está armonizado, ya que incluye documentos específicos que pueden variar de acuerdo con las exigencias de cada país o región. En este se recopila información general, como el formulario de solicitud, cartas a la autoridad sanitaria, detalles del fabricante, información sobre la aprobación del medicamento en otras jurisdicciones, entre otros. Además, puede contener la información sobre el plan de gestión de riesgos o datos específicos requeridos por la autoridad reguladora local<sup>44</sup>.

El módulo 2 consiste en resúmenes generales de los módulos 3, 4 y 5. Organiza la información de manera más accesible y comprensible. Está compuesto por varios subapartados que sintetizan los aspectos más relevantes de la calidad, la seguridad preclínica, y la eficacia clínica: la tabla de contenidos, una introducción, un resumen general, un resumen de calidad, un resumen no clínico con sus respectivas tablas de resultados que hacen referencia a estudios en animales y ensayos no clínicos, y un resumen clínico que detalla los

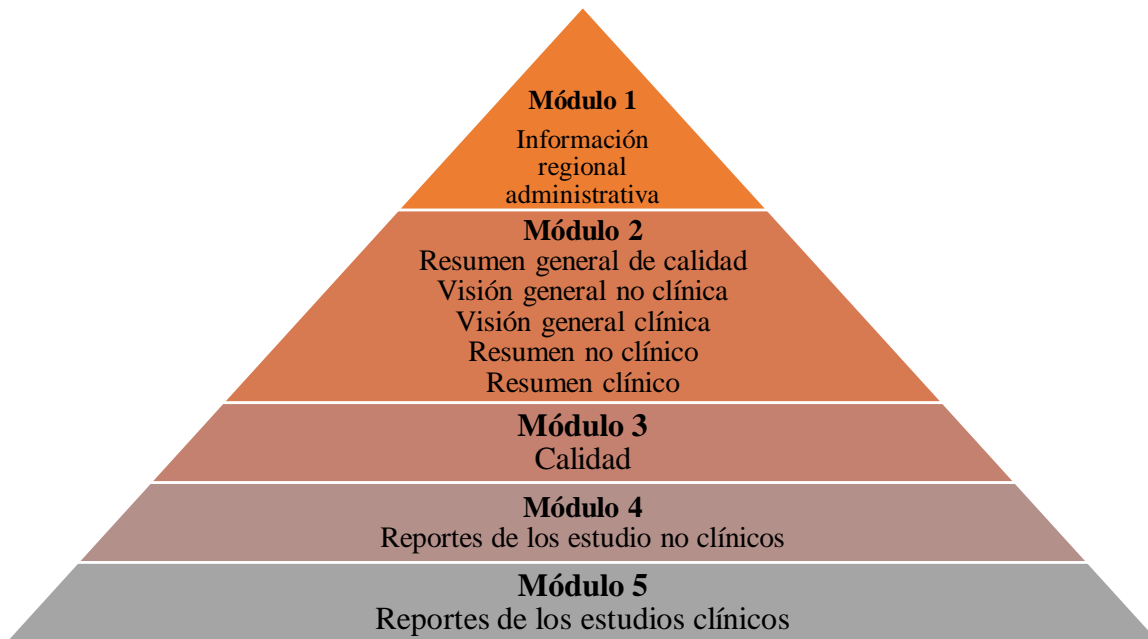
datos de los ensayos clínicos, incluyendo su diseño, metodología, análisis de datos y conclusiones principales sobre la seguridad y eficacia del medicamento<sup>44</sup>.

El módulo 3, por su parte, es específico para la documentación sobre la calidad del medicamento. Contiene información detallada sobre el principio activo y el producto terminado, incluyendo cómo se fabrica, su composición, características fisicoquímicas, control de calidad, materiales de referencia utilizados, información sobre su almacenamiento y su estabilidad<sup>44</sup>.

El módulo 4 corresponde a la documentación no clínica; es decir, los estudios preclínicos realizados para evaluar la seguridad del medicamento antes de probarlo en humanos. Estos estudios se realizan típicamente en animales y son esenciales para identificar posibles efectos tóxicos o adversos. Este apartado contiene los datos de los estudios preclínicos y la lista de referencias bibliográficas<sup>44</sup>.

Finalmente, en el módulo 5 se recopila la información clínica correspondiente a los ensayos clínicos en humanos (Fases I, II y III). La información proporcionada en este módulo demuestra la seguridad y eficacia del medicamento en humanos. Se incluyen los resúmenes de los ensayos clínicos realizados y su interpretación, los reportes de esos estudios clínicos, las tablas de resultados y literatura de referencia<sup>44</sup>.

**Figura 3.** Clasificación de los módulos del CTD



Fuente: Elaboración propia basado en referencia<sup>45</sup>

#### 2.4.4. Beneficios de la armonización regulatoria

En las últimas décadas, la industria farmacéutica ha experimentado avances importantes, al adoptar diferentes estrategias comerciales influenciadas por el mercado mundial. Conforme avanza la globalización, el principal objetivo de la regulación de medicamentos en todo el mundo sigue siendo la promoción de la salud pública. En todos los casos en los que la armonización de los requisitos regulatorios ha sido apoyada por diferentes entidades internacionales, el objetivo principal es lograr ganancias medibles en la salud pública<sup>46</sup>.

A través de la armonización se han logrado avances en salud pública mediante beneficios directos: productos de mayor calidad, seguridad y eficacia que reducen los riesgos asociados a los medicamentos; procesos de revisión y aprobación más transparentes y menos prolongados; y una reducción en los costos para la industria gracias al formato armonizado de solicitudes (CTD y eCTD), que disminuye el gasto en la preparación de expedientes de registro. Además de beneficiar a los desarrolladores de medicamentos y a las autoridades regulatorias, estas innovaciones que añaden valor también aumentan la confianza pública en los medicamentos aprobados, lo cual es un logro crucial por sí mismo<sup>46</sup>.

La iniciativa de armonización del ICH ha demostrado ser exitosa en la práctica, ya que ha permitido que muchos medicamentos aprobados lleguen a los pacientes que los necesitan con mayor facilidad. Tras 20 años de la creación de la ICH, diversos aspectos pueden ser recalcados: el compromiso firme y la asignación de recursos adecuados por parte de los actores clave, tanto gubernamentales como industriales, han sido fundamentales para este éxito. Además, el intercambio de información y la armonización han reducido significativamente la carga de trabajo y mejorado el desempeño regulatorio en general<sup>46</sup>.

La armonización ha sido un claro “valor añadido”, dirigiendo el conocimiento y los recursos especializados a funciones que mejoran la salud pública y personal, además de facilitar el acceso a medicamentos esenciales. Asimismo, la formación de redes efectivas entre las autoridades regulatorias nacionales ha facilitado el intercambio de recursos escasos, eliminado la duplicación de actividades, ahorrado costos y promovido la cooperación y colaboración internacional. Todo esto ha fortalecido la capacidad regulatoria y ha aumentado la confianza pública en los medicamentos aprobados y en los procesos regulatorios que los respaldan<sup>46</sup>.

## 2.5. Iniciativas regionales de armonización

### 2.5.1. Foro de Cooperación Económica Asia-Pacífico (APEC)

El Foro de Cooperación Económica Asia-Pacífico (APEC), a través de su Comité de Armonización Regulatoria (RHSC, por sus siglas en inglés) y el Foro de Innovación en Ciencias de la Vida (LSIF), adoptó un enfoque estratégico para la convergencia regulatoria en productos médicos. El objetivo de este marco estratégico consiste en alcanzar el máximo nivel de convergencia regulatoria posible para el 2020. La iniciativa promueve la adopción de guías internacionales reconocidas, estándares y principios científicos comunes entre las economías que forman parte de este foro. El proceso de convergencia regulatoria no implica la armonización de leyes y regulaciones, sino la alineación progresiva de requisitos técnicos que faciliten la cooperación regulatoria entre los países miembros<sup>5</sup>.

El objetivo principal de la convergencia regulatoria dentro de APEC es mejorar la seguridad pública, facilitar el acceso de los pacientes a productos médicos innovadores y reducir la carga regulatoria mediante el uso de buenas prácticas regulatorias. Este enfoque está diseñado para fomentar sistemas regulatorios basados en la ciencia y el riesgo, promoviendo la

cooperación y la eficiencia regulatoria, reduciendo la carga para la industria y facilitando la entrada de productos médicos en el mercado. Un componente clave de esta iniciativa es la construcción de capacidades regulatorias a través de programas de capacitación y actividades de fomento, que permiten a los reguladores e industrias alinearse con las guías armonizadas<sup>5</sup>.

El programa se basa en un enfoque estratégico de múltiples fases, que ha demostrado ser eficaz a lo largo de los años. Durante la primera fase, APEC promovió la armonización liderando la construcción de capacidades regulatorias en los estados miembros. Este proceso ha incluido la organización de talleres, programas de formación y reuniones técnicas, que han permitido a los reguladores alinearse con los estándares internacionales y las buenas prácticas regulatorias recomendadas por organizaciones como la ICH y la OMS<sup>5</sup>.

En la segunda y tercera fase, el enfoque de APEC ha avanzado buscando promover una mayor convergencia regulatoria, alentando a los países miembros a adoptar e implementar guías armonizadas de una forma más estructurada. Esto incluye la adopción de procedimientos y criterios comunes para la evaluación de medicamentos, lo que ha facilitado la colaboración entre las agencias regulatorias de la región y ha reducido la duplicación de esfuerzos. La implementación de buenas prácticas regulatorias (GPRs) es un aspecto clave en este proceso, ya que ha permitido una mayor transparencia y eficiencia en los procesos de aprobación de medicamentos<sup>5</sup>.

Un aspecto fundamental de este enfoque es la creación de mecanismos de evaluación conjunta, en los cuales varios países de la región colaboran para realizar inspecciones conjuntas de buenas prácticas de manufactura (GMP) y evaluaciones coordinadas de medicamentos. Este esfuerzo permite a los reguladores aprovechar al máximo los recursos, reducir los tiempos de evaluación y asegurar que los productos médicos cumplan con estándares de calidad uniformes en toda la región. Además, la implementación de sistemas comunes de información regulatoria ha facilitado el intercambio de datos entre los países miembros, contribuyendo a una mayor eficiencia y control en la vigilancia post comercialización<sup>5</sup>.

A pesar de los avances, APEC sigue enfrentando desafíos regulatorios debido a las diferencias en la capacidad técnica y regulatoria de los países miembros, lo que ha limitado la implementación completa de las mejores prácticas. Algunos estados todavía necesitan más

apoyo para mejorar sus sistemas regulatorios. No obstante, APEC sigue siendo un referente en la región Asia-Pacífico, y sus esfuerzos de convergencia regulatoria continúan evolucionando con el objetivo de mejorar la seguridad pública, reducir las barreras regulatorias y facilitar el acceso a tratamientos innovadores en toda la región<sup>5</sup>.

### 2.5.2. Comunidad de África Oriental (EAC)

La Comunidad de África Oriental (EAC) ha adoptado una serie de iniciativas importantes en la armonización de la regulación de productos médicos, lo que ha llevado a mejoras notables en la capacidad regulatoria de los Estados miembros. Este esfuerzo forma parte de la Iniciativa Africana de Armonización de la Regulación de Medicamentos (AMRH, por sus siglas en inglés), que tiene como objetivo fortalecer la capacidad reguladora de los países de África y facilitar el acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces<sup>20</sup>.

Uno de los avances más importantes es la adopción del Documento Técnico Común (CTD) para la evaluación de medicamentos, que ha sido implementado en varios Estados miembros de la EAC. Esta armonización ha permitido la creación de un proceso simplificado para la presentación de solicitudes de registro de medicamentos, lo que reduce los costos para las empresas farmacéuticas y acelera la disponibilidad de medicamentos en la región. Además, la iniciativa ha promovido la creación de sistemas comunes de gestión de la información y de la calidad, facilitando una mayor transparencia y eficiencia en los procesos regulatorios<sup>20</sup>.

Otro aspecto clave de esta iniciativa es la colaboración en la inspección de buenas prácticas de manufactura (GMP). Esto ha permitido que los Estados miembros puedan llevar a cabo inspecciones conjuntas de plantas de fabricación, lo cual garantiza que los productos cumplan con los estándares de calidad necesarios. Este enfoque colaborativo ha sido fundamental para el fortalecimiento de la confianza entre las agencias reguladoras nacionales y ha mejorado la capacidad para detectar productos de baja calidad o falsificados<sup>20</sup>.

La iniciativa de armonización en la EAC ha mostrado resultados positivos hasta ahora. Ha logrado una reducción significativa en los tiempos de registro de los medicamentos, los cuales han bajado de 2 a 7 años en promedio, a solo 7 meses en algunos casos. Sin embargo, se continúan presentando desafíos, como la falta de alineación en algunas normativas

nacionales y los retrasos en la implementación de decisiones conjuntas, lo que afecta la eficiencia global del proceso<sup>20</sup>.

Este enfoque armonizado, junto con la creación de organismos nacionales de regulación de medicamentos semi autónomos y el uso de mecanismos de dependencia entre agencias, ha modificado el panorama regulatorio en la región, consolidando a la EAC como un modelo exitoso de armonización regulatoria en África<sup>20</sup>.

### 2.5.3. Asociación de Naciones del Sudeste Asiático (ASEAN)

La Asociación de Naciones del Sudeste Asiático (ASEAN) está compuesta por 10 países miembros: Brunei, Camboya, Indonesia, Laos, Malasia, Myanmar, Filipinas, Singapur, Tailandia y Vietnam. La ASEAN ha reconocido la importancia de la armonización regulatoria como una herramienta clave para mejorar el acceso a medicamentos seguros, eficaces y de alta calidad en toda la región. A lo largo de las últimas décadas, se han implementado diversas iniciativas que buscan reducir las barreras técnicas al comercio de productos farmacéuticos y crear un mercado más integrado y eficiente<sup>11</sup>.

Una de las iniciativas más relevantes fue el establecimiento del Marco Regulatorio Farmacéutico de la ASEAN (APRF, por sus siglas en inglés) en el 2023. Este marco regulatorio se elaboró con el fin de proporcionar fundamentos legales para una mayor coordinación hacia la armonización en la región. Además, permite a los países miembros avanzar de manera colectiva hacia la convergencia regulatoria, lo cual ayuda a reducir la duplicación de esfuerzos en la evaluación de medicamentos y facilita el acceso a los productos médicos en los mercados de la ASEAN<sup>11</sup>.

Desde 1979, con la creación del Proyecto Farmacéutico de la ASEAN, la región ha trabajado de manera conjunta en mejorar los estándares de producción y el aseguramiento de la calidad farmacéutica. Estos esfuerzos se intensificaron en 1997 con la creación del Grupo de Trabajo de Productos Farmacéuticos (PPWG, por sus siglas en inglés), el cual ha desempeñado un papel crucial en la promoción de la integración regulatoria en la región. El PPWG busca eliminar las barreras técnicas que afectan la entrada de productos farmacéuticos al mercado de la ASEAN y fomentar un diálogo fluido entre las autoridades regulatorias y la industria farmacéutica. Esta iniciativa ha contado con la colaboración de actores clave como el

ASEAN Pharmaceutical Club (APC), que representa a los actores locales, y la ASEAN Pharmaceutical Research Industry Associations (APRIA), que agrupa a empresas multinacionales<sup>11</sup>.

Al igual que otras iniciativas regionales de armonización, un aporte significativo ha sido la introducción del Documento Técnico Común de la ASEAN (ACTD, por sus siglas en inglés) en el 2008. El ACTD establece un formato común para la presentación de solicitudes de registro de medicamentos de síntesis química y biológicos ante las autoridades regulatorias de los países de la ASEAN. Este formato armonizado ha sido fundamental para reducir los tiempos de compilación de solicitudes y facilitar su revisión, ya que permite una evaluación más eficiente y consistente de los medicamentos en toda la región<sup>11</sup>.

A pesar de estos avances, el implementar iniciativas de armonización no ha sido aplicado en todos los países miembros. La falta de recursos y las capacidades técnicas desiguales entre las autoridades reguladoras son solo dos de los obstáculos principales que enfrentan los Estados miembros. Además, la certificación Halal sigue siendo un tema discutido en ciertos países, como Malasia e Indonesia, donde los requisitos religiosos pueden dificultar los estándares internacionales<sup>11</sup>.

Por lo tanto, la armonización regulatoria en la ASEAN no es solo un esfuerzo para garantizar medicamentos de calidad, sino que también busca fomentar un entorno regulatorio más coherente que permita una mayor competitividad en el mercado global. Esto contribuye a mejorar la salud pública y el acceso equitativo a tratamientos innovadores dentro de la región<sup>11</sup>.

#### 2.5.4. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF)

La Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) es una iniciativa creada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en 1999, con el propósito de promover la armonización regulatoria en los países de las Américas. Esta red busca establecer normas comunes para garantizar la calidad, seguridad, eficacia y el uso racional de los medicamentos y otras tecnologías sanitarias. La armonización regulatoria en

la región tiene el objetivo de fortalecer las capacidades de las Autoridades Reguladoras Nacionales (ARN) y permitir un enfoque más consistente de la regulación de productos farmacéuticos en la región<sup>15</sup>.

Una de las principales actividades de la Red PARF ha sido el desarrollo de documentos técnicos que establecen estándares y guías armonizadas en áreas clave, como las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP), farmacovigilancia, evaluación de medicamentos biosimilares, control de medicamentos falsificados, entre otros. Estos documentos han sido adoptados por varios países de la región, con lo cual se ha facilitado la armonización de criterios en temas críticos para la salud pública. Sin embargo, la implementación de estos estándares presenta diversos desafíos significativos, dada la diversidad de la estructura regulatoria, capacidad técnica y recursos disponibles en los países. Por lo tanto, las normas propuestas no tienen una adopción homogénea y se convierten en barreras para la armonización<sup>15</sup>.

El Plan de Desarrollo Estratégico 2014-2020 de la Red PARF enfatiza la importancia de fortalecer la colaboración y la información entre las ARN de la región como un paso crucial para lograr una mayor convergencia regulatoria. Este plan establece acciones concretas para mejorar la gobernanza de la Red, promover las buenas prácticas regulatorias, desarrollar capacidades regulatorias a través de programas de educación continua, e implementar estrategias que permitan compartir experiencias y conocimientos entre los países miembros<sup>15</sup>.

Además, una de las prioridades del plan es fortalecer la capacitación técnica de las ARN, especialmente en países con capacidades regulatorias limitadas, de forma que permitiría una mayor equidad en la regulación de medicamentos en la región<sup>15</sup>.

En este sentido, la Red PARF ha desempeñado un papel fundamental en la creación de una plataforma de colaboración que busca superar los desafíos regulatorios en las Américas, para poder facilitar el acceso a medicamentos seguros y eficaces. A pesar de los desafíos persistentes, la Red continúa avanzando hacia un mayor grado de armonización regulatoria que beneficiaría tanto a los sistemas de salud como a los pacientes en la región<sup>15</sup>.

## 2.6. Armonización de requisitos regulatorios en Centroamérica

En América Latina y Centroamérica, una de las principales dificultades es la falta de armonización entre los diferentes países. Cada nación tiene su propio conjunto de regulaciones y procesos para la aprobación de medicamentos, lo que puede generar duplicidad de requisitos, retrasos en los procesos y un mayor costo para las empresas que desean registrar un medicamento en múltiples países. A diferencia de esto, en la Unión Europea, la EMA actúa como un organismo centralizado, permitiendo que la aprobación de un medicamento a través del Procedimiento Centralizado otorgue una licencia válida en todos los Estados miembros. Este nivel de armonización facilita la entrada de medicamentos en el mercado de manera más eficiente<sup>1,13</sup>.

A pesar de las dificultades en la armonización regulatoria, en Centroamérica, se logró la creación del Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA), el cual es un marco normativo que busca la armonización de los requisitos regulatorios en la región para garantizar que los productos farmacéuticos que se comercializan en los países de Centroamérica cumplan con los estándares de seguridad, calidad y eficacia. Esta normativa es clave para facilitar el comercio de medicamentos dentro de la región y asegurar que los productos sean evaluados bajo criterios uniformes, eliminando la duplicación de esfuerzos regulatorios<sup>47</sup>.

El RTCA 11.03.59:18 establece los requisitos para el registro sanitario de medicamentos de síntesis química en la región centroamericana. Este reglamento técnico fue aprobado por el Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO) en abril de 2021, y es el resultado de años de trabajo conjunto entre las autoridades regulatorias de los países miembros del Sistema de la Integración Centroamericana (SICA). El objetivo principal del RTCA es garantizar que los medicamentos que circulan en la región sean seguros, eficaces y de calidad comprobada, al mismo tiempo que permite facilitar su comercialización dentro del marco del libre comercio entre los países centroamericanos<sup>47</sup>.

El reglamento establece un conjunto de requisitos armonizados para la presentación de solicitudes de registro sanitario, lo que incluye la documentación técnica necesaria para demostrar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. Dentro de los aspectos clave cubiertos por el RTCA se incluyen pruebas de estabilidad, las cuales cuentan con su propia versión del RTCA aplicado a este aspecto en específico. Esto permite asegurar que los

estudios de estabilidad se realicen bajo condiciones específicas de temperatura y humedad, lo cual garantiza que van a mantener su calidad durante el tiempo de vida útil<sup>47</sup>.

Además, existe un RTCA para la evaluación del control de calidad de los medicamentos, donde se incluyen aspectos de verificación de la calidad y validación de estas. Allí, se establecen criterios detallados para asegurar que los productos farmacéuticos cumplan con los estándares necesarios antes de ser distribuidos y que se certifique la validez de los procesos de fabricación, asegurando la uniformidad y seguridad de los lotes producidos<sup>47</sup>.

El RTCA también incluye disposiciones específicas sobre el etiquetado de los productos farmacéuticos, garantizando que la información proporcionada sea clara y cumpla con los requisitos de seguridad para los consumidores. Además, el reglamento define los procedimientos para la inspección de buenas prácticas de manufactura (GMP), que deben cumplir las plantas de producción para asegurar que los medicamentos se fabriquen en condiciones controladas<sup>47</sup>.

Un aspecto importante del RTCA es que se centra en los medicamentos de síntesis química, excluyendo categorías como los productos biotecnológicos, medicamentos huérfanos y radiofármacos, para los cuales aún no existe una regulación armonizada a nivel regional. En estos casos, se aplican las normativas nacionales de cada país<sup>1</sup>.

La implementación del RTCA ha llevado a una reducción de la duplicación de los esfuerzos regulatorios entre los países miembros y ha mejorado la eficiencia de los procesos de evaluación y registro sanitario. Otro efecto positivo es que ha habido una mayor transparencia y coherencia en los procedimientos regulatorios, lo que ha mejorado el ambiente de comercio intrarregional de productos farmacéuticos. La armonización de los requisitos regulatorios ha reducido los costos para las empresas farmacéuticas y el tiempo que toma para que sus productos lleguen al mercado<sup>13,46</sup>.

A pesar de los avances, aún persisten algunos problemas, debido a la diferente capacidad técnica y regulatoria entre los países miembros, lo que puede resultar en ciertas dificultades en la implementación uniforme de las normas armonizadas. En general, el RTCA sigue siendo un hito en términos de integración económica para el sector farmacéutico centroamericano y un ejemplo de cooperación regulatoria para otras áreas<sup>46</sup>.

## **CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO**

### 3.1. Enfoque metodológico

En este capítulo, se presenta el marco metodológico de esta investigación, el cual se define como el conjunto de acciones destinadas a describir y analizar el fondo del problema planteado, a través de procedimientos específicos que incluye las técnicas de observación y recolección de datos, determinando el “cómo” se realizará el estudio. De esta manera, se hace operativa la definición de los conceptos y elementos relacionados con el problema en estudio<sup>48</sup>.

En investigaciones en el área de la salud, se presentan diversos enfoques a nivel metodológico. Existe una perspectiva cualitativa, la cual busca la interpretación y comprensión profunda de los fenómenos en lugar de la generalización. Se enfoca en el significado subjetivo de las experiencias humanas, especialmente en la relación con la salud. La subjetividad es vista como un componente esencial del análisis que se realiza con rigor metodológico. En lugar de muestreos estadísticos, se estudian grupos “naturales” y se busca entender y explicar lo que ocurre en contextos específicos<sup>49</sup>.

Asociado a los distintos enfoques metodológicos, existen dos tipos de métodos fundamentales que guían la investigación: el método inductivo y el método deductivo. El método inductivo está ligado principalmente a la investigación cualitativa. Este método se basa en la observación y la recolección de datos empíricos para generar conclusiones más amplias o generalizaciones. Asimismo, se asume que al observar suficientes casos se pueden establecer leyes generales; sin embargo, enfrenta críticas por la dificultad de determinar cuántas observaciones son suficientes y por el riesgo de generalizar erróneamente a partir de casos particulares. En la investigación cualitativa, este método es utilizado para profundizar en la comprensión de fenómenos específicos y el significado subjetivo que las personas les otorgan<sup>50</sup>.

El tipo de investigación seleccionado para este estudio es cualitativo e inductivo debido a la naturaleza del problema que se está abordando. La investigación cualitativa es adecuada ya que se enfoca en comprender fenómenos complejos en contextos específicos<sup>51</sup>, y en este caso, lo que se busca es analizar los requisitos regulatorios de los medicamentos biológicos y biosimilares, así como los desafíos que enfrentan los actores involucrados en el proceso regulatorio, debido a la falta de armonización en la región. De esta forma, este estudio se

preocupa por interpretar las experiencias, perspectivas y conocimientos de los expertos en regulación farmacéutica, lo que implica un análisis profundo de información subjetiva y contextual.

El método inductivo es apropiado para esta investigación, debido a que este método lo que busca es generar conocimiento a partir de la observación y el análisis de casos particulares. En lugar de partir de una hipótesis predeterminada, el enfoque inductivo permite que las conclusiones surjan de los datos recopilados; en este caso, de las entrevistas a expertos y del análisis de reglamentos y documentos regulatorios. Este proceso es esencial en un contexto como el actual, donde los marcos regulatorios para medicamentos biológicos y biosimilares varían significativamente entre países; de forma que la comprensión de esta variabilidad solo puede lograrse mediante el análisis documental y la interpretación detallada de las experiencias de los actores involucrados.

Por último, el uso del método inductivo y el enfoque cualitativo se justifica en este estudio, porque permite una comprensión contextual de la regulación de medicamentos biológicos y biosimilares, lo cual es crucial para identificar las barreras y oportunidades en el camino hacia una posible armonización regional de los requisitos regulatorios. A través de la recopilación de datos cualitativos y el análisis inductivo, se puede generar conclusiones más representativas y adaptadas a la realidad de los diferentes países involucrados, con el fin de poder determinar la viabilidad de la armonización de requisitos regulatorios en estos medicamentos en la región Centroamericana.

### 3.2. Tipo de investigación

Existen diferentes tipos de investigación, cada uno adecuado para un enfoque o metodología específicos. Entre ellos, la investigación descriptiva tiene como objetivo principal exponer las características de un fenómeno que ya ha sido previamente identificado e interpretar las representaciones subjetivas de un grupo humano<sup>52</sup>. Este enfoque es flexible, de forma que se adapta a los hechos y su interpretación, haciendo que el proceso sea dinámico y ajustado a las realidades emergentes<sup>51</sup>.

De esta forma, la presente investigación presenta una serie de características descriptivas. Esto se debe a que se trata de definir y analizar más específicamente cuáles son los elementos clave

relacionados con los requisitos regulatorios de medicamentos biológicos y biosimilares en los diferentes contextos considerados. Según Guevara *et.al.*<sup>53</sup>, la investigación descriptiva se define como el “registro, análisis e interpretación de la naturaleza actual y la composición o procesos de los fenómenos. El enfoque se hace sobre conclusiones dominantes o sobre cómo una persona, grupo o cosa se conduce o funciona en el presente<sup>53</sup>”. Por lo tanto, este tipo de investigación sería particularmente útil para explorar las normativas y los desafíos regulatorios en el sector de los medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica.

Asimismo, la investigación descriptiva permite obtener una visión detallada y específica del contexto regulatorio, sin intervenir o modificar directamente el fenómeno estudiado. Este enfoque facilita la observación y descripción del fenómeno tal como se presenta, lo cual es crucial para analizar las normativas regulatorias de los países involucrados. Debido a que este tipo de investigación tiene como objetivo “describir algunas características fundamentales de conjuntos homogéneos de fenómenos, utilizando criterios sistemáticos que permiten establecer la estructura o el comportamiento de los fenómenos en estudio<sup>53</sup>”, resulta adecuada para obtener información sistemática y comparable sobre los marcos regulatorios de los distintos países en la región. Además, permite obtener información concreta sobre cómo se implementan los requisitos regulatorios en estos países.

El enfoque descriptivo es esencial para comprender el panorama actual y las diferencias entre los marcos regulatorios de los países, lo que ayudaría a identificar áreas clave para una potencial armonización de requisitos para medicamentos biológicos y biosimilares en la región. Asimismo, el diseño fenomenológico podría complementar el enfoque cualitativo, ya que se centra en describir y comprender las experiencias que los actores involucrados comparten respecto a un fenómeno particular<sup>51</sup>. A través de este diseño, es posible obtener información valiosa sobre la perspectiva de los actores reguladores en relación con los desafíos de la normativa de medicamentos biológicos y biosimilares.

Un enfoque fenomenológico no busca crear un modelo a partir de esas experiencias, sino explorar lo que los actores tienen en común respecto a sus vivencias ante el fenómeno regulatorio<sup>51</sup>. Esto resulta particularmente útil, ya que lo que se busca es estudiar la perspectiva de los actores regulatorios dentro del contexto del registro de medicamentos biológicos y biosimilares para analizar cómo sus experiencias permiten determinar aquellos requerimientos

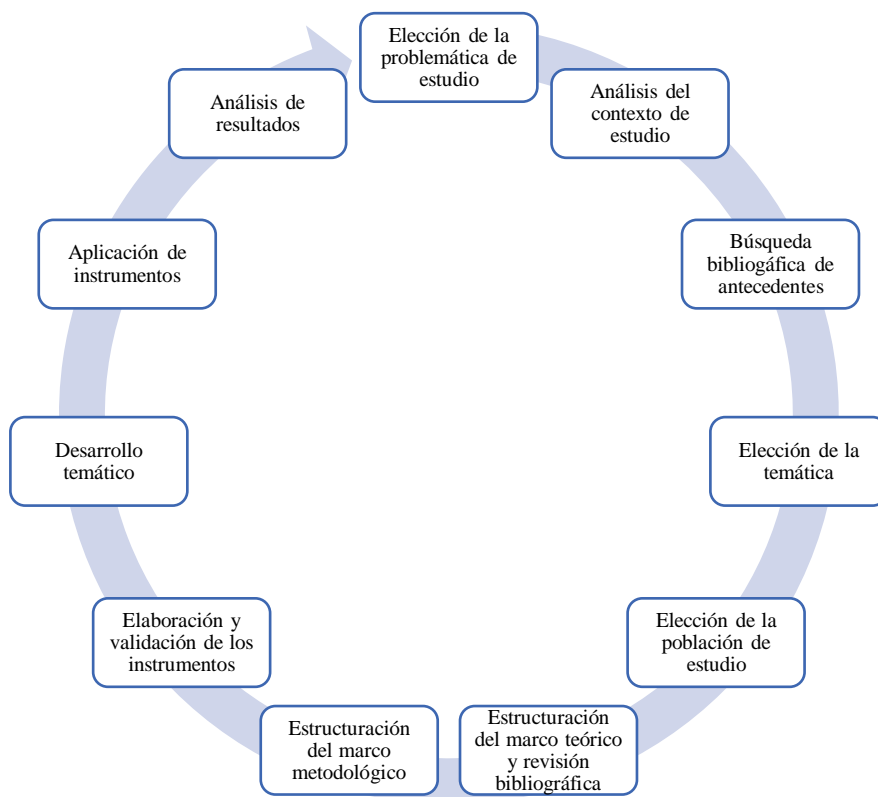
susceptibles de ser armonizados, pero también identificar posibles retos y percepciones respecto a las políticas implementadas en la región.

Además, la fenomenología permite identificar temas y categorías a partir de las entrevistas y observaciones<sup>51</sup>, permitiendo así una comprensión más profunda de las dificultades y oportunidades en la implementación de los marcos regulatorios para medicamentos biológicos y biosimilares. Este enfoque metodológico garantiza que la subjetividad de los participantes se capture y analice rigurosamente, aportando una visión completa de cómo se experimenta el proceso regulatorio desde dentro.

Por tanto, la elección de un enfoque cualitativo y fenomenológico asegura una mayor profundidad en el análisis de las experiencias y percepciones de los expertos en asuntos regulatorios, permitiendo interpretar de manera exhaustiva las complejidades del contexto normativo y los desafíos que enfrentan los países centroamericanos.

La presente investigación sigue una serie de etapas bien estructuradas que aseguran un enfoque riguroso y ordenado para la recopilación y análisis de la información necesaria sobre los requisitos regulatorios de medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica, las cuales se detallan en la siguiente figura<sup>54</sup>.

**Figura 4.** Etapas del proceso de investigación



Fuente: Elaboración propia basada en la referencia<sup>54</sup>

### 3.3. Participantes del estudio

La población de un estudio es un conjunto de casos, definido, limitado y accesible, que forma el referente para la elección de la muestra que cumple con una serie de criterios predeterminados<sup>55</sup>. En el contexto de esta investigación, los participantes del estudio son profesionales de la salud y afines con experiencia y desempeño en asuntos regulatorios, quienes cuentan con amplio conocimiento y manejo de las normativas relacionadas con los medicamentos biológicos y biosimilares en la región centroamericana.

Estos profesionales son responsables de gestionar y coordinar los procesos regulatorios dentro de las organizaciones farmacéuticas, y tienen un conocimiento detallado de los requisitos regulatorios y los desafíos específicos que enfrentan al someter o renovar un registro sanitario para un medicamento dado. Debido a que esta investigación se centra en la comprensión profunda de las políticas regulatorias y la viabilidad de armonización de requisitos, es esencial

contar con la perspectiva de estos actores, quienes se ven directamente afectados por la variabilidad regulatoria que se presenta en la región Centroamericana. Los criterios de inclusión incluyen profesionales con experiencia de al menos dos años en asuntos regulatorios relacionados con medicamentos biológicos y biosimilares, conocimiento de las normativas vigentes en la región centroamericana, y disposición a participar en entrevistas cualitativas aportando su perspectiva profesional y técnica. Por su parte, los criterios de exclusión incluyen profesionales sin conocimiento o experiencia en el registro de medicamentos biológicos y/o biosimilares, falta de disponibilidad para participar en entrevistas cualitativas, o posibles conflictos de interés que puedan comprometer la imparcialidad de su perspectiva.

**Tabla 1.** Participantes del estudio

<i>Sujetos</i>	<i>Caracterización</i>
Profesionales de la salud y afines con experiencia y desempeño en asuntos regulatorios.	Profesional encargado de preparar, someter y renovar los registros sanitarios de medicamentos ante las autoridades sanitarias competentes, con experiencia en medicamentos biológicos y/o biosimilares.
Total de participantes	9

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

### 3.4. Fuentes de información

#### 3.4.1. Fuentes primarias.

Las fuentes primarias son aquellas que proporcionan información original o novedosa, obtenida de manera directa y sin depender de otras fuentes. Estas ofrecen datos de primera mano, ya que no han sido interpretadas ni resumidas previamente<sup>56</sup>.

Dentro de esta investigación, se emplean fuentes primarias como:

- Artículos académicos: Proveen estudios originales y análisis de primera mano sobre los retos regulatorios, avances en el desarrollo de biosimilares y políticas de armonización.

- Directrices emitidas por organizaciones internacionales: Son fundamentales, ya que proporcionan las bases para la regulación de los medicamentos biológicos y biosimilares a nivel global, y sirven como guía para los países que buscan armonizar sus normativas.
- Reglamentos, normativas o comunicados de los países sobre la temática de estudio: Permiten examinar las leyes y regulaciones específicas en cada país, proporcionando una visión detallada de las diferencias regulatorias en la región centroamericana.
- Tesis: Aportan investigaciones exhaustivas y recientes que ofrecen enfoques innovadores o comparativos, relevantes para el análisis del marco normativo de medicamentos biológicos.
- Entrevistas: Representan la experiencia y las opiniones de expertos y actores involucrados directamente en el proceso regulatorio, aportando una perspectiva cualitativa que ayuda a comprender los desafíos y oportunidades de armonización en el campo.

#### 3.4.2. Fuentes secundarias

Las fuentes secundarias se originan a partir de la transformación de las fuentes primarias mediante procesos de análisis, resumen e indización. Estas contienen información original que ha sido reelaborada, sintetizada y reorganizada para facilitar el acceso a las fuentes primarias. Son el resultado de aplicar técnicas de análisis documental a las fuentes originales, extrayendo y reorganizando la información para hacerla más accesible. Elaboradas por profesionales de la información, su propósito es mediar entre la información y los usuarios, filtrando el contenido ofrecido por los diferentes canales de comunicación<sup>56</sup>.

Dentro de esta investigación, se consultaron fuentes de información secundaria como:

- Bases de datos como PubMed, Google Scholar, Dialnet, Redalyc y Scielo: Estas plataformas recopilan artículos científicos, revisiones y estudios originales que son indispensables para la búsqueda de antecedentes, análisis comparativos y estudios actualizados sobre la regulación de medicamentos biológicos y biosimilares.

- Libros relacionados con la temática de estudio: Ofrecen una visión integral y fundamentada del marco regulatorio en cuanto a las políticas, directrices de armonización y la evolución de las normativas internacionales.
- Artículos de revisión: Presentan análisis sintéticos de diversos reglamentos y normativas internacionales, lo que permite identificar tendencias, requisitos, viabilidad de armonización y áreas de mejora en la regulación de medicamentos biológicos y biosimilares a nivel global y regional.
- Documentos técnicos: Facilitan el acceso a guías prácticas, reportes de organizaciones y estándares internacionales, esenciales para contextualizar la situación actual del marco regulatorio y sus desafíos.

### 3.5. Técnicas de recolección de datos

Las técnicas de recolección de datos se refieren a un conjunto de procedimientos y actividades que el investigador lleva a cabo para obtener la información necesaria, con el fin de alcanzar los objetivos de la investigación y comprobar la hipótesis planteada. Esto requiere contar con fuentes de datos, un método adecuado de recolección y un plan para analizar la información obtenida<sup>57</sup>.

La recolección de datos es una parte esencial en el cuantitativo. En este caso, la recolección de datos se centra en obtener información profunda sobre personas, comunidades, situaciones o procesos. El objetivo no es medir variables, sino captar las formas de expresión de cada unidad de muestreo para entender los fenómenos en su contexto, sin recurrir a inferencias estadísticas<sup>51</sup>.

#### 3.5.1. Revisión documental

La investigación documental se define como un proceso sistemático y científico cuyo propósito es la búsqueda, recolección, organización, análisis e interpretación de información contenida en documentos. Este tipo de investigación se caracteriza por su rigor metodológico, lo que implica el uso de técnicas específicas para garantizar la calidad de los resultados. El proceso de investigación documental se desarrolla en varias etapas: en primer lugar, se localizan documentos relevantes en bases de datos científicas, como artículos, libros o

capítulos de libros; luego, se procede a su análisis y clasificación según su pertinencia para el tema de estudio<sup>58</sup>.

El análisis documental no se limita a la simple recopilación de información, sino que también implica organizar y examinar los documentos de manera crítica para extraer datos significativos que permitan responder preguntas de investigación específicas. Este análisis puede involucrar tanto la descripción formal de los documentos (catalogación) como un análisis profundo de su contenido para generar nuevas interpretaciones o aportes teóricos. Además, la revisión documental debe cumplir con criterios de rigor científico y metodológico, lo que incluye la claridad en el planteamiento del problema, la selección cuidadosa de fuentes y la validación de los resultados por pares<sup>58</sup>.

La revisión documental es una técnica fundamental en esta investigación debido a su capacidad para proporcionar un panorama amplio y detallado del tema estudiado. Este enfoque es particularmente útil cuando se trata de analizar marcos regulatorios, ya que permite acceder a documentos clave, como leyes, directrices y guías de organizaciones internacionales, que son esenciales para entender la regulación de medicamentos biológicos y biosimilares en los distintos contextos. La revisión documental también garantiza la validez y confiabilidad de la información, ya que se basa en la revisión de fuentes académicas y científicas previamente publicadas, como artículos, tesis, informes y normativas. Además, este método permite acceder a estudios previos, establecer un marco teórico sólido para poder facilitar una mejor estructuración del análisis de los requisitos regulatorios<sup>58</sup>.

De esta forma, la revisión documental es clave en esta investigación, ya que facilita el acceso a una amplia variedad de documentos oficiales y académicos sobre las normativas para el registro de medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica. A través de la sistematización de estos documentos, se puede obtener una visión detallada y comparativa de las normativas de los diferentes países, lo cual es esencial para identificar los puntos de convergencia y divergencia en los requisitos regulatorios y así, determinar la viabilidad de armonización de estos requisitos.

### 3.5.2. Entrevista a profundidad

Una entrevista en profundidad es una técnica cualitativa de recolección de datos en la que el entrevistador actúa como un instrumento clave para explorar y obtener información relevante a través de preguntas detalladas. El objetivo es generar un ambiente de confianza e intimidad que permita a los entrevistados expresarse libremente y compartir aspectos profundos y personales de sus experiencias. Esta técnica requiere establecer una relación cercana y genuina con el entrevistado, basada en la comprensión y el respeto, lo que facilita la obtención de respuestas sinceras y completas<sup>59</sup>.

El proceso de construcción de datos en la entrevista en profundidad es progresivo y continuo, lo que implica una serie de encuentros programados. Estos encuentros se realizan en espacios donde la persona entrevistada se sienta cómoda y segura, y se mantienen hasta alcanzar el punto de saturación, cuando ya no se obtiene nueva información. Además, es importante no imponer juicios ni crear un ambiente restrictivo, ya que la seguridad y confianza del entrevistado son esenciales para obtener respuestas honestas<sup>59</sup>.

La técnica de entrevista a profundidad es esencial para captar las percepciones y experiencias de los actores clave en el proceso regulatorio de los medicamentos biológicos y biosimilares. Dado que la regulación es un tema complejo que involucra múltiples perspectivas y desafíos, las entrevistas en profundidad permiten obtener información valiosa, basada en las experiencias de expertos, como los coordinadores de asuntos regulatorios, quienes están involucrados en la implementación y seguimiento de las normativas. Estas entrevistas permiten explorar no solo las percepciones sobre los desafíos regulatorios, sino también las posibles soluciones, lo que contribuye significativamente a la investigación al proporcionar una visión más profunda y personalizada de las barreras y oportunidades en el proceso de armonización de requisitos en la región.

De esta manera, la entrevista a profundidad es particularmente ventajosa para esta investigación, ya que ofrece una forma eficaz de comprender las experiencias subjetivas y las percepciones de los expertos. En este contexto, las entrevistas permiten recoger datos cualitativos directamente relacionados con la implementación de normativas y las dificultades que los reguladores enfrentan en su aplicación. Además, el uso de esta técnica asegura que las narrativas de los actores clave sean incluidas, lo que proporciona una

comprensión más detallada de los retos regulatorios y permite identificar áreas clave de mejora o armonización a nivel regional.

### 3.6. Tratamiento de la información

El tratamiento de la información en esta investigación se realizará una vez aplicados los instrumentos. Según Barrantes<sup>60</sup>, el proceso de recolección de datos debe llevarse a cabo con “prudencia, paciencia y orden”, utilizando instrumentos adecuados para captar los datos tal como son. Los datos obtenidos de las entrevistas y del análisis documental del marco legal serán categorizados de acuerdo con los objetivos propuestos y las variables de investigación. La investigadora será responsable de etiquetar y codificar la información en función de las diferentes fases de la investigación, lo que permitirá presentar los hallazgos en relación con los objetivos y resultados, además de contrastar estos con el marco teórico sobre la auto legitimación de capitales en delitos relacionados con el tráfico de drogas.

Para este estudio se seleccionará la triangulación como técnica de recolección de datos, la cual se define como “la utilización de diferentes fuentes y métodos de recolección<sup>51</sup>”. De acuerdo con Okuda y Gómez<sup>61</sup>, la triangulación dentro de la investigación cualitativa implica el uso de varias estrategias para estudiar un fenómeno, como entrevistas individuales o grupos focales. Este enfoque permite superar las debilidades de cada método particular y sumar sus fortalezas, aumentando la validez y consistencia de los hallazgos, al visualizar el problema desde diferentes ángulos<sup>61</sup>.

Durante la sistematización de datos, se utilizará una matriz previamente diseñada que confronta la teoría descrita en el marco conceptual y legal con las respuestas obtenidas de los sujetos de información. El uso de la triangulación permitirá integrar distintas perspectivas y enfoques, aportando una mayor comprensión del problema. En este estudio se aplicará la triangulación de datos, que implica verificar y comparar la información obtenida en distintos momentos y con diferentes métodos, lo cual facilita el análisis de las fuentes que generaron los datos y las condiciones en las que se produjeron<sup>61</sup>.

### 3.7. Categorías de análisis

**Tabla 2.** Categorías de análisis

<i>Objetivo específico</i>	<i>Categoría</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición procedimental</i>
Comparar los requisitos regulatorios para el registro de medicamentos biológicos y biosimilares en los reglamentos vigentes en Centroamérica.	Requisitos regulatorios	Normativas y procedimientos establecidos por la autoridad sanitaria para poder obtener un registro sanitario y así, comercializar un medicamento.	Revisión documental.
	Registro de medicamentos biológicos y biosimilares	Proceso regulatorio mediante el que una autoridad sanitaria evalúa y aprueba un medicamento de origen biológico para su comercialización en un país o región.	
Identificar los requisitos viables para la armonización regional desde el criterio de los registradores de medicamentos biológicos y biosimilares en Costa Rica.	Viabilidad de armonización de requisitos	Posibilidad de unificar criterios y normativas regulatorias entre distintos países o regiones.	Guía de preguntas, persona gestora, ítems 1 al 11 Guía de observación.
	Registro de medicamentos biológicos y biosimilares	Proceso regulatorio mediante el que una autoridad sanitaria evalúa y aprueba un medicamento de origen biológico para su comercialización en un país o región.	
Determinar los requisitos regulatorios que son viables en la armonización regional para el registro de medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica.	Requisitos regulatorios	Normativas y procedimientos establecidos por la autoridad sanitaria para poder obtener un registro sanitario y así, comercializar un medicamento.	Guía de preguntas, persona gestora, ítems 1 al 11 Guía de observación.  Revisión documental.
	Viabilidad de armonización de requisitos	Posibilidad de unificar criterios y normativas regulatorias entre	

<i>Objetivo específico</i>	<i>Categoría</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición procedimental</i>
		distintos países o regiones.	
	Registro de medicamentos biológicos y biosimilares	Proceso regulatorio mediante el que una autoridad sanitaria evalúa y aprueba un medicamento de origen biológico para su comercialización en un país o región.	

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

## **CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS**

#### 4.1.Introducción del capítulo

En este capítulo, se realiza un análisis detallado de los resultados obtenidos sobre la viabilidad para la armonización regional de los requisitos regulatorios de medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica. Este análisis se basa en los datos recopilados tras una revisión comparativa de los reglamentos vigentes en la región, complementado con entrevistas realizadas a registradores de medicamentos biológicos y biosimilares. El propósito es proporcionar una visión contextualizada de las similitudes y diferencias entre los requisitos de cada país; así como determinar aquellos requisitos viables para la armonización regional en el período comprendido entre septiembre de 2024 y abril de 2025.

El análisis está estructurado en función de los objetivos específicos. Primero, se comparan los requisitos regulatorios de los países centroamericanos, identificando similitudes y diferencias clave que afectan los procesos de registro de medicamentos biológicos y biosimilares. En segundo lugar, se evalúan los requisitos que los registradores consideran viables para una armonización regional, tomando en cuenta su experiencia y las particularidades regulatorias de cada país. Por último, se determinan los requisitos que presentan mayor viabilidad para la implementación de un marco regulatorio unificado, con base en criterios técnicos, regulatorios y prácticos.

Los resultados se presentan mediante tablas y gráficos que permiten una interpretación visual detallada y una comparación clara de los marcos regulatorios vigentes en los países centroamericanos, así como de su relación con las respuestas obtenidas a través de las entrevistas con registradores, lo que contribuye a identificar aquellos puntos comunes que pueden servir como base para una posible armonización regional.

#### 4.2.Comparación de los requisitos regulatorios para el registro de medicamentos biológicos y biosimilares en los reglamentos vigentes en Centroamérica.

Con el fin de desarrollar el primer objetivo de la investigación, el cual consiste en comparar los requisitos regulatorios para el registro de medicamentos biológicos y biosimilares en los reglamentos vigentes en Centroamérica, se recopilaron y analizaron las normativas aplicables en cada país, las cuales se detallan en la Tabla 3. Este análisis permite identificar similitudes

y diferencias en los marcos regulatorios, proporcionando información clave sobre los desafíos y oportunidades para una posible armonización normativa en la región.

**Tabla 3.** Normativas vigentes para el registro de medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica

<i>País</i>	<i>Autoridad Sanitaria</i>	<i>Normativa vigente para el registro de productos biológicos y biosimilares.</i>
Costa Rica	Ministerio de Salud de Costa Rica (MINSA)	RTCR 440:2010 Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos, 2010 <sup>62</sup>
Guatemala	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social	Norma Técnica 67 – Versión 2023, Registro Sanitario de Referencia para Productos Biológicos y Biotecnológicos <sup>63</sup>
Panamá	Dirección Nacional de Farmacia y Drogas	Decreto Ejecutivo N° 27 de 10 de mayo 2024 <sup>64</sup>
El Salvador	Superintendencia de Regulación Sanitaria (SRS)	Instructivo para el Registro de Medicamentos Biológicos y Biotecnológicos, versión 1, 2024 <sup>65</sup>
Honduras	Agencia de Regulación Sanitaria de Honduras (ARSA)	Reglamento para el Control Sanitario de Productos Farmacéuticos y otros Productos del Ramo de Interés Sanitario, versión 1, 2023 <sup>66</sup>
Nicaragua	Ministerio de Salud	Norma Técnica N° NTON 19 013-20: Medicamentos

		de Uso Humano. Productos de Origen Biológico y Biosimilares, 2020 <sup>67</sup>
--	--	---

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

En el caso de los medicamentos biológicos, los requisitos pueden clasificarse en diferentes categorías: documentos legales, documentos técnicos generales aplicables a medicamentos, documentos regionales específicos para medicamentos biológicos, información clínica y no clínica, así como documentación técnica donde se distingue entre la información correspondiente al principio activo y la relacionada con el producto terminado. Además, existe una serie de requisitos administrativos para el registro de medicamentos.

En cuanto a los documentos legales (ver Tabla 4), existen algunos requisitos que se solicitan en todos los países de la región, como es el caso del poder a favor del representante legal y el profesional responsable, el Certificado de Producto Farmacéutico (CPP), el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) del fabricante del producto terminado y el Contrato de fabricación, cuando aplica la fabricación por terceros. Por su parte, requisitos como el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) del fabricante del principio activo únicamente es solicitado en Costa Rica. Además, en el caso de los medicamentos biológicos innovadores, se debe presentar una declaración jurada de patentes registradas sobre el producto a registrar y una declaración jurada sobre datos de prueba en aquellos países donde se desea solicitar; sin embargo, únicamente se establece como requisito dentro de las normativas de Costa Rica, Guatemala y Nicaragua.

**Tabla 4.** Comparación de documentos legales para el registro de medicamentos biológicos en Centroamérica

Requisito	CR	GT	PA	SV	HN	NI
Poder a favor del representante legal y profesional responsable	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
CPP	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
GMP Fabricante del producto terminado	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
GMP Fabricante del principio activo	Sí	No	No	No	No	No
Contrato fabricación (si aplica)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Declaración jurada de patentes y datos de pruebas	Sí	Sí	No	No	No	Sí

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025

En relación con los documentos técnicos generales que son parte del Documento Técnico Común (CTD), requeridos para el registro de medicamentos, ya sean biológicos o de síntesis química (ver Tabla 5), existen requisitos comunes aplicables en todos los países. Entre ellos se incluye la fórmula cualicuantitativa, que debe estar firmada por el sitio o profesional responsable, y, en el caso de Costa Rica, además debe estar apostillada, cuando se presenta un documento proveniente del extranjero, a menos que esté incluida en el CPP. Otros documentos indispensables son la metodología analítica y la validación del método, las especificaciones del producto terminado y el estudio de estabilidad, este último también firmado por el representante legal. Todos estos requisitos tienen su correlación con secciones del CTD, el cual organiza de manera estandarizada la información requerida para el registro de medicamentos a nivel internacional, además de que promueve la armonización entre diferentes jurisdicciones.

En cuanto a otros requisitos que no están directamente vinculados con las secciones del CTD, pero que son comunes en todos los países de la región, destacan la presentación de la monografía del producto y el diseño del etiquetado e inserto. Por otro lado, un requisito general aplicable tanto a medicamentos de síntesis química como biológicos, pero que es exclusivo de Panamá y Nicaragua, es la presentación del sistema de codificación o identificación de lotes. Este documento, que debe estar firmado por el representante legal.

**Tabla 5.** Comparación de documentos técnicos generales de medicamentos para el registro de medicamentos biológicos en Centroamérica

Sección CTD	Requisito	CR	GT	PA	SV	HN	NI
3.2.P.1	Fórmula cualicuantitativa completa	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
3.2.P.5.2	Métodos analíticos del producto terminado	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
3.2.P.5.3	Validación del método analítico	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
3.2.P.5.1	Especificaciones	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
3.2.P.8.1 y 3.2.P.8.3	Estudio de estabilidad	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	Sistema de codificación de lote	No	No	Sí	No	No	Sí
	Monografía	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	Etiquetado e inserto	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

En cuanto a los documentos regionales específicos de medicamentos biológicos (ver Tabla 6), se observa una mayor diversidad de requisitos entre los países de la región. Entre los más

comunes, se encuentran el Plan de Manejo de Riesgos y el Plan de Farmacovigilancia Post-Comercialización, los cuales son exigidos en todos los países de la región. Adicionalmente, se requiere un procedimiento detallado sobre el manejo de la cadena de frío desde el fabricante hasta los distribuidores, solicitado en Guatemala, Panamá, El Salvador y Nicaragua. Por otro lado, un procedimiento sobre el manejo de desechos al ambiente es obligatorio en Guatemala, Panamá y Nicaragua. También destaca el requisito de presentar un listado de las autoridades y los países donde el producto está registrado, exigido en Costa Rica, Guatemala y Nicaragua. Un requisito más específico es el listado de autoridades sanitarias que han realizado inspecciones de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) en los últimos dos años a las plantas involucradas en el proceso de fabricación del medicamento, incluidas las de principio activo, producto terminado y acondicionadores. Este listado es solicitado únicamente en Costa Rica y Guatemala. Por último, el certificado de análisis de albúmina, requerido solo en casos donde aplica, es una exigencia exclusiva de Guatemala.

**Tabla 6.** Comparación de documentos regionales específicos de medicamentos biológicos para su registro en Centroamérica

Requisito	CR	GT	PA	SV	HN	NI
Procedimiento estructurado y completo de todos los distribuidores sobre el manejo de desechos al ambiente	No	Sí	Sí	No	No	Sí
Procedimiento estructurado y completo del fabricante y de todos los distribuidores sobre el manejo de la cadena de frío (si aplica)	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Certificado de análisis de albúmina (si aplica)	No	Sí	No	No	No	No
Listado de autoridades y país en las que está registrado el producto (si aplica)	Sí	Sí	No	No	No	Sí
Listado de autoridades sanitarias que han hecho inspecciones en los últimos 2 años por cada planta que participe en el proceso de fabricación.	Sí	Sí	No	No	No	No
Plan de manejo de riesgos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Plan de fármaco vigilancia post-comercialización	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

En cuanto a la información clínica y no clínica requerida para el registro de medicamentos biológicos (ver Tabla 7), las secciones correspondientes al módulo 2 del CTD, específicamente las secciones 2.4 (Análisis general no clínico), 2.5 (Análisis general clínico), 2.6 (Resumen escrito y tabulado preclínico) y 2.7 (Resumen clínico), son obligatorias en todos los países de la región. Estos resúmenes proporcionan una síntesis integral de la

información clínica y no clínica derivada de los estudios realizados. Por otro lado, los informes completos de los estudios preclínicos y clínicos de fase I, II y III, correspondientes a los módulos 4 y 5 del CTD, junto con sus respectivas referencias bibliográficas, son un requisito exclusivo de Costa Rica, Guatemala, El Salvador, Panamá y Nicaragua. En el caso de los estudios de inmunogenicidad y reactividad correspondientes a los módulos 4 y 5, son un requisito principalmente relacionado con el registro de vacunas; sin embargo, en El Salvador y Nicaragua aparece como un requisito general de medicamentos biológicos; Costa Rica y Guatemala sí enfatizan en que se requiere únicamente para vacunas.

**Tabla 7.** Comparación de información clínica y no clínica para el registro de medicamentos biológicos en Centroamérica

Sección CTD	Requisito	CR	GT	PA	SV	HN	NI
2.4	Análisis general no clínico	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2.5	Análisis general clínico	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2.6	Resumen escrito y tabulado preclínico	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2.7	Resumen clínico	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Módulo 4**	Informes concluyentes de los resultados de los estudios preclínicos.	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Módulo 5**	Informes concluyentes de los resultados de los estudios clínicos fase I	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Módulo 5**	Informes concluyentes de los resultados de los estudios clínicos fase II	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Módulo 5**	Informes concluyentes de los resultados de los estudios clínicos fase III	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Módulos 4 y 5	Estudios de reactividad e inmunogenicidad	Sí*	Sí*	No	Sí	No	Sí

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

\* Requerido únicamente para vacunas, no es un requisito general para medicamentos biológicos.

\*\* Según las secciones correspondientes.

Existen diversos documentos sobre la información de calidad del principio activo que se requieren como requisito para el registro de medicamentos biológicos en Centroamérica, los cuales están relacionados con su respectiva sección del CTD (ver Tabla 8); sin embargo, se observa una marcada variabilidad entre los países. Honduras es el único país de la región que no exige ninguno de estos documentos relacionados con el principio activo, a diferencia del resto de los países. En cuanto a la información general del principio activo, se requiere en la mayoría de los países la descripción de la estructura química de este, incluyendo la secuencia de aminoácidos y los sitios de modificaciones postraduccionales. Además, en Costa Rica,

Guatemala, El Salvador y Nicaragua, es obligatorio incluir la descripción de las propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas.

Respecto a los aspectos de fabricación, los países solicitan la descripción del control de materiales de cepa, sistemas de bancos de células maestras y de trabajo, huevos embrionados y materiales de partida. En Costa Rica, Guatemala, Panamá y Nicaragua, además, se requiere información detallada sobre los fabricantes del principio activo, la descripción del proceso de fabricación y de los controles durante el proceso, el control de etapas críticas y productos intermedios, así como la validación y/o evaluación de los procesos de fabricación.

En relación con la caracterización del principio activo, los países exigen la descripción de la elucidación de la estructura y otras características fisicoquímicas, inmunológicas y biológicas, además de la identificación de impurezas relacionadas con el producto y el proceso de fabricación. En cuanto al control de calidad, se requiere presentar las especificaciones del principio activo, la descripción y validación de los métodos de análisis, la justificación de las especificaciones, el certificado de análisis de estándares o materiales de referencia y la descripción del envase-cierre. El análisis de los lotes, que incluye la descripción y los resultados de análisis de tres lotes, se exige en Costa Rica, Guatemala, El Salvador y Nicaragua. Por último, la descripción del protocolo de estabilidad, junto con los resultados y conclusiones del estudio, es un requisito que solo aplican Costa Rica, El Salvador y Nicaragua.

**Tabla 8.** Comparación de requisitos específicos técnicos sobre información de calidad del principio activo de medicamentos biológicos para su registro en Centroamérica

Sección CTD	Requisito	CR	GT	PA	SV	HN	NI
3.2.S.1	<i>Información general</i>						
3.2.S.1.1 y 3.2.S.1.2	Descripción de la estructura química del principio activo, de la secuencia de aminoácidos indicando los sitios de las modificaciones postraduccionales.	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
3.2.S.1.3	Descripción de las propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas.	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí
3.2.S.2	<i>Fabricación</i>						
3.2.S.2.1	Información de los fabricantes del principio activo, cuando está involucrado más de un fabricante indicar en qué paso interviene cada uno	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí
3.2.S.2.2	Descripción del proceso de fabricación y de los controles durante el proceso	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí

<b>Sección CTD</b>	<b>Requisito</b>	<b>CR</b>	<b>GT</b>	<b>PA</b>	<b>SV</b>	<b>HN</b>	<b>NI</b>
3.2.S.2.3	Descripción del control de materiales: cepa, sistemas de bancos de células maestra y de trabajo, huevos embrionados, materiales de partida	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
3.2.S.2.4	Descripción del control de etapas críticas y productos intermedios	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí
3.2.S.2.5	Validación y/o evaluación de los procesos de fabricación.	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí
3.2.S.3	<i>Caracterización</i>						
3.2.S.3.1	Descripción de la elucidación de la estructura y otras características fisicoquímicas, inmunológicas y biológicas del principio activo.	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
3.2.S.3.2	Descripción de las impurezas relacionadas con el producto y el proceso de fabricación.	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
3.2.S.4	<i>Control de calidad del principio activo</i>						
3.2.S.4.1	Especificaciones	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
3.2.S.4.2	Descripción de los métodos de análisis.	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
3.2.S.4.3	Validación de los métodos de análisis	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
3.2.S.4.4	Análisis de los lotes que incluya la descripción de los lotes y los resultados de análisis de 3 lotes.	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí
3.2.S.4.5	Justificación de las especificaciones.	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
3.2.S.5	Descripción y certificado de análisis de los estándares o materiales de referencia	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
3.2.S.6	Descripción del sistema envase- cierre.	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
3.2.S.7	Descripción del protocolo de estabilidad, resultados y conclusiones del estudio de estabilidad.	Sí	No	No	Sí	No	Sí

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

Al igual que con la información del principio activo, el registro de medicamentos biológicos en Centroamérica requiere diversos documentos relacionados con la calidad del producto terminado, excepto en Honduras, donde no se exige ninguno de estos requisitos. En el resto de los países, es obligatorio presentar la descripción del producto terminado y su composición. Los requisitos relacionados con el producto terminado se alinean con las secciones correspondientes del CTD, lo que promueve la armonización en la presentación de estos documentos.

En lo referente a la fabricación, todos los países solicitan información sobre los fabricantes del producto terminado, la descripción del proceso de fabricación, incluyendo los controles de proceso, la descripción del control de etapas críticas y productos intermedios, así como la validación y/o evaluación de los procesos de fabricación. Sin embargo, la fórmula del lote de producción solo es requerida en Costa Rica, Guatemala, Panamá y Nicaragua.

En cuanto al control de excipientes, Costa Rica, Panamá, El Salvador y Nicaragua exigen la presentación de las especificaciones con su justificación, la descripción de los métodos analíticos o su referencia a farmacopeas, y las validaciones de los métodos de análisis. Además, para excipientes de origen humano o animal, es obligatorio proporcionar información sobre agentes adventicios. Adicionalmente, solo en Costa Rica, El Salvador y Nicaragua se requiere información más detallada en el caso de nuevos excipientes, incluyendo datos sobre su fabricación, caracterización, controles, y los estudios no clínicos y clínicos que respalden su seguridad.

En relación con el control de calidad del producto terminado, se observa mayor armonización entre los países, ya que, con excepción de Honduras, todos exigen el análisis de lotes que incluya la descripción de estos y los resultados de tres lotes, la caracterización de impurezas, la justificación de las especificaciones, la descripción y el certificado de análisis de los estándares o materiales de referencia, el sistema de envase-cierre y la evaluación de la seguridad frente a infecciones por agentes adventicios. No obstante, algunos requisitos son exclusivos de ciertos países; por ejemplo, Costa Rica solicita información adicional si el producto incluye un dispositivo médico, detallando su descripción, uso y fabricante. Por su parte, únicamente Panamá y Nicaragua exigen la presentación de muestras del producto terminado junto con su respectivo certificado de análisis.

**Tabla 9.** Comparación de requisitos técnicos específicos sobre información de calidad del producto terminado de medicamentos biológicos para su registro en Centroamérica

Sección CTD	Requisito	CR	GT	PA	SV	HN	NI
	<i>Información general</i>						
3.2.P.1	Descripción del producto terminado y de su composición.	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
3.2.P.3	<i>Fabricación</i>						
3.2.P.3.1	Información de los fabricantes del producto terminado, cuando está involucrado más de un fabricante indicar en qué paso interviene cada uno.	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
3.2.P.3.2	Fórmula del lote de producción	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí
3.2.P.3.3	Descripción del proceso de fabricación incluyendo los controles del proceso.	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
3.2.P.3.4	Descripción del control de etapas críticas y de los productos intermedios.	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
3.2.P.3.5	Validación y/o evaluación de los procesos de fabricación.	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
3.2.P.4	<i>Control de excipientes</i>						

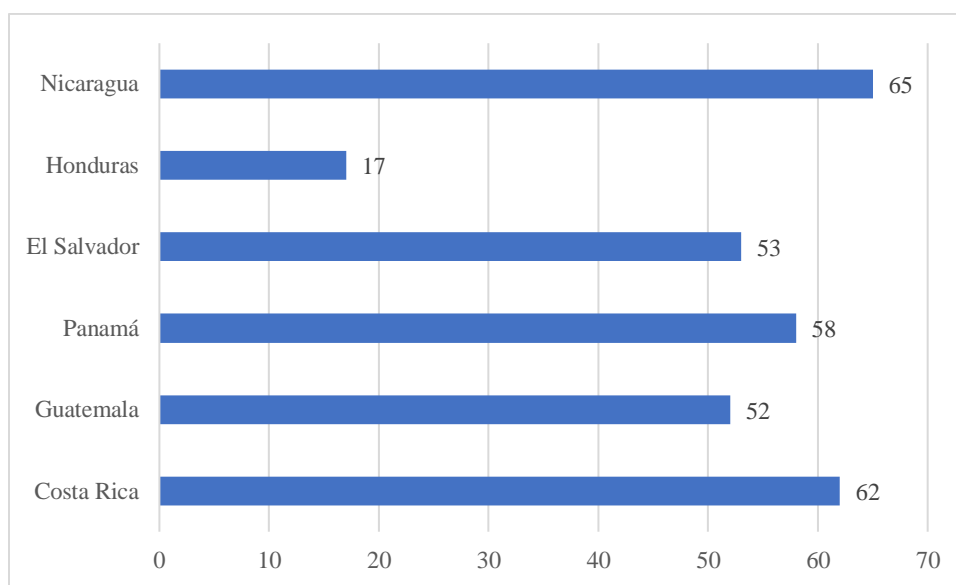
<b>Sección CTD</b>	<b>Requisito</b>	<b>CR</b>	<b>GT</b>	<b>PA</b>	<b>SV</b>	<b>HN</b>	<b>NI</b>
3.2.P.4.1	Especificaciones	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí
3.2.P.4.2	Descripción de los métodos analíticos o la referencia a métodos descritos en farmacopeas.	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí
3.2.P.4.3	Validaciones de los Métodos de Análisis.	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí
3.2.P.4.4	Justificación de las especificaciones.	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí
3.2.P.4.5	Para excipientes de origen humano o animal se debe proveer información de agentes adventicios	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí
3.2.P.4.6	Para nuevos excipientes deben presentar información de fabricación, caracterización y controles y los datos que soporten la seguridad establecidos en estudios no clínicos y clínicos.	Sí	No	No	Sí	No	Sí
3.2.P.5	<i>Control de calidad del producto terminado</i>						
3.2.P.5.4	Análisis de lotes que incluya la descripción de los lotes y los resultados de análisis de 3 lotes.	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
3.2.P.5.5	Descripción de la caracterización de impurezas.	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
3.2.P.5.6	Justificación de las especificaciones.	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
3.2.P.6	Descripción y certificado de análisis de los estándares o materiales de referencia	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
3.2.P.7	Descripción de sistema envase-cierre	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
3.2.A.2	Descripción de la evaluación de la seguridad frente a infecciones por agentes adventicios	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
	<i>Otros</i>						
3.2.P.7	Si incluye un dispositivo médico: descripción, uso y fabricante.	Sí	No	No	No	No	No
	Muestras del producto terminado con su respectivo certificado de análisis	No	No	Sí	No	No	Sí

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

Posteriormente, en lo que respecta a los requisitos administrativos que se solicitan para medicamentos biológicos, todos los países requieren el pago de la tasa correspondiente al trámite y el llenado de un formulario con información básica del medicamento que se desea registrar, este se puede realizar en formato físico o digital según los lineamientos establecidos. Por ejemplo, Costa Rica, Honduras Panamá permiten que se presente la documentación en digital; mientras que países como Nicaragua requieren que toda la documentación sea presentada en físico; o bien, como el caso de Guatemala y El Salvador, donde algunos documentos se presentan en físico y otros se adjuntan en digital en un dispositivo USB.

Después de detallar cada uno de los requisitos y especificar cuáles son exigidos por cada país, es posible identificar las diferencias en los criterios regulatorios para el registro de medicamentos biológicos en la región. Esta evaluación permite evidenciar, como se muestra en el Gráfico 1, la notable disparidad en la cantidad y el tipo de exigencias establecidas por cada nación. Estas diferencias reflejan los retos que supone una armonización regulatoria en Centroamérica, y destaca la necesidad de establecer un marco normativo más coherente y uniforme.

**Gráfico 1** Comparación de los requisitos regulatorios para el registro de medicamentos biológicos en Centroamérica.



Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

Por otro lado, en lo que respecta al registro de medicamentos biosimilares en Centroamérica, es importante resaltar que Honduras no posee un apartado específico dentro de su Reglamento<sup>66</sup> para este tipo de medicamentos, solamente establece que sus disposiciones se aplican a todos los productos farmacéuticos y enfatiza que los medicamentos biológicos que no sean innovadores deben incluir un estudio de biosimilitud según la periodicidad que la Autoridad determine.

En el caso del resto de los países de la región, todas las normativas hacen referencia a una serie de características que se deben cumplir para poder seleccionar un producto biológico de referencia (PBR), lo cual es el requisito esencial para poder registrar un medicamento biosimilar. En todos los casos, se enfatiza que el PBR debe estar respaldado por un expediente

de registro completo. Panamá, además, exige que el PBR cuente con un tiempo y volumen de comercialización adecuados en su territorio. Por su parte, Guatemala estipula que el PBR debe haber sido comercializado durante al menos cinco años y, en caso de no estar registrado en el país, debe contar con registro en una Autoridad Reguladora de Alto Estándar, como lo es la EMA o la FDA.

En el caso de Costa Rica, El Salvador y Nicaragua, se brinda una serie de criterios para seleccionar el medicamento de referencia. En Costa Rica, su reglamento establece los siguientes requisitos para el PBR<sup>62</sup>:

- El producto innovador fabricado en el país de origen, con un expediente completo y registrado en Costa Rica.
- El producto innovador fabricado, registrado y comercializado en Costa Rica.
- El producto innovador fabricado en un origen alternativo, registrado y comercializado en Costa Rica.
- Si las opciones anteriores no se cumplen, el producto innovador del país de origen, de origen alternativo, o el recomendado por la OMS, aunque no esté comercializado en Costa Rica, previa consulta con el Ministerio de Salud.
- En última instancia, el producto líder del mercado que haya demostrado calidad, eficacia y seguridad, también sujeto a consulta con el Ministerio de Salud.

Por otro lado, El Salvador establece los siguientes criterios para la selección del PBR<sup>65</sup>:

- El producto debe estar registrado ante la Superintendencia de Registro Sanitario, una Autoridad Reguladora Estricta o una Autoridad de Referencia Regional, con evidencia de comercialización efectiva y suficiente caracterización de su perfil riesgo-beneficio.
- La forma farmacéutica, concentración y vía de administración del producto deben coincidir con las del producto de referencia.
- El producto de referencia debe haber sido autorizado mediante la evaluación de un expediente de registro completo que incluya requisitos de calidad, estudios preclínicos y clínicos.

Por su parte, en Nicaragua, su normativa establece como criterios para seleccionar el PBR los siguientes(67):

- El producto innovador fabricado en el país de origen, con expediente completo de calidad, eficacia y seguridad, y que haya sido fabricado, registrado y comercializado por al menos 5 años en Nicaragua, preferiblemente registrado en el país.
- El producto innovador fabricado, registrado y comercializado en Nicaragua.
- El producto innovador fabricado en un origen alternativo, registrado y comercializado en Nicaragua.
- Si ninguna de las opciones anteriores se cumple, se puede elegir el producto innovador del país de origen, de origen alternativo o el sugerido en las listas de la OMS, aunque no esté comercializado en Nicaragua, siempre justificando la selección y proporcionando información suficiente para establecer la comparación en términos de calidad, seguridad y eficacia.

En cuanto a los documentos legales y técnicos generales para medicamentos (ver Tablas 4 y 5), todos los países los establecen como requisitos generales para el registro de medicamentos biológicos, sin diferencias específicas en el caso de los biosimilares. Sin embargo, al analizar los documentos técnicos específicos de medicamentos biológicos, se observan algunas variaciones en el caso de los biosimilares (ver Tabla 10).

Un requisito común en todos los países es la presentación del Plan de Farmacovigilancia y el Plan de Manejo de Riesgos; no obstante, la normativa de Guatemala no los incluye como parte de los requisitos para los biosimilares y Costa Rica únicamente hace referencia al Plan de Manejo de Riesgos. Por otro lado, los Procedimientos sobre el Manejo de Desechos al Ambiente y la Cadena de Frío se mantienen como requisitos en Guatemala, Panamá y Nicaragua, en el caso de El Salvador, solamente se solicita presentar el Procedimiento de Manejo de la Cadena de Frío.

El Certificado de Análisis de Albúmina sigue siendo un requisito exclusivo de Guatemala, y solo se solicita cuando aplica. En cuanto al listado de autoridades que tienen el producto registrado, este ahora es requerido únicamente en Nicaragua, ya que Costa Rica y Guatemala no hacen referencia a este como parte de los requisitos para biosimilares. De manera similar,

el listado de inspecciones de GMP de los últimos dos años ya no se exige como parte de los requisitos para el registro de biosimilares en la región.

**Tabla 10.** Comparación de documentos regionales específicos de medicamentos biológicos que aplican también para el registro de medicamentos biosimilares en Centroamérica

Requisito	CR	GT	PA	SV	HN	NI
Procedimiento estructurado y completo de todos los distribuidores sobre el manejo de desechos al ambiente	No	Sí	Sí	No	No	Sí
Procedimiento estructurado y completo del fabricante y de todos los distribuidores sobre el manejo de la cadena de frío (si aplica)	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Certificado de análisis de albúmina (si aplica)	No	Sí	No	No	No	No
Listado de autoridades y país en las que está registrado el producto (si aplica)	No	No	No	No	No	Sí
Listado de autoridades sanitarias que han hecho inspecciones en los últimos 2 años por cada planta que participe en el proceso de fabricación.	No	No	No	No	No	No
Plan de manejo de riesgos	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí
Plan de fármaco vigilancia post-comercialización	No	No	Sí	Sí	No	Sí

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

En lo que respecta a los requisitos técnicos relacionados con la información de calidad del principio activo y del producto terminado (ver tablas 8 y 9), no se observan variaciones entre los medicamentos biológicos y los biosimilares en la región. Los países centroamericanos mantienen los mismos estándares y exigencias para ambos tipos de productos, asegurando así un enfoque uniforme en la evaluación de la calidad, seguridad y eficacia.

Estos requisitos incluyen aspectos esenciales como la caracterización fisicoquímica, biológica e inmunológica del principio activo, así como la descripción de las impurezas relacionadas con el proceso de fabricación. Asimismo, se exigen especificaciones detalladas, la validación de los métodos analíticos, y estudios de estabilidad tanto para el principio activo como para el producto terminado. Este marco regulatorio tiene como objetivo garantizar que los biosimilares cumplan con los mismos estándares de calidad que los medicamentos biológicos innovadores, promoviendo la confianza en su intercambiabilidad y seguridad para los pacientes.

Los medicamentos biosimilares cuentan con una serie de requisitos adicionales específicos, enfocados en demostrar su comparabilidad con el Producto Biológico de Referencia (PBR).

Estos requisitos presentan una mayor variabilidad en comparación con los aplicables a los medicamentos biológicos (ver Tabla 11). Costa Rica, Guatemala, El Salvador y Nicaragua establecen como obligatorio el ejercicio de biosimilitud relacionado con la calidad, el cual evalúa la comparabilidad entre el biosimilar y el PBR. En particular, Guatemala exige una caracterización comparativa exhaustiva, abarcando aspectos fisicoquímicos y biológicos, heterogeneidad, y la evaluación de todos los dominios funcionales de la proteína, incluyendo su bioactividad.

En cuanto al ejercicio de biosimilitud clínica, que evalúa la evidencia de eficacia, seguridad e inmunogenicidad del biosimilar, Guatemala, El Salvador y Nicaragua lo consideran un requisito separado de los estudios preclínicos y clínicos comparativos. Este ejercicio corresponde a información regulatoria específica de la región y está alineado con la sección 3.2.R del CTD.

Los estudios clínicos comparativos con el PBR son un requisito mencionado por todos los países de la región. En el caso de Panamá, constituyen el único requisito específico para los medicamentos biosimilares. Por su parte, Costa Rica, Guatemala, El Salvador y Nicaragua amplían este requerimiento al incluir estudios preclínicos y clínicos comparativos con el PBR.

Adicionalmente, ciertos requisitos son exclusivos de algunos países. Costa Rica, por ejemplo, exige una carta de aprobación de los estudios clínicos emitida por el o los Comités ético-científicos. Guatemala y El Salvador requieren el detalle de la extrapolación de indicaciones terapéuticas, las cuales deben coincidir con las del PBR y estar respaldadas por los estudios clínicos realizados. Por último, Costa Rica y Guatemala solicitan una descripción del criterio empleado para seleccionar el producto biológico de referencia utilizado en el ejercicio de biosimilitud.

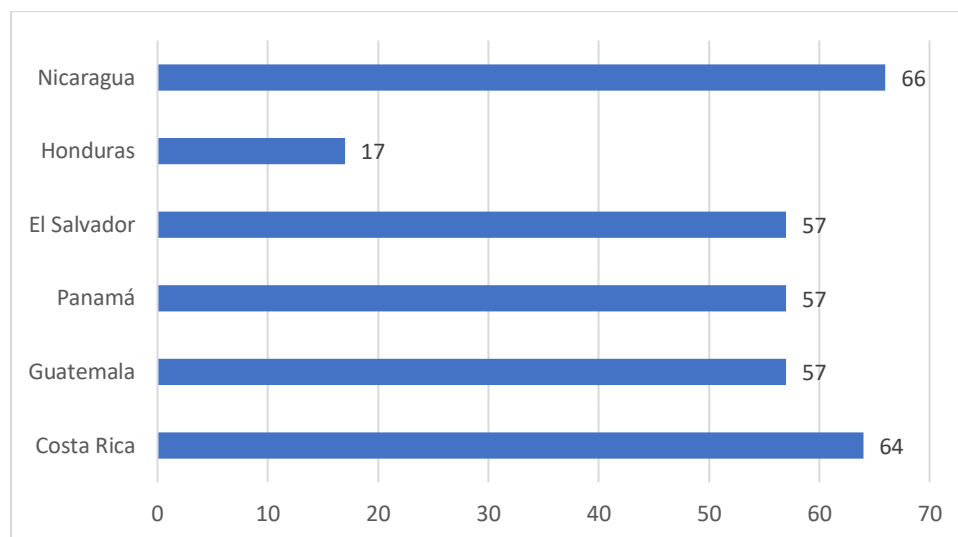
**Tabla 11.** Comparación de documentos regionales específicos e información clínica y no clínica de medicamentos biosimilares para su registro en Centroamérica

Sección CTD	Requisito	CR	GT	PA	SV	HN	NI
3.2.R	Ejercicio de biosimilitud relacionado a la calidad entre biosimilar y el biológico innovador de referencia.	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí
3.2.R	Ejercicio de biosimilitud relacionado a la clínica: evidencia de eficacia, seguridad e inmunogenicidad clínicas	No	Sí	No	Sí	No	Sí
Módulo 4	Estudios preclínicos (in Vitro e in vivo) de naturaleza comparativa entre el medicamento biosimilar y el producto innovador de referencia.	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí
Módulo 5	Estudios clínicos comparativos con el medicamento biológico de referencia Estudios farmacocinéticos. Estudios farmacodinámicos. Estudios de eficacia clínica. Estudios de seguridad. Estudios de inmunogenicidad.	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Módulo 1	Carta de aprobación de los estudios clínicos emitida por el o los Comités ético-científicos	Sí	No	No	No	No	No
Módulo 5	Extrapolación de indicaciones terapéuticas	No	Sí	No	Sí	No	No
3.2.R	Detalle sobre el criterio empleado para seleccionar el producto biológico de referencia con el cual se hizo el ejercicio de biosimilitud.	Sí	Si	No	No	No	No

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

Estas diferencias reflejan la diversidad de enfoques regulatorios en la región, resaltando la necesidad de armonización para optimizar los procesos de registro y garantizar un acceso más equitativo a los medicamentos biosimilares. Asimismo, permiten identificar las variaciones entre países en cuanto a la cantidad de requisitos exigidos, lo que sugiere que algunos tienen normativas más estrictas que otras. Esta disparidad se evidencia claramente en el Gráfico 2, donde se observa la gran variabilidad en la cantidad de requisitos que solicitan unos países con respecto a otros, especialmente en el caso de Honduras.

**Gráfico 2.** Comparación de los requisitos regulatorios para el registro de medicamentos biosimilares en Centroamérica



Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

#### 4.3. Identificación de los requisitos viables para la armonización regional desde el criterio de los registradores de medicamentos biológicos y biosimilares en Costa Rica.

La armonización de los requisitos regulatorios para el registro de medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica representa un desafío significativo debido a la diversidad de normativas vigentes en cada país y la variabilidad entre ellas. En este contexto, la perspectiva de los registradores desempeña un papel fundamental, ya que su experiencia y conocimiento del proceso regulatorio pueden aportar información clave sobre los requisitos que podrían ser viables para una armonización regional.

De esta forma, con el fin de desarrollar el segundo objetivo, el cual consiste en identificar los requisitos viables para la armonización regional desde el criterio de los registradores de medicamentos biológicos y biosimilares en Costa Rica, se analizaron las percepciones y consideraciones de los registradores sobre los aspectos regulatorios que podrían promover una mayor convergencia normativa sin comprometer la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos. Cada uno de los participantes está identificado con la letra R (Registrador) y el número de participante al que corresponden.

En cuanto a los medicamentos biológicos, se consultó a los registradores sobre los desafíos y beneficios que han identificado a lo largo de su experiencia profesional. Los resultados de estas respuestas se presentan en la Tabla 12, donde se evidencian sus percepciones y consideraciones clave.

**Tabla 12.** Desafíos y beneficios en el registro de medicamentos biológicos según la experiencia de registradores en Costa Rica

<b>Entrevistado</b>	<b>Comentario</b>
<b>R1</b>	<p>El registro de medicamentos biológicos tiene una alta complejidad por lo extenso de los expedientes que debemos presentar a las autoridades con procesos complejos y tecnología de avanzada que los evaluadores conocen muy poco muchas veces y esto retrasa las aprobaciones por la falta de entendimiento de la novedad en las autoridades.</p> <p>Los principales desafíos son con la debida legalización local de la documentación legal de los productos que difiere en cada país de la región.</p>
<b>R2</b>	<p>Un beneficio que he percibido es el poder someter la documentación regulatoria de manera digital en países como Panamá (excepto cambios post registro), Guatemala, Honduras, El Salvador y Costa Rica. Por el otro lado, un desafío han sido los trámites que se deben presentar de manera presencial y con toda la documentación en físico.</p> <p>Otro desafío encontrado ha sido el manejo de los insertos/monografías y artes de empaque secundario y primario. El no poder tener un inserto homologado en todos los países de CARICAM, causa que debemos realizar el reempaque de inserto para ciertos países.</p>
<b>R3</b>	<p>Las regulaciones en el área no son homogéneas, siendo la de Costa Rica desde más o menos 2014 la regulación más estricta y con más desafíos. La homologación de regulación a nivel Centroamericano es realmente un desafío, porque Costa Rica no va a “suavizar” la regulación, y que todos los países se apeguen a la regulación de Costa Rica sería un manejo muy complicado en una región con muchos países, pero que las ventas de los productos en muy baja, lo que implica pocos recursos para el manejo de</p>

	<p>los registros. Idealmente sería el registro en un solo país y que ese registro aplicara o se homologara entre los países de la región.</p>
<b>R4</b>	<p>Entre los desafíos más significativos están la armonización de requisitos entre países, la exigencia en los requisitos de los estudios de estabilidad, metodología, la presentación de información extensiva del principio activo, datos de seguridad y estudios clínicos. Sin embargo, estos procesos garantizan la seguridad, eficacia y calidad del producto, lo que beneficia tanto a la industria como a los pacientes.</p>
<b>R5</b>	<p>El registro de medicamentos biológicos en Costa Rica es bastante complejo y regulado. El personal que revisa este tipo de trámites en el Ministerio de Salud es bastante experimentado y cuenta con amplio conocimiento de la materia. En el proceso de registro hemos recibido prevenciones con preguntas y solicitud de aclaraciones bastante extensas y en general son poco flexibles. Por otro lado, las regulaciones en algunas áreas no se han adaptado a los nuevos lineamientos internacionales. Lo anterior provoca situaciones en las que nos piden requisitos que ya no son aplicables o fáciles de conseguir en otros países o Autoridades de referencia y, por lo tanto, se nos complica el cumplimiento correspondiente, de acuerdo con la Regulación.</p> <p>Otro aspecto importante de mencionar es que el volumen de la información que tiene este tipo de productos es alto y el requisito de que deba presentarse en idioma español, hacen este trámite muy costoso. Por ejemplo, en algunos casos, hemos tenido que pagar hasta 60.000 dólares solo por la traducción de documentos.</p>
<b>R6</b>	<p>Los principales desafíos es que el registro de productos biológicos por lo menos en Costa Rica es más complejo que un producto de síntesis química, ya que la regulación cuenta con requerimientos específicos, ya sea para vacunas y ADN recombinante, que son los productos que hemos manejado en la compañía.</p>

<b>R7</b>	<p>Desafíos: falta de una guía clara sobre lo que se espera en el contenido de cada uno de los requisitos, sobre todo, cuando difieren o son requisitos adicionales a los que solicita FDA u otra autoridad de alto estándar.</p> <p>Beneficios: en el proceso se negocia con varios colegas y se aprende mucho sobre el proceso. En muchos casos, se debe “pensar fuera de la caja” para encontrar soluciones, estas soluciones se convierten luego en herramientas que facilitan otros procesos</p>
<b>R8</b>	<p>Desafíos: La cantidad y el detalle de la documentación técnica-científica requerida, el no contar con una regulación armonizada a nivel de región y costos de traducción.</p> <p>Beneficios: Aprendizaje sobre medicamentos innovadores y personalizados.</p>

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

De esta forma, se pueden identificar diferentes aspectos clave en las respuestas de los registradores, los cuales evidencian los principales desafíos y beneficios asociados al registro de medicamentos biológicos en la región. Dentro de los retos más recurrentes, se destaca la alta complejidad del proceso de registro, ya que los expedientes requieren una gran cantidad de documentación técnica-científica y son considerablemente más extensos que los de los medicamentos de síntesis química<sup>36</sup>.

Otro aspecto crítico es la falta de armonización regulatoria en la región, lo que dificulta la homologación de requisitos entre países<sup>1</sup>. Los registradores coinciden en que Costa Rica cuenta con una normativa más estricta en comparación con el resto de Centroamérica, lo que supone una dificultad para que los demás países adopten sus estándares. A su vez, hacen referencia a una falta de homogenización en los empaques e insertos, lo que incrementa los costos y complejiza la distribución de estos productos.

Asimismo, hacen referencia a determinadas barreras administrativas, como la obligatoriedad de presentar la documentación en idioma español, lo cual encarece el proceso. Así como la legalización de documentos, que representa un obstáculo adicional para lograr un proceso de registro más ágil y eficiente.

A pesar de estos desafíos, los registradores también resaltan ciertos beneficios del proceso como la digitalización de algunos trámites en países como Panamá, Guatemala, Honduras, El Salvador y Costa Rica, lo cual facilita la presentación de documentos y mejora la eficiencia del proceso. También se destaca que la complejidad del proceso fomenta la búsqueda de soluciones estratégicas, lo que contribuye al desarrollo de nuevas herramientas y metodologías que pueden aplicarse en otros trámites regulatorios.

Por otro lado, para evaluar la viabilidad de la armonización en la región, es fundamental identificar los requisitos que los registradores consideran prioritarios para ser unificados. Estos requisitos deben cumplir un papel clave en el proceso regulatorio y contribuir a garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos y biosimilares. La Tabla 13 presenta las percepciones de los registradores en estos aspectos.

**Tabla 13.** Requisitos regulatorios en el registro de medicamentos biológicos que requieren armonización en Centroamérica, según la experiencia de registradores en Costa Rica

Entrevistado	Comentario
<b>R1</b>	Solo los del M2 y M3 del CTD en español. El resto de la documentación son meramente papeles burocráticos que no son requeridos para un registro sanitario que ya ha sido aprobados por otras autoridades con mayor nivel de experticia y capacidad tecnológica.
<b>R2</b>	El que los insertos, empaques primarios y secundarios puedan ser armonizados entre los países sería muy beneficioso, ya que se evitaría el proceso de reempaque el cual requiere una logística un poco compleja y coordinación de muchas partes para que sea llevado e implementado en el momento correcto.
<b>R3</b>	Uno de los retos más importantes es la armonización de los empaques, especialmente del inserto, normalmente CR y PA solicitan total apego al SPC de la entidad de referencia, lo que lleva a desarrollar empaques exclusivos que encarecen el producto y su manejo.
<b>R4</b>	Uno de los principales retos en Centroamérica es la falta de armonización de los requisitos para el registro de medicamentos biológicos, por lo que considero esencial unificar criterios, pero sobre todo en lo relacionado a:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dossier técnico (CTD - Common Technical Document): Debe ser estandarizado en todos los países para evitar duplicación de esfuerzos.</li> <li>• Requerimiento de documentación Legal como CPP, GMP, Poderes, Contratos, etc.</li> <li>• Etiquetado</li> </ul> <p>La armonización facilitaría el acceso a tratamientos innovadores, reduciría costos regulatorios y agilizaría los procesos de aprobación.</p>
<b>R5</b>	<p>Debería haber una homologación en todos los requisitos para medicamentos biológicos en la región de forma que lo único que se tenga que presentar individualmente por país sean aquellos requisitos administrativos específicos, tales como CPP, GMP, composición y estabildades. De esta forma, se podría obtener los registros sanitarios de una forma más ágil y sin comprometer la seguridad, eficacia y calidad de los productos.</p>
<b>R6</b>	<p>Lo que más podría beneficiar a la industria es la aplicación del “<i>reliance</i>”. Es decir que hasta donde se pueda, todo lo que ya fue revisado por una agencia de alto estándar, podría darse por aceptado en los países del área. La idea es que se optimice el recurso humano y de tiempo en cada uno de los países, en el entendido de que ya hubo una revisión exhaustiva y de calidad a la información técnica y científica de un producto. Todo esto se traduce en acceso pronto a medicamentos de alta calidad para los pacientes de nuestra población.</p>
<b>R7</b>	<p>Las inscripciones que manejé fueron únicamente en Costa Rica, sin embargo, puedo decir que se requiere una armonización en la parte legal, específicamente la de contratos y no sólo armonización, sino también una revisión porque algunos puntos son simplemente absurdos.</p> <p>Por el lado de mantenimiento, no encontré problemas de armonización entre países, usualmente la información provista por los equipos globales, generalmente CMC, era mucho más robusta y completa que lo que la regulación solicitaba.</p>

<b>R8</b>	<p>Estudios preclínicos y clínicos, Estudios de Biodisponibilidad, Información de Principio Activo, Plan de Manejo de Riesgos y Post-comercialización.</p> <p>Beneficio: Agilizar el proceso de inscripción en los países de la región, mantener información registrada armonizada, facilitar la cadena de suplido y posterior comercialización, reducción de costos para la empresa.</p>
-----------	---

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

Según los comentarios recibidos, es posible identificar ciertos requisitos que los registradores consideran fundamentales en el proceso regulatorio. En particular, destacan la importancia de los módulos 2 y 3 del CTD, señalando que su estandarización permitiría optimizar el registro de medicamentos biológicos y biosimilares. El módulo 2 es especialmente relevante, ya que presenta un resumen estructurado de los módulos 4 y 5, organizando la información de manera más accesible para su evaluación. Por su parte, el módulo 3 contiene datos esenciales sobre la calidad del medicamento<sup>44</sup>. Los registradores coinciden en que la armonización de estos módulos contribuiría significativamente a agilizar los trámites regulatorios y reducir la duplicación de esfuerzos en la región.

En cuanto a los requisitos legales y administrativos, los registradores consideran que la armonización de estos documentos sería altamente beneficiosa para evitar discrepancias innecesarias entre los países de la región. Además, destacan que la implementación del *reliance* regulatorio permitiría optimizar los recursos humanos y el tiempo en cada agencia reguladora, agilizando el acceso a medicamentos de alta calidad y reduciendo costos operativos.

El concepto de *reliance* es cada vez más relevante en la regulación de medicamentos en América Latina y el Caribe, ha sido adoptado por varias agencias regulatorias como una estrategia para optimizar la evaluación y aprobación de medicamentos. *Reliance* se refiere al uso de evaluaciones previas realizadas por agencias reguladoras extranjeras de referencia para acelerar el proceso de aprobación en otros países<sup>21</sup>.

Asimismo, se enfatiza la importancia de homologar los empaques primarios y secundarios, así como los insertos, ya que las diferencias regulatorias entre países obligan a realizar ajustes

y reempaques específicos, lo que incrementa significativamente los costos logísticos y de distribución.

Dado el nivel de complejidad del proceso de registro y la cantidad de requisitos exigidos, se solicitó a los registradores que identificaran aquellos requerimientos que, en su opinión, podrían simplificarse sin afectar la seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos. Esto con el propósito de determinar qué aspectos del proceso regulatorio podrían optimizarse para reducir cargas administrativas innecesarias y agilizar la aprobación de estos productos en la región. Sus respuestas se presentan en la Tabla 14.

**Tabla 14.** Requisitos regulatorios que pueden simplificarse sin afectar la seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos, según la experiencia de registradores en Costa Rica

Entrevistado	Comentario
<b>R1</b>	Sí, la solicitud de documentación legal apostillada y traducida al español. Son documentación técnica y publica que una legalización gubernamental no le agrega valor agregado al producto ni evita que pueda tener alguna falla de seguridad y eficacia.
<b>R2</b>	En mi opinión, sin que se comprometa la verificación de la seguridad y eficacia de los medicamentos no se podrían eliminar los requisitos que ya se solicitan en los países para la renovación y cambios post registro. Ya que cada uno de estos tienen una razón de ser, garantizan que el producto es eficaz, de calidad, estable y seguro para los pacientes. Sin embargo, para registros nuevos sería beneficioso el reconocimiento para productos que están registrados por una Autoridad de Alto Estándar y son comercializados.
<b>R3</b>	Costa Rica solicita los procedimientos detallados de análisis tanto del producto terminado como del principio activo y los reportes de validación de estos (todo en español), es un requisito que no tiene mucho sentido considerando que ningún país de la región realiza análisis para estos productos.
<b>R4</b>	Algunos países exigen traducciones certificadas de documentos que ya han sido validados en otras regiones, lo que encarece y retrasa el proceso sin

	<p>aportar valor real. También, ciertos requerimientos duplican información que ya está contenida en módulos previos del CTD.</p> <p>La simplificación de estos requisitos permitiría un registro más ágil sin comprometer la seguridad del medicamento, facilitando la disponibilidad de biológicos innovadores.</p>
<b>R5</b>	<p>Muy ligado a la respuesta anterior, todos los requisitos técnicos, legales y datos clínicos que ya fueron revisados por agencias de alto estándar. El impacto siempre es positivo en optimización de recursos y acceso temprano a medicamentos para los pacientes.</p>
<b>R6</b>	<p>Los módulos 2, 3, 4 y 5 deben ser los mismos para todos los países y debería haber un consenso entre las autoridades de forma que se definan cuáles son los requisitos, principalmente del módulo 3, que podrían simplificarse sin comprometer la seguridad, eficacia y calidad del producto. También me parece que para los medicamentos biológicos no se deberían solicitar muestras para registro y se debería tener en cuenta si el producto ya ha sido registrado en una autoridad de alta estándar como la FDA o la EMA.</p>
<b>R7</b>	<p>Basado en el punto anterior, podría decir que los contratos, pero no me podría referir a otros puntos. Porque hay rubros que son irrelevantes al demostrar la relación contractual y responsabilidades entre las partes. Ante cualquier problema el responsable es el dueño de la licencia o el titular y cualquier disputa interna que tengan las partes estará cubierta por el contrato entre las partes o será mediada por un proceso legal interno y a la autoridad siempre le dará la cara el responsable de la licencia sin importar el tipo de relación contractual con alguna de las partes y, por tanto, no necesitan el nivel de detalle que solicitan.</p>
<b>R8</b>	<p>Se podría permitir el sometimiento de documentación en inglés y solo requerir traducción de resúmenes y conclusiones. Simplificar los requisitos sobre los RMP (Plan de manejo de riesgos).</p>

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

Algunos aspectos que, según la experiencia de los registradores, podrían simplificarse sin comprometer la seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos incluyen la eliminación o flexibilización de los requisitos de traducción certificada y legalización de documentos. Varios registradores coinciden en que estos requisitos solo aumentan los costos y retrasan el proceso sin aportar un valor real, especialmente cuando los documentos ya han sido validados por agencias de alto estándar. En este sentido, sugieren permitir la presentación de la documentación en inglés y requerir traducción únicamente para los resúmenes y conclusiones.

Relacionado con esto, los registradores mencionan la necesidad de revisar ciertos requisitos legales y administrativos, como la exigencia de contratos detallados entre partes. En su experiencia, este tipo de documentos incluyen información que no es relevante para la evaluación del registro sanitario y que solo añade burocracia al proceso. Proponen una revisión exhaustiva de estos requisitos para determinar cuáles son realmente necesarios y cuáles podrían ser eliminados o simplificados. También sugieren eliminar la solicitud de muestras para registro, ya que consideran que este requisito no aporta información adicional sobre la calidad del medicamento y solo agrega costos y complejidad al trámite.

Además, mencionan que el reconocimiento de registros aprobados por agencias de alto estándar (*reliance*) permitiría evitar la duplicidad de requisitos y optimizar los recursos en las agencias reguladoras. Otro aspecto clave que podría simplificarse es la homologación y estandarización CTD, particularmente en los módulos 2, 3, 4 y 5. Los registradores enfatizan que estos deberían mantenerse uniformes en todos los países de la región. En especial, destacan la importancia de revisar el módulo 3, que contiene la información de calidad del medicamento, ya que algunos consideran innecesario el requisito de presentar procedimientos detallados de análisis y reportes de validación en español.

En relación con la aplicación del *reliance*, previamente mencionada por los registradores, se les solicitó detallar cómo este enfoque podría contribuir a agilizar el proceso de registro en la región. Dado que la mayoría de ellos están familiarizados con este concepto, sus comentarios proporcionan una perspectiva valiosa sobre su viabilidad y beneficios. Los detalles de sus respuestas se presentan en la Tabla 15.

**Tabla 15.** Familiaridad con el Concepto de *reliance* y su impacto en el proceso regulatorio en Centroamérica, según la experiencia de registradores en Costa Rica

Entrevistado	Comentario
<b>R1</b>	No existe un verdadero proceso de <i>reliance</i> en la región.
<b>R2</b>	Aplicar el concepto de <i>reliance</i> en Centroamérica podría agilizar en gran manera el proceso regulatorio, ya que las Autoridades de Centroamérica (que pueden tener menos recursos o personal) se basarían en las evaluaciones y decisiones de agencias regulatorias de confianza de otros países para aprobar productos farmacéuticos en un mercado determinado.
<b>R3</b>	No estoy muy familiarizada, pero en realidad (el buscar agilizar un proceso regulatorio) basándose en la aprobación de una autoridad de alto estándar es algo que se viene implementando desde hace unos 5 años en la región, con más o menos requisitos.
<b>R4</b>	El <i>reliance</i> regulatorio es un mecanismo mediante el cual una autoridad reguladora confía en la evaluación previa realizada por otra agencia de referencia, como la FDA, EMA o AEMPS entre otras. Implementar <i>reliance</i> en Centroamérica reduciría costos y tiempos de aprobación, asegurando el acceso más rápido a medicamentos de alta calidad.
<b>R5</b>	Con la alineación de las normativas de las diferentes autoridades regulatorias de la región y con el <i>reliance</i> entre los países se podrían tomar decisiones basadas en las evaluaciones de otras autoridades regulatorias que permitan mejorar la eficiencia en los procesos regulatorios de la región de forma que se pueda tener una aprobación más expedita de los registros y asegurar productos seguros, efectivos y de calidad para los pacientes.
<b>R6</b>	Sí, totalmente creo que podría agilizar el proceso regulatorio en nuestros países. Lo que más podría beneficiar a la industria es la aplicación del “ <i>reliance</i> ”. Es decir que hasta donde se pueda, todo lo que ya fue revisado por una agencia de alto estándar, podría darse por aceptado en los países del área. La idea es que se optimice el recurso humano y de tiempo en cada uno de

	los países, en el entendido de que ya hubo una revisión exhaustiva y de calidad a la información técnica y científica de un producto. Todo esto se traduce en acceso pronto a medicamentos de alta calidad para los pacientes de nuestra población.
<b>R7</b>	No responde.
<b>R8</b>	Adoptando el mecanismo de <i>reliance</i> , las autoridades reguladoras centroamericanas podrían reducir significativamente sus esfuerzos/recursos evaluando información que ya fue aceptado por otras autoridades reguladores de peso a nivel mundial, esto permitiría acelerar directamente el proceso de aprobación de medicamentos biológicos e indirectamente aceleraría la aprobación de otro tipo de trámites/producto al contar con más recursos disponibles.

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

Según un estudio de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)<sup>21</sup>, titulado *Regulatory reliance to approve new medicinal products in Latin American and Caribbean countries*. trece países en América Latina y el Caribe han incorporado mecanismos de *reliance* en sus marcos regulatorios, incluyendo algunos de Centroamérica; sin embargo, algunos registradores consideran que no se aplica realmente este proceso en la región.

A pesar de esto, la mayor parte de los registradores coinciden en que la aplicación del *reliance* permite reducir costos, optimizar el uso de recursos y acelerar la aprobación de medicamentos. Ellos destacan que muchas agencias regulatorias en la región cuentan con recursos humanos y tecnológicos limitados, y que este mecanismo permite que se basen en evaluaciones ya realizadas por agencias de alto estándar para tomar decisiones más rápidas y fundamentadas.

De esta manera, se optimiza el tiempo y el personal disponible en cada país, mejorando la eficiencia del sistema regulador y permitiendo que las diferentes agencias enfoquen sus recursos en otros trámites regulatorios que también requieren atención. Los registradores destacan estos beneficios al referirse a la aplicación del *reliance*, cuyos efectos positivos se encuentran ejemplificados en la Tabla 16.

**Tabla 16.** Beneficios de la aplicación de *reliance* en el proceso regulatorio de medicamentos biológicos, según la experiencia de registradores en Costa Rica

Entrevistado	Comentario
<b>R1</b>	Mejorar los tiempos de acceso a medicamentos de nuevas tecnologías a los pacientes ya que los mismo son tan específicos y muchas veces por el costos y tiempos de registros y los pocos casos las compañías no lo traen a la región. Y simplificación de requisitos y papeleos.
<b>R2</b>	En general el acceso y la disponibilidad de medicamentos mejoraría para la población. Aparte de la agilización en los trámites, por lo que los tiempos de respuesta y aprobación por parte de las Autoridades serían más cortos.
<b>R3</b>	Tener productos nuevos más rápidamente disponible para los pacientes. Reducir los tiempos de aprobación regulatoria Enfocar recursos del estado en otras áreas donde se necesite más.
<b>R4</b>	Agiliza la aprobación de medicamentos biológicos en la región. Reduce la duplicación de evaluaciones técnicas. Facilita la disponibilidad de medicamentos innovadores.
<b>R5</b>	A nivel de los laboratorios farmacéuticos traería la aprobación de los registros de una forma más expedita asegurar productos seguros, efectivos y de calidad para los pacientes. A nivel de las agencias regulatorias, las mismas podrían aprovechar para tener un mayor enfoque a otras actividades regulatorias que no pueden realizar como vigilancia sanitaria y el control del mercado.
<b>R6</b>	Lo que más podría beneficiar a la industria es la aplicación del “ <i>reliance</i> ”. Es decir que hasta donde se pueda, todo lo que ya fue revisado por una agencia de alto estándar, podría darse por aceptado en los países del área. La idea es que se optimice el recurso humano y de tiempo en cada uno de los países, en el entendido de que ya hubo una revisión exhaustiva y de calidad a la información técnica y científica de un producto. Todo esto se traduce en acceso pronto a medicamentos de alta calidad para los pacientes de nuestra población.

<b>R7</b>	No responde.
<b>R8</b>	Mejoraría los tiempos de disponibilidad de medicamentos innovadores en el mercado y reducción de costos.

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

Si bien el *reliance* es una estrategia clave para mejorar la eficiencia regulatoria, su implementación debe estar acompañada de un control riguroso y de la capacidad de las agencias locales para evaluar críticamente las aprobaciones previas<sup>21</sup>. No obstante, su aplicación puede representar ciertos desafíos, los cuales fueron identificados por los registradores en la Tabla 17.

**Tabla 17.** Desafíos en la aplicación de *reliance* en el proceso regulatorio de medicamentos biológicos, según la experiencia de registradores en Costa Rica

<b>Entrevistado</b>	<b>Comentario</b>
<b>R1</b>	El desafío de las autoridades tenga un criterio estándar en los países para aplicarlo por igual en todos los países.
<b>R2</b>	Un desafío de aplicar el <i>reliance</i> en el registro de medicamentos biológicos en Centroamérica es que las autoridades locales pueden no tener los recursos ni la experiencia suficiente para evaluar estos productos que cada vez son más innovadores y complejos. A pesar de confiar en las evaluaciones de otras agencias, es importante que las autoridades locales tengan la capacidad técnica para garantizar que el producto cumpla con los estándares adecuados para su población y para interpretar los datos de estudios clínicos y procesos de producción.
<b>R3</b>	Tener que presentar el expediente en español, esto encárese y retrasa mucho el proceso. Podría reducirse las secciones a traducir.
<b>R4</b>	Algunas agencias reguladoras pueden resistirse a depender de decisiones extranjeras. Diferencias en infraestructura regulatoria entre países.
<b>R5</b>	la principal limitación es que, con las actuales regulaciones de los países, probablemente el país con la regulación más estricta que es Costa Rica no

	va a querer que se disminuyan los requisitos y abogaría porque los requisitos sean igual de estrictos por parte de todas las autoridades.
<b>R6</b>	No logro identificar limitaciones concretas con esta aplicación. Creo que sería más que todo buscar la manera práctica y racional para su aplicación.
<b>R7</b>	No responde.
<b>R8</b>	Lo primero sería el proceso para definir cuáles autoridades regulatorias tomarían en cuenta para el <i>reliance</i> y la posterior monitorización que se tenga de esta en cuanto a aprobaciones, alertas, etc. También se tendría que contar con una normativa para poder regular el uso de <i>reliance</i> y evitar que se disminuyan los estándares de calidad y seguridad de los productos registrados mediante este mecanismo.

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

Dentro de los principales desafíos destacados por los registradores se encuentra la necesidad de establecer un criterio estándar que sea aplicado de manera uniforme en todos los países. La falta de armonización en las normativas puede generar inconsistencias en la aplicación del *reliance*, lo que dificulta su implementación y reduce sus beneficios. Además, las diferencias en infraestructura regulatoria entre los países representan un obstáculo adicional, porque no todas las agencias cuentan con los mismos recursos técnicos y administrativos para aplicar este mecanismo de manera eficiente.

Otro desafío importante que mencionan los registradores es la capacidad técnica de las autoridades locales para evaluar los medicamentos biológicos. A pesar de que el *reliance* permite basarse en las evaluaciones de agencias de alto estándar, sigue siendo fundamental que las autoridades locales tengan el conocimiento y la experiencia necesarios para interpretar los datos de estudios clínicos, procesos de producción y estándares de calidad. Algunos registradores señalan que muchas agencias de la región no tienen suficientes recursos ni el personal capacitado para llevar a cabo estas tareas de manera adecuada, lo cual compromete la efectividad del *reliance*.

Asimismo, se señala la resistencia de algunas agencias regulatorias a depender de decisiones extranjeras, especialmente aquellas con requisitos más estrictos. Aunque el *reliance* busca optimizar los procesos de registro y reducir la duplicación de esfuerzos, algunas autoridades

podrían no aceptar evaluaciones realizadas por otras agencias sin realizar su propio análisis exhaustivo. Según los registradores, es posible que un país como Costa Rica no esté dispuesto a flexibilizar sus requisitos y, en cambio, abogue porque las demás naciones adopten regulaciones de igual rigor. Esta postura podría dificultar la armonización y generar discrepancias en la aplicación del *reliance* en la región.

Por otro lado, se destaca la importancia de definir qué autoridades regulatorias serían aceptadas como referencia para el *reliance* y establecer mecanismos de monitorización de aprobaciones, alertas y cambios regulatorios. Por ello, uno de los registradores enfatiza en la necesidad de contar con una normativa específica que garantice que este mecanismo no implique una disminución en los estándares de calidad y seguridad de los productos registrados bajo este esquema.

Otro aspecto identificado y que es muy recurrente dentro de las opiniones de los registradores se refiere a esa obligatoriedad de presentar los expedientes en español, ya que esto aumenta considerablemente los costos y retrasa el proceso. Algunos registradores sugieren que una posible solución sería reducir la cantidad de secciones que requieren traducción, permitiendo que la mayor parte de la documentación técnica se presente en inglés. Esto facilitaría el proceso de registro y reduciría costos innecesarios sin comprometer la calidad de la evaluación regulatoria.

Con el propósito de determinar aquellos requisitos que implican mayores recursos y que podrían considerarse prescindibles o sujetos a optimización, se les preguntó a los registradores por aquellos requerimientos que consideran que implican mayores dificultades para el registro de medicamentos biológicos, se muestran sus respuestas en la Tabla 18.

**Tabla 18.** Requisitos con mayores dificultades en el registro de medicamentos biológicos, según la experiencia de registradores en Costa Rica

Entrevistado	Comentario
<b>R1</b>	Toda la documentación que requieren en español por su extensión y complejidad técnica.
<b>R2</b>	Respecto a la extensión de los documentos, los Módulos 2 y 3 para productos biológicos son de gran extensión y deben ser presentados en

	<p>español. Lo cual puede dificultar la disponibilidad de los documentos para someter una inscripción o renovación, por ejemplo, si no se toma en cuenta el tiempo que esto requiere.</p> <p>También documentos como el CPP y GMP que vienen del país de origen, suelen tomar más tiempo para llegar y algunas veces deben ser legalizados.</p>
<b>R3</b>	<p>Costa Rica solicita los procedimientos detallados de análisis tanto del producto terminado como del principio activo y los reportes de validación de estos (todo en español), es un requisito que no tiene mucho sentido considerando que ningún país de la región realiza análisis para estos productos.</p>
<b>R4</b>	<p>Concuerdo con que las principales dificultades se relacionan con la extensión de documentación requerida, traducciones, legalizaciones entre otros. Como ejemplo puedo mencionar entre los requisitos más complejos en el registro de biológicos los siguientes: datos de estabilidad, información de manufactura y documentación legal.</p> <p>Estas dificultades suelen derivarse de la especificidad natural de los biológicos y la necesidad de garantizar su seguridad de los medicamentos.</p>
<b>R5</b>	<p>Según la experiencia es con las muestras, principalmente en Panamá ya que solicitan muestras que sean del país de origen y en la mayoría de los casos no se cuenta con las mismas.</p>
<b>R6</b>	<p>Las regulaciones en algunas áreas no se han adaptado a los nuevos lineamientos internacionales. Lo anterior provoca situaciones en las que nos piden requisitos que ya no son aplicables o fáciles de conseguir en otros países o Autoridades de referencia.</p> <p>Adicional a lo mencionado anteriormente, los tiempos para responder a veces son cortos y los requisitos de tipo legal hacen un poquito más complicado el proceso de registro de un biológico.</p> <p>Otro aspecto importante de mencionar es que el volumen de la información que tiene este tipo de productos es alto y el requisito de</p>

	que deba presentarse en idioma español, hacen este trámite muy costoso.
<b>R7</b>	<p>En general una guía clara de qué se espera para cada requisito. Muchas veces se tiene un documento aparentemente completo, pero se reciben prevenciones, que, si bien son pertinentes, se podrían evitar con una guía completa.</p> <p>Pondría sobre la mesa que se permita presentar documentación clínica y técnica 100% en inglés. Las extensión y cantidad de traducciones incrementa mucho el costo y tiempo, además que añade una variable más prevenciones. A veces hasta comparan traducción con documento original en la evaluación, por ende, queda claro que saben inglés y evalúan los documentos en inglés, de modo que la traducción no debería ser necesaria.</p>
<b>R8</b>	<p>Estudios Clínicos y No Clínicos: Costosos y requieren de traducciones extensas.</p> <p>Planes post comercialización: Nivel de detalle alto y no siempre se cuenta con toda la información.</p>

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

De manera general, la mayor dificultad señalada por los registradores es la gran cantidad de documentación requerida y la necesidad de que toda esta sea presentada en español. Esto afecta particularmente a los Módulos 2, 3, 4 y 5 del CTD. El volumen de estos documentos hace que la traducción sea un proceso costoso y que retrase el trámite. Además, algunos registradores cuestionan la necesidad de este requisito, especialmente porque las agencias reguladoras suelen tener personal que domina el inglés, lo que sugiere que la traducción podría ser un obstáculo innecesario.

Por otro lado, se destaca la dificultad para cumplir con la solicitud de muestras de productos en países como Panamá, donde se exige que las muestras provengan del país de origen, lo que no siempre es posible para ciertos productos biológicos. Además, los estudios clínicos y no clínicos, así como los planes post-comercialización, se mencionan como particularmente

exigentes debido a su alto nivel de detalle y la dificultad de contar con toda la información requerida.

Otro aspecto crítico, que se ha mostrado recurrente en las opiniones de los registradores, es la legalización de documentos administrativos, como los Certificados de Producto Farmacéutico (CPP) y de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) mencionados en las respuestas. Estos documentos deben ser emitidos en el país de origen y pueden tardar en ser entregados, además de requieren procesos adicionales de legalización, lo que genera demoras en el proceso regulatorio. Asimismo, se menciona que las regulaciones en algunas áreas no han sido actualizadas conforme a estándares internacionales, lo que resulta en la exigencia de requisitos que ya no son solicitados en otras agencias de referencia, generando cargas innecesarias para la industria.

En el registro de medicamentos biológicos, justamente por esa falta de armonización, existen requisitos específicos que no son exigidos de manera uniforme en todos los países de la región. Sin embargo, resulta relevante para esta investigación determinar si los registradores los consideran fundamentales dentro del proceso regulatorio. En este sentido, se les consultó sobre la importancia de detallar el proceso de manejo de la cadena de frío en la regulación de medicamentos biológicos, dado su impacto en la estabilidad y seguridad de estos productos. Las respuestas obtenidas se presentan en la Tabla 19.

**Tabla 19.** Importancia de detallar proceso de manejo de la cadena de frío como requisito en el registro de medicamentos biológicos, según la experiencia de registradores en Costa Rica

Entrevistado	Comentario
<b>R1</b>	Creo que parten del reconocimiento de las regulaciones internacionales de conocimiento de todos y no es necesario hacer un paso o requisito adicional.
<b>R2</b>	El Proceso de manejo adecuado de la cadena de frío es importante porque los medicamentos biológicos son muy sensibles a las variaciones de temperatura. Si no se mantienen en las condiciones correctas durante su transporte, almacenamiento y distribución, su eficacia y seguridad pueden verse afectadas.

<b>R3</b>	<p>El declarar en una carta la cadena de frío de un medicamento que lo requiere, no agrega ningún valor a la evaluación del expediente.</p> <p>Cualquier producto que declare conservarse a una temperatura determinada, el fabricante y los distribuidores deben asegurar que esto se cumpla en toda la cadena de distribución hasta el cliente final.</p>
<b>R4</b>	<p>La regulación costarricense no exige documentación detallada sobre cadena de frío, posiblemente porque la logística está regulada bajo normativas generales de distribución de medicamentos.</p>
<b>R5</b>	<p>Creo que independientemente de si el manejo de cadena de frío se incluye o no para algunos países como requisito, es de suma importancia que las compañías o laboratorios farmacéuticos cumplan con el mismo, ya que son productos de un manejo muy delicado y que requieren que se manejen de la manera más adecuada para no perder la calidad del producto. Para esto, existen las buenas prácticas de distribución.</p>
<b>R6</b>	<p>No tengo la respuesta. Se me ocurre que tal vez porque no tiene la capacidad para verificar el cumplimiento.</p>
<b>R7</b>	<p>La importancia radica en que debe existir un proceso para poder implementarlo y que las autoridades lo soliciten es una forma de asegurarse que exista y, por ende, que haya una base para cumplirlo.</p> <p>Sin embargo, cada empresa es responsable por el transporte adecuado, así sea que se requiera cadena de frío o no, indistintamente el producto debe pasar desde la planta hasta la farmacia siguiendo un adecuado manejo, lo cual es responsabilidad de cada parte involucrada y que el proceso repose o no en el expediente no cambia la responsabilidad de preservar el medicamento adecuadamente en su transporte, sin importar las condiciones que requiera.</p>
<b>R8</b>	<p>La claridad en cuanto a las condiciones de almacenamiento y manejo de cadena de frío son sumamente relevantes en este tipo de medicamentos por la naturaleza de sus principios activos y procesos de manufactura. Se debe de cumplir con este aspecto para asegurar la estabilidad y seguridad del medicamento. De lo contrario, el producto se podría degradar</p>

	volviéndolo ineficaz/peligroso. Que Costa Rica no lo incluya a detalle puede deberse a los recursos/infraestructura y criterios técnicos propios.
--	---

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

Desde la perspectiva de los registradores, se observa que los registradores presentan opiniones divididas sobre la importancia de incluir el proceso de manejo de la cadena de frío como un requisito específico dentro del registro de medicamentos biológicos. Si bien algunos reconocen su relevancia para garantizar la estabilidad y seguridad de estos productos, la mayoría considera que este aspecto ya está cubierto por regulaciones generales o buenas prácticas de distribución, por lo que no sería necesario incluirlo como un requisito adicional en el expediente.

Además, un punto recurrente en las respuestas es que la cadena de frío es una responsabilidad inherente del fabricante y los distribuidores, ya que son estos quienes deben garantizar que los medicamentos sean transportados y almacenados en condiciones adecuadas para preservar su calidad y eficacia. En este sentido, algunos registradores mencionan que la presentación de una declaración formal sobre la cadena de frío dentro del expediente no agrega valor real al proceso de evaluación regulatoria.

En el caso de la regulación costarricense, no se exige documentación detallada sobre la cadena de frío, ya que los registradores afirman que ya se cuenta con normativas generales de distribución y almacenamiento de medicamentos para garantizar el adecuado manejo de estos productos. No obstante, hay registradores que sí destacan la importancia de este proceso en la regulación de medicamentos biológicos, argumentando que estos productos son muy sensibles a variaciones de temperatura, por lo que es fundamental garantizar su adecuado manejo durante el transporte, almacenamiento y distribución.

Al igual que el requisito sobre el manejo de la cadena de frío, otro requerimiento que no es exigido en Costa Rica es la inclusión de documentación sobre el manejo de desechos al ambiente. Las respuestas de los registradores respecto a este tema reflejan una tendencia similar, con opiniones que coinciden en su relevancia o en la falta de necesidad de incorporarlo como un requisito regulatorio. Estos comentarios se presentan en la Tabla 20.

**Tabla 20.** Importancia de incluir documentación sobre el manejo de desechos al ambiente como requisito en el registro de medicamentos biológicos, según la experiencia de registradores en Costa Rica

Entrevistado	Comentario
<b>R1</b>	Más que incluir requisitos de manejo de desecho deberían orientar su fiscalización al cumplimiento de conservación del ambiente y no tener más papeles archivados que no garantizan el verdadero cumplimiento.
<b>R2</b>	Es importante para prevenir impactos negativos en el medio ambiente y la salud pública. Los desechos de medicamentos biológicos pueden generar desechos peligrosos durante su fabricación, transporte, almacenamiento y hasta cuando ya no son utilizados. Además, garantiza que las empresas farmacéuticas sigan buenas prácticas ambientales.
<b>R3</b>	La mayoría de los medicamentos se deben descartar por incineración. Solo le encontraría valor a este requisito, si el proceso de desecho fuera diferente a este, y en ese caso debería declararse en la monografía e inserto, porque es información para el que manipula el producto.
<b>R4</b>	La eliminación de residuos biológicos podría generar impacto ambiental si no se maneja adecuadamente. Documentar su disposición es clave para evitar contaminación y riesgos sanitarios.
<b>R5</b>	Aunque no esté incluido como uno de los requisitos regulatorios, creo que esto es parte de las buenas prácticas de manufactura y las buenas prácticas de almacenamiento y distribución que deben cumplir los laboratorios para obtener los respectivos permisos.
<b>R6</b>	Porque es información valiosa para revisar el tipo de impacto que podría tener ese producto al ambiente y de ahí definir medidas preventivas y de control, si fueran necesarias.
<b>R7</b>	Más importante que incluirla en el registro, es que se incluya de forma visible para el paciente final, porque es el paciente quien no tiene un proceso para destrucción, los demás eslabones de la cadena de suplido tienen procesos definidos, que si bien vale la pena registrar como un

	respaldo de que existen, es el paciente quién no conoce cómo debería disponer de estos desechos.
<b>R8</b>	Por un tema de conciencia social y responsabilidad de empresa. Se ha comprobado que los residuos de medicamentos (tanto el producto como el empaque) contribuyen en porcentajes importantes de contaminación de sólidos y aguas. Considerando la naturaleza de los medicamentos biológicos, también entra el tema de salud pública.

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

Al igual que en la pregunta anterior, se observan opiniones muy variadas. Si bien algunos registradores consideran que este aspecto es relevante para prevenir impactos ambientales y sanitarios, otros consideran que su inclusión en el expediente de registro sanitario no garantiza su cumplimiento real y no aporta valor a la evaluación regulatoria.

Un aspecto recurrente mencionado por los registradores es que el cumplimiento de buenas prácticas ambientales no debería limitarse a la presentación de documentos para el registro sanitario, sino que debería estar sujeto a fiscalización activa por parte de las autoridades para garantizar su aplicación en la práctica. Desde esta perspectiva, incluir más documentación en el expediente solo añadiría carga administrativa sin asegurar que las empresas realmente cumplan con las normativas ambientales.

Sin embargo, algunos registradores destacan que los desechos de medicamentos biológicos pueden representar un riesgo ambiental y sanitario, especialmente si no son manejados adecuadamente en su fabricación, transporte, almacenamiento y disposición final. En este sentido, consideran que exigir documentación sobre este aspecto podría ser útil para promover buenas prácticas ambientales y evaluar si es necesario implementar medidas preventivas o de control en ciertos productos.

Otro de los requerimientos de los medicamentos biológicos que los registradores consideran de alta complejidad es la evaluación de la estabilidad. Este es un requisito cuyos documentos son extensos. Debido a la gran cantidad de información requerida y la complejidad de su análisis, se indagó sobre la importancia de cada uno de los apartados que conforman este requisito. Las respuestas obtenidas se presentan en la Tabla 21.

**Tabla 21.** Apartados esenciales de estabilidad del producto terminado en el registro de medicamentos biológicos según la experiencia de registradores en Costa Rica

Entrevistado	Comentario
<b>R1</b>	Después de la última experiencia con Shingrix y Arexvy es esencial presentar los 3 apartados para mejor cumplimiento y entendimiento de los datos de estabilidad aportados.
<b>R2</b>	Considero que para el Ministerio de Salud el documento de Estabilidad según RTCA: evaluación de 3 lotes, incluyendo toda la información solicitada en el RTCA de Estudios de Estabilidad es esencial para verificar la estabilidad de un producto. Debido a que en el formato solicitado se incluye la información más relevante, en resumen y en una misma tabla que les puede facilitar la revisión.
<b>R3</b>	Los requisitos deberían apearse al CTD, para estar armonizados con el resto del mundo.
<b>R4</b>	Para la autoridad cada uno de esos apartados son esenciales porque presentan datos claves para asegurar el control continuo del producto y demostrar la viabilidad a largo plazo.
<b>R5</b>	Todos los apartados son importantes para la evaluación de la estabilidad.
<b>R6</b>	No responde.
<b>R7</b>	Todos son esenciales. La estabilidad con todos sus apartados, son de los requisitos más importantes del expediente.
<b>R8</b>	<p>3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad: Identificar directamente las condiciones de estabilidad del producto.</p> <p>3.2.P.8.2 Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad: Asegura las pruebas de estabilidad una vez el producto aprobado</p> <p>3.2.P.8.3 Datos de estabilidad completos: Detalla las condiciones en las que se debe mantener el producto.</p>

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

Posterior al análisis de las respuestas de los registradores, se puede observar que reflejan un consenso sobre la importancia de la evaluación de la estabilidad en el registro de

medicamentos biológicos. En general, consideran que todos los apartados del requisito de estabilidad son esenciales, ya que cada uno aporta información clave para la autoridad reguladora. Se menciona que el cumplimiento de estos requisitos facilita la evaluación integral del medicamento, permitiendo verificar que las condiciones establecidas para su almacenamiento y uso sean las adecuadas.

Además, se enfatiza la necesidad de que estos requisitos estén alineados con normativas internacionales, lo que contribuiría a la armonización de los procesos regulatorios y evitaría discrepancias en la forma en que se evalúan los medicamentos biológicos en diferentes países.

Igualmente, se consultó a los registradores sobre la importancia de los estudios clínicos y no clínicos, uno de los requisitos más extensos dentro del proceso de registro de medicamentos biológicos. Dado que estos estudios abarcan distintos módulos del CTD, el objetivo era identificar cuáles de ellos son considerados más relevantes para la evaluación regulatoria. Las respuestas obtenidas se presentan en la Tabla 22.

**Tabla 22.** Apartados más adecuados para la evaluación de los estudios clínicos y no clínicos en medicamentos biológicos, según registradores en Costa Rica

Entrevistado	Comentario
<b>R1</b>	Solo los del M2 son necesarios ya que los estudios completos solo contienen datos crudos que son de alta complejidad para las personas que no conocen los estudios clínicos, leer y comprender los resumen es más que suficiente para entender la seguridad y eficacia del producto.
<b>R2</b>	Evaluar únicamente el Módulo 2 que incluye el resumen de los datos no clínicos y clínicos del producto puede ser adecuado cuando se trata de un producto aprobado por una Autoridad de Alto Estándar.
<b>R3</b>	Con solo el resumen de estos es suficiente. Nuestros ministerios no tienen el recurso necesario para revisar un módulo 4 y 5 completos.
<b>R4</b>	Modulo 2 porque son los resúmenes Módulo 5 (Reportes de estudios clínicos), pues contiene datos sobre eficacia y seguridad en humanos.

<b>R5</b>	En el caso de los medicamentos biológicos creo que sí es necesario la inclusión de los módulos 2, 4 y 5 debido a la complejidad de estos productos.
<b>R6</b>	Módulo 2 y 5
<b>R7</b>	Los reportes de estudios deberían ser información complementaria, siendo clave, únicamente los resúmenes y conclusiones.
<b>R8</b>	Módulo 2. Resúmenes del CTD: Es adecuado porque permite visualizar de forma general y concluyente toda la información relevante sobre el producto a registrar. Módulo 4. Reportes de estudios no clínicos: Esencial para evaluar la seguridad del producto. Módulo 5. Reportes de estudios clínicos: Esencial para evaluar la eficacia y seguridad del producto.

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

De acuerdo con el criterio de los registradores, se considera que el módulo 2 es el más adecuado para evaluar la información clínica y no clínica. Este módulo presenta resúmenes organizados que permiten comprender la seguridad y eficacia del producto sin necesidad de revisar la totalidad de los datos crudos<sup>44</sup>. Se destaca que las agencias reguladoras de la región no siempre cuentan con los recursos técnicos y humanos para analizar en profundidad los módulos 4 y 5, por lo que basar la evaluación en los resúmenes del módulo 2 facilita el proceso y optimiza los tiempos regulatorios.

Además, algunos registradores consideran que, cuando el medicamento ha sido aprobado por una autoridad de alto estándar, el uso de este módulo es suficiente para respaldar la evaluación sin necesidad de exigir documentación adicional. Incluso, hacen referencia a que estos módulos requieren alta especialización para su análisis, lo que puede representar una carga innecesaria para las agencias reguladoras que no disponen de los recursos suficientes para realizar una revisión exhaustiva de estos datos.

Por otro lado, algunos registradores enfatizan la importancia de incluir los módulos 4 y 5 para evaluar con mayor profundidad la seguridad y eficacia del producto. Aunque estos módulos pueden ser extensos y complejos, consideran que su revisión es necesaria para

garantizar un análisis más detallado en el caso de medicamentos biológicos, que suelen requerir una evaluación más rigurosa que otros tipos de fármacos.

Otro de los módulos del CTD juega un papel fundamental en el registro de medicamentos biológicos es el módulo 3, el cual es específico para la documentación sobre la calidad del medicamento, tanto del principio activo como del producto terminado<sup>44</sup>. Con el objetivo de evaluar su relevancia en el proceso regulatorio, se consultó a los registradores sobre si consideraban que este módulo completo debería ser obligatorio en todos los países, dado que, en la actualidad, solo la sección correspondiente al producto terminado es requerida en toda la región. Las respuestas obtenidas se presentan en la Tabla 23.

**Tabla 23.** Obligatoriedad de la solicitud de información de calidad sobre el principio activo (CTD 3.2.S) y el producto terminado (CTD 3.2.P), según registradores en Costa Rica

Entrevistado	Comentario
R1	Considero que con la información del producto terminado es más que suficiente para la evaluación del producto.
R2	Sí, para un registro nuevo o en la renovación si hubo un cambio en la información de estas secciones, ya que se asegura que los medicamentos sean seguros y eficaces. Sin embargo, presenta desafíos como la carga administrativa, y el tiempo adicional de preparación y evaluación.
R3	Bueno, considerando una armonización a nivel global, me parece que ambos módulos son requeridos.
R4	Considero que la información de Calidad (CTD 3.2.S y 3.2.P) sí debe ser obligatoria, debido a la naturaleza de los biológicos y porque asegura consistencia en la manufactura y calidad del producto.
R5	Creo que ambas secciones deberían ser obligatorias. Esto implicaría un mayor reto para las compañías que deseen registrar este tipo de productos, ya que actualmente la sección 3.2.S completa no es obligatorias en todos los países.
R6	Sí es importante la información mencionada, pero podría garantizarse su cumplimiento de manera práctica al aplicar el “ <i>reliance</i> ”

<b>R7</b>	Sí, es información básica del producto. Beneficio, estandarización, retos, posibles prevenciones adicionales
<b>R8</b>	Sí, los beneficios son sobre la garantía de seguridad y eficacia de cada componente. El reto radica en la elevación de costos y mayor duración en la evaluación

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

Algunos de los registradores consideran que la información del producto terminado es suficiente para la evaluación del medicamento; por su parte, otros enfatizan que también debería ser obligatorio presentar información sobre el principio activo, ya que esto garantiza una evaluación más completa de la calidad y consistencia del producto.

En el caso de aquellos que consideran suficiente la evaluación del producto terminado, argumentan que este módulo contiene los datos clave para asegurar la seguridad y eficacia del medicamento. Sin embargo, aquellos que apoyan la inclusión obligatoria de ambos módulos destacan que, debido a la naturaleza compleja de los medicamentos biológicos, la información sobre el principio activo es esencial para garantizar consistencia en la manufactura y calidad del producto.

A pesar de los beneficios de exigir ambos módulos, se destaca que esta medida representaría un mayor reto administrativo para las compañías farmacéuticas. También mencionan que su implementación podría aumentar los costos y los tiempos de evaluación, lo que implica un desafío adicional. No obstante, se sugiere que la aplicación del *reliance* podría ser una alternativa para garantizar el cumplimiento de estos requisitos sin duplicar esfuerzos en cada país.

En los países que actualmente requieren la información de ambas secciones, varía el formato de presentación, este puede ser segmentado o unificado. Con el objetivo de determinar cuál de estos formatos es más adecuado, se consultó a los registradores sobre su preferencia en la presentación de esta información. Las respuestas obtenidas se presentan en la Tabla 24.

**Tabla 24.** Formato más adecuado para la presentación de los requisitos de calidad (CTD 3.2.S y 3.2.P) en el registro de medicamentos biológicos, según registradores en Costa Rica

Entrevistado	Comentario
<b>R1</b>	Un documento unificado facilita la evaluación y orden adecuado sin omisiones de partes que pueden generar preguntas adicionales del evaluador. La desventaja podría ser que el documento por error no este completo.
<b>R2</b>	Considero que presentarlo por separado puede ser más eficiente y adecuado debido a que el volumen de esta información es grande y al unificarlo se podría cometer un error humano con el orden de los documentos o que no se incluya alguno. Además, los documentos se reciben por separado y genera mayor trabajo unirlos y unir sus traducciones.
<b>R3</b>	Unificado es más fácil de revisar para las entidades. Un pdf con tabla de contenidos, que lleva a cada sección, sería más beneficioso.
<b>R4</b>	Considero que a presentación separada facilita la revisión por módulos en países con menos capacidad técnica.
<b>R5</b>	Creo que es mejor presentarlo por secciones por separado ya que no todas las subsecciones son mandatorias en todos los países, por lo que presentar un documento unificado con todo el contenido podría dar pie a observaciones por parte de las autoridades a información que no es obligatoria presentarla.
<b>R6</b>	Es más eficiente tanto para la presentación como para la facilidad de entendimiento del revisor un documento unificado, sobre todo cuando hablamos de un volumen tan alto de información.
<b>R7</b>	Sí, completamente, un formato unificado sería más sencillo que estar ubicando segmentos de una sección en diferentes lugares de la plataforma, sobre todo cuando dentro de estas secciones se hace alusión a otras partes de ese mismo apartado general. La ventaja sería el orden, tanto para uno

	como para el evaluador y la desventaja, la adición de nuevas secciones, propensas a observaciones.
<b>R8</b>	<p>Ventajas Unificado: se facilitaría la revisión al tener todo el contenido unido, también se agilizaría el armado de dossier.</p> <p>Desventajas Unificado: El documento termina siendo más extenso y a futuro si alguna sección sufre un cambio, se tendría que actualizar todo el documento.</p> <p>Ventaja Separados: Por secciones podría considerarse más organizado, flexibilidad si se presenta alguna modificación a alguna de las secciones.</p> <p>Desventaja Separados: Mayores tiempos de revisión.</p>

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

Según los registradores, ambas opciones presentan ventajas y desventajas, dependiendo de factores como la facilidad de evaluación, la organización del expediente y la eficiencia en la revisión por parte de las agencias reguladoras. Los registradores que prefieren un formato unificado argumentan que esta opción facilita la evaluación, ya que permite tener toda la información consolidada en un solo documento, lo que reduce la posibilidad de omisiones y agiliza la revisión. También se menciona que la estructuración del expediente se vuelve más ordenada y clara, lo que beneficia tanto a los solicitantes como a los evaluadores; no obstante, se requiere una tabla de contenidos que permita darle seguimiento a los apartados con mayor facilidad.

Por otro lado, algunos señalan que un documento unificado podría hacer que el expediente sea más extenso y difícil de actualizar en caso de modificaciones, lo que podría generar complicaciones en futuras presentaciones. Además, quienes prefieren la presentación por secciones separadas consideran que esta opción permite una mejor organización, especialmente en países con menor capacidad técnica, ya que facilita la revisión individual de cada módulo sin necesidad de revisar un solo documento de gran extensión.

Asimismo, hacen referencia a que, en algunos países, no todas las subsecciones son obligatorias, por lo que presentar un documento unificado podría dar lugar a observaciones innecesarias sobre información que no es requerida. También se destaca que, al mantener las secciones separadas, si se necesita hacer una modificación en algún apartado, se evita la

necesidad de actualizar todo el documento, lo que agiliza los tiempos de gestión y revisión. Aunque se considera que este formato puede generar tiempos de revisión más largos, ya que los evaluadores deben revisar varios documentos de manera independiente.

En el caso de los medicamentos biosimilares, si bien comparten varios requisitos con los medicamentos biológicos, su proceso de registro presenta desafíos particulares que requieren una evaluación diferenciada. Con el objetivo de comprender mejor estos retos, se consultó a los registradores sobre su percepción respecto a los principales desafíos y requisitos específicos en el proceso de registro de biosimilares. Las respuestas obtenidas se presentan en la Tabla 25.

**Tabla 25.** Percepción sobre los desafíos y requisitos en el registro de medicamentos biosimilares, según la experiencia de registradores en Costa Rica

Entrevistado	Comentario
<b>R8</b>	Desde el punto de vista económico, la inversión que los laboratorios realizan en pruebas de biosimilitud es alta. En cuanto a los requisitos técnico-científico, los requisitos de biosimilitud son extensos y el llenado de formularios puede requerir de grandes esfuerzos.
<b>R9</b>	En mi experiencia personal, trabajé con productos biosimilares que contaban con aprobación tanto en EMA como en FDA por lo que era un aspecto que facilitó mucho los procesos de registro en nuestra región. Algunos de los desafíos principales en cuanto a los requisitos en nuestra región es lograr interpretar la manera en la que se describen los requisitos técnicos en la regulación de cada país e identificar cuál sección o secciones CTD son requeridas para cumplir con ese requisito. Y en la regulación de cada país se describen de manera distinta.  Además, lograr la reducción o exoneración de la presentación de muestras del producto, es otro de los desafíos, ya que al tratarse de productos costosos en ocasiones para los fabricantes no era factible enviar la totalidad de las muestras solicitadas considerando el volumen de ventas en nuestra región.

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

Las respuestas de los registradores reflejan que el registro de medicamentos biosimilares presenta desafíos significativos tanto en el ámbito económico como en el cumplimiento de los requisitos técnico-científicos. Uno de los retos señalados es la alta inversión que los laboratorios deben realizar en estudios de biosimilitud. Además, se menciona que el cumplimiento de los requisitos técnicos es complejo y exige un esfuerzo considerable, tanto en la recopilación de datos como en el llenado de formularios regulatorios.

Otro desafío identificado es la variabilidad en la interpretación de los requisitos regulatorios entre países, lo cual es derivado de la falta de homogeneidad en la región. Los registradores destacan que, aunque los biosimilares están regulados bajo estándares internacionales, la manera en que cada país describe y solicita la información puede diferir, lo que dificulta el alineamiento con el CTD. Esta falta de armonización complica la presentación de expedientes, ya que los registradores deben identificar qué apartados del CTD son necesarios para cumplir con cada normativa.

Al igual que se mencionó con los medicamentos biológicos, los registradores consideran que la exigencia de muestras del producto para el proceso de registro es uno de los desafíos más importantes. Los medicamentos biosimilares, al ser una estructural y funcionalmente comparables con los medicamentos biológicos<sup>23</sup>, son productos costosos y la solicitud de grandes volúmenes de muestras puede resultar inviable para los fabricantes, especialmente en mercados con bajo volumen de ventas. Por ello, algunos registradores destacan la importancia de lograr una reducción o exoneración de este requisito, lo que permitiría facilitar la comercialización de estos productos sin comprometer su evaluación regulatoria.

Los medicamentos biosimilares deben demostrar su similitud con los biológicos de referencia mediante estudios exhaustivos que evalúen la estructura molecular, la actividad biológica, y su perfil de seguridad y eficacia<sup>36</sup>; por lo tanto, presentan una serie de requisitos que son específicos para este tipo de medicamentos. Se consultó a los registradores sobre los aspectos esenciales que caracterizan a un medicamento biosimilar y si consideraban que estos criterios deberían ser uniformes en todos los países de la región para garantizar un proceso regulatorio armonizado. Las respuestas obtenidas se presentan en la Tabla 26.

**Tabla 26.** Criterios esenciales para la definición y regulación de medicamentos biosimilares en la región, según registradores en Costa Rica

Entrevistado	Comentario
<b>R8</b>	<p>Detallar el criterio empleado para seleccionar el producto biológico de referencia: El que sean uniformes evitaría tener que realizar más de un estudio comparativo ya que se estaría usando la misma referencia, lo que se traduce a reducción de costos.</p> <p>Ejercicios de biosimilitud o comparabilidad: Se aseguraría que los estudios de biosimilitud se evalúen bajo los mismos estándares de calidad, asegurando seguridad y eficacia.</p> <p>Estudios preclínicos comparativos (in vivo e in vitro): Se aseguraría que los estudios de biosimilitud se evalúen bajo los mismos estándares de calidad, asegurando seguridad y eficacia.</p> <p>Estudios clínicos comparativos: farmacocinéticos, farmacodinámicos, estudios de eficacia clínica, estudios de seguridad, estudios de inmunogenicidad: Se aseguraría que los estudios de biosimilitud se evalúen bajo los mismos estándares de calidad, asegurando seguridad y eficacia.</p>
<b>R9</b>	<p>Considero que estos criterios deberían ser uniformes en nuestra región ya que permiten verificar la seguridad, calidad y eficacia del producto. Además, me parece importante que se alinee la aceptación de los resúmenes de la información preclínica y clínica.</p>

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

De manera general, los registradores consideran que es de suma importancia de establecer criterios uniformes para la regulación de los medicamentos biosimilares en la región, ya que la armonización de estos criterios reduciría costos, optimizaría la evaluación de biosimilitud y garantizaría que los estudios sean analizados bajo estándares de calidad homogéneos.

Uno de los aspectos mencionados es la selección del producto biológico de referencia, de forma que, el contar con un criterio uniforme evitaría la necesidad de realizar múltiples estudios comparativos con diferentes referencias, lo que reduciría costos y tiempos en el proceso de registro. Asimismo, se resalta la importancia de que los estudios de biosimilitud

y comparabilidad sigan estándares homogéneos, con el fin de garantizar que la evaluación de estos productos se realice con el mismo nivel de rigurosidad en todos los países.

En cuanto a los estudios preclínicos y clínicos comparativos, los registradores consideran que la aceptación de resúmenes de información preclínica y clínica facilitaría la evaluación regulatoria y evitaría la duplicación innecesaria de datos, contribuyendo a un proceso más eficiente. Además, mencionan que un enfoque regulatorio armonizado en estos aspectos permitiría asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los biosimilares de manera estandarizada en la región.

Su percepción sobre la falta de armonización en la región es notoria; sin embargo, igualmente se les consultó puntualmente sobre su opinión en cuanto a la variabilidad de requisitos regulatorios para el registro de estos medicamentos. Los registradores coinciden de manera unánime en que los requisitos para medicamentos biosimilares en la región no están completamente armonizados, lo que genera diferencias significativas en los procesos de registro entre países, tal como se expone en la Tabla 27.

**Tabla 27.** Percepción del grado de armonización de requisitos en la región para medicamentos biológicos, según la experiencia de registradores en Costa Rica.

Entrevistado	Comentario
R8	Los requisitos para medicamentos biosimilares en la región no están completamente armonizados. Aunque algunos países han avanzado en la consolidación de vías regulatorias definidas y estandarizadas, aún existen diferencias significativas en los requisitos.
R9	Considero que los requisitos para medicamentos biosimilares no se encuentran armonizados en la región, en algunos países los requisitos se apegan más al formato CTD y haciendo la diferenciación entre productos biológicos, biotecnológicos, vacunas y hemoderivados; mientras que en otros países los requisitos son más sencillos y muy similares a los solicitados para los productos de síntesis química.  Contar con una mayor armonización sería de gran utilidad ya que facilitaría la preparación de un <i>core dossier</i> para toda la región, así como

	la homologación de la documentación técnica aprobada en todos los países.
--	---

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

Si bien algunos países han logrado consolidar vías regulatorias más definidas y estandarizadas, otros aún mantienen requisitos menos estructurados o alineados con normativas de productos de síntesis química. Esta falta de estandarización genera desafíos adicionales para las compañías farmacéuticas, que deben adaptar sus expedientes a regulaciones que varían de un país a otro.

Se destaca que una mayor armonización en los requisitos regulatorios facilitaría la preparación de un expediente de registro aplicable a toda la región. Esta estandarización ayudaría a reducir la carga administrativa, mejorar los tiempos de evaluación y garantizar un acceso más equitativo a los medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica.

Existen diversos requisitos que actualmente no se encuentran unificados en la región, como el Plan de manejo de riesgos (RMP), el cual es un documento regulatorio que describe el perfil de seguridad de un medicamento, las estrategias para prevenir o minimizar sus riesgos, los estudios planificados para obtener más información sobre su seguridad y eficacia, y los métodos para evaluar la efectividad de las medidas de minimización de riesgos<sup>68</sup>. Otro requisito no armonizado es el Plan de farmacovigilancia post-comercialización (PSUR), el cual garantiza que toda nueva información recopilada después de la comercialización sea revisada y compartida con las autoridades respectivas<sup>69</sup>.

Al consultar a los registradores sobre si el RMP y el PSUR deberían ser requisitos obligatorios para los medicamentos biosimilares en todos los países, resaltan la importancia de su implementación. Señalan que la seguridad de estos productos no finaliza con su aprobación regulatoria, sino que requiere un monitoreo continuo en el mercado para detectar posibles reacciones adversas y actualizar su perfil de seguridad. Las respuestas obtenidas se presentan en la Tabla 28.

**Tabla 28.** Importancia y obligatoriedad del Plan de Manejo de Riesgos y el Plan de Farmacovigilancia post-comercialización para medicamentos biosimilares, según registradores en Costa Rica

Entrevistado	Comentario
<b>R8</b>	Sí, ya que la seguridad es un tema que no finaliza el ingreso del producto al mercado. Se deben tener procesos definidos para seguir afirmando la seguridad de estos productos en los pacientes mediante <i>real world data</i> . Eso sí, los requisitos regulatorios deben ser concreto a fin de evitar excesos de información que entorpezca el proceso.
<b>R9</b>	Sí, en mi opinión solicitar el RMP y PSUR posterior a la aprobación del registro sanitario es de suma importancia debido a la naturaleza de estos productos, ya que a pesar de que se han realizado estudios de biosimilitud y se espera que el perfil de reacciones adversas sea similar al del producto de referencia, es muy importante el seguimiento de los temas de farmacovigilancia para estos productos con el fin de detectar nuevas reacciones adversas y mantener actualizado el perfil de seguridad del producto.

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

Los registradores destacan que, aunque los biosimilares han demostrado biosimilitud con el medicamento de referencia, su naturaleza puede conllevar a nuevas reacciones adversas que no fueron identificadas en los estudios previos. Por lo tanto, contar con procesos estructurados de farmacovigilancia y recopilación de datos en el entorno clínico real es clave para confirmar la seguridad de estos medicamentos en los pacientes.

Asimismo, se menciona que los requisitos regulatorios deben ser concretos y equilibrados, de manera que permitan un seguimiento efectivo sin generar una carga administrativa excesiva que pueda ralentizar el proceso regulador o dificultar la implementación de medidas de seguridad. En este sentido, se resalta que la obligatoriedad del RMP y el PSUR fortalecería la regulación de los biosimilares, permitiendo a las autoridades tomar decisiones informadas basadas en datos actualizados sobre su uso y efectos en la población.

Por otro lado, al igual que en el caso de los medicamentos biológicos, existen diferencias entre los países en la solicitud de información completa sobre la calidad del principio activo

y del producto terminado para los medicamentos biosimilares. Por ello, se consultó a los registradores si consideraban que, al igual que con los biológicos, la presentación de esta información es esencial dentro del proceso regulatorio. Las respuestas obtenidas se presentan en la Tabla 29.

**Tabla 29.** Obligatoriedad de la solicitud de información de calidad sobre el principio activo y el producto terminado para el registro de medicamentos biosimilares, según registradores en Costa Rica

Entrevistado	Comentario
<b>R8</b>	Sí, de esta manera se da garantía sobre seguridad y calidad, así mismo, las licencias registradas estarían armonizadas internacionalmente con autoridades relevantes que se apegan al formato CTD.
<b>R9</b>	Para las autoridades sanitarias de nuestra región considero que no es requerido solicitar los módulos CTD completos, en especial si el producto biosimilar cuenta con aprobación de una Autoridad Sanitaria de Alto Estándar. Se pueden validar las secciones indispensables para que la Autoridad pueda realizar la evaluación del producto y verificar su calidad. El principal desafío podría ser realizar la traducción completa al español de la documentación, lo que involucra una inversión económica elevada por el tamaño de la documentación.

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

Mientras algunos consideran que esta exigencia es fundamental para garantizar la seguridad y calidad del producto, otros señalan que no siempre es necesario presentar los módulos completos, especialmente si el medicamento cuenta con aprobación de una Autoridad Sanitaria de Alto Estándar.

Por un lado, mencionan que exigir la presentación completa de estos módulos fortalecería la armonización internacional, alineando los requisitos con los de autoridades reguladoras de referencia que ya adoptan el formato CTD<sup>12</sup>. Esto brindaría mayor transparencia y confianza en el proceso de evaluación, asegurando que las licencias registradas cumplan con los estándares internacionales.

Sin embargo, también consideran que no es indispensable solicitar los módulos completos en la región, especialmente cuando el producto ha sido aprobado por agencias de alto estándar. En estos casos, proponen que las autoridades sanitarias validen únicamente las secciones esenciales necesarias para evaluar la calidad del medicamento, evitando la exigencia de documentación redundante.

Por otro lado, los estudios clínicos y no clínicos son fundamentales para evaluar la comparabilidad de los medicamentos biosimilares con sus productos de referencia, garantizando su calidad, seguridad y eficacia. No obstante, estos requisitos no están armonizados en la región, lo que puede generar variaciones en los procesos de evaluación. Los estudios no clínicos incluyen pruebas de toxicidad, farmacocinética y farmacodinámica, cuyo objetivo es demostrar la similitud con el medicamento de referencia sin necesidad de repetir pruebas innecesarias<sup>70</sup>.

En cuanto a los estudios clínicos, las Fases I y III son clave para comparar parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos, de seguridad e inmunogenicidad, asegurando que no existan diferencias clínicamente significativas<sup>70</sup>. Dado el impacto de estos estudios en el proceso de registro, se consultó a los registradores sobre su percepción respecto a la importancia de los estudios clínicos en el registro de medicamentos biosimilares. Sus respuestas se presentan en la Tabla 30.

**Tabla 30.** Percepción sobre la importancia de los estudios clínicos en el registro de medicamentos biosimilares, según registradores en Costa Rica

Entrevistado	Comentario
<b>R8</b>	Estudios esenciales: farmacocinética, farmacodinamia, clínicos, no clínicos, estudios sobre seguridad, inmunogenicidad.
<b>R9</b>	No conozco a detalle los requisitos asociados a los estudios clínicos, pero considero que algunos aspectos clínicos relevantes de evaluar para los productos biosimilares son la inmunogenicidad, eficacia, farmacocinética y farmacodinamia ya que estos aspectos permiten verificar la comparabilidad del producto biosimilar vs el producto de referencia y definir las consideraciones de seguridad y eficacia del producto, de manera

	que se pueda garantizar que el paciente pueda acceder a una opción terapéutica equivalente.
--	---

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

Los registradores coinciden en que los estudios clínicos son fundamentales para evaluar la comparabilidad entre los biosimilares y sus productos de referencia, asegurando que estos medicamentos sean seguros, eficaces y equivalentes desde el punto de vista terapéutico. Destacan que los estudios más relevantes incluyen pruebas de farmacocinética, farmacodinamia, inmunogenicidad, seguridad y eficacia, ya que estos parámetros permiten verificar que el biosimilar no presenta diferencias clínicamente significativas en comparación con el medicamento original.

En general, la percepción de los registradores sugiere que, aunque estos estudios pueden representar un reto en términos de costos y tiempos regulatorios, su realización es necesaria para evaluar la seguridad y eficacia de los biosimilares, evitando riesgos asociados a diferencias en la respuesta del paciente, por lo que consideran que es un requisito que se debería armonizar en la región.

Dado el perfil de las empresas en las que trabajan los registradores que participaron en los cuestionarios, no es común encontrar profesionales con experiencia en el registro de ambos tipos de productos, tanto biológicos como biosimilares. Sin embargo, uno de los registradores compartió su perspectiva sobre el proceso regulatorio de estos medicamentos, destacando la importancia de que su evaluación siga un nivel de exigencia similar en todos los países de la región. Sus respuestas se presentan en la Tabla 32.

**Tabla 31.** Perspectiva sobre la comparación del proceso regulatorio de medicamentos biológicos y biosimilares y su armonización en Centroamérica, según registradores en Costa Rica

Entrevistado	Comentario
R8	Los medicamentos biológicos requieren mayores requisitos en cuanto a estudios clínicos que demuestren seguridad y eficacia, ya que son medicamentos nuevos desarrollados mediante procesos biológicos complejos. Por otro lado, los biosimilares deben demostrar, mediante otro

	<p>tipo de estudios, su comparabilidad (análisis fisicoquímicos, biodisponibilidad, etc.).</p> <p>Que los países de Centroamérica tengan una dificultad similar en cuanto al proceso regulatorio de este tipo de productos es un arma de doble filo, ya que si los requisitos/proceso son complejos (más allá de lo necesario para garantizar calidad) en un país, sería igualmente engorroso en los demás. Sin embargo, si se llegan a acordar requisitos razonables y procesos ágiles, la armonización de estos sería una gran ventaja para el registro y mantenimiento de licencias de medicamentos innovadores en la región.</p>
--	--

Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

De esta forma, se puede extraer que los medicamentos biológicos innovadores requieren una mayor cantidad de estudios clínicos para demostrar su seguridad y eficacia, debido a la complejidad de su desarrollo y producción. En contraste, los biosimilares deben demostrar comparabilidad con el producto de referencia, a través de estudios como análisis fisicoquímicos y pruebas de biodisponibilidad, sin necesidad de replicar todos los estudios clínicos del biológico original.

En cuanto a la armonización regulatoria en Centroamérica, se menciona que establecer un nivel de exigencia uniforme en la región puede representar tanto una ventaja como un desafío. Si los requisitos regulatorios son innecesariamente complejos en un país, su armonización significaría que todos los países enfrentarían el mismo nivel de dificultad, lo que podría implicar aún más retos para el acceso a estos medicamentos. Sin embargo, si se logra un consenso en torno a requisitos razonables y procesos ágiles, la armonización facilitaría el registro y mantenimiento de licencias de medicamentos innovadores, mejorando la disponibilidad de estos productos en la región.

#### 4.4. Requisitos regulatorios viables para la armonización regional en el registro de medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica.

La viabilidad de la armonización de los requisitos regulatorios en Centroamérica para el registro de medicamentos biológicos y biosimilares depende de múltiples factores, incluyendo la capacidad técnica de las agencias reguladoras, la infraestructura disponible y

la alineación con estándares internacionales. Si bien la región ha avanzado en la adopción de marcos regulatorios más estructurados, persisten diferencias significativas que dificultan la implementación de un sistema unificado.

Así, tras determinar las semejanzas y diferencias presentes en las normativas regulatorias de los países de Centroamérica y analizar la experiencia de los registradores en Costa Rica, se puede establecer qué requisitos son viables para una armonización regional. Por lo tanto, con el fin de desarrollar el tercer objetivo, el cual consiste en determinar los requisitos regulatorios que pueden ser armonizados en la región, se proponen aquellos criterios que pueden implementarse de manera uniforme en los países centroamericanos, así como los desafíos que deben superarse para lograr un sistema regulador más integrado y eficiente.

En cuanto a los documentos legales requeridos para el registro de medicamentos biológicos, se recomienda mantener una lista unificada de requisitos en todos los países de la región. Entre estos, se incluyen el poder a favor del representante legal y del profesional responsable, el Certificado de Producto Farmacéutico (CPP), el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) del fabricante del producto terminado, el contrato de fabricación en caso de ser aplicable y la declaración jurada de patentes y datos de pruebas cuando corresponda.

Estos documentos ya se encuentran armonizados en la región y son exigidos de manera uniforme en todos los países, lo que facilita su estandarización dentro del proceso de registro. Sin embargo, el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) del fabricante del principio activo se mantiene como un requisito exclusivo de Costa Rica, quedando fuera de la propuesta de armonización regional. A pesar de las opiniones recurrentes de los registradores sobre el tiempo y los costos asociados a la legalización de documentos, este requisito no puede ser flexibilizado, ya que está formalmente establecido en un reglamento armonizado para la región (RTCA)<sup>71</sup>.

Los documentos técnicos generales requeridos para el registro de medicamentos ya se encuentran armonizados y alineados con el RTCA<sup>71</sup>, por lo que no requieren modificaciones. Estos documentos son exigidos de manera uniforme en todos los países, tanto para medicamentos biológicos como para aquellos de síntesis química, lo que facilita su aplicación dentro de la regulación regional.

En cuanto a los documentos regionales específicos para medicamentos biológicos, se recomienda mantener el requisito de presentar el listado de autoridades y países en los que el producto está registrado. Esta información es esencial para evaluar el historial regulatorio del medicamento y proporciona una referencia sobre la aceptación del producto en mercados con marcos regulatorios robustos. Además, en el caso de aplicar el mecanismo de *reliance*, contar con un respaldo de registro en agencias de alto estándar facilita la toma de decisiones por parte de las autoridades locales, optimizando los tiempos de evaluación y reduciendo la duplicidad de esfuerzos en la revisión del expediente.

Asimismo, se sugiere mantener el listado de las inspecciones realizadas durante los últimos dos años, ya que esto permite a las autoridades regulatorias disponer de información actualizada sobre el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y otras normativas de calidad en medicamentos tan complejos como lo son los biológicos. La inclusión de este historial de inspecciones contribuye a garantizar que los procesos de fabricación cumplen con los estándares exigidos, lo que resulta fundamental para la seguridad y eficacia del producto.

Igualmente, dentro de los documentos regionales y de acuerdo con la opinión de los registradores, tanto el Plan de Manejo de Riesgos (RMP) como el Plan de Farmacovigilancia Post-Comercialización (PSUR) son documentos esenciales para garantizar la seguridad y eficacia del medicamento, incluso después de su aprobación regulatoria. Estos planes permiten a las agencias reguladoras realizar un seguimiento continuo del comportamiento del medicamento en el mercado, identificando posibles eventos adversos, interacciones no previstas y cualquier otro factor que pueda comprometer la seguridad del paciente<sup>69</sup>. Además, la implementación de estos planes fortalece la vigilancia sanitaria en la región, asegurando que cualquier señal de riesgo sea detectada y gestionada oportunamente.

De este modo, el procedimiento estructurado y completo de todos los distribuidores sobre el manejo de desechos al ambiente, así como el procedimiento detallado del fabricante y distribuidores sobre la gestión de la cadena de frío, quedarían fuera de la propuesta de armonización. Esto se debe a que son documentos que pueden elaborarse a nivel local y que, según los registradores, no aportan al proceso regulatorio ni garantizan su cumplimiento de manera efectiva.

En el caso del certificado de análisis de albúmina, actualmente exclusivo de Guatemala, este no se incluye en la propuesta de armonización, ya que no es un requisito aplicable a todos los tipos de medicamentos biológicos. Dado que no todos los productos contienen albúmina en su formulación, exigir este documento de manera generalizada supondría una carga regulatoria innecesaria para ciertos medicamentos sin aportar un valor significativo al proceso de evaluación.

Considerando las opiniones recurrentes de los registradores sobre la carga económica y el tiempo que requieren las traducciones, se propone un esquema equilibrado que combine la traducción de algunos módulos del CTD con la presentación en inglés de otros. En el caso del módulo 2, que contiene los resúmenes de los estudios clínicos y no clínicos, se recomienda su traducción al español para garantizar una evaluación clara y accesible por parte de las autoridades regulatorias.

En cuanto al módulo 3, se propone su inclusión obligatoria en todos los países de la región, aun cuando esto implique un aumento en la cantidad de requisitos. Esta medida tiene como objetivo alinear los procesos regulatorios con los estándares internacionales<sup>37</sup> y garantizar la coherencia del CTD dentro del proceso de armonización, asegurando que la documentación técnica cumpla con los mismos criterios en toda la región. Aunque esto suponga una mayor carga para ciertos países que actualmente no exigen todos los apartados de este módulo, su implementación homogénea facilitaría la evaluación comparativa entre países, optimizaría la toma de decisiones regulatorias y reduciría la necesidad de generar información adicional para cada jurisdicción.

Dado que la calidad del producto ya está respaldada por una amplia documentación técnica, la inclusión de información sobre la numeración de lotes no aporta un valor significativo al proceso regulatorio. Además, ningún otro país de la región exige este requisito para el registro de medicamentos biológicos o biosimilares, por lo que su incorporación en la armonización resultaría innecesaria. Esto permite que Panamá pueda alinearse con la armonización regional sin la necesidad de mantener este requisito.

Además, al tratarse de un requisito que responde a normativas nacionales específicas, su aplicación no impacta de manera significativa en la estandarización del proceso regulatorio en Centroamérica. Mantenerlo como un requerimiento exclusivo de Panamá permite que las

empresas que deseen registrar productos en ese país cumplan con la normativa local sin que esto afecte la armonización general del resto de la región.

Por otro lado, los módulos 4 y 5 podrían presentarse en inglés, permitiendo que sean utilizados como referencia para verificar la información ya contenida en los resúmenes del módulo 2. Esta estrategia no solo optimizaría el proceso de evaluación, reduciendo costos y tiempos de aprobación, sino que también facilitaría el acceso de estos medicamentos al mercado sin comprometer la rigurosidad del análisis regulatorio. Dado que estos módulos incluyen información extensa y altamente técnica, se considera que su revisión en el idioma original permite optimizar los procesos de registro sin comprometer la rigurosidad del análisis.

Con el objetivo de avanzar en la armonización de los requisitos para el registro de medicamentos biológicos en la región, se propone la siguiente lista de criterios unificados, asegurando un enfoque regulatorio más coherente y eficiente entre los países centroamericanos.

#### **Documentos legales**

- Poder a favor del representante legal y profesional responsable.
- Certificado de producto farmacéutico (CPP)
- Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) del fabricante y todos los sitios involucrados en la cadena del producto terminado.
- Contrato fabricación (si aplica).
- Declaración jurada de patentes y datos de pruebas (si aplica).

#### **Documentos técnicos generales de medicamentos**

- Fórmula cuali cuantitativa completa.
- Métodos analíticos del producto terminado.
- Validación del método analítico.
- Especificaciones.
- Estudio de estabilidad.
- Monografía.
- Etiquetado e inserto.

## **Documentos regionales específicos de medicamentos biológicos**

- Listado de autoridades y país en las que está registrado el producto (si aplica).
- Listado de autoridades sanitarias que han hecho inspecciones en los últimos 2 años por cada planta que participe en el proceso de fabricación.
- Plan de manejo de riesgos.
- Plan de fármaco vigilancia post-comercialización.

## **Módulo 2**

- **2.4** Análisis general o clínico.
- **2.5** Análisis general clínico.
- **2.6** Resumen escrito y tabulado preclínico.
- **2.7** Resumen clínico.

## **Módulo 3**

### **Principio activo**

- **3.2.S.1.1 y 3.2.S.1.2** Descripción de la estructura química del principio activo, de la secuencia de aminoácidos indicando los sitios de las modificaciones postraduccionales.
- **3.2.S.1.3** Descripción de las propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas.
- **3.2.S.2.1** Información de los fabricantes del principio activo, cuando está involucrado más de un fabricante indicar en qué paso interviene cada uno.
- **3.2.S.2.2** Descripción del proceso de fabricación y de los controles durante el proceso.
- **3.2.S.2.3** Descripción del control de materiales: cepa, sistemas de bancos de células maestra y de trabajo, huevos embrionados, materiales de partida.
- **3.2.S.2.4** Descripción del control de etapas críticas y productos intermedios.
- **3.2.S.2.5** Validación y/o evaluación de los procesos de fabricación.
- **3.2.S.3.1** Descripción de la elucidación de la estructura y otras características fisicoquímicas, inmunológicas y biológicas del principio activo.
- **3.2.S.3.2** Descripción de las impurezas relacionadas con el producto y el proceso de fabricación.

- **3.2.S.4.1** Especificaciones.
- **3.2.S.4.2** Descripción de los métodos de análisis.
- **3.2.S.4.3** Validación de los métodos de análisis.
- **3.2.S.4.4** Análisis de los lotes que incluya la descripción de los lotes y los resultados de análisis de 3 lotes.
- **3.2.S.4.5** Justificación de las especificaciones.
- **3.2.S.5** Descripción y certificado de análisis de los estándares o materiales de referencia.
- **3.2.S.6** Descripción del sistema envase-cierre.
- **3.2.S.7** Descripción del protocolo de estabilidad, resultados y conclusiones del estudio de estabilidad.

#### **Producto terminado**

- **3.2.P.1** Descripción del producto terminado y de su composición.
- **3.2.P.3.1** Información de los fabricantes del producto terminado, cuando está involucrado más de un fabricante indicar en qué paso interviene cada uno.
- **3.2.P.3.2** Fórmula del lote de producción.
- **3.2.P.3.3** Descripción del proceso de fabricación incluyendo los controles del proceso.
- **3.2.P.3.4** Descripción del control de etapas críticas y de los productos intermedios.
- **3.2.P.3.5** Validación y/o evaluación de los procesos de fabricación.
- **3.2.P.4.1** Especificaciones
- **3.2.P.4.2** Descripción de los métodos analíticos o la referencia a métodos descritos en farmacopeas.
- **3.2.P.4.3** Validaciones de los Métodos de Análisis.
- **3.2.P.4.4** Justificación de las especificaciones.
- **3.2.P.4.5** Para excipientes de origen humano o animal se debe proveer información de agentes adventicios

- **3.2.P.4.6** Para nuevos excipientes, presentar información de fabricación, caracterización y controles y los datos que soporten la seguridad establecidos en estudios no clínicos y clínicos.
- **3.2.P.5.4** Análisis de lotes que incluya la descripción de los lotes y los resultados de análisis de 3 lotes.
- **3.2.P.5.5** Descripción de la caracterización de impurezas.
- **3.2.P.5.6** Justificación de las especificaciones.
- **3.2.P.6** Descripción y certificado de análisis de los estándares o materiales de referencia.
- **3.2.P.7** Descripción de sistema envase-cierre.

#### **Agentes adventicios**

- **3.2.A.2** Descripción de la evaluación de la seguridad frente a infecciones por agentes adventicios.

#### **Módulo 4**

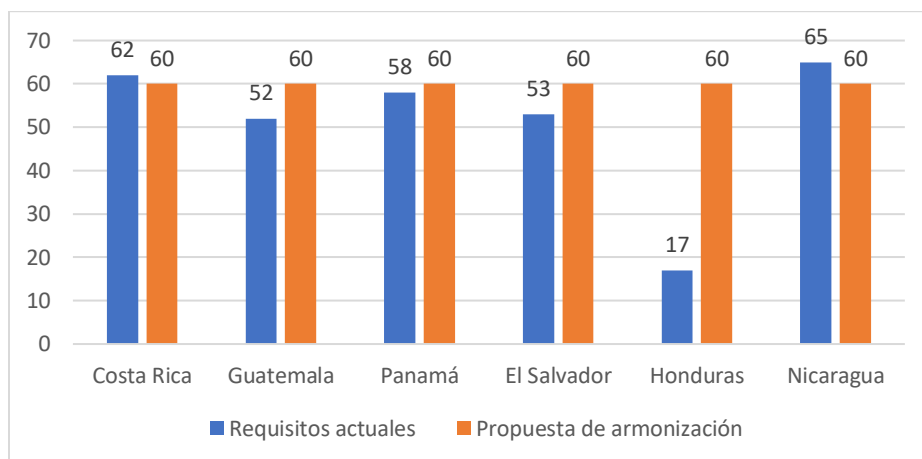
- Informes concluyentes de los resultados de los estudios preclínicos.

#### **Módulo 5**

- Informes concluyentes de los resultados de los estudios clínicos fase I, II y III.

Como resultado de la elaboración de esta lista de requisitos armonizados, se obtuvo la propuesta de armonización presentada en el Gráfico 3. Si bien esta implica un aumento en el número de requisitos para algunos países, también representa una reducción significativa en otros, estableciendo un equilibrio en la regulación regional.

**Gráfico 3.** Cantidad de requisitos regulatorios para el registro de medicamentos biológicos en Centroamérica tras la propuesta de armonización



Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

Los requisitos eliminados de la propuesta corresponden principalmente a documentos como cartas de cumplimiento que se gestionan a nivel local, donde ya existen normativas que regulan aspectos de distribución y disposición de medicamentos. Además, se excluye la presentación de muestras para análisis visual, dado que los registradores han señalado que este requisito representa un desafío logístico y económico, especialmente en el caso de medicamentos biológicos y biosimilares, cuyos costos de producción y distribución son considerablemente elevados.

Asimismo, en caso de que el medicamento incluya un dispositivo médico para su administración, se excluye la presentación de la descripción del dispositivo, incluyendo las instrucciones de uso y la información del fabricante. Esto se debe a que dicha información ya está contemplada en la sección 3.2.P.7 – Descripción del sistema cierre-envase del CTD, por lo que su exigencia como un requisito adicional generaría una duplicación innecesaria de documentos.

Por otro lado, en lo que respecta a los documentos legales y los documentos técnicos generales requeridos para el registro de medicamentos biosimilares, se mantienen sin modificaciones, ya que estos requisitos han sido previamente armonizados a nivel regional y están establecidos como obligatorios dentro del RTCA<sup>71</sup>. Dado que su aplicación es uniforme en todos los países de la región, su inclusión en el proceso regulatorio no representa un obstáculo para la armonización ni genera discrepancias en los criterios de evaluación.

En cuanto a los documentos regionales específicos para el registro de medicamentos biológicos, se considera viable su armonización a nivel regional en el caso del Plan de Manejo de Riesgos y el Plan de Farmacovigilancia Post-Comercialización, debido a la importancia que estos documentos tienen para garantizar la seguridad y eficacia del medicamento, según lo señalado por los registradores.

Asimismo, se recomienda incluir el listado de países que tienen registrado el producto y el listado de inspecciones realizadas en los últimos dos años, este último proporciona a las autoridades regulatorias información actualizada sobre el cumplimiento de las BPM. Además, que garantiza la alineación con los requisitos establecidos para los medicamentos biológicos, promoviendo un enfoque regulatorio coherente y estandarizado.

No obstante, igual que se mencionó para los medicamentos biológicos, algunos requisitos quedan fuera de la propuesta de armonización. Entre ellos se encuentran el procedimiento estructurado y completo de todos los distribuidores sobre el manejo de desechos al ambiente, el procedimiento estructurado y completo del fabricante y de los distribuidores sobre la gestión de la cadena de frío (cuando corresponda) y el certificado de análisis de albúmina (si aplica). Estos requisitos responden a normativas nacionales específicas y no se pretende estandarizarlos a nivel regional.

Siguiendo el mismo criterio aplicado para los medicamentos biológicos, derivado de las opiniones recurrentes de los registradores respecto al impacto económico y el tiempo adicional que suponen las traducciones, se plantea un esquema que balancee la accesibilidad de la información con la eficiencia en el proceso de evaluación. En el caso del módulo 2, que resume los estudios clínicos y no clínicos, se recomienda su presentación en español, asegurando que las agencias regulatorias puedan analizar la información de manera clara y sin depender de traducciones externas.

En cuanto al módulo 3, igualmente se propone su inclusión obligatoria en todos los países de la región, incluso si esto representa un aumento en la cantidad de requisitos. Esta medida busca unificar los criterios regulatorios y garantizar la coherencia del CTD dentro de la armonización regional, así como alinear los requisitos de medicamentos biológicos y biosimilares entre ellos y con estándares internacionales<sup>37</sup>. Además, se mantiene la exigencia

de que toda la información del módulo 3 sea presentada en español, de la misma forma que se mencionó anteriormente.

En lo que respecta a los módulos 4 y 5, donde se destacan los estudios clínicos y no clínicos comparativos con el medicamento de referencia, se sugiere su presentación en inglés, ya que la información contenida en los resúmenes del módulo 2 ya se encuentra en español. De esta forma, se reducen costos y tiempos de evaluación sin comprometer la rigurosidad del análisis regulatorio.

En cuanto a los requisitos específicos para el registro de medicamentos biosimilares, se propone que todos los países exijan la realización del ejercicio de biosimilitud en términos de calidad, con el fin de demostrar la comparabilidad entre el biosimilar y el biológico innovador de referencia. Este requisito es fundamental para garantizar la seguridad y eficacia del medicamento, permitiendo que las agencias regulatorias cuenten con una base científica sólida para su evaluación<sup>40</sup>.

No obstante, algunos requisitos se mantendrían fuera de la propuesta de armonización, ya que son exclusivos de algunos países. La carta de aprobación de los estudios clínicos emitida por el o los comités ético-científicos seguiría siendo un requisito exclusivo de Costa Rica. Asimismo, el detalle sobre el criterio utilizado para seleccionar el producto biológico de referencia con el cual se realizó el ejercicio de biosimilitud seguiría siendo una solicitud específica de Costa Rica y Guatemala.

De igual forma, el requisito del sistema de codificación de lotes, actualmente exclusivo de Panamá, no se incluiría en la armonización, ya que la calidad del producto ya está respaldada por una amplia documentación técnica, lo que hace innecesaria la exigencia de información adicional sobre la numeración de lotes. Este enfoque busca equilibrar la armonización con el respeto a las particularidades normativas de cada país, facilitando un proceso regulador más eficiente sin comprometer los estándares de seguridad y calidad.

Del mismo modo que en los medicamentos biológicos, en el caso de los biosimilares se excluye la presentación de la descripción del dispositivo médico utilizado para su administración, incluyendo las instrucciones de uso y la información del fabricante. Esto se debe a que estos detalles ya están contemplados en la sección 3.2.P.7 – Descripción del

sistema cierre-envase del CTD, por lo que su exigencia como un requisito independiente generaría una duplicación innecesaria de información dentro del expediente regulatorio.

De este modo, los criterios seleccionados se basaron en su aplicabilidad en múltiples países y su alineación con normativas regionales, considerando además la perspectiva de los registradores. Como resultado, se propone el siguiente listado de requisitos armonizados para el registro de medicamentos biosimilares en Centroamérica.

### **Documentos legales**

- Poder a favor del representante legal y profesional responsable.
- Certificado de producto farmacéutico (CPP).
- Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) del fabricante y todos los sitios involucrados en la cadena del producto terminado.
- Contrato fabricación (si aplica).
- Declaración jurada de patentes y datos de pruebas (si aplica).

### **Documentos técnicos generales de medicamentos**

- Fórmula cuali cuantitativa completa.
- Métodos analíticos del producto terminado.
- Validación del método analítico.
- Especificaciones.
- Estudio de estabilidad.
- Monografía.
- Etiquetado e inserto.

### **Documentos regionales específicos de medicamentos biológicos que aplican también a biosimilares**

- Listado de autoridades y país en las que está registrado el producto (si aplica).
- Listado de autoridades sanitarias que han hecho inspecciones en los últimos 2 años por cada planta que participe en el proceso de fabricación.
- Plan de manejo de riesgos.
- Plan de fármaco vigilancia post-comercialización.

## Módulo 2

- 2.4 Análisis general o clínico.
- 2.5 Análisis general clínico.
- 2.6 Resumen escrito y tabulado preclínico.
- 2.7 Resumen clínico.

## Módulo 3

### Principio activo

- 3.2.S.1.1 y 3.2.S.1.2 Descripción de la estructura química del principio activo, de la secuencia de aminoácidos indicando los sitios de las modificaciones postraduccionales.
- 3.2.S.1.3 Descripción de las propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas.
- 3.2.S.2.1 Información de los fabricantes del principio activo, cuando está involucrado más de un fabricante indicar en qué paso interviene cada uno.
- 3.2.S.2.2 Descripción del proceso de fabricación y de los controles durante el proceso.
- 3.2.S.2.3 Descripción del control de materiales: cepa, sistemas de bancos de células maestra y de trabajo, huevos embrionados, materiales de partida.
- 3.2.S.2.4 Descripción del control de etapas críticas y productos intermedios.
- 3.2.S.2.5 Validación y/o evaluación de los procesos de fabricación.
- 3.2.S.3.1 Descripción de la elucidación de la estructura y otras características fisicoquímicas, inmunológicas y biológicas del principio activo.
- 3.2.S.3.2 Descripción de las impurezas relacionadas con el producto y el proceso de fabricación.
- 3.2.S.4.1 Especificaciones.
- 3.2.S.4.2 Descripción de los métodos de análisis.
- 3.2.S.4.3 Validación de los métodos de análisis.
- 3.2.S.4.4 Análisis de los lotes que incluya la descripción de los lotes y los resultados de análisis de 3 lotes.
- 3.2.S.4.5 Justificación de las especificaciones.

- **3.2.S.5** Descripción y certificado de análisis de los estándares o materiales de referencia.
- **3.2.S.6** Descripción del sistema envase-cierre.
- **3.2.S.7** Descripción del protocolo de estabilidad, resultados y conclusiones del estudio de estabilidad.

### **Producto terminado**

- **3.2.P.1** Descripción del producto terminado y de su composición.
- **3.2.P.3.1** Información de los fabricantes del producto terminado, cuando está involucrado más de un fabricante indicar en qué paso interviene cada uno.
- **3.2.P.3.2** Fórmula del lote de producción.
- **3.2.P.3.3** Descripción del proceso de fabricación incluyendo los controles del proceso.
- **3.2.P.3.4** Descripción del control de etapas críticas y de los productos intermedios.
- **3.2.P.3.5** Validación y/o evaluación de los procesos de fabricación.
- **3.2.P.4.1** Especificaciones
- **3.2.P.4.2** Descripción de los métodos analíticos o la referencia a métodos descritos en farmacopeas.
- **3.2.P.4.3** Validaciones de los Métodos de Análisis.
- **3.2.P.4.4** Justificación de las especificaciones.
- **3.2.P.4.5** Para excipientes de origen humano o animal se debe proveer información de agentes adventicios
- **3.2.P.4.6** Para nuevos excipientes, presentar información de fabricación, caracterización y controles y los datos que soporten la seguridad establecidos en estudios no clínicos y clínicos.
- **3.2.P.5.4** Análisis de lotes que incluya la descripción de los lotes y los resultados de análisis de 3 lotes.
- **3.2.P.5.5** Descripción de la caracterización de impurezas.
- **3.2.P.5.6** Justificación de las especificaciones.

- **3.2.P.6** Descripción y certificado de análisis de los estándares o materiales de referencia.
- **3.2.P.7** Descripción de sistema envase-cierre.

#### **Agentes adventicios**

- **3.2.A.2** Descripción de la evaluación de la seguridad frente a infecciones por agentes adventicios.

#### **Módulo 4**

- Estudios preclínicos (*in vitro* e *in vivo*) de naturaleza comparativa entre el medicamento biosimilar y el producto innovador de referencia.

#### **Módulo 5**

- Estudios clínicos comparativos con el medicamento biológico de referencia.
  - Estudios farmacocinéticos.
  - Estudios farmacodinámicos.
  - Estudios de eficacia clínica.
  - Estudios de seguridad.
  - Estudios de inmunogenicidad.

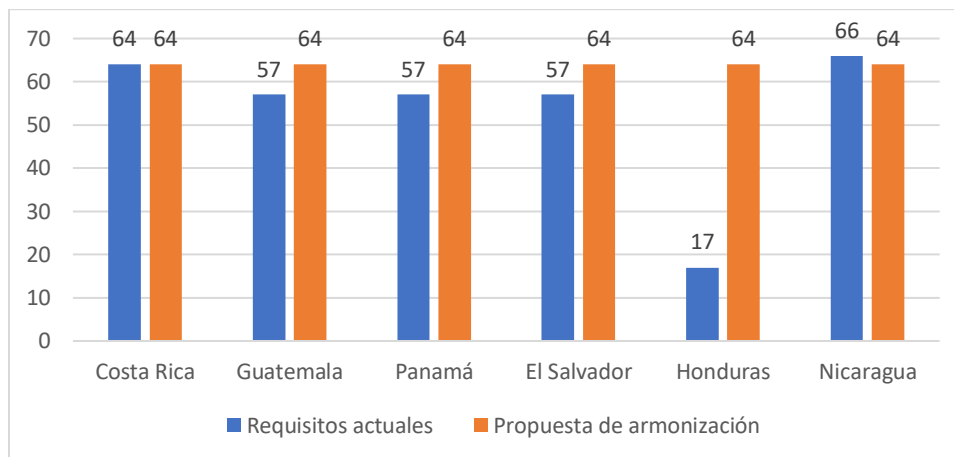
#### **Requisitos específicos de biosimilares**

- Ejercicio de biosimilitud relacionado a la calidad entre el biosimilar y el biológico innovador de referencia.

Al igual que en el caso de los medicamentos biológicos, la elaboración de esta lista de requisitos armonizados implica un incremento en la cantidad de exigencias regulatorias para algunos países, como se observa en el Gráfico 4. No obstante, los criterios seleccionados aseguran que tanto los medicamentos biológicos como los biosimilares se mantengan alineados entre sí y con los estándares internacionales.

Además, los requisitos excluidos corresponden a normativas nacionales específicas o a declaraciones de cumplimiento que pueden gestionarse a nivel local sin afectar la armonización regional. Asimismo, se excluyen aquellos aspectos que podrían generar una duplicidad innecesaria de información, dado que ya están contemplados en el CTD, así como la presentación de muestras, un requisito que representa un desafío logístico y económico significativo, especialmente para medicamentos biológicos y biosimilares, cuyos costos de producción y distribución son considerablemente elevados.

**Gráfico 4.** Cantidad de requisitos para el registro de medicamentos biosimilares en Centroamérica tras la propuesta de armonización



Fuente: Elaboración propia, abril, 2025.

En términos generales, los requisitos para biosimilares se alinearon con la regulación de Costa Rica, ya que esta cuenta con un marco normativo más estructurado y preciso, facilitando su implementación a nivel regional. A diferencia de otras normativas, no incluye apartados que los registradores han identificado como innecesarios o sin valor para el proceso regulatorio, lo que permite una evaluación más eficiente y enfocada en la seguridad y eficacia del medicamento. Además, no exige la presentación de muestras para análisis visual, un requisito que ha sido cuestionado debido a los desafíos logísticos y económicos que representa para los medicamentos biológicos y biosimilares. Al basarse en esta regulación, se busca establecer un enfoque armonizado que equilibre la rigurosidad científica con la eficiencia en el registro, asegurando que los requisitos sean pertinentes y alineados con estándares internacionales.

Finalmente, a pesar de que esta propuesta implica un aumento en el número de requisitos para algunos países, permite la estandarización de la documentación, facilitando la preparación de expedientes regulatorios y reduciendo la necesidad de ajustes específicos para cada nación. Esto no solo optimiza el proceso de registro, sino que también mejora la eficiencia regulatoria y agiliza el acceso de los medicamentos biosimilares al mercado centroamericano.

## **CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## 5.1. Introducción del capítulo

En este capítulo se presentan las conclusiones y recomendaciones tras el análisis de los requisitos regulatorios de medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica. Este análisis permitió identificar tanto las similitudes como las diferencias entre los marcos regulatorios vigentes en la región, además de los requisitos armonizables según los criterios de los registradores y el análisis de los marcos normativos vigentes en cada país. Igualmente, se identificaron los requisitos regulatorios que presentan mayor viabilidad para una armonización regional, desde una perspectiva técnica y con base en la experiencia de los registradores.

Las conclusiones resaltan la necesidad de avanzar hacia un sistema regulatorio más unificado, que mejore la eficiencia en los procesos regulatorios y facilite el acceso a estos productos en los sistemas de salud de la región. Las recomendaciones propuestas buscan optimizar el entorno regulatorio, fomentar la cooperación regional y fortalecer la capacidad técnica de las autoridades sanitarias.

El propósito de este capítulo es ofrecer una visión clara y práctica que sintetice los hallazgos del estudio, de manera que sirva de guía para la formulación de políticas públicas y estrategias de armonización en la región. Se espera que estas conclusiones y recomendaciones contribuyan a mejorar la regulación de los medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica.

## 5.2. Conclusiones

Este apartado tiene como propósito resumir los hallazgos principales en función de los objetivos establecidos, proporcionando una visión integral sobre la viabilidad para la armonización regional de los requisitos regulatorios de medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica. Con base en el primer objetivo, el cual tuvo como propósito comparar los requisitos regulatorios para el registro de medicamentos biológicos y biosimilares en los reglamentos vigentes en Centroamérica, se obtuvieron las siguientes conclusiones:

5.2.1. El análisis reveló que existen requisitos generales comunes para el registro de medicamentos biológicos y biosimilares en todos los países de Centroamérica, lo que refleja

una base compartida para la evaluación y aprobación de estos productos. Entre ellos se incluyen documentos legales y documentos técnicos generales, los cuales son exigidos de manera uniforme. Sin embargo, al analizar los documentos regionales específicos relacionados con medicamentos biológicos, como el manejo de desechos al ambiente y la cadena de frío, se identifican ligeras diferencias entre las normativas nacionales. Estas variaciones, aunque no afectan significativamente los procesos básicos de registro, podrían dificultar la armonización regional en aspectos más detallados y técnicos.

5.2.2. En el caso de los requisitos específicos para los biosimilares, se observa una variabilidad significativa entre los países. A diferencia de los medicamentos biológicos, donde las normativas tienden a ser más homogéneas, los requisitos para biosimilares presentan diferencias sustanciales, especialmente en relación con los ejercicios de biosimilitud. De hecho, el único requisito compartido ampliamente es la realización de estudios clínicos comparativos. Esta disparidad en las normativas para biosimilares refleja diferencias significativas en los enfoques regulatorios nacionales hacia estos medicamentos.

5.2.3. Países como Costa Rica y Nicaragua destacan por contar con normativas más rigurosas, que exigen un mayor número de requisitos tanto para medicamentos biológicos como para biosimilares. Estas regulaciones incluyen criterios estrictos para la selección del PBR, ejercicios de biosimilitud detallados y estudios clínicos y preclínicos exhaustivos, lo que evidencia un compromiso con altos estándares de calidad y seguridad. En contraste, Honduras presenta la regulación menos exhaustiva de la región, careciendo de normativas específicas para biosimilares y limitándose a requerimientos generales aplicables a todos los medicamentos.

En relación con el segundo objetivo, enfocado en identificar los requisitos viables para la armonización regional desde el criterio de los registradores de medicamentos biológicos y biosimilares en Costa Rica, se puede concluir lo siguiente:

5.3.4. Los registradores coinciden en que la armonización de ciertos requisitos regulatorios facilitaría el acceso a los medicamentos biológicos y biosimilares en la región. En particular, la estandarización de los módulos del CTD, lo cual permitiría mayor claridad con respecto a los requisitos solicitados para el registro tanto de medicamentos biológicos como de los biosimilares; además, se considera una medida clave para reducir la duplicidad de esfuerzos

y agilizar los procesos de registro. Igualmente, hacen énfasis en la homologación de los empaques, insertos y etiquetado, ya que esto permitiría disminuir costos asociados a la adaptación de materiales en cada país, mejorando la eficiencia en la distribución de estos productos.

5.3.5. La implementación del *reliance* regulatorio surge como una estrategia viable para optimizar el proceso de registro, porque permitiría que las agencias regulatorias de la región se basen en evaluaciones previas de autoridades de alto estándar. Los registradores consideran que este enfoque reduciría tiempos y costos, garantizando un acceso más rápido a medicamentos innovadores. No obstante, su aplicación enfrenta desafíos como el hecho de que algunas agencias no han optado por apegarse a reglamentos internacionales y la importancia de que se pudiesen definir criterios estandarizados para su implementación. Además, las diferencias en infraestructura y capacidad técnica entre los países pueden afectar la viabilidad de este mecanismo en la región.

5.3.6. Desde la perspectiva de los registradores, existen diversos requisitos regulatorios que podrían simplificarse sin comprometer la seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos y biosimilares. Entre ellos, destacan la posibilidad de omitir la exigencia de documentación detallada sobre la cadena de frío y el manejo de desechos, ya que estos aspectos son regulados mediante normativas generales de distribución y buenas prácticas ambientales. Asimismo, se plantea que la evaluación regulatoria se enfoque en los resúmenes del módulo 2 del CTD para la información clínica y no clínica, dejando la presentación de los módulos 4 y 5 como opcionales en casos donde se requiera un análisis más detallado.

Finalmente, en cuanto al tercer objetivo, el cual buscó determinar los requisitos regulatorios que son viables para la armonización regional del registro de medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica, se concluye lo siguiente:

5.3.7. Los documentos legales y los documentos técnicos generales de medicamentos ya han sido armonizados en la región a través del RTCA, lo que ha permitido establecer un marco regulador común en los países centroamericanos. Esta estandarización facilita la armonización de los demás requisitos, ya que reduce la variabilidad en los procedimientos administrativos y permite centrar los esfuerzos en la alineación de otros aspectos de los medicamentos biológicos y biosimilares. Al contar con una base regulatoria homogénea, la

implementación de criterios armonizados en otros apartados del proceso de registro se vuelve más viable, contribuyendo a una mayor coherencia en la regulación regional.

5.3.8. La armonización del Documento Técnico Común (CTD) en la región representa una estrategia clave para mejorar la eficiencia en la evaluación regulatoria, facilitando el acceso a medicamentos biológicos y biosimilares. La estandarización de la presentación de los módulos 2, 3, 4 y 5 permitiría optimizar tiempos y costos en el proceso de registro, garantizando un enfoque uniforme en la evaluación de calidad, seguridad y eficacia. En particular, la presentación del módulo 2 en español facilitaría el análisis de la información por parte de las agencias regulatorias, reduciendo la necesidad de traducciones extensas en los módulos 4 y 5 sin comprometer la rigurosidad técnica. Asimismo, la armonización del módulo 3 contribuiría a una mayor coherencia en los requisitos de calidad, asegurando que los datos presentados cumplan con criterios científicos y regulatorios internacionalmente aceptados.

5.3.9 La propuesta de armonización implica un aumento en la cantidad de requisitos solicitados por Guatemala, Panamá, El Salvador y Honduras; no obstante, esto constituye una oportunidad para fortalecer la armonización regulatoria y alinear la región con estándares internacionales. La incorporación de criterios adicionales en países que antes no los exigían contribuye a la coherencia en los procesos de evaluación, optimiza la toma de decisiones regulatorias y reduce la duplicidad de esfuerzos, facilitando la comparabilidad de expedientes entre jurisdicciones.

### 5.3.Recomendaciones

Este apartado tiene como propósito proponer recomendaciones fundamentadas en los hallazgos principales, con el objetivo de ofrecer estrategias prácticas para avanzar hacia la armonización regional de los requisitos regulatorios de medicamentos biológicos y biosimilares en Centroamérica. Estas recomendaciones están orientadas a facilitar la implementación de un marco regulatorio coherente, mejorar la eficiencia en los procesos de registro y así, garantizar un acceso equitativo a estos medicamentos en la región.

En relación con el primer objetivo, enfocado en comparar los requisitos regulatorios para el registro de medicamentos biológicos y biosimilares en los reglamentos vigentes en Centroamérica, se sugiere las siguientes recomendaciones:

5.3.1. En países como Honduras, donde las normativas regulatorias son menos exhaustivas, se recomienda realizar una comparación sistemática con los reglamentos de países de la región que cuentan con normativas más desarrolladas, como Costa Rica o Nicaragua. Este ejercicio permitiría identificar brechas específicas en los requisitos regulatorios y adoptar elementos clave que puedan integrarse de manera uniforme con el resto de la región.

5.3.2. En el caso de países como Panamá, donde las normativas actuales no diferencian claramente entre los requisitos aplicables a medicamentos biológicos innovadores y biosimilares, se recomienda establecer lineamientos específicos para cada uno. Esta separación permitiría una evaluación más precisa y proporcional a las características de cada tipo de medicamento, evitando confusiones en la interpretación de su normativa. Como referencia, se pueden tomar los marcos regulatorios de países como Costa Rica y El Salvador, donde los requisitos para medicamentos biológicos innovadores y biosimilares se presentan en apartados separados y con especificaciones claras.

5.3.3. Para los países que no cuentan con criterios específicos de selección para el Producto Biológico de Referencia (PBR), como Panamá, Guatemala y Honduras, se recomienda basarse en los lineamientos establecidos por otros países de la región, como Costa Rica, Nicaragua o El Salvador. Estos países proporcionan ejemplos claros y detallados sobre cómo seleccionar el PBR, tomando en cuenta aspectos como la evidencia de comercialización, el tiempo de registro, la procedencia del producto y su respaldo por un expediente de registro completo. Implementar criterios claros para la selección del PBR contribuiría a la armonización regional al establecer un estándar común en este aspecto clave.

Para el segundo objetivo, el cual buscó identificar los requisitos viables para la armonización regional desde el criterio de los registradores en Costa Rica, se proponen las siguientes recomendaciones:

5.4.4. Para optimizar el proceso de registro de medicamentos biológicos y minimizar los costos asociados a la traducción de documentos, se recomienda que los resúmenes de

información clínica y no clínica del módulo 2 se presenten en español. En cuanto a los módulos 4 y 5, su presentación en inglés se limitaría únicamente a los casos en los que algún país lo exija como requisito. Esta estrategia busca optimizar el uso de recursos sin afectar la rigurosidad de la evaluación regulatoria, agilizando el acceso a los medicamentos biológicos en la región y favoreciendo un proceso armonizado y eficiente.

5.4.5. Se recomienda la implementación progresiva del *reliance* regulatorio en los países de Centroamérica, tomando como referencia las mejores prácticas adoptadas en otras regiones. Para ello, es fundamental establecer lineamientos claros sobre qué agencias de alto estándar serán consideradas como referencia y definir mecanismos para garantizar la revisión de alertas de seguridad y cambios en los expedientes aprobados bajo este esquema. Esta estrategia permitiría reducir los tiempos de aprobación y optimizar los recursos de las agencias regulatorias, asegurando un acceso más oportuno a medicamentos biológicos y biosimilares sin comprometer la rigurosidad del proceso.

5.4.6. Para mejorar la eficiencia del proceso de registro de medicamentos biosimilares y reducir costos innecesarios, se recomienda que las autoridades regulatorias de todos los países de la región definan de manera oficial el Producto Biológico de Referencia (PBR) aceptado para cada medicamento. Esto permitiría a los laboratorios basar sus estudios de comparabilidad en un único producto de referencia reconocido en toda la región, evitando la necesidad de realizar múltiples pruebas comparando diferentes productos en cada país. La unificación de este criterio fortalecería la armonización regulatoria y facilitaría el acceso de estos medicamentos al mercado centroamericano.

Por su parte, con respecto al tercer objetivo, cuyo propósito fue determinar los requisitos regulatorios viables para la armonización regional en el registro de medicamentos biológicos y biosimilares, se proponen las siguientes recomendaciones:

5.4.7. Se recomienda a las autoridades regulatorias de la región continuar utilizando el RTCA como base para la armonización de los requisitos legales y técnicos generales de los medicamentos, como se ha venido haciendo hasta ahora. La estandarización de estos aspectos ha permitido unificar criterios regulatorios en la región, facilitando la incorporación de nuevos requisitos sin comprometer la rigurosidad del proceso. Mantener esta estrategia garantiza que los esfuerzos de armonización se concentren en los requisitos técnicos

específicos de los medicamentos biológicos y biosimilares, optimizando así la eficiencia del proceso regulatorio.

5.4.8. Dado que cada país cuenta con normativas específicas para la gestión de residuos y la distribución de productos farmacéuticos, se recomienda excluir de la armonización los procedimientos relacionados con el manejo de desechos y la gestión de la cadena de frío, ya que estos aspectos ya están regulados a través de las Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución (BPAD) y las leyes nacionales sobre disposición de medicamentos. Incluir estos requisitos implica una carga administrativa adicional sin un impacto significativo en la seguridad o eficacia de los medicamentos.

5.4.9. Se recomienda a las autoridades regulatorias de la región valorar la posibilidad de crear un RTCA específico para medicamentos biológicos y biosimilares, ya que la presente investigación demuestra que es posible armonizar requisitos sin comprometer el nivel de exigencia regulatoria de cada país. La armonización de estos medicamentos podría realizarse sin la necesidad de flexibilizar requisitos técnicos ni ceder en los estándares de evaluación. La implementación de un RTCA para estos productos fortalecería la coherencia regulatoria en la región, optimizando los procesos de registro y facilitando el acceso a medicamentos innovadores en Centroamérica.

Finalmente, de manera general, se recomienda a los estudiantes de la carrera de farmacia continuar realizando estudios de este tipo, ya que contribuyen al desarrollo profesional y al fortalecimiento del conocimiento en temas regulatorios, un área de creciente importancia dentro de la disciplina. Estas investigaciones permiten comprender mejor la evolución de los marcos normativos y aportar soluciones que beneficien tanto a la industria como a los pacientes.

Asimismo, se recomienda a la Asociación Costarricense de Registradores Sanitarios (ASOCORES) y a la Federación Centroamericana y del Caribe de Laboratorios Farmacéuticos (FEDEFARMA) que incorporen los hallazgos y propuestas de esta investigación en su propuesta de Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) para medicamentos biológicos y biosimilares. Este estudio ha identificado requisitos regulatorios viables para la armonización regional, asegurando un alto nivel de exigencia técnica,

eliminando aquellos requisitos que pueden gestionarse a nivel local y presentando una propuesta racional que equilibra las exigencias regulatorias de todos los países de la región.

## **CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Ramirez Telles M, Mora Roman JJ, Fallas Cartin M. Registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos en América Latina. *Ars Pharmaceutica* (Internet). 22 de marzo de 2021;62(2):131-43.
2. Schiestl M. A biosimilar industry view on the implementation of the WHO guidelines on evaluating similar biotherapeutic products. *Biologicals*. septiembre de 2011;39(5):297-9.
3. Noguera Peña A, Del Castillo Rodríguez C. Los medicamentos biosimilares como medicamentos esenciales: reflexiones éticas y legales. *Medicina y Ética*. 30 de marzo de 2023;34(2):481-520.
4. Committee for Medicinal Products for Human Use. ICH reflection paper on pursuing opportunities for harmonisation in using real-world data to generate real-world evidence, with a focus on effectiveness of medicines. European Medicines Agency; 2024.
5. Regulatory Harmonization Steering Committee (RHSC). APEC Life Sciences Innovation Forum Regulatory Harmonization Steering Committee VISION 2020: A Strategic Framework for Regulatory Convergence for Medical Products by 2020 [Internet]. 2010 [citado 20 de septiembre de 2024]. Disponible en: [https://www.apec.org/docs/default-source/satellite/RHSC/General-RHSC-Documents/APEC\\_RHSC\\_Strategic-Framework\\_vF.pdf](https://www.apec.org/docs/default-source/satellite/RHSC/General-RHSC-Documents/APEC_RHSC_Strategic-Framework_vF.pdf)
6. Jarab AS, Abu Heshmeh SR, Al Meslamani AZ. Bridging the gap: The future of biosimilars regulations. *Hum Vaccin Immunother*. 31 de diciembre de 2024;20(1).
7. Geigert J. *The Challenge of CMC Regulatory Compliance for Biopharmaceuticals*. Cham: Springer Nature Switzerland; 2023.
8. Kang H, Thorpe R, Knezevic I, Casas Levano M, Chilufya MB, Chirachanakul P, et al. Regulatory challenges with biosimilars: an update from 20 countries. *Ann N Y Acad Sci*. 21 de mayo de 2021;1491(1):42-59.
9. González Rodríguez D, Zuñiga Villalobos K, Pacheco Molina JA, Mora Román JJ. Comparación de requisitos específicos para el registro sanitario de medicamentos biológicos en Centroamérica y República Dominicana. *Repertorio Científico*. 5 de julio de 2022;25(1):78-94.

10. Sauer F. Pharmaceutical Harmonisation in Europe and Beyond. *Pharmacy and Drug Development*. 2019;1(2).
11. Feng K, Miranda AV, Obnial JC, Ebhodaghe ID, Lucero-Prisno DE. Drug regulatory harmonization in the Association of Southeast Asian Nations: Is it time for an ASEAN medicines agency? A policy review. *Clin Epidemiol Glob Health*. julio de 2024;28:101649.
12. Gherghescu I, Delgado-Charro MB. The Biosimilar Landscape: An Overview of Regulatory Approvals by the EMA and FDA. *Pharmaceutics*. 31 de diciembre de 2021;13(1):48.
13. Argotti U, Leyens L, Lisbona C, López P, Alonso-Orgaz S, Nevado A, et al. Comparison of the Latin America Regulation Landscape and International Reference Health Authorities to Hasten Drug Registration and Clinical Research Applications. *Ther Innov Regul Sci*. 8 de noviembre de 2023;57(6):1287-97.
14. Forum on Drug Discovery D and TB on HSPI of Medicine (IOM); WVLT editors. *International Regulatory Harmonization Amid Globalization of Drug Development: Workshop Summary*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2013.
15. Organización Panamericana de la Salud. Plan de Desarrollo estratégico 2014-2020 de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF). Vol. 14. 2014.
16. Allchurch MH, Barbano DBA, Pinheiro MH, Lazdin-Helds J. Fifty years of the European medicines regulatory network: reflections for strengthening intra-regional cooperation in the Region of the Americas. *Rev Panam Salud Publica*. mayo de 2016;39(5):288-93.
17. Kirchhoff CF, Wang XM, Conlon HD, Anderson S, Ryan AM, Bose A. Biosimilars: Key regulatory considerations and similarity assessment tools. *Biotechnol Bioeng*. 19 de diciembre de 2017;114(12):2696-705.
18. Kang H, Thorpe R, Knezevic I, Casas Levano M, Chilufya MB, Chirachanakul P, et al. Regulatory challenges with biosimilars: an update from 20 countries. *Ann N Y Acad Sci*. 21 de mayo de 2021;1491(1):42-59.

19. Lindström-Gommers L, Mullin T. International Conference on Harmonization: Recent Reforms as a Driver of Global Regulatory Harmonization and Innovation in Medical Products. *Clin Pharmacol Ther.* 16 de abril de 2021;105(4):926-31.
20. Ndomondo-Sigonda M, Miot J, Naidoo S, Masota NE, Ng'andu B, Ngum N, et al. Harmonization of medical products regulation: a key factor for improving regulatory capacity in the East African Community. *BMC Public Health.* 21 de diciembre de 2021;21(1):187.
21. Durán CE, Cañas M, Urtasun MA, Elseviers M, Andia T, Vander Stichele R, et al. Regulatory reliance to approve new medicinal products in Latin American and Caribbean countries. *Revista Panamericana de Salud Pública.* 2021;1-10.
22. Rahalkar H, Sheppard A, Santos GML, Dasgupta C, Perez-Tapia SM, Lopez-Morales CA, et al. Current Regulatory Requirements for Biosimilars in Six Member Countries of BRICS-TM: Challenges and Opportunities. *Front Med (Lausanne).* 9 de septiembre de 2021;8.
23. Barbier L, Mbuaki A, Simoens S, Declerck P, Vulto AG, Huys I. Regulatory Information and Guidance on Biosimilars and Their Use Across Europe: A Call for Strengthened One Voice Messaging. *Front Med (Lausanne).* 9 de marzo de 2022;9.
24. Patel Y, Patel AA, Patel RJ. A Comparative Study of Biologic Regulation in US, Canada, Australia, Europe and Singapore. *International Journal of Drug Regulatory Affairs.* 19 de junio de 2022;10(2):28-34.
25. Niazi SK, Al-Shaqha WM, Mirza Z. Proposal of International Council for Harmonization (ICH) Guideline for the Approval of Biosimilars. *J Mark Access Health Policy.* 31 de diciembre de 2023;11(1).
26. Amand-Eeckhout L. Revision of EU pharmaceutical legislation. En: *EU Legislation in Progress.* Strasbourg, France: European Parliament; 2024.
27. Cordeiro MA, Vitorino C, Sinogas C, Sousa JJ. A Regulatory Perspective on Biosimilar Medicines. *Pharmaceutics.* 25 de febrero de 2024;16(3):321.
28. Roldán Ocampo MC. Desarrollo de un proceso optimizado de planificación estratégica para el manejo de las renovaciones de registros sanitarios de medicamentos químicos y biotecnológicos en los países de Centroamérica y Caribe [Informe Final de Práctica Dirigida]. [San José, Costa Rica]: Universidad de Costa Rica; 2023.

29. Rahalkar H. Historical Overview of Pharmaceutical Industry and Drug Regulatory Affairs. *Pharm Regul Aff.* 2012;S11(01).
30. Pradhan S, Kujur S, Kumar R, Borkar M, Prakash J, Sharma H, et al. Importance of Drug Regulatory Affairs in Pharmaceutical Industry. *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences.* 1 de abril de 2024;64-70.
31. Sanskruti W, Waghmare SU, Narode P, Shelke P, Borhade V, Kawar R. Understanding Regulatory Affairs In The Pharmaceutical Industry: Roles, Importance, And Global Perspectives. *INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES.* 2024;2(6):1052-67.
32. Macé C, Rágo L, Ravinetto R. How the concept of WHO-listed authorities will change international procurement policies for medicines. *BMJ Glob Health.* 10 de febrero de 2022;6(Suppl 3):e008109.
33. Praneeth P. Regulatory Affairs and its Role in Pharmaceutical Industry. *International Journal of Pharmacy and Biomedical Engineering.* 25 de enero de 2016;3(1):1-2.
34. Ghadarian M, Schafheutle E. Comparison between European Medicines Agency and US Food and Drug Administration in Granting Accelerated Marketing Authorizations for Covid-19 Medicines and their Utilized Regulations. *Ther Innov Regul Sci.* 20 de enero de 2024;58(1):79-113.
35. Cvetanovski F, Zareski R. Regulatory Affairs in the pharmaceutical industry – insights. *Macedonian Pharmaceutical Bulletin.* 2021;66(2):41-52.
36. Tubić B, Jungić S. Regulatory aspects of biological medicines in Bosnia and Herzegovina. *Bosn J Basic Med Sci.* 23 de marzo de 2022;
37. Committee for Advanced Therapies (CAT). Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trial. London; 2019.
38. Kissner T, Blaich G, Baumann A, Kronenberg S, Hey A, Kiessling A, et al. Challenges of non-clinical safety testing for biologics: A Report of the 9th BioSafe European Annual General Membership Meeting. *MAbs.* 1 de enero de 2021;13(1).
39. Webster CJ, George KL, Woollett GR. Comparability of Biologics: Global Principles, Evidentiary Consistency and Unrealized Reliance. *BioDrugs.* 18 de julio de 2021;35(4):379-87.

40. World Health Organization. Guidelines on evaluation of biosimilars . 2022.
41. Congressional Research Service. Biologics and Biosimilars: Background and Key Issues . 2019.
42. Obiezu J, Ugo E, Okechukwu U, Rodrigue T. Biologics and Biosimilars: Advancements, Challenges, and Therapeutic Applications. Research Invention Journal of Scientific and Experimental Sciences. 2024;3(1):6-11.
43. Bode G. Regulatory Guidance: ICH, EMA, FDA. En: Drug Discovery and Evaluation: Methods in Clinical Pharmacology. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 1085-138.
44. Committee for Medicinal Products for Human Use. ICH guideline M4 (R4) on common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use - organisation of CTD. Amsterdam; 2021.
45. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). <https://www.ich.org/page/ctd>. 2024 [citado 9 de octubre de 2024]. M4: The Common Technical Document. Disponible en: <https://www.ich.org/page/ctd>
46. Molzon JA, Giaquinto A, Lindstrom L, Tominaga T, Ward M, Doerr P, et al. The Value and Benefits of the International Conference on Harmonisation to Drug Regulatory Authorities: Advancing Harmonization for Better Public Health. Clin Pharmacol Ther. 16 de abril de 2011;89(4):503-12.
47. Comités Técnicos de Reglamentación Técnica de los países centroamericanos. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:18 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario. Alcance N°245 La Gaceta N°232, N°6357-COMEX-S-MEIC Centroamérica: omités Técnicos de Reglamentación Técnica de los países centroamericanos; 2021.
48. Azuero Azuero ÁE. Significatividad del marco metodológico en el desarrollo de proyectos de investigación. Revista Arbitrada Interdisciplinaria Koinonía. 20 de julio de 2019;4(8):110.
49. Martínez Montaña M del LC, Briones Rojas R, Cortés Riveroll JGR. Metodología de la investigación para el área de la salud. 2.a ed. de León Fraga J, Guerrero Aguilar H, editores. México,DF: MacGraw-Hill Education; 2013.

50. López-Roldán P, Fachelli S. Metodología de la investigación social cuantitativa. 1.a ed. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2015.
51. Hernández-Sampieri R. Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. 7.a ed. Ciudad de México: Mc Graw Hill Education; 2018.
52. Ramos-Galarza CA. Alcances de una investigación. CienciAmérica. 21 de octubre de 2020;9(3):1-6.
53. Guevara Alban GP, Verdesoto Arguello AE, Castro Molina NE. Metodologías de investigación educativa (descriptivas, experimentales, participativas, y de investigación-acción). RECIMUNDO. 16 de julio de 2020;4(3):163-73.
54. Ramírez-Díaz JA. Formación de personal investigador en educación a distancia en México desde una perspectiva interdisciplinaria e histórica. Revista Electrónica Educare. 15 de julio de 2021;25(3):1-20.
55. Arias-Gómez J, Villasís-Keever MÁ, Miranda Novales MG. El protocolo de investigación III: la población de estudio. Rev Alerg Mex. 2016;63(2):201-6.
56. Jaén García LF. Fuentes de información para la investigación en Archivística y Bibliotecología. 1.a ed. Editorial UCR, editor. Editorial de la Universidad de Costa Rica; 2019.
57. Arispe Albuquerque C, Yangali Vicente J, Guerrero Bejarano MA, Rivera Lozada de Bonilla O, Acuña Gamboa L, Arellano Sacramento C. La investigación científica: Una aproximación para los estudios de posgrado. 1.a ed. Universidad Internacional de Ecuador; 2020.
58. Martínez-Corona JI, Palacios-Almón GE, Oliva-Garza DB. Guía para la revisión y el análisis documental: propuesta desde el enfoque investigativo. Ra Ximhai. 1 de marzo de 2023;67-83.
59. Robles B. La entrevista en profundidad: una técnica útil dentro del campo antropofísico. Cuicuilco. 2011;18(52):39-49.
60. Barrantes Echavarría R. Investigación: Un camino al conocimiento, Un enfoque Cualitativo, cuantitativo y mixto. San José, Costa Rica: EUNED; 2014.
61. Okuda Benavides M, Gómez-Restrepo C. Métodos en investigación cualitativa: triangulación. Rev Colomb Psiquiatr. 2005;XXXIV(1):118-24.

62. Presidencia de la República y Ministerio de Salud. RTCR 440:2010 Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos. San José; 2017.
63. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines de la Dirección General de Regulación V y C de la S. Registro Sanitario de Referencia para Productos Biológicos y Biotecnológicos. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social; 2023.
64. Ministerio de Salud - República de Panamá. Decreto Ejecutivo N° 27 . 2024.
65. Superintendencia de Regulación Sanitaria (SRS). Instructivo para el Registro de Medicamentos Biológicos y Biotecnológicos. El Salvador; 2024.
66. Agencia de Regulación Sanitaria de Honduras (ARSA). Reglamento para el Control Sanitario de Productos Farmacéuticos y otros Productos del Ramo de Interés Sanitario. Comayagüela; 2023.
67. Comité Técnico de Normalización. Medicamentos de Uso Humano. Productos de Origen Biológico y Biosimilares. Managua; 2020.
68. European Medicines Agency (EMA). Risk management plans [Internet]. 2025 [citado 14 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/pharmacovigilance-marketing-authorisation/risk-management/risk-management-plans>
69. European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines . Amsterdam; 2020.
70. Akici A, Vizdiklar C. General characteristics of clinical trials for biosimilar drugs. Marmara Medical Journal. 31 de mayo de 2021;34(2):89-94.
71. Sistema Costarricense de Información Jurídica. Reglamentos RTCA 11.03.56.09 y RTCA 11.04.41.06 Productos Farmacéuticos. Productos Naturales Medicinales para Uso Humano. Verificación de Calidad y Requisitos de Etiquetado [Internet]. 2023 [citado 24 de mayo de 2023]. Disponible en: [http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm\\_texto\\_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=72454&nValor3=88398&param2=1&strTipoM=TC&lResultado=2&strSim=simp](http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=72454&nValor3=88398&param2=1&strTipoM=TC&lResultado=2&strSim=simp)

## **ANEXOS**

## Anexo 1. Instrumento utilizado para la entrevista a registradores con experiencia en el registro de medicamento biológicos.

Mi nombre es María Alejandra Esquivel Ramírez, desarrolladora de la tesis de grado titulada “Análisis de la viabilidad para la armonización regional de los requisitos regulatorios de medicamentos biológicos y biosimilares en Costa Rica y Centroamérica en el período comprendido entre septiembre 2024 y abril 2025”, elaborada para optar por el título de Licenciatura en Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas.

La entrevista se llevará a cabo con el propósito de analizar la viabilidad para la armonización regional de los requisitos regulatorios de medicamentos biológicos y biosimilares en Costa Rica y Centroamérica, a través del conocimiento y la experiencia de registradores y expertos en asuntos regulatorios en la región. Esto permitirá identificar puntos comunes y diferencias en los requisitos regulatorios actuales, así como explorar las posibilidades de establecer un marco regulatorio unificado que facilite el registro y acceso a estos medicamentos. El objetivo general de esta investigación es: analizar la viabilidad para la armonización regional de los requisitos regulatorios de medicamentos biológicos y biosimilares en Costa Rica y Centroamérica en el período comprendido entre septiembre 2024 y abril 2025.

### **1. ¿Cuenta con experiencia en Registros biológicos o biosimilares?**

- Biológicos (completar de la pregunta 2 a la 7)
- Biosimilares (completar de la pregunta 8 a la 10)
- Ambos (completar todas las preguntas)

### **2. Conocimiento y Experiencia**

- Comparta su experiencia o conocimiento sobre el registro de medicamentos biológicos y las regulaciones relacionadas. ¿Qué desafíos o beneficios ha encontrado en su experiencia profesional? Si no tiene experiencia, indique la percepción general que tiene sobre el proceso regulatorio.

### **3. Requisitos Regulatorios en Centroamérica**

- Desde su perspectiva, ¿cuáles son los requisitos regulatorios (documentación requerida por la Autoridad Reguladora) para medicamentos biológicos más importantes que deberían ser armonizados entre los países de Centroamérica y por qué? Comente cómo esta armonización podría beneficiar a la industria.

### **4. Simplificación de Requisitos**

- En su opinión, ¿existen requisitos regulatorios específicos en algunos países de Centroamérica que podrían simplificarse sin comprometer la seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos? Por favor, describa cuáles y explique por qué. Además, refiérase a impacto que esto podría tener en el proceso regulatorio.

## 5. *Reliance* en la Regulación

- Describa su familiaridad con el concepto de *reliance* en la regulación de medicamentos. ¿Cómo cree que este enfoque podría agilizar el proceso regulatorio en los países de Centroamérica?
- En su opinión, ¿qué beneficios considera que traería la implementación del *reliance* en todos los países de Centroamérica para el registro de medicamentos biológicos? Por favor, reflexione sobre cómo podría mejorar el proceso.
- Desde su perspectiva, ¿qué desafíos o limitaciones podrían surgir al implementar el *reliance* en el registro de medicamentos biológicos en la región? Si lo considera relevante, mencione ejemplos específicos.

## 6. Dificultades en Requisitos Específicos

- ¿Cuáles considera que son los requisitos que presentan mayores dificultades para el registro de medicamentos biológicos? Explique si estas dificultades están relacionadas con la extensión de los documentos, las traducciones necesarias, o cualquier otro factor que afecte la disponibilidad de los documentos necesarios para el registro.

## 7. Requisitos en Medicamentos Biológicos

- Reflexione sobre la importancia de detallar el proceso de manejo de la cadena de frío en la regulación de medicamentos biológicos. ¿Por qué cree que Costa Rica no incluye este requisito en comparación con otros países?
- Desde su experiencia o perspectiva, ¿por qué sería importante incluir documentación sobre el manejo de desechos al ambiente en los requisitos regulatorios de medicamentos biológicos?
- En relación con la estabilidad del producto terminado, ¿cuáles apartados considera que son esenciales para la evaluación de estabilidad según el Ministerio de Salud? Justifique su respuesta y comparta cualquier observación adicional sobre la relevancia de cada apartado.
  - **Apartados a Considerar:**
    - 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad
    - 3.2.P.8.2 Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad
    - 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad completos
    - Estabilidad según RTCA: evaluación de 3 lotes, evaluación en condiciones de almacenamiento aceleradas o completas.

- Reflexione sobre cuál de los apartados disponibles considera más adecuado para la evaluación de estudios clínicos y no clínicos en medicamentos biológicos. ¿Qué impacto cree que tendría la inclusión de uno o varios de estos apartados en el proceso de registro?
  - **Apartados a Considerar:**
    - Módulo 2. Resúmenes del CTD
    - Módulo 4. Reportes de estudios no clínicos
    - Módulo 5. Reportes de estudios clínicos
- ¿Considera que la solicitud de información de calidad sobre el principio activo (CTD 3.2.S) y el producto terminado (CTD 3.2.P) debería ser obligatoria en todos los países? Explique los beneficios y retos de esta medida, así como su importancia para el proceso de registro.
- Reflexione sobre los formatos de presentación de los documentos regulatorios. ¿Considera más eficiente presentar un documento unificado (con todo el contenido del 3.2.S y el 3.2.P) o cada apartado de estas secciones por separado (como ocurre en Costa Rica)? Justifique su respuesta, indicando ventajas y desventajas de ambos formatos.

## 8. Experiencia en Registro de Biosimilares

- Describa su experiencia con el registro de medicamentos biosimilares o su conocimiento sobre las regulaciones relacionadas. ¿Qué percepción tiene sobre los desafíos y requisitos de registro para estos medicamentos?

## 9. Características Clave de los Medicamentos Biosimilares

- Reflexione sobre los aspectos esenciales que caracterizan a un medicamento biosimilar. En su opinión, ¿deberían estos criterios ser uniformes en todos los países? Justifique su respuesta considerando:
  - **Apartados a Considerar:**
    - Detallar el criterio empleado para seleccionar el producto biológico de referencia
    - Ejercicios de biosimilitud o comparabilidad
    - Estudios preclínicos comparativos (in vivo e in vitro)
    - Estudios clínicos comparativos: farmacocinéticos, farmacodinámicos, estudios de eficacia clínica, estudios de seguridad, estudios de inmunogenicidad.

## 10. Requisitos en Medicamentos Biosimilares

- ¿Considera que los requisitos para medicamentos biosimilares están armonizados en la región? Reflexione sobre las áreas donde observa armonización o diferencias, y comente los posibles beneficios de una mayor armonización.
- En su opinión, ¿debería solicitarse el Plan de Manejo de Riesgos y el Plan de Farmacovigilancia post-comercialización para medicamentos biosimilares en todos los países? Explique la importancia de estos elementos en la seguridad del paciente y la regulación efectiva.
- En cuanto al desarrollo de biosimilares, ¿considera que debería ser obligatoria la solicitud de información completa de calidad para el principio activo y el producto terminado (módulos 3.2.S y 3.2.P del CTD) en todos los países? Justifique su respuesta, considerando los posibles beneficios y desafíos.
- ¿Está familiarizado con los estudios clínicos requeridos para el registro de medicamentos biosimilares? Describa los estudios que, en su opinión, son esenciales y explique por qué son necesarios para demostrar la biosimilitud.

#### **11. Comparación entre Biológicos y Biosimilares**

- Comente sobre las diferencias en la dificultad de registro entre medicamentos biológicos y biosimilares. ¿Qué aspectos considera que son más exigentes o menos exigentes en cada tipo de medicamento? Justifique con base en su experiencia.
- Reflexione sobre las diferencias entre los estudios clínicos de un medicamento biosimilar y los de un producto biológico de referencia. ¿Por qué considera que existen estas diferencias en los requisitos?
- En su experiencia, ¿por qué considera que es importante que todos los países de Centroamérica tengan una dificultad similar en cuanto al proceso regulatorio de medicamentos biológicos y biosimilares (es decir, una misma cantidad de requisitos y la misma dificultad para registrar).