



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Eficacia de los fármacos inhibidores de la IL-17 en el tratamiento de la artritis psoriásica. Revisión sistemática de la literatura y meta-análisis

Autor/a/es/as: Anaís González Alonso

Titor/a: Antonio José Mera Varela

Cotitor/a: Alejandro Souto Vilas

Cotitor/a: David Fernández Fernández

Departamento: Psiquiatría, Radioloxía, Saúde Pública, Enfermaría e Medicina

Xuño 2021

“Así, pues, proclamo más feliz al que no ha tenido problema alguno consigo mismo; pero ha logrado mayores merecimientos el que sobrepujó la mezquindad de su propio natural y a la sabiduría no se encaminó a buen paso, sino con esfuerzo”

Lucio Anneo Séneca (4 a.C-65 d.C), Epístolas morales a Lucilio, capítulo 52.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.	RESUMEN	1
2.	INTRODUCCIÓN	3
	2.1. Antecedentes	3
	2.2. Justificación	6
3.	OBJETIVOS E HIPÓTESIS	6
	3.1. Objetivo principal	6
	3.2. Hipótesis	6
4.	METODOLOGÍA	6
	4.1. Revisión sistemática	6
	4.1.1. Unidades de estudio.....	7
	4.1.2. Criterios de selección de estudios.....	7
	4.1.2.1. <i>Criterios de inclusión de los estudios</i>	7
	4.1.2.2. <i>Criterios de exclusión de los estudios</i>	7
	4.1.3. Búsqueda bibliográfica sistemática.....	7
	4.1.3.1. <i>Fuentes de datos y fecha final</i>	7
	4.1.3.2. <i>Estrategia de búsqueda</i>	7
	4.1.4. Selección de estudios.....	8
	4.1.4.1. <i>Selección secundaria de estudios</i>	8
	4.1.5. Recogida de datos.....	9
	4.1.5.1. <i>Variables principales del estudio</i>	9
	4.1.5.2. <i>Variables descriptivas del estudio</i>	9
	4.1.5.3. <i>Calidad de los estudios</i>	9
	4.2. Análisis de eficacia	10
	4.2.1. Análisis.....	10
	4.2.2. Valoración del riesgo de sesgo de publicación.....	10
	4.2.3. Valoración de la heterogeneidad. Meta-regresión.....	10
5.	RESULTADOS	10
	5.1. Revisión sistemática	10
	5.1.1. Selección de estudios.....	10
	5.1.1.1. <i>Diagrama de flujo de la revisión sistemática</i>	12
	5.1.1.2. <i>Características de los estudios incluidos</i>	12
	5.1.1.3. <i>Características de los estudios excluidos</i>	13
	5.2. Análisis de eficacia comparada con placebo: meta-análisis de ECAs	13
	5.3. Análisis de prevalencia: meta-análisis de LTEs	17
6.	DISCUSIÓN	21
7.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
8.	ANEXOS	26
	8.1. Tablas	26
	8.2. Figuras	31

1. RESUMEN

Antecedentes: la artritis psoriásica es una enfermedad articular crónica de etiología autoinmune caracterizada por una gran variedad de manifestaciones a nivel musculoesquelético y dermatológico, causando un gran impacto en la salud y calidad de vida de los pacientes afectados. Dentro de las distintas opciones de tratamiento que han ido surgiendo encontramos los fármacos biológicos inhibidores de la interleucina-17 (IL-17) entre los que se encuentran secukinumab, ixekizumab, bimekizumab y brodalumab.

Objetivo: analizar la eficacia de los fármacos inhibidores de la IL-17 en el tratamiento de pacientes diagnosticados de artritis psoriásica a partir de datos publicados en ensayos clínicos.

Métodos: se realiza una revisión sistemática de la literatura usando las bases de datos electrónicas Pubmed, Cochrane Library, Embase y Web of Science, seleccionando ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia de los inhibidores de IL-17 para el tratamiento de la artritis psoriásica. Se realiza un meta-análisis mediante el método de efectos aleatorios para cada medida de eficacia evaluada (ACR20,ACR50,ACR70 y PASI75). Se analiza también la heterogeneidad y el sesgo de Publicación.

Resultados: tras la realización de una revisión sistemática de la literatura, se procedió a la extracción de datos y análisis de 23 estudios que cumplieron criterios de inclusión de un total de 2198 artículos identificados en la búsqueda. Los meta-análisis realizados demostraron que los inhibidores de IL-17 son eficaces en la artritis psoriásica, tanto en la fase inicial comparada con placebo en los diferentes outcomes de eficacia evaluados (ACR20 (OR: 3.60 [IC95%: 2.85-4.55]), ACR50 (OR: 10.85 [IC95%: 6.20-18.94]), ACR70 (OR: 7.94 [IC95%: 4.23-14.91]) Y PASI75 (OR: 21.26 [IC95%: 13.72-32.95]) en la semana 12 de tratamiento), como en la fase de extensión correspondiente a los Ensayos Clínicos.

Conclusión: el análisis de diferentes estudios y parámetros de eficacia concluyen que los fármacos inhibidores de la IL-17 son eficaces para el tratamiento de pacientes que han presentado intolerancia o respuesta insatisfactoria ante otras líneas de tratamiento, lo cual contribuye al conocimiento científico para un mejor manejo de estos pacientes.

RESUMO:

Antecedentes: a artrite psoriásica é unha enfermidade articular crónica de etioloxía autoinmune caracterizada por unha gran variedade de manifestacións a nivel musculoesquelético e dermatolóxico, causando un gran impacto na saúde e calidade de vida dos pacientes afectos. Dentro das opcións de tratamento que xurdiron atopamos os fármacos biolóxicos inhibidores da interleucina-17 (IL-17), entre os que se atopan secukinumab, ixekizumab, bimekizumab e brodalumab.

Obxectivo: analizar a eficacia dos fármacos inhibidores de la IL-17 no tratamento de pacientes con diagnóstico de artrite psoriásica a partir de datos publicados de ensaios clínicos.

Metodoloxía: realízase unha revisión sistemática da literatura empregando as bases de datos electrónicas Pubmed, Cochrane Library, Embase e Web of Science, seleccionando ensaios clínicos aleatorios que avalían a eficacia dos inhibidores da IL-17 para o tratamento da artrite psoriásica. Realízase unha metanálise usando o método de efectos aleatorios para cada medida de eficacia avaliada (ACR20, ACR50, ACR70 e PASI75). Heteroxeneidade e sesgo de publicación tamén son analizados.

Resultados: tras a realización dunha revisión sistemática da literatura, procedeuse extraer datos e analizar 23 estudos que cubriron os criterios de inclusión dun total de 2198 páxinas identificados na investigación. As metaanálises realizadas demostraron que os inhibidores da IL-17 son eficaces na artrite psoriasisica, tanto na fase inicial en comparación co placebo nos diferentes resultados de eficacia avaliados (ACR20 (OR: 3,60 [IC 95%: 2,85-4,55]), ACR50 (OR: 10,85 [IC 95%: 6,20-18,94]), ACR70 (OR: 7,94 [IC 95%: 4,23-14,91]) E PASI75 (OR: 21,26 [IC 95%: 13,72 -32,95]) na semana 12 de tratamento), como na fase de extensión correspondente aos ensaios clínicos.

Conclusión: a análise de diferentes estudos e parámetros de eficacia conclúen que os fármacos inhibidores da IL-17 son eficaces para o tratamento de pacientes que presentaron intolerancia ou resposta insatisfactoria a outras liñas de tratamento, o que contribúe ao coñecemento científico para un mellor manexo destes pacientes.

ABSTRACT:

Background: psoriatic arthritis is a chronic joint disease of autoimmune aetiology characterised by a great variety of manifestations at the musculoskeletal and dermatological levels, causing a great impact on the health and quality of life of affected patients. Among the different treatment options that have emerged are the interleukin-17 (IL-17) inhibitor biologic drugs, including secukinumab, ixekizumab, bimekizumab and brodalumab.

Objective: to analyze the efficacy of IL-17 inhibitors in the treatment of patients diagnosed with psoriatic arthritis based on data published in clinical trials.

Methods: a systematic review of the literature was conducted using the Pubmed, Cochrane Library, Embase and Web of Science electronic databases, selecting randomised clinical trials evaluating the efficacy of IL-17 inhibitors for the treatment of psoriatic arthritis. A meta-analysis is performed using the random-effects method for each efficacy measure evaluated (ACR20,ACR50,ACR70 and PASI75). Heterogeneity and publication bias are also analyzed.

Results: following a systematic review of the literature, data extraction and analysis of 23 studies that met the inclusion criteria were performed from a total of 2198 articles identified in the search. The meta-analyses performed demonstrated that IL-17 inhibitors are effective in psoriatic arthritis, both in the initial phase compared to placebo in the different efficacy outcomes evaluated (ACR20 (OR: 3.60 [95%CI: 2.85-4. 55]), ACR50 (OR: 10.85 [95%CI:

6.20-18.94]), ACR70 (OR: 7.94 [95%CI: 4.23-14.91]) and PASI75 (OR: 21.26 [95%CI: 13.72-32.95]) at week 12 of treatment), as well as in the extension phase of the Clinical Trials.

Conclusion: the analysis of different studies and efficacy parameters conclude that IL-17 inhibitors are effective in the treatment of patients who have shown intolerance or unsatisfactory response to other lines of treatment, which contributes to scientific knowledge for better management of these patients.

2. INTRODUCCIÓN

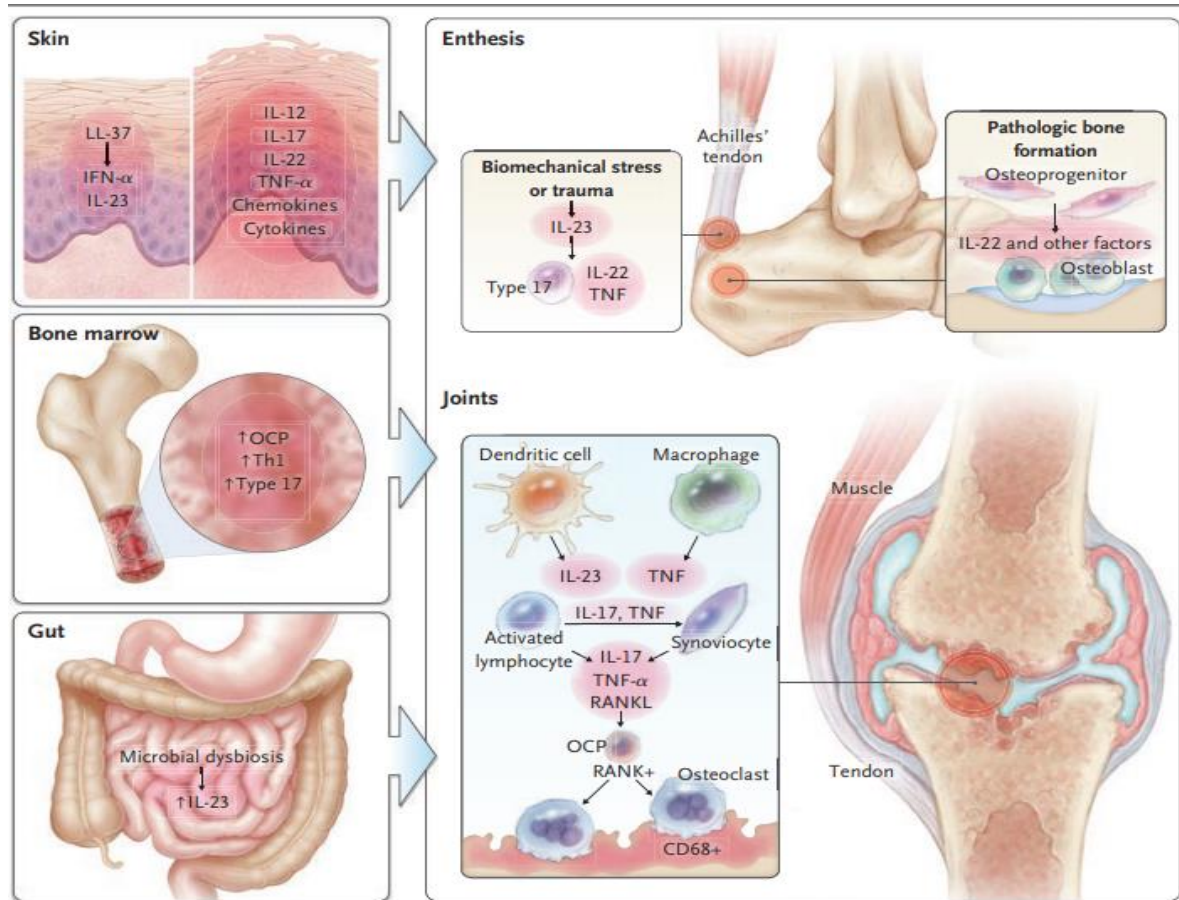
2.1 Antecedentes

La artritis psoriásica es una enfermedad articular inflamatoria crónica con una gran heterogeneidad de manifestaciones tanto a nivel articular (artritis, entesitis, dactilitis, afectación de esqueleto axial) como dermatológico (afectación cutánea, ungueal).

Esta enfermedad aparece hasta en un 30% de las personas con psoriasis, con prevalencia del 0'58 en población adulta española, lo que supone, según el último estudio sobre prevalencia de enfermedades reumatológicas de la Sociedad Española de Reumatología, que 250.000 personas en España padezcan esta afección articular(1).

La edad de presentación de inicio abarca desde el periodo juvenil a la edad adulta, siendo mayor entre los 30 y 40 años, con un frecuente decalaje de 10 a 20 años después del inicio de la psoriasis en los pacientes que la presentan(2). Las cargas psicológicas y funcionales en este grupo etario tienen repercusiones directas en actividades propias de la edad como son la vida laboral, los deseos genésicos o el plano social.

A día de hoy la etiopatogenia no está claramente definida. Según Ritchlin et al. (3) es una enfermedad poligénica con influencia de factores ambientales. La interacción de estos factores



genéticos y

Figura 1: Patogenia de la artritis psoriásica. Tomado de: *Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2017 Mar 9;376(10):957-70.*

ambientales desencadena una disregulación inmune, aumentando la expresión de citoquinas proinflamatorias que genera una respuesta inflamatoria local y sistémica. Como resultado, en la piel, los queratinocitos liberan ADN en respuesta al estrés, que se une a IL-37 estimulando la liberación de IFN- α . Esto activa las células dendríticas dérmicas que migran a los ganglios linfáticos produciéndose la diferenciación de linfocitos T a linfocitos TH1 y TH17. Los linfocitos diferenciados liberan multitud de citoquinas y quimiocinas que continúan promoviendo la inflamación.

Clínicamente se caracteriza por un estado inflamatorio de diferentes articulaciones, que cursa con dolor, hinchazón y rigidez; junto con manifestaciones extraarticulares como la afectación cutánea, ungueal, entesitis, dactilitis, etc (4). La diferente combinación de las manifestaciones produce una presentación heterogénea de la patología entre pacientes y en el propio individuo, ya que, existe variabilidad sintomatológica a lo largo del desarrollo de la enfermedad.

La gravedad de la artritis no tiene relación con la extensión cutánea y sigue una evolución irregular, alternando épocas de inactividad con otras de inflamación articular incapacitando, en

mayor o en menor grado, a los pacientes que la padecen. La ausencia de tratamiento de la inflamación puede derivar en déficits funcionales irreversibles.

El carácter inflamatorio de esta patología no es solo local, sino que cursa con repercusión sistémica, por ello se asocia a mayor morbimortalidad cardiovascular(5). Ésta se ve incrementada aún más por las comorbilidades que se asocian a esta patología: obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión arterial, síndrome metabólico, hígado graso no alcohólico, etc. También se encuentra incrementada la prevalencia de enfermedad de Crohn y colitis subclínica.(3)

El diagnóstico precoz es primordial para prevenir discapacidad funcional y disminuir el riesgo de las comorbilidades. Para ello se utiliza en la práctica clínica los criterios CASPAR(6) que han demostrado mayor especificidad y sensibilidad que criterios anteriores y que las pruebas de laboratorio por su inespecificidad. (5)

Tabla 1. CRITERIOS CASPAR (CLASsification criteria for Psoriatic ARthritis) (6)

CRITERIOS CASPAR (CLASsification criteria for Psoriatic ARthritis)	
Evidencia de psoriasis:	
-Psoriasis actual	2
-Historia personal de psoriasis	1
-Historia familiar de psoriasis	1
Alteración ungueal psoriásica	1
Test negativo para factor reumatoide	1
Dactilitis	
-Dactilitis actual	1
-Historia de dactilitis	1
Evidencia radiológica de neoformación ósea yuxtaarticular	1
Diagnóstico de artritis psoriásica puntuación mayor de 3	

El objetivo principal del tratamiento es maximizar la calidad de vida mediante el control de síntomas y la prevención de daños estructurales. Para ello se debe realizar un manejo multidisciplinar sin olvidar las manifestaciones no musculoesqueléticas y considerando las comorbilidades (7):

Todos los pacientes reciben beneficio de estrategias no farmacológicas como el cese de hábitos tóxicos (alcohol, tabaco), la educación acerca de la enfermedad, la realización de ejercicio físico regular y el control de sobrepeso/obesidad y de otras comorbilidades como son la hipertensión, diabetes o la enfermedad hepática por depósito de grasa.

En cuanto a la terapia a la terapia farmacológica, se encuentra el tratamiento sintomático con AINES o corticoides orales y/o intraarticulares y los tratamientos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Dentro de las opciones de tratamiento con FAME encontraríamos los convencionales, destacando el Metotrexato, y los biológicos, entre los que se encuentran los inhibidores del TNF-alfa, los inhibidores de interleucina-17 o los inhibidores del eje IL12/IL23. También siguen incorporándose a las alternativas de tratamiento otras moléculas como los inhibidores de quinasa janus (JAK) o los inhibidores de fosfodiesterasa-4 como Apremilast.

Las investigaciones acerca de la etiopatogenia de la artritis psoriásica destacan la importancia de la vía Th17 y en ello está la justificación del desarrollo de terapias dirigidas a esa vía como son: Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab y Bimekizumab.

A pesar de que estos fármacos aportan un resultado prometedor, la escasez de estudios comparativos directos implica una necesidad de mayor investigación para fijar mejores estrategias de tratamiento. (5)

2.2 Justificación

Analizar los distintos estudios con fármacos inhibidores de la interleucina 17, secukinumab, ixekizumab, bimekizumab y brodalumab, para el tratamiento de la artritis psoriásica nos permitiría conocer si son eficaces en aquellos pacientes que han presentado intolerancia o respuesta insatisfactoria en otras líneas de tratamiento y, por tanto, arrojar luz ante un posible mejor manejo de la enfermedad en estos pacientes.

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1 Objetivo principal

Analizar la eficacia de tratamientos inhibidores de la IL-17 en artritis psoriásica como posible alternativa ante el fracaso terapéutico con otros FAME a partir de los datos procedentes de ensayos clínicos mediante una revisión sistemática de la literatura.

3.2 Hipótesis

Los datos científicos obtenidos acerca de la etiopatogenia de la artritis psoriásica destacan la importancia de la vía Th17 y de la liberación de IL-17 en ésta.

La IL-17 es un potente mediador de la inflamación que actúa sobre distintos mecanismos proinflamatorios como son: macrófagos, fibroblastos, condrocitos, etc. Por ello suponemos que la inhibición de ésta mediante distintos fármacos: sekukinumab, ixekizumab, bimekizumab o brodalumab podría ser una alternativa terapéutica eficaz para una enfermedad con alto componente inflamatorio en el periodo de actividad como la artritis psoriásica.(8)

4. METODOLOGÍA

Para conseguir el objetivo principal del estudio se realiza una revisión sistemática de lo publicado en la literatura, y un meta-análisis si los datos son suficientes y comparables.

4.1 Revisión Sistemática

Se realiza una búsqueda sensible en las principales bases de datos en base a criterios preestablecidos y un análisis de la evidencia obtenida de todos los diferentes estudios que aporten datos de eficacia con fármacos inhibidores de IL-17 para artritis psoriásica.

El Consenso PRISMA, flujo y lista de comprobación se han seguido durante el desarrollo de toda la revisión y meta-análisis(9).

4.1.1 Unidades de estudio

Los ensayos clínicos aleatorizados de fármacos inhibidores de la IL-17 son las unidades de estudio dónde se establece y se analiza la eficacia en el tratamiento de la artritis psoriásica. Han sido identificados a través de artículos.

4.1.2 Criterios de selección de estudios

4.1.2.1 Criterios de inclusión de los estudios:

Mediante la estrategia PICOS para el desarrollo de la pregunta de investigación se han incluido los estudios que reúnen las siguientes condiciones:

-P (population): pacientes mayores de 18 años con artritis psoriásica.

-I (Intervention): pacientes que hayan recibido el fármaco biológico secukinumab, ixekizumab, bimekizumab o brodalumab.

-C (Control, Comparison): comparación de las terapias biológicas que nos interesan con otros tratamientos clásicos para la enfermedad o placebo.

-O (Outcome): estudios que aporten datos de eficacia a través de cualquier parámetro de medida, como son: ACR20, ACR50, ACR70, PASI75, LEI, PASDAS, MDA Y VLDA entre otros.

-S (Study design): únicamente serán incluidos ensayos clínicos aleatorizados y sus fases de extensión.

4.1.2.2 Criterios de exclusión de los estudios:

Pacientes con diagnóstico diferente de artritis psoriásica o aquellos que tengan sólo afectación cutánea y no articular. Estudios que no aporten datos de eficacia. Estudios cuyo diseño no sea el ensayo clínico aleatorizado y controlado.

4.1.3 Búsqueda bibliográfica sistemática

4.1.3.1 Fuentes de datos y fecha final

Se realiza la búsqueda en las siguientes bases de datos el día 07/10/2020:

- Medline, a través de PubMed; Embase, a través de Ovid; Cochrane Library; Web of Science

4.1.3.2 Estrategia de búsqueda

Se utilizan todos los sinónimos identificados de la enfermedad, artritis psoriásica, y de terapias biológicas inhibitoras de la IL-17 tanto en el vocabulario libre como a través términos MeSH.

La búsqueda se limita por idioma, que se restringió a inglés, estudios en humanos y por tipo de estudios (únicamente Ensayos Clínicos).

La búsqueda en Medline a través de PubMed, siendo la fecha de introducción de la búsqueda 07/10/2020, se realiza con los sinónimos identificados a través de vocabulario libre y términos MeSH quedando el siguiente comando de búsqueda:

(Psoriasis, Arthritic OR Arthritic Psoriasis OR Psoriatic Arthritis OR Psoriasis Arthropathica OR Psoriatic Arthropathy OR Arthropathies, Psoriatic OR Arthropathy, Psoriatic OR Psoriatic Arthropathies) AND ((Interleukin 17 OR CTLA-8 OR IL-17 OR Interleukin-17F OR Interleukin 17F OR IL-17F OR Cytokine ML-1 OR Cytokine ML 1 OR Interleukin-17C OR Interleukin 17C OR IL-17C OR Cytokine CX2 OR CX2, Cytokine OR Interleukin-17E OR Interleukin 17E OR Interleukin-25 OR Interleukin 25 OR IL-17E OR IL 17E OR Interleukin-17^a OR Interleukin 17^a OR Cytotoxic T lymphocyte-Associated Antigen 8 OR Cytotoxic T lymphocyte Associated Antigen 8 OR IL-17^a OR CTLA8 OR Interleukin-17B OR Interleukin 17B OR IL-17B AND Inhibitor) OR Secukinumab OR Cosentyx OR AIN 457 OR AIN457 OR AIN-457 OR Ixekizumab OR Taltz OR LY2439821 OR LY-2439821 OR Brodalumab OR Siliq OR AMG-827 OR Anti-IL-17 OR Anti-interleukin-17)) AND (Clinical Study OR Clinical Trial OR Controlled clinical trial OR Randomized clinical trial)

Para la búsqueda se utilizarán los siguientes límites: Limits Activated: English. Humans.

Las estrategias de búsqueda en las restantes bases de datos (Embase, Cochrane Library y Web of Science) se realizaron siguiendo los mismos sinónimos identificados.

4.1.4 Selección de estudios

Los artículos obtenidos de las diferentes bases de datos se recogen en una biblioteca EndNote@x4 (Biblioteca.enl) para la futura selección, eliminando previamente los que puedan estar duplicados.

Para la estrategia de selección dos revisores (R1: Anaís González y R2: David Fernández) llevan a cabo las siguientes fases:

1º fase: ambos revisores realizan una lectura del título de cada entrada con la finalidad de eliminar las que no tengan relación la revisión. Las bibliotecas resultantes son guardadas como: Biblioteca_R1.enl y Biblioteca_ R2.enl.

2º fase: cada revisor selecciona los artículos que cumplen criterios para la revisión según el abstract de éstos. Se crean nuevamente dos bibliotecas con estos nuevos resultados que denominaremos como: (Biblioteca_FinalR1.enl y Biblioteca_FinalR2.enl)

Finalmente se ponen en común ambas bibliotecas (Biblioteca_FINAL) incluyendo las entradas concordantes. Las entradas que no han sido concordantes son evaluadas por un tercer revisor

(R3. Alejandro Souto). Este hace selección por título y abstract de los artículos que considera que deben ser incluidos y añadidos a biblioteca final (Biblioteca_FinalR3.enl).

Una vez creada la biblioteca con las entradas definitivas, se localizan los artículos correspondientes para su posterior lectura y selección definitiva.

4.1.4.1 Búsqueda secundaria

Se realiza una búsqueda manual de posibles artículos de interés que pudiesen haber sido obviados en la búsqueda inicial.

Durante el proceso de lectura de los artículos incluidos en la biblioteca final, se revisa la bibliografía de estos por si se localizase algún artículo de interés que no fuera incluido inicialmente y debemos considerar su inclusión.

4.1.5 Recogida de datos.

Se elaboran hojas de recogidas de datos en Microsoft Excel donde se registran, de forma sistematizada, los datos de los artículos, incluyendo las causas de exclusión de aquellos que tras la lectura consideremos que no cumplen los criterios de inclusión previamente establecidos.

Las variables del estudio se especifican a continuación.

4.1.5.1 Variables principales del estudio:

Porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta según los diferentes parámetros con tratamientos inhibidores de la IL-17.

4.1.5.2 Variables descriptivas del estudio:

- Identificación del estudio: number of clinical trial (NCT), autor principal, año de publicación y nombre alternativo del estudio.
- Diseño del estudio.
- Fármaco empleado como intervención
- Dosis del fármaco empleado como intervención.
- Fármaco comparador o placebo.
- Duración del estudio en semanas.
- Número de pacientes incluidos en el estudio.
- Nivel de evidencia científica del estudio según escala de niveles de evidencia del Oxford Centre for Evidenced-based Medicine (33)
- Nivel de calidad del estudio según escala de Jadad(10)

4.1.5.3 Calidad de los estudios

Los estudios incluidos en la revisión sistemática son ensayos clínicos aleatorizados a doble ciego con sus respectivos ensayos en fase de extensión. La calidad de éstos fue evaluada mediante la escala Jadad (9) que aporta un máximo de 5 puntos a la calidad más elevada. El

nivel de evidencia fue asignado siguiendo los parámetros del Oxford Centre for Evidenced-based Medicine (33)

4.2 Análisis de eficacia:

Cada uno de los análisis se realiza de forma independiente para cada terapia biológica (Secukinumab, Ixekizumab, Bimekizumab, Brodalumab)

4.2.1 Análisis

Una vez realizada la revisión sistemática planteamos realizar un meta-análisis en los casos en los que se identificaron al menos 3 datos comparables en cuanto a dosis de un mismo fármaco, Outcome de eficacia y semana de análisis del Outcome.

Se realizarán dos tipos de meta-análisis. Para los datos aportados en la fase randomizada y comparada con placebo, meta-análisis de Odds Ratio (OR) siguiendo el modelo de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird (38) para cada tiempo de evaluación (semana 12, 16 y 24) y para cada Outcome (ACR20, ACR50, ACR70 y PASI75). Para evaluar la eficacia a largo plazo, se realizará un meta-análisis de prevalencia de los datos obtenidos de las fases de extensión de los Ensayos Clínicos para cada tiempo de evaluación (semana 52, 104, 156, 208 y 260) y para cada Outcome (ACR20, ACR50, ACR70 y PASI75).

4.2.2 Valoración del riesgo de sesgo de publicación y heterogeneidad de los estudios.

Para la valoración del sesgo de publicación se realizará para cada meta-análisis una representación gráfica a través de un gráfico funnel plot y se llevará a cabo el test de Egger (34). Valores menores de 0.05 en el parámetro P en el test de Egger indican un resultado significativo indicando la presencia de un posible sesgo de publicación.

Para la valoración de la heterogeneidad utilizamos el parámetro I² propuesto por Higgins y Thompson (35), indicando unos resultados del meta-análisis heterogéneos si el valor de I² es significativo (>40%)

5. RESULTADOS

5.1 Revisión sistemática

5.1.1 Selección de estudios

Tras la realización de la búsqueda de artículos en las diferentes bases de datos según los criterios preestablecidos se obtuvieron 2497 referencias. Se lleva a cabo una primera inspección para eliminar las referencias duplicadas (299) quedando un total de 2198.

A través del trabajo individual de dos revisores (R1: Anaís González y R2: David Fernández) se procede a leer el título y abstract de las 2198 referencias, incluyendo el R1 68 referencias y el R2 194. Entre los artículos seleccionados por ambos revisores existen 44 concordantes. Un tercer revisor (R3. Alejandro Souto) lee el título y abstract de los artículos discordantes entre R1 y R2 y selecciona 70 artículos que considera que cumplen los criterios de inclusión,

quedando un total de 108 estudios que se localizan para su lectura completa. Tras la lectura completa, 23 artículos cumplieron los criterios de inclusión que permiten que se proceda a la extracción de datos.

Tabla 2: Relación de estudios incluidos en la revisión sistemática

Artículo	Diseño	Fármaco empleado	Control	n	NE	Q	Duración del estudio (semanas)
Coates et al (11) 2018	RCT	Secukinumab	PBO	298	2	5	104 semanas
Smolen et al(12) 2020	RCT	Ixekizumab	ADA	566	2	5	52 semanas
Ritchlin et al (13) 2020	RCT	Bimekizumab	PBO	206	2	5	12 semanas
Mease et al (14) 2020	RCT	Ixekixumab	ADA	566	2	5	24 semanas
Mease et al(15) 2020	LTE	Secukinumab		236	2	5	260 semanas
McInnes et al(16) 2020	LTE	Secukinumab		397	2	5	260 semanas
McInnes et al (17) 2020	RCT	Secukinumab	ADA	853	2	5	52 semanas
Tahir et al (18) 2019	LTE	Secukinumab		606	2	5	260 semanas
Mease et al(19) 2019	LTE	Secukinumab		996	2	5	104 semanas
Kivitz et al(20) 2019	RCT LTE	Secukinumab	PBO	341	2	5	52 semanas
VanderHeijde et al (21) 2019	LTE	Ixekizumab		381	2	5	52 semanas
Nash et al (22) 2018	RCT LTE	Secukinumab	PBO	414	2	5	52 semanas
Mease et al (23) 2018	LTE	Secukinumab		435	2	5	156 semanas
Mease et al(24) 2018	RCT	Secukinumab	PBO	996	2	5	16 semanas
Nash et al (25) 2017	RCT	Ixekizumab	PBO	363	2	5	24 semanas
Mease et al (26) 2016	RCT	Ixekizumab	PBO	417	2	5	24 semanas
McInnes et al (27) 2017	LTE	Secukinumab		397	2	5	104 semanas
Kavanaugh et al(28) 2016	LTE	Secukinumab		291	2	5	104 semanas
Mease et al (29) 2015	RCT	Secukinumab	PBO	606	2	5	24 semanas
McInnes et al(30) 2015	RCT	Secukinumab	PBO	397	2	5	24 semanas
Mease et al (31) 2014	RCT	Brodalumab	PBO	168	2	5	12 semanas
Nash et al (32) 2017	RCT	Ixekizumab	PBO	363	2	5	12 semanas
Glatt et al (33) 2016	RCT	Bimekizumab	PBO	52	2	5	8 semanas

5.1.1.1 Diagrama de flujo de la revisión sistemática

Diagrama de flujo de PRISMA 2020 para las nuevas revisiones sistemáticas que incluyen únicamente búsquedas en bases de datos y registros

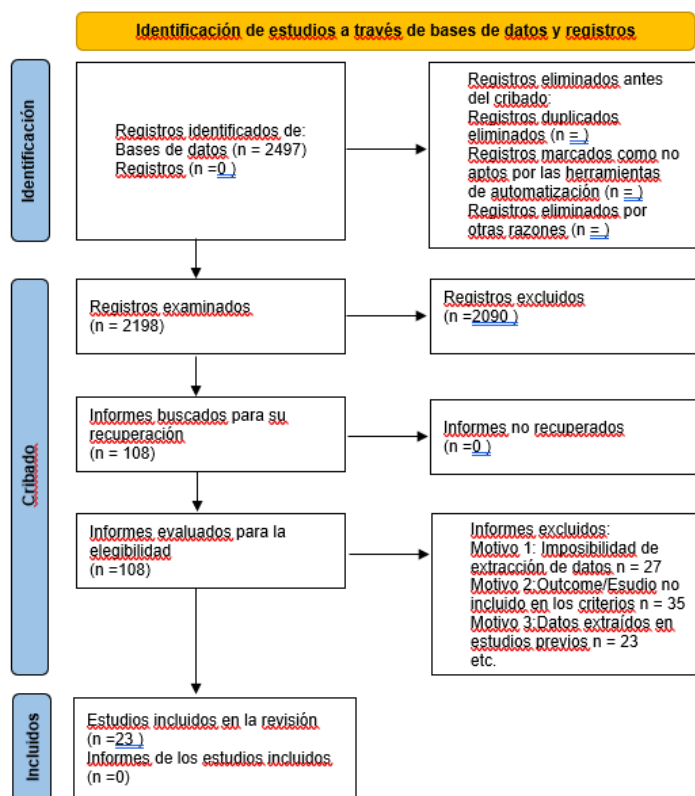


Figura 2: Diagrama de flujo para la realización de revisiones sistemáticas del Consenso PRISMA 2020. Tomado de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.* *BMJ.* 2021;372:n71.

5.1.1.2 Características de los estudios incluidos

Tras la lectura completa de los 108 artículos que se seleccionaron por título y abstract, 23 artículos fueron finalmente incluidos.

13 de los artículos empleaban como fármaco principal Secukinumab, de los cuales se identificaron 7 ensayos clínicos aleatorizados (RCT por sus siglas en inglés) para la extracción de datos. 6 artículos utilizaron como intervención Ixekizumab, pertenecientes a 5 RCTs. 2 artículos versaban sobre Bimekizumab con 2 RCTs correspondientes. Finalmente, 1 artículo incluía pacientes tratados con Brodalumab, del que se consiguió localizar 1 RCT. En un total de 23 artículos se encontraron un total de 15 RCTs diferentes con sus correspondientes fases de extensión. Tanto Brodalumab como Bimekizumab no se pudieron incluir en el estudio de meta-análisis al no contar con los requisitos preestablecidos (Ver apartado 4.2.1).

Como control en estos ensayos encontramos que se ha utilizado placebo o Adalimumab, teniendo en cuenta que los estudios LTE no utilizan comparador.

5.1.1.3 Características de los estudios excluidos

Tras la lectura completa de los 108 artículos seleccionados, se excluyeron finalmente 85 (Ver Tabla 3 anexo). Los motivos de exclusión se agruparon en 3 apartados:

-27 artículos fueron excluidos por la imposibilidad de extraer datos a partir de ellos.

-23 artículos fueron excluidos por información duplicada ya extraída o obtenida en estudios previos revisados.

-35 artículos fueron excluidos por no analizar los Outcomes de eficacia preestablecidos o por no pertenecer al diseño de estudio establecido en la regla PICOS (Ver apartado 4.1.2.1)

5.2 Análisis de eficacia comparada con placebo: meta-análisis de ECAs.

5.2.1 Respuestas a la semana 12

5.2.1.1 Respuesta ACR20

5.2.1.1.1 *Total combinado*

Los 4 ECAs incluidos (1 ECA para bimekizumab, 2 ECAs para Ixekizumab, 1 ECA para brodalumab) en el análisis de la respuesta ACR20 a las 12 semanas mostraron una OR estimada de 3.60 (IC95%: 2.85-4.55). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($p=0.081$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además, no se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=0.0\%$) (Ver Figura 3 Anexo).

5.2.1.1.2 *Bimekizumab*

Se realiza un análisis estructural en función del tratamiento. Un total de 1 ECA reportó datos respecto a la respuesta ACR20 en la semana 12 de tratamiento. La OR estimada fue de 6.89 (IC95%:3.86- 12.30). Además, no se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=0.0\%$)

5.2.1.1.3 *Ixekizumab*

Un total de 2 ECAs reportaron datos respecto a la respuesta ACR20 en la semana 12 de tratamiento. La OR estimada fue de 3.26 (IC95%: 2.46-4.32) Además, no se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=0.0\%$)

5.2.1.2 Respuesta ACR50

5.2.1.2.1 *Total combinado*

Los 4 ECAs incluidos(1 ECA para bimekizumab, 2 ECAs para Ixekizumab, 1 ECA para brodalumab) en el análisis de la respuesta ACR50 a las 12 semanas mostraron una OR estimada de 10.85 (IC95%: 6.20-18.94). No se identificó sesgo de publicación mediante

el test de Egger ($p=0.085$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además no se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=28.7\%$). (Ver Figura 4 Anexo).

5.2.1.2.2 *Bimekizumab*

Un total de 1 ECA reportó datos respecto a la respuesta ACR50 en la semana 12. La OR estimada fue de 7.67 (IC95%:3.54 – 16.65) Además, no se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=0.0\%$)

5.2.1.2.3 *Ixekizumab*

Un total de 2 ECAs reportaron datos respecto a la respuesta ACR50 en la semana 12 de tratamiento. La OR estimada fue de 20.01 (IC95%:9.35 -42.83) Además, no se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=17.7\%$)

5.2.1.3 Respuesta ACR70

5.2.1.3.1 *Total combinado*

Los 4 ECAs incluidos (1 ECA para bimekizumab, 2 ECAs para Ixekizumab, 1 ECA para brodalumab) en el análisis de la respuesta ACR70 a las 12 semanas mostraron una OR estimada de 7.94 (IC95%: 4.23-14.91). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($p=0.086$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además no se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=0.0\%$) (Ver Figura 5 Anexo).

5.2.1.3.2 *Bimekizumab*

Un total de 1 ECA reportó datos respecto a la respuesta ACR70 en la semana 12. La OR estimada fue de 5.48 (IC95%: 2.16-13.90) Además, no se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=0.0\%$).

5.2.1.3.3 *Ixekizumab*

Un total de 2 ECAs reportaron datos respecto a la respuesta ACR70 en la semana 12 de tratamiento. La OR estimada fue de 11.79 (IC95%: 4.64-30.5) Además, no se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=0.0\%$).

5.2.1.4 Respuesta PASI75

5.2.1.4.1 *Total combinado*

Los 3 ECAs (1 ECA para bimekizumab, 2 ECAs para Ixekizumab) incluidos en el análisis de la respuesta PASI75 a las 12 semanas mostraron una OR estimada de 21.26 (IC95%: 13.72 – 32.95). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($P = 0.145$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además no se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=0.0\%$) (Ver Figura 6 Anexo)

5.2.1.4.2 *Bimekizumab*

Un total de 1 ECA reportó datos respecto a la respuesta PASI75 en la semana 12 de tratamiento. La OR estimada fue de 32.66 (IC95%:12.44 – 85.69) Además, no se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=0.0\%$).

5.2.1.4.3 *Ixekizumab*

Un total de 2 ECAs reportaron datos respecto a la respuesta PASI75 en la semana 12 de tratamiento. La OR estimada fue de 19.28 (IC95%:11.10-33.48) Además, no se identificó heterogeneidad significativa (I²=20.3%).

5.2.2 Respuestas a la semana 16

5.2.2.1 Respuesta ACR20:

5.2.2.1.1 *Secukinumab*

Un total de 2 ECAs reportaron datos respecto a la respuesta ACR20 en la semana 16 de tratamiento con 150 no loading dose, 150 y 300 mg. La OR estimada fue de 3.67 (IC95%: 3.04- 4.42). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger (p=0.277) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además no se identificó heterogeneidad significativa (I²=0.0%). (Ver Figura 7 Anexo).

5.2.2.2 Respuesta ACR50:

5.2.2.2.1 *Secukinumab*

Un total de 2 ECAs reportaron datos respecto a la respuesta ACR50 en la semana 16 de tratamiento con 150 no loading dose, 150 y 300 mg. La OR estimada fue de 5.80(IC95%: 4.50 – 7.48). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger (p=0.136) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además, no se identificó heterogeneidad significativa (I²=0.0%) (Ver Figura 8 Anexo).

5.2.2.3 Respuesta ACR70:

5.2.2.3.1 *Secukinumab*

Un total de 2 ECAs reportaron datos respecto a la respuesta ACR70 en la semana 16 de tratamiento con 150 no loading dose, 150 y 300 mg. La OR estimada fue de 5.13 (IC95%: 3.59- 7.34). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger (p=0.068) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además no se identificó heterogeneidad significativa (I²=0.0%). (Ver Figura 9 Anexo)

5.2.2.4 Respuesta PASI75:

5.2.2.4.1 *Secukinumab*

Un total de 2 ECAs reportaron datos respecto a la respuesta PASI75 en la semana 16 de tratamiento con 150 no loading dose, 150 y 300 mg. La OR estimada fue de 4.04(IC95%: 1.15 -14.21[p=0,030]). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger (p=0.061) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además se identificó heterogeneidad significativa (I²=97.3%). (Ver Figura 10 Anexo).

5.2.3 Respuestas a la semana 24

5.2.3.1 Respuesta ACR20

5.2.3.1.1 *Total combinado*

Los 5 ECAs (2 ECAs para Ixekizumab, 3 ECAs para sekukinumab) incluidos en el análisis de la respuesta ACR20 en la semana 24 mostraron una OR estimada de 4.29 (IC95%: 3.62- 5.09). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger (p=0.816) ni se

encontraron asimetrías en el funnel plot. Además no se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=0.0\%$) (Ver Figura 11 Anexo).

5.2.3.1.2 *Secukinumab*

Un total de 3 ECAs reportaron datos respecto a la respuesta ACR20 en la semana 24 de tratamiento. La OR estimada fue de 4.57 (IC95%:3.70 – 5.65). Además no se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=0.0\%$).

5.2.3.1.3 *Ixekizumab*

Un total de 2 ECAs reportaron datos respecto a la respuesta ACR20 en la semana 24 de tratamiento. La OR estimada fue de 3.38 (IC95%: 2.87-5.10). Además no se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=0.0\%$).

5.2.3.2 Respuesta ACR50

5.2.3.2.1 *Total combinado*

Los 5 ECAs (2 ECAs para Ixekizumab, 3 ECAs para sekukinumab) incluidos en el análisis de la respuesta ACR50 en la semana 24 mostraron una OR estimada de 5.29 (IC95%: 4.14 -6.76). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($p=0.287$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además, no se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=17.1\%$) (Ver Figura 12 Anexo)

5.2.3.2.2 *Secukinumab*

Un total de 3 ECAs reportaron datos respecto a la respuesta ACR50 en la semana 24 de tratamiento. La OR estimada fue de 5.02 (IC95%:3.69 -6.81) Además, no se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=18\%$).

5.2.3.2.3 *Ixekizumab*

Un total de 2 ECAs reportaron datos respecto a la respuesta ACR50 en la semana 24 de tratamiento. La OR estimada fue de 5.95 (IC95%: 3.73-9.48). Además, no se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=33\%$).

5.2.3.3 Respuesta ACR70

5.2.3.3.1 *Ixekizumab*

Un total de 2 ECAs reportaron datos respecto a la respuesta ACR70 en la semana 24 de tratamiento. La OR estimada fue de 9.58 (IC95%: 3.80-24.19). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($p=0.084$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además no se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=38.6\%$). (Ver Figura 13 Anexo).

5.2.3.4 Respuesta PASI75

5.2.3.4.1 *Total combinado*

Los 5 ECAs (2 ECAs para Ixekizumab, 3 ECAs para sekukinumab) incluidos en el análisis de la respuesta PASI75 en la semana 24 mostraron una OR estimada de 10.12 (IC95%: 6.49-15.76). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($p=0.643$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además se identificó una heterogeneidad significativa ($I^2=61.5\%$) (Ver Figura 14 Anexo)

5.2.3.4.2 *Secukinumab*

Un total de 3 ECAs reportaron datos respecto a la respuesta PASI75 en la semana 24 de tratamiento. La OR estimada fue de 8.34 (IC95%:4.63-15.02). Además se identificó una heterogeneidad significativa ($I^2=64.8\%$).

5.2.3.4.3 *Ixekizumab*

Un total de 2 ECAs reportaron datos respecto a la respuesta PASI75 en la semana 24 de tratamiento. La OR estimada fue de 13.91 (IC95%:6.91-28.01). Además se identificó una heterogeneidad significativa ($I^2=59.2\%$).

5.3 Análisis de LTEs (o en Español: Estudios en fase de Extensión): meta-análisis de prevalencias.

5.3.1 Respuesta a la semana 52

5.3.1.1 Repuesta ACR20

5.3.1.1.1 *Total combinado*

Los 3 ECAs (1 ECAs para Ixekizumab, 2 ECAs para sekukinumab) incluidos en el análisis a la semana 52 mostraron una respuesta ACR20 61% (IC95%: 55 – 67%). No se identificó sesgo de publicación mediante el Test de Egger ($p=0.389$) y no se encontraron asimetrías en el funnel plot. Se identificó una heterogeneidad significativa ($I^2= 65.31\%$). (Ver Figura 15 Anexo)

5.3.1.1.2 *Secukinumab*

Un total de 2 ECAs incluidos en el análisis a la semana 52 mostraron una respuesta ACR20 56% (IC95%: 50- 62%). Además se identificó una heterogeneidad significativa ($I^2=49.32\%$).

5.3.1.1.3 *Ixekizumab*

Un total de 1 ECA incluido en el análisis a la semana 52 mostró una respuesta ACR20 68% (IC95%: 62- 73%). Además no se identificó una heterogeneidad significativa ($I^2=0.0\%$).

5.3.1.2 Repuesta ACR50

5.3.1.2.1 *Total combinado*

Los 3 ECAs (1 ECAs para Ixekizumab, 2 ECAs para sekukinumab) incluidos en el análisis a la semana 52 mostraron una respuesta ACR50 41% (IC95%: 33-48%). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($p=0.128$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=78.05\%$) (Ver Figura 16 Anexo)

5.3.1.2.2 *Secukinumab*

Un total de 2 ECAs incluidos en el análisis a la semana 260 mostraron una respuesta ACR50 33% (IC95%:28-38 %). Además no se identificó una heterogeneidad significativa ($I^2=38.21\%$).

5.3.1.2.3 *Ixekizumab*

Un total de 1 ECA incluido en el análisis a la semana 52 mostró una respuesta 51% (IC95%: 45-56 %). Además no se identificó una heterogeneidad significativa ($I^2=0.0\%$).

5.3.1.3 Respuesta ACR70

5.3.1.3.1 *Total combinado*

Los 3 ECAs (1 ECAs para Ixekizumab, 2 ECAs para sekukinumab) incluidos en el análisis a la semana 52 mostraron una respuesta ACR70 26% (IC95%: 0.17-0.34). Se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($p=0.047$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=88.66\%$). (Ver Figura 17 Anexo)

5.3.1.3.2 *Secukinumab*

Un total de 2 ECAs incluidos en el análisis a la semana 52 mostraron una respuesta ACR20 20% (IC95%:10-30%). Además se identificó una heterogeneidad significativa ($I^2=89.61\%$).

5.3.1.3.3 *Ixekizumab*

Un total de 1 ECA incluido en el análisis a la semana 52 mostró una respuesta ACR70 33% (IC95%: 0.24-0.42). Además se identificó una heterogeneidad significativa ($I^2=63.06\%$).

5.3.2 Respuesta PASI75

5.3.2.1.1 *Total combinado*

Los 4 ECAs (1 ECAs para Ixekizumab, 3 ECAs para sekukinumab) incluidos en el análisis a la semana 52 mostraron una respuesta PASI75 68% (IC95%: 58-78 %). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($p=0.106$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=91.01\%$). (Ver Figura 18 Anexo)

5.3.2.1.2 *Secukinumab*

Un total de 3 ECAs incluidos en el análisis a la semana 52 mostraron una respuesta PASI75 66 % (IC95%:0.51-0.80). Además se identificó una heterogeneidad significativa ($I^2=94.64\%$).

5.3.2.1.3 *Ixekizumab*

Un total de 1 ECA incluido en el análisis a la semana 52 mostró una respuesta PASI75 74%(IC95%: 65-83 %) . Además se identificó una heterogeneidad significativa ($I^2=48.24\%$).

5.3.3 Respuesta a la semana104

5.3.3.1 Repuesta ACR20

5.3.3.1.1 *Secukinumab*

Un total de 3 ECAs incluidos en el análisis a la semana 104 mostraron una respuesta ACR20 75% (IC95%: 71-78 %). Se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($p=0.007$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además no se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=38.89\%$). (Ver Figura 19 Anexo)

5.3.3.2 Respuesta ACR50

5.3.3.2.1 Secukinumab

Un total de 3 ECAs incluidos en el análisis a la semana 104 mostraron una respuesta ACR50 48% (IC95%: 42-53%). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($p=0.218$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=71.17\%$). (Ver Figura 20 Anexo)

5.3.3.3 Respuesta ACR70

5.3.3.3.1 Secukinumab

Un total de 2 ECAs incluidos en el análisis a la semana 104 mostraron una respuesta ACR70 27% (IC95%: 22-99 %). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($p=0.106$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=46.01\%$). (Ver Figura 21 Anexo)

5.3.3.4 Respuesta PASI75

5.3.3.4.1 Secukinumab

Un total de 2 ECAs incluidos en el análisis a la semana 104 mostraron una respuesta PASI75 76% (IC95%: 69-83 %). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($p=0.324$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=45.73\%$). (Ver Figura 22 Anexo)

5.3.4 Respuesta a la semana 156

5.3.4.1 Respuesta ACR20

5.3.4.1.1 Secukinumab

Un total de 2 ECAs incluidos en el análisis a la semana 156 mostraron una respuesta ACR20 71% (IC95%: 66-76 %). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($p=0.274$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=47.57\%$). (Ver Figura 23 Anexo)

5.3.4.2 Respuesta ACR50

5.3.4.2.1 Secukinumab

Un total de 2 ECAs incluidos en el análisis a la semana 156 mostraron una respuesta ACR50 50% (IC95%: 42-57 %). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($p=0.680$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=69.16\%$). (Ver Figura 24 Anexo)

5.3.4.3 Respuesta ACR70

5.3.4.3.1 Secukinumab

Un total de 2 ECAs incluidos en el análisis a la semana 156 mostraron una respuesta ACR70 27% (IC95%: 21-34 %). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($p=0.600$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=65.36\%$). (Ver Figura 25 Anexo)

5.3.4.4 Respuesta PASI75

5.3.4.4.1 Secukinumab

Un total de 2 ECAs incluidos en el análisis a la semana 156 mostraron una respuesta PASI75 73% (IC95%: 69-83 %). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($p=0.767$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=82.06\%$). (Ver Figura 26 Anexo)

5.3.5 Respuesta a la semana 208

5.3.5.1 Respuesta ACR20

5.3.5.1.1 Secukinumab

Un total de 2 ECAs incluidos en el análisis a la semana 208 mostraron una respuesta ACR20 70% (IC95%: 65-74 %). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($p=0.226$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. (Ver Figura 27 Anexo)

5.3.5.2 Respuesta ACR50

5.3.5.2.1 Secukinumab

Un total de 2 ECAs incluidos en el análisis a la semana 208 mostraron una respuesta ACR50 49% (IC95%: 44-54 %). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($p=0.324$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. (Ver Figura 28 Anexo)

5.3.5.3 Respuesta ACR70

5.3.5.3.1 Secukinumab

Un total de 2 ECAs incluidos en el análisis a la semana 208 mostraron una respuesta ACR70 29% (IC95%: 21-38 %). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($p=0.869$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. (Ver Figura 29 Anexo)

5.3.5.4 Respuesta PASI75

5.3.5.4.1 Secukinumab

Un total de 2 ECAs incluidos en el análisis a la semana 208 mostraron una respuesta PASI75 77% (IC95%: 70-84 %). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($p=0.689$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. (Ver Figura 30 Anexo)

5.3.6 Respuesta a la semana 260

5.3.6.1 Respuesta ACR20

5.3.6.1.1 Secukinumab

Un total de 3 ECAs incluidos en el análisis a la semana 260 mostraron una respuesta ACR20 73% (IC95%: 69-77%). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger

($p=0.953$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además no se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=0.0\%$). (Ver Figura 31 Anexo)

5.3.6.2 Respuesta ACR50

5.3.6.2.1 Secukinumab

Un total de 3 ECAs incluidos en el análisis a la semana 260 mostraron una respuesta ACR50 50% (IC95%: 0.46-0.54). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($p=0.487$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además no se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=0.0\%$). (Ver Figura 32 Anexo)

5.3.6.3 Respuesta ACR70

5.3.6.3.1 Secukinumab

Un total de 3 ECAs reportaron datos respecto a la respuesta ACR70 en la semana 260 de tratamiento 33% (IC95%: 0.29-0.38). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($p=0.116$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. Además no se identificó heterogeneidad significativa ($I^2=0.0\%$). (Ver Figura 33 Anexo)

5.3.6.4 Respuesta PASI75

5.3.6.4.1 Secukinumab

Un total de 2 ECAs incluidos en el análisis a la semana 260 mostraron una respuesta PASI75 80% (IC95%: 74-85 %). No se identificó sesgo de publicación mediante el test de Egger ($p=0.387$) ni se encontraron asimetrías en el funnel plot. (Ver Figura 34 Anexo)

6. DISCUSIÓN

Este trabajo es una revisión sistemática y un meta-análisis que demuestra que los inhibidores de IL-17 son eficaces en la artritis psoriásica, tanto a corto plazo mostrado en los análisis de fase comparada con placebo como a largo plazo en los estudios en fase de extensión.

La artritis psoriásica es una enfermedad con etiopatogenia no claramente definida a día de hoy, pero en la cual los estudios reconocen el importante papel mediador inflamatorio de la IL-17 en el desarrollo de la patología (2). Esto justifica el desarrollo de fármacos modificadores de la enfermedad biológicos que se centran en inhibir esta vía como opción terapéutica alternativa a las moléculas tradicionales para el manejo de la patología.

Otros trabajos, como son Ruyssen-Witrand A. et al. (36) y Gottlieb et al. (37), que evalúan la eficacia de los fármacos inhibidores de la IL-17 han encontrado datos similares a los presentes en éste para Ixekizumab y Secukinumab respectivamente.

La revisión sistemática y meta-análisis es la primera realizada sobre la eficacia de inhibidores de IL-17 en artritis psoriásica. Como fortaleza destaca lo exhaustiva que ha sido la búsqueda y selección de artículos y lo metódico que se ha sido siguiendo las directrices del consenso

PRISMA (8), que permiten la reproducibilidad del proceso de búsqueda y selección de artículos.

Una de las limitaciones encontradas fue la desigualdad a la hora de aportar información los diferentes estudios, con medidas de respuesta diferentes, con lo cual muchos estudios no se pudieron meta-analizar, y en periodos de tiempo distinto, como en el caso de Secukinumab que aporta resultados en la semana 16 frente al resto de fármacos que los aportan en la semana 12.

En los estudios de fase de extensión encontramos como limitante una heterogeneidad significativa principalmente en los Outcomes valorados en las semanas 52, 104 y 156. Una posible explicación contempla que al tratarse de meta-análisis de prevalencias, éstas muchas veces incluyen intervalos de confianza pequeños por tener n elevadas y que, por tanto, no se superponen por lo que el análisis estadístico revela heterogeneidad. Por falta de datos no se pudieron realizar análisis de meta-regresión para estudiar posibles variables que justificaran dicha heterogeneidad.

El análisis realizado mediante el Test de Egger (34) para poner en manifiesto los posibles sesgos de publicación resultó significativo para ACR70 en la semana 52 y para ACR20 en la semana 104.

Se necesita más información de los Ensayos Clínicos de las nuevas moléculas Brodalumab y Bimekizumab, pendientes de aprobación para el tratamiento de artritis psoriásica, así como Estudios de Fase de Extensión sobre ellas y sobre Ixekizumab.

Finalmente concluimos que los fármacos inhibidores de la IL-17 obtienen resultados de eficacia favorables para el manejo de la artritis psoriásica frente a los comparadores en los análisis realizados para los Ensayos Clínicos y para la mayoría de análisis de prevalencias realizados en los estudios de fase de extensión, en los cuales encontramos que resultados mayores al 50% no siempre se mantienen, sobre todo en los parámetros ACR50 y ACR70, que implican un nivel de remisión sintomatológica mayor que ACR20. Esta premisa hace plantear a los fármacos inhibidores de la IL-17 como alternativa plausible en el tratamiento de individuos que han presentado intolerancia o respuesta insatisfactoria ante otras líneas de tratamiento, lo cual contribuye al conocimiento científico para un mejor manejo de estos pacientes.

7. REFERENCIAS

1. Romero Pérez A, Queiro R, Seoane-Mato D, Graell E, Chamizo E, Chaves Chaparro L, et al. Higher prevalence of psoriatic arthritis in the adult population in Spain? A population-based cross-sectional study. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234556.
2. Reina D. Clasificación de la artritis psoriásica. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. [10.1016/S1577-3566(09)71498-8]. 2009;10(2):64-8.
3. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9;376(10):957-70.
4. Torre-Alonso JC, Carmona L, Moreno M, Galíndez E, Babío J, Zarco P, et al. Identification and management of comorbidity in psoriatic arthritis: evidence- and expert-based recommendations from a multidisciplinary panel from Spain. *Rheumatology International*. 2017 2017/08/01;37(8):1239-48.
5. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Lond)*. 2017 Feb;17(1):65-70.
6. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73.
7. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):700-12.
8. Montilla Morales C, Gómez-Castro S, Sánchez M, López R, Hidalgo C, Del Pino-Montes J. Nuevas dianas terapéuticas en artritis psoriásica. *Reumatología Clínica*. [10.1016/j.reuma.2012.01.003]. 2012;8:15-9.
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
10. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.
11. Coates. Secukinumab achievement of psoriatic arthritis disease activity score- (PASDAS) related remission: two-year results from a Phase III study. *Journal of clinical and aesthetic dermatology*. [Conference Abstract]. 2018;Conference: Maui Derm 2018. United States. 11(5 Supplement 1):S28-S9.
12. Smolen JS, Mease P, Tahir H, Schulze-Koops H, de la Torre I, Li L, et al. Multicentre, randomised, open-label, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of ixekizumab versus adalimumab in patients with psoriatic arthritis naïve to biological disease-modifying antirheumatic drug: final results by week 52. *Annals of the rheumatic diseases*. [Journal: Article in Press]. 2020.
13. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Merola JF, Schett G, Scher JU, Warren RB, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis: results from a 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet (london, england)*. [Clinical Trial, Phase III; Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial]. 2020;395(10222):427-40.
14. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Leage SL, Li LN, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020 Jan;79(1):123-31.
15. Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A, Tahir H, Rech J, Hall S, et al. Secukinumab Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Psoriatic Arthritis: Final 5-year Results from the Phase 3 FUTURE 1 Study. *ACR Open Rheumatology*. 2020 01 Jan;2 (1):18-25.
16. Long-term efficacy and safety of secukinumab in patients with psoriatic arthritis: 5-year (end-of-study) results from the phase 3 FUTURE 2 study. *The lancet rheumatology*. [Journal: Article]. 2020;2(4):e227-e35.
17. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, Kavanaugh A, Ritchlin C, Nash P, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet (london, england)*. [Clinical Trial, Phase III;

Comparative Study; Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2020;395(10235):1496-505.

18. Tahir H, Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A, Rech J, Hall S, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms in psoriatic arthritis: final 5-year efficacy and safety results from the future 1 phase 3 trial. *Rheumatology (united kingdom)*. [Journal: Conference Abstract]. 2019;58:iii151-.

19. Mease PJ, Landewe RBM, Rahman P, Tahir H, Singhal A, Boettcher E, et al. Subcutaneous secukinumab 300mg and 150mg provides sustained inhibition of radiographic progression in psoriatic arthritis over 2 years: results from the phase 3 future-5 trial. *Annals of the rheumatic diseases*. [Journal: Conference Abstract]. 2019;78:262-.

20. Kivitz AJ, Nash P, Tahir H, Everding A, Mann H, Kaszuba A, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab 150 mg with or Without Loading Regimen in Psoriatic Arthritis: results from the FUTURE 4 Study. *Rheumatology and therapy*. [Journal: Article]. 2019;6(3):393-407.

21. van der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, Okada M, Rathmann SS, Moriarty SR, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol*. 2018 Mar;45(3):367-77.

22. Nash P, Mease PJ, McInnes IB, Rahman P, Ritchlin CT, Blanco R, et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis research & therapy*. [Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2018;20(1):47.

23. Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A, Tahir H, Rech J, Hall S, et al. Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis: efficacy and safety results through 3 years from the year 1 extension of the randomised phase III FUTURE 1 trial. *RMD open*. [Journal: Article]. 2018;4(2).

24. Mease P, van der Heijde D, Landewé R, Mpofo S, Rahman P, Tahir H, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Annals of the rheumatic diseases*. [Clinical Trial, Phase III; Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2018;77(6):890-7.

25. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2317-27.

26. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):79-87.

27. McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Rahman P, Gottlieb AB, Kirkham B, et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Nov 1;56(11):1993-2003.

28. Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM, Tahir H, Rech J, Hall S, et al. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Mar;69(3):347-55.

29. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *New England journal of medicine*. [Clinical Trial, Phase III; Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2015;373(14):1329-39.

30. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (london, england)*. [Clinical Trial, Phase III; Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2015;386(9999):1137-46.

31. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, Ritchlin CT, Beaulieu AD, Deodhar A, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2014 Jun 12;370(24):2295-306.
32. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Adams DH, et al. A phase 3 study of the efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor(S). *Annals of the rheumatic diseases.* [Journal: Conference Abstract]. 2017;76:135-.
33. Glatt S, Strimenopoulou F, Vajjah P, Shaw S, Ionescu L, Popa S, et al. Bimekizumab, a monoclonal antibody that inhibits both IL-17a and IL-17F, produces a profound response in both skin and joints: results of an early-phase, proof-of-concept study in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases.* [Journal: Conference Abstract]. 2016;75:95-6.

34. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997 13;31:629-34.

35. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002 jun 15;21:1539-58.

36. Ruysse-Witrand A, Perry R, Watkins C, Braileanu G, Kumar G, Kiri S, et al. Efficacy and safety of biologics in psoriatic arthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. *RMD Open.* 2020 Feb;6(1).
37. Gottlieb AB, Mease PJ, Kirkham B, Nash P, Balsa AC, Combe B, et al. Secukinumab Efficacy in Psoriatic Arthritis: Machine Learning and Meta-analysis of Four Phase 3 Trials. *J Clin Rheumatol.* 2020 2020/02//.

38. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.*1986;7 :177-88.

8. ANEXOS

8.1 tablas

Tabla 3: Relación de estudios excluidos en la revisión sistemática

Autor	Estudio	Año	Motivo exclusión
Van der Heijde et al	Secukinumab provides sustained low rates of radiographic progression in psoriatic arthritis:52-week results from a phase 3 study, FUTURE 5	2020	No fue posible extraer datos
McInnes et al	Long-term efficacy and safety of secukinumab in patients with psoriatic arthritis: 5-year (end-of-study) results from the phase 3 FUTURE 2 study	2020	Datos extraídos en estudios previos
Dougados et al	Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W).	2020	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Chandran et al	Ixekizumab treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: 3-year results from a phase III clinical trial (SPIRIT-P1)	2020	No fue posible extraer datos
Nash et al	Ixekizumab is efficacious when used alone or when added to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs) in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor inhibitors	2018	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
McInnes et al	Secukinumab provides rapid and sustained pain relief in psoriatic arthritis over 2 years: results from the FUTURE 2 study	2018	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Gottlieb et al	Ixekizumab improves patient-reported outcomes up to 52 weeks in bDMARD-naive patients with active psoriatic arthritis (SPIRIT-P1)	2018	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Genovesi et al	Safety and efficacy of ixekizumab in patients with PsA and previous inadequate response to TNF inhibitors: week 52 results from SPIRIT-P2	2018	No fue posible extraer datos
Coates et al	Minimal Disease Activity Among Active Psoriatic Arthritis Patients Treated With Secukinumab: 2-Year Results From a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase III Study	2018	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Strand et al	Secukinumab improves patient-reported outcomes in subjects with active psoriatic arthritis: results from a randomised phase III trial (FUTURE 1)	2017	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Kirkham et al	Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial	2017	Datos extraídos en estudios previos
Tcrt et al	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab, to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment and to assess safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis with or without psoriatic arthritis comorbidity	2016	No fue posible extraer datos
Mease et al	Improvement in Psoriasis Signs and Symptoms Assessed by the Psoriasis Symptom Inventory with Brodalumab Treatment in Patients with Psoriatic Arthritis	2016	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Kavanaugh et al	Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-controlled FUTURE 2 Study	2016	No fue posible extraer datos
Isrctn et al	SATURN: Effect of secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis	2016	Outcome/Estudio no incluido en los criterios

McInnes et al	Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial	2013	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Euctr et al	Extension study up to three years for secukinumab in psoriatic arthritis	2013	No fue posible extraer datos
NCT et al	Clinical Study of Efficacy and Safety of BCD-085 (Monoclonal Anti-IL-17 Antibody) in Psoriatic Arthritis	2018	No fue posible extraer datos
Euctr et al	2 year study of secukinumab (AIN457) treatment in patients with active Psoriatic Arthritis	2011	No fue posible extraer datos
Tahir et al	Effect of secukinumab on radiographic progression through 2 years in patients with active PSA: End-of-study results from a phase 3 study	2020	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
McInnes et al	Secukinumab provides sustained improvements in tender and swollen joint counts: 5year results from the phase 3 future 2 study	2020	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Tony et al	Improvement in the signs and symptoms of psoriatic arthritis with ixekizumab compared to placebo in patient subgroups defined by baseline disease characteristics	2019	No fue posible extraer datos
Tahir et al	Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms in psoriatic arthritis: final 5-year efficacy and safety results from the future 1 phase 3 trial	2019	Datos extraídos en estudios previos
Strand et al	Secukinumab provides improvements in health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis, regardless of the time since diagnosis: pooled results from the secukinumab phase 3 trial program	2019	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Mease et al	Subcutaneous secukinumab 300mg and 150mg provides sustained inhibition of radiographic progression in psoriatic arthritis over 2 years: results from the phase 3 future-5 trial	2019	Datos extraídos en estudios previos
Mease et al	Secukinumab provides sustained inhibition of radiographic progression in active psoriatic arthritis patients: 52-week results from future 5 study	2019	No fue posible extraer datos
McInnes et al	Impact of secukinumab treatment on psoriatic arthritis patients with or without enthesitis at baseline: pooled data from future 2 and future 3 phase 3 studies	2019	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
McInnes et al	Brodalumab in psoriatic arthritis (PsA): 24-week results from the phase III AMVISON-1 and -2 trials	2019	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Kirkham et al	Ixekizumab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis in patients who have had inadequate response to 1 or 2 tumor necrosis factor inhibitors	2019	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Gottlieb et al	Rapid and sustained improvements in cutaneous and musculoskeletal signs and symptoms with 108 weeks treatment of ixekizumab in psoriatic arthritis in biologic-naive and TNF-inadequate responder patients	2019	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Coates et al	Ixekizumab makes remission and low disease activity possible in patients with psoriatic arthritis: two-year results in tnf inadequate responders or biologic-naive patients	2019	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Behrens et al	Efficacy of ixekizumab in different phenotypes of patients with active psoriatic arthritis: results from the SPIRIT trials	2019	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Baraliakos et al	Secukinumab improves axial manifestations in patients with psoriatic arthritis and inadequate response to NSAIDs: primary analysis of the MAXIMISE trial	2019	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Van der Heijde et al	Radiographic progression of structural joint damage in patients with active psoriatic arthritis treated with ixekizumab over 52 weeks	2019	No fue posible extraer datos

Van der Heijde et al	Radiographic progression of structural joint damage in patients with active psoriatic arthritis treated with ixekizumab for up to 3 years	2018	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Sunkuredi et al	Ixekizumab treatment results in rapid and sustained improvements in the disease activity index for psoriatic arthritis (DAPSA) in patients naïve to biologic DMARDs or with previous inadequate response to TNF inhibitors	2018	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Orbai et al	Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response to TNF inhibitors: two-year follow-up from a phase 3 study	2018	Datos extraídos en estudios previos
Nash et al	Secukinumab provides sustained improvement in signs and symptoms in active psoriatic arthritis up-to 3 years: Data from FUTURE1 and FUTURE2 studies	2018	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Mease et al	Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms in psoriatic arthritis: final 5 year efficacy and safety results from a phase 3 trial	2018	Datos extraídos en estudios previos
McInnes et al	Secukinumab provides sustained remission and low disease activity related to disease activity index for psoriatic arthritis: two year results from the future 2 study	2018	Datos extraídos en estudios previos
Marzo-Ortega et al	Efficacy and safety of ixekizumab at week 24 in biologic-experienced patients with active psoriatic arthritis: summary results	2018	Datos extraídos en estudios previos
Lespessailles et al	Efficacy and safety of ixekizumab at week 52 in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (SPIRIT-P1)	2018	Datos extraídos en estudios previos
Kivitz et al	Arthritis: primary results through 52weeks from a phase-3 randomized placebo-controlled study (future 4)	2018	Datos extraídos en estudios previos
Helliwell et al	Ixekizumab provides sustained improvement in signs and symptoms in patients with active psoriatic arthritis: results from a phase 3 trial	2018	No fue posible extraer datos
Coates et al	Secukinumab achievement of psoriatic arthritis disease activity score-(PASDAS) related remission: two-year results from a Phase III study	2018	Datos extraídos en estudios previos
Chandran et al	Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis: three year results from a phase 3 study (SPIRIT-P1)	2018	No fue posible extraer datos
Merola et al	Ixekizumab reduces disease activity up to 52 weeks in active psoriatic arthritis patients with inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: an assessment with the use of minimal disease activity scores	2018	No fue posible extraer datos
Smolen et al	Secukinumab provides sustained remission and low disease activity related to disease activity index for psoriatic arthritis (dapsa): 2 year results from the future 2 study	2017	Datos extraídos en estudios previos
Smolen et al	Secukinumab provides sustained improvement in major and moderate response of disease activity index for psoriatic arthritis (DAPSA): 2-year results from a phase 3 study	2017	Datos extraídos en estudios previos
Mease et al	52-Week efficacy and safety results from SPIRIT-P1: a phase 3 study of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis	2017	Datos extraídos en estudios previos
Emery et al	Secukinumab sustains individual clinical responses over time in patients with psoriatic arthritis: 2-year results from a phase 3 trial, future 2	2017	No fue posible extraer datos
Combe et al	Integrated efficacy results from two phase 3 trials of ixekizumab for the treatment of psoriatic arthritis	2017	No fue posible extraer datos
Thaci et al	Association of early skin improvement with ACR responses among biologic DMARD-naïve psoriatic arthritic patients treated with Ixekizumab	2016	No fue posible extraer datos

Strand et al	Secukinumab provides sustained improvement in physical function, health-related quality of life, fatigue, and work productivity in patients with active psoriatic arthritis: 52-week results from an international phase 3 trial	2016	No fue posible extraer datos
Papp et al	Sustained efficacy of ixekizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and concomitant psoriatic arthritis	2016	No fue posible extraer datos
Nash et al	Switching to secukinumab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis in patients randomized to placebo in the FUTURE-2 study	2016	No fue posible extraer datos
Mease et al	Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis: 52 week results from a phase 3 study (spirit-P1)	2016	No fue posible extraer datos
Mease et al	Efficacy of ixekizumab in patients with psoriatic arthritis: Results of a phase 3 randomized, double-blind, active-and placebo-controlled study	2016	No fue posible extraer datos
McInnes et al	Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active psoriatic arthritis: 104 weeks results from a phase 3 trial	2016	Datos extraídos en estudios previos
Kirkham et al	Secukinumab provides rapid and sustained reductions in dactylitis and enthesitis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from the phase 3 randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled future 2 study	2016	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Hall et al	Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active psoriatic arthritis in anti-TNF-naïve patients and those previously exposed to anti-TNF therapy: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial with subcutaneous dosing	2016	No fue posible extraer datos
Coates et al	Secukinumab improves minimal disease activity response rates in patients with active psoriatic arthritis: data from the randomized phase 3 study, future 2	2016	Datos extraídos en estudios previos
Coates et al	Ixekizumab provides sustained improvement up to 52 weeks of disease activity as assessed by composite measure scores in biologic disease-modifying antirheumatic drug-naïve patients with active psoriatic arthritis	2016	No fue posible extraer datos
Van der Heijde et al	Secukinumab inhibits radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: data from a phase 3 randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study (future 1)	2015	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Shumack et al	Secukinumab decreases inflammation as measured by a Biomarker hsCRP in subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis and concomitant psoriatic arthritis: subanalyses from two phase 3 studies	2015	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Rahman et al	Secukinumab improves physical function, quality of life, fatigue and work productivity in patients with active psoriatic arthritis in future 2, a phase 3 trial	2015	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Navarra et al	Secukinumab improves signs and symptoms of active psoriatic arthritis in Asian patients: pooled results from two phase 3 trials	2015	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Mease et al	A randomized, double-blind, active-and placebo-controlled phase 3 study of efficacy and safety of ixekizumab, adalimumab, and placebo therapy in patients naive to biologic disease modifying anti-rheumatic drugs with active psoriatic arthritis	2015	Datos extraídos en estudios previos
Mease et al	Secukinumab provides sustained improvements in psoriatic arthritis: 2-year efficacy and safety results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo- controlled trial	2015	Datos extraídos en estudios previos
Mease et al	Two-year clinical response to brodalumab, an anti-il-17 receptor antibody, in patients with psoriatic arthritis	2015	Outcome/Estudio no incluido en los criterios

McInnes et al	Secukinumab improves signs and symptoms of active psoriatic arthritis in a phase 3 randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study using a subcutaneous dosing regimen (future 2)	2015	Datos extraídos en estudios previos
Kavanau gh et al	Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active psoriatic arthritis in anti-TNF-naive patients and those previously exposed to anti-tnf therapy: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial with subcutaneous dosing	2015	Outcome no incluido en los criterios
Gottlieb et al	Secukinumab improves signs and symptoms of active psoriatic arthritis: results from a phase 3 randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study using a subcutaneous dosing regimen (FUTURE 2)	2015	Datos extraídos en estudios previos
Collins et al	Secukinumab, a monoclonal antibody to interleukin-17a, provides significant and sustained inhibition of joint structural damage in active psoriatic arthritis regardless of prior tnf inhibitors or concomitant methotrexate: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study	2015	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Strand et al	Secukinumab, an anti-interleukin-17a monoclonal antibody, improves physical function, quality of life and work productivity in patients with active psoriatic arthritis: results from a phase 3 randomized, controlled trial	2014	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Qureshi et al	Secukinumab effect on functional ability in subjects with moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: results from the SCULPTURE study	2014	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Mease et al	52-Week response to brodalumab, an anti-IL-17R antibody, in subjects with psoriatic arthritis	2014	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
Mease et al	Secukinumab, a human anti-interleukin-17a monoclonal antibody, improves active psoriatic arthritis and inhibits radiographic progression: Efficacy and safety data from a phase 3 randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study	2014	Datos extraídos en estudios previos
Mease et al	Efficacy of brodalumab, an anti-IL-17R antibody, in subjects with psoriatic arthritis	2013	No fue posible extraer datos
Genoves e et al	Clinical response to brodalumab, an anti-interleukin-17 receptor antibody, in subjects with psoriatic arthritis	2013	Datos extraídos en estudios previos
McInnes et al	Effect of secukinumab on signs and symptoms of psoriatic arthritis: Results of a 24-week multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial	2012	No fue posible extraer datos
McInnes et al	Anti-interleukin 17A monoclonal antibody secukinumab reduces signs and symptoms of psoriatic arthritis in a 24-week multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial	2011	No fue posible extraer datos
Mease et al	Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active psoriatic arthritis in anti-TNF-naïve patients and those previously exposed to anti-TNF therapy: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial with subcutaneous dosing	2018	Datos extraídos en estudios previos
Tahir et al	Effect of secukinumab on radiographic progression through 2 years in patients with active Psa: end-of-study results from a pase 3 study	2020	Outcome/Estudio no incluido en los criterios
McInnes et al	Secukinumab provides rapid and sustained improvement in joint tenderness and swelling in patients with PSA: 2-year results from the phase 3 future 5 study	2020	Outcome/Estudio no incluido en los criterios

8.2 figuras

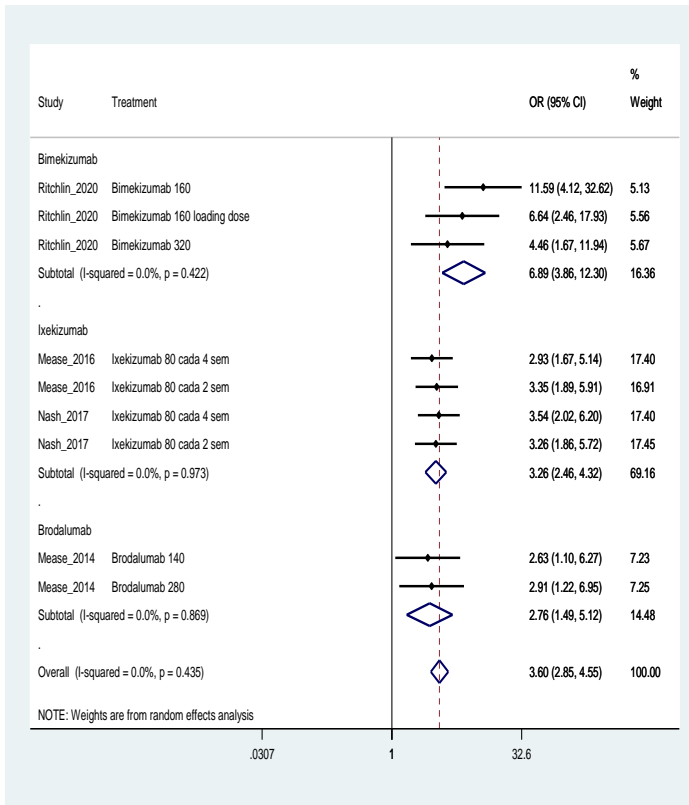


Figura 3: Meta-análisis OR de respuesta a ACR20 en la semana 12

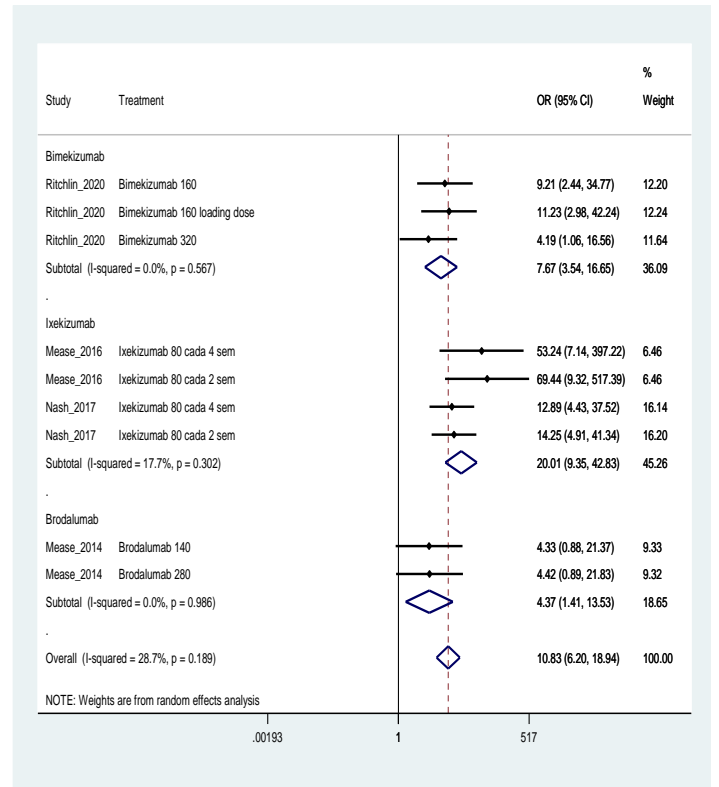


Figura 4: Meta-análisis OR de respuesta a ACR50 en la semana 12

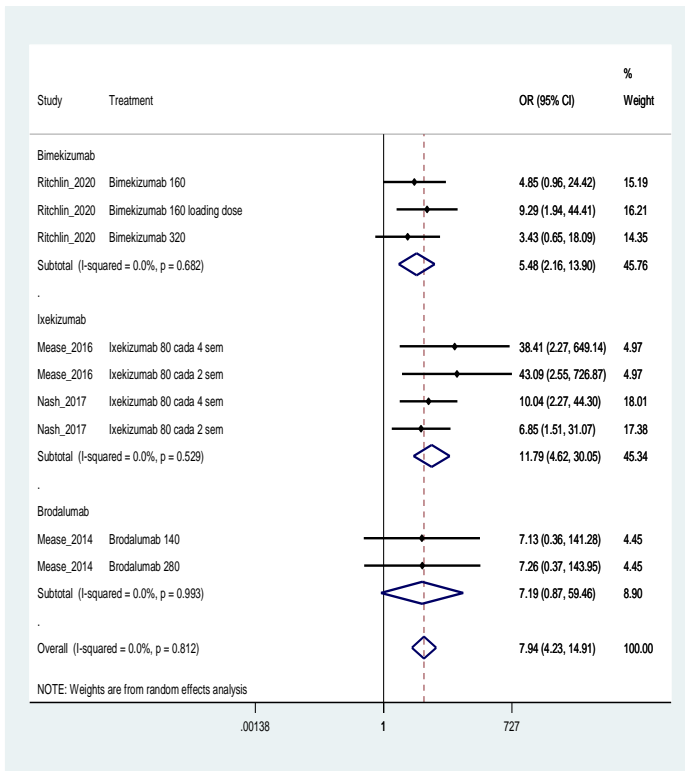


Figura 5: Meta-análisis OR de respuesta a ACR70 en la semana 12

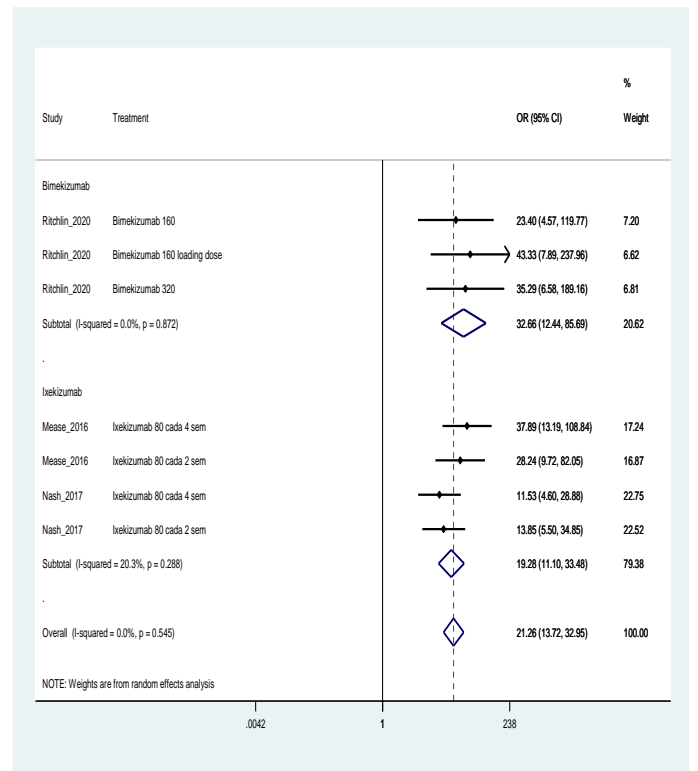


Figura 6: Meta-análisis OR de respuesta a PASI75 en la semana 12

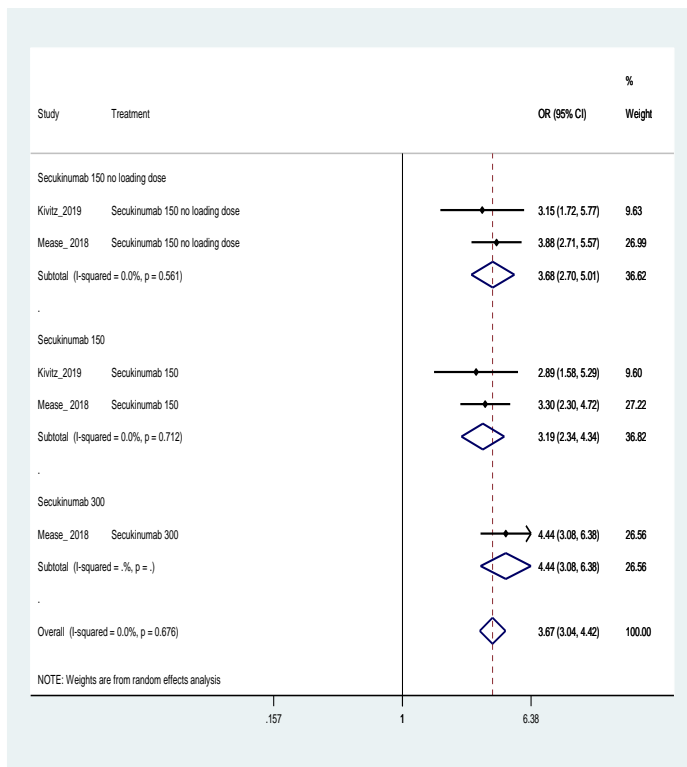


Figura 7: Meta-análisis OR de respuesta a ACR20 en la semana 16

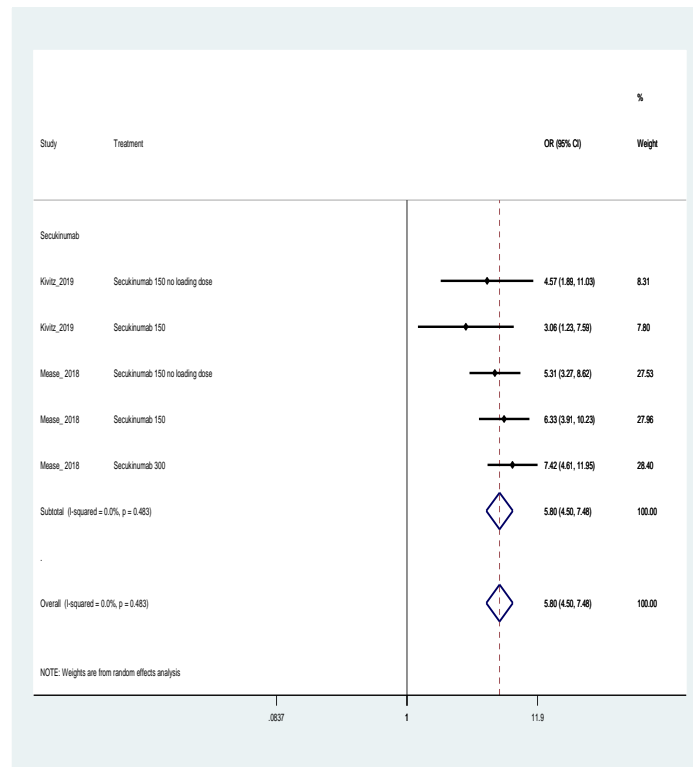


Figura 8: Meta-análisis OR de respuesta a ACR50 en la semana 16

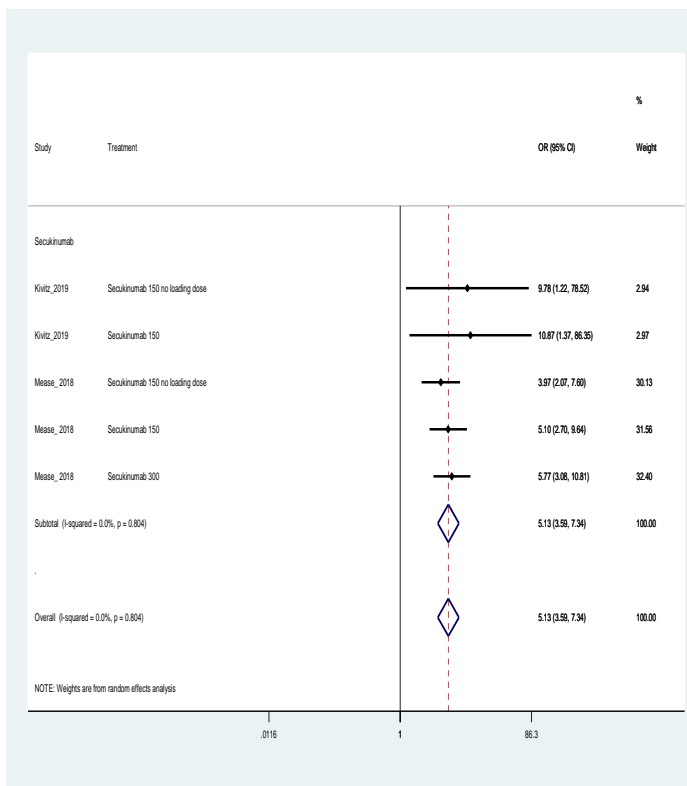


Figura 9: Meta-análisis OR de respuesta a ACR70 en la semana 16

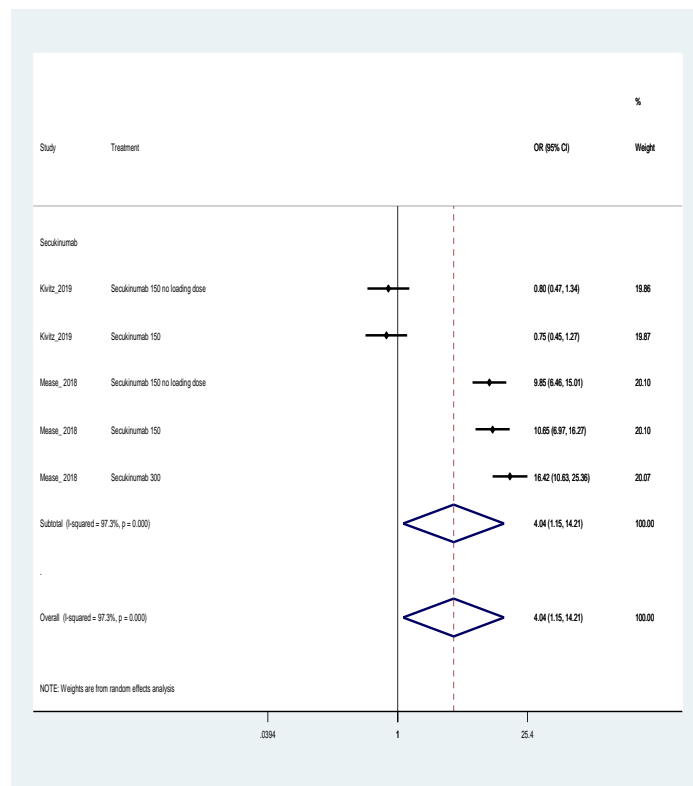


Figura 10: Meta-análisis OR de respuesta a PASI75 en la semana 16

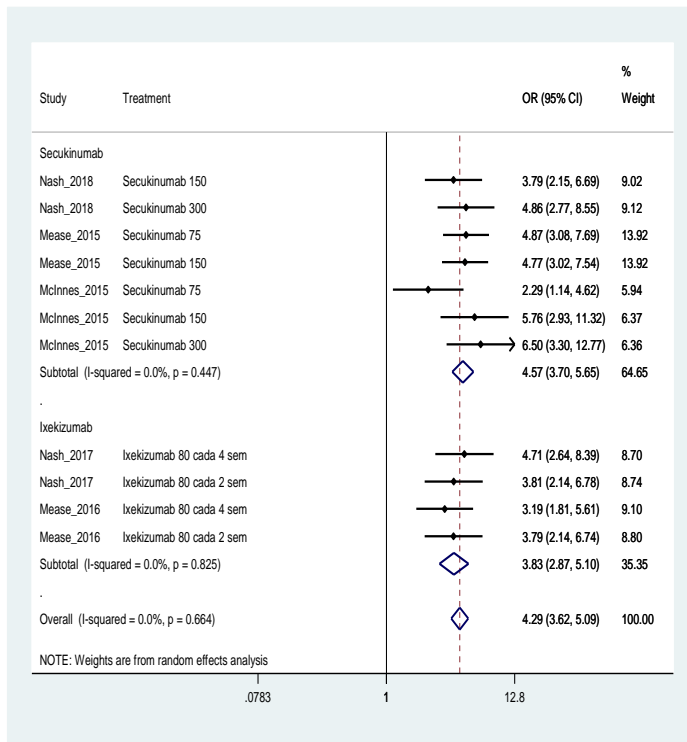


Figura 15: Meta-análisis OR de respuesta a ACR20 en la semana 24

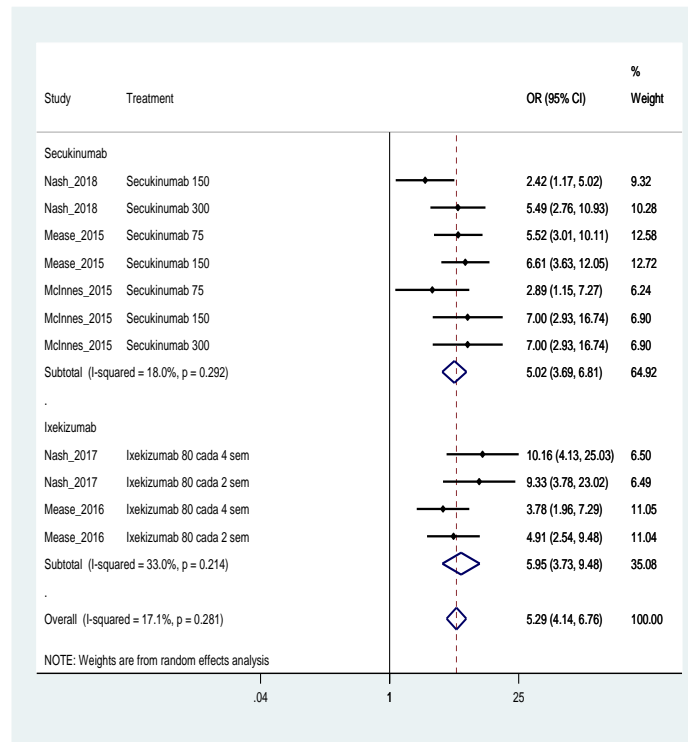


Figura 16: Meta-análisis OR de respuesta a ACR50 en la semana 24

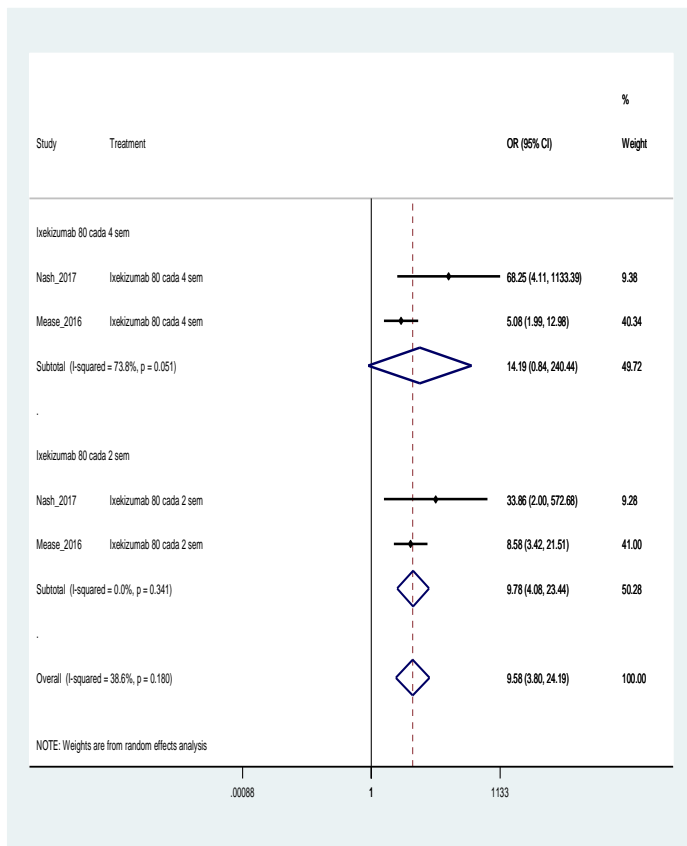


Figura 17: Meta-análisis OR de respuesta a ACR70 en la semana 24

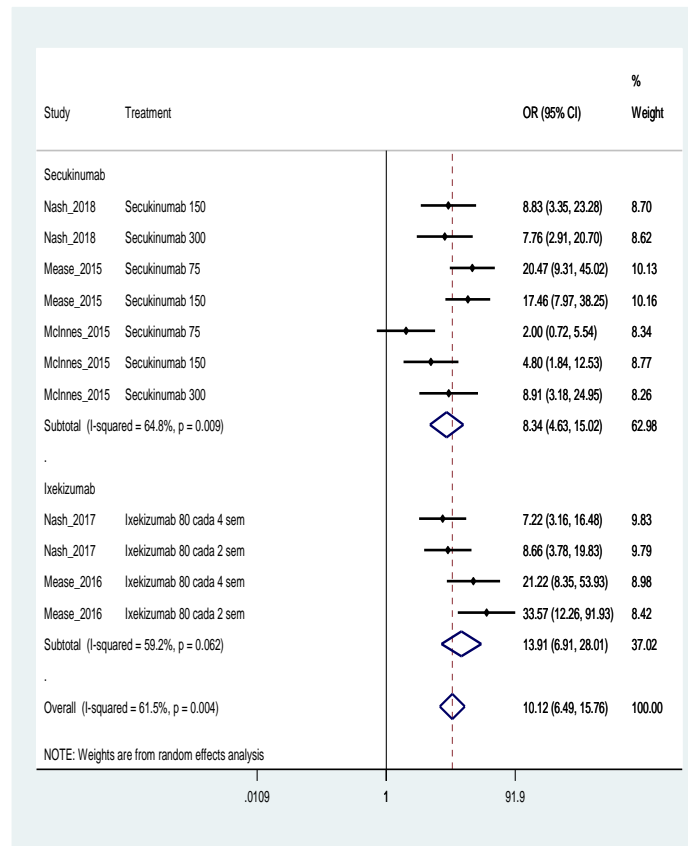


Figura 18: Meta-análisis OR de respuesta a PASI75 en la semana 24

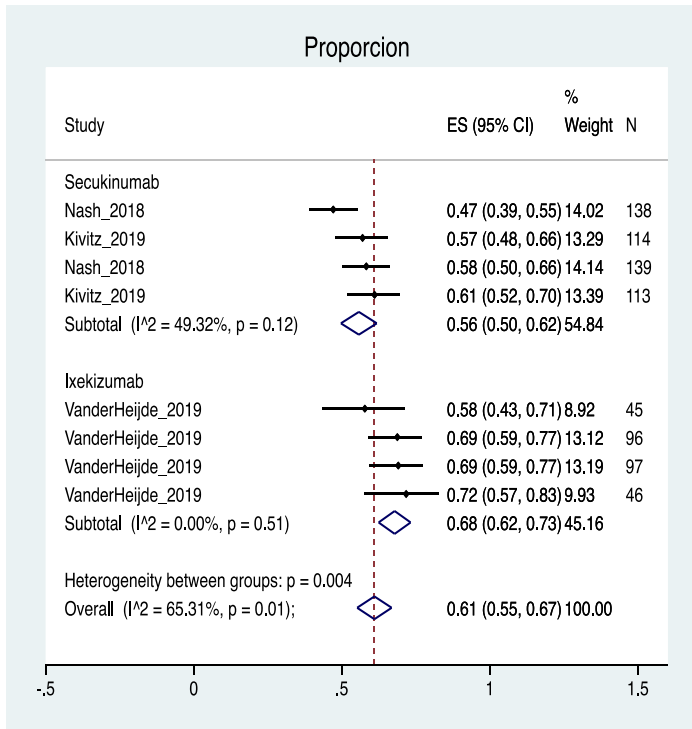


Figura 19: Meta-análisis prevalencia de respuesta a ACR20 en la semana 52 (LTE)

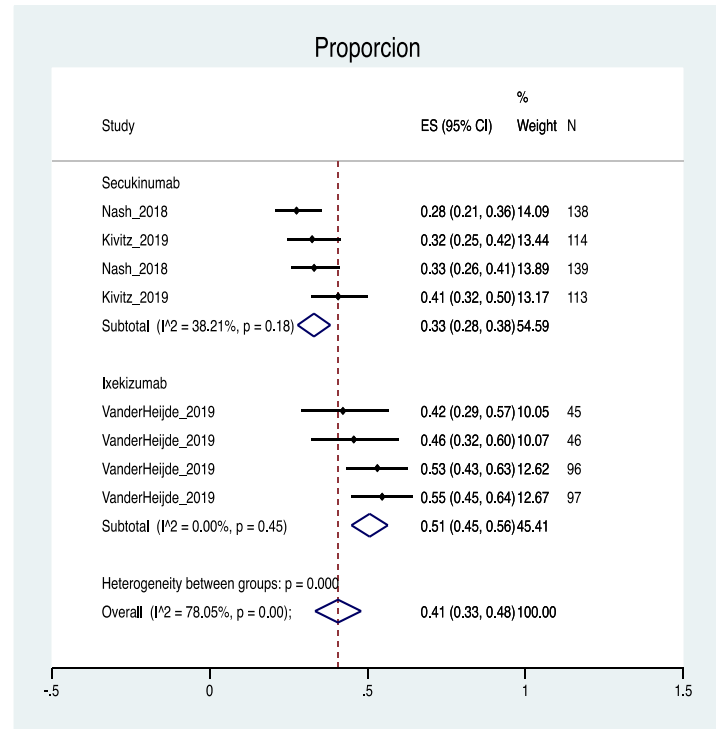


Figura 20: Meta-análisis prevalencia de respuesta a ACR50 en la semana 52 (LTE)

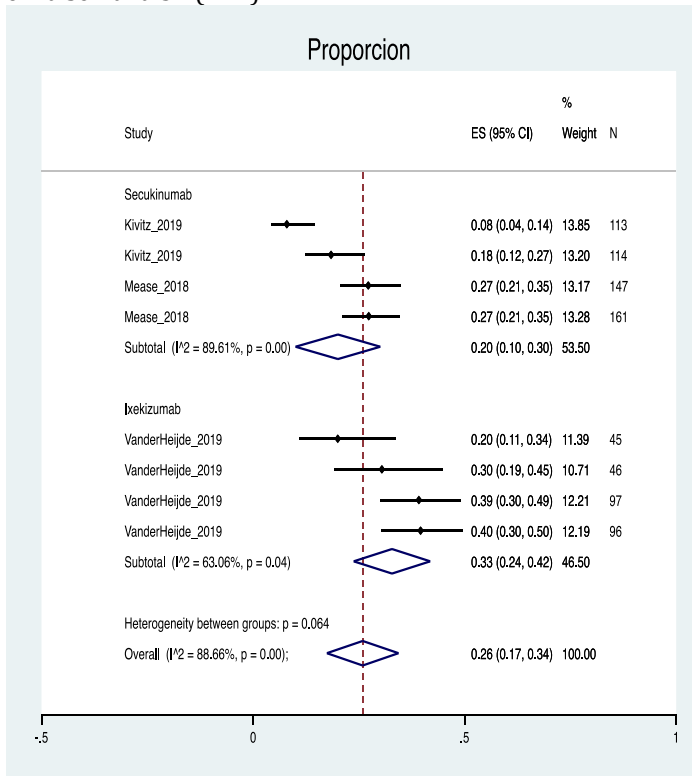


Figura 21: Meta-análisis prevalencia de respuesta a ACR70 en la semana 52 (LTE)

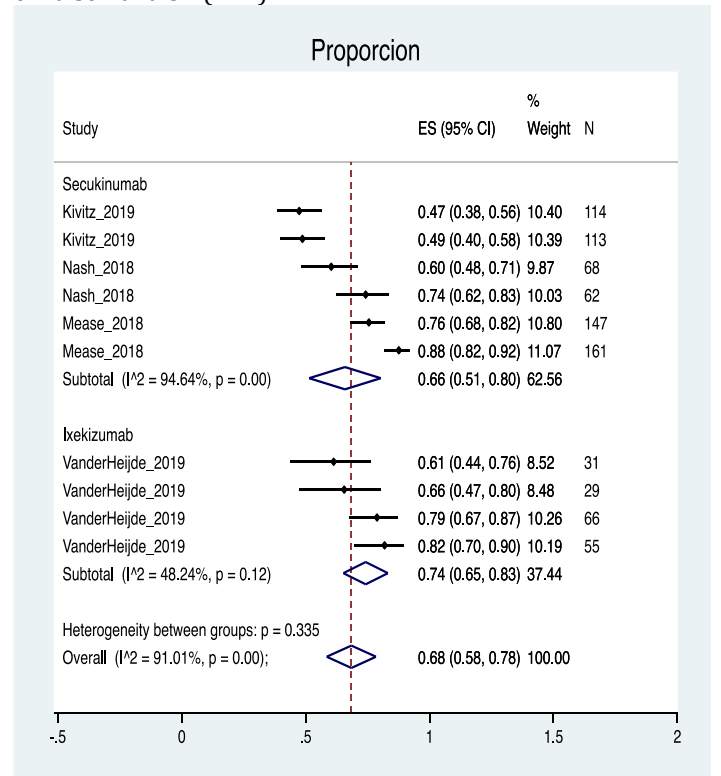


Figura 22: Meta-análisis prevalencia de respuesta a PASI75 en la semana 52 (LTE)

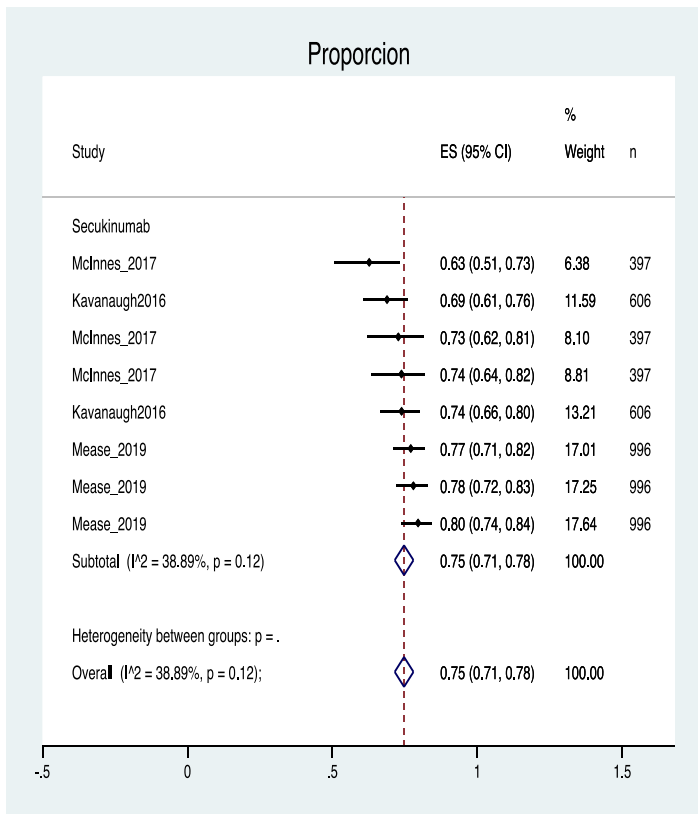


Figura 23: Meta-análisis prevalencia de respuesta a ACR20 en la semana 104(LTE)

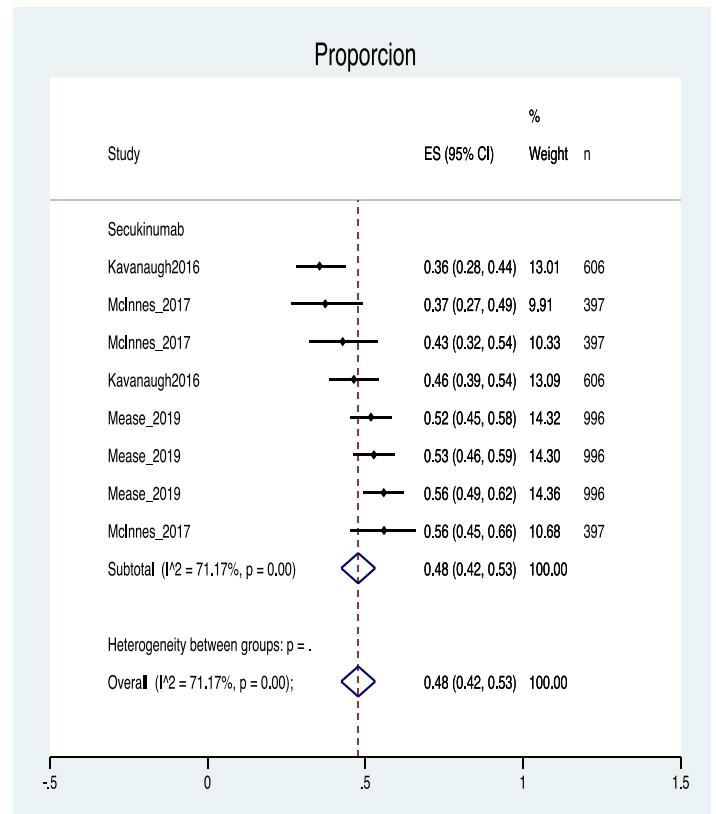


Figura 24: Meta-análisis prevalencia de respuesta a ACR50 en la semana 104 (LTE)

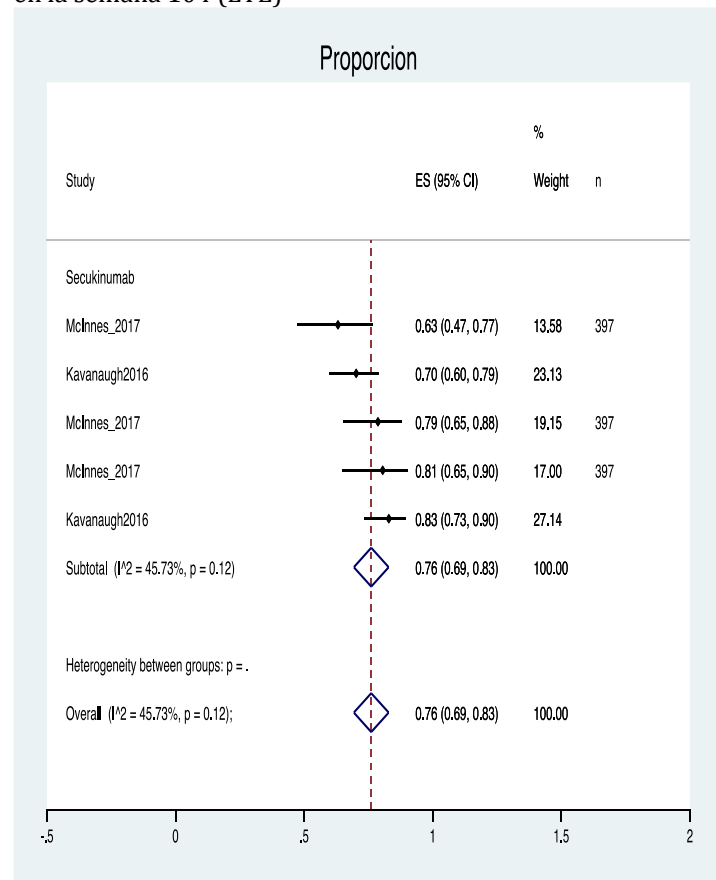
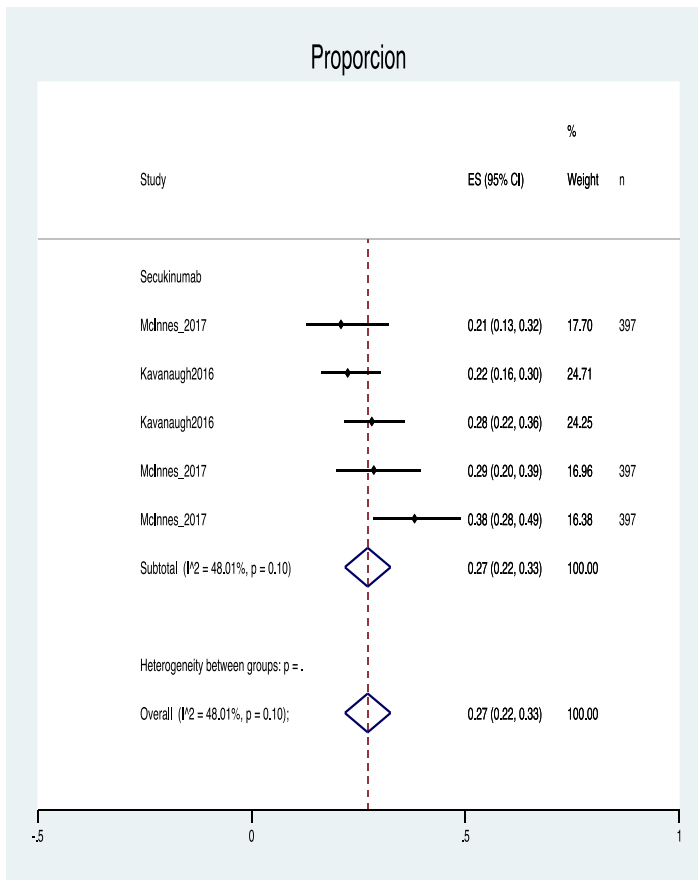


Figura 25: Meta-análisis prevalencia de respuesta a ACR70 en la semana 104 (LTE)

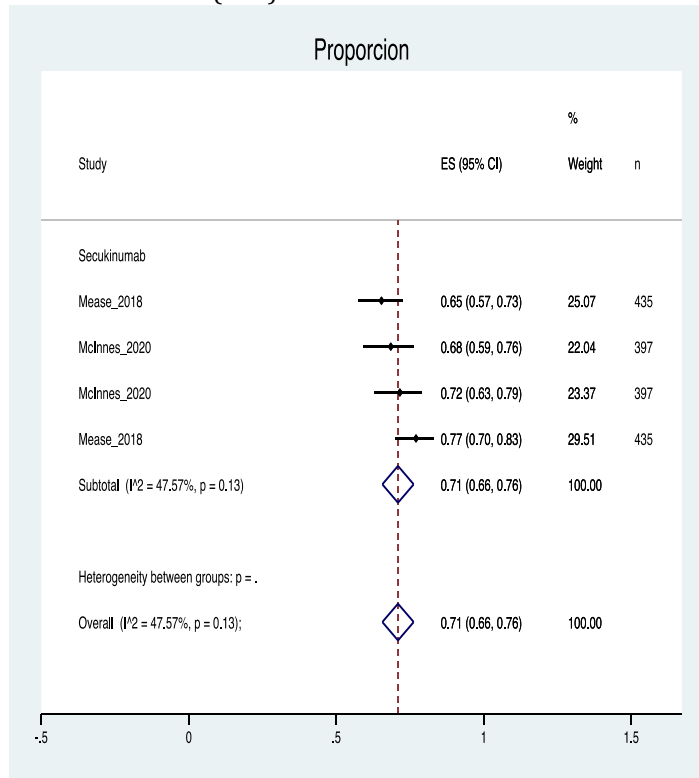


Figura 26: Meta-análisis prevalencia de respuesta a PASI75 en la semana 104 (LTE)

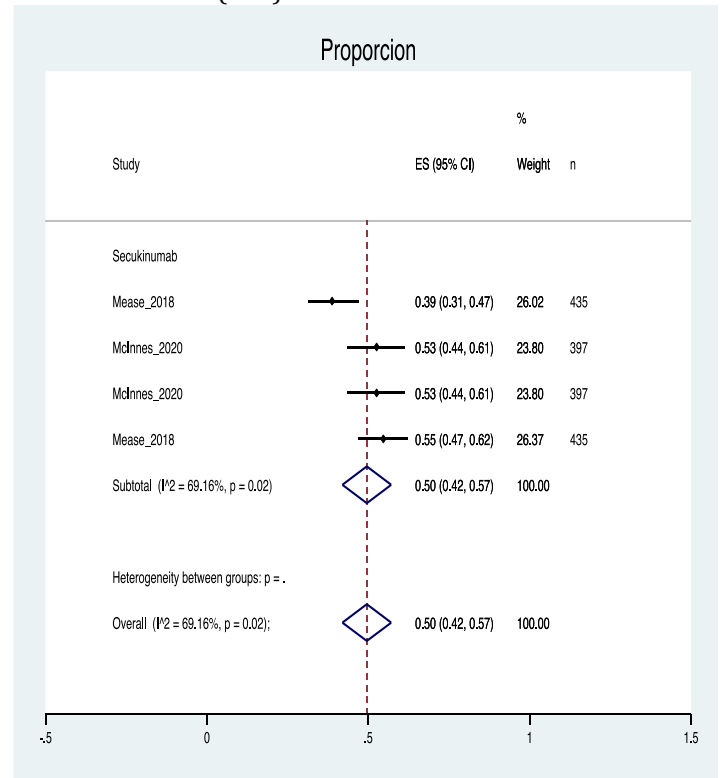


Figura 27: Meta-análisis prevalencia de respuesta a ACR20 en la semana 156(LTE)

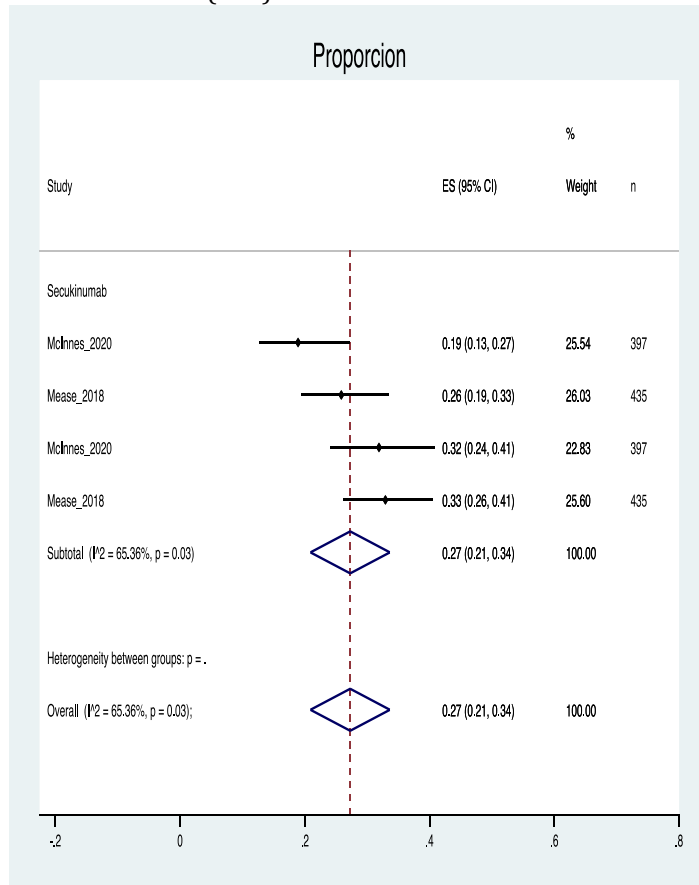


Figura 28: Meta-análisis prevalencia de respuesta a ACR50 en la semana 156 (LTE)

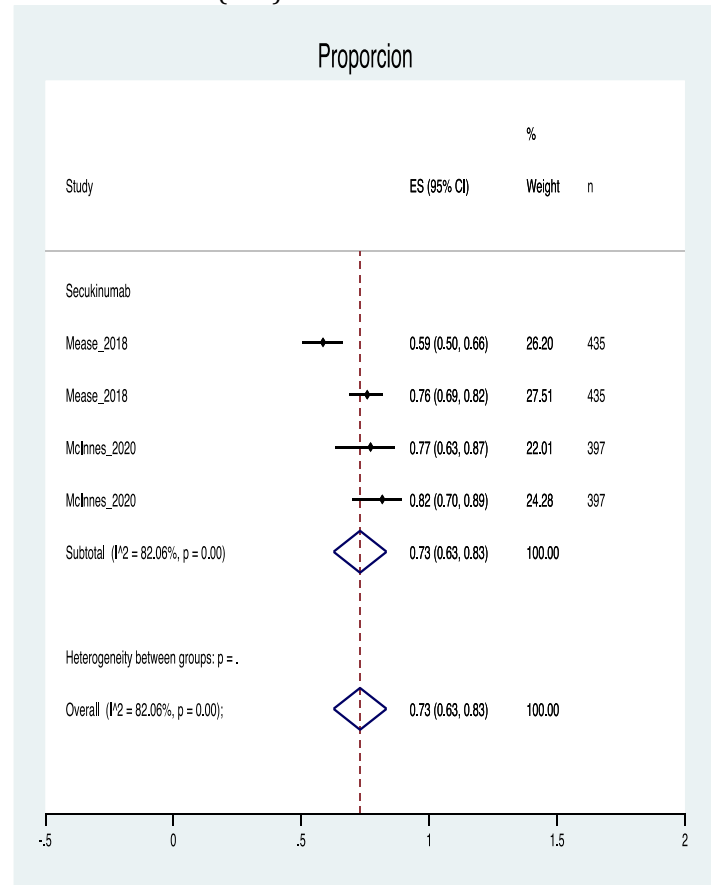


Figura 29: Meta-análisis prevalencia de respuesta a ACR70 en la semana 156 (LTE)

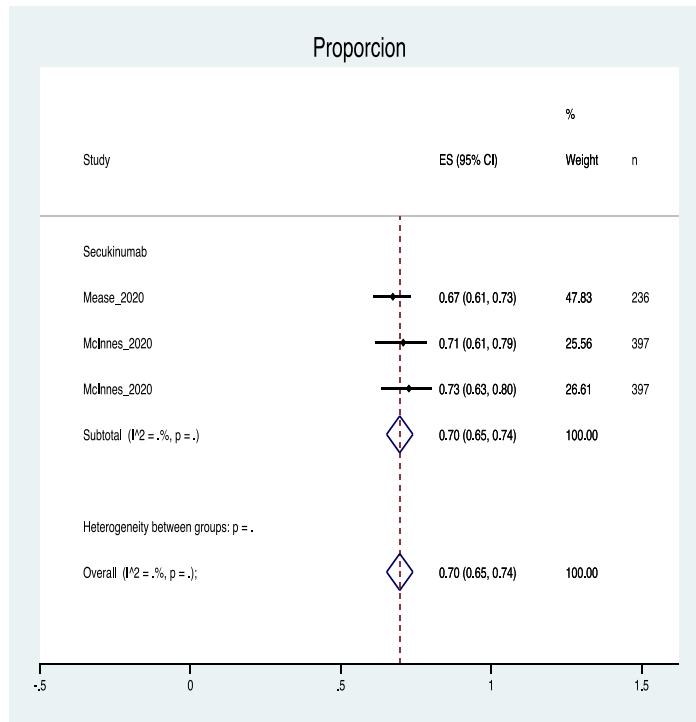


Figura 30: Meta-análisis prevalencia de respuesta a PASI75 en la semana 156 (LTE)

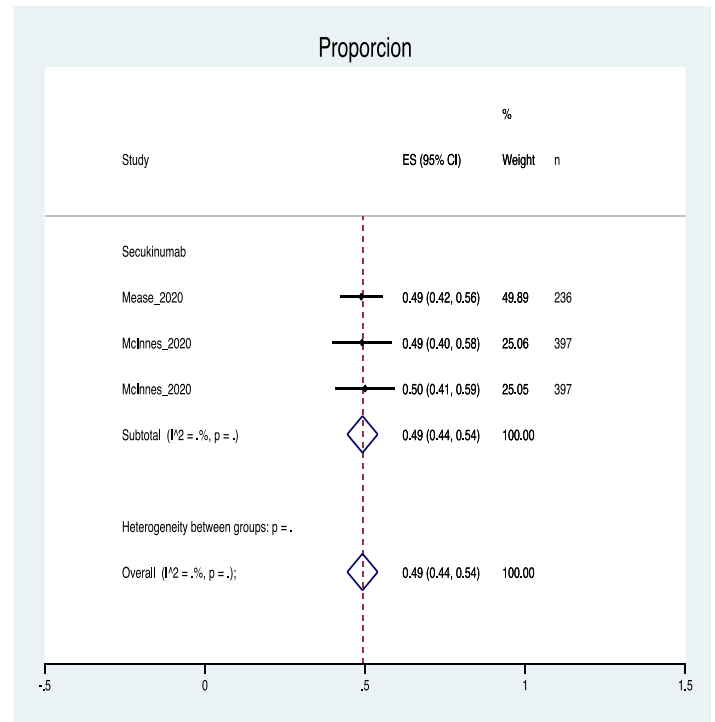


Figura 31: Meta-análisis prevalencia de respuesta a ACR20 en la semana 208 (LTE)

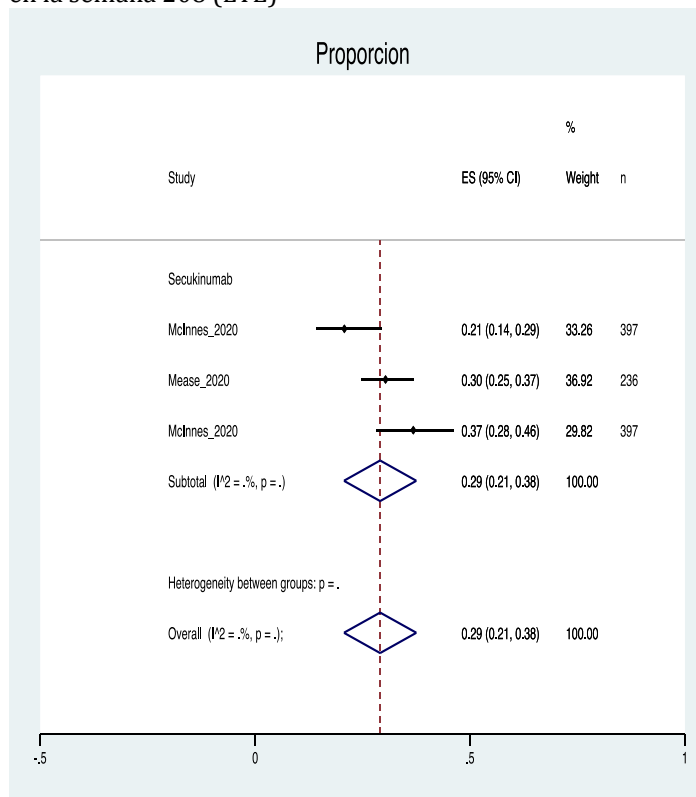


Figura 32: Meta-análisis prevalencia de respuesta a ACR50 en la semana 208 (LTE)

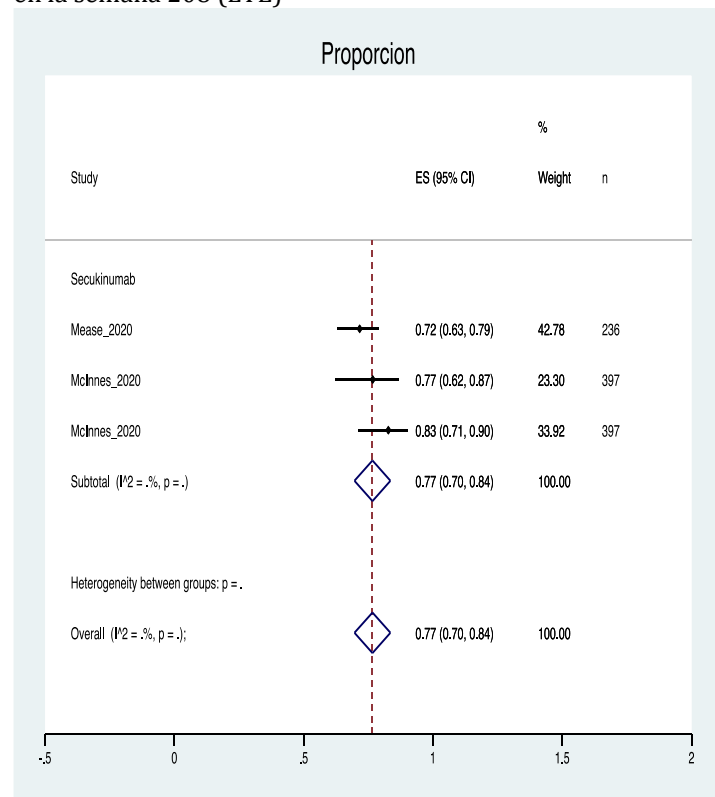


Figura 33: Meta-análisis prevalencia de respuesta a ACR70 en la semana 208 (LTE)

Figura 34: Meta-análisis prevalencia de respuesta a PASI75 en la semana 208 (LTE)

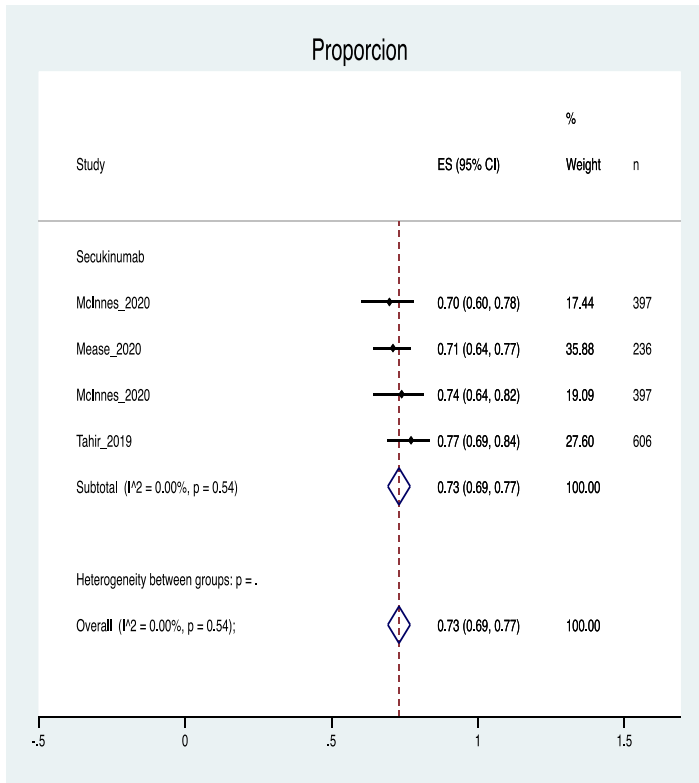


Figura 35: Meta-análisis prevalencia de respuesta a ACR20 en la semana 260 (LTE)

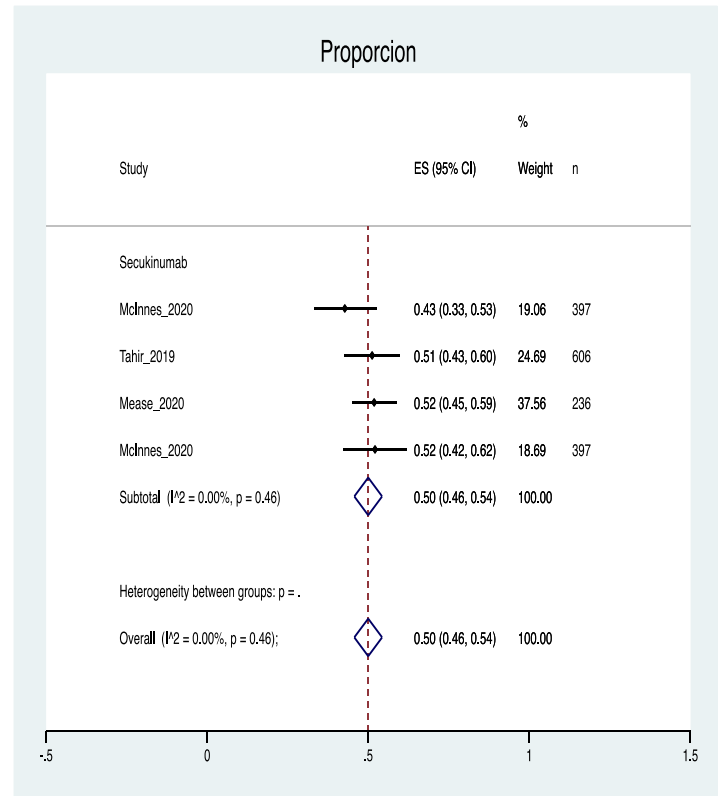


Figura 36: Meta-análisis prevalencia de respuesta a ACR50 en la semana 260 (LTE)

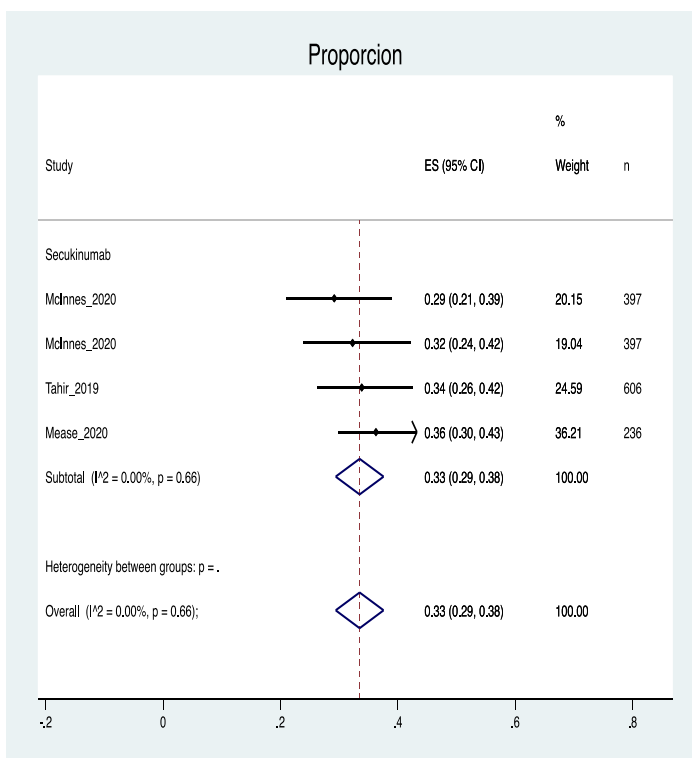


Figura 37: Meta-análisis prevalencia de respuesta a ACR70 en la semana 260 (LTE)

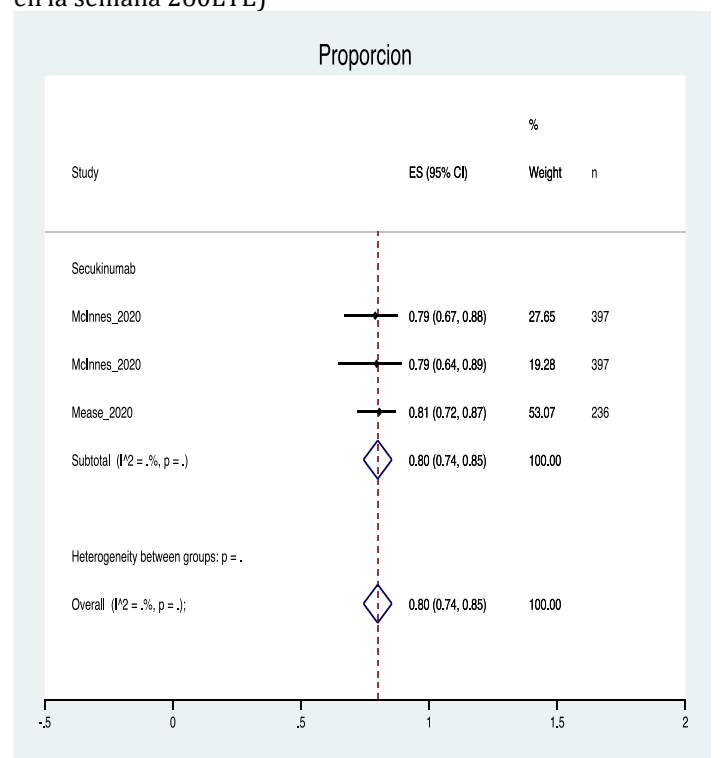


Figura 38: Meta-análisis prevalencia de respuesta a PASI75 en la semana 260 (LTE)