

NOUS FÀRMACS BIOLÒGICS EN EL TRACTAMENT DE LA PSORIASI

Montse Bosch^a i Roser Llop^b

^a Farmacologia Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

^b Farmacologia Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge.

Resum

La psoriasi és una malaltia sistèmica crònica amb manifestacions inflamatòries de predomini cutani. Té un curs variable i impredecible i afecta la qualitat de vida dels pacients. La forma més freqüent és la psoriasi en plaques, amb una distribució corporal simètrica, en qualsevol part del cos, però sobretot el cuir cabellut, el tronc i les extremitats. L'objectiu del tractament és aconseguir una remissió mantinguda de la malaltia o una reducció de les àrees afectades. 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. Els agents biològics aprovats per al tractament de la psoriasi moderada-greu inclouen antagonistes del TNF α i inhibidors de les citocines proinflamatòries. En els darrers anys han aparegut dos grups nous de fàrmacs: els inhibidors de la IL-17 (brodalumab, ixekizumab i secukinumab) i de la IL-23 (guselkumab, tildrakizumab i risankizumab). En assaigs clínics, el secukinumab, l'ixekizumab i el tildrakizumab s'han mostrat més eficaços que l'etanercept. Els inhibidors de la IL-17A (secukinumab, ixekizumab i brodalumab), el guselkumab i el risankizumab també s'han mostrat superiors a l'ustekinumab, i el guselkumab i el risankizumab més que l'adalimumab.

La selecció d'aquests medicaments s'ha de fer a partir de la consideració d'aspectes clínics individuals, resposta i tolerabilitat als tractaments previs, eficàcia de les diferents opcions terapèutiques, experiència d'ús, conveniència i cost. Per ara, l'experiència clínica i les dades de seguretat a llarg termini són limitades. Cal revisar les contraindicacions i precaucions d'ús, descartar la presència d'infeccions actives, una tuberculosi latent i completar les immunitzacions pendents.

Introducció

La psoriasi és una malaltia cutània inflamatòria, de curs crònic i recidivant, que afecta un 2-3% de la població. Es caracteritza per la inflamació, la proliferació excessiva de queratinòcits i una alteració de la diferenciació epidèrmica. En la seva fisiopatologia estan implicats els limfòcits T, els macròfags, diferents citocines i altres mediadors, com el factor de necrosi tumoral (TNF α) i les interleucines (IL).

El curs de la malaltia és variable i impredecible, però en la majoria de casos es caracteritza per recaigudes i remissions que solen persistir durant tota la vida. La psoriasi redueix de mane-

ra significativa la qualitat de vida dels pacients. Actualment, es considera una malaltia sistèmica amb manifestacions predominantment cutànies. Prop d'un 30% dels pacients amb psoriasi presenten manifestacions articulars en forma d'artritis psoriàsica.

El diagnòstic és fonamentalment clínic. La psoriasi es pot presentar en diferents formes clíniques: en plaques (psoriasi *vulgaris*), en gota (psoriasi *guttata*), eritrodèrmica, pustulosa, unguial i inversa. La psoriasi en plaques és la forma clínica més freqüent i s'observa en un 80-90 % dels pacients. Es caracteritza per l'aparició de pàpules i plaques eritematodescamatives, sovint pruriginoses, que acostumen a presentar una distribució simètrica

per la superfície corporal i afecten qualsevol part del cos, però sobretot el cuir cabellut, el tronc i les extremitats. La psoriasi afecta per igual a ambdós sexes, i és més freqüent en adults que en infants. L'etiologia no és del tot coneguda, però s'hi han implicat factors genètics i ambientals.

La gravetat de la psoriasi ve definida per les escales BSA (*Body Surface Area*), que quantifica la proporció de superfície corporal afectada i PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), que mesura la intensitat i gravetat de la malaltia. Altres mesures emprades com a paràmetres de gravetat són el PGA (*Physician's Global Assessment* o avaluació global pel metge o metgessa) i com a paràmetres de qualitat de vida, el DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). Es classifica com a psoriasi lleu: BSA ≤ 10 i PASI ≤ 10 i DLQI ≤ 10, i psoriasi moderada-greu: BSA > 10 o PASI > 10 i DLQI > 10. No obstant això, aquesta classificació es pot veure modificada segons la localització de les lesions.¹

Tractament

L'objectiu terapèutic és aconseguir una remissió mantinguda de la malaltia o una reducció de les àrees afectades. Tradicionalment sempre s'ha referit la resposta a una reducció percentual del PASI; es considera resposta adequada la reducció del 75% del PASI basal (PASI 75) o bé una reducció ≥ 50% del PASI (PASI 50) i una millora de ≥ 5 punts en DLQI, i òptima una resposta ≥ PASI 90. Malgrat això, a la pràctica clínica habitual es tendeix a utilitzar el criteri de PASI absolut per avaluar l'efectivitat del tractament a llarg termini. Així, un PASI absolut < 5 es considera adequat i un PASI < 3 es considera l'objectiu terapèutic a intentar assolir.

Existeixen diversos tractaments tòpics i sistèmics indicats per a la psoriasi. Cal avaluar la gravetat de la malaltia, l'impacte sobre el benestar físic, psicològic i social, l'existència d'artritis psoriàsica i la presència de comorbiditats. El tractament es decideix en

funció de la gravetat i l'extensió de la malaltia, el benefici-risc, les preferències del pacient i la resposta al tractament. Habitualment, la psoriasi en plaques lleu es tracta amb fàrmacs per via tòpica: emol·lients, corticoides, derivats de la vitamina D, retinoides i immunomoduladors tòpics (tacrolímús o pimecrolímús).

El tractament sistèmic es reserva en casos de psoriasi moderada-greu. L'afectació de zones d'especial repercussió per al pacient com la zona facial, palmoplantar, genital, àrees visibles o cuir cabellut i també la presència d'artritis psoriàsica concomitant pot requerir tractament sistèmic. Per al tractament sistèmic de la psoriasi es disposa de fàrmacs sistèmics convencionals: metotrexat (MTX), ciclosporina i acitretina (habitualment reservada per a les formes pustuloses o palmoplantars), fototeràpia en diferents modalitats (radiació ultraviolada A [UVA], ultraviolada B [UVB] o fotoquimioteràpia amb psoralèn amb llum UVA [PUVA]), i diversos agents biològics. Els fàrmacs sistèmics convencionals i la fototeràpia es consideren les teràpies de primera línia en el tractament de la psoriasi en plaques moderada-greu. Els fàrmacs biològics són considerats la segona línia de tractament, quan els pacients no responen als tractaments sistèmics convencionals o bé presenten contraindicacions o intolerància a aquests.¹

Els agents biològics aprovats per al tractament de la psoriasi moderada-greu, inclouen **antagonistes del TNFα** (adalimumab, certolizumab, etanercept i infliximab) i **inhibidors de les citocines proinflamatòries**: ustekinumab (inhibidor de la IL-12 i IL-23), brodalumab, ixekizumab i secukinumab (blocador del receptor de la IL-17 i inhibidors de la IL-17A, respectivament) i guselkumab, tildrakizumab i risankizumab (inhibidors de la IL-23). En un número anterior es va tractar sobre l'ús dels anti-TNF (excepte el certolizumab) i l'ustekinumab.² Des d'aleshores, el certolizumab s'ha autoritzat en aquesta indicació, es disposa de biosimilars d'infliximab, etanercept i d'adalimumab, i han aparegut dos grups nous de fàrmacs (inhibidors de la IL-17 i IL-23), que es revisen en aquest número (vegeu la taula 1).

Taula 1. Fàrmacs biològics antagonistes de la IL-17A i la IL-23 aprovats per al tractament de la psoriasi

Medicament	Mecanisme d'acció	Indicacions aprovades per l'EMA	Posologia recomanada en la psoriasi	Semivida d'eliminació	Via d'administració	Cost tract. primer any ^b
Antagonistes de la IL-17A						
Secukinumab (Cosentyx [®])	Anticòs monoclonal IgG1 humà dirigit contra la IL-17A	Psoriasi en plaques ^a Artritis psoriàsica Espondilitis anquilosant	300 mg ^a la setm. 0, 1, 2, 3 i 4, i després cada 4 setm.	27 dies	s. c.	16.495 €
Ixekizumab (Taltz [®])	Anticòs monoclonal IgG4 humanitzat dirigit contra la IL-17A	Psoriasi en plaques ^a Artritis psoriàsica	160 mg la setm. 0, després 80 mg la setm. 2, 4, 6, 8, 10 i 12, i després 80 mg cada 4 setm.	13 dies	s. c.	16.517 €
Brodalumab (Kyntheum [®])	Anticòs monoclonal IgG2 humà dirigit contra el receptor IL-17A	Psoriasi en plaques ^a	210 mg setm. 0, 1 i 2, i després 210 mg cada 2 setm.	11 dies	s. c.	13.638 €
Antagonistes de la IL-23						
Guselkumab (Tremfya [®])	Anticòs monoclonal IgG1 humà contra la subunitat p19 de la IL-23	Psoriasi en plaques ^a	100 mg la setm. 0, 4, després cada 8 setm.	15-18 dies	s. c.	17.078 €
Tildrakizumab (Ilumetri [®])	Anticòs monoclonal IgG1 humanitzat contra la subunitat p19 de la IL-23	Psoriasi en plaques ^a	100 mg la setm. 0, 4, després cada 12 setm.	23 dies	s. c.	16.835 €
Risankizumab (Skyrizi [®])	Anticòs monoclonal IgG1 humanitzat contra la subunitat p19 de la IL-23	Psoriasi en plaques ^a	150 mg la setm. 0, 4, després cada 12 setm.	28-29 dies	s. c.	-

a Psoriasi en plaques moderada-greu en adults candidats a tractament sistèmic.
b Programa d'harmonització farmacoterapèutica. PVL notificat.

criteris clínics del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut

Al febrer 2020 es va publicar l'Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre el tractament amb medicaments biològics dels pacients adults amb psoriasi en plaques moderada-greu sense afectació artrítica.³ En el quadre es mostren els criteris clínics d'inici i seguiment.

Inhibidors de la IL-17

La via de la IL-23/IL-17 s'ha identificat com un eix crític en la patogènia de la psoriasi. La IL-17A és l'efector principal de via de la IL-23/IL-17, la sobreexpressió de la qual produeix una hiperplàsia epidèrmica i una resposta inflamatòria excessiva, i dona lloc a les plaques cutànies i a la inflamació sistèmica en la psoriasi. Els tractaments dirigits contra les IL-17 s'han mostrat

eficaços en el tractament de la psoriasi moderada-greu (vegeu la taula 2).^{4,5}

El **secukinumab** és un anticòs monoclonal dirigit contra la IL-17A. En tres assaigs clínics comparatius amb placebo (ERASURE,⁶ FEATURE⁷ i JUNCTURE⁸), el secukinumab s'ha mostrat més eficaç que placebo sobre les variables principals (PASI 75 i PGA [IGA] 0-1) a les 12 setmanes.

A l'assaig FIXTURE, comparatiu amb etanercept i placebo, 1.306 adults amb psoriasi en plaques van ser aleatoritzats a rebre secukinumab, etanercept o bé placebo.⁶ Després de 12 setmanes, el secukinumab a les dues dosis avaluades va ser superior a placebo i a etanercept sobre el PASI 75 i PGA (IGA) 0-1 (variables principals) i el PASI 90. En el subgrup de pacients refractaris al tractament sistèmic, el secukinumab també va ser més eficaç que l'etanercept.

A l'assaig CLEAR, comparatiu amb ustekinumab, es van incloure 676 pacients amb psoriasi en plaques moderada-greu.⁹ El secukinumab va ser superior a l'ustekinumab en la variable principal (PASI 90), així com en el PASI 100 a la setmana 16. Els resultats d'un altre assaig comparatiu amb ustekinumab, l'assaig

Quadre 1. Criteris clínics d'inici i seguiment amb fàrmacs biològics en pacients amb psoriasi.

Inici de tractament amb un fàrmac biològic

Pacients amb psoriasi en plaques de moderada a greu que no hagin respost a almenys 2 tractaments sistèmics no biològics (metotrexat, ciclosporina, acitretina o fototeràpia; cal que l'hagin rebut durant 3-6 mesos), no els tolerin, o aquests estiguin contraindicats, i que presentin:

- PASI >10 o àrea de superfície corporal (BSA) >10, o
- lesions de localització facial, palmoplantar, unguial, cuir cabellut o genital amb repercussió en la qualitat de vida del pacient (per ex., DLQI >10).

Cal considerar com a primera opció de tractament un fàrmac anti-TNF biosimilar.

Canvi de tractament biològic

Pacients que no assolixen una resposta adequada amb un tractament biològic després d'un temps suficient de tractament o que perden la resposta que prèviament havien assolit, de manera que presentin les característiques següents:

- PASI absolut ≥ 5 , o
- lesions de localització facial, palmoplantar, unguial, cuir cabellut o genital amb repercussió en la qualitat de vida del pacient (per ex., DLQI >10).

En l'elecció del tractament, cal tenir en compte les característiques:

- del pacient (edat, pes, comorbiditats, adherència i PASI inicial, entre d'altres),
- del fàrmac (perfil de seguretat i d'eficàcia i via d'administració),
- de la mateixa psoriasi (evolució clínica i grau d'activitat), i
- criteris d'eficiència.

En cas d'infecció activa clínicament important no es recomana el tractament amb un fàrmac biològic.

Seguiment dels pacients

Abans d'iniciar un fàrmac biològic, cal fer una valoració de:

- variables clíniques (PASI absolut, BSA, DLQI, PGA), IMC, analítica general,
- tractaments previs per a la psoriasi, antecedents i comorbiditats,
- possible diagnòstic d'artritis psoriàsica,
- serologies (VHB, VHC, VIH), detecció de tuberculosi latent, i
- revisió i actualització de l'estat vacunal.

Durant el tractament, cal fer seguiment d'analítiques periòdiques, reaccions adverses, valoració de la resposta i determinació de tuberculosi latent.

Discontinuació del tractament

En cas de manca/pèrdua de resposta o de toxicitat/intolerància inacceptable.

Taula 2. Resultats dels principals assaigs clínics amb inhibidors de la IL-17 a les dosis aprovades

	Setmanes	Fàrmac (n)	PASI 75	PASI 90	PASI 100	PGA (IGA) 0-1
Secukinumab						
FIXTURE ⁶ (n = 1.306)	12	Secukinumab 300 mg	77%	54%	24%	62,5%
		Etanercept	44%	21%	4%	27%
		Placebo	5%	1,5%	0	3%
ERASURE ⁶ (n = 738)	12	Secukinumab 300 mg	82%	59%	29%	65%
		Placebo	4,5%	1%	1%	2%
FEATURE ⁷ (n = 177)	12	Secukinumab 300 mg	76%	60%	43%	69%
		Placebo	0	0	0	0
JUNCTURE ⁸ (n = 182)	12	Secukinumab 300 mg	87%	55%	27%	73%
		Placebo	3%	0	0	0
CLEAR ⁹ (n = 676)	16	Secukinumab 300 mg	93%	79%	44%	83%
		Ustekinumab	83%	58%	28%	67%
CLARITY ¹⁰ (n = 1.102)	12	Secukinumab 300 mg	88%	66,5%	38%	72%
		Ustekinumab	74%	48%	20%	55%
ECLIPSE ¹¹ (n = 1.048)	48	Secukinumab 300 mg	80%	70%	48%	75%
		Guselkumab	85%	84%	58%	85%
Ixekizumab						
UNCOVER 1-3 ¹⁵ (n = 3.866)	12	Ixekizumab c. 2 setm.	89%	70%	38%	81,8%
		Ixekizumab c. 4 setm.	82%	63%	33%	75%
		Etanercept	48%	22%	6%	38,9%
		Placebo	4%	1%	0,1%	4%
IXORA-S ¹⁷ (n = 302)	12	Ixekizumab (dosi aprovada)	88%	73%	36%	84%
		Ustekinumab	69%	42%	14,5%	57%
IXORA-R ¹⁹ (n = 1.027)	12	Ixekizumab (dosi aprovada)	-	-	41%	-
		Guselkumab	-	-	25%	-
Brodalumab						
AMAGINE-1 ²⁰ (n = 661)	12	Brodalumab 210 mg	83%	70%	42%	76%
		Placebo	3%	1%	1%	1%
AMAGINE-2 ²¹ (n = 1.831)	12	Brodalumab 210 mg	86%	-	44%	79%
		Ustekinumab	70%	-	22%	61%
		Placebo	8,1%	-	0,6%	4%
AMAGINE-3 ²¹ (n = 1.881)	12	Brodalumab 210 mg	85%	-	37%	80%
		Ustekinumab	69%	-	19%	57%
		Placebo	6%	-	0,3%	4%

PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PASI 75, PASI 90 i PASI 100 corresponen a una reducció del 75%, 90% i 100%, respectivament, en la puntuació PASI comparat amb el basal. IGA 0/1: Investigator's Global Assessment score de 0 o 1.

CLARITY, confirmen la superioritat del secukinumab en les dues variables principals (PASI 90 i PGA [IGA] 0-1 a la setmana 12).¹⁰

Finalment, a l'assaig ECLIPSE, comparatiu entre secukinumab i guselkumab en més de 1.000 pacients amb psoriasi, la proporció de pacients amb un PASI 90 a les 48 setmanes (variable principal) va ser superior amb guselkumab (84%) que amb secukinumab (70%).¹¹

L'**ixekizumab** és un anticòs monoclonal dirigit contra la IL-17A. En els tres assaigs clínics principals, UNCOVER-1, UNCOVER-2 i UNCOVER-3, es van incloure un total de 3.866 pacients amb psoriasi que requerien tractament sistèmic o fototeràpia. L'ixekizumab va ser comparat amb placebo a l'UNCOVER-1¹² i amb placebo i etanercept en els assaigs UNCOVER-2 i UNCOVER-3.¹³ Després de 12 setmanes, més d'un 80% dels pacients tractats amb ixekizumab cada 2 setmanes van assolir la variable principal (PASI 75 i PGA [IGA] 0-1). Ambdues pautes d'ixekizumab van ser millors que placebo i etanercept; l'ixekizumab cada

2 setmanes va ser superior a cada 4 setmanes en totes les variables. Les diferències en l'eficàcia de l'ixekizumab sobre l'etanercept van ser aparents durant les dues primeres setmanes de tractament.¹⁴ A la taula 2 es descriuen els resultats d'una anàlisi conjunta dels tres assaigs clínics UNCOVER.¹⁵ Als assaigs UNCOVER-1 i 2, a les 60 setmanes un 75% dels pacients que havien respost inicialment a l'ixekizumab seguien responent, comparat amb només un 7,4% del grup placebo.¹⁶

A l'assaig IXORA-S, comparatiu amb ustekinumab, hi van participar 302 pacients.¹⁷ La variable principal, la proporció de pacients que assolien almenys un PASI 90 a les 12 setmanes, va ser superior amb ixekizumab. A les setmanes 24 i 52, els pacients tractats amb ixekizumab mantenien una millor resposta de PASI 90.¹⁸ A l'assaig IXORA-R, comparatiu entre l'ixekizumab i el guselkumab, a les 12 setmanes el PASI 100 (variable principal) es va assolir en un 41% amb ixekizumab i en un 25% amb guselkumab.¹⁹

Taula 3. Resultats dels principals assaigs clínics amb inhibidors de la IL-23 a les dosis aprovades

	Setmanes	Fàrmac (n)	PASI 75	PASI 90	PASI 100	PGA (IGA) 0-1
Guselkumab						
VOYAGE 1 ²³ (n = 837)	16	Guselkumab 100 mg	91%	73%	37%	85%
		Adalimumab	73%	50%	17%	66%
		Placebo	6%	3%	1%	7%
VOYAGE 2 ²⁴ (n = 992)	16	Guselkumab 100 mg	86%	70%	34%	84%
		Adalimumab	68%	47%	21%	67%
		Placebo	8%	2%	1%	8%
NAVIGATE ²⁶ (n = 268)	28	Guselkumab 100 mg	-	65%	-	42%
		Ustekinumab	-	30%	-	19%
Tildrakizumab						
ReSURFACE 1 ²⁸ (n = 771)	12	Tildrakizumab 100 mg	64%	35%	14%	58%
		Tildrakizumab 200 mg	62%	35%	14%	59%
		Placebo	6%	3%	1%	7%
ReSURFACE 2 ²⁸ (n = 1.090)	12	Tildrakizumab 100 mg	61%	39%	12%	55%
		Tildrakizumab 200 mg	66%	37%	12%	59%
		Etanercept	48%	21%	5%	48%
		Placebo	6%	1%	0%	4%
Risankizumab						
ULTIMMA 1 ³¹ (n = 506)	16	Risankizumab 150 mg	87%	75%	36%	88%
		Ustekinumab	70%	42%	12%	63%
		Placebo	10%	5%	0%	8%
ULTIMMA 2 ³¹ (n = 491)	16	Risankizumab 150 mg	89%	75%	51%	84%
		Ustekinumab	70%	47%	24%	62%
		Placebo	8%	2%	2%	5%
IMMHANCE ³² (n = 507)	16	Risankizumab 150 mg	-	73%	47%	84%
		Placebo	-	2%	1%	7%
IMMVENT ³³ (n = 605)	16	Risankizumab 150 mg	-	84%	72%	40%
		Adalimumab	-	60%	47%	23%

El **brodalumab** és un anticòs monoclonal humà que s'uneix i bloqueja de manera selectiva el receptor de la interleucina 17A. La seva aprovació es basa principalment en les dades procedents de tres assaigs clínics, a doble cec i controlats amb placebo (AMAGINE-1, 2 i 3).^{20,21} Als assaigs AMAGINE-2 i AMAGINE-3, de protocol idèntic, un total de 3.712 pacients van ser aleatoritzats a rebre brodalumab, ustekinumab o bé placebo. A les 12 setmanes, el brodalumab va ser superior a placebo sobre el PASI 75 i PGA (IGA) 0-1, i superior a l'ustekinumab quant al PASI 100 (variables principals). En ambdós estudis, el temps mitjà fins a la resposta PASI 75 va ser més curta amb brodalumab (4 setmanes) que amb ustekinumab (8 setmanes). A les 12 setmanes, la proporció de pacients amb PGA (IGA) 0 va ser significativament més elevada amb brodalumab que amb ustekinumab i placebo.²²

Inhibidors de la IL-23

Guselkumab, tildrakizumab i risankizumab són els primers fàrmacs que inhibeixen de manera selectiva l'activitat de la IL-23. Fins ara l'ustekinumab, l'únic inhibidor de la IL-23 disponible, també inhibeix la IL-12 (inhibidor de la IL-12/23). A la taula 3 es mostren els principals resultats dels assaigs clínics amb els inhibidors de la IL-23.

El **guselkumab** és un anticòs monoclonal IgG1 humà dirigit contra la subunitat p19 de la IL-23. En dos assaigs clínics de fase III, a doble cec, es va comparar amb adalimumab i placebo, en pacients amb psoriasi moderada-greu candidats a tractament sistèmic (VOYAGE 1 i VOYAGE 2).^{23,24} A l'assaig VOYAGE 1, amb 837 pacients, la variable principal va ser la proporció de pacients que assolien un PGA (IGA) 0-1, i una puntuació PASI 90. Els resultats a les 16 setmanes van mostrar una superioritat de guselkumab respecte a adalimumab i placebo. La superioritat respecte d'adalimumab es va mantenir fins a la setmana 48 de seguiment. A l'estudi VOYAGE 2, es va comparar guselkumab amb placebo. Els pacients tractats amb guselkumab que havien respost a la setmana 16 es van realeatoritzar a mantenir tractament o retirar-lo. La taxa de pacients que mantenien el PASI 90 a les 48 setmanes va ser superior en el grup que continuava amb guselkumab que en el que es va canviar a placebo. Es disposa de dades fins a les 100 setmanes de seguiment.²⁵ Els pacients que no van respondre a adalimumab van canviar al grup amb guselkumab a la setmana 28. A la setmana 48 un 66% d'aquests pacients havien assolit un PASI 90.

A l'assaig NAVIGATE²⁶ es va avaluar l'eficàcia de guselkumab en pacients amb una resposta inadequada a ustekinumab. Hi va haver una fase oberta inicial de 16 setmanes i la durada total

de l'estudi va ser de 60 setmanes. A les 28 setmanes la resposta amb guselkumab va ser superior a ustekinumab per a les variables d'eficàcia PGA (IGA) 0-1 i PASI 90 (vegeu la taula 3).

El **tildrakizumab** és un anticòs monoclonal IgG1 humanitzat que, de manera similar als altres fàrmacs del grup, bloqueja la subunitat 19 de la IL-23 i inhibeix la seva unió al receptor.²⁷ La seva aprovació es basa en dos assaigs clínics de fase III (reSURFACE 1 i reSURFACE 2), comparatius de dues dosis de tildrakizumab amb placebo (reSURFACE 1 i 2) i etanercept (reSURFACE 2). En els dos assaigs reSURFACE hi va haver una fase de tractament de 12 setmanes, dues fases de reealització i una fase de seguiment a llarg termini fins a 264 i 276 setmanes.²⁸ La proporció de pacients de l'estudi reSURFACE 2 que va assolir una resposta PASI 75 a la setmana 12 va ser significativament major en els grups de tildrakizumab (ambdues dosis) respecte de placebo i etanercept. La proporció de pacients amb una puntuació PGA (IGA) 0-1 a la setmana 12 va ser significativament major amb tildrakizumab que amb placebo.²⁹ Només la dosi de 200 mg va ser superior a etanercept en aquesta variable. Les respostes PASI 90 i 100 a la setmana 12 (variables secundàries), així com les altres variables secundàries van ser consistents amb el resultat principal.

En els estudis reSURFACE la variable principal es va mesurar a la setmana 12 i els resultats són discrets respecte als obtinguts a les 28 setmanes, que es van mostrar clarament superiors. Aquests resultats s'expliquen per l'inici d'acció més lent del tildrakizumab que dels altres fàrmacs del seu grup i dels inhibidors de IL-17.¹ D'altra banda, en el retractament amb tildrakizumab després de la recaiguda també sembla efectiu. Els pacients que van ser tractats novament després de la recaiguda van respondre al reinici del tractament.

El **risankizumab** és un anticòs monoclonal IgG1 humanitzat que s'uneix de manera específica a la subunitat 19 de la IL-23 i inhibeix la seva unió al receptor. Es va autoritzar el 2019, tot i que encara no està comercialitzat a Espanya.³⁰ La seva eficàcia s'ha avaluat en quatre assaigs clínics de fase III (ULTIMMA 1, ULTIMMA 2, IMMSTANCE i IMMVENT), amb un total de més de 2.000 pacients.^{31,32,33} Als assaigs ULTIMMA 1 i ULTIMMA 2 es va comparar risankizumab, ustekinumab o placebo. A les 16 setmanes, la proporció de pacients que van assolir el PASI 90 i el PGA (IGA) 0-1 (variables principals) i el PASI 100 va ser superior amb risankizumab que amb ustekinumab i placebo. Aquesta diferència es va mantenir després de 52 setmanes.³⁴

A l'assaig IMMSTANCE, els pacients van ser aleatoritzats a risankizumab o bé placebo. A la setmana 16, el risankizumab es va mostrar superior a placebo en les variables principals PGA 0-1 i PASI 90. Els pacients que van presentar desaparició de les lesions o lesions mínimes a la setmana 28 es van reealitzar a continuar amb risankizumab cada 12 setmanes o deixar de rebre el tractament. Una major proporció dels pacients que van continuar amb risankizumab (87%) mantenien la resposta a la setmana 52, comparat amb els pacients que van aturar el tractament (61%).³⁴

A l'estudi IMMVENT es va comparar risankizumab amb adalimumab en pacients amb malaltia moderada-greu. A partir de la setmana 16, els pacients del grup adalimumab van continuar o canviar de grup segons la resposta. A les 16 setmanes, hi va haver una major proporció de pacients que van assolir el PASI 90 en el grup de risankizumab. A la setmana 44, la resposta també va ser superior. En la resta de comparacions (PASI 75, PASI 100, PGA), les diferències també van ser significatives.³⁴

Efectes adversos

El perfil de toxicitat dels inhibidors de la IL-17 i la IL-23 és similar entre ells, tot i que alguns efectes adversos són propis de grup. Poden augmentar el risc d'**infeccions**, com infecció respiratòria alta, gastroenteritis i micosi mucocutània. Estan contraindicats en cas d'infeccions actives clínicament importants (com una tuberculosi activa o altres infeccions greus com sèpsia o infeccions oportunistes) i es recomana precaució en pacients amb infeccions cròniques o amb antecedents d'infeccions recurrents. També s'han descrit **reaccions d'hipersensibilitat** en pacients tractats amb aquests medicaments, tot i que la freqüència és molt baixa.²

S'han descrit episodis de **neutropènia** i casos d'inici o d'exacerbació de **malaltia de Crohn o colitis ulcerosa** en pacients tractats amb els inhibidors de la IL-17. Aquest darrer risc sembla ser un efecte de classe.¹⁴ Cal tenir en compte, no obstant, que de moment l'experiència a llarg termini és limitada.¹ En pacients amb una malaltia inflamatòria intestinal no es recomana l'administració d'un inhibidor de la IL-17.

En els assaigs amb brodalumab, guselkumab i tildrakizumab es van descriure casos d'**ideació i conducta suïcida**, i fins i tot **suïcidis consumats** en pacients amb psoriasis tractats, tot i que no se n'ha establert la relació de causalitat. Després de 52 setmanes de tractament, la freqüència d'ideació o de comportament suïcida va ser de 0,2 per 100 anys/pacient en el conjunt dels grups de brodalumab i cap amb placebo. Tant l'FDA com l'EMA consideren la conducta i ideació suïcides com un risc potencial i no un risc establert. L'EMA ho inclou com una precaució i recomana valorar la relació benefici-risc amb aquests medicaments en pacients amb factors de risc psiquiàtic.¹ Amb guselkumab es van notificar un suïcidi i quatre esdeveniments d'ideació suïcida a partir de la setmana 100. Amb tildrakizumab es va estimar una incidència d'intent de suïcidi en 1 de cada 1.039 pacients tractats (0,1%). De moment, no es pot descartar una causalitat, i està previst un seguiment postautorització.³ No s'han descrit casos fins ara de comportament suïcida amb ixekizumab, secukinumab o risankizumab.³⁵

En els dos assaigs amb ixekizumab de 60 setmanes comparatius amb placebo, es va observar una incidència més alta d'**esdeveniments cardiovasculars** en els tractats amb ixekizumab (9 casos comparats amb 5 per 1.000 anys/pacient amb placebo). Un pacient va morir per un infart de miocardi en el qual el paper del fàrmac es va considerar possible, a més de l'existència de factors de risc del pacient.³⁶ Amb guselkumab, la taxa d'esdeveniments cardiovasculars va ser similar a la d'adalimumab en els estudis VOYAGE 1 i 2. Es considera que l'estudi NAVIGATE, comparatiu amb ustekinumab, va incloure un nombre massa petit de pacients per poder extreure'n conclusions. Amb tildrakizumab, es van produir 3 morts en pacients amb factors de risc cardiovascular coneguts. No obstant això, cap de les morts no es va relacionar directament amb el fàrmac.³

Es van notificar 6 casos de càncer de pell no melanoma i altres 3 casos de **neoplàsies** diferents a les cutànies amb guselkumab, però atès el curt temps d'exposició encara no s'han pogut treure conclusions sobre la causalitat.³⁷ Per a la resta de fàrmacs, en els assaigs clínics no s'ha observat un augment de la incidència de neoplàsies, però la durada del seguiment amb aquests fàrmacs és insuficient per avaluar-ne el risc.

D'altra banda, s'ha observat desenvolupament d'**anticossos neutralitzants**, tot i que en la majoria dels casos no s'associa a reducció de l'eficàcia. En general, es considera que la informació sobre la seguretat a mitjà i llarg termini amb aquests fàrmacs encara és insuficient per poder extreure'n conclusions.¹

Hi ha en marxa diferents estudis de seguretat a llarg termini, com a part del pla de gestió de riscos, que finalitzaran el 2021 i el 2030.³

Vacunacions

Abans d'iniciar tractament amb aquests fàrmacs, cal descartar una **tuberculosi** latent en pacients amb risc epidemiològic, així com **revisar i actualitzar l'estat vacunal**. No s'han d'administrar **vacunes vives atenuades** en pacients tractats amb aquests agents biològics. Abans d'administrar una vacuna viva atenuada, es recomana suspendre el biològic diverses setmanes abans. Alguns experts recomanen suspendre'l de 2 a 3 semivides, mentre d'altres aconsellen suspendre'l 4 setmanes abans (o més segons la semivida del biològic) i esperar almenys 4 setmanes abans d'iniciar el tractament.³⁸ Segons les fitxes tècniques, abans d'administrar una vacuna viva atenuada, es recomana suspendre el guselkumab almenys 12 setmanes, el tildrakizumab 17 setmanes i el risankizumab 21 setmanes.

Gestació

Atès que no es disposa de dades en gestants, cal evitar-ne l'ús durant la gestació. En les dones en edat fèrtil, es requereix una contracepció durant el tractament, i almenys fins a diverses setmanes després de suspendre'l (20 setmanes amb secukinumab, 10 setmanes amb ixekizumab, 12 setmanes amb brodalumab o amb guselkumab, 17 setmanes amb tildrakizumab i 21 setmanes amb risankizumab).

Consideracions pràctiques per a la selecció

Disposem d'onze fàrmacs biològics diferents per al tractament de les formes moderades i greus de psoriasi. En els propers anys, es preveu que aquest nombre augmenti de manera significativa. Això obliga a fer un exercici de selecció i a considerar aspectes clínics individuals, resposta i tolerabilitat als tractaments previs, eficàcia de les diferents opcions terapèutiques, experiència d'ús, conveniència i cost. Els estudis d'eficàcia que inclouen comparacions directes mostren superioritat dels inhibidors de la IL-17 (secukinumab, ixekizumab i brodalumab) i de guselkumab i risankizumab davant d'ustekinumab, de secukinumab, ixekizumab i tildrakizumab davant d'etanercept, i de guselkumab i risankizumab davant d'adalimumab. No obstant, per ara, hi ha poca experiència clínica. A més, tot i que en general, el perfil de toxicitat sembla favorable, les dades de seguretat a llarg termini amb brodalumab, guselkumab, tildrakizumab i risankizumab són limitades.

L'ús de fàrmacs biològics està indicat en pacients que no responen o no toleren les opcions de tractament amb fàrmacs sistèmics convencionals considerades de primera elecció.³⁸ Segons el Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut, quan el pacient compleixi criteris per iniciar el tractament amb fàrmacs biològics, cal considerar com a primera opció de tractament un fàrmac anti-TNF-biosimilar.¹ Altres guies recomanen restringir l'ús dels nous fàrmacs (inclosos els anti-IL-17 i anti-IL-23) per a pacients que no hagin respost a les opcions prèvies de tractament.³⁹ Els resultats d'una revisió Cochrane van mostrar que tots els fàrmacs anti-IL-17 i guselkumab van ser més eficaços en termes d'assolir PASI 90 que els fàrmacs anti-TNF.⁴⁰ Altres revisions sistemàtiques han mostrat resultats similars.⁴¹ Cal tenir present que l'experiència és més limitada amb tildrakizumab i risankizumab.

Punts clau

- En pacients amb una psoriasi en plaques moderada-greu, quan un tractament sistèmic està justificat, diversos medicaments tenen una relació benefici-risc favorable, sobretot els immunosupressors com el metotrexat, i en cas de resposta insuficient, un agent biològic anti-TNFα.
- En assaigs clínics, el secukinumab, l'ixekizumab i el tildrakizumab s'han mostrat més eficaços que l'etanercept. Els tres inhibidors de la IL-17A (secukinumab, ixekizumab i brodalumab), el guselkumab i el risankizumab també s'han mostrat superiors a l'ustekinumab, i el guselkumab i el risankizumab més que l'adalimumab.
- El principals efectes adversos són les infeccions, les reaccions d'hipersensibilitat i la neutropènia. Els inhibidors de la IL-17 s'han associat a casos d'inici o d'exacerbació de malaltia de Crohn o colitis ulcerosa, i s'han notificat casos de conducta i ideació suïcida en pacients tractats amb brodalumab, guselkumab i tildrakizumab.
- Tant els inhibidors de la IL-17 com els inhibidors de la IL-23 s'han mostrat eficaços a curt termini en pacients amb psoriasi moderada-greu i són relativament segurs, però atesos els seus efectes sobre el sistema immunològic, cal vigilar el risc d'infecció. Calen dades sobre la seguretat a llarg termini.

Bibliografia

- 1 Consell Assessor de Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (CAMHDA). Adalimumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, secukinumab i ustekinumab. Tractament de la psoriasi en plaques de moderada a greu en pacients adults no tractats prèviament amb fàrmacs biològics. Barcelona. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/compartits/Psoriasi/informe-fbiologics-psoriasi.pdf
- 2 Padullés N, Notario J. Tractament de la psoriasi amb agents biològics. Butll Inf Ter. 2014;25:71-80.
- 3 Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús d'adalimumab, brodalumab, etanercept, guselkumab, infliximab, ixekizumab, tildrakizumab, secukinumab i ustekinumab per al tractament de la psoriasi en plaques de moderada a greu en pacients adults. Febrer 2020. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/compartits/Psoriasi/segons-biologics-broda-gusel-tildra-certo/informe-tec-CAMH-nous-biologics-psoriasi.pdf
- 4 Ly K, Smith MP, Thibodeaux Q, Reddy V, Liao W, Bhutani T. Anti IL-17 in psoriasis. Expert Rev Clin Immunol. 2019;15:1185-94.
- 5 Ruiz de Morales JMG, Puig L, Daudén E, Cañete JD, Pablos JL, Martín AO, et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies. Autoimmun Rev. 2020;19:102429.
- 6 Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al; ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. N Engl J Med. 2014 Jul 24;371(4):326-38.
- 7 Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, Kingo K, Sofen H, Ruer-Mulard M, et al; FEATURE Study Group. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). Br J Dermatol. 2015;172:484-93.
- 8 Paul C, Lacour JP, Tedremets L, Kreutzer K, Jazayeri S, Adams S, et al; JUNCTURE study group. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29:1082-90.
- 9 Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2015;73:400-9.
- 10 Bagel J, Nia J, Hashim PW, Patekar M, de Vera A, Hugot S, et al. Secukinumab is Superior to Ustekinumab in Clearing Skin in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (16-Week CLARITY Results). Dermatol Ther (Heidelb). 2018;8:571-79.
- 11 Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomized controlled trial. Lancet. 2019;394:831-39.
- 12 Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al; UNCOVER-1 Study Group; UNCOVER-2 Study Group; UNCOVER-3 Study Group. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2016;375:345-56.
- 13 Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al; UNCOVER-2 and UNCOVER-3 investigators. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. Lancet. 2015;386:541-51.
- 14 Puig L. The safety of ixekizumab in psoriasis drug therapy. Expert Opin Drug Saf. 2019; 24 de desembre.
- 15 Papp KA, Leonardi CL, Blauvelt A, Reich K, Korman NJ, Ohtsuki M, et al. Ixekizumab treatment for psoriasis: integrated efficacy analysis of three double-blinded, controlled studies (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). Br J Dermatol. 2018;178:674-81.
- 16 Ixekizumab. Aust Prescriber 2018;41:27-8.
- 17 Reich K, Pinter A, Lacour JP, Ferrandiz C, Micali G, French LE, et al; IXORA-S investigators. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. Br J Dermatol. 2017;177:1014-23.
- 18 Paul C, Griffiths CEM, van de Kerkhof PCM, Puig L, Dutronc Y, Hennege C, et al. Ixekizumab provides superior efficacy compared with ustekinumab over 52 weeks of treatment: Results from IXORA-S, a phase 3 study. J Am Acad Dermatol. 2019;80:70-79.e3.
- 19 Blauvelt A, Papp K, Gottlieb A, Jarell A, Reich K, Maari C, et al; IXORA-R Study Group. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. Br J Dermatol. 2019; 30 de desembre.
- 20 Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2016;175:273-86.
- 21 Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. N Engl J Med. 2015;373:1318-28.
- 22 Brodalumab (Kyntheum®) et psoriasis en plaques. Pas de comparaison aux immunodépresseurs de référence. Rev Prescrire. 2019;39(424): 95-97.
- 23 Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. J Am Acad Dermatol. 2017;76:405-17.
- 24 Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. J Am Acad Dermatol. 2017;76:418-43.
- 25 Guselkumab. Australian Prescriber. 2019;42:105-6.
- 26 Langley RG, Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: Results of the randomized, double-blind, Phase 3 NAVIGATE trial. Br J Dermatol. 2018;178:114-23.
- 27 Informe de posicionamiento terapéutico tildrakizumab (Ilumetri®) en el tratamiento de la psoriasis en placas. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). IPT 45/2019. 14 d'octubre 2019:1-9.
- 28 Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tying SK, Sinclair R, Thaçi D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. Lancet. 2017;390:276-88.
- 29 Tildrakizumab. Australian Prescriber. 2019;42:40-1.
- 30 CHMP Summary of positive opinion for Skyrizi. EMA/CHMP/132686/2019. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-skyrizi_en.pdf
- 31 Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltiMMA-1 and UltiMMA-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. Lancet. 2018;392:650-61.
- 32 Blauvelt A, Papp KA, Gooderham M, et al. Efficacy and Safety of Risankizumab, an IL-23 Inhibitor, in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis: 16-Week Results from the Phase 3 IMMhance Trial. Poster presented at: 14th Annual Maui Derm for Dermatologists Conference; January 28 to February 1; 2018.
- 33 Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley JJ, Ryan DC, Krueger JG, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. Lancet 2019; 294: 576-86.
- 34 Risankizumab for psoriasis. Med Lett. 2019;61:81-84.
- 35 Chiricozzi A, Romanelli M, Saraceno R, Torres T. No meaningful association between suicidal behavior and the use of IL-17A-neutralizing or IL-17RA-blocking agents. Expert Opin Drug Saf. 2016;15:1653-59.
- 36 Ixekizumab (Taltz®) et psoriasis en plaques. Rev Prescrire. 2018;38(411):5-7.
- 37 Guselkumab (Tremfya®) et psoriasis en plaques. Risques de cancers et troubles cardiovasculaires à surveiller. Rev Prescrire. 2019;39:577-9.
- 38 Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitv D, Farley Prater E, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. J Am Ac Dermatol. 2018;80:1029-72.
- 39 Psoriasis: assessment and management. NICE. 2013. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153>
- 40 Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Dec 22;12:CD011535.
- 41 Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, Trost J, Bin Riaz I, Kurtzman DJB. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. Journal of Dermatological Treatment. 2018;29:569-78.

Data de redacció: **Octubre 2019**

En el pròxim número:

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

Direcció: Marta Chandre

Subdirecció: Joaquín Delgado

Coordinació editorial: CedimCat

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

Comitè científic: Jordi Camarasa, Laura Diego, Núria Escoda, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madridejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Diego Mena, Eva Martínez, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Laura Villamarín, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Ester Saperas

Suport tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a:

**Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica
Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament**

Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

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

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

