

Artículo original

Seguridad de intercambiabilidad terapéutica de infliximab al biosimilar CT-P13 en una población colombiana

Safety and Therapeutic Interchangeability of Infliximab with the Biosimilar CT-P13 in a Colombian Population

Roberto Torres Guerrero^{1,2} <https://orcid.org/0000-0001-6949-545X>

Pawell Ricardo Fernández^{1,2,3*} <https://orcid.org/0000-0002-0101-5904>

Mauricio Palacios³ <https://orcid.org/0000-0001-8091-9954>

Luis Rafael Lezama^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-7494-1431>

*Autor para la correspondencia: pawellr@yahoo.com

¹Universidad Libre Cali, Grupo Interdisciplinario de Investigación en Epidemiología y Salud Pública. Valle del Cauca, Colombia.

²Audifarma S.A., Grupo de Investigación en Fármaco Epidemiología y Fármaco Vigilancia. Pereira, Risaralda, Colombia.

³Universidad del Valle del Cauca. Colombia.

RESUMEN

Introducción: En los últimos años ha aumentado el número de medicamentos biotecnológicos registrados en el mundo; entre ellos, corresponde a los medicamentos biosimilares su mayor proporción. Existe incertidumbre respecto a la intercambiabilidad entre los medicamentos con desarrollo original y los biosimilares. El infliximab es un medicamento biotecnológico con múltiples indicaciones aprobadas y del cual se comercializan algunos medicamentos biosimilares en la última década.

1

Objetivo: Caracterizar el fenómeno de *switching* (intercambiabilidad) con el biosimilar CT-P13 en las prescripciones de infliximab en pacientes colombianos

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo con una base de datos de prescripción de medicamentos dispensados en Colombia, en la que se observaron y revisaron los motivos del *switch*, y se relacionaron con los eventos adversos reportados por un programa de farmacovigilancia activa.

Resultados: Se encontraron 220 prescripciones de infliximab que tenían más de seis meses de tratamiento, y de las cuales a 149 se les realizó *switch* al medicamento biosimilar CT-P13. Los motivos más frecuentes del *switch* fueron administrativos y por disponibilidad de dispensación. No hubo diferencias en las frecuencias de eventos adversos serios y leves entre los pacientes a los que se les realizó *switch* y los que continuaron con el medicamento biotecnológico original. La falla terapéutica fue el evento adverso más frecuente.

Conclusiones: El *switch* con infliximab tuvo similitudes en los resultados de otras investigaciones, aunque su causa se relaciona más con el sistema de aseguramiento en salud, por lo que no parece que esta práctica aumente los eventos adversos.

Palabras clave: infliximab; biosimilar; prescripción de medicamentos; farmacovigilancia; biotecnología; prescripción.

ABSTRACT

Introduction: In recent years, the number of biotechnological drugs registered worldwide has increased; among them, biosimilars account for the largest proportion. There is uncertainty regarding the interchangeability between originator drugs and biosimilars. Infliximab is a biopharmaceutical with multiple approved indications, and several biosimilars of this drug have been marketed over the past decade.

Objective: To characterize the phenomenon of switching (interchangeability) to the

biosimilar CT-P13 in infliximab prescriptions for Colombian patients.

Methods: A retrospective study was conducted using a database of drug prescriptions dispensed in Colombia, in which the reasons for switching were observed and reviewed, and correlated with adverse events reported by an active pharmacovigilance program.

Results: A total of 220 infliximab prescriptions with more than six months of treatment were identified, of which 149 were switched to the biosimilar CT-P13. The most common reasons for switching were administrative and related to dispensing availability. There were no differences in the frequencies of serious and mild adverse events between patients who were switched and those who continued with the original biologic drug. Treatment failure was the most frequent adverse event.

Conclusions: The switch to infliximab showed similarities to the results of other studies, although its cause is more closely related to the health insurance system; therefore, this practice does not appear to increase adverse events.

Keywords: infliximab; biosimilar; drug prescribing; pharmacovigilance; biotechnology; prescribing.

Recibido: 16/11/2024

Aceptado: 29/03/2026

Introducción

Un medicamento biológico se define como un producto cuyo principio activo es un material biológico (organismos vivos atenuados o modificados). De igual manera, una sustancia biológica se produce o se extrae partiendo de una fuente biológica, para la determinación e identificación de la calidad, para lo que necesita de una mezcla de ensayos físico-químicos y biológicos, aparte del proceso de producción

y control. Por esto, habitualmente, se considera al proceso de producción como crítico para definir las características del producto.⁽¹⁾

En el campo terapéutico, la biotecnología permite enfocar la estrategia en las causas de la enfermedad, antes que en el tratamiento de los síntomas; con ello, es viable detectar y caracterizar la enfermedad o identificar el riesgo individual.

En la actualidad, se han aprobado más de 250 fármacos de origen biotecnológico por las autoridades reguladoras de diferentes países. El crecimiento del mercado de productos de biotecnológicos es de un 20 % aproximadamente, mucho más elevado que el 6-8 % del grupo farmacológico convencional, e indica que este aumento se conservará o se ampliará en los próximos años. Desde el ingreso o uso de la primera insulina por biotecnología, se estima que el 75 % de los nuevos fármacos serán biotecnológicos para 2025.⁽²⁾

El infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico murino-humano producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante,⁽³⁾ en las que se han verificado resultados positivos en el tratamientos de múltiples enfermedades crónicas de trastornos inflamatorios crónicos, enfermedades intestinales inflamatorias, psoriasis en placas y enfermedades inflamatorias reumáticas.^(4,5)

El CT-P13 es un medicamento biosimilar de infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino contra el factor de necrosis tumoral (TNF). Los medicamentos biosimilares, como el CT-P13, son versiones de los productos de referencia o productos biológicos innovadores.⁽⁶⁾

Teniendo en cuenta que al expirar la patente de los productos de referencia se puede incrementar la producción de medicamentos biosimilares, se genera interés en comprobar si los pacientes tratados con un biosimilar particular pueden ser efectivos y seguros, y si los que están en tratamiento con el medicamento de referencia se pueden cambiar a su biosimilar sin consecuencias adversas o cambios sobre su eficacia o seguridad.^(7,8)

El *switching* o cambio de medicamentos se define como la experiencia médica en la que se cambia un medicamento por un biosimilar o medicamento genérico y se esperaría que su efecto clínico sea el mismo, tanto en el cuadro clínico y en el paciente por decisión o aprobación del médico que formula el tratamiento. El intercambio debe ser un acto médico realizado por el médico prescriptor, o autorizado por este, y que no se puede confundir con la sustitución, la que se podría definir como la dispensación por parte del servicio farmacéutico de un medicamento diferente al que ha prescrito el médico sin su consentimiento.⁽⁹⁾

Colombia, al querer garantizar el acceso y la oportunidad de los tratamientos con respecto a la condición de salud de cada uno de sus ciudadanos, ha incorporado en los últimos años medicamentos biotecnológicos para diferentes patologías. Para generar este acceso se han definido y debatido políticas como la Ley Estatutaria de la Salud,⁽¹⁰⁾ que regula el derecho a la salud (establece que deberán cubrirse todos los medicamentos excepto aquellos explícitamente excluidos), política farmacéutica Nacional CONPES 155,⁽¹¹⁾ que incluye, entre otros, el fortalecimiento de los procesos de evaluación de tecnologías, el control de precios de medicamentos y la promoción de la competencia, a través de la expedición de la regulación sanitaria de medicamentos biotecnológicos, incluidas sus versiones genéricas⁽¹²⁾

En el estudio se procuró determinar la seguridad del infliximab al realizar *switch* con el biosimilar, y para ello se definieron las indicaciones en las cuales fue prescrito mediante el sistema de clasificación internacional de enfermedades en su décima edición (CIE-10),⁽¹³⁾ además de que se evaluó a través de un programa de farmacovigilancia institucional activo de medicamentos biotecnológicos, en el que las notificaciones realizadas por el personal se hacen a través de un aplicativo diseñado para tal fin.

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA),⁽¹⁴⁾ en Colombia, aprobó el ingreso del medicamento biosimilar de la molécula de

infiximab en diciembre del año 2013; sin embargo, su uso continuo se generó hacia el año 2015, con relación a la intercambiabilidad y sustitución de medicamentos biológicos. Hasta la fecha las agencias reguladoras no han emitido una posición clara, sino que más bien han considerado que este debe estar regulado por los médicos prescriptores, por lo que deben ser ellos quienes deben justificar el intercambio de un producto por otro.

Se han realizado estudios de perfil del uso de medicamentos AntiTNF,⁽¹⁵⁾ de los cuales forma parte el infiximab; del que no se han elaborado estudios de intercambiabilidad, por lo que el estudio tuvo como objetivo caracterizar el fenómeno de *switching* (intercambiabilidad) con el biosimilar CT-P13 en las prescripciones de infiximab en pacientes colombianos

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo con información de la población colombiana, que tuvo como premisa su sistema de salud obligatorio y universal, con una cobertura estimada del 96 % de la población⁽¹⁶⁾ y basado en la competencia regulada con igual acceso a la salud. Las personas que ganan al menos un salario mínimo contribuyen a través de una deducción de nómina obligatoria y las personas de bajos ingresos (44,8 % de la población colombiana) están afiliadas a través de subsidios gubernamentales.^(12,17)

La información sobre las prescripciones a pacientes ambulatorios de medicamentos biotecnológicos dispensados entre enero de 2015 y diciembre de 2017 se extrajo de una base de datos recolectada rutinariamente (Real World data). La base de datos que se utilizó corresponde a un dispensador de medicamentos del sistema de salud (Audifarma S.A.) que atendió aproximadamente a 6 50000 colombianos (13,1 % de la población colombiana en el año 2017).

Para el estudio se seleccionaron:

- Todos los pacientes mayores de 15 años con prescripción del medicamento infliximab innovador o infliximab biosimilar con indicaciones aprobadas por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)⁽¹⁴⁾ (artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa).
- Solo se tuvieron en cuenta los casos, en los que se comprobó la administración del medicamento y que tuviesen registros completos de farmacovigilancia. En Colombia, los pacientes que estén siendo tratados con medicamentos biotecnológicos tienen que estar vinculados a un programa de fármaco vigilancia activa y que reporta los hallazgos al INVIMA.⁽¹⁸⁾

Se analizaron los reportes de reacciones adversas de todas las prescripciones de infliximab dispensadas y administradas, los medicamentos concomitantes y las causas del *switch*.

Todas las prescripciones fueron realizadas por médicos a pacientes ambulatorios. El infliximab y el biosimilar se administraron en centros de infusión de medicamentos ambulatorios, que dispensan y administran medicamentos oncológicos y biotecnológicos. Centros que contaron con profesionales que administran y monitorizan los eventos relacionados con las complicaciones en su administración. Los reportes de farmacovigilancia activa se generaron cuando el paciente recibía la primera dosis del medicamento y se realizaban controles en cada administración del medicamento biotecnológico.

Se excluyeron del estudio:

- Los registros incompletos, por no encontrarse la información de farmacovigilancia o con información insuficiente en la historia clínica

- Los casos con diagnóstico diferente a las indicaciones aprobadas por el INVIMA⁽¹⁴⁾ y recibieran infliximab
- Las formulaciones *off label*
- Los pacientes con menos de seis meses de tratamiento con el medicamento infliximab dentro del periodo en estudio

No se excluyeron registros por comorbilidades, ni otras condiciones demográficas o clínicas.

Se revisó la base de datos de dispensación y de aplicación de medicamento en trece centros de infusión de medicamentos biotecnológicos (Bogotá D.C., Cali, Medellín, Bucaramanga, Cartagena, Cartago, Ibagué, Manizales, Armenia, Barranquilla, Pereira, Popayán y Valledupar), en los tiempos determinados para la recolección. Donde se tomaron los registros de reacciones adversas y fallos terapéuticos del infliximab, reportados por información del Programa Nacional de Farmacovigilancia de la empresa Audifarma S.A, iniciativa implementada por esta empresa para realizar monitoreo a las reacciones y los relacionados con medicamentos desde 2010 en sus centros de infusión en Colombia.

Se revisaron retrospectivamente los registros de dispensación de medicamentos del operador logístico Audifarma S.A. y las bases de datos de aplicación de medicamentos en trece centros de infusión de biotecnológicos ubicados en Bogotá D.C., Cali, Medellín, Bucaramanga, Cartagena, Cartago, Ibagué, Manizales, Armenia, Barranquilla, Pereira, Popayán y Valledupar, correspondientes al período comprendido entre 2015 y 2017.

Los datos sobre reacciones adversas y fallos terapéuticos asociados a infliximab se obtuvieron mediante la revisión de los reportes del Programa Nacional de Farmacovigilancia de Audifarma S.A., lo que garantizó así la trazabilidad y confiabilidad de la información analizada.

Programa de farmacovigilancia

El reporte constó de datos generales de identificación como:

- Fecha del reporte, ciudad, departamento, entidades administradoras de planes de beneficios (EAPB) o institución, donde se presentó la reacción adversa al medicamento (RAM) o problema relacionado con el medicamento (PRM).
- Descripción del problema relacionado con la utilización del medicamento o la reacción adversa observada o sospechada.
- Datos del paciente, nombre, identificación, edad, género, teléfono.
- Datos de la persona que genera el reporte, nombre, especialidad, teléfono y correo electrónico.
- Información del medicamento relacionado, nombre genérico y comercial, forma farmacéutica, concentración, laboratorio fabricante, número de lote, indicación del medicamento, fecha de vencimiento.

Para facilitar el manejo de la información, únicamente se dejaron como campos de texto abierto la indicación del medicamento y la descripción del evento adverso, ya que los demás campos son predeterminados de acuerdo con la parametrización del sistema de información de la institución.

Todos los reportes se consolidaron en la base de datos del sistema y se contó con una persona para verificar las duplicidades en los reportes, antes del ingreso de este al programa y los casos fueron analizados por el equipo de químicos farmacéuticos (QF), dentro de los siguientes 15 días de radicado.

Para los casos clasificados como serios o que por su complejidad ameriten revisión, estos tendrán cinco días calendario, después de haber sido analizados.

Los eventos adversos⁽¹⁸⁾ serios serán reportados al INVIMA,⁽¹⁴⁾ entre las 72 horas siguientes a la fecha de notificación en el programa de farmacovigilancia. Todos los

eventos adversos no serios se reportan dentro de los cinco primeros días del mes siguiente.

Cada caso es asignado a un QF para su análisis e investigación, quien valida la información registrada y conceptúa acerca de si se trata o no de un caso sospechoso, de acuerdo con la definición dada.

En caso de no corresponder a una RAM, se identifica el caso como anulado y se redirecciona de acuerdo a la naturaleza del reporte, y de igual manera se hace retroalimentación al profesional o persona que realiza el reporte inicial.

Una vez se define como caso sospechoso se inicia la documentación y el análisis de la información de la RAM.

Todos los reportes recibidos son clasificados en Tipo I y Tipo II de acuerdo con el evento reportado (RAM o fallo terapéutico), la gravedad del evento y el medicamento implicado.

Los casos tipo I (serios) son los de mayor interés y requieren un análisis profundo basado en la historia clínica del paciente, la historia farmacoterapéutica, el historial de medicamentos dispensados y los soportes bibliográficos, entre otros.

Las respuestas de los casos tipo II están diseñadas para recopilar su información más relevante, y realizar un análisis básico fundamentado en los requerimientos del INVIMA,⁽¹⁸⁾ a fin de llevar un registro estadístico y de trazabilidad de los eventos no serios.

Entrevista con el químico farmacéutico

La entrevista farmacéutica se realiza al paciente o acudiente de acuerdo a la guía para entrevista farmacéutica en casos de farmacovigilancia, con el uso de la metodología DADER de seguimiento farmacoterapéutico⁽¹⁹⁾ con el fin de:

- Confirmar los datos generales del paciente, (edad, EAPB, número de identificación)

- Solicitar:
 - descripción (concreta) del evento reportado, la que incluye gravedad, consecuencias o secuelas objetivas o subjetivas, y medicamento sospechoso
 - información que aporte a establecer la relación temporal entre el medicamento “sospechoso” y el evento
 - información sobre la forma de uso y manipulación del medicamento
- Obtener:
 - información acerca de las RAM asociadas al medicamento sospechoso y otros medicamentos (tratamientos alternativos), que consumió el paciente concomitante a la presentación del evento
 - información relacionada con la(s) patología(s) de base del paciente, y la posible asociación con el evento reportado
- Revisar y evaluar el cumplimiento de los protocolos para administración de medicamentos
- Consultar en la base de datos de farmacovigilancia los casos similares reportados anteriormente y registrar dicha revisión en el contenido del análisis
- Recibir concepto técnico cuando sea pertinente (asociado a calidad del medicamento)

Evaluación de la causalidad o imputación

Para la evaluación de la relación causa-efecto (causalidad e imputabilidad), se aplicó el algoritmo de *Naranjo* y otros⁽²⁰⁾ y el de la Organización Mundial de La Salud (OMS),⁽²¹⁾ los que consisten en una escala de probabilidad que incluye:

- La secuencia temporal entre la administración del medicamento sospechoso
- La aparición del cuadro clínico

- La plausibilidad de la relación de causalidad (según la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento)
- El desenlace de la reacción después de la retirada del medicamento
- La eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración del medicamento sospechoso o la reexposición
- La posible existencia de causas alternativas

También puede incluir información adicional basada en exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras etiologías no farmacológicas.

Análisis de evitabilidad o mitigación del impacto

Una cantidad importante de eventos adversos provienen de errores en las prácticas de utilización y de reacciones adversas específicas que podrían haberse evitado, ya en su aparición o en la gravedad del evento presentado, aunque este resulte inevitable.

De acuerdo con el análisis de evitabilidad y mitigación del riesgo, se deben establecer recomendaciones dirigidas a cualquier miembro del sistema de seguridad social en salud (paciente, prescriptor, asegurador o prestador).

Las estrategias de mitigación o evitabilidad deberán implementarse de manera articulada con los profesionales especializados del área.

La información del análisis de farmacovigilancia debe ser oportuna, completa, veraz y de calidad, sustentada en evidencia científica comprobable, obtenida de sus propias fuentes o de fuentes científicas reconocidas, para lo cual los profesionales especializados y químicos farmacéuticos del área realizan un curso de búsqueda de literatura científica.

Cada análisis realizado y la respuesta que se derive será responsabilidad ética y profesional del químico farmacéutico y del profesional especializado (PE) asignado

a este, y por lo tanto ambos podrán ser objeto en ámbitos legales, como comités de ética hospitalaria.

Se realizó un análisis descriptivo de tendencia central para evaluar la relación entre el *switching* de medicamentos y la respuesta en cuanto a seguridad del tratamiento, al cuantificar los eventos adversos presentados para los medicamentos. Se utilizó el paquete estadístico IBMSPSS versión 20.0 para el procesamiento de la información.

Ética

El estudio transversal fue considerado exento de revisión por el comité de revisión de ética institucional de la Universidad Libre de Cali, quien eximió del requisito de consentimiento informado, debido a que los datos utilizados suponían un riesgo mínimo para la privacidad de las personas y el estudio no podía llevarse a cabo sin la exención, alteración o acceso y uso de dichos datos. El reporte de esta investigación siguió los parámetros de la guía RECORD-PE (por sus siglas en inglés de *REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected Data PharmacoEpidemiology*).⁽²²⁾

Resultados

Se identificaron 334 pacientes tratados con infliximab indicado para diferentes patologías, de ellos 114 pacientes fueron excluidos por:

- Indicación *off label*
- Ser menores de 15 años
- Estar sin información
- Contar con un tiempo terapéutico menor a seis meses de tratamiento
- Tener inició con infliximab CT-P13.

De los 220 pacientes incluidos en el estudio, 149 pacientes recibieron *switch* en el tratamiento con infliximab biosimilar CT-P13 (fig.).

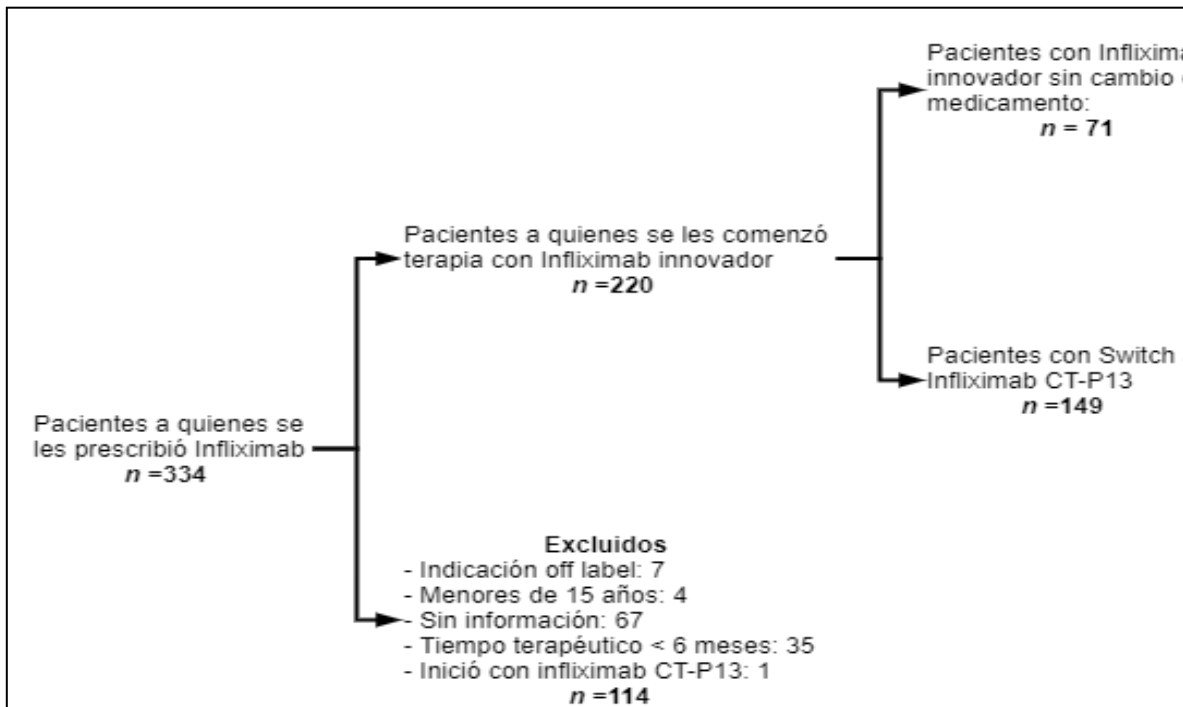


Fig. - Disposición de los pacientes en el estudio.

Los resultados sociodemográficos de la población se resumen en la tabla 1. La población estudio estuvo conformada por 220 sujetos: 125 hombres (56,82 %), con *switch* 87; y 95 mujeres (43,18 %), con *switch* 62 (41,61%).

El promedio de edad de la población en general fue de 47,93 años, (con *switch* 46,71); mientras que el promedio de edad para los hombres fue de 45,46 años, (con *switch* 43,70) y de 51,18 años para las mujeres, (con *switch* 54,94).

Los diagnósticos que mostraron mayor prescripción del medicamento se encontraron distribuidos entre los sujetos que padecen de espondilitis anquilosante 65 pacientes (29,55 %), colitis ulcerativa 56 pacientes (25,45 %) y artritis reumatoide 49 pacientes (22,27 %).

Tabla 1 - Demografía de la población de estudio

Variables	Switch		Total
	No (n=71)	Sí (n=149)	n= 220
Edad años [rango]	50,48 [17-85]	46,71 [15-87]	47,93 [15-87]
Femenino	33 (46,48 %)	62 (41,61 %)	95 (43,18 %)
Edad femenino años [rango]	51,6 [17-85]	50,9 [24-87]	51,2 [17-87]
Número de medicamentos			
0	25 (35,21 %)	40 (25,85 %)	65 (29,56 %)
1,0	32 (40,07 %)	69 (46,31 %)	101 (45,91 %)
2,0	14 (19,72 %)	28 (18,79 %)	42 (19,09 %)
3,0	0	10 (6,71 %)	10 (4,55 %)
4,0	0	2 (1,34 %)	2 (0,91 %)
Diagnósticos			
Artritis juvenil	0	1 (0,67 %)	1 (0,45 %)
Artritis reumatoide	17 (23,94 %)	32 (21,48 %)	49 (22,27 %)
Artropatía psoriásica	3 (4,23 %)	6 (4,03 %)	9 (4,07 %)
Colitis ulcerativa	23 (32,39 %)	33 (22,15 %)	56 (25,45 %)
Enfermedad de Crohn no especificada	8 (11,27 %)	8 (5,37 %)	16 (7,27 %)
Espondilitis anquilosante	10 (14,08 %)	55 (36,91 %)	65 (29,55 %)
Espondilopatía no especificada	3 (4,23 %)	5 (6,36 %)	8 (3,64 %)
Psoriasis vulgar	7 (9,86 %)	9 (6,04 %)	16 (7,27 %)

La tabla 2 muestra que se presentó al menos un evento adverso en los dos grupos de tratamiento, 15 pacientes (21,13 %) en el grupo sin *switch* y 49 pacientes (32,89 %) en el grupo que realizaron *switch*.

El número de pacientes que presentaron eventos adversos serios no difirió entre los dos grupos, indicando 5 pacientes (7,04 %) en el grupo sin *switch* y 9 pacientes (6,04 %) con *switch*.

El órgano que generó más eventos en los pacientes sin *switch* fue el sistema respiratorio con seis pacientes, mientras que, en los pacientes con *switch* fue la piel (trastorno en la dermis).

Tabla 2 - Eventos adversos presentados en la población con tratamiento de infliximab

Variables	Switch		Total
	No (n=71)	Sí (n=149)	n= 220
Eventos / pacientes	21/15 (21,13 %)	81/49 (32,89 %)	102/64 (29,09 %)
Gravedad			
No serio	15/10 (14,08 %)	64 /40 (26,85%)	79/50 (22,73 %)
Serio	6/5 (7,04 %)	17/9 (6,04 %)	23/14 (6,36 %)
Tipo de RAM			
A	10	33	43
B	6	27	33
F	5	21	26
Algoritmo de Naranjo			
Definitiva	11	6	7
Fallo terapéutico	5	2	26
Posible	7	3	39

Entre los eventos reportados (tabla 3), se identificaron 14 eventos serios (13,7 %). La hospitalización por diferentes causas, ostentó la mayor participación con diez pacientes:

- Un paciente sufrió de una infección que requirió tratamiento ambulatorio con antibiótico sin reportar mayores contratiempos
- Dos pacientes tuvieron un fallo terapéutico con novedades de resarcimiento de los síntomas

- Un paciente presentó complicaciones que requirieron la suspensión del tratamiento por sospecha de un tumor pulmonar vs tuberculosis

Tabla 3 - Eventos adversos clasificados por órganos y sistemas

Switch			
Eventos	No	Sí	Total
	21	81	102
Órganos y sistemas			
Fallo terapéutico	5	21	26
Sistema gastrointestinal	1	3	4
Sistema musculoesquelético	1	1	2
Sistema nervioso central y periférico	0	4	4
Trastornos en la visión	0	2	2
Trastornos cardiovasculares en general	4	6	10
Trastornos de piel y anexos	2	15	17
Trastornos del sistema respiratorio	6	9	15
Trastornos del sistema urinario	0	1	1
Trastornos en el ritmo y frecuencia cardíaca	1	0	1
Trastornos en el sitio de aplicación	0	1	1
Trastornos en los glóbulos rojos	0	1	1
Trastornos en los mecanismos de resistencia	0	6	6
Trastornos en otros órganos de los sentidos	0	1	1
Trastornos en todo el cuerpo - generales	0	6	6
Trastornos en todo el cuerpo - generales	1	1	2
Trastornos hepáticos y de vía biliar	0	2	2
Trastornos vestibulares y de la audición	0	1	1

Se realizó un análisis entre las edades de los pacientes que presentan y no presentan *switch*, mediante una t de Student con datos no pareados a fin de determinar si estas son un factor que explique los resultados encontrados, al

obtener estadísticamente un valor de p no significativo, y tener diferencias entre tipos de estudio y cantidad de pacientes por estudios, y no ser comparables estadísticamente sin cambiar la metodología del estudio actual.

Los resultados del estudio podrían ser respaldados por los hallazgos de ensayos clínicos de extensión de los estudios prospectivos, PLANETA, PLANETRA y NOR-SWITCH sobre el *switch* de estos medicamentos, los que mostraron eventos adversos tanto en el grupo de tratamiento de infliximab, como en el grupo de cambio de infliximab a CT-P13, (cuadro).

Cuadro - Resumen de estudios prospectivos a cerca de *switch* entre infliximab y CT-P13

Variables	PLANETRA		NOR-SWITCH		PLANETAS	
	Infliximab	Ct-p13	Infliximab	Ct-p13	Mantenimiento	Cambio
Pacientes	301	301	241	240	90	84
Pacientes con eventos	120	106	106	82	24	25
%	40,0 %	35,0 %	44,0%	34,2%	26,7%	29,8%

Discusión

Colombia, pese a contar con normatividad farmacéutica vigente a nivel nacional, sustentada en su política farmacéutica nacional, en su guía de comparabilidad y evaluación de medicamentos biológicos (Resolución 2950/2019 Minsalud y protección social),⁽²³⁾ no cuenta con criterios bien definidos sobre la posibilidad de intercambiabilidad en cuanto a innovadores y biosimilares para el tratamiento con biotecnológicos, por lo que dicha potestad queda liderada por el especialista tratante de la patología en la que se requiere de dicho tratamiento.

De igual manera, la observancia en la aparición de problemas administrativos en cuanto a la autorización de los biológicos, al momento de ser sustentados en la

formulación médica (denominación común internacional), hace que durante su autorización frente a la denominación comercial se puedan presentar algunos casos de *switch*, debido a que su autorización se realiza en códigos que se relacionan en denominación comercial, y puede generar casos de *switch* no sustentado por el tratante.

El estudio realizado incluye múltiples patologías autoinmune, en las que se encuentra indicado el tratamiento con el medicamento infliximab. La frecuencia de los pacientes que presentaron eventos adversos serios fue semejante entre los dos grupos de tratamiento, y no hubo muertes durante el estudio. Según la similaridad de los resultados desde el punto de seguridad de los medicamentos, se podría considerar que no genera eventos letales el *switch* de infliximab innovador al biosimilar.

Dadas las limitaciones de los estudios observacionales^(24,25) es necesario realizar futuros estudios que permitan definir o evaluar el *switch* (cambios no médicos, cambio de reducción de costos, efectividad). Existen varios estudios^(26,27,28,29,30) que miden los criterios de efectividad y seguridad del medicamento CT-P13 y el innovador en pacientes con espondilitis anquilosante (PLANETAS),^(31,32) en artritis reumatoide,⁽³³⁾ psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondiloartritis, artritis reumatoide, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn (NOR-SWITCH),^(34,35) así como en artritis reumatoide (PLANETRA).⁽³⁶⁾

El estudio PLANETAS^(31,32) es un estudio fase 1 aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, multinacional, de estudio de grupos paralelos, en el que los pacientes presentaron:

- Más de un evento adverso, en el grupo CT-P13 (64,8 %) y en el INX (63,9 %)
- Ocurrieron reacciones de infusión, en el CT-P13 (3,9 %) y en el INX (4,9 %)
- Tuberculosis activa, CT-P13 (1,6 %) e INX (0,8 %)
- Anticuerpos antidrogas de pacientes que dieron positivos en el grupo CT-P13

- (27,4%) y en el grupo INX (22,5 %)

En conclusión, el cambio por CT-P13 fue tolerado y el perfil de eficacia y seguridad fue comparable al de INX hasta la semana 30.⁽³¹⁾

El estudio PLANETRA⁽³⁶⁾ estudio fase III aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, multinacional, de grupos paralelos mostró:

- Baja actividad o remisión de la enfermedad según las tasas de remisión DAS28-CRP, ACR-EULAR
- Respuestas ACR50/ACR70 muy parejas en la semana 30
- Incidencia de eventos adversos con el fármaco (35,2 % vs 35,9 %)
- Detección de anticuerpos antidrogas (48,4 % vs 48,2 %) fue muy parecida para CT-P13 e INX, respectivamente.
- Eficacia del CT-P13 equivalente al INX en la semana 30, bien tolerado y con un perfil de seguridad comparable⁽³⁶⁾.

El estudio NOR-SWITCH,^(34,35) ensayo aleatorizado, de no inferioridad, doble ciego, de fase 4 con 52 semanas de seguimiento investigó a:

- 155 pacientes (32 %) con enfermedad de Crohn
- 93 pacientes (19 %) con colitis ulcerosa
- 91 pacientes (19 %) con espondiloartritis
- 77 pacientes (16 %) con artritis reumatoide
- 30 pacientes (6 %) con artritis psoriásica
- 35 pacientes (7 %) con psoriasis en placas crónica

Este estudio mostró que 53 pacientes (26 %) en el grupo de infliximab y 61 pacientes (30 %) en el grupo CT-P13 presentaron empeoramiento de la enfermedad (conjunto

por protocolo; diferencia de tratamiento ajustada -4,4 %, IC 95 % -12,7 a 3,9).

Los eventos adversos en cuanto a frecuencia fueron similares entre:

- Los grupos (eventos adversos graves, vs. 21 [9 %] para CT-P13)
- Eventos adversos generales 168 [70 %] frente a 164 [68 %]
- Eventos adversos que conducen a interrupción, 9 [4 %] vs 8 [3 %], respectivamente⁽³⁴⁾
- Estudios complementarios presentar resultados similares⁽³⁵⁾

En un estudio controlado, observacional retrospectivo, de pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosantes, la seguridad y la eficacia se midieron en aquellos que cambiaron de infliximab de referencia a CT - P13 (n = 7) y aquellos que mantuvieron el tratamiento con infliximab de referencia (n = 6). El cambio no generó alteración en la seguridad o la eficacia en estos pacientes ⁽¹⁵⁾.

Los estudios PLANETAS, PLANETRA y NOR-SWITCH podrían respaldar los hallazgos del estudio, al demostrar que el perfil de seguridad y eficacia de CT-P13 es comparable al del infliximab innovador, incluso después del *switch*. Estos ensayos, al ser estudios controlados y aleatorizados, aportan solidez a los resultados observados en el estudio retrospectivo, en el que no se encontraron diferencias significativas en los eventos adversos graves entre los grupos con y sin cambio de tratamiento.

La similitud en las tasas de fallo terapéutico y reacciones adversas refuerza la idea de que el *switch* a biosimilares no representa un riesgo adicional en condiciones de vida real, a pesar de las diferencias metodológicas.

La evidencia previa podría sugerir que las variaciones en la frecuencia de eventos adversos menores podrían estar más relacionadas con factores propios de los estudios observacionales (heterogeneidad en las poblaciones o seguimiento no

estandarizado) que con el medicamento en sí. Esto coincide con los resultados del estudio, en el que, aunque hubo una mayor proporción de eventos adversos totales en el grupo con *switch* no se observó un incremento en complicaciones graves. Hallazgos estos que apoyan la implementación del *switch* en la práctica clínica, siempre bajo supervisión médica, y resaltan la necesidad de continuar monitoreando su impacto en poblaciones diversas a largo plazo.

Se concluye que la investigación evidenció que no hay diferencia en la seguridad frente a la aparición de eventos relacionados con el uso del medicamento innovador vs. biosimilar, y cuenta con el respaldo de los resultados de estudios internacionales referenciados. El estudio presenta una amplia variedad de patologías y representa una fortaleza en la que se observa una similaridad en los resultados de la seguridad en el uso del infliximab innovador con respecto a los estudios internacionales por patologías, por lo que futuras investigaciones deberían enfocarse en evaluar el impacto económico y la percepción médica sobre el *switch* en el contexto colombiano.

Referencias bibliográficas

1. Ruiz S, Sulleiro E, Calvo G. Medicamentos biotecnológicos; from dream to reality. Farm atención primaria publicación periódica Divulg y expresión científica de la Soc Española Farm Atención Primaria. 2011;9(3):1698-4358 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2172-3761\(11\)70040-1](https://doi.org/10.1016/S2172-3761(11)70040-1)
2. Rius RL. Conceptos básicos sobre los fármacos biológicos. FMC Form Med Cont Aten Primaria. 2020;24(8):479-85 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2019.09.007>
- 3 Janssen Biotech, Inc. REMICADE (infliximab) prescribing information. Horsham (PA): Janssen Biotech, Inc.; 2024 [acceso 04/05/2025]. Disponible en: <http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/REMICADE-pi.pdf>

4. Hong SW, Kim YG, Ye B. An updated review of infliximab biosimilar, CT-P13, in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases. *Immunotherapy*. 2020;12 DOI: <https://doi.org/10.2217/imt-2020-0086>
5. Elosúa A, Sanz P, Oyón D, López S, Arroyo MT, Alcalá MJ, et al. Utilidad clínica de la determinación de niveles de CT-P13, biosimilar de infliximab, en el control de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(12):475-80 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2019.07.012>
6. World Health Organization: Expanding access to essential biologic therapies Geneva: WHO; 2025 [acceso 04/14/2026]:1-28. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/13-02-2025-biosimilars--expanding-access-to-essential-biologic-therapies>
7. Hans C Ebbers, Stacy A Crow AGV& HS. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nat Biotechnol*. 2012;30:1186-90. DOI: <https://doi.org/10.1038/nbt.2438>
8. Druedahl LC, Källemark S, Minssen T, Hoogland H, De Bruin ML, van de Weert M, et al. Interchangeability of biosimilars: a study of expert views and visions regarding the science and substitution. *PLoS One*. 2022;17(1). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262537>
9. O'Callaghan J, Barry SP, Bermingham M, Morris JM, Griffin BT. Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy. *Eur J Clin Pharm*. 2019;75(1):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2542-1>
10. República de Colombia. Gobierno de Colombia. Ley Estatutaria 1751 de 2015. Por medio de la cual se regula el derecho fundamental a la salud y se dictan otras disposiciones. Febrero 16 de 2015. Publicada en el Diario Oficial No. 49427. Declarada exequible por la Corte Constitucional mediante Sentencia C-634 de 2015 [acceso 16/04/2026]. Disponible en: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=60733>
11. República de Colombia. Gobierno de Colombia, Departamento Nacional de

- Planeación. Título del documento: CONPES Social 155. Bogotá D.C.: Departamento Nacional de Planeación; 2012 [acceso 16/04/2026]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/paginas/medicamentos-conpes-155.aspx>
12. Gaviria A, González CPV, Muñoz CG, Morales ÁA. El debate de la regulación de medicamentos biotecnológicos: Colombia en el contexto internacional. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health. 2016 [acceso 04/05/2025];40(1):40-7. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2016.v40n1/40-47>
13. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud: décima revisión. Publicación Científica; 554(1):1174. Washington, D.C.: OPS; 1995 [acceso 04/05/2025]. Disponible en: <https://ais.paho.org/classifications/chapters/pdf/volume1.pdf>
14. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Acta No. 27 de 2015 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos (SEMPB). Colombia, Bogotá D.C.: INVIMA; 2015 [acceso 19/04/2026]. Disponible en: https://www.invima.gov.co/invima_website/static/attachments/medicamentos_s_sala_especializada_medicamentos_sintesis/ActaNo27de2015SEMPB.pdf
15. Vergara C, Sáez M, Climente M, Llopis P, Alegre JJ. Effectiveness and Safety of Switching from Innovator Infliximab to Biosimilar CT-P13 in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Real-World Case Study. Drugs R D. 2017;17(3):481-5 DOI: <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0194-8>
16. República de Colombia. Gobierno de Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Ley Estatutaria 1751 de 2015. Minist Salud y Protección Soc. 2015 [acceso 04/05/2025];13. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Ley_1751_de_2015.pdf
17. Guerrero R, Gallego AI, Becerril V, Vásquez J. Sistema de salud de Colombia. Salud Publica Mex. 2011 [acceso 04/05/2025];53(Supl 2):S144-55. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/spm/v53s2/10.pdf>

18. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Vigilancia de medicamentos y productos biológicos (SQB). Bogotá D.C.: INVIMA; 2025. [acceso 04/05/2025]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/productos-vigilados/medicamentos-y-productos-biologicos/vigilancia-sqb>
19. Martínez R. Programa Dáder de Seguimiento del Tratamiento Farmacológico . Resultados de la fase piloto. Pharmacypractice.org; 2001 [acceso 04/05/2025]. p. 53-65. Disponible en: <http://farmacia.ugr.es/ars/>
20. Naranjo CA. A Clinical Pharmacologic Perspective on the Detection and Assessment of Adverse Drug Reactions. Drug Inf J. 1986;20(4):387-93 DOI: <http://doi.org/10.1177/009286158602000403>
21. World Health Organization (WHO). The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. Geneva: WHO; 2013 [acceso 19/04/2026]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment>
22. Langan SM. The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology (RECORD- PE) BMJ. 2018;363:k3532. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k3532>
23. República de Colombia. Gobierno de Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2950 de 2019: Guía para la Evaluación de la Comparabilidad de Medicamentos Biológicos y se dictan otras disposiciones. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2019 [acceso 19/04/2026]. Disponible en: https://normograma.invima.gov.co/compilacion/docs/resolucion_minsaludps_2950_2019.htm
24. Machado JE, Jiménez AL, Moran YC, Parrado IY, Valladales LF. Adverse drug reactions associated with the use of biological agents. PLoS One. 2020;15(12):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240276>
25. Schmitz EMH, Boekema PJ, Straathof JWA, van Renswouw DC, Brunsveld L, Scharnhorst V, *et al.* Switching from infliximab innovator to biosimilar in patients

with inflammatory bowel disease: a 12-month multicentre observational prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(3). DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.14453>

26. Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, Osipenko M, Lahat A, Dorofeyev A, *et al.* Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet.* 2019;393(10182):1699-707. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32196-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32196-2)

27. Valcuende A, Martí E, Martínez A, Bonet A, de Miguel I, Navarro P, *et al.* Evaluación de la persistencia, tasa de retención y pauta de prescripción de infliximab original e infliximab CT-P13 en pacientes naive biológicos con colitis ulcerosa. *Farm Hosp.* 2022;46(5):296-300. DOI: <https://doi.org/10.7399/fh.13232>

28. Ben-Horin S, Novack L, Mao R, Guo J, Zhao Y, Sergienko R, *et al.* Efficacy of biologic drugs in short-duration versus long-duration inflammatory bowel disease: a systematic review and an individual-patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterology.* 2022;162(2):482-94. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.037>

29. Akos I, Kata S, Lorant G, Zsuzsanna K, Petra A, Klaudia F, *et al.* Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases Switched From Maintenance Therapy With a Biosimilar to Remicade. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(12):2506-13.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.12.036>

30. Schreiber S, Ben-Horin S, Leszczyszyn J, Dudkowiak R, Lahat A, Gawdis B, *et al.* Randomized controlled trial: subcutaneous vs intravenous infliximab CT-P13 maintenance in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2021;160(7):2340-53. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.068>.

31. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, *et al.* A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT- P13 and innovator infliximab in

- patients with ankylosing spondylitis: The PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1605-12. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203090>
32. Park W, Yoo DH, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez S, *et al.* Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2). DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208783>
33. Merola JF, Lockshin B, Mody EA. Switching biologics in the treatment of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(1):29-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.02.001>
34. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, *et al.* Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;389(10086). DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30068-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30068-5)
35. Jørgensen KK, Goll GL, Sexton J, Bolstad N, Olsen IC, Asak Ø, *et al.* Efficacy and safety of CT-P13 in inflammatory bowel disease after switching from originator infliximab: exploratory analyses from the NOR-SWITCH main and extension trials. *BioDrugs.* 2020;34(5):681-94. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40259-020-00438-7>
36. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, *et al.* A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: The PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1613-20. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203090>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Roberto Torres Guerrero.

Curación de datos: Pawell Ricardo Fernández y Roberto Torres Guerrero.

Análisis formal: Pawell Ricardo Fernández.

Investigación: Roberto Torres Guerrero, Pawell Ricardo Fernández y Luis Rafael Lezama.

Metodología: Roberto Torres Guerrero, Pawell Ricardo Fernández, Mauricio Palacios y Luis Rafael Lezama.

Administración del proyecto: Mauricio Palacios.

Recursos: Roberto Torres Guerrero, Pawell Ricardo Fernández, Mauricio Palacios y Luis Rafael Lezama.

Software: Roberto Torres Guerrero, Pawell Ricardo Fernández, Mauricio Palacios y Luis Rafael Lezama.

Supervisión: Roberto Torres Guerrero, Pawell Ricardo Fernández, Mauricio Palacios y Luis Rafael Lezama.

Validación: Roberto Torres Guerrero, Pawell Ricardo Fernández, Mauricio Palacios y Luis Rafael Lezama.

Visualización: Pawell Ricardo Fernández y Mauricio Palacios.

Redacción-borrador original: Roberto Torres Guerrero y Pawell Ricardo Fernández.

Redacción-revisión y edición: Pawell Ricardo Fernández.