

TRACTAMENT DE LA PSORIASI AMB AGENTS BIOLÒGICS

Núria Padullés Zamora¹ i Jaume Notario Rosa²

¹Servei de Farmàcia.

Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL

²Servei de Dermatologia.

Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL

Resum

La psoriasi és una malaltia cutània de naturalesa inflammatòria, crònica i recidivant que requereix tractament a llarg termini i en molts casos implica una reducció en la qualitat de vida. El tractament amb fàrmacs biològics està indicat en pacients amb psoriasi moderada-greu que no responen o no poden ser tractats amb fàrmacs sistèmics clàssics, i l'objectiu terapèutic és una millora igual o superior a PASI-75 en fase d'inducció i mantenir-lo a llarg termini en fase de manteniment.

Abans d'iniciar el tractament amb un agent biològic és necessari revisar les contraindicacions i precaucions d'ús, descartar la presència d'infecció tuberculosa latent i completar les immunitzacions pendents. Els agents biològics presenten un perfil de seguretat més favorable que els tractaments sistèmics clàssics; els efectes adversos més freqüents són lleus i rarament impliquen la suspensió del tractament. La decisió terapèutica es basarà en les característiques individuals i preferències del pacient, limitació funcional, velocitat esperada d'instauració de l'efecte, reaccions adverses, disponibilitat i cost del tractament.

Paraules clau: psoriasi, agent biològic, PASI.

Introducció

La psoriasi és una malaltia cutània de naturalesa inflammatòria, crònica i recidivant, amb elevada càrrega social i econòmica, que segueix un curs impredecible,

requereix tractament a llarg termini i implica en molts casos una reducció en la qualitat de vida i diferents graus de discapacitat¹. La forma clínica més freqüent és la psoriasi en plaques, que afecta al 80% dels pacients diagnosticats de la malaltia i es caracteritza per l'aparició de pàpules i plaques eritematodescamatives sovint pruriginoses que poden afectar cap, tronc i extremitats^{2,3,4}. La prevalença mundial és d'un 2-3% i a Espanya de l'1,4%⁵. Pot aparèixer a qualsevol edat, però l'inici, en la majoria de casos, és abans dels 35 anys, i és poc comuna en nens.

Una proporció important de pacients presenten artropatia concomitant⁶, precedida generalment per l'afectació cutània. A Espanya, segons els resultats d'un estudi epidemiològic realitzat en una població de 3.320 pacients amb psoriasi moderada-greu, el 13% presenta artropatia psoriàsica⁷. La psoriasi també s'ha associat a altres desordres inflamatoris, síndrome metabòlic i patologia cardiovascular⁴.

Les guies nacionals i europees per al tractament de la psoriasi recomanen tractament sistèmic en pacients amb psoriasi moderada-greu i que no presenten un bon control amb tractaments tòpics i fan especial èmfasi en la individualització del tractament^{8,9}.

Avaluació de l'estat i gravetat de la malaltia

Tal com s'ha comentat en la introducció, la psoriasi afecta predominantment la pell i no es disposa de cap instrument de mesura totalment objectiu per valorar la gravetat de la malaltia. Ara bé, s'han desenvolupat i validat escales que permeten establir aquesta gravetat en un moment determinat i avaluar la resposta al tractament.

Podem diferenciar les escales validades emprades pel metge, entre les quals destaquen el PASI (The Psoriasis Area and Severity Index), BSA (Body Surface Area) i PGA (Physician's Global Assessment), i

aquelles que poden ser emplenades pel mateix pacient per tal de mesurar l'impacte que la malaltia suposa en la seva qualitat de vida, com per exemple el DLQI (Dermatology Life Quality Index).

En la majoria d'assaigs clínics es defineix psoriasi moderada-greu com aquella amb un PASI > 10 o 12¹⁰ i Findlay AY¹¹ la defineix com aquella amb un PASI > 10 o BSA > 10 o DLQI > 10 ("regla dels 10"). En el document de consens del Grup Espanyol de Psoriasi es defineix la psoriasi moderada-greu com aquella que presenten els pacients que són candidats a tractament sistèmic i/o foto(quimio)teràpia⁹.

L'objectiu terapèutic desitjable seria una milloria igual o superior a PASI-75¹ en fase d'inducció (es considera òptim un PASI-90²) i mantenir l'eficàcia a llarg termini en fase de manteniment¹². Caldrà, però, tenir en consideració que una resposta PASI-75 pot ser, depenent de la situació, excel·lent o insuficient per un pacient determinat¹³.

Tractament de la psoriasi

Existeixen diferents tractaments tòpics i sistèmics aprovats per al tractament de la psoriasi. La decisió terapèutica es basarà en les característiques individuals del pacient i del curs i moment evolutiu de la malaltia. Habitualment, la psoriasi en placa lleu-moderada o d'extensió limitada es pot tractar amb fàrmacs via tòpica: corticosteroides, derivats de la vitamina D, retinoides, emol·lients o combinacions d'aquests. L'ús tòpic d'inhibidors de la calcineurina, com tacrolimús o pimecrolimús, en la cara i àrees intertriginoses, pot ser útil per evitar l'aparició dels efectes adversos dels corticosteroides en aquestes localitzacions¹².

La psoriasi moderada-greu sol requerir tractament sistèmic. L'afectació, encara que localitzada, de zones d'especial repercussió per al pacient –com són palmells i plantes, àrees visibles, genitals o cuir cabellut– així com la presència d'artritis psoriàsica també pot requerir d'un tractament més agressiu. Els tractaments sistèmics per psoriasi moderada-greu inclouen fototeràpia en diferents modalitats (radiació ultraviolada A [UVA], ultraviolada B [UVB] o fotoquimioteràpia –psoralens orals o tòpics més radiació ultraviolada A–), agents sistèmics clàssics (ciclosporina, metotrexat i acitretina) i agents biològics (adalimumab, etanercept, infliximab i ustekinumab). Aquests tractaments poden ser utilitzats sols, en combinació amb tractaments tòpics o combinats entre si (encara que algunes combinacions poden estar contraindicades o no ser apropiades pel potencial augment de toxicitat o immunosupressió)¹².

Indicació de la teràpia biològica en psoriasi

El document de consens per al tractament de la psoriasi amb agents biològics del Grup Espanyol de Psoriasi recomana iniciar tractament sistèmic amb fàrmacs clàssics o biològics en psoriasi moderada-greu en les següents situacions¹²: (1) no controlable amb tractament tòpic; (2) formes extenses (BSA 5-10%, PASI ≥ 10); (3) quan apareix empitjorament ràpid; (4) quan existeix compromís d'àrees visibles; (5) quan hi ha limitació funcional (palmoplantar, genital); (6) quan hi ha percepció de gravetat subjectiva (DLQI > 10); (7) eritrodèmia o psoriasi pustulosa extensa; i/o (8) associada a artropatia psoriàsica.

Segons fitxa tècnica, el tractament biològic està indicat en pacients amb psoriasi moderada-greu que no responen, presenten alguna contraindicació i/o intolerància, efectes secundaris o toxicitat (aguda o per dosis acumulades) als tractaments sistèmics clàssics, incloent-hi acitretina, metotrexat, ciclosporina, fototeràpia o foto(quimio)teràpia.

Caldrà, doncs, que l'elecció del tractament sigui individualitzada tenint en compte comorbiditats, artritis psoriàsica, edat, expectatives i estil de vida del pacient, risc de patir efectes adversos, tractaments previs i grau d'activitat de la malaltia^{12,14}.

Agents biològics disponibles

Actualment estan aprovats a Europa quatre fàrmacs biològics indicats en el tractament de la psoriasi: tres fàrmacs antifactor de necrosi tumoral alfa (TNF) (adalimumab, etanercept, infliximab) i un fàrmac antiinterleucines (IL)-12/23 (ustekinumab).

A la taula 1 es mostra el mecanisme, indicacions aprovades per l'European Medicines Agency (EMA), dosificació recomanada en psoriasi i el cost anual en fase d'inducció i manteniment.

Eficàcia clínica dels fàrmacs biològics

En un metanàlisi recent sobre l'eficàcia i seguretat dels tractaments sistèmics en psoriasi, s'han avaluat 48 assaigs clínics aleatoritzats comparatius i metanàlisis publicats fins a l'1 de juny de 2013¹⁵. La variable de mesura de l'eficàcia va ser la proporció de pacients que assolien PASI-75 a la setmana 8-16. Les comparacions indirectes van demostrar que l'eficàcia de l'infliximab en aquest període és superior a etanercept, adalimumab, ustekinumab 45 mg, alefacept, ciclosporina i metotrexat. A més, els estudis *head-to-head* inclosos en aquesta revisió també mostren superioritat d'infliximab i adalimumab enfront de metotrexat i ustekinumab respecte d'etanercept. Si bé el coneixement d'aquesta eficàcia relativa en

1 PASI-75: millora del 75% en la puntuació PASI respecte al valor basal. El valor de PASI es calcula a partir de la superfície corporal afectada i de la gravetat dels signes de la psoriasi (eritema, induració i descarnació) en cada zona corporal.

2 PASI-90: millora del 90% en la puntuació PASI respecte al valor basal. Equivalent a l'absència de manifestacions ("blanqueig") o mínims signes de malaltia que defineixen un PGA estàtic de 0 o 1, respectivament.

Taula 1

Fàrmac	Mecanisme d'acció	Indicacions aprovades per l'EMA	Posologia recomanada en psoriasi	Via d'administració	Cost anual del tractament en la psoriasi
Adalimumab	Anticòs monoclonal recombinant IgG1 humà que s'uneix amb elevada afinitat a TNF α	Artritis reumatoide juvenil Artritis psoriàsica Artritis reumatoide Colitis ulcerosa Malaltia de Crohn Psoriasi Espondilitis anquilosant	Inducció: 80 mg setmana 0 i 40 mg setmana 1 Manteniment: 40 mg cada 14 dies	Subcutània	Cost primer any: -13.367,55 euros Cost anys següents: 12.906 euros
Etanercept	Proteïna de fusió humana formada pel receptor TNF α fusionat amb la fracció Fc de la IgG humana, que s'uneix i inactiva el TNF α	Psoriasi en placa moderada-greu Psoriasi infantil Artritis psoriàsica Espondilitis anquilosant Artritis reumatoide juvenil Artritis reumatoide	Inducció: 50 mg 2 vegades a la setmana durant màxim 12 setmanes o bé sense inducció, 50mg a la setmana Manteniment: 50 mg setmanals	Subcutània	Cost primer any: 14.919,03 euros o bé sense inducció 12.077,31€ Cost anys següents: 12.314,12 euros
Infliximab*	Anticòs monoclonal quimèric que s'uneix a TNF α	Psoriasi Artritis psoriàsica Malaltia de Crohn Colitis ulcerosa Artritis reumatoide Espondilitis anquilosant	Inducció: 5 mg/kg les setmanes 0,2 i 6 Manteniment: 5 mg/kg cada 8 setmanes	Intravenosa	Per pes de 75 kg: Cost primer any: 12.313 euros Cost anys posteriors: 11.709,21 euros
Ustekinumab	Anticòs monoclonal humà dirigit contra la subunitat p40 d'IL-12 i IL-23	Psoriasi en placa moderada-greu Artritis psoriàsica	Inducció: 45 mg (per pes superior a 100 kg, 90 mg) les setmanes 0 i 4 Manteniment: 45 mg (per pes superior a 100 kg, 90 mg) cada 12 setmanes	Subcutània	Per dosi de 45 mg: Cost primer any: 15.261,3 euros Cost anys posteriors: 13.225,88 euros Per dosi de 90 mg: Cost primer any: 30.522,6 euros Cost anys posteriors: 26.453,01 euros

* El cost s'ha calculat a partir del PVL notificat unitari i, en el seu defecte, el PVL unitari, d'acord amb la informació publicada el mes de gener 2015 al catàleg de productes farmacèutics del CatSalut.

*En el cas de l'infliximab, s'ha pres de referència el PVL notificat de Remsima 100mg 1 vial polvo para concentrado solución para perfusión

A partir de l'1 de juliol de 2014, en l'àmbit del Servei Català de la Salut, els tractaments amb immunosupressors selectius es facturen d'acord amb una tarifa farmacològica per pacient i mes.

fase d'inducció dels tractaments sistèmics és útil a l'hora de seleccionar un tractament, cal considerar altres factors que també tenen un paper molt important com són: reaccions adverses, característiques individuals del pacient (pes, comorbiditats, contraindicacions, falta o pèrdua de resposta), limitació funcional en formes localitzades, preferències del pacient, velocitat esperada d'instauració de l'efecte, disponibilitat del fàrmac i cost del tractament^{13,15}.

Tanmateix, per tal de valorar la millor opció per un pacient determinat, és important avaluar la resposta a les 24 setmanes de tractament (moment en el qual els biològics assoleixen el màxim efecte terapèutic)¹⁶ i analitzar el manteniment d'aquesta a llarg termini¹⁷. A la taula 2 es mostra un resum dels principals resultats obtinguts en els estudis de registre dels agents biològics.

a) Fàrmacs anti-TNF

Etanercept:

Etanercept és una proteïna de fusió humana formada pel receptor TNF α fusionat amb la fracció Fc d'IgG humana, que inactiva el TNF α . Va ser el primer agent biològic aprovat per al tractament de la psoriasi. Tot i que l'inici d'acció és més lent que el dels anticòs monoclonals, l'eficàcia d'etanercept va ser demostrada en 3 estudis de registre en fase III^{18,19,20}. Els resultats d'aquests estudis concorden amb els obtinguts posteriorment per Tying S i cols.²¹, l'any 2007, i en dos estudis aleatoritzats i comparatius amb placebo realitzats l'any 2008²² i 2012²³.

A dia d'avui és l'únic agent biològic aprovat per a l'ús en psoriasi pediàtrica en plaques (a partir dels 6 anys).

Taula 2. Principals resultats dels estudis de registre de fàrmacs biològics en psoriasi

Referència	Durada de l'estudi (setmanes)	Grups de tractament	PASI-75	RAR* (IC 95%)
Adalimumab				
Saurat JH i cols. 2008 (estudi CHAMPION) ³¹	16	Adalimumab 80 mg, 40 mg setmana 2 i cada 2 setmanes Placebo	79,6% 18,9%	61% (48-74)
Menter A i cols. 2008 (estudi REVEAL) ³⁰	16	Adalimumab 80 mg, 40 mg setmana 2 i cada 2 setmanes Placebo	71% 7%	64% (60-68)
Etanercept				
Leonardi CL i cols. 2003 ¹⁸	12	Etanercept 25 mg 2 x setmana Etanercept 50 mg 2 x setmana Placebo	34% 49% 4%	30% (22-38) 45% (37-53)
Papp KA i cols. 2005 ¹⁹	12	Etanercept 25 mg 2 x setmana Etanercept 50 mg 2 x setmana Placebo	34% 49% 3%	31% (24-38) 46% (39-53)
Tyring S i cols. 2006 ²⁰	12	Etanercept 50 mg/setmana Placebo	47% 5%	42% (36-48)
Infliximab				
Reich K i cols. 2005 (estudi EXPRESS) ²⁶	10	Infliximab 5 mg/kg setmana 0, 2 i 6 Placebo	80% 3%	77% (71-83)
Menter A i cols. 2007 (estudi SPIRIT) ²⁷	10	Infliximab 5 mg/kg setmana 0, 2 i 6 Placebo	88% 6%	82% (73-91)
Ustekinumab				
Leonardi CL i cols. 2008 (estudi PHOENIX 1) ³⁴	12	Ustekinumab 45 mg (setmana 0 i 4) Ustekinumab 90 mg (setmana 0 i 4) Placebo	67% 66% 3%	64% (58-70) 63% (57-69)
Papp KA i cols. 2008 (estudi PHOENIX 2) ³⁵	12	Ustekinumab 45 mg (setmana 0 i 4) Ustekinumab 90 mg (setmana 0 i 4) Placebo	67% 76% 4%	63% (58-68) 72% (68-77)
Griffiths CE i cols. 2010 (estudi ACCEPT) ³⁷	12	Ustekinumab 45 mg (setmana 0 i 4) Etanercept 50 mg 2 x setmana	67,5% 56,8%	11% (3-19)

*RAR: reducció absoluta del risc.

Infliximab:

Infliximab és un anticòs monoclonal quimèric que s'uneix a TNF α i que requereix d'administració intravenosa en centres d'hospital de dia. S'usa principalment en pacients que requereixen una resposta ràpida per la intensitat de la malaltia, l'elevat component inflamatori, la presència d'artropatia psoriàsica o la possibilitat de recaiguda²⁴. La seva eficàcia s'ha demostrat en 3 estudis de registre aleatoritzats comparatius amb placebo^{25,26,27}.

Seguint aquesta línia, l'any 2013, es demostra que l'eficàcia és superior en el grup que rep infliximab de forma continuada comparada amb el tractament intermitent. L'estudi es va tancar prematurament a causa de l'augment en la incidència de reaccions relacionades amb l'administració intravenosa en el

grup que rebia infliximab intermitent, pel qual s'aconseilla l'administració continuada d'aquest fàrmac²⁸.

Recentment, s'han publicat els resultats d'un estudi en el qual es demostra l'eficàcia i seguretat a llarg termini (fins a la setmana 98)²⁹.

Adalimumab:

Adalimumab és un anticòs monoclonal recombinant IgG1 humà que s'uneix amb elevada afinitat al TNF α . Els principals assaigs de registre aleatoritzats i comparatius amb placebo pels quals s'ha demostrat l'eficàcia d'adalimumab són l'estudi REVEAL³⁰ i el CHAMPION³¹. Posteriorment, en un altre estudi aleatoritzat que compara adalimumab enfront de placebo³² obtenen resultats similars.

Taula 3. Contraindicacions dels fàrmacs biològics en psoriasi

Anti-TNF	Ustekinumab
Absolutes	Absolutes
Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients	Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients
Infeccions actives clínicament importants	Infeccions actives clínicament importants
Vacunes vives i atenuades	Vacunes vives i atenuades
Malaltia desmielinitzant	
Insuficiència cardíaca congestiva (NYHA III-IV)	
Relatives	Relatives
Neoplàsies (excepte carcinoma basocel·lular)	Neoplàsies (excepte carcinoma basocel·lular)
Immunodeficiències congènites o farmacològiques	Immunodeficiències congènites o farmacològiques
Positivitat per HIV, VHC i VHB	Positivitat per HIV, VHC i VHB
Embaràs i lactància	Embaràs i lactància
Insuficiència cardíaca congestiva (NYHA I-II)	Menors de 18 anys
Lupus eritematós	
Menors de 18 anys (excepte etanercept)	

Un estudi d'extensió obert³³ mostra que el 80% dels pacients que assoliren resposta PASI-75 a la setmana 33, la mantenen als 3 anys de tractament.

b) Fàrmacs anti-IL-12/23

Ustekinumab:

Ustekinumab és un anticòs monoclonal humà dirigit contra la subunitat p40 de les IL-12/23. Els dos assaigs de registre aleatoritzats comparatius amb placebo^{34,35}, i els corresponents estudis d'extensió oberts, han demostrat la seva eficàcia a curt i llarg termini. L'estudi ACCEPT³⁷ és, fins a l'actualitat, l'únic assaig pivot comparatiu directe disponible entre dos fàrmacs biològics en psoriasi. En aquest estudi es demostra superioritat d'ustekinumab enfront d'etanercept a les 12 setmanes de tractament. Entre 2012 i 2014 s'han publicat 3 estudis aleatoritzats que avaluen l'eficàcia d'ustekinumab^{36,37,38} i en els quals s'obtenen resultats similars als de registre.

Recentment, s'han publicat dades d'eficàcia a llarg termini³⁹. Els resultats obtinguts indiquen que al voltant del 80% dels pacients tractats amb ustekinumab 45 mg amb resposta PASI-75 a la setmana 28, la mantenen als 5 anys de tractament.

Seguretat

Els agents biològics presenten un bon perfil de seguretat. La suspensió del tractament a causa d'efectes adversos és superior en el cas de les teràpies clàssiques comparat amb els fàrmacs biològics^{15,40}. Així mateix, els fàrmacs biològics no presenten toxicitat acumulada que limiti, segons fitxa tècnica, el seu ús de forma continuada i a llarg termini.

Efectes adversos:

Els efectes adversos més freqüents són lleus i rarament condicionen la suspensió del tractament. Entre els esdeveniments adversos més freqüents destaquen les reaccions en el lloc d'injecció (eritema lleu, picor, dolor o inflamació) en el cas de les formes d'administració subcutànies i reaccions relacionades amb l'administració intravenosa d'infliximab^{41,42}. L'aparició de reaccions d'hipersensibilitat que inclouen borradura, urticària o anafilaxi són rares⁴². L'augment de les infeccions del tracte respiratori superior, cefalea i elevació temporal d'enzims hepàtics també estan inclosos dins dels efectes secundaris més freqüents per agents biològics⁴³.

Els efectes adversos més importants, encara que infreqüents, es relacionen amb la immunosupressió que se'ls atribueix:

- Infeccions: el risc global d'infeccions en pacients tractats amb agents biològics és superior al de la població no exposada a aquests fàrmacs. Aquest risc és superior durant els primers sis mesos de tractament i no s'incrementa amb el temps d'exposició. Són més habituals en majors de 65 anys, i les més freqüents són les infeccions lleus del tracte respiratori superior, urinàries i cutànies. El risc d'infeccions greus és més controvertit; diferents metanàlisis han mostrat un increment d'aquestes en pacients tractats amb anti-TNF, però d'altres no han trobat un augment d'aquest risc en pacients amb psoriasi i artritis psoriàsica⁴³.
- Tuberculosi: els agents anti-TNF poden produir reactivació de la infecció tuberculosa latent en formes extrapulmonars potencialment greus i és imprescindible un correcte estudi previ, tractament profilàctic si és necessari i ser conscients

d'aquesta possibilitat infecciosa en pacients amb clínica suggestiva o amb febre o síndrome tòxica^{41,43,44}.

- c) Malalties limfoproliferatives i altres neoplàsies: el possible increment del risc de limfomes detectat en alguns estudis és controvertit (sobretot en el cas d'exposicions a llarg termini –superiors a 10 anys–)⁴⁵. La informació dels assaigs clínics i l'experiència postautorització no indiquen que existeixi un augment del risc de patir neoplàsies sòlides per l'exposició a fàrmacs biològics^{41,46,47}. Ara bé, pel que fa al càncer cutani, les dades mostren un risc major de desenvolupar càncer cutani no-melanoma (basocel·lular i espinocel·lular)⁴⁸. Cal remarcar que el risc pot variar segons l'agent biològic i la patologia.

Independentment dels possibles efectes atribuïbles a la immunosupressió cada fàrmac *per se* o pel seu mecanisme d'acció pot presentar contraindicacions que cal conèixer. Així, s'ha suggerit que existeix una associació entre l'ús de fàrmacs anti-TNF i un augment de la freqüència d'aparició de malalties desmielinitzants o la seva exacerbació (esclerosi múltiple, neuritis òptica). Encara que no s'ha establert una relació causal, els fàrmacs anti-TNF estan contraindicats en pacients amb malalties desmielinitzants i cal valorar acuradament l'aparició de símptomes com parestèsies, alteracions visuals (neuritis òptica) i/o confusió⁴⁹.

Els fàrmacs anti-TNF també estan contraindicats en pacients amb insuficiència cardíaca de graus III-IV de la New York Heart Association (NYHA) i cal usar amb precaució en els graus I-II⁴². Pel que fa a les alteracions hematològiques, la trombocitopènia i la leucopènia són efectes secundaris poc freqüents associades als anti-TNF; rarament pot aparèixer pancitopènia i anèmia aplàstica. Aquestes alteracions normalment desapareixen en suspendre el tractament⁴².

Interaccions:

Cal considerar que, a excepció de la combinació amb determinats fàrmacs immunosupressors, els agents biològics mostren poca o nul·la interacció amb altres principis actius.

No es recomana l'administració simultània de vacunes vives i fàrmacs biològics ni l'administració concomitant dels fàrmacs anti-TNF i anakinra o abatacept, ja que s'ha associat amb a un increment de les infeccions greus.

No s'han observat interaccions quan s'administren junt amb glucocorticoides, salicilats (excepte sulfasalazina), antiinflamatoris no esteroïdals, analgèsics o metotrexat. Tampoc s'han observat interaccions clínicament significatives amb digoxina o warfarina^{41,42}.

Embaràs:

Les dades disponibles sobre l'ús de fàrmacs biològics durant la gestació prové majoritàriament de sèries de casos de pacients diagnosticades d'artritis reumatoide i malaltia inflamatòria intestinal, és escassa i de difícil interpretació. Els efectes adversos derivats de l'ús de fàrmacs biològics documentats com prematuritat, avortaments espontanis, baix pes en néixer, preeclàmpsia, malformacions fetals i anomalies congènites són pocs i la seva incidència sembla ser similar a la de la població general⁵⁰. Tot i que en la majoria de casos el tractament amb agents biològics es suspèn durant l'embaràs i que els casos documentats en què s'han administrat durant tot l'embaràs són escassos, la decisió d'usar teràpia biològica durant l'embaràs s'ha de realitzar de forma individualitzada valorant el benefici-risc⁵⁰, tenint en compte que són fàrmacs classificats com a categoria B de l'FDA i que el pas a través de la placenta de les IgG durant les primeres 12 setmanes de l'embaràs és insignificant (i que, per tant, la recomanació de suspendre el tractament s'establiria a partir del segon trimestre)¹³.

Lactància:

La seguretat en l'ús d'agents biològics durant la lactància no està clarament establerta, tot i això sembla que la seguretat seria acceptable. Cal tenir en compte que sembla que es podrien detectar en concentracions baixes en llet materna i que es desconeix l'efecte a mitjà i llarg termini de l'exposició d'aquests agents sobre el sistema immunitari del nounat⁵⁰.

Insuficiència renal i hepàtica:

Les fitxes tècniques indiquen que adalimumab, infliximab i ustekinumab no s'han estudiat en aquests grups poblacionals. Etanercept no requereix ajust de dosi en insuficiència renal o hepàtica.

Consideracions econòmiques

Els agents biològics aprovats per al tractament de la psoriasi tenen, en general, un perfil d'eficàcia i seguretat més favorable que els tractaments clàssics^{15,40,43,51}.

Aquest fet, junt amb la falta de toxicitat acumulada o d'interaccions amb la majoria de fàrmacs no immunosupressors, permetria considerar-los com a fàrmacs de primera línia; ara bé, el seu cost, clarament superior al dels tractaments clàssics, pot determinar certes restriccions en la indicació del tractament biològic, tot i que els motius econòmics no haurien de ser l'únic determinant. Per tant, cal que la selecció dels pacients candidats a tractament biològic es faci tenint en compte, junt als factors individuals, la superioritat de l'eficàcia respecte al tractament clàssic, la reducció dels costos d'hospitalització, l'augment de productivitat i la reducció dels costos indirectes⁵².

Recentment s'han publicat els resultats d'una anàlisi de cost-eficàcia que té en compte dades d'eficàcia incremental publicades i la resposta PASI-50 en el moment de l'avaluació de falta de resposta primària i la resposta PASI-50 i PASI-75 al final de la fase d'inducció (setmana 24)⁵³. En el cas de l'infliximab, també inclou el cost associat a l'administració intravenosa d'aquest fàrmac. A la setmana 24, els resultats corresponents a la raó de cost-eficàcia incremental (ICER) mostren que ustekinumab 45 mg és el que presenta un ICER menor, seguit d'adalimumab, infliximab, etanercept i ustekinumab 90 mg, i són els IC 95% per ustekinumab 45 mg i adalimumab pràcticament superposables i significativament favorables enfront d'infliximab, etanercept o ustekinumab 90 mg. Ajustant les dades a la distribució ponderal dels pacients, adalimumab seria el fàrmac més cost-eficax a la setmana 24 per PASI-75, seguit d'ustekinumab 45 mg, però els IC 95% es superposen. Els resultats d'aquesta anàlisi coincideixen amb les dades publicades del metanàlisi realitzat per Chi CC *et al.*⁵²; el cost per assolir PASI-75 o PGA 0/1 és menor en el cas d'adalimumab, seguit d'ustekinumab 45 mg i infliximab. Etanercept i ustekinumab 90 mg presenten un perfil cost-eficàcia menys favorable.

Tot i l'elevat nombre d'avaluacions econòmiques disponibles, el cost-eficàcia d'aquests tractaments continua sent controvertit. La falta d'estudis *head-to-head* que comparin efectivitat, seguretat i adherència fa que la majoria d'avaluacions es facin en base a comparacions enfront de placebo. Els resultats d'un estudi realitzats per investigadors del grup IMPACT⁵⁴ mostren que entre 2012 i 2014 no hi ha evidència consistent sobre el cost-eficàcia relatiu d'aquests agents atès principalment a l'heterogeneïtat dels resultats publicats, al fet que el disseny dels estudis no permet avaluar la influència dels efectes adversos, comorbiditats o l'adherència en l'eficàcia del tractament ni l'impacte del tractament en la qualitat de vida –estimat en QALY– i a la falta d'estudis realitzats a llarg termini (períodes superiors a un any de tractament).

Aspectes pràctics

En el nostre sistema sanitari els agents biològics són medicaments de dispensació hospitalària ambulatoria i la seva prescripció està limitada als facultatius especialistes implicats en el tractament de la malaltia.

Abans d'iniciar el tractament

Considerar les contraindicacions i precaucions d'ús (taula 3). Realitzar estudis per descartar la presència d'infecció tuberculosa latent i, en el cas que existeixi, realitzar quimioprofilaxi d'acord amb les recomanacions pròpies de cada centre.

Completar les immunitzacions pendents, hepatitis B, pneumococ (opcionalment també *Haemophilus influenzae* i meningococ) i influença inactivada. Existeix controvèrsia pel que fa a la necessitat de vacunació enfront de la varicel·la (en pacients sense història prèvia) i del virus del papil·loma humà.

Durant el tractament

- Aplicar gels o prescriure analgèsics (paracetamol) i antihistamínics per al tractament de les reaccions locals de caràcter lleu que apareguin en el punt d'injecció de fàrmacs d'administració subcutània. També es recomana rotar els llocs d'injecció.
- No es poden administrar vacunes vives atenuades. No existeix contraindicació per a l'administració de les vacunes enfront de la grip i pneumococ.
- Contactar amb el facultatiu responsable del tractament:
 - Si apareixen infeccions localitzades o sistèmiques rellevants; pot ser necessari interrompre el tractament.
 - Si cal sotmetre el pacient a cirurgia major programada; és necessari interrompre el tractament abans de la cirurgia i fins que disminueixi el risc d'aparició d'infeccions postoperatories. En el cas d'intervencions menors, com les dentals o cataractes, no és necessari suspendre el tractament.
- En cas d'embaràs.
- Davant la necessitat de rebre vacunes vives.
- Davant la possible aparició de signes i símptomes d'insuficiència cardíaca, infecció pulmonar i alteracions hematològiques.

Conclusions

La teràpia biològica en psoriasi ha suposat un gran avenç en el control i maneig de la malaltia a curt i, fins ara, a mitjà termini. En poc més d'una dècada des de l'aprovació d'etanercept com a primer agent biològic en el tractament de la psoriasi, tres fàrmacs (adalimumab, infliximab i ustekinumab) s'han incorporat al nostre arsenal terapèutic. Estan indicats en pacients amb psoriasi moderada-greu que no responen o no poden ser tractats amb fàrmacs sistèmics clàssics.

En termes d'eficàcia, globalment mostren resultats superiors als fàrmacs sistèmics clàssics; aquest fet, juntament amb una major tolerabilitat i menor toxicitat o la seva eficàcia en el tractament de l'artritis psoriàsica –principal comorbiditat associada a la psoriasi–, expliquen l'ús creixent d'aquestes teràpies. El tracta-

ment ha de ser individualitzat en funció de la gravetat i extensió de les lesions, perfil benefici-risc, preferències del pacient i de la resposta al tractament. Presenten un perfil de seguretat més favorable que els tractaments clàssics. Els efectes adversos més freqüents són lleus i rarament condicionen la suspensió del tractament; tot i així, cal considerar la possibilitat d'aparició d'efectes adversos infreqüents però més importants, atribuïbles a la immunosupressió.

Cal recordar que són fàrmacs que s'usen en altres malalties inflamatòries i, per tant, cal que tots els professionals sanitaris siguin coneixedors de les seves principals reaccions adverses, contraindicacions i precaucions atès que la seva implantació està consolidada i serà creixent.

Bibliografia

- Hazard E, Cherry SB, Lalla D, Wolley JM, Withehr H, Chiu CF. Clinical and economic burden of psoriasis. *Manag Care Interface* 2006;16:20-6.
- Galván-Banqueri M, Marin R, Santos B, Bautista FJ. Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: indirect comparison. *J Clin Pharm Ther* 2013;38:121-130.
- Sandoval K, Pierce A, Feldman S. Systemic therapies for psoriasis: an evidence-based update. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:165-80.
- Mener A, Gottlieb A, Feldman S, Van Voorhees A, Leonardi GL, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:826-50.
- Ferrández C, Bordas X, García-patos V, Puig S, Pujol R, Samndia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Venereol* 2001;15:20-3.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NHS). Psoriasis. The assessment and management of psoriasis. Octubre 2012. NICE clinical guideline 153. [Consultat el 27.2.2014. Disponible a: guidance.nice.org.uk/cg153].
- García-Diez A, Ferrández C, Vanaclocha F, Lizán L, Badia X, Sellers G. What characterizes the severity of psoriasis? Results from an epidemiological study of over 3,300 patients in the Iberian Region. *Dermatology*. 2008;216:137-51.
- Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Duffin KC et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2012;148:95-102.
- Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Daudén E, Ferrández C, Hernanz JM, et al. Documento de consenso sobre evaluación y tratamiento de la psoriasis moderada/grave del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:277-86.
- Kim IH, West C, Kwatra S, Feldman S, O'Neill J. Comparative efficacy of biologics in psoriasis. A Review. *Am J Clin Dermatol* 2012;13:365-74.
- Findlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005;152:861-7.
- Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lefeunte-Urrez RF, Belinchon I et al. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:694-709.
- Puig P, Daudén E, Carrascosa JM. Comentarios a las directrices europeas y británicas sobre el tratamiento de la psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101:285-290.
- Smith CH, Anstey AV, Barker J, Burden A, Chalmers R, Chandler D et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161:987-1019.
- Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2014;170:274.
- Puig L, López A, Vilarrasa E, García I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Aug 19. doi: 10.1111/jdv.12238. [Consultat el 27.2.2014].
- Carrascosa JM, Notario J. Drug Survival in Biologic Therapy. Do We Know What it Means? Can We Calculate it?. *Actas Dermosifiliogr*. 2014 Oct;105:729-733.
- Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2014-22.
- Papp KA, Tying S, Lahfa m et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005;152:1304-12.
- Tying S, Gottlieb AB, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomized phase III trial. *Lancet* 2006;367:29-35.
- Tying S, Gordon KB, Poulin Y, Langley R, Gottlieb A, Dunn M et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept trice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007;143:719-726.
- Van de Kerkhof PC, Sgaer S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol* 2008;159:1177-85.
- Bagel J, Lynde C, Tying S, Kricorian G, Shi Y, Klekotka P. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:86-92.
- Puig L. Infliximab: patients selection. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99 Suppl 4:23-29.
- Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:534-42.
- Reich K, Nestle PO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C et al; EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366:1367-74.
- Menter A, Feldman SR, Weinstein CG, Papp K, Evans R, Guzzo C et al. A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:31.
- Reich K, Wozel G, Zheng H, van Hoogstraten HJ, Flint L, Barker J. Efficacy and safety of infliximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of a randomized, long-term extension trial (RESTORE2). *Br J Dermatol*. 2013;168:1325-34.
- Shear NH, Hartmann M, Toledo-Bahena M, Katsambas A, Connors L, Chang Q et al; All REALITY Investigators. Long-term Efficacy and Safety of Infliximab Maintenance Therapy in Patients With Plaque-Type Psoriasis in Real-World Practice. *Br J Dermatol*. 2014 [in press].
- Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:106-15.
- Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP et al; CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from a randomized controlled comparative study of adalimumab vs methotrexate vs placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158:558-66.
- Menter A, Tying Sk, Gordona K, Kimball AB, Leonardi Cl, Langley RG et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:106-15.
- Gordon K, Papp K, Poulin Y, Sasso EH. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:241-51.
- Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665-74.
- Papp KA, Langley RG, Lebwohl M. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371:1675-84.
- Nakagawa H, Schenkel B, Kato T, Igarashi A; Japanese ustekinumab Study Group. Impact of ustekinumab on Elath-related quality of life in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *J Dermatol* 2012;39:761-9.
- Igarashi A, kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H; Japanese Ustekinumab Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol* 2012;39:242-52.
- Zhu X, Zheng M, Song M, Shen YK, Chan D, Szapary PO et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *J Drugs Dermatol* 2013;12:166-74.
- Kimball AB(1), Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, Yeilding N, Li S, Szapary P, Gordon KB; PHOENIX 1 Investigators. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:1535-45.
- Schmidt J, Zhang Z, Wozel G, Meuer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2008;159:513-26.
- Medicamentos anti-TNF. Aspectos prácticos en Atención Primaria. Boletín INFAC. 2009;17(3):13-18. [Consultat el 27.2.2014. Disponible a: http://www.osanet.euskadi.net/r85-20361/es/contenidos/informacion/infac/es_1223/adjuntos/Infac_vol_17_n_3_mayo.pdf].
- Lu TYT, Hill C. Managing patients taking tumour necrosis factor inhibitors. *Aust Prescriber* 2006;29:67-70.
- Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;16:CD008794.
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBadalimumabSER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Care Res* 2003;48:2122-7.

- 45 Dommasch E, Geleand JM. Is there truly a risk of lymphoma from biologic therapies. *Dermatology Therapy* 2009;22:418-430.
- 46 Carmona L, Abasolo L, Descalzo MA, Pérez-Zafrilla B, Sellas A, de Abajo F et al; BIODABASER Study Group EMECAR Study Group. Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to TNF antagonists. *Sem Arthritis Rheum* 2011;41:71-80.
- 47 Camona L. Terapias anti-TNF y neoplasias. *Reumatol Clin* 2010;6:102-5.
- 48 Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2886-95.
- 49 Stone JH. Tumor necrosis factor-alfa inhibitors: an overview of adverse effects. UpToDate ON LINE 16.3. [Consultat el 20.9.2014. Disponible a: www.uptodate.com].
- 50 Ruiz V, Manubens E, Puig L. Psoriasis y embarazo: revisión. Parte 2. *Actas Dermatossifiliogr* [in press].
- 51 Rustin MH. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data. *Br J Dermatol* 2012;167 (Suppl 3):3-11.
- 52 Chi CC, Wang SH. Efficacy and cost-efficacy of biologic therapies for moderate to severe psoriasis: a meta-analysis and cost-efficacy analysis using the intention-to-treat principle. *BioMed Research Int* 2014 [in press].
- 53 Puig L, López-Ferrer A, Vilarrassa E. Análisis de coste-eficacia incremental de los tratamientos biológicos para la psoriasis en los momentos de valoración significativos para la práctica clínica. *Actas Dermosifiliogr* 2014 [in press].
- 54 Hamilton MP, Ntais D, Griffiths CEM, Davies LM on behalf of the Identification and Management of Psoriasis-Associated Co-morbidity (IMPACT) Team. Psoriasis treatment and management –a systematic review of full economic evaluations. *Br J Dermatol* 2014 [in press].

En un clic...

Harmonització farmacoterapèutica

Informe i dictàmens del Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut.

- a) **Afatinib.** Tractament del càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic amb mutacions activadores de l'EGFR i que no hagin rebut tractament previ.
- b) **Brentuximab**
 - **Tractament sistèmic de segona línia en adults amb limfoma anaplàstic de cèl·lules grans (LACG), en recaiguda o refractari a tractament quimioteràpic previ.**
 - **Tractament sistèmic de segona línia en adults amb limfoma de Hodgkin CD30+ en recaiguda o refractari a tractament previ.**
- c) **Dabrafenib.** Tractament en monoteràpia de pacients adults amb melanoma metastàtic o irreseccable amb mutacions BRAF.
- d) **Erlotinib.** Tractament del càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic amb mutacions activadores de l'EGFR i que no hagin rebut tractament previ.
- e) **Gefitinib.** Tractament del càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic amb mutacions activadores de l'EGFR i que no hagin rebut tractament previ.
- f) **Pertuzumab.** Tractament de pacients amb càncer de mama localment recurrent no resecable o metastàtic HER2 positiu, en combinació amb trastuzumab i taxans, que no han rebut prèviament tractament amb anti-HER2 o quimioteràpia per a la malaltia avançada.
- g) **Pomalidomida.** En combinació amb dexametasona per al tractament de pacients adults diagnosticats de mieloma múltiple refractari o en recaiguda que hagin rebut almenys dos règims de tractament previ, incloent-hi lenalidomida i bortezomib.

Recomanacions, avaluacions i guies

- a) **Benzodiazepines per a l'insomni en gent gran.** No es recomana la prescripció rutinària de benzodiazepines de semivida llarga a la gent gran per al tractament crònic de l'insomni com a primera opció. *Recomanacions Essencial.*

Seguretat en l'ús de medicaments

- a) **Sistema de traçabilitat integral d'administració de citotòxics.** *Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació.*
- b) **Programa ¡Hable! Com evitar errors en la seva medicació?** Fullet informatiu dirigit a pacients i cuidadors sobre com evitar errors en la seva medicació, tant a l'hospital com en el seu domicili. *Seguretat dels Pacients.*

Data de redacció: **Desembre 2014**

En el proper número: **Nous tractaments farmacològics per a la diabetes mellitus tipus 2: Els agents incretínics i els agents glucosúrics**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Direcció: Francesc Brosa Llinares

Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Ramon Mora, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Rosa Rebordosa Masip

Suport tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCD&vgnnextfmt=default>

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la **INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

