INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-383/V1/07082025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de sarilumab (Kevzara®) en el tratamiento de la polimialgia reumática (PMR) en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a los corticosteroides o que experimentan una recaída durante la reducción gradual de los corticosteroides

Fecha de publicación: 07 de agosto de 2025

Índice

Introducción 1
Sarilumab (Kevzara®) (15,16) 2
Farmacología (15) 2
Eficacia (15,16,17,18) 2
Seguridad (16) 6
Discusión 7
Conclusión 10
Grupo de expertos 11
Anexo 12
Referencias 14

Introducción

La polimialgia reumática (PMR) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente a personas mayores de 50 años, siendo más frecuente en mujeres y en individuos de origen europeo, especialmente del norte de Europa (1).

El proceso inflamatorio afecta a la cintura escapular, la cintura pélvica y el cuello. Habitualmente se presenta en pacientes mayores que se quejan de dolor bilateral en los hombros y las caderas, rigidez matutina prolongada y síntomas constitucionales. Estas características clínicas están casi siempre asociadas con un aumento de los reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR), sin positividad para el factor reumatoide ni para los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados; en las imágenes se pueden observar signos de sinovitis glenohumeral, bursitis subacromion-deltoidea, tenosinovitis del bíceps o bursitis trocantérica (2–4).

El diagnóstico de la PMR es clínico o se realiza utilizando diversos criterios de clasificación que comúnmente incluyen: edad mayor de 50 años, dolor bilateral en hombros y/o en la región pélvica, rigidez matutina, alteración de los reactantes de fase aguda y ausencia de otras enfermedades reumáticas (5).

La calidad de vida de los pacientes con PMR suele verse comprometida desde el inicio de la enfermedad, aunque mejora de forma significativa tras el comienzo del tratamiento (6). La respuesta terapéutica se evalúa mediante la mejoría

clínica de los síntomas y la reducción de los marcadores de inflamación. Es importante considerar que hasta un 50 % de los pacientes puede experimentar recaídas (7). Entre los factores asociados a un mayor riesgo de recaída se encuentran el requerir un tratamiento inicial con dosis elevadas de corticosteroides o su retirada rápida, el sexo femenino y niveles elevados de PCR e interleucina-6 (IL-6) (8). Por otro lado, el incremento del riesgo de enfermedad vascular periférica en estos pacientes plantea la posibilidad de complicaciones vasculares (9). No obstante, la supervivencia global de los pacientes con PMR es comparable a la de la población general (10).

La PMR es una entidad relevante en atención primaria por su impacto en la calidad de vida y por la necesidad de diagnóstico diferencial con otras enfermedades reumatológicas, infecciosas y autoinmunes. Además, existe una asociación importante con la arteritis de células gigantes (ACG), ya que entre un 6 % y un 64 % de los pacientes con PMR pueden desarrollar ACG, aunque la cifra promedio suele situarse en torno al 20 % (11).

La PMR presenta una incidencia anual en torno a los 18,6/100.000, una prevalencia general de 138,8/100.000 habitantes (12).

El tratamiento de elección son los corticosteroides sistémicos, siendo la prednisona el más utilizado. Se recomienda iniciar con dosis de 10 a 25 mg/día, con las que habitualmente se obtiene una mejoría clínica notable en un plazo de 24 a 72 horas. Esta dosis debe mantenerse durante aproximadamente cuatro semanas, para posteriormente iniciar una reducción progresiva a lo largo de un año. En algunos casos, tras la disminución o retirada del tratamiento, pueden reaparecer los síntomas, lo que obliga a reajustar la dosis hasta alcanzar nuevamente el nivel que permita controlar la sintomatología (4,13,14).

Sarilumab (Kevzara®) (15,16)

Salirumab está indicado para el tratamiento de la polimialgia reumática (PMR) en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a los corticosteroides o que experimentan una recaída durante la reducción gradual de los corticosteroides (objeto de este informe).

Además, en combinación con metrotexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente, o que son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs). Se puede administrar sarilumab en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no es adecuado.

La dosis recomendada para la polimialgia reumática es de 200 mg una vez cada 2 semanas administrada mediante una inyección subcutánea, en combinación con la pauta de reducción gradual de los corticosteroides sistémicos, después de lo cual se puede continuar con sarilumab como monoterapia.

La forma farmacéutica es solución inyectable.

Farmacología (15)

Sarilumab es un anticuerpo monoclonal humano (subtipo IgG1) que se une específicamente a los receptores IL-6 (IL-6Ra) tanto solubles como unidos a membrana e inhibe la transmisión de señales mediadas por IL-6 lo que implica a la glicoproteína 130 transductora de señales (gp130), de distribución ubicua y al transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT-3).

Eficacia (15,16,17,18)

La eficacia de sarilumab en el tratamiento de pacientes adultos con PMR activa y resistencia a la reducción de corticoides se evaluó en el estudio de fase 3 SAPHYR. Se trata de un estudio multinacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas de duración. Los pacientes con PMR activa fueron aleatorizados en

una proporción 1:1 para recibir sarilumab 200 mg cada dos semanas con una reducción gradual predefinida de prednisona de 14 semanas (n = 60) o placebo cada dos semanas con una reducción gradual predefinida de prednisona de 52 semanas (n =58). Por diseño, las reducciones graduales de prednisona en los grupos de tratamiento fueron diferentes.

La dosis de sarilumab de 200 mg podría reducirse a 150 mg cada dos semanas (q2w) de forma enmascarada para el manejo de anomalías analíticas predefinidas, como neutropenia, trombocitopenia y elevación de enzimas hepáticas, según lo recomendado en la ficha técnica para la indicación de AR.

Es importante señalar que el estudio SAPHYR fue terminado prematuramente debido a la incapacidad para reclutar el número previsto de participantes, en parte debido al impacto de la pandemia de COVID-19. Esto resultó en un tamaño muestral menor de lo originalmente planeado.

Respecto a los criterios de inclusión, los participantes debían cumplir con los criterios de clasificación de la ACR/EULAR para la PMR, que incluyen:

- Edad ≥ 50 años en el momento del diagnóstico.
- Dolor bilateral en los hombros
- Reactantes de fase aguda elevados (CRP > 10 mg/L y/o ESR > 30 mm/h).
- Además de lo anterior, debían cumplir uno de los siguientes:
  - Una puntuación ≥ 4 en el momento del diagnóstico (sin ultrasonido), basada en: rigidez matutina > 45 minutos (2 puntos), dolor de cadera o limitación del rango de movimiento (1 punto), seronegativo para factor reumatoide (FR) y péptido anticitrulinado cíclico (anti-CCP) (2 puntos), y ausencia de afectación de otras articulaciones (1 punto).
  - Una puntuación ≥ 5 en el momento del diagnóstico (con ultrasonido), basada en los criterios anteriores (rigidez matutina, dolor de cadera, seronegativiad, ausencia de otra afectación articular) más hallazgos de ultrasonido específicos en hombros y caderas (bursitis subdeltoidea, tenosinovitis bicipital, sinovitis glenohumeral, sinovitis de cadera o bursitis trocantérica).
- Debían haber tenido un ESR ≥ 30 mm/h o CRP ≥ 10 mg/L asociado con la actividad de la PMR dentro de las 12 semanas previas al cribado.
- Debían tener un historial de haber sido tratados durante al menos 8 semanas con prednisona ≥ 10 mg/día (o equivalente).
- Debían haber tenido al menos 1 episodio de brote de PMR inequívoco mientras intentaban reducir la prednisona a una dosis ≥ 7,5 mg/día (o equivalente) dentro de las 12 semanas previas al cribado:
  - Un brote de PMR inequívoco se definió como dolor en la cintura escapular y/o pélvica asociada con rigidez inflamatoria.
- En general, los participantes eran incapaces de reducir los CS con éxito sin experimentar un brote.

Los principales criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Diagnóstico de arteritis de células gigantes (GCA).
- Presencia simultánea de artritis reumatoide (AR) u otras artritis inflamatorias o enfermedades del tejido conectivo, incluyendo, pero no limitándose a: lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, vasculitis, miositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, espondilitis anquilosante.

- Uso previo (dentro de los períodos definidos a continuación) o simultáneo de terapias inmunosupresoras, incluyendo, pero no limitado a:
  - Inhibidores de JAK (por ejemplo, tofacitinib) dentro de las 4 semanas previas al inicio.
  - Agentes de depleción celular (por ejemplo, anti-CD20) sin evidencia de recuperación de células B al nivel basal.
  - Anakinra dentro de 1 semana del inicio.
  - Abatacept dentro de 8 semanas del inicio.
  - Inhibidores del TNF-α.
  - Agentes alquilantes, incluyendo ciclofosfamida, dentro de los 6 meses previos al inicio.
  - Ciclosporina A (CsA), azatioprina (AZA), micofenolato mofetilo (MMF) o leflunomida dentro de las 4 semanas previas al inicio.
- Fracaso terapéutico, incluyendo respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación al tratamiento biológico con antagonistas de IL-6 (excepto si el tratamiento fue suspendido por razones no relacionadas con fracaso terapéutico, al menos 3 meses antes del inicio).
- Dosis inestable de metotrexato (MTX) y/o dosis de MTX >15 mg/semana en los 3 meses previos al inicio.

La variable principal fue la proporción de pacientes con remisión sostenida en la semana 52. La remisión sostenida se definió como el logro de la remisión de la enfermedad no más tarde de la semana 12, la ausencia de exacerbación de la enfermedad desde la semana 12 hasta la semana 52, la reducción sostenida de la PCR (a <10 mg/l) desde la semana 12 hasta la semana 52 y la adherencia con éxito a la reducción de prednisona desde la semana 12 hasta la semana 52.

Los pacientes que recibían tratamiento de rescate con prednisona (o equivalente) debido a un brote eran considerados no respondedores en el análisis del criterio de valoración principal de remisión sostenida a la Semana 52.

La variable secundaria clave fue la dosis acumulada total de corticosteroides (incluida la prednisona) a lo largo de 52 semanas. Esta variable secundaria se incluyó en la estrategia de pruebas jerárquicas para controlar la multiplicidad, lo que significa que era la única variable secundaria cuya significación estadística se evaluó formalmente después de la variable principal.

Otras variables secundarias incluyeron:

- Los componentes individuales de la variable principal compuesta de remisión sostenida a la Semana 52 (logro de la remisión, ausencia de brotes, reducción sostenida de CRP, cumplimiento de la reducción gradual de corticosteroides).
- El tiempo hasta el primer brote de PMR.
- El Índice de Toxicidad por Glucocorticosteroides (GTI), evaluado mediante la puntuación de mejora agregada (AIS) y la puntuación de empeoramiento acumulado (CWS).
- La evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del médico (MD-VAS)
- Diversos resultados notificados por los pacientes (PROs), incluyendo fatiga (FACIT-Fatigue), estado de salud (EQ-5D-3L, SF-36), función física (HAQ-DI) y dolor/actividad de la enfermedad (VAS en HAQ-DI)

En cuanto a las características demográficas de los participantes del estudio, la edad media fue de 68,9 años (DE: 8,1), con la mitad de los pacientes en el rango de ≥65 y <75 años (50,8 %). Predominaron las mujeres (69,5 %) y la mayoría de los participantes eran de raza blanca (83,1 %). El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 28,84 (DE: 5,14). La duración

media de la PMR desde el diagnóstico fue de 631,3 días (DE: 752,0). La dosis media de prednisona o equivalente al inicio del estudio fue de 11,83 mg/día (DE: 3,63). El número medio de brotes por paciente fue de 2,8 (DE: 2,9). Al inicio, la concentración media de PCR fue de 10,38 mg/L (DE: 3,92), y la VSG media fue de 29,08 mm/hora (DE: 21,23).

En el estudio, un total de 118 pacientes fueron aleatorizados: 60 al grupo de tratamiento con sarilumab y 58 al grupo placebo. En el grupo sarilumab, una persona no llegó a recibir el tratamiento asignado y, a lo largo del estudio, 32 pacientes interrumpieron su participación: 17 durante el periodo de tratamiento (principalmente por eventos adversos (EA): 7 casos, uno de ellos relacionado con la COVID-19, falta de eficacia o retirada voluntaria) y 15 durante el seguimiento. En el grupo placebo, se registraron 37 abandonos en total: 22 durante el tratamiento y 15 durante el seguimiento, también debidos principalmente a EA, falta de eficacia o motivos no relacionados con la COVID-19. A pesar de estas pérdidas, todos los pacientes aleatorizados fueron incluidos en los análisis de eficacia.

El estudio alcanzó su variable principal, ya que la proporción de participantes que lograron remisión sostenida en la semana 52 fue mayor en el grupo tratado con sarilumab 200 mg cada 2 semanas con reducción progresiva en 14 semanas, en comparación con el grupo placebo con reducción progresiva en 52 semanas. En concreto, 17 participantes (28,3 %) del grupo sarilumab y 6 participantes (10,3 %) del grupo placebo alcanzaron remisión sostenida en la semana 52, con una diferencia de proporciones del 18,0 % (IC 95 %: 4,15 a 31,82). Esta diferencia fue estadísticamente significativa, con un valor de p de 0,0193. Este objetivo se logró a pesar de que los pacientes tratados con sarilumab siguieron una pauta de reducción de corticosteroides más acelerada que los del grupo placebo y necesitaron una menor cantidad de corticoesteroides. En la tabla 1 del anexo se muestran los resultados detallados de la variable principal, en todos sus componentes de remisión.

Respecto a la variable secundaria clave, los resultados para la dosis acumulada total de corticosteroides a lo largo del período de tratamiento de 52 semanas fueron los siguientes:

- En el grupo de sarilumab 200 mg cada dos semanas (q2w) con una reducción gradual de corticosteroides de 14 semanas, la dosis mediana total acumulada de prednisona fue de 777 mg.
- En el grupo de placebo con una reducción gradual de corticosteroides de 52 semanas, la dosis mediana total acumulada de prednisona fue de 2044 mg.

La diferencia en la dosis acumulada de corticosteroides entre los dos grupos fue estadísticamente significativa (p <0,001)

Los resultados mostraron que el grupo tratado con sarilumab tuvo una dosis acumulada de corticosteroides significativamente menor en comparación con el grupo de placebo.

Después de la visita inicial, el número (%) de participantes sin signos ni síntomas de PMR (excluyendo a aquellos que habían recibido tratamiento de rescate) fue mayor en cada visita en el grupo tratado con sarilumab 200 mg cada 2 semanas con reducción progresiva en 14 semanas, en comparación con el grupo placebo con reducción en 52 semanas. Al final del tratamiento (semana 52), 27 participantes (84,4 %) del grupo sarilumab y 8 participantes (47,1 %) del grupo placebo no presentaban signos ni síntomas de PMR, excluyendo a los que habían recibido tratamiento de rescate. Véase la figura 1 del anexo.

La figura 2 del anexo muestra los cambios desde el valor basal en los parámetros de calidad de vida en la semana 52.

Los análisis de sensibilidad realizados confirmaron las observaciones del análisis principal. En primer lugar, se llevó a cabo un análisis excluyendo los reactantes de fase aguda (PCR y VSG). En este caso, la proporción de participantes que alcanzaron remisión sostenida en la semana 52 fue significativamente mayor en el grupo tratado con sarilumab 200 mg cada 2 semanas con reducción progresiva en 14 semanas, en comparación con el grupo placebo con reducción en 52 semanas (19 participantes [31,7 %] frente a 8 participantes [13,8 %], respectivamente; p = 0,0280), con una diferencia de proporciones del 17,9 % (IC 95 %: 3,13 a 32,61).

Además, se realizó otro análisis de sensibilidad excluyendo a los pacientes con diagnóstico erróneo de PMR. Durante el estudio, a cinco participantes se les revisó el diagnóstico inicial de polimialgia reumática, que fue corregido: cuatro fueron diagnosticados con AR y uno con enfermedad de Erdheim-Chester. De estos cinco participantes, dos pertenecían al grupo de sarilumab y tres al grupo placebo, y todos fueron clasificados como no respondedores en el análisis principal. Al excluirlos del análisis, la proporción de participantes que lograron remisión sostenida en la semana 52 fue nuevamente significativamente mayor en el grupo sarilumab (17 participantes [29,3 %]) frente al grupo placebo (6 participantes [10,9 %]), con una diferencia de proporciones del 18,4 % (IC 95 %: 4,08 a 32,72) y un valor de p de 0,0193.

Otros análisis de sensibilidad basados en otros criterios relacionados con datos perdidos confirmaron lo observado en el análisis principal.

En cuanto a los resultados de las variables secundarias, la multiplicidad se controló mediante un procedimiento jerárquico de análisis. La única variable secundaria incluida en dicha jerarquía fue la dosis acumulada total de corticoesteroides. Los valores de p correspondientes al resto de las variables secundarias y exploratorios se consideraron nominales.

Seguridad (16)

El conjunto de datos de seguridad de sarilumab en pacientes con PMR consta de 117 pacientes, de los cuales 59 recibieron sarilumab y 58 placebo.

En el estudio clínico, se observó una alta incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) en ambos grupos, aunque algo mayor en el grupo tratado con sarilumab. En concreto, el 94,9 % de los pacientes en el grupo de sarilumab (56 de 59) presentó al menos un TEAE, frente al 84,5 % en el grupo placebo (49 de 58).

En cuanto a los eventos adversos graves (SAE), fueron menos frecuentes en el grupo sarilumab: 13,6 % (8 pacientes), frente al 20,7 % (12 pacientes) en el grupo placebo.

No se registraron muertes asociadas a eventos adversos en ninguno de los grupos.

Por último, el porcentaje de pacientes que interrumpieron permanentemente el tratamiento debido a eventos adversos fue algo mayor en el grupo sarilumab (11,9 %, es decir, 7 pacientes) en comparación con el grupo placebo (6,9 %, 4 pacientes).

En conjunto, aunque la frecuencia de eventos adversos fue elevada en ambos brazos, la proporción de eventos graves fue menor con sarilumab, y no se observaron fallecimientos relacionados con el tratamiento.

En el grupo tratado con sarilumab, los TEAEs más frecuentemente notificados (≥20 %) se presentaron en múltiples sistemas y órganos afectados (SOC), incluyendo: trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo, infecciones e infestaciones, trastornos gastrointestinales, trastornos de la piel y tejido subcutáneo, lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimentales, trastornos del sistema sanguíneo y linfático, trastornos generales y EA en el sitio de administración

Por término preferido (PT), los TEAEs más frecuentes (≥10 %) en este grupo fueron neutropenia (15,3 %), artralgia (15,3 %), diarrea (11,9 %), insomnio, hipertensión y osteoartritis (cada uno 10,2 %).

Por otro lado, en el grupo placebo, los TEAEs más frecuentes (≥20 %) se concentraron principalmente en los SOCs: infecciones e infestaciones, trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo, trastornos de la piel y tejido subcutáneo, trastornos del sistema nervioso, trastornos psiquiátricos, lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimentales.

Por término preferido (PT), los TEAEs más frecuentes (≥10 %) en este grupo fueron insomnio (15,5 %), nasofaringitis, depresión y caídas (cada uno 10,3 %).

La neutropenia se observó exclusivamente en el grupo sarilumab (15,3 %) y no en el grupo placebo (0 %).

Las infecciones e infestaciones fueron más frecuentes en el grupo placebo (50,0 %) que en el grupo sarilumab (37,3 %).

En resumen, aunque ambos grupos presentaron eventos adversos en sistemas similares, el grupo sarilumab mostró una mayor incidencia de neutropenia, mientras que el grupo placebo experimentó más infecciones.

La incidencia de eventos adversos graves (SAEs) fue mayor en el grupo placebo (20,7 %) en comparación con el grupo sarilumab (13,6 %).

Los SAEs más frecuentemente reportados ocurrieron en el sistema y órgano afectados (SOC) de infecciones e infestaciones: en el grupo sarilumab, 3 participantes (5,1 %) tuvieron SAEs, todos casos de infecciones bacterianas. En el grupo placebo, 3 participantes (5,2 %) tuvieron SAEs, todos casos de infección por COVID-19. En el resto de los SOCs, ningún grupo tuvo más de un SAE reportado, excepto: trastornos del sistema sanguíneo y linfático: neutropenia en 2 participantes (3,4 %) del grupo sarilumab; trastornos vasculares: arteritis de células gigantes, un caso en cada grupo; y trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: polimialgia reumática, un caso en cada grupo.

No se registraron SAEs por infecciones relacionadas con o precedidas por neutropenia.

Discusión

La PMR es una enfermedad inflamatoria sistémica que afecta predominantemente a personas mayores de 50 años y se caracteriza por dolor y rigidez en la cintura escapular y pélvica, acompañados de marcadores elevados de inflamación. El tratamiento estándar durante décadas ha sido el uso de corticosteroides, que, aunque eficaces en el control sintomático inicial, conllevan riesgos significativos asociados a su uso prolongado, incluyendo osteoporosis, diabetes, hipertensión y aumento del riesgo cardiovascular (4). En este contexto, la búsqueda de alternativas terapéuticas capaces de reducir o eliminar la dependencia de corticosteroides representa una necesidad clínica no cubierta (19.

Sarilumab ha sido autorizado para el tratamiento de la PMR en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a los corticosteroides o que experimentan una recaída durante la reducción gradual de los corticosteroides. Se trata de un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de interleucina-6 (IL-6R), ha sido evaluado recientemente en pacientes con PMR en el ensayo clínico SAPHYR, cuyo objetivo fue valorar su eficacia como terapia ahorradora de corticosteroides en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento estándar. Los resultados del estudio mostraron una proporción significativamente mayor de pacientes en remisión sostenida libre de corticosteroides en el grupo tratado con sarilumab en comparación con placebo.

Se trata de un estudio de fase 3, multinacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con una duración de 52 semanas. En él participaron 118 adultos de 50 años o más con diagnóstico de PMR. Los pacientes fueron asignados a recibir sarilumab o placebo en combinación con una pauta de reducción progresiva de corticosteroides.

El 28,3 % de los pacientes tratados con sarilumab alcanzaron una remisión sostenida (variable principal), definida como como la consecución de la remisión clínica de la enfermedad antes de la semana 12, junto con la ausencia de exacerbaciones entre las semanas 12 y 52, una reducción mantenida de los niveles de PCR por debajo de 10 mg/L durante ese mismo periodo, y el cumplimiento exitoso de la pauta de reducción de prednisona desde la semana 12 hasta la semana 52. En el grupo placebo, este porcentaje fue del 10,3 %. La diferencia observada en la proporción de pacientes en remisión sostenida es del 18 % (IC 95 %: 4,15 a 31,82) a favor de sarilumab frente al placebo. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, con un valor de p= 0,0193.

Además, el uso acumulado de corticosteroides fue significativamente menor en el grupo tratado con sarilumab (media de 777 mg) en comparación con el grupo placebo (media de 2.044 mg). La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Esta fue la única variable secundaria cuya comparación fue ajustada por

multiplicidad; los resultados del resto de variables secundarias deben interpretarse como análisis nominales, sin control del error tipo I.

Los participantes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir sarilumab 200 mg o placebo durante 52 semanas. La aleatorización no se estratificó. En caso de aparición de anomalías analíticas predefinidas, la dosis de sarilumab podía reducirse de forma ciega a 150 mg cada dos semanas. Todos los pacientes recibieron tratamiento concomitante con prednisona, siguiendo un esquema de reducción distinto según el grupo asignado. El protocolo de reducción de corticosteroides utilizado fue coherente con las recomendaciones de EULAR/ACR de 2015 para el manejo de la PMR (4).

La población del estudio presenta un perfil demográfico coherente con el de la población general afectada por polimialgia reumática, en términos de edad, sexo y patrón clínico habitual.

Las características demográficas y basales de los participantes fueron, en general, similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, el grupo placebo presentó una proporción ligeramente mayor de participantes de entre 75 y <85 años, y una proporción algo menor en el grupo de 65 a <75 años, en comparación con el grupo tratado con sarilumab 200 mg. Además, en el grupo placebo se observó una proporción ligeramente superior de participantes con un peso ≥ 100 kg.

Las recomendaciones conjuntas de la EULAR/ACR publicadas en 2015 constituyen la principal referencia internacional para el diagnóstico y tratamiento de la PMR). En cuanto al diagnóstico, se establece que debe basarse en criterios clínicos (dolor bilateral en cinturas escapular y pélvica, rigidez matutina >45 minutos) y de laboratorio (elevación de VSG y/o PCR) en pacientes mayores de 50 años. Estos criterios de diagnóstico coinciden con los criterios de inclusión del estudio SAPHYR (4, 16).

En relación con el tratamiento de primera línea, las guías EULAR/ACR (2015) y BSR/BHPR (2022) coinciden en que el tratamiento de primera línea de la polimialgia reumática debe basarse en corticosteroides orales con un objetivo de respuesta rápida y reducción gradual para minimizar la exposición a corticosteroides. En cuanto a la dosis inicial, EULAR/ACR recomienda prednisona en un rango de 12,5 a 25 mg diarios, ajustando según la gravedad clínica, mientras que BSR/BHPR establecen una dosis estándar inicial de 15 mg diarios, seguida de una reducción a 12,5 mg a las tres semanas y a 10 mg entre las cuatro y seis semanas (4,20).

Respecto a la reducción de corticosteroides, EULAR/ACR propone una disminución individualizada con la meta de alcanzar 10 mg diarios en un plazo de cuatro a ocho semanas y suspender el tratamiento entre 12 y 18 meses en ausencia de recaídas. Por su parte, BSR/BHPR plantean una reducción más progresiva, disminuyendo la dosis en 1 mg cada cuatro a ocho semanas, con una duración habitual del tratamiento que puede extenderse de uno a dos años. En cuanto a tratamientos alternativos, BSR/BHPR contemplan el uso de metilprednisolona intramuscular a dosis de 120 mg cada tres o cuatro semanas en pacientes con enfermedad leve o cuando la administración oral no es viable, opción que no es recogida de forma sistemática en las recomendaciones EULAR/ACR.

Ambas guías coinciden en la recomendación de añadir metotrexato como tratamiento inmunomodulador adyuvante en pacientes con recaídas frecuentes o dependencia a corticosteroides, aunque las guías EULAR/ACR ofrecen indicaciones más específicas sobre su uso. En cuanto a la prevención de efectos adversos relacionados con el tratamiento, ambas recomiendan la suplementación con calcio y vitamina D, y la utilización de bifosfonatos en pacientes con riesgo elevado de osteoporosis.

Respecto al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), EULAR/ACR no recomiendan su uso sistemático, mientras que BSR/BHPR sugieren un uso limitado, especialmente durante el proceso de reducción de corticosteroides. Finalmente, ambas guías destacan la importancia del seguimiento clínico y la reevaluación diagnóstica, haciendo hincapié en la necesidad de revisar el diagnóstico si el tratamiento se prolonga más allá de uno o dos años o si la respuesta clínica es insatisfactoria.

De acuerdo con las recomendaciones establecidas en estas guías clínicas, el diseño del estudio SAPHYR en lo relativo al uso concomitante de corticosteroides y a su reducción progresiva se considera adecuado y alineado con la práctica clínica habitual. No obstante, cabe destacar que los regímenes de reducción de dosis no fueron homogéneos entre los grupos de tratamiento. En el grupo asignado a sarilumab, la reducción de prednisona se inició en la semana 2 y siguió un esquema acelerado con una duración total de 6 semanas, completándose 8 semanas más tarde (total 14 semanas). En contraste, en el grupo placebo se aplicó un esquema de reducción más progresivo y sostenido a lo largo de las 52 semanas del estudio, en consonancia con las pautas estándar recomendadas por las guías EULAR/ACR para el manejo de la polimialgia reumática. La estrategia más exigente aplicada al grupo de sarilumab tuvo como objetivo principal evaluar su potencial efecto ahorrador de corticosteroides. Por su parte, el mantenimiento de una reducción más lenta en el grupo placebo fue considerado metodológicamente apropiado para evitar un número elevado de recaídas atribuibles a un descenso excesivamente rápido, lo que podría haber dificultado la interpretación clínica de los resultados.

Respecto al perfil de seguridad, en el estudio SAPHYR, a incidencia global de acontecimientos TEAE fue ligeramente superior en el grupo tratado con sarilumab 200 mg, en comparación con el grupo placebo. No se notificaron muertes en ninguno de los grupos.

La incidencia de SAE fue mayor en el grupo placebo (20,7 %) frente al grupo sarilumab. Se notificaron dos casos graves de neutropenia (3,4 %) en el grupo sarilumab, y ninguno en el grupo placebo. Ambos casos correspondieron a neutropenia de grado 4 (<0,5 × 10^9/L), sin infecciones asociadas, y se resolvieron tras la interrupción definitiva del tratamiento.

En cuanto a los acontecimientos adversos de especial interés, la tasa de infecciones fue mayor en el grupo placebo (50,0 %) en comparación con el grupo sarilumab (37,3 %). La proporción de participantes que experimentaron algún acontecimiento adverso de especial interés fue baja.

El número de interrupciones del tratamiento fue mayor en el grupo sarilumab, siendo la neutropenia el TEAE más frecuente asociado a la suspensión. Cuatro participantes presentaron infecciones oportunistas (dos en cada grupo). Tres participantes del grupo sarilumab interrumpieron permanentemente el tratamiento debido a neutropenia no asociada a infección.

No se notificaron reacciones de hipersensibilidad graves, perforaciones gastrointestinales ni casos de neoplasias. Aunque la base de datos de seguridad del estudio es limitada, los resultados observados son coherentes con los descritos previamente en la población con AR.

En resumen, respecto al perfil de seguridad, no se identificaron nuevas señales ni preocupaciones en la población incluida en el ensayo clínico SAPHYR.

En el escenario con pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a los corticosteroides o que experimentan una recaída durante la reducción gradual de los corticosteroides, sarilumab es el único medicamento autorizado con esta indicación específica. No se han localizado comparaciones directas o indirectas con otros medicamentos.

Sin embargo, existe un conjunto de medicamentos en investigación para tratar la PMR, entre ellos se encuentran: el metotrexato, leflunomida, tocilizumab, infliximab, secukinumab, rituximab, baricitinib, tofacitinib (21).

El metrotexato es otro medicamento que se ha estudiado en el tratamiento de la PMR, en concreto para reducir la exposición a corticosteroides y/o el riesgo de brotes. Sin embargo, la evidencia no es consistente. Algunos ensayos clínicos aleatorizados sugieren que el metrotexato podría beneficiar la tasa de recaídas, la interrupción de los corticosteroides y la dosis acumulada de corticosteroides. Sin embargo, otros estudios indican que el metrotexato no tiene ningún efecto en estos mismos resultados (21).

A pesar de que se ha identificado una mayor calidad de evidencia en los estudios que reportan la eficacia del metrotexato, los expertos no apoyan una recomendación fuerte para su uso. Esto se debe al número limitado de pacientes investigados en los estudios controlados y aleatorizados (n=194), la falta de resultados unívocos y la ausencia de demostración de una reducción en los eventos adversos relacionados con los corticosteroides (21).

Conclusión

Sarilumab ha sido autorizado para el tratamiento de la polimialgia reumática (PMR) en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a los corticosteroides o que experimentan una recaída durante la reducción gradual de los corticosteroides.

En el estudio pivotal SAPHYR, sarilumab 200 mg cada dos semanas demostró una eficacia superior al placebo en la consecución de la remisión sostenida a las 52 semanas. Un 28,3 % de los pacientes tratados con sarilumab alcanzaron esta remisión, frente al 10,3 % en el grupo placebo, lo que supone una diferencia absoluta del 18 %, estadísticamente significativa. Además, el uso acumulado de corticosteroides fue significativamente menor en el grupo tratado con sarilumab (media de 777 mg) frente al grupo placebo (media de 2.044 mg). El beneficio clínico del tratamiento se observó en términos de control mantenido de la enfermedad y reducción de la exposición a corticosteroides.

Aunque la base de datos de seguridad en PMR es limitada, los datos disponibles son, en general, coherentes con el perfil de seguridad previamente observado en la población con AR. En el conjunto del programa de desarrollo clínico no se identificaron nuevos riesgos ni señales de seguridad relevantes.

Sarilumab constituye la única alternativa terapéutica autorizada para el tratamiento de adultos con polimialgia reumática que presentan una respuesta inadecuada a los corticosteroides o que experimentan recaídas durante su reducción progresiva.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Fundación Española de Reumatología (FER), , la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFyC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de reumatología (SER), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (GCOF), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Liga Reumatológica Española (LIRE) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

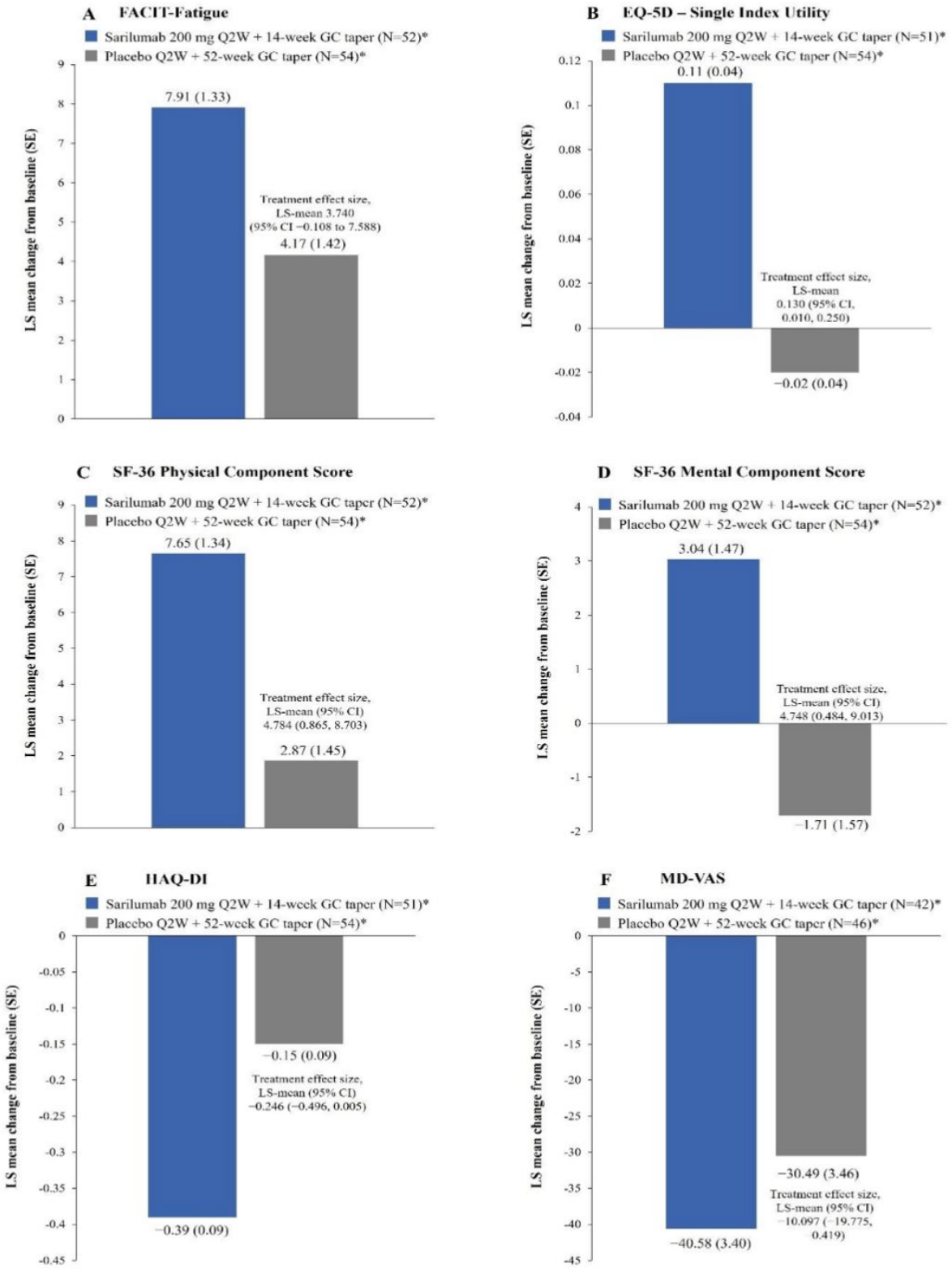
Anexo

Tabla 1. Respuesta clínica en adultos con PMR activa (estudio SAPHYR)

			Placebo (N = 58)	Sarilumab (N = 60)	Valor de p *vs* placebo
Remisión mantenida en la semana 52					
	Número de pacientes con remisión sostenida	n (%)	6 (10,3)	17 (28,3)	
	Diferencia proporcional (IC del 95 %) frente al placebo			18,0 (4,15, 31,82)	0,0193
Componentes de la remisión sostenida en la semana 52					
	Ausencia de signos y síntomas y PCR <10 mg/l (remisión de la enfermedad*) a más tardar en la semana 12	n (%)	22 (37,9)	28 (46,7)	NC †
	Ausencia de exacerbación de la enfermedad‡ desde la semana 12 hasta la semana 52	n (%)	19 (32,8)	33 (55,0)	NC
	Reducción sostenida de la PCR (<10 mg/l) desde la semana 12 hasta la semana 52	n (%)	26 (44,8)	40 (66,7)	NC
	Adherencia con éxito de la reducción gradual de prednisona desde la semana 12 hasta la semana 52	n (%)	14 (24,1)	30 (50,0)	NC

*La remisión de la enfermedad se define como la resolución de los signos y síntomas de PMR y la normalización de la PCR (<10 mg/l).
†NC: No calculado
‡La exacerbación se define como la recurrencia de los signos y síntomas atribuibles a la PMR activa que requiere un aumento de la dosis de corticosteroides, o la elevación de la VSG atribuible a la PMR activa más un aumento de la dosis de corticosteroides.

Figura 1. Cambio desde el valor basal en los parámetros de calidad de vida en la semana 52**.**



Referencias

1. Lundberg IE, Sharma A, Turesson C, Mohammad AJ. An update on polymyalgia rheumatica. Journal of Internal Medicine. 2022;292(5):717-32.
2. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. The Lancet. 19 de julio de 2008;372(9634):234-45.
3. Twohig H, Owen C, Muller S, Mallen CD, Mitchell C, Hider S, et al. Outcomes Measured in Polymyalgia Rheumatica and Measurement Properties of Instruments Considered for the OMERACT Core Outcome Set: A Systematic Review. The Journal of Rheumatology. 1 de junio de 2021;48(6):883-93.
4. Dejaco C, Singh YP, Perel P, Hutchings A, Camellino D, Mackie S, et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Annals of the Rheumatic Diseases. octubre de 2015;74(10):1799-807.
5. CHUANG TY, HUNDER GG, ILSTRUP DM, KURLAND LT. Polymyalgia Rheumatica. Ann Intern Med. noviembre de 1982;97(5):672-80.
6. Clinical outcomes, quality of life, and diagnostic uncertainty in the first year of polymyalgia rheumatica. [citado 6 de junio de 2025]; Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.22777
7. Acute-phase reactants and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica: A prospective followup study. [citado 6 de junio de 2025]; Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.20901
8. Kermani TA, Warrington KJ. Polymyalgia rheumatica. The Lancet. 5 de enero de 2013;381(9860):63-72.
9. Warrington KJ, Jarpa EP, Crowson CS, Cooper LT, Hunder GG, Matteson EL, et al. Increased risk of peripheral arterial disease in polymyalgia rheumatica: a population-based cohort study. Arthritis Research & Therapy. 31 de marzo de 2009;11(2):R50.
10. Gran JT, Myklebust G, Wilsgaard T, Jacobsen BK. Survival in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a study of 398 cases and matched population controls. Rheumatology. 1 de noviembre de 2001;40(11):1238-42.
11. Jiménez MAntón. Tratado de geriatría para residentes. Madrid: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología; 2007.
12. Colombo MG, Wetzel AJ, Haumann H, Dally S, Kirtschig G, Joos S. Polymyalgia Rheumatica. Dtsch Arztebl Int. 2022 Jun 17;119(24):411-417.
13. Meskimen S, Cook TD, Robert L. Blake J. Management of Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica. afp. 1 de abril de 2000;61(7):2061-8.
14. Hodgkins P, Hull R. Diagnosing and managing polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. Patients starting steroids should be given advice on risk of osteoporosis. BMJ. 30 de agosto de 1997;315(7107):550.
15. Ficha técnica de saliruab (Kevzara®) [Internet]. [citado 6 de junio de 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/kevzara-epar-product-information_es.pdf
16. EMA Assessment Report - Kevzara. EMEA/H/C/004254/II/0044 [Internet]. [citado 6 de junio de 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kevzara-h-c-004254-ii-0044-epar-assessment-report-variation_en.pdf
17. Spiera RF, Unizony S, Warrington KJ, Sloane J, Giannelou A, Nivens MC, et al. Sarilumab for Relapse of Polymyalgia Rheumatica during Glucocorticoid Taper. New England Journal of Medicine. 4 de octubre de 2023;389(14):1263-72.
18. Sanofi. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sarilumab in Patients With Polymyalgia Rheumatica [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 may [citado 6 de junio de 2025]. Report No.: NCT03600818. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03600818
19. Floris A, Piga M, Chessa E, Congia M, Erre GL, Angioni MM, et al. Long-term glucocorticoid treatment and high relapse rate remain unresolved issues in the real-life management of polymyalgia rheumatica: a systematic literature review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2022;41(1):19-31.
20. Toyoda T, Armitstead Z, Bhide S, Engamba S, Henderson E, Jones C, et al. Treatment of polymyalgia rheumatica: British Society for Rheumatology guideline scope. Rheumatology Advances in Practice. 1 de enero de 2024;8(1):rkae002.
21. Kawka L, Chevet B, Arnaud L, Becker G, Carvajal Alegria G, Felten R. The pipeline of immunomodulatory therapies in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: A systematic review of clinical trials. Autoimmunity Reviews. 1 de julio de 2024;23(7):103590.