

Desvenlafaxina ^{Pristiq®}

Indicació avaluada: Tractament del trastorn depressiu major en adults.

COMPARADORS: Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) recomanats; Venlafaxina.

Punts clau

- Desvenlafaxina, principal metabòlit actiu de venlafaxina, pertany al grup d'inhibidors duals de la recaptació de serotonina i noradrenalina (IRSN), juntament amb venlafaxina i duloxetina.
- Desvenlafaxina no ha demostrat ser superior a escitalopram en la reducció de la puntuació de l'escala HAM-D₁₇ (escala de Hamilton per a l'avaluació de la depressió) a l'únic estudi realitzat davant de comparador actiu en el tractament del trastorn depressiu major (TDM). Aquest estudi va ser de curta durada i es va dur a terme en una sub població de dones postmenopàusiques.
- L'eficàcia de desvenlafaxina en el tractament del TDM de l'adult s'ha avaluat davant de placebo en diferents assajos clínics de curta durada. Els resultats dels tres estudis que han avaluat les dosis recomanades en fitxa tècnica (50 i 100 mg) no van ser consistents en la reducció de la puntuació de l'escala HAM-D₁₇.
- No es disposa de dades suficients per definir el perfil de seguretat a llarg termini. Els efectes adversos predominants van ser a nivell gastrointestinal i de trastorns del son.
- A Europa, el laboratori va decidir retirar la sol·licitud d'autorització de comercialització de desvenlafaxina després d'una avaluació provisional no favorable del Comitè de Medicaments d'Ús Humà. En aquesta avaluació s'establí que, respecte a venlafaxina, desvenlafaxina semblava ser menys efectiva i sense avantatges en termes de seguretat.
- A Espanya, desvenlafaxina s'ha autoritzat mitjançant procediment nacional.

Paraules clau: trastorn depressiu major (TDM), inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina (ISRS), inhibidors selectius de la recaptació de serotonina i noradrenalina (IRSN).

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN PHF-APC*

N.03/2015

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Pristiq® 50 mg i 100 mg; 28 comprimits d'alliberament prolongat. Pfizer S.L.

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Laca d'alumini groga (E110).

CODI ATC

N06AX23

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Nacional

DATA D'AUTORITZACIÓ

Març 2012

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica

DATA D'AVALUACIÓ

Setembre 2014

* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut



Lloc en la terapèutica

La depressió major és una síndrome o agrupació de símptomes en la qual predominen els símptomes afectius (tristesa patològica, decaïment, irritabilitat, sensació subjectiva de malestar i impotència davant de les exigències de la vida) encara que, en grau major o menor, també estan presents símptomes de tipus cognitiu, volitiu o fins i tot somàtic, per la qual cosa es podria parlar d'una afectació global de la vida psíquica, fent especial èmfasi en l'esfera afectiva^{1,2,3}.

Els objectius principals del tractament són: assolir la remissió completa dels símptomes (període de temps en què el pacient es troba asimptomàtic), prevenir les recurrències i reduir el risc de suïcidí⁴.

En pacients amb depressió major lleu, les guies de pràctica clínica recomanen la teràpia amb mesures no farmacològiques. En la depressió major moderada o greu, els fàrmacs de primera elecció són els ISRS, bé sols o preferentment combinats amb intervencions psicològiques. Si no s'obté resposta o aquesta és insuficient⁵, s'ha de considerar el canvi a un ISRS diferent o a un antidepressiu de diferent grup farmacològic, la combinació de dos antidepressius o potenciació del tractament⁴. D'aquesta forma, els IRSN poden ser una alternativa en pacients que

no responguin als ISRS. Així, els comparadors de referència serien els ISRS recomanats (fluoxetina, paroxetina, citalopram i sertralina) i la venlafaxina (com a IRSN recomanat en cas de requerir un canvi de grup terapèutic)⁴.

Desvenlafaxina s'ha avaluat en el tractament del TDM davant de comparador actiu (escitalopram) en un únic assaig clínic en dones postmenopàusiques. No es disposa d'estudis que comparin directament desvenlafaxina davant dels antidepressius considerats de primera elecció, en població general. La majoria dels estudis de desvenlafaxina realitzats davant de placebo presenten limitacions metodològiques (curta durada, inclusió de dosi fora de rang terapèutic i exclusió de determinats pacients que podrien fer que la població inclosa en els estudis no fos representativa de TDM), la qual cosa dificulta l'avaluació de la seva eficàcia.

Desvenlafaxina no ha demostrat millor eficàcia davant dels ISRS recomanats ni enfront de venlafaxina en població general, i es desconeix la seva seguretat a llarg termini. Es recomana continuar utilitzant els antidepressius amb major experiència d'ús i seguretat.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁶

Tractament del trastorn depressiu major (TDM) en adults.

Mecanisme d'acció⁶

Desvenlafaxina és el principal metabòlit actiu de venlafaxina, produït per metabolisme oxidatiu a través de l'isoenzim CYP2D6. Inhibeix selectivament la recaptació de serotonina (5-HT) i noradrenalina (NA), i presenta una afinitat més forta pel transportador de NA que pel de 5-HT.

Dades farmacocinètiques^{6,7,8}

La seva biodisponibilitat oral absoluta és del 80%, sense alterar-se en ser administrat juntament amb aliments. El nivell d'unió a proteïnes plasmàtiques és baix (30%).

Gairebé el 45% de desvenlafaxina s'elimina inalterada a l'orina, amb una semivida d'eliminació d'11 hores aproximadament. Es metabolitza principalment per conjugació amb O-glucurònid (19%) i, en menor

proporció, per metabolisme oxidatiu (<5%) mitjançant l'isoenzim CYP3A4.

La ruta metabòlica de CYP2D6 pràcticament no intervé en el seu metabolisme, pel que la seva farmacocinètica és similar en individus amb fenotip metabolitzador lent i ràpid.

Posologia i forma d'administració⁶

La dosi recomanada de desvenlafaxina és de 50 mg una vegada al dia via oral, administrada amb o sense aliments. Es recomana prendre els comprimits de desvenlafaxina aproximadament a la mateixa hora tots els dies. Els comprimits s'han d'empassar sencers amb líquid sense dividir-los, aixafar-los, mastegar-los ni dissoldre'ls.

El marge de dosis terapèutiques és de 50 a 200 mg una vegada al dia. Els increments de dosi només han de realitzar-se després d'avaluació clínica i no han de superar els 200 mg. A causa del risc de reaccions adverses relacionades amb la dosi, s'ha de mantenir la dosi eficaç més baixa. En cas que estigui indicat un increment de dosi, aquest s'ha de dur a terme de manera gradual i a

* Criteris de resposta (en funció de la disminució de la puntuació de la depressió mesurada per escales estandarditzades: total- igual o superior al 50%; parcial- entre 25% i 49%; no resposta- inferior al 25%)⁵.

intervalls d'almenys 7 dies. En pacients amb insuficiència renal greu o malaltia renal terminal s'ha d'ajustar la dosi; la dosi inicial recomanada és de 50 mg de desvenlafaxina en dies alterns.

Quan es desitgi interrompre el tractament amb desvenlafaxina, és necessari reduir la dosi gradualment

durant un període d'almenys d'una a dues setmanes per minimitzar el risc d'aparició dels símptomes de retirada. Si el tractament va durar més de 6 setmanes, la retirada es realitzarà en 2 setmanes o més. S'ha de valorar la necessitat de restablir la dosi prescrita en cas que el pacient no toleri els possibles símptomes després d'una disminució de dosi o suspensió del tractament.

Dades d'eficàcia

No es disposa d'estudis directes de desvenlafaxina davant dels seus comparadors de referència (ISRS recomanats, venlafaxina) en població general.

Únicament es disposa d'un assaig de curta durada (8 setmanes) en dones postmenopàusiques amb TDM, que compara de forma directa dosis flexibles de desvenlafaxina (100 - 200 mg) amb un altre fàrmac antidepressiu, l'escitalopram (10 - 20 mg)⁹, en el qual no es van observar diferències entre ambdós tractaments en la reducció de la puntuació de la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D₁₇). Aquesta escala permet avaluar la gravetat dels símptomes i valorar els canvis del pacient al llarg del temps.

Desvenlafaxina no s'ha autoritzat de manera centralitzada a Europa (no hi ha informe disponible de l'Agència Europea del Medicament [EMA]). La retirada de la sol·licitud de comercialització de desvenlafaxina per part de l'EMA va ser justificada en un document específic a l'efecte¹⁰.

L'eficàcia de desvenlafaxina en el maneig del TDM a curt termini s'ha estudiat en 8 assajos clínics fase III, aleatoritzats, multicèntrics, doble cegament, controlats amb placebo, de 8 setmanes de durada en els que van participar més de 3.000 adults diagnosticats segons els criteris del DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - American Psychiatric Association Criteria; 4a edició).

Tal com mostra la taula 1, es van comparar dosis fixes (50, 100, 200 o 400 mg/dia) en cinc dels estudis i en altres tres estudis, dosis flexibles (100 - 400 mg/dia) de desvenlafaxina davant de placebo.

Només tres estudis amb dosis fixes comparats amb placebo van avaluar la dosi recomanada actualment per la fitxa tècnica; els seus resultats no van ser coincidents^{11,12,13}. Un d'ells, va incorporar un braç amb duloxetina (60 mg/dia) com a control actiu, encara que no va ser dissenyat per establir comparacions estadístiques entre desvenlafaxina i duloxetina¹³.

Entre els estudis recollits a la taula 1, se'n troben dos que van incorporar un braç actiu amb venlafaxina d'alliberament prolongat, encara que els esmentats estudis no han estat considerats en la present avaluació atès que les dosis utilitzades de desvenlafaxina van ser superiors a la recomanada per fitxa tècnica.

La variable principal d'eficàcia utilitzada en els estudis va ser el canvi en la puntuació total de l'escala HAM-D₁₇ per a l'avaluació de la depressió a la setmana 8 de tractament, respecte a la puntuació basal. En pacients amb TDM, una millora (reducció) d'un 50% en la puntuació de les escales habitualment utilitzades per a la valoració de la depressió és acceptada com clínicament rellevant¹⁴.

Taula 1. Característiques dels assajos clínics inclosos:

Estudis	Disseny	Durada	Pacients aleatoritzats (N)	Grup intervenció	Grup control
Estudis desvenlafaxina vs. placebo. Dosis fixes.					
Boyer et al.¹¹	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble.	8 setmanes	485 pacients amb diagnòstic primari de TDM*	DSV 50 mg / 1 cop al dia DSV 100 mg / 1 cop al dia	PBO / 1 cop al dia
Liebowitz et al.¹²	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble.	8 setmanes	474 pacients amb diagnòstic primari de TDM*	DSV 50 mg / 1 cop al dia DSV 100 mg / 1 cop al dia	PBO / 1 cop al dia
Tourian et al.¹³	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble.	8 setmanes	638 pacients amb diagnòstic primari de TDM*	DSV 50 mg / 1 cop al dia DSV 100 mg / 1 cop al dia	PBO / 1 cop al dia; DXT 60 mg / 1 cop al dia
De Martinis et al.¹⁵	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble.	8 setmanes	480 pacients amb diagnòstic primari de TDM*	DSV 100 mg / 1 cop al dia DSV 200 mg / 1 cop al dia DSV 400 mg / 1 cop al dia	PBO / 1 cop al dia
Septien-Velez et al.¹⁶	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble.	8 setmanes	375 pacients amb diagnòstic primari de TDM*	DSV 200 mg / 1 cop al dia DSV 400 mg / 1 cop al dia	PBO / 1 cop al dia
Estudis desvenlafaxina vs. placebo. Dosis flexibles.					
Liebowitz et al.¹⁷	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble.	8 setmanes	247 pacients amb diagnòstic primari de TDM*	DSV 100 - 200 mg / 1 cop al dia	PBO / 1 cop al dia
Lieberman et al.¹⁸ (anàlisi conjunta x 2 ACA)	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble.	8 setmanes	738 pacients amb diagnòstic primari de TDM*	DSV 200 - 400 mg / 1 cop al dia	PBO / 1 cop al dia; VEN XR 75 - 150 mg / 1 cop al dia o VEN XR 150 - 225 mg / 1 cop al dia
Feiger et al.¹⁹	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble.	8 setmanes	244 pacients amb diagnòstic primari de TDM*	DSV 200 - 400 mg / 1 cop al dia	PBO / 1 cop al dia
Estudis desvenlafaxina en pacients postmenopàusiques vs. comparador actiu.					
Soares et al.⁹	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble. Dosis flexibles	8 setmanes	607 dones postmenopàusiques amb diagnòstic primari de TDM*	DSV 100 - 200 mg / 1 cop al dia	ESC 10 - 20 mg / 1 cop al dia

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **DSV:** desvenlafaxina; **DXT:** duloxetina; **ESC:** Escitalopram; **PBO:** placebo; **VEN XR:** venlafaxina d'alliberament prolongat. *Diagnòstic and Statistical Manual of Mental Disorders (American Psiquiàtric Association Criteria) 4a edició, DSM-IV criteria.

Es van incloure un total de 1.097 pacients en els tres assajos amb dosis fixes de desvenlafaxina^{11,12,13}, que van avaluar la dosi recomanada en fitxa tècnica (50 mg/dia). El percentatge de dones en aquests estudis va ser més gran que el d'homes (aproximadament dos terços en cada un) i majoritàriament de raça blanca. El rang d'edat va oscil·lar entre 38 i 46 anys, i la puntuació mitjana per

a l'escala HAM-D₁₇ a l'inici va ser pràcticament igual: 24, 23 i 23 respectivament (DE:3).

A la taula 2 es mostren els resultats per a la variable primària d'eficàcia dels assajos amb dosis fixes de desvenlafaxina, que van avaluar la dosi recomanada en fitxa tècnica^{11,12}.

Taula 2. Resultats de la variable d'eficàcia als estudis.

	Boyer et al.			Liebowitz et al.			Tourian et al.		
	DSV 50 mg/ dia (N=164)	DSV 100 mg/ dia (N=158)	PBO 1 vegada dia (N=161)	DSV 50 mg/ dia (N=150)	DSV 100 mg/ dia (N=150)	PBO 1 vegada dia (N=147)	DSV 50 mg/ dia (N=148)	DSV 100 mg/ dia (N=150)	PBO 1 vegada dia (N=160)
Valor basal HAM-D₁₇	24	24	24	23	23	23	23	23	24
Reducció en la puntuació de la HAM-D₁₇	-13,2	-13,7	-10,7	-11,5	-11,0	-9,53	-9,8	-10,5	-8,7
Diferència DSV vs. PBO IC95%; p	-2,5 (0,9 a 4,1); 0,002	-3,0 (1,4 a 4,7); < 0,001	-	-1,9 (0,3 a 3,5); 0,018	-1,5 (-0,1 a 3,1); 0,065	-	-1,1 (-0,6 a 2,7); 0,198	-1,8 (0,2 a 3,4); 0,028	-

DSV: desvenlafaxina; HAM-D₁₇: escala de Hamilton per a l'avaluació de la depressió; PBO: Placebo.

Al primer dels estudis¹¹, la reducció en la puntuació de l'escala HAM-D₁₇ va ser superior en ambdues dosis de desvenlafaxina davant de placebo. La diferència entre grups (desvenlafaxina 50 i 100 mg davant de placebo) va ser de -2,5 i -3 punts respectivament. Aquests resultats van ser estadísticament i clínicament significatius.

Per al segon assaig¹², l'efecte de desvenlafaxina comparada amb placebo va ser estadísticament significatiu només per a la dosi de 50 mg, encara que la diferència entre ambdós grups en la reducció de la puntuació de l'escala HAM-D₁₇ va ser modesta (-1,9 punts). Tanmateix els resultats corresponents a la dosi de 100 mg no van ser estadísticament significatius (p=0,065; la diferència entre grups va ser -1,5 punts).

A l'estudi que va incorporar un braç amb duloxetina (60 mg / dia) com a control actiu, la reducció aconseguida per ambdues dosis de desvenlafaxina (50 i 100 mg) en la puntuació de l'escala HAM-D₁₇ va ser superior a placebo. La diferència ajustada va ser d'1,1 (p=0,198) i 1,8 punts (p=0,028) respectivament¹³.

Per a la resta dels estudis amb dosis fixes i flexibles de desvenlafaxina, s'ha pogut comprovar que la utilització de dosis altes del fàrmac (fins a 400 mg / dia) no ha mostrat avantatges terapèutics respecte a dosis menors.

Adicionalment, es disposa d'una anàlisi combinada²⁰ de 9 assajos clínics de desvenlafaxina davant de placebo, on es va observar un canvi mig en la puntuació de l'HAM-D₁₇ a les 8 setmanes significativament superior amb desvenlafaxina respecte a placebo. En aquest anàlisi es posa de nou de manifest que no existeix evidència sobre una major eficàcia associada a dosis superiors a 50 mg / dia de desvenlafaxina, i que les taxes d'abandonament són majors entre aquells pacients tractats amb dosis altes del fàrmac a causa d'una major incidència d'efectes adversos.

Els resultats de l'únic dels estudis on es va avaluar desvenlafaxina davant de comparador actiu (escitalopram), es mostren a la taula 3.

Taula 3. Resultats de les variables d'eficàcia.

	Soares et al ⁹		
	DSV 100 - 200 mg / dia (N=224)	ESC 10 - 20 mg / dia (N=237)	Diferència DSV vs. ESC (95% IC)
Valor basal HAM-D₁₇	23	23	--
Reducció en la puntuació de la HAM-D₁₇	-13,63	-14,30	0,67 (-0,46 a 1,81) p=0,243*
Taxa de remissió (%)	38	48	p<0,01
Taxa de resposta (%)	64	73	p<0,05

DSV: desvenlafaxina; ESC: escitalopram; * anàlisi estadística principal MMRM (mixed effects model for repeated measures).

En relació amb els resultats obtinguts, no es van observar diferències significatives entre ambdós fàrmacs. Aquests resultats no van poder recolzar la hipòtesi de superioritat de desvenlafaxina en termes d'eficàcia sobre escitalopram en el tractament del TDM en aquest grup de pacients⁹. De fet, en l'anàlisi LOCF (*last observation carried forward*) de la variable principal, hi va haver diferències en la reducció de l'escala HAM-D₁₇ a favor d'escitalopram (1,25 [0,10 a 2,41] p=0,033).

En quant a la prevenció de recaigudes, l'eficàcia de desvenlafaxina a la dosi terapèutica recomanada de 50 mg/dia s'ha avaluat a un únic estudi a llarg termini²¹. En aquest estudi, pacients que van respondre al tractament de 8 setmanes amb desvenlafaxina i amb resposta estable fins a la setmana 20 van ser assignats a rebre placebo o desvenlafaxina 50 mg/dia durant 6 mesos. La variable d'eficàcia mesurada va ser el temps fins a la recaiguda, definint recaiguda com a: HAM-D₁₇ ≥ 16, abandonament per resposta no satisfactòria, hospitalització per depressió, intent de suïcidi o suïcidi. El temps fins a la recaiguda va ser significativament més curt per a placebo que per a desvenlafaxina (p<0,001). La probabilitat estimada de recaiguda va ser dues vegades superior per a placebo que per a desvenlafaxina 50 mg/d (30,2 % vs. 14,3 %)²¹.

Dades de seguretat

Reaccions adverses^{6,22}

En la major part dels casos les reaccions adverses van ser més freqüents durant la primera setmana de tractament i van ser de caràcter lleu o moderat. En general, la freqüència de les reaccions adverses va estar relacionada amb la dosi⁶.

Una anàlisi combinada dels estudis realitzats davant de placebo, va avaluar la seguretat i tolerabilitat de desvenlafaxina a partir dels estudis publicats, tant en dosis fixes com flexibles²². Les reaccions adverses més comuns van ser nàusees, vòmits, restrenyiment, disminució de la gana, sequedat de boca, hiperhidrosi, cefalea, mareig, insomni, fatiga, disfunció erèctil i tremolor. Les nàusees van ser l'esdeveniment advers més comú entre els pacients tractats amb desvenlafaxina (31,9% vs. 10,5% amb placebo).

El risc d'abandonament secundari a efectes adversos va dependre de la dosi administrada. Les nàusees i vòmits es van identificar com els motius més repetits per a l'abandonament del tractament amb desvenlafaxina; entre els pacients tractats amb la dosi de 50 mg/dia, la taxa d'interrupció del tractament a causa d'aquest motiu va ser similar a l'observada amb placebo (4,1%

Algunes de les principals limitacions dels assajos són les següents:

- La gran majoria dels estudis són de curta durada (8 setmanes), la qual cosa dificulta l'avaluació de l'eficàcia real de desvenlafaxina en la prevenció de recaigudes.
- En algun dels estudis es van utilitzar dosis fora del rang terapèutic establert en fitxa tècnica per al tractament del TDM (dosi màxima 200 mg / dia).
- Els criteris de selecció de pacients, van excloure en determinats estudis a pacients de sexe masculí, pacients amb historial d'abusos i comorbiditats, pacients amb ideació o intent de suïcidi, per la qual cosa la població dels estudis podria no ser representativa respecte a la població amb TDM.
- L'assaig que compara directament desvenlafaxina amb un ISRS (escitalopram) es va dur a terme únicament en dones postmenopàusiques, la qual cosa no permet realitzar una extrapolació dels resultats a la resta de la població amb diagnòstic de TDM.
- Encara que el rang de dosi aprovat és de 50 a 200 mg, els resultats d'eficàcia obtinguts amb dosis superiors a 50 mg són inconsistents.

de desvenlafaxina vs. 3,9% de placebo). En el grup de pacients tractats amb 100 mg/dia de desvenlafaxina la taxa d'abandonaments a causa d'efectes adversos va ser d'un 8,7% (vs. 3,9% amb placebo). Amb dosis superiors, 200 mg i 400 mg/dia, les taxes van ser 16% i 17,7% respectivament²².

Altres potencials efectes adversos són augment de: la pressió arterial, freqüència cardíaca, del colesterol i triglicèrids, així com alteració de la funció sexual i hipotensió ortostàtica (major incidència en pacients > 65 anys d'edat)⁶.

Contraindicacions⁶

- Hipersensibilitat al principi actiu, a algun dels excipients o a venlafaxina.

Precaucions⁶

Desvenlafaxina s'ha d'utilitzar amb precaució en:

- Pacients amb antecedents de mania o diagnòstic de trastorn bipolar.

- Síndrome serotoninèrgica o reaccions semblants a la Síndrome Neurolèptica Maligna (SNM). Durant el tractament amb desvenlafaxina pot produir-se síndrome serotoninèrgica o reaccions semblants a la SNM, en particular durant l'ús concomitant amb altres fàrmacs serotoninèrgics (incloent ISRS, IRSN i triptans), amb medicaments que afecten el metabolisme de la serotonina (incloent inhibidors de la monoaminoxidasa [IMAO]) o amb antipsicòtics o altres antagonistes de la dopamina.
- Síntomes de retirada. Quan s'interromp el tractament és freqüent que apareguin símptomes com ara canvis d'humor, irritabilitat, agitació, marejos, alteracions sensorials, etc. Normalment aquests símptomes són autolimitats.
- Pacients hipertensos i altres pacients amb trastorns cardíacs (que també necessitin control de la pressió arterial).
- Pacients amb història clínica prèvia de convulsions.
- Glaucoma d'angle tancat o glaucoma agut i pressió intraocular elevada (s'han descrit casos de midriasi amb l'ús de desvenlafaxina).
- Pacients tractats amb anticoagulants i medicaments que alterin la funció plaquetària.
- Diàtesis hemorràgiques conegudes
- S'han comunicat casos d'ideació i comportament suïcida durant el tractament amb desvenlafaxina o poc després d'interrompre'l (és necessari fer un seguiment dels pacients de risc, informar els pacients i assistents sobre la necessitat de fer-ho i consultar al metge immediatament si es presenten pensaments autolesius).
- Canvi de tractament d'altres antidepressius a desvenlafaxina. S'han notificat símptomes de retirada quan es canvia el tractament des d'altres antidepressius, incloent el canvi de venlafaxina a desvenlafaxina.

Interaccions amb aliments i medicaments⁶

- Degut al risc de síndrome serotoninèrgica, es recomana no combinar desvenlafaxina amb IMAO fins passats 14 dies des de la seva interrupció. Tampoc no s'ha d'iniciar el tractament amb IMAO fins passats almenys 7 dies des de la interrupció del tractament amb desvenlafaxina. Pel mateix motiu es recomana precaució si s'administra conjuntament amb ISRS, triptans, altres IRSN, liti, sibutramina, tramadol o herba de Sant Joan (*Hypericum perforatum*) i medicaments que afecten el metabolisme de 5HT (tals com IMAO, linezolid, o amb precursors de la 5HT (suplements de triptòfan).

- S'aconsella precaució si s'administra en combinació amb fàrmacs o substàncies d'acció central (com alcohol o medicaments sedants).
- Efecte de desvenlafaxina sobre altres medicaments.

L'ús concomitant de desvenlafaxina amb fàrmacs metabolitzats pel CYP2D6 pot augmentar les concentracions d'aquests fàrmacs. Tanmateix, estudis clínics han demostrat que desvenlafaxina no té un efecte clínicament rellevant sobre el metabolisme de CYP2D6 a una dosi de 100 mg al dia.

L'ús concomitant de desvenlafaxina amb medicaments substrat de CYP3A4 pot donar lloc a una menor exposició a aquests fàrmacs.

Utilització en grups especials⁶

Pacients d'edat avançada: no es requereix ajust de dosi en funció de l'edat. S'ha de tenir en compte, per establir la dosi inicial, la possible reducció de l'aclariment renal de desvenlafaxina en determinats pacients d'aquest grup. Els increments de dosi s'han de dur a terme amb compte per reduir el risc d'hipotensió ortostàtica.

Pacients pediàtrics: no es recomana l'administració de desvenlafaxina en pacients menors de 18 anys, ja que no es disposa de dades sobre l'eficàcia i seguretat a llarg termini en nens i adolescents.

Insuficiència renal: en pacients amb insuficiència renal greu (CICr menor a 30 ml/min) o malaltia renal terminal, es recomana la reducció de la dosi a 50 mg en dies alterns.

Insuficiència hepàtica: no és necessari un ajust de dosi en pacients amb insuficiència hepàtica.

Embaràs: hi ha poca experiència d'ús de desvenlafaxina en dones embarassades. No s'ha d'administrar si no és clarament necessari i només després d'una avaluació exhaustiva del balanç benefici-risc.

Lactància: desvenlafaxina s'excreta en la llet materna. Es recomana interrompre temporalment el tractament amb el fàrmac o bé discontinuar el període de lactància.

Costos

Cost incremental

A la taula 4 es presenten els costos actuals del tractament anual amb desvenlafaxina, a la dosi habitual de 50 mg al dia, davant del cost del tractament amb venlafaxina i els ISRS recomanats.

Escitalopram també és un ISRS disponible per al tractament del TDM, tot i que no es troba entre els principis actius recomanats. El cost incremental de desvenlafaxina davant d'escitalopram és de +188,37€.

Taula 4. Comparativa de cost del tractament avaluat davant venlafaxina i els ISRS recomanats. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) Juliol 2014

	Desvenlafaxina	Venlafaxina retard	Fluoxetina	Paroxetina	Sertralina	Citalopram
Presentació	Pristiq® 50 mg; 28 comprimits	Venlafaxina retard EFG 75mg; 30 càpsules	Fluoxetina EFG 20 mg; 60 càpsules	Paroxetina EFG 20 mg; 56 comprimits	Sertralina EFG 100 mg; 30 comprimits	Senegra® EFG 20 mg; 56 comprimits
Preu envàs (PVP)*	23,17	10,18	5,26	13,60	11,70	10,28
Preu unitari	0,83	0,34	0,08	0,24	0,39	0,18
Posologia⁺	50 mg/dia	75 mg/dia	20 mg/dia	20 mg/dia	100 mg/dia	20 mg/dia
Cost dia	0,83	0,34	0,08	0,24	0,39	0,18
Cost tractament anual	302,95	124,10	32,00	87,60	142,35	67,00
Cost incremental anual (cost desvenlafaxina - cost comparador)⁺	--	+178,85€	+270,95€	+215,35€	+160,60€	+235,95€

⁺ Presentació ajustada segons dosi de manteniment diària; tractament crònic⁴

*PVP IVA, consultat al Catalèg de Productes Farmacèutics del CatSalut, Juliol 2014.

⁺ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost anual superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost anual inferior al comparador.

Recomanacions d'altres agències avaluadores

A la taula 5 es recullen les recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització de desvenlafaxina.

Taula 5. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre desvenlafaxina en la indicació avaluada.

Institució	Àmbit	Recomanació
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	El Comitè Expert (Canadian Expert Drug Advisory Committee-CEDAC) no considera apropiat l'ús de desvenlafaxina, ja que no existeixen assajos que ho comparin de forma directa amb venlafaxina i d'altra banda, presenta un preu superior a aquest últim ²³ .
NPS Rational Assessment of Drugs and Research (RADAR)	Austràlia	PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) recomana incorporar desvenlafaxina a la llista d'opcions per al tractament del TDM després dels resultats d'un estudi de minimització de costos on, comparat indirectament amb venlafaxina, resulta ser similar en eficàcia i cost. Tanmateix, reconeixen que no hi ha evidència disponible que demostrï que desvenlafaxina presenti algun avantatge per a un determinat subgrup de pacients davant de venlafaxina ²⁴ .

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre desvenlafaxina i els seus comparadors: ISRS recomanats i venlafaxina.

1. Eficàcia comparada

No es disposa d'assajos clínics de desvenlafaxina davant dels seus principals comparadors de referència en població general amb TDM.

Únicament hi ha un estudi de curta durada en dones postmenopàusiques de desvenlafaxina davant d'escitalopram, en el qual desvenlafaxina no va demostrar ser superior al seu comparador.

Conclusió: Inferior

2. Seguretat comparada

El perfil de seguretat de desvenlafaxina és similar al de venlafaxina, predominant els efectes adversos a nivell gastrointestinal i trastorns del son. La majoria de les reaccions adverses van ser d'intensitat lleu o moderada i la seva incidència va ser dosi dependent.

No es coneix la seva seguretat a llarg termini. Igual que venlafaxina, el seu ús s'ha associat a increments de la pressió arterial i de les concentracions de colesterol total, la qual cosa implica certa precaució en pacients amb trastorns cardio o cerebrovasculars i del metabolisme lipídic.

Conclusió: Similar

3. Pauta comparada

La pauta posològica és similar a la de la resta de fàrmacs antidepressius.

Conclusió: Similar

4. Cost comparat

El seu cost és superior a qualsevol de les alternatives terapèutiques considerades com a comparadors adequats.

Conclusió: Cost superior

Conclusió i dictamen

QUALIFICACIÓ

A

El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.

B

El seu ús és adequat en situacions concretes.

C

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

D

Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent

Desvenlafaxina no ha demostrat millor eficàcia davant dels ISRS recomanats ni enfront de venlafaxina en població general, i es desconeix la seva seguretat a llarg termini. Es recomana continuar utilitzant els antidepressius amb major experiència d'ús i seguretat.

Annex I. Taules d'evidència

INFORME DE DESVENLAFAXINA: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte i intervals de confiança i valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Soares et al.</p> <p>The Journal of The North American Menopause Society. Vol. 17, No. 4, pp. 700-711</p> <p>Ref. 7</p> <p>Finançat per: Wyeth Research (Pfizer Inc.)</p>	<p>ACA fase III, grups paral·lels, aleatoritzat, cegament doble, multicèntric.</p> <p>Objectiu:</p> <p>Avaluar l'eficàcia, seguretat i tolerabilitat de desvenlafaxina (dosis flexibles: 100-200 mg/1 vegada dia) i d'escitalopram (dosis flexibles 10-20 mg/1 vegada dia) en dones postmenopàusiques de 40 a 70 anys d'edat per al tractament del trastorn depressiu major.</p>	<p>N= 607 (pacients aleatoritzats) N= 595 (població de seguretat) N= 461 (població ITT modificada)</p> <p>Criteris d'inclusió:</p> <p>Dones postmenopàusiques* de 40 a 70 anys d'edat amb diagnòstic primari de TDM; amb símptomes, almenys des dels 30 dies previs a la visita de cribatge; puntuació total de 22 o major de la MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale).</p> <p>Nota: MADRS va ser utilitzada per definir els criteris d'inclusió mentre que l'escala HAM-D₁₇, es va utilitzar per definir la població analitzada per als resultats d'eficàcia.</p> <p>Criteris d'exclusió:</p> <p>Tractament previ amb DSV o amb hipersensibilitat coneguda a la mateixa; hipersensibilitat, intolerància, o tractament sense èxit previ amb venlafaxina d'alliberament immediat o prolongat, citalopram o escitalopram; risc significatiu de suïcidi basat en judici clínic; abús de substàncies psicoactives o dependència (12 mesos previs), episodis maníacs, desordre d'estrès posttraumàtic, trastorn obsessiu compulsiu, diagnòstic de trastorn bipolar, trastorn psicòtic o trastorn de la personalitat clínicament important; història prèvia d'atacs epilèptics; patologia mèdica important; ús de tractaments no permesos incloent hormones des de les 4 setmanes fins a 6 mesos previs a l'estudi; haver rebut teràpia cognitiva o interpersonal els 30 dies previs al començament de l'estudi.</p>	<p>DSV (n=299)</p> <p>50 mg una vegada al dia durant una setmana; 100 mg una vegada al dia durant una setmana; el dia 15 comença el període de dosis flexibles afavorint, si es tolerava, l'increment de dosi fins a 200 mg/1 vegada al dia.</p> <p>ESC (n=308)</p> <p>10 mg una vegada al dia durant 14 dies (dues setmanes); el dia 15 comença el període de dosis flexibles afavorint, si es tolerava, l'increment de dosi fins a 20 mg/1 vegada al dia.</p> <p>Les dones que van finalitzar el tractament (bé prematurament o no) van ser sotmeses a un període de dues setmanes de disminució de dosi (<i>tapered off period</i>).</p> <p>Durada 8 setmanes</p> <p>(fase aguda)</p> <p>+</p> <p>24 setmanes</p> <p>(fase de continuació)</p>	<p>EFICÀCIA</p> <p>Variable principal:</p> <p>Canvi en la puntuació basal de l'escala de Hamilton per a l'avaluació de la depressió de 17 ítems (HAM-D₁₇)**</p> <p>Variables secundàries d'interès:</p> <p>Escala CGI-S (Clinical Global Impressions-Severity); HAM-A (Hamilton Arqueig Scale for Anxiety); MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale); Quick inventory of depressive Symptomatology-Self-report, i Visual Analog Scale-Pain Intensity; Taxa de remissió; Taxa de resposta.</p> <p>SEGURETAT</p> <p>Incidència de Reaccions Adverses;</p> <p>Taxa d'abandonaments deguts a Reaccions Adverses.</p>	<p>Resultats amb ITT modificat (queda preespecificat).</p> <p>FASE AGUDA</p> <p>Variable principal</p> <p>Descens en la puntuació HAM-D₁₇</p> <p>MMRM anàlisi</p> <p>DSV vs. ESC (-13,63 vs. -14,30); p=0,243</p> <p>anàlisi LOCF</p> <p>DSV vs. ESC (-12,33 vs. -13,59); p=0,033</p> <p>Variables secundàries</p> <p>Taxa de remissió</p> <p>DSV vs. ESC (38% vs. 48%; p<0,01).</p> <p>Taxa de resposta</p> <p>DSV vs. ESC (64% vs. 73%; p<0,05)</p> <p>MADRS: DSV vs. ESC (67% vs. 70%)</p> <p>CGI-I: DSV vs. ESC (70% vs. 75%)</p> <p>FASE DE CONTINUACIÓ</p> <p>% dones que mantenen o milloren HAM-D₁₇</p> <p>DSV vs. ESC: (82% vs. 80%); p=0,702</p> <p>% dones que assoleixen remissió:</p> <p>DSV vs. ESC: (68% vs. 61%); p=0,234</p> <p>SEGURETAT</p> <p>DSV vs. ESC:</p> <p>Cefalees: 26% vs. 28%</p> <p>Sequedat boca: 28% vs. 20%</p> <p>Nàusees: 25% vs. 20%</p> <p>DSV: 5%</p> <p>ESC: 5%</p>	<p>Comparador:</p> <p>adequat</p> <p>Variables de mesura:</p> <p>adequades</p> <p>Criteris d'inclusió i exclusió dels pacients:</p> <p>inclou només dones postmenopàusiques, pel que els resultats són difícilment extrapolables a la població general.</p> <p>Altres biaixos o limitacions:</p> <p>les dosis utilitzades de DSV són més altes que la dosi terapèutica recomanada (50 mg/dia). Absència de braç PBO</p>	<p>Total: punts: 4</p> <p>Aleatorització: 1+1</p> <p>Cegament doble: 1</p> <p>Pèrdues: 1</p>

ACA: Assaig clínic aleatoritzat; DSV: Desvenlafaxina; ESC: Escitalopram; ITT: població per intenció de tractar; PBO: Placebo; TDM: Trastorn depressiu major.

*Estat postmenopàusic que compleix una de les següents definicions: 12 mesos consecutius d'amenorrea espontània, almenys 6 mesos consecutius d'amenorrea espontània i nivells d'hormona estimulant del fol·licle de 40UI/L o major, o 6 mesos següents a ooforectomia bilateral (amb o sense histerectomia).

**Puntuació a l'inici HAM-D₁₇, utilitzat per definir la població analitzada per avaluar l'eficàcia.

(*)Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

Annex II. Taula de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		Desvenlafaxina	Escitalopram
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	EA	5% fase aguda >5% fase continuació (Cefalees, sequedat de boca i nàusees)	5% fase aguda >5% fase continuació (Cefalees, sequedat de boca i nàusees)
	EA greus	Fase aguda: 3 casos (intent de suïcidi, hepatitis i hepatomegàlia, ansietat i depressió) Fase de continuació: 1 cas (hipotensió postural)	-
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	5%	5%
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens (SI/NO)	No	No
	Ancians (SI/NO)	No es requereix ajust de dosi en funció de l'edat	La dosi inicial en ancians són 5 mg una vegada al dia. Segons la resposta individual del pacient, la dosi es pot augmentar fins a 10 mg/dia
	Embaràs (SI/NO)	No	No
	Lactància (SI/NO)	No	No
	Comorbiditat: • Insuficiència hepàtica (IH) • Insuficiència renal (IR) • D'altres	IH: no és necessari l'ajust de dosi IR greu o malaltia renal terminal: es recomana la reducció de la dosi a 50 mg en dies alterns.	IH: En pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada, es recomana una dosi inicial de 5 mg diaris durant les 2 primeres setmanes de tractament. Segons la resposta individual del pacient, es pot augmentar la dosi fins a 10 mg al dia. Es recomana precaució i cura especial d'ajust de dosi en pacients amb funció hepàtica greument reduïda IR: No és necessari l'ajust de dosi en els pacients amb insuficiència renal lleu o moderada. S'aconsella precaució en pacients amb funció renal greument disminuïda.
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	- Està contraindicat amb IMAO - Precaució amb altres fàrmacs actius sobre el SNC - Evitar l'ús concomitant amb altres fàrmacs que afectin el sistema de neurotransmissors serotoninèrgic, que afectin el metabolisme de 5-HT o siguin precursors de la mateixa. - Precaució amb inhibidors del CYP3A4 - Possibilitat de prolongació interval QTc i QRS. S'ha d'usar amb precaució quan s'utilitzi amb altres fàrmacs que prolonguin aquests intervals*	- El tractament concomitant amb IMAO està contraindicat a causa del risc de síndrome serotoninèrgica amb agitació, tremolor, hipertèrmia. - L'ús d'escitalopram amb altres medicaments que prolonguin l'interval QT està contraindicat. Veure alerta AEMPS: http://goo.gl/FSWTNP - Es requereix precaució amb medicaments serotoninèrgics, medicaments que disminueixen el llindar convulsiu, liti i triptòfan, herba de Sant Joan.
EFFECTE DE CLASSE	SI/NO	Efectes gastrointestinals i trastorns del son	Disfunció sexual; insomni i agitació
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ		Existeix possible confusió amb el fàrmac del qual és isòmer, venlafaxina (diferents dosis recomanades)	Existeix possible confusió amb el fàrmac del qual és isòmer, citalopram (diferents dosis recomanades)
PLA DE RISC		No descrit	-
SEGURETAT A LLARG TERMINI		No establerta. Únicament es disposa d'assajos clínics de curta durada (8 setmanes); algun d'ells inclou fases de continuació de 6 setmanes	-

* La prolongació dels intervals QTc i QRS ha estat superior quan es van utilitzar dosis altes de desvenlafaxina (200 i 400 mg) Beth A. Sproule et al. Desvenlafaxine Succinate For Major Depressive Disorder. *Drugs of Today 2008, 44 (7): 475-487*

BIBLIOGRAFIA

1. Grupo de Trabajo sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Guía de práctica clínica sobre el manejo de la depresión mayor en el adulto. Plan Nacional de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Disponible a: <http://goo.gl/DNZBvG>
2. Guia farmacoterapèutica de fàrmacs d'antidepressius i ansiolítics en adults. Barcelona: Institut Català de la Salut.
3. Guia de práctica clínica del tratamiento de la depresión en adultos. (United Kingdom): National Institute and Clinical Excellence (NICE); Octubre 2009
4. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la depressió major en adults. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Disponible a: <http://goo.gl/meC1gM>
5. Purriños MJ. Escala de Hamilton. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Servicio Gallego de Salud.
6. Ficha técnica desvenlafaxina. Pristiq®. Pfizer. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible a: <http://goo.gl/oAMcgJ>
7. Deecher DC, Beyer CE, Johnston G, Bray J, Shah S, et al. Desvenlafaxine succinate: A new serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. J Pharmacol Exper Ther. 2006;318:657-65.
8. Cardoner Álvarez N. Desvenlafaxina, un nuevo IRSN para el tratamiento de la depresión mayor: revisión de la literatura. Psiq Biol. 2013; 20(1-2):2-7.
9. Soares, et al. Desvenlafaxine and escitalopram for the treatment of postmenopausal women with major depressive disorder. Menopause. 2010;17(4):700-11.
10. Withdrawal - Assessment report for Pristiq. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA). EMEA/207284/2008. Disponible a: <http://goo.gl/ai47Ez>
11. Boyer P, Montgomery S, et al. Efficacy, safety and tolerability of fixed dose desvenlafaxine 50 and 100 mg/day for major depressive disorder in a placebo controlled trial. Int Clin Psychopharmacol. 2008;23:243-53.
12. Liebowitz M, Manley A, et al. Efficacy, safety and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder. Curr Med Res Opin;2008;24(7):1877-90.
13. Tourian, et al. Desvenlafaxine 50 and 100 mg/d in the Treatment of Major Depressive Disorder: An 8-Week, Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Trial and a Post Hoc Pooled Analysis of Three Studies. Clin Ther. 2009;31 Pt 1:1405-23.
14. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment on depression. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/185423/2010 Rev 2. 30 May 2013. Disponible a: <http://goo.gl/0zWPB3>
15. De Martinis N, Yeung P, et al. A double blind, placebo-controlled study of the Efficacy and Safety of Desvenlafaxine Succinate in the treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2007;68(5):677-88.
16. Septien Velez L, Pitrosky B, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2007;22(6):338-47.
17. Liebowitz M, Yeung P, et al. A randomized, doble blind, placebo-controlled trial of Desvenlafaxine Succinate in adults outpatients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2007;68:11.
18. Lieberman D, Montgomery S, Tourian K, et al. A pooled analysis of two placebo controlled trials of desvenlafaxine in major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2008;23:188-197.
19. Feiger A, Tourian A, et al. A placebo controlled study evaluating the efficacy and safety of flexible-dose desvenlafaxine treatment in outpatients with Major Depressive Disorder. CNS Spectr. 2009;14(1):41-50.
20. Thase M., Kornstein S, et al. An integrated analysis of the efficacy of desvenlafaxine compared with placebo in patients with major depressive disorder. CNS Spectr. 2009;14(3):144-54.
21. Rosenthal JZ, Boyer P, Vialet C, et al. Efficacy and safety of desvenlafaxine 50mg/d for prevention of relapse in major depressive disorder: a randomized controlled trial. J Clin Psychiatry. 2013;74 158-66.
22. Clayton AH, Kornstein SG, Rosas G, Guico-Pabia C, Tourian KA. An integrated analysis of the safety and tolerability of desvenlafaxine compared with placebo in the treatment of major depressive disorder. CNS Spectrums. 2009;14:183-95.
23. Desvenlafaxine (Pristiq™, Wyeth Canadá). Indication: Major Depressive Disorder. CEDAC (Canadian Expert Drug Advisory Committee) final recommendation. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; September 2009.
24. Desvenlafaxine for Major depressive disorder. NPS RADAR; April 2009.

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent:

Desvenlafaxina. Tractament del trastorn depressiu major en adults. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2015.

© 2015, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, Febrer 2015. Barcelona

Dipòsit Legal: B 2701-2015