

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-410/VI/05122025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de upadacitinib (Rinvoq®) para el tratamiento de la arteritis de células gigantes en pacientes adultos

Fecha de publicación: 05 de diciembre de 2025

Índice

Introducción.....	1
Upadacitinib (Rinvoq)(4,14).....	3
Farmacología(14).....	3
Eficacia(4).....	4
Ensayo M16-852 (SELECT-GCA)(15).....	4
Seguridad(4).....	8
Discusión.....	13
Conclusión.....	17
Grupo de expertos.....	19
Anexo.....	20
Referencias.....	26

Introducción

Las vasculitis sistémicas primarias constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que implican inflamación inmunitaria de los vasos sanguíneos en ausencia de una enfermedad subyacente conocida, ya sea autoinmune, infecciosa o neoplásica(1,2). En el sistema de nomenclatura de la Conferencia Internacional de Consenso de Chapel Hill de 2012(3), estas enfermedades se clasificaron de acuerdo con el tamaño de los vasos predominantemente afectados, correspondiendo la vasculitis de grandes vasos a aquellas que afectan la aorta, sus ramas principales o ambas. Las principales vasculitis de grandes vasos son la arteritis de células gigantes (ACG) y la arteritis de Takayasu (1,2)

La ACG, también denominada arteritis de la temporal o enfermedad de Horton, es por tanto una vasculitis sistémica de los vasos de gran calibre, con predilección por las ramas craneales de la aorta, pero los vasos de mediano calibre también se ven comúnmente afectados (1,4-6). El diagnóstico de la ACG se fundamenta en la presentación clínica, en la demostración de alteraciones histopatológicas en la biopsia de la arteria temporal y/o en la evidencia de afectación de grandes vasos mediante técnicas de imagen vascular(7).

La ACG puede dar lugar a un amplio espectro de manifestaciones clínicas. En un extremo de dicho espectro se encuentran los pacientes con manifestaciones craneales, que suelen presentar una biopsia de arteria temporal positiva. En el extremo opuesto se hallan los pacientes con afectación predominante de grandes vasos, quienes con frecuencia



carecen de manifestaciones craneales y cuyos síntomas suelen ser sutiles y poco específicos. Estos pacientes presentan habitualmente una biopsia de arteria temporal negativa y requieren estudios de imagen de grandes vasos para confirmar el diagnóstico. Finalmente, existe un grupo de pacientes con características superpuestas de manifestaciones craneales y afectación de grandes vasos(2,8).

La ACG puede manifestarse con afectación craneal y extracraneal. Las manifestaciones craneales comprenden cefalea, sensibilidad del cuero cabelludo, pérdida visual y claudicación mandibular. La afectación de los grandes vasos ("extracraneal") se traduce en estenosis arteriales y aneurismas, que ocasionan ausencia de pulsos y claudicación de las extremidades (4).

La evolución de la ACG se caracteriza por un inicio relativamente brusco, seguido de una inflamación vascular y sistémica crónica. Los síntomas característicos de la ACG incluyen aquellos relacionados con la isquemia vascular, como cefalea temporal, dolor mandibular relacionado con la masticación (claudicación mandibular), síntomas oculares e ictus. Los síntomas oculares se presentan en hasta un 30% de los pacientes con ACG e incluyen diplopía o pérdida de visión(9). Alrededor del 15% de los pacientes desarrolla pérdida visual permanente, unilateral o bilateral. Existe una superposición significativa entre la ACG y la polimialgia reumática (PMR), ya que aproximadamente el 50% de los pacientes con ACG también recibe el diagnóstico de PMR(1,4). Una proporción significativa de pacientes con ACG puede presentar complicaciones atípicas o no clásicas, entre ellas las respiratorias (enfermedad pleural, tos seca persistente, enfermedad pulmonar intersticial y nódulos pulmonares inflamatorios) y las cardíacas (como enfermedad isquémica cardíaca o pericarditis)(10).

La ACG es más prevalente en pacientes de origen del norte de Europa, y se da casi exclusivamente en mayores de 50 años. La edad media al diagnóstico se sitúa en torno a los 70-75 años. LA ACG afecta más a las mujeres, con una proporción 3:1 respecto de los hombres. La ACG es la vasculitis más común en la edad adulta, con una incidencia anual de 1/5 000 - 1/17 000 adultos mayores de 50 años(11). Un metanálisis de 2021 halló una prevalencia total a nivel mundial de 51,74 (IC 95%: 42,04-61,43) casos por cada 100 000 personas mayores de 50 años (12). No se dispone de datos actualizados sobre la prevalencia en España, pero según los datos del registro nacional ARTESER de la Sociedad Española de Reumatología, la incidencia anual es de 7,42 (IC 95%: 6,57-8,27) casos por cada 100 000 personas mayores de 50 años(13).

La guía EULAR 2018 definió como ACG activa aquella en la que están presentes signos y síntomas típicos de la ACG y al menos uno de los siguientes: actividad actual en pruebas de imagen o biopsia, complicaciones isquémicas atribuibles a la ACG, o marcadores inflamatorios persistentemente elevados tras excluir otras causas. Asimismo, definió recaída mayor de la ACG como la reaparición de la enfermedad activa con alguno de los siguientes: manifestaciones clínicas de isquemia (incluyendo claudicación mandibular, síntomas visuales, pérdida visual atribuible a la ACG, necrosis del cuero cabelludo, ictus, claudicación de extremidades), o evidencia de inflamación aórtica activa que provoque dilatación, estenosis o disección progresiva de la aorta o de grandes vasos; y como recaída menor la reaparición de la enfermedad activa que no cumple los criterios de una recaída mayor(7).

La ACG activa no tratada constituye una urgencia médica, ya que conlleva un riesgo considerable de pérdida visual permanente y de otras complicaciones isquémicas. Por tanto, se recomienda que todos los pacientes de ≥ 50 años que presenten un inicio agudo o subagudo de signos y síntomas sugestivos de ACG y elevación de marcadores inflamatorios sin otra causa aparente (p. ej., infección) sean derivados de forma urgente a un equipo especializado o a un centro con experiencia para una evaluación diagnóstica más detallada (7).

La terapia con corticoides es actualmente la base del tratamiento de la ACG. El tratamiento inicial con dosis altas de corticoides va seguido de un período prolongado de reducción gradual de la dosis. En concreto, las recomendaciones EULAR 2018 establecen que se debe iniciar de forma inmediata una terapia con glucocorticoides (GC) en dosis altas (equivalente a 40-60 mg/día de prednisona) para la inducción de la remisión de la enfermedad activa. En pacientes con ACG que presenten pérdida visual aguda o amaurosis fugaz, se debería considerar la administración de

metilprednisolona intravenosa en dosis de 0,25-1 g durante un máximo de 3 días. Una vez controlada la enfermedad, se recomienda disminuir la dosis de GC hasta alcanzar un objetivo de 15-20 mg/día en un período de 2-3 meses y, tras 1 año, ≤ 5 mg/día. El régimen de reducción de GC debe equilibrar el riesgo de recaída frente al riesgo de eventos adversos relacionados con los GC, ya que las recaídas son frecuentes (50-80%) al reducir la dosis (4). Asimismo, se recomienda considerar la terapia adyuvante con tocilizumab en pacientes seleccionados (enfermedad refractaria o recidivante, o presencia de mayor riesgo de eventos adversos o complicaciones por GC). El metotrexato puede utilizarse como terapia adyuvante alternativa. En pacientes tratados con tocilizumab se puede intentar realizar una reducción rápida de GC en 26 semanas, con el fin de disminuir de manera significativa la dosis acumulada(7).

En los últimos años se ha añadido al arsenal terapéutico en esta indicación tocilizumab, que ha sido autorizado en la UE en 2017, así como upadacitinib, objeto del presente informe.

Upadacitinib (Rinvoq)(4,14)

El presente informe analiza la indicación de upadacitinib para el tratamiento de la arteritis de células gigantes en pacientes adultos.

Asimismo, upadacitinib dispone de indicación autorizada en la UE para el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la espondiloartritis axial no radiográfica, la espondilitis anquilosante, la dermatitis atópica, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

Upadacitinib se encuentra disponible en España en forma de comprimidos de liberación retardada de 15, 30 y 45 mg. La posología recomendada en esta indicación es de 15 mg una vez al día en combinación con una pauta de reducción gradual de los corticoides. No se debe utilizar upadacitinib en monoterapia para el tratamiento de recaídas agudas. Teniendo en cuenta la naturaleza crónica de la ACG, se puede continuar con upadacitinib 15 mg una vez al día en monoterapia tras la suspensión de los corticoesteroides. Un tratamiento de más de 52 semanas se debe orientar conforme a la actividad de la enfermedad, el criterio del médico y la elección del paciente.

Los comprimidos se pueden administrar con o sin alimentos, y en cualquier momento del día. Se deben tragar enteros y no se deben partir, triturar ni masticar.

Farmacología(14)

Upadacitinib es un inhibidor selectivo y reversible de las Janus quinasas (JAK). Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten las señales de las citoquinas o de los factores de crecimiento implicados en una amplia variedad de procesos celulares, incluyendo las respuestas inflamatorias, la hematopoyesis y el control inmunitario. La familia de las enzimas JAK consta de cuatro miembros: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, que trabajan en parejas para fosforilar y activar los transductores de señales y los activadores de la transcripción (STATs). Esta fosforilación, a su vez, modula la expresión de los genes y de la función celular. JAK1 es importante en las señales de las citoquinas inflamatorias, mientras que JAK2 es importante para la maduración de los hematíes y las señales de JAK3 desempeñan un papel en el control inmunitario y la función de los linfocitos. En ensayos celulares en seres humanos, upadacitinib inhibe preferentemente la transmisión de señales mediante JAK1 o JAK1/3 con selectividad funcional sobre los receptores de citoquinas que transmiten las señales a través de pares de JAK2.

Upadacitinib es metabolizado mayoritariamente por el CYP3A4 y, por ello, sus concentraciones plasmáticas pueden verse afectadas con la coadministración de inhibidores o inductores potentes del CYP3A4. Upadacitinib 15 mg una vez al día se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores potentes del CYP3A4. La exposición a upadacitinib se reduce cuando se administra de forma concomitante con inductores potentes del CYP3A4, lo que puede disminuir el efecto terapéutico de upadacitinib. Se debe vigilar a los pacientes para detectar cambios en la actividad de la enfermedad si se administra upadacitinib de forma concomitante con inductores potentes del CYP3A4.

Eficacia(4)

Ensayo M16-852 (SELECT-GCA)(15)

El ensayo M16-852 (SELECT-GCA) fue un ensayo fase III, de brazos paralelos, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico que estudió la eficacia y seguridad de upadacitinib en el tratamiento de la ACG.

El estudio M16-852 constó de dos periodos. El periodo 1 evaluó la eficacia de upadacitinib 15 mg una vez al día (QD) y 7,5 mg QD en combinación con un régimen de reducción de dosis de corticoides de 26 semanas, en comparación con placebo en combinación con un régimen de reducción de dosis de corticoides de 52 semanas, según la proporción de sujetos en remisión sostenida en la semana 52, y evaluó la seguridad y tolerabilidad de upadacitinib en sujetos con ACG. El periodo 2 evaluó la seguridad de upadacitinib en todos los sujetos que entraron dicho periodo, así como la eficacia de continuar o suspender upadacitinib en el mantenimiento de la remisión en sujetos que alcanzaron remisión en el periodo 1 durante al menos 24 semanas consecutivas antes de la semana 52.

El ensayo incluyó un periodo de selección con una duración máxima de 35 días; un periodo de tratamiento aleatorizado, doble ciego, en grupos paralelos de 52 semanas (periodo 1); un periodo de extensión ciega de 52 semanas (periodo 2); y un periodo de seguimiento de 30 días. Los sujetos que alcanzaron la remisión en la visita de la semana 52 o antes (al final del periodo 1) fueron elegibles para continuar en el periodo 2.

Los principales criterios de inclusión en el ensayo fueron los siguientes:

- Diagnóstico de arteritis de células gigantes conforme a los siguientes criterios:
 - Adultos \geq 50 años.
 - Antecedente de velocidad de sedimentación globular (VSG) \geq 50 mm/h o proteína C reactiva (PCR)/PCR de alta sensibilidad (hsCRP) \geq 1,0 mg/dL.
 - Presencia de al menos uno de los siguientes:
 - Síntomas craneales inequívocos de ACG (cefalea localizada de inicio reciente, sensibilidad en cuero cabelludo, sensibilidad o disminución del pulso de la arteria temporal, pérdida visual relacionada con isquemia, o dolor bucal/mandibular no explicado al masticar), o
 - Síntomas inequívocos de polimialgia reumática (PMR) (dolor en cintura escapular y/o pélvica asociado a rigidez matutina inflamatoria).
 - Asimismo, debían presentar uno de los siguientes:
 - Biopsia de arteria temporal con hallazgos compatibles con ACG.
 - Evidencia de vasculitis de grandes vasos mediante angiografía o técnicas de imagen seccionales, evaluadas por un radiólogo cualificado con experiencia en vasculitis de grandes vasos, o ecografía de arterias temporales evaluada por un médico cualificado con experiencia en vasculitis de grandes vasos.
- ACG activa, de inicio reciente o en recaída, dentro de las 8 semanas previas a la visita basal. La enfermedad activa se definió como: VSG \geq 30 mm/h o hsCRP/PCR \geq 1 mg/dL y al menos uno de los siguientes: síntomas craneales inequívocos de ACG, síntomas inequívocos de PMR u otras manifestaciones que, a juicio del investigador, fueran compatibles con brote de ACG o PMR.
- Haber recibido tratamiento con \geq 40 mg de prednisona (o equivalente) en cualquier momento previo a la visita basal y estar recibiendo prednisona (o prednisolona) \geq 20 mg QD en la visita basal.
- ACG clínicamente estable que permitiera iniciar el esquema de reducción de corticoides.

Los principales criterios de exclusión del ensayo fueron los siguientes:

- Antecedentes o historia actual de infecciones relevantes, incluyendo:
 - \geq 2 episodios previos de herpes zóster o \geq 1 episodio de herpes zóster diseminado.
 - \geq 1 episodio de herpes simple diseminado (incluido eccema herpético).

- Infecciones activas que requirieran antibióticos IV en los 30 días previos o antibióticos VO/IM en los 14 días previos a la visita basal.
- Enfermedades concomitantes relevantes, incluyendo:
 - Accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, stent coronario, bypass coronario u otro evento isquémico no relacionado con ACG en los últimos 6 meses.
 - Hipertensión no controlada (≥ 160 mmHg sistólica o ≥ 100 mmHg diastólica).
 - Historia de cualquier neoplasia maligna, salvo carcinoma cutáneo no melanoma tratado con éxito o carcinoma in situ localizado de cérvix.
- Uso sistémico de inhibidores potentes de CYP3A desde la selección hasta el final del estudio, o de inductores potentes de CYP3A en los 30 días previos a la administración del fármaco en investigación y hasta el final del estudio
- Exposición previa a inhibidores de JAK (p. ej. upadacitinib, tofacitinib, ruxolitinib, baricitinib, filgotinib).
- Haber recibido inhibidores de interleucina-6 (p. ej. tocilizumab, sarilumab) en las 4 semanas previas a la visita basal. Los sujetos tratados previamente con inhibidores de IL-6 no debían haber presentado brotes durante dicho tratamiento.
- Haber recibido fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, biológicos o no biológicos, si no se han cumplido al menos 5 semividas de eliminación terminal. En el caso de metotrexato, debían haber pasado al menos 4 semanas.
- Haber recibido tratamiento crónico con corticoides sistémicos durante > 4 años o, si se habían recibido durante ≤ 4 años, incapacidad para realizar la reducción según protocolo, a juicio del investigador.
- Haber recibido corticoides orales para patologías distintas de la ACG en las 4 semanas previas a la basal, o corticoides IV en las 4 semanas previas. Haber recibido > 2 ciclos de corticoides sistémicos por patologías distintas de ACG en el año previo.

Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción de 2:1:1 (upadacitinib 15 mg una vez al día + pauta de reducción de corticoides en 26 semanas; upadacitinib 7,5 mg una vez al día + pauta de reducción de corticoides en 26 semanas; placebo una vez al día + pauta de reducción de corticoides en 52 semanas). La aleatorización se estratificó según la dosis basal de corticoesteroides (prednisona o prednisolona >30 mg, prednisona o prednisolona ≤ 30 mg), el uso previo de un inhibidor de IL-6 (sí, no) y el estado basal de la enfermedad (enfermedad *de novo*, enfermedad en recaída).

En Japón no se utilizó estratificación para la aleatorización, aunque se recopilaron datos de los tres factores de estratificación en los pacientes japoneses.

Los objetivos del periodo 1 del ensayo pivotal fueron evaluar la eficacia de upadacitinib 7,5 mg QD y 15 mg QD en combinación con una pauta de reducción de dosis de GC de 26 semanas, en comparación con placebo en combinación con una pauta de reducción de dosis de GC de 52 semanas, medida por la proporción de sujetos en remisión sostenida en la semana 52, así como evaluar la seguridad y tolerabilidad de upadacitinib en pacientes con ACG.

La variable principal del ensayo M16-852 fue la proporción de sujetos que alcanzan remisión sostenida en la semana 52, definida como la ausencia de signos y síntomas de ACG desde la semana 12 hasta la semana 52 y la adherencia a la pauta de reducción de GC definida en el protocolo. Los sujetos que siguieron dicha pauta de reducción no recibían GC en la semana 52.

Las variables secundarias con control de multiplicidad fueron, entre otras, las siguientes:

- Proporción de sujetos que alcanzan remisión completa sostenida desde la semana 12 hasta la 52.
- Exposición acumulada a GC hasta la semana 52.
- Tiempo hasta la primera recaída de ACG hasta la semana 52.
- Proporción de sujetos que presentan al menos una recaída de ACG hasta la semana 52.

- Cambio desde el inicio en el componente físico (PCS) del cuestionario SF-36 en la semana 52.

La variable principal y las secundarias con control de multiplicidad se analizaron en el orden especificado, comenzando con el criterio principal para la dosis de upadacitinib 15 mg, utilizando un valor de $\alpha = 0,05$.

Las variables relacionadas con la remisión se evaluaron basándose en los siguientes definiciones:

- Remisión: ausencia de signos y síntomas de ACG y adherencia a la pauta de reducción de GC definida en el protocolo.
- Remisión sostenida: en la semana 52, se define como haber mantenido la remisión desde la semana 12 hasta la semana 52.

La remisión completa se define como haber alcanzado todos los siguientes criterios:

- Remisión según la definición previa.
- Normalización de la VSG (≤ 30 mm/h); si la VSG > 30 mm/h y la elevación no es atribuible a la ACG, este criterio puede cumplirse igualmente.
- Normalización de la PCR ultrasensible (hsCRP) a < 1 mg/dL.

La remisión completa sostenida en este intervalo se define como haber alcanzado todos los siguientes criterios:

- Remisión sostenida.
- Normalización de la VSG (≤ 30 mm/h; si > 30 mm/h y no atribuible a la ACG, el criterio puede cumplirse) mantenida desde la semana 12 hasta la 52.
- Normalización de la hsCRP (< 1 mg/dL, sin elevación [en 2 visitas consecutivas] ≥ 1 mg/dL) mantenida desde la semana 12 hasta la 52.

La recaída de ACG fue un criterio compuesto definido como un evento que, a juicio del investigador, incluye la recurrencia de signos o síntomas de ACG o una VSG > 30 mm/h (atribuible a la ACG) y que requiere un aumento de la dosis de GC.

Se calculó un tamaño total de muestra de 420 sujetos, estratificados con la mencionada proporción de 2:1:1, con el fin de alcanzar al menos un 90% de potencia estadística para detectar una diferencia del 20% en la tasa de remisión sostenida en la semana 52 entre el brazo de upadacitinib 15 mg y el de placebo (asumiendo una tasa de respuesta del 40% en el brazo placebo), utilizando la prueba exacta de Fisher y un alfa bilateral global de 0,05.

Resultados

Se aleatorizaron y recibieron al menos una dosis un total de 428 pacientes. La proporción de mujeres fue elevada (en torno al 70%) en todos los brazos de tratamiento. La media de edad se situó en torno a los 71 años en los tres grupos, con una desviación estándar aproximada de 7 años, y entre el 15% y el 20% de los pacientes eran menores de 65 años, entre el 45% y el 53% tenían entre 65 y 74 años, y alrededor de un tercio eran mayores de 75 años. El índice de masa corporal medio fue homogéneo entre los grupos, en torno a 25 kg/m². La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (92,0% en el grupo placebo, 92,5% en upadacitinib 7,5 mg y 95,2% en upadacitinib 15 mg). Los participantes de raza asiática representaron entre el 5% y el 6%, mientras que los de raza negra o afroamericana fueron escasos. Entre dos tercios y el 71% de los pacientes presentaban enfermedad de nuevo diagnóstico, mientras que el resto tenían enfermedad en recaída. La duración de la enfermedad de nuevo inicio osciló entre 35 y 39 días de media, mientras que en los casos de recaída la duración fue muy variable, con medianas entre 277 y 540 días. Entre el 51% y el 62% de los pacientes tenían antecedente de PMR. Además, la pérdida visual relacionada con la isquemia se documentó en el 19,6% de los sujetos del grupo placebo, el 13,1% en el grupo de upadacitinib 7,5 mg y el 9,6% en el grupo de 15 mg.

En relación con el diagnóstico, entre el 39% y el 45% de los participantes disponían de una biopsia de arteria temporal positiva, mientras que entre el 73% y el 78% presentaban evidencia de vasculitis de grandes vasos en técnicas de imagen. Las medidas de calidad de vida mostraron valores similares entre grupos: la media de la puntuación de fatiga FACIT fue de 35,6 a 37,5, y la media de la puntuación física del cuestionario SF-36 osciló entre 43,4 y 44,9. La dosis inicial de GC fue similar en los tres brazos (media de 34,5 mg). El uso previo de inhibidores de IL-6 fue infrecuente, registrado en menos del 7% de los pacientes (6,2%, 6,5% y 4,3% en los brazos de placebo, upadacitinib 7,5 mg y upadacitinib 15 mg).

En el periodo 1, interrumpieron el estudio un 23,2% de los pacientes del grupo placebo, un 20,6% del grupo de 7,5 mg y un 15,3% del grupo de 15 mg, lo que representa el 17,1% de todos los pacientes con upadacitinib y el 18,7% de todos los pacientes del ensayo. Las principales razones de discontinuación fueron los eventos adversos (11,6% en placebo, 10,3% en upadacitinib 7,5 mg y 8,1% en upadacitinib 15 mg (9,6% en total) y la retirada del consentimiento (entre el 4,5% y el 5,6% según el grupo, un 4,9% en global).

Resultados de eficacia

○ Remisión sostenida en la semana 52

En el análisis de la variable principal, la proporción de pacientes que lograron remisión sostenida en la semana 52 fue del 29,0% (IC 95%: 20,6–37,5) en el brazo de placebo más pauta descendente de GC.

En el brazo tratado con upadacitinib 7,5 mg más 26 semanas de pauta descendente de GC, la tasa de remisión sostenida fue del 41,1% (IC 95%: 31,8–50,4). La diferencia ajustada frente a placebo fue del 12,1% (IC 95%: –0,4 a 24,6), sin alcanzar significación estadística ($p=0,0579$).

Por su parte, el brazo que recibió upadacitinib 15 mg más 26 semanas de GC alcanzó una proporción de remisión sostenida del 46,4% (IC 95%: 39,6–53,2). La diferencia ajustada respecto al grupo placebo fue del 17,1%, (IC 95%: 6,3–28,7), alcanzando significación estadística ($p=0,0019$).

○ Remisión completa sostenida en la semana 52

La proporción de pacientes que alcanzaron remisión completa sostenida desde la semana 12 hasta la semana 52 fue del 16,1% (IC95%: 9,3–22,9) en el brazo placebo. La proporción fue del 26,2% (IC 95%: 17,8–34,5) en el brazo de upadacitinib 7,5 mg, sin diferencia estadísticamente significativa frente a placebo (diferencia: 9,9%; IC 95%: –0,8 a 20,6; $p=0,0699$). En cambio, con upadacitinib 15 mg la proporción alcanzó el 37,1% (IC 95%: 30,5–43,7), lo que supuso una diferencia estadísticamente significativa respecto a placebo (20,7%; IC 95%: 11,3–30,2; $p<0,0001$).

○ Exposición acumulada a GC hasta la semana 52

La mediana de exposición acumulada a GC hasta la semana 52 fue de 2882 (IC 95%: 2762–3253) mg en el brazo placebo. En comparación, los pacientes tratados con upadacitinib 7,5 mg recibieron una mediana de 1905 mg (IC 95%: 1615–2265), y los tratados con 15 mg, una mediana de 1615 mg (IC 95%: 1615–1635), con diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo en ambos casos ($p<0,0001$).

○ Tiempo hasta la primera recaída durante las 52 semanas

Respecto al tiempo hasta la primera recaída de ACG durante las 52 semanas, el grupo placebo presentó una mediana de 323 días (IC 95%: 249,0–NE). En el grupo de upadacitinib 7,5 mg la mediana no se alcanzó (IC 95%: 316–NE), sin diferencias significativas frente a placebo ($p=0,1778$). En el grupo de 15 mg tampoco se alcanzó la mediana (IC 95%: NE–NE), pero el HR frente a placebo fue estadísticamente significativo (HR=0,57; IC 95%: 0,399–0,826; $p=0,0025$).

○ Proporción de pacientes con al menos un brote de enfermedad hasta la semana 52

El 55,6% de los tratados con placebo experimentaron al menos un brote (IC 95%: 42,9–69,2), frente al 41,3% con upadacitinib 7,5 mg (IC 95%: 32,2–51,7; $p=0,0633$, no significativo) y el 34,3% con upadacitinib 15 mg (IC 95%: 27,4–42,4; $p=0,0014$, estadísticamente significativo).

○ Cambio en la puntuación física del SF-36 en semana 52

El cambio desde el inicio en la puntuación física del SF-36 a la semana 52 no fue significativo en el grupo placebo (–1,2892; IC 95%: –3,3093 a 0,7309) ni en el brazo de upadacitinib 7,5 mg (1,3202; IC 95%: –0,6553 a 3,2957). En el grupo tratado con upadacitinib 15 mg se observó una mejoría significativa, con una diferencia de 3,7526 puntos frente a placebo (IC 95%: 1,3932–6,1119; $p=0,0019$).

Análisis de subgrupos

La aleatorización se estratificó según la dosis basal de corticoesteroides (prednisona o prednisolona >30 mg, prednisona o prednisolona ≤30 mg), el uso previo de un inhibidor de IL-6 (sí, no) y el estado basal de la enfermedad (enfermedad *de novo*, enfermedad en recaída). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas para los resultados de la variable principal entre los subgrupos que se utilizaron para la aleatorización.

Seguridad(4)

Los datos de seguridad que respaldaron la solicitud de autorización de comercialización de upadacitinib para el tratamiento de la arteritis de células gigantes en pacientes adultos proceden del análisis final del ensayo M16-852.

Para los análisis de seguridad se emplearon dos conjuntos de análisis diferenciados. El conjunto de análisis de seguridad del periodo 1 (CAS1) incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco en investigación durante el periodo 1. Por su parte, el conjunto de análisis de seguridad a largo plazo (CAS_LP) estuvo constituido por aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco en el periodo 1 y que, además, continuaron con la misma dosis durante el periodo 2.

En el ensayo pivotal, un total de 316 pacientes recibieron al menos una dosis de upadacitinib durante el periodo 1, lo que corresponde a 266,5 pacientes-año de exposición en dicho periodo. De ellos, 209 pacientes fueron tratados con al menos una dosis de upadacitinib 15 mg, acumulando una exposición total de 178,1 pacientes-año a esta dosis.

La práctica totalidad de los pacientes de todos los brazos de tratamiento (94,6%, 95,3% y 96,7% para los brazos placebo, upadacitinib 7,5 mg y upadacitinib 15 mg) notificó algún EA durante el ensayo.

Los EA más frecuentes (≥ 15% en cualquier grupo) de cualquier grado en la población de seguridad del periodo 1 (CAS1) fueron el empeoramiento de la arteritis de células gigantes, notificada en el 31,3% de los pacientes del grupo placebo y en el 26,2% de los pacientes tratados con upadacitinib 7,5mg y 23,0% con 15 mg), cefalea (11,6%, 15,0% y 16,3%, respectivamente), la hipertensión (11,6%, 15,0% y 13,4%, respectivamente), la infección por COVID-19 (10,7%, 11,2%, 13,4%), la artralgia (13,4%, 6,5%, 13,9%) y la infección urinaria (16,1%, 14,0%, 10,0%).

El empeoramiento de la arteritis de células gigantes y la infección del tracto urinario fueron los eventos adversos más frecuentes considerados por el investigador con una posibilidad razonable de estar relacionados con upadacitinib (o placebo correspondiente). Los EA más frecuentes considerados por el investigador con una posibilidad razonable de estar relacionados con prednisona/prednisolona (o placebo correspondiente) incluyeron hipertensión, empeoramiento de la arteritis de células gigantes e infección del tracto urinario.

En el conjunto de análisis a largo plazo (CAS_LP), las tasas de EA más comunes (≥ 10 eventos/100 pacientes-año en cualquier grupo de tratamiento) fueron COVID-19 (16,6 %, 12,4 %, 16,9 %), cefalea (9,7 %, 15,2 %, 15,2 %), artralgia (20,8 %, 16,9 %, 16,9 %).

4,1 %, 14,0 %), hipertensión (6,9 %, 9,6 %, 11,7 %), empeoramiento de la ACG (18,0 %, 8,3 %, 11,7 %), dolor lumbar (12,5 %, 4,1 %, 12,3 %), nasofaringitis (9,7 %, 11,0 %, 8,2 %), e infección del tracto urinario (22,1 %, 12,4 %, 7,6 %).

La infección del tracto urinario fue el EA más común en el conjunto de análisis a largo plazo considerado por el investigador con una posibilidad razonable de estar relacionado con upadacitinib (o placebo correspondiente). Ninguno de los EA considerados por el investigador con una posibilidad razonable de estar relacionados con upadacitinib (o placebo correspondiente) se notificó a una tasa > 5 eventos/100 pacientes-año en los sujetos tratados con upadacitinib (15 mg y 7,5 mg). Los EA más frecuentes a largo plazo considerados por el investigador con una posibilidad razonable de estar relacionados con prednisona/prednisolona (o placebo correspondiente) incluyeron hipertensión, empeoramiento de la arteritis de células gigantes e infección del tracto urinario. Ninguno de estos EA se notificó a una tasa > 5 eventos/100 pacientes-año en los sujetos tratados con upadacitinib 15 mg.

En el periodo 1 (CAS1), el SAE más frecuentemente notificado fue la embolia pulmonar en el grupo de upadacitinib 15 mg y la neumonía en los grupos de upadacitinib 7,5 mg y placebo. Aunque 3 sujetos del grupo de upadacitinib 15 mg presentaron trombosis venosa profunda grave, no se notificaron casos en los grupos de upadacitinib 7,5 mg ni placebo, las tasas globales de eventos tromboembólicos venosos (ETV) validados (TVP y embolia pulmonar), incluyendo eventos graves y no graves, fueron similares entre los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo.

En el CAS_LP, la tasa de SAE fue mayor en el grupo placebo en comparación con los grupos de upadacitinib 15 mg y 7,5 mg. Los SAE más frecuentemente notificados en los sujetos tratados con upadacitinib fueron neumonía, fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca. El resto de los SAE no se notificaron más de una vez en ningún grupo de tratamiento.

Se registraron 5 fallecimientos durante el estudio: 2 en el grupo placebo (sepsis y pancreatitis aguda) y 3 en el grupo de upadacitinib 15 mg (causas: inexplicada, COVID-19 y accidente cerebrovascular). El fallecimiento relacionado con COVID-19 no se consideró relacionado con el fármaco en estudio. El caso de accidente cerebrovascular se consideró no emergente por el tratamiento, ya que ocurrió aproximadamente 60 días después de la interrupción del tratamiento. En cuanto a la muerte clasificada como de causa inexplicada durante la evaluación europea no se contó con la información suficiente para una evaluación significativa, si bien no se consideró como un motivo de preocupación adicional.

Se consideraron EA de especial interés (AESI, por sus siglas en inglés) los siguientes: tuberculosis activa, linfoma, perforación gastrointestinal, infecciones graves, infecciones oportunistas (exceptuando tuberculosis y herpes zóster), herpes zóster, neoplasias malignas, alteración hepática, anemia, neutropenia, linfopenia, elevación de la creatinfosfoquinasa (CPK), disfunción renal, acontecimientos cardiovasculares mayores adversos (MACE) adjudicados y otros eventos cardiovasculares, así como eventos embólicos y trombóticos.

No se notificaron AESI correspondientes a tuberculosis activa, linfoma o perforación gastrointestinal adjudicada, ni hasta la semana 52 ni hasta la fecha de corte para los sujetos incluidos en el conjunto de análisis a largo plazo, por lo que a continuación se detallan los eventos relacionados con el resto de AESI.

○ Infecciones graves

La frecuencia de infecciones graves a lo largo de 52 semanas fue del 5,7% en el brazo de upadacitinib 15 mg y del 10,7% en el brazo placebo. La tasa de incidencia ajustada por exposición de infecciones graves fue similar en los brazos de upadacitinib, ambos inferiores al brazo placebo. Los EA más frecuentes fueron la neumonía (5 sujetos en el brazo placebo y 3 sujetos en el brazo de upadacitinib 7,5 mg), y la neumonía por COVID-19 y el herpes zóster oftálmico (2 sujetos cada uno en el brazo de upadacitinib 15 mg). Aproximadamente la mitad de las infecciones graves fueron consideradas por el investigador como con una posibilidad razonable de estar relacionadas con upadacitinib o el placebo correspondiente. Dos infecciones graves (sepsis en el grupo placebo y COVID-19 en el grupo de upadacitinib 15

mg) resultaron en fallecimiento. Los tipos de infecciones graves notificadas fueron, en general, coherentes con lo previamente descrito en otras indicaciones de upadacitinib.

En el conjunto de análisis a largo plazo, las tendencias observadas en los datos a largo plazo fueron, en términos generales, similares a las de los datos del período 1, con una menor tasa de EA de infecciones graves en los grupos de upadacitinib en comparación con el grupo placebo.

- Infecciones oportunistas (exceptuando tuberculosis y herpes zóster)

La frecuencia fue del 1,9% en el grupo de upadacitinib 15 mg y del 0,9% en el grupo placebo. En el grupo de upadacitinib 15 mg se notificaron infección fúngica oral (2 sujetos), candidiasis esofágica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) (1 sujeto cada uno); en el grupo placebo, se notificó candidiasis esofágica (1 sujeto). La infección fúngica oral y la NPJ fueron consideradas por el investigador como con una posibilidad razonable de estar relacionadas con upadacitinib. La NPJ fue grave y severa, y condujo a la suspensión del fármaco en investigación. No se notificaron otros eventos graves, severos o que llevaran a la suspensión del fármaco en investigación.

En el conjunto de análisis a largo plazo, las infecciones oportunistas (excluyendo TB y herpes zóster) sólo se notificaron en los grupos de upadacitinib 15 mg (un evento de candidiasis esofágica) y placebo (un evento de infección por *Aspergillus*) en los datos a largo plazo. Según el TAC, la candidiasis esofágica fue no grave, de intensidad moderada y no resultó en la suspensión del fármaco en investigación.

- Herpes zóster

La frecuencia de herpes zóster a lo largo de 52 semanas fue del 5,3% en el grupo de upadacitinib 15 mg y del 2,7% en el grupo placebo. Se notificaron dos casos de herpes zóster oftálmico, ambos en el grupo de upadacitinib 15 mg, que se consideraron graves y uno de ellos condujo a la suspensión del fármaco en investigación. Tres sujetos interrumpieron el fármaco en investigación debido a eventos de herpes zóster. La mayoría de los eventos fueron considerados por el investigador como con una posibilidad razonable de estar relacionados con upadacitinib (o el placebo correspondiente). En el conjunto de análisis a largo plazo, la frecuencia de los eventos de herpes zóster fue similar a la descrita en el período de 52 semanas.

- Neoplasias malignas

Los EA de neoplasias malignas excluyendo cáncer de piel no melanoma sólo se notificaron en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo. Las neoplasias malignas excluyendo cáncer de piel no melanoma notificadas fueron las siguientes: un sujeto con lentigo maligno, uno con neoplasia maligna de la ampolla de Vater, uno con carcinoma escamoso de pulmón y uno con neoplasia maligna de lengua (estadio no especificado) en el grupo de upadacitinib 15 mg; y un sujeto con cáncer de próstata y uno con cáncer metastásico de amígdala en el grupo placebo. Todos los eventos fueron considerados por el investigador como sin una posibilidad razonable de estar relacionados con el fármaco en investigación y resultaron en la interrupción del mismo (excepto el caso de lentigo maligno). No se notificaron casos de linfoma. De los 6 sujetos con neoplasia maligna excluyendo cáncer de piel no melanoma, el rango de edad fue de 70 a 74 años y todos, excepto un sujeto en el grupo placebo (cáncer de próstata), eran exfumadores o fumadores actuales.

En el análisis a largo plazo, los EA de neoplasias malignas excluyendo cáncer de piel no melanoma sólo se notificaron en los grupos de upadacitinib, con una mayor tasa de incidencia en el grupo de 7,5 mg. Incluyeron un caso de lentigo maligno (mismo evento descrito en el resumen del Período 1) y un cáncer de próstata en el grupo de upadacitinib 15 mg, y un adenocarcinoma pulmonar y un cáncer papilar de tiroides en el grupo de upadacitinib 7,5 mg. Ninguno de los eventos fue considerado por el investigador como con una posibilidad razonable de estar relacionado con upadacitinib. Todos los eventos resultaron en la interrupción del fármaco en investigación, excepto el lentigo maligno y el adenocarcinoma pulmonar. En los 3 sujetos adicionales con neoplasia maligna excluyendo cáncer de piel no melanoma,

las edades oscilaron entre 71 y 75 años, y los 2 sujetos con adenocarcinoma de pulmón y cáncer de próstata presentaban como factor de riesgo ser exfumadores.

○ Alteraciones hepáticas

Las tasas de incidencia ajustadas por exposición EA de trastorno hepático fueron ligeramente más altas en el grupo de upadacitinib 15 mg (7,3 eventos /100 personas-año) en comparación con placebo (6,4 eventos /100 personas-año) y superiores a las de upadacitinib 7,5 mg (2,3 eventos /100 personas-año). Dos eventos fueron graves y severos (hepatitis aguda y aumento de gamma-glutamilttransferasa, ambos en el grupo placebo); la hepatitis aguda condujo a la suspensión del fármaco en investigación. Dos eventos adicionales llevaron a la suspensión del tratamiento (aumento de transaminasas [grupo de upadacitinib 7,5 mg] y hepatotoxicidad inducida por fármacos [grupo placebo]). En general, la mayoría de los eventos fueron considerados por el investigador como sin una posibilidad razonable de estar relacionados con upadacitinib (o el placebo correspondiente). Los EA de AST o ALT aumentada fueron de intensidad leve o moderada.

En el conjunto de análisis a largo plazo, las tasas de incidencia ajustadas por exposición EA de trastorno hepático fueron similares en los grupos de upadacitinib 15 mg (4,1 eventos /100 personas-año) y placebo (4,2 eventos /100 personas-año). No se notificaron eventos adicionales graves, severos ni que llevaran a la suspensión del fármaco más allá de los descritos en el resumen del Período 1.

○ Anemia

En el CAS 1, la tasa de EA de anemia fue más alta en el brazo de upadacitinib 15 mg y similar en los brazos de upadacitinib 7,5 mg y placebo. Los SAE y aquellos que llevaron a la suspensión del fármaco en investigación fueron poco frecuentes (un evento cada uno). La mayoría de los eventos fueron de intensidad leve y considerados por el investigador como sin una posibilidad razonable de estar relacionados con upadacitinib (o el placebo correspondiente). Se notificó una disminución de hemoglobina de grado 3 tanto en el brazo placebo como en el brazo de upadacitinib 15 mg, y dos en el brazo de upadacitinib 7,5 mg.

○ Linfopenia

Los EA de linfopenia sólo se notificaron en los grupos de upadacitinib 15 mg y 7,5 mg. Todos los eventos fueron no graves y de intensidad leve o moderada, y la mayoría fueron considerados por el investigador como con una posibilidad razonable de estar relacionados con upadacitinib. Todos los eventos se resolvieron sin suspensión del fármaco en investigación.

En el análisis a largo plazo, se notificó un EA de linfopenia en el grupo de upadacitinib 15 mg, que fue no grave, severo, considerado por el investigador como con una posibilidad razonable de estar relacionado con upadacitinib, y que se resolvió sin suspensión del tratamiento.

○ Elevación de la creatin fosfoquinasa (CPK)

Los EA de elevación de CPK sólo se notificaron en el grupo de upadacitinib 15 mg. Todos los eventos fueron no graves y la mayoría de intensidad leve o moderada. Ningún sujeto suspendió el fármaco en investigación debido a un evento de elevación de CPK. La mayoría de los eventos fueron considerados por el investigador como con una posibilidad razonable de estar relacionados con upadacitinib. No se notificaron casos de rabdomiólisis. En los datos a largo plazo se observaron tendencias similares a las del periodo 1.

○ Disfunción renal

Los EA de disfunción renal sólo se notificaron en los grupos de upadacitinib 15 mg y placebo. Los eventos incluyeron lesión renal aguda (3 sujetos en el grupo placebo y 2 sujetos en el grupo de upadacitinib 15 mg), insuficiencia renal y deterioro renal (un sujeto cada uno en el grupo de upadacitinib 15 mg). Un evento fue grave (lesión renal aguda en el

grupo placebo). La mayoría de los eventos fueron considerados por el investigador como sin una posibilidad razonable de estar relacionados con upadacitinib (o el placebo correspondiente). En el conjunto de análisis a largo plazo, no se notificaron EA de disfunción renal en los grupos de upadacitinib 15 mg y 7,5 mg.

- MACE adjudicados y otros eventos cardiovasculares,

No se notificaron MACE en los grupos de upadacitinib. En el grupo placebo se reportaron dos MACE: un accidente cerebrovascular y una isquemia cardíaca. El accidente cerebrovascular fue grave y de intensidad moderada, y condujo a la suspensión del fármaco en investigación. La proporción de sujetos con EA clasificados como otros eventos cardiovasculares fue similar entre los grupos de tratamiento. La mayoría de estos otros eventos cardiovasculares fueron considerados por el investigador como sin una posibilidad razonable de estar relacionados con el fármaco en investigación. En el conjunto de análisis a largo plazo, no se notificaron MACE y las tasas de EA clasificados como otros eventos cardiovasculares fueron similares en los grupos de tratamiento.

- Eventos embólicos y trombóticos

Los tasas de incidencia ajustadas por exposición de eventos tromboembólicos venosos fueron similares entre los brazos de tratamiento. Tres sujetos del grupo de upadacitinib 15 mg presentaron trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) concurrentes, y un sujeto del mismo grupo presentó un evento tromboembólico arterial concurrente junto con una EP. La mayoría de los eventos fueron graves, resultaron en la suspensión del fármaco en investigación, y fueron considerados por el investigador como con una posibilidad razonable de estar relacionados con el tratamiento. El rango de edad de los sujetos con eventos tromboembólicos venosos (ETV) fue de 62 a 83 años, siendo la mayoría de los sujetos de 75 años o más y pocos menores de 65 años. Todos los sujetos excepto uno presentaban al menos un factor de riesgo para ETV. Además, se notificaron eventos tromboembólicos arteriales en 2 sujetos del grupo de upadacitinib 15 mg: embolismo de arteria periférica (concurrente con la EP mencionada) y trombosis aórtica. Ambos sujetos presentaban factores de riesgo para tromboembolismo.

En el conjunto de análisis a largo plazo se notificó una embolia pulmonar en el grupo de upadacitinib 15 mg. El evento fue grave, no condujo a la suspensión del fármaco en investigación y fue considerado por el investigador como con una posibilidad razonable de estar relacionado con upadacitinib.

En cuanto a las alteraciones en parámetros de laboratorio, el tratamiento con upadacitinib se asoció con un aumento de los parámetros lipídicos (colesterol total, HDL-C y LDL-C) en comparación con placebo. Aunque los lípidos totales aumentaron, el índice aterogénico no mostró un incremento significativo según los ratios CT/HDL-C y LDL-C/HDL-C. Los cambios medios fueron, en general, pequeños. Se registraron pocos aumentos de colesterol de grado 3 y no se observaron incrementos de triglicéridos con los tratamientos con upadacitinib. En conjunto, los resultados del análisis de cambios en los parámetros lipídicos del conjunto de análisis a largo plazo fueron generalmente consistentes con los obtenidos en el periodo 1.

Dado el mayor riesgo de complicaciones oculares en pacientes con ACG, se realizó un análisis *ad hoc* de estos EA. En el periodo 1, se notificaron EA relacionados con complicaciones oculares en todos los brazos de tratamiento, con un total de 26 casos, de los cuales 19 se produjeron en ambos brazos con upadacitinib. Los eventos oculares fueron en su mayoría no graves y de intensidad leve, excepto en 2 casos que fueron graves (diplopía y cuadrantanopsia). Dos eventos no graves (molestia ocular y visión borrosa) en un mismo sujeto tratado con upadacitinib 7,5 mg motivaron la suspensión del fármaco en estudio. Ninguno de estos eventos condujo a ceguera parcial o total permanente. En el conjunto de análisis a largo plazo no se notificaron nuevos eventos oculares en ningún grupo de tratamiento.

Durante el periodo 1, las tasas de eventos adversos que llevaron a la suspensión del fármaco fueron menores en los grupos de upadacitinib 15 mg y 7,5 mg en comparación con el grupo placebo. La arteritis de células gigantes fue el EA que más frecuentemente condujo a la interrupción del fármaco en el periodo 1. Ningún otro EA que provocara la suspensión del tratamiento se reportó en más del 1 % de los sujetos en ningún grupo de tratamiento. Por su parte, en el

conjunto de análisis a largo plazo, la tasa de eventos que llevaron a la discontinuación fue similar en los brazos upadacitinib 15 mg y placebo, y fue más baja en el brazo de upadacitinib 7,5 mg.

- Seguridad en grupos especiales:

En general, las tasas de EA, SAE y EA que condujeron a la retirada del tratamiento fueron inferiores en los grupos de upadacitinib en comparación con los grupos placebo correspondientes, tanto en pacientes >65 años como >75 años. Entre los AESI, los porcentajes de pacientes con infecciones graves, neoplasias, anemia, alteraciones hepáticas y ETEV fueron superiores en los pacientes ≥ 65 años en comparación con los <65 años en todos los grupos.

Los datos a largo plazo en pacientes ≥ 50 años se basa parcialmente en datos del programa de desarrollo clínico fase III en artritis reumatoide, que recibieron upadacitinib 15 mg con o sin corticosteroides (cabe señalar que la dosis fue inferior a la utilizada en ACG), mostraron que, en general, la frecuencia de EA fue mayor en los sujetos ≥ 65 años en comparación con los de 50–64 años. Entre los AESI, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en las tasas de incidencia ajustadas por exposición entre sujetos con y sin uso concomitante de corticosteroides. La mayoría de los AESI se observaron con mayor frecuencia en los sujetos ≥ 65 años que en los de 50–64 años. Las tasas de infecciones graves, anemia y herpes zóster, así como las tasas de incidencia ajustadas por exposición de MACE y fracturas, fueron superiores en el grupo ≥ 75 años en comparación con los grupos de 50–<65 y 65–<75 años. No obstante, los datos en pacientes >75 años fueron limitados.

Discusión

La ACG es una vasculitis sistémica de los vasos de gran calibre, con predilección por las ramas craneales de la aorta, que afecta principalmente a mujeres mayores de 50 años. Se caracteriza por un inicio relativamente brusco seguido de una inflamación vascular y sistémica crónica y puede dar lugar a un amplio espectro de manifestaciones clínicas, entre las que se incluyen la cefalea, la pérdida visual que puede llegar a ser irreversible, las estenosis arteriales, los aneurismas y la claudicación de las extremidades.

La terapia con corticoides es actualmente la base del tratamiento de la ACG. Para la inducción de la remisión de la enfermedad activa, se debe iniciar de forma inmediata una terapia con GC en dosis altas (equivalente a 40–60 mg/día de prednisona). Una vez controlada la enfermedad, se recomienda disminuir la dosis de GC hasta alcanzar un objetivo de 15–20 mg/día en un período de 2–3 meses y, tras un año, ≤ 5 mg/día. Asimismo, la guía EULAR recomienda considerar la terapia adyuvante con tocilizumab en pacientes seleccionados (enfermedad refractaria o recidivante, o presencia de mayor riesgo de eventos adversos o complicaciones por GC). El metotrexato puede utilizarse como terapia adyuvante alternativa. El tratamiento prolongado con GC suele ser necesario, pero los EA como infecciones, cataratas, glaucoma, hipertensión, diabetes, osteoporosis, trombosis, etc. son frecuentes y pueden suponer una carga considerable(1,4,7).

En este escenario, upadacitinib 15 mg ha sido autorizado en la UE para el tratamiento de pacientes adultos con ACG. El ensayo que ha supuesto la base para la autorización de comercialización en la UE, el SELECT-GCA, fue un ensayo fase III, de brazos paralelos, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico que estudió la eficacia y seguridad de upadacitinib en el tratamiento de la ACG.

En el análisis de la variable principal del ensayo SELECT-GCA, la proporción de pacientes que lograron remisión sostenida en la semana 52 fue del 46,4% (IC 95%: 39,6–53,2) en el brazo que recibió upadacitinib 15 mg más 26 semanas de GC. La diferencia ajustada respecto al grupo placebo fue del 17,1% (IC 95%: 6,3–27,8), alcanzando significación estadística ($p=0,0019$). Asimismo, tanto la exposición mediana a GC como el tiempo hasta la primera recaída fueron favorables de forma estadísticamente significativa a upadacitinib 15 mg respecto de placebo. Estos resultados se pueden considerar clínicamente relevantes (con la limitación en el caso de la exposición mediana a GC de que el propio diseño del ensayo ya planteaba una menor exposición a GC en los pacientes de los brazos de upadacitinib).

Los criterios de inclusión del ensayo SELECT-GCA establecieron que los pacientes debían tener ACG activa, de inicio reciente o en recaída, y recibir al menos 20 mg QD de prednisona al inicio del ensayo. Se excluyó a los pacientes que, a juicio del investigador, no pudieran llevar a cabo la pauta de reducción de dosis de GC, y el uso concomitante de tocilizumab. En conjunto, se incluyó una población eminentemente femenina y de edad avanzada, si bien sólo alrededor un tercio de los pacientes era mayor de 75 años. Se puede considerar que estos criterios, y la población finalmente incluida en el ensayo, reflejan suficientemente la población con ACG candidata a recibir upadacitinib en nuestro entorno, teniendo en cuenta la relativamente escasa representación de pacientes mayores de 75 años, hecho por otra parte común en ensayos clínicos.

La aleatorización se estratificó según la dosis basal de corticosteroides (prednisona o prednisolona >30 mg, prednisona o prednisolona ≤30 mg), el uso previo de un inhibidor de IL-6 (sí, no) y el estado basal de la enfermedad (enfermedad *de novo*, enfermedad en recaída). Estos factores de estratificación se consideran adecuados para observar posibles diferencias en los resultados que pudieran estar relacionadas con aspectos clave del tratamiento o del estado de la propia enfermedad. Sin embargo, podrían haberse incluido otros factores de estratificación, como por ejemplo la pérdida previa de visión o el uso previo de otros medicamentos como metotrexato, para caracterizar más a fondo a la población incluida en el ensayo. La pérdida visual constituye una de las principales morbilidades de la ACG, que se controla bien con el tratamiento inicial a altas dosis de GC, pero es clave asegurar que los tratamientos que se adicionan a los GC permiten un control de la enfermedad suficiente para que la pauta de disminución de dosis de GC no supone un aumento de riesgo de pérdida de visión; es decir, que el número de pacientes que presentan pérdida de visión es mínimo en la etapa posterior de disminución de dosis. Se ha de tener en cuenta que la pérdida de visión de origen vascular estaba presente aproximadamente en el 13% de los pacientes al inicio del estudio. No se dispone de información detallada sobre cómo evolucionaron durante el ensayo los pacientes que no presentaban inicialmente pérdida visual, si bien los eventos oculares relacionados con complicaciones oftálmicas que se detectaron en el ensayo pivotal fueron en su mayoría no graves y de intensidad leve, excepto en 2 casos que fueron graves, y ninguno de estos eventos condujo a ceguera parcial o total permanente.

Sólo se incluyeron en el análisis de la dosis acumulada de GC los pacientes que completaron 52 semanas de seguimiento. Además, deben interpretarse con precaución los resultados relativos a la “exposición acumulada a corticoides”, ya que dichos resultados están sesgados por el diseño del estudio a favor de los brazos con upadacitinib (estos brazos tuvieron una reducción más rápida de corticoides que el brazo placebo: 26 semanas en lugar de 52 semanas). La comparación de la dosis acumulada de corticoides entre los brazos con upadacitinib y el brazo placebo se ve por tanto limitada por las diferentes normas de reducción de corticoides aplicadas en los brazos activos frente al brazo placebo.

El comparador utilizado en el ensayo (ciclo de corticosteroides en reducción progresiva de dosis durante 52 semanas) se considera adecuado ya que es la base del tratamiento actual. El ensayo pivotal se inició en 2019, y tocilizumab ha sido autorizado en 2017 en esta indicación, mientras que metotrexato se utiliza en esta indicación desde hace años a pesar de no disponer de indicación autorizada. Por lo tanto, la inclusión de un brazo comparador con tocilizumab o al menos con metotrexato habría sido de gran utilidad para poder establecer un posicionamiento en esta enfermedad.

Los datos de seguridad observados en el ensayo SELECT-GCA son limitados, especialmente a largo plazo. No obstante, los datos de seguridad de upadacitinib en la población con ACG son en gran medida coherentes con el perfil de seguridad ya conocido de upadacitinib en otras enfermedades inflamatorias crónicas. Se han de tener en cuenta las recomendaciones de uso de los inhibidores de JAK (grupo al que pertenece upadacitinib) establecidas por la EMA tras la publicación de datos como los del ensayo ORAL Surveillance.

Los resultados del ensayo clínico ORAL Surveillance mostraron un incremento del riesgo de MACE y de neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma), en pacientes con 50 años o más, con artritis reumatoide y con al menos un factor de riesgo cardiovascular tratados con tofacitinib (otro inhibidor de JAK), en comparación con los

tratados con un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). En base a estos hallazgos, se establecieron nuevas recomendaciones de uso de los inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas en pacientes a partir de los 65 años y en aquellos que presenten factores de riesgo cardiovascular o para el desarrollo de neoplasias. Los resultados finales de este estudio indican también una mayor incidencia de TEV, mortalidad por cualquier causa e infecciones graves, en los pacientes tratados con tofacitinib, en comparación con los inhibidores del TNF- α . Aunque no se han realizado ensayos clínicos para evaluar específicamente estos riesgos con el resto de los inhibidores de la JAK, los resultados preliminares de un estudio observacional en pacientes con artritis reumatoide realizado con otro inhibidor de la JAK, baricitinib, también mostraron una mayor tasa de MACE y TEV con baricitinib, en comparación con los inhibidores de la TNF- α en pacientes con artritis reumatoide. A raíz de estos resultados, el Comité para la Evaluación de Riesgos europeo (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) ha evaluado el posible impacto de estos problemas de seguridad en el balance beneficio/riesgo de los inhibidores de la JAK utilizados en los trastornos inflamatorios. Dicha evaluación ha concluido que el aumento de riesgo de MACE, TEV, neoplasias malignas, infecciones graves y mortalidad por todas las causas, identificado en el estudio ORAL Surveillance, debe ser considerado un efecto de clase para todos los inhibidores de la JAK, dada la similitud de todos estos medicamentos en su mecanismo de acción. Por todo ello, el PRAC recomienda a los profesionales sanitarios que en ciertos grupos de población se utilicen los inhibidores de la JAK únicamente cuando no se disponga de las alternativas terapéuticas adecuadas. Estos grupos de población los constituyen los pacientes de 65 años o más, aquellos con antecedentes o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, pacientes fumadores o exfumadores que fumaron durante un tiempo prolongado o con factores de riesgo adicionales de neoplasias malignas. En pacientes con riesgo de TEV, estos medicamentos deben utilizarse con cautela(16,17). En el informe de evaluación europeo de upadacitinib en ACG, se establece que estas indicaciones también aplican para los pacientes con ACG. Según establece su ficha técnica, upadacitinib sólo se debe utilizar si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas tanto en pacientes de 65 años de edad y mayores, como en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (tales como fumadores actuales o exfumadores de larga duración) o en aquellos con factores de riesgo de neoplasia maligna (p. ej. neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna)(14).

Es de sobra conocido el perfil de EA de los GC y su relevancia clínica a corto y largo plazo, especialmente tras su administración durante periodos prolongados(1). Por tanto, aquellos tratamientos que consigan reducir la dosis total acumulada de GC que reciben los pacientes mediante el uso de pautas de reducción de dosis más cortas (por ejemplo, en 26 semanas en lugar de 52 semanas), como en el caso de upadacitinib (con la importante limitación mencionada anteriormente) pueden mejorar el manejo de la enfermedad desde un punto de vista de seguridad. Sin embargo, al añadir un nuevo medicamento se ha de considerar también la toxicidad añadida que supone, y en el caso de upadacitinib se ha de valorar cuidadosamente especialmente teniendo en cuenta el perfil de eventos adversos relacionado con los inhibidores de JAK. Se ha de tener en cuenta también que la población de pacientes con ACG está constituida mayoritariamente por pacientes de edad avanzada, que pueden presentar otras enfermedades y factores de riesgo cardiovascular que les predispongan a un mayor riesgo de aparición de EA relacionados con los corticoides, pero también con upadacitinib.

En este contexto, y teniendo en cuenta las limitaciones ya expuestas, upadacitinib ofrece un beneficio clínico relevante en el tratamiento de la ACG en cuanto a pacientes con respuesta sostenida tras 52 semanas de tratamiento, y de forma más ambigua por los motivos ya expuestos, sobre la exposición a GC. Dado el mal pronóstico de los pacientes con esta patología, y la relativa escasez de opciones disponibles, estos resultados pueden considerarse clínicamente significativos, si bien se han de considerar las medidas de seguridad para el uso de los inhibidores de JAK ya mencionadas.

Entre las opciones de tratamiento empleadas para el tratamiento de la ACG en pacientes adultos se encuentran los GC, así como tocilizumab y metotrexato (utilizados en ambos casos junto con una pauta descendente de corticoides).

Tocilizumab ha sido autorizado en la UE en 2017 para el tratamiento de ACG en pacientes adultos(18). La posología recomendada es una dosis de 162 mg por vía subcutánea una vez por semana en combinación con una reducción gradual de GC. Se puede usar este medicamento en monoterapia tras la suspensión de los GC. En el ensayo pivotal WA28119 (GiACTA), que fue el ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que se presentó para la autorización europea en esta indicación, se incluyeron 251 pacientes con ACG activa (es decir, con presencia de signos y síntomas y elevación de la velocidad de sedimentación globular en las 6 semanas previas a la visita basal), de nueva aparición o en recaída/refractaria. El ensayo constó de un periodo de enmascaramiento de 52 semanas (parte 1), seguido de una extensión abierta de 104 semanas (parte 2). Se compararon dos dosis subcutáneas de tocilizumab (dosis de 162 mg semanal y dosis de 162 mg cada dos semanas) con dos grupos aleatorizados controlados con placebo: los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los brazos de tratamiento en una proporción 1:1:2:1, y la aleatorización se estratificó según la dosis basal de prednisona (> 30 mg/día o ≤ 30 mg/día). Todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con GC (prednisona). Cada uno de los grupos tratados con tocilizumab y uno de los grupos tratados con placebo siguieron una pauta posológica preespecificada de reducción gradual de prednisona durante 26 semanas, mientras que el segundo grupo de pacientes tratados con placebo siguió una pauta posológica preespecificada de reducción gradual de prednisona durante 52 semanas.

El criterio principal de eficacia del ensayo fue la proporción de pacientes en remisión sostenida a la semana 52, y el criterio secundario clave de eficacia, la proporción de pacientes en remisión sostenida a la semana 52 en los grupos de tocilizumab en combinación con un régimen de reducción de prednisona de 26 semanas, comparado con placebo + reducción de prednisona de 52 semanas.

La dosis mediana de prednisona al inicio del ensayo fue de 35 mg/día (rango 5-60 mg) en el brazo de tocilizumab Q2W y de 30 mg/día (rango 5-60 mg) en todos los demás brazos de tratamiento. Según el protocolo, los pacientes debían recibir una dosis inicial de prednisona entre 20-60 mg/día al inicio del estudio.

El 11% de los pacientes en el grupo de tocilizumab QW, el 10% en el grupo de tocilizumab Q2W, el 16% en el grupo placebo + 26 semanas y el 18% en el grupo placebo + 52 semanas de los pacientes, respectivamente, recibía de forma concomitante metotrexato.

El ensayo pivotal alcanzó sus criterios primarios y secundarios clave, demostrando que tocilizumab 162 mg SC semanal (QW) y cada dos semanas (Q2W), en combinación con un régimen de reducción de prednisona de 26 o 52 semanas, respectivamente, son efectivos para mantener la remisión sin esteroides en pacientes con GCA.

Los datos de seguridad incluyeron información de 250 pacientes tratados durante 52 semanas (parte 1) y datos interinos de 88 pacientes en la fase de extensión a largo plazo (parte 2) con al menos 100 semanas de seguimiento. La base de datos de seguridad se complementa con los resultados en otras indicaciones y en una base de datos de vida real. Aunque la base de datos clínica para GCA es pequeña, dada la experiencia prolongada con tocilizumab, el CHMP lo consideró aceptable durante la evaluación europea. La tasa de SAE por 100 personas-año fue numéricamente menor en ambos brazos de tocilizumab frente a los brazos de placebo. No se registraron muertes durante la parte 1 del ensayo GiACTA. Para varias categorías de AESI predefinidos (anafilaxia, hemorragia grave, infarto de miocardio grave, perforación gastrointestinal grave, eventos hepáticos graves y eventos desmielinizantes graves) no se observaron eventos en el ensayo. Las tasas de infecciones, infecciones graves, reacciones en el sitio de inyección, reacciones de hipersensibilidad y accidentes cerebrovasculares fueron bajas y ocurrieron con frecuencia comparable en todos los grupos de tratamiento. Las tasas de malignidades fueron numéricamente menores en los grupos de tocilizumab frente a los grupos placebo, aunque con IC superpuestos.

De los tres ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de metotrexato en pacientes con ACG de nuevo diagnóstico(19–21), únicamente el publicado por Jover *et al.* alcanzó su objetivo primario (reducción en el número de pacientes que tenían al menos una recaída de la enfermedad). Todos estos ensayos, que contaron con un número reducido de pacientes, se realizaron hace más de 20 años y presentan diferencias en el diseño del estudio, la definición de las

variables y en el tamaño muestral, lo que podría explicar la heterogeneidad de los resultados. Es relevante señalar que las dosis máximas semanales de MTX empleadas en los tres estudios (7,5, 10 y 15 mg por vía oral) fueron inferiores a las utilizadas actualmente en la práctica clínica, y que en uno de los ensayos que no alcanzó su objetivo primario el tratamiento glucocorticoide concomitante se administró a días alternos (es decir, de forma subóptima), en lugar de diariamente.

A pesar de las limitaciones metodológicas de los estudios individuales, un metaanálisis (22) que integró datos individuales de los pacientes de dichos ensayos mostró una reducción del riesgo de primera recaída (HR 0,65; IC 95%: 0,44–0,98; $p=0,04$) y de segunda recaída (HR 0,49; IC 95%: 0,27–0,89; $p=0,02$), una mayor probabilidad de alcanzar una remisión libre de GC durante ≥ 24 semanas (HR 2,84; IC 95%: 1,52–5,28; $p<0,001$) y una menor dosis acumulada de GC (–842 mg a la semana 48) en los pacientes tratados con MTX frente a los controles. Cabe destacar que, en dicho metaanálisis, la incidencia de acontecimientos adversos y las retiradas tempranas no difirieron entre los grupos MTX y placebo.

La guía EULAR menciona que, ya que el tamaño del efecto de tocilizumab en términos de reducción del riesgo de recaída y ahorro de GC parece mayor, y el metaanálisis sobre metotrexato mostró heterogeneidad en los resultados entre los distintos estudios, entre estas dos opciones tocilizumab ofrece una mayor confianza en la consecución de un efecto terapéutico clínicamente relevante; mientras que metotrexato puede utilizarse como alternativa(7). Metotrexato no dispone de indicación autorizada en la UE para el tratamiento de la arteritis de células gigantes.

No se dispone de comparaciones directas ni indirectas publicadas en la bibliografía sobre el tratamiento de la ACG que comparen entre sí upadacitinib, tocilizumab o metotrexato.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la adherencia como el grado en que el comportamiento de una persona se corresponde con las recomendaciones acordadas con los profesionales sanitarios(23).

En muchas enfermedades crónicas, se ha demostrado que la adherencia disminuye a medida que aumenta la complejidad del régimen terapéutico (es decir, el número de formas farmacéuticas por dosis, los horarios de administración estrictos, el número de dosis al día y la necesidad de observar requisitos estrictos relacionados con la ingesta o el ayuno de alimentos o líquidos)(23). En el tratamiento de la ACG, se dispone de medicamentos de administración oral (como los GC orales, metotrexato y upadacitinib) y de administración subcutánea (como tocilizumab). En el ensayo pivotal SELECT-GCA, se midió, como parte de la variable principal, la adherencia al régimen de reducción de dosis de GC establecido para cada brazo del ensayo, si bien no se especifica cómo se cuantificó dicha adherencia. En la evaluación europea por parte del CHMP, el titular de la autorización de comercialización (TAC) expuso que, generalmente, los pacientes prefieren las terapias orales frente a las inyectables, particularmente aquellos pacientes que presentan dificultades para la administración por inyección como los adultos mayores con menor destreza manual o deterioro visual, pero no se han encontrado en la literatura datos concretos sobre las preferencias o la adherencia de los pacientes con ACG.

Por su parte, no se dispone de datos publicados de adherencia para tocilizumab en ACG. Las preferencias del paciente por un régimen posológico oral con administración una vez al día o una vez a la semana, como sería el caso de upadacitinib o metotrexato, respectivamente, o un régimen de administración subcutánea una vez a la semana, como el de tocilizumab, se podrán valorar en un segundo lugar, una vez tenidas en cuenta otras cuestiones clínicas de eficacia y seguridad de los tratamientos disponibles.

Conclusión

Upadacitinib 15 mg ha sido autorizado en la UE para el tratamiento de la arteritis de células gigantes en pacientes adultos.

En el análisis de la variable principal del ensayo SELECT-GCA, la proporción de pacientes que lograron remisión sostenida en la semana 52 fue del 46,4% (IC 95%: 39,6–53,2) en el brazo que recibió upadacitinib 15 mg más 26 semanas de pauta descendente de GC. La diferencia ajustada respecto al grupo placebo más 52 semanas de pauta descendente de GC fue del 17,1% (IC 95%: 6,3–27,8), alcanzando significación estadística ($p=0,0019$). Asimismo, tanto la exposición mediana a GC como el tiempo hasta la primera recaída fueron favorables de forma estadísticamente significativa al brazo de upadacitinib 15 mg más 26 semanas de pauta descendente de GC respecto de placebo más 52 semanas de pauta descendente de GC. Estos resultados se pueden considerar clínicamente relevantes, con la limitación de que el propio diseño del ensayo ya planificaba una menor exposición a GC en los pacientes de los brazos de upadacitinib. Por tanto, en el ensayo SELECT-GCA se demuestra que upadacitinib 15 mg junto con una pauta descendente de GC de 26 semanas es superior a una pauta descendente de GC de 52 semanas en esta indicación.

El evento adverso grave más frecuente en el brazo upadacitinib 15 mg durante el periodo aleatorizado fue la embolia pulmonar. Tres sujetos del brazo upadacitinib 15 mg presentaron trombosis venosa profunda grave, pero las tasas globales de eventos tromboembólicos venosos (TVP y embolia pulmonar), incluyendo eventos graves y no graves, fueron similares entre los brazos de upadacitinib 15 mg y placebo. En el seguimiento a largo plazo, la tasa de SAE fue mayor en el brazo placebo en comparación con el brazo de upadacitinib 15 mg. Los SAE más frecuentemente notificados en los sujetos tratados con upadacitinib fueron neumonía, fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca.

Los datos de seguridad observados en el ensayo SELECT-GCA son limitados, especialmente a largo plazo. Sin embargo, junto con el conocimiento global de upadacitinib obtenido también a partir de estudios en otras indicaciones aprobadas con anterioridad, no suscitan preocupaciones adicionales para la nueva indicación en ACG que no estuvieran ya contempladas, si bien existen riesgos conocidos asociados a los inhibidores de JAK en relación con neoplasias, infecciones, TEV y MACE, que pueden tener un impacto específico en la población con ACG, en la que se espera que la mayoría de los pacientes tengan más de 65 años.

Entre las limitaciones del ensayo pivotal, destacan la relativamente alta tasa de abandonos del ensayo y de discontinuaciones del tratamiento del ensayo, y la limitada base de datos de seguridad a largo plazo ya comentada.

No se dispone de comparaciones directas ni indirectas frente a tocilizumab ni frente a metotrexato en esta indicación. Aunque la falta de datos comparativos directos o indirectos impide que se pueda establecer, de forma robusta, la superioridad, inferioridad o equivalencia entre ellas, la evidencia a favor de metotrexato es menor y por tanto sería una opción de menor preferencia frente a tocilizumab y upadacitinib 15 mg en el tratamiento de la ACG. El perfil de seguridad podría ser, en general, más favorable para tocilizumab en la mayor parte de los pacientes con ACG, teniendo en cuenta el perfil de seguridad conocido de los inhibidores de JAK y la escasez de datos de seguridad de upadacitinib a largo plazo en esta indicación. Por tanto, el tratamiento de elección en estos pacientes se tendrá que individualizar, teniendo en cuenta factores como la edad, el estado general del paciente, las recomendaciones de seguridad de la EMA en cuanto al uso de inhibidores de JAK y otras enfermedades y factores de riesgo concomitantes (entre ellos, otros factores de riesgo cardiovascular), así como las preferencias del paciente, incluyendo la vía y la frecuencia de administración.

Grupo de expertos

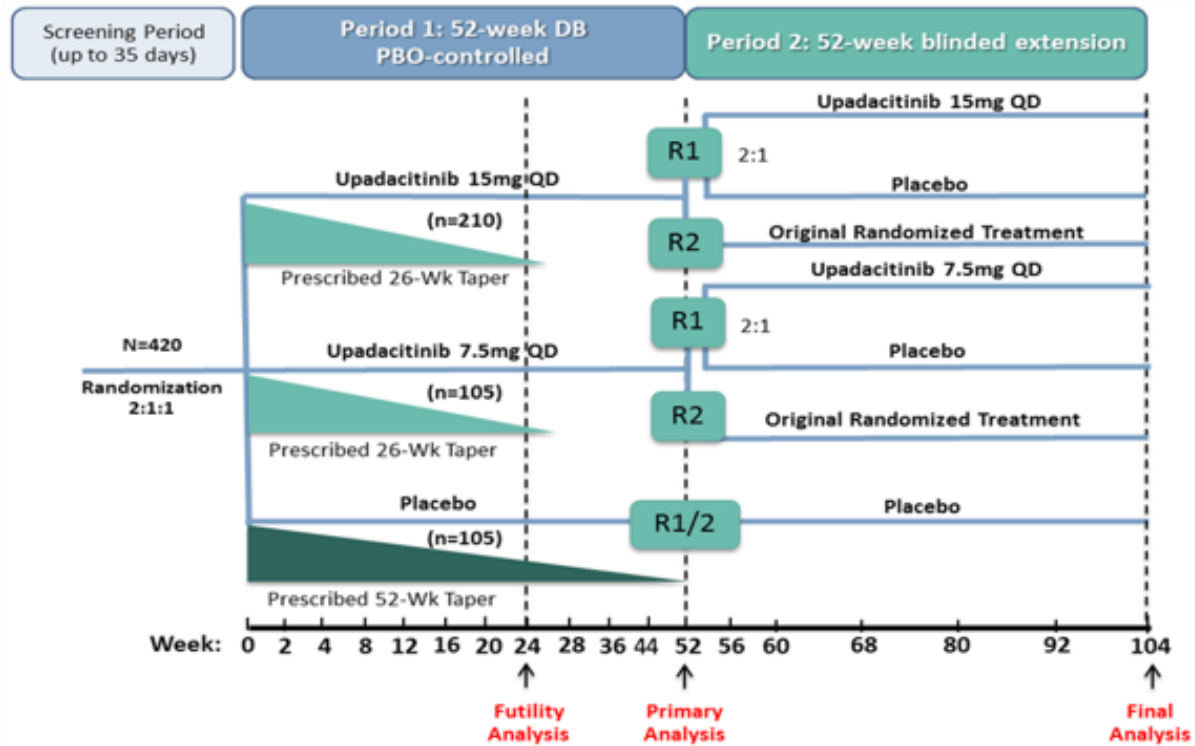
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Reumatología (SER), la Sociedad Española de Oftalmología (SEO), la Sociedad Española de Neurología, (SEN), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Española de Vasculitis Sistémicas (AEVASI), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Liga Reumatológica Española (LIRE) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura A1. Esquema del ensayo SELECT-GCA



R1 = sustained remission for 24 consecutive weeks prior to Week 52; R2 = remission at Week 52 but not achieving sustained remission for at least 24 consecutive weeks prior to the Week 52 Visit

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con otras opciones de tratamiento.

Nombre	Upadacitinib + pauta descendente de GC(14)	Tocilizumab + pauta descendente de GC(24)	Metotrexato + pauta descendente de GC(25)	Prednisona (u otros GC) en pauta descendente(26)
Presentación	Comprimidos de liberación prolongada de 15,30 y 45 mg	Solución inyectable en jeringa precargada 162 mg /0,9 ml Solución inyectable en pluma precargada 162 mg /0,9 ml	Comprimidos 2,5 mg y 10 mg	Comprimidos 2,5, 5, 10 y 30 mg
Posología	La dosis recomendada de upadacitinib es de 15 mg/24h por vía oral en combinación con una pauta de reducción gradual de los corticoesteroides. No se debe utilizar upadacitinib en monoterapia para el tratamiento de recaídas agudas Teniendo en cuenta la naturaleza crónica de la arteritis de células gigantes, se puede continuar con upadacitinib 15 mg/24h en monoterapia tras la suspensión de los corticoesteroides. Un tratamiento de más de 52 semanas se debe orientar conforme a la actividad de la enfermedad, el criterio del médico y la elección del paciente.	La posología recomendada es una dosis de 162 mg por vía subcutánea una vez por semana en combinación con una reducción gradual de GC. Se puede usar este medicamento en monoterapia tras la suspensión de los GC. Tocilizumab en monoterapia no debe ser usado para el tratamiento de recaídas agudas Debido a la naturaleza crónica de ACG, tratamientos superiores a 52 semanas se deben regir por la actividad de la enfermedad, el criterio del médico y la elección del paciente.	Dosis inicial en esta indicación: 10-15 mg/semana Con incrementos de dosis cada dos a ocho semanas de 5 mg/semana hasta alcanzar 25 mg/semana(6).	Dosis inicial:40-60 mg prednisona; Tras el control de la enfermedad: reducción progresiva de la dosis de GC hasta alcanzar una dosis objetivo de 15–20 mg/día en un plazo de 2–3 meses y, tras 1 año, ≤5 mg/día
Indicación aprobada en FT o no	Upadacitinib está indicado para el tratamiento de la arteritis de células gigantes en pacientes adultos.	Tocilizumab está indicado para el tratamiento de ACG en pacientes adultos	Sin indicación autorizada en ACG. Indicado en otras enfermedades reumatológicas como la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil activa y la psoriasis.	Indicación en otras enfermedades autoinmunes (p. ej. poliartritis nodosa)

<p>Eventos adversos</p>	<p>Muy frecuentes:</p> <p>Infecciones respiratorias de las vías altas, acné</p> <p>Frecuentes:</p> <p>Bronquitis, herpes zóster, herpes simple, foliculitis, gripe, infección del tracto urinario, neumonía, cáncer de piel no melanoma, anemia, neutropenia, linfopenia, urticaria, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, cefalea, mareos, vértigo, tos, dolor abdominal, náuseas, erupción, fatiga, pirexia, edema periférico, aumento de CPK, ALT,AST en sangre, aumento de peso</p>	<p>Muy frecuentes:</p> <p>Infección de las vías respiratorias superiores, hipercolesterolemia.</p> <p>Frecuentes:</p> <p>celulitis, neumonía, herpes simple oral, herpes zóster, leucopenia, neutropenia, hipofibrinogenemia, cefalea, mareos, conjuntivitis, hipertensión, tos, disnea, dolor abdominal, ulceración oral, gastritis, erupción, prurito, urticaria, edema periférico, reacciones de hipersensibilidad, elevación de las transaminasas hepáticas, aumento de peso, elevación de la bilirrubina total.</p>	<p>Muy frecuentes:</p> <p>Pérdida del apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, inflamación y ulceración de la mucosa de la boca y la garganta, estomatitis, dispepsia, Aumento de las enzimas hepáticas (ALAT [GPT], ASAT [GOT], fostafasa alcalina y bilirrubina)</p> <p>Frecuentes:</p> <p>Infecciones, leucopenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, cansancio, somnolencia, alveolitis/neumonía intersticial (puede ser mortal), diarrea, eritema, exantema, prurito</p>	<p>A corto plazo: aparición de úlceras gástricas y duodenales, reducción de la tolerancia a la glucosa y menor resistencia a las infecciones.</p> <p>A largo plazo:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Sistema endocrino: síndrome de Cushing, obesidad faciotroncular con cara de luna llena, alteraciones en la secreción de hormonas sexuales (amenorrea, hirsutismo, impotencia). •Dermatológicos: acné esteroideo, retrasos en el tiempo de cicatrización de heridas, aparición de estrías. •Sistema musculoesquelético: atrofia y debilidad muscular, osteoporosis. •Oftalmológicos: glaucoma, cataratas, visión borrosa. •Sistema nervioso central: depresión, irritabilidad, euforia, aumento del apetito y vigor, pseudotumor cerebral, manifestaciones de epilepsia latente. •Sistema digestivo: úlceras gástricas y duodenales, hemorragias gastrointestinales. •Metabolismo: reducción de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus; alteraciones electrolíticas como retención de sodio con formación de edemas y excreción aumentada de potasio. Inactividad o atrofia del córtex adrenal, retraso de crecimiento en los niños. •Sistema cardiovascular: hipertensión arterial, bradicardia (frecuencia «no conocida»). •Sistema inmunitario y hematopoyético: linfopenia, eosinopenia, policitemia, empeoramiento de los procesos inmunes, enmascaramiento de infecciones. •Sistema renal: Crisis renal esclerodérmica.
<p>Conveniencia</p>	<p>Administración oral, una vez al día, en domicilio, aunque requiere dispensación hospitalaria</p> <p>Los comprimidos se pueden administrar con o sin alimentos. Se deben tragar enteros y no se deben partir, triturar ni masticar.</p>	<p>Administración subcutánea semanal. Requiere dispensación hospitalaria.</p> <p>El tratamiento debe ser iniciado por profesionales sanitarios. El paciente o padre/tutor puede autoinyectarse el medicamento sólo si el médico determina que es adecuado, el paciente o padre/tutor está de acuerdo en realizar un seguimiento cuando sea necesario y ha sido instruido en la técnica de inyección adecuada</p>	<p>Administración oral semanal en domicilio. No requiere dispensación hospitalaria. Los comprimidos se pueden administrar con o sin alimentos.</p>	<p>Administración oral, una vez al día, en domicilio. No requiere dispensación hospitalaria. Los comprimidos se toman enteros con suficiente líquido.</p>



<p>Otras características diferenciales</p>	<p>Utilizar con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores potentes e inductores potentes del CYP3A4.</p> <p>Contraindicado en tuberculosis activa o infecciones graves activas, y en insuficiencia hepática grave</p>	<p>Contraindicado en infecciones graves y activas.</p> <p>Cuando se comienza o se detiene el tratamiento con tocilizumab, se debe vigilar a los pacientes que toman medicamentos que se ajustan individualmente y se metabolizan mediante CYP450, 3A4, 1A2 o 2C9 (incluyendo GC como metilprednisolona o dexametasona) porque puede ser necesario un aumento de dosis para mantener el efecto terapéutico.</p>	<p>Debe administrarse con gran precaución en pacientes con enfermedad hepática previa o actual significativa, especialmente si es debida al alcohol. Metotrexato está contraindicado si el valor de bilirrubina es mayor de 5 mg/dl (85,5 µmol/l), en alcoholismo, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), discrasias sanguíneas preexistentes (como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa), inmunodeficiencia, infecciones graves, agudas o crónicas como tuberculosis y VIH, estomatitis, úlceras de la cavidad oral y enfermedad de ulceración gastrointestinal activa conocida y vacunación concomitante de vacuna de microorganismos vivos atenuados.</p> <p>Debido a su perfil de EA y/o a interacciones de tipo farmacocinético, se debe vigilar estrechamente el uso concomitante de metotrexato con numerosos medicamentos (ver FT).</p> <p>La administración de ácido fólico o el ácido folínico pueden reducir las toxicidades por metotrexato, tales como síntomas gastrointestinales, inflamación de la mucosa oral, pérdida de pelo y enzimas hepáticas elevadas</p> <p>Menor nivel de evidencia que con tocilizumab(7)</p>	<p>Contraindicaciones absolutas: infecciones víricas agudas (ej. herpes simple, herpes zoster, varicela) y en el período aproximado de entre 8 semanas antes a 2 semanas después de una vacuna profiláctica.</p> <p>Los GC aumentan la predisposición a las infecciones. Debe utilizarse con precaución, en pacientes con infección tuberculosa activa o latente, infecciones fúngicas, bacterianas, sistémicas, víricas o parasitarias no tratadas o infección ocular por herpes simple. Se debe vigilar a los pacientes con infecciones, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis, úlcera péptica, glaucoma o cataratas, o con antecedentes familiares de diabetes o glaucoma, o con cualquier otra enfermedad en la que el uso de GC pueda asociarse a un mayor riesgo de efectos adversos. Pueden producirse alteraciones visuales con el uso sistémico y tóxico de GC.</p> <p>La acción del GC puede verse afectada por la administración de numerosos medicamentos, así como la administración de GC puede afectar a la acción de muchos medicamentos (ver FT).</p> <p>En general, los GC se pueden considerar equivalentes, teniendo en cuenta la duración de acción y las dosis empleadas(27).</p>
--	---	--	---	---

Se han incluido las principales opciones de tratamiento activo de uso en nuestro país. Se incluye un extracto de los EA incluidos en FT de cada medicamento. Para ver el perfil completo de EA, acudir a FT. Debido a que algunos de ellos disponen de indicación para múltiples patologías, incluyendo esquemas con otros medicamentos, los EA o sus frecuencias pueden no ser representativos del uso en esta indicación



Tabla A2. Resultados de eficacia del ensayo SELECT-GCA.

	Upadacitinib 15 mg + pauta descendente de corticoides en 26 semanas (N=209)	Placebo + pauta descendente de corticoides en 52 semanas (N=112)
Remisión sostenida en la semana 52		
Proporción de pacientes que lograron remisión sostenida en la semana 52 (%; IC95%)	46,4% (39,6–53,2).	29,0% (20,6–37,5)
Diferencia ajustada respecto del brazo placebo (%; IC95%)	17,1% (6,3–27,8)	-
Valor p	p=0,0019	-
Remisión completa sostenida en la semana 52		
Proporción de pacientes que lograron remisión completa sostenida desde la semana 12 hasta la semana 52 (%; IC95%)	37,1% (30,5-43,7)	16,1% (9,3-22,9)
Diferencia ajustada respecto del brazo placebo (%; IC95%)	20,7% (11,3-30,2)	
Valor p	P<0,0001	
Exposición acumulada a GC hasta la semana 52		
N	180	90
Mediana de exposición acumulada a GC hasta la semana 52 (mg; IC95%)	1615 (1615–1635)	2882 (2762–3253)
Diferencia ajustada respecto del brazo placebo (%; IC95%)	1267 (1133-1587)	

Valor p	P<0,0001	
Tiempo hasta la primera recaída durante las 52 semanas		
Mediana de tiempo hasta la primera recaída de ACG durante las 52 semanas (días; IC95%)	NE (NE-NE)	323 (249,0; NE)
HR frente a placebo (IC95%)	0,57 (0,399-0,826)	
p	p=0,0025	

En esta tabla no se incluyen los resultados del brazo upadacitinib 7,5 mg por no ser relevantes para la indicación en estudio en el IPT

Referencias

1. Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I, Calvo Alén J, Cuadrado Lozano MJ, Freire González M, Martínez-Taboada VM, Muñoz Fernández S, et al., editors. Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Reumatología (SER); 2014.
2. Cacoub P, Vieira M, Langford CA, Tazi Mezalek Z, Saadoun D. Large-vessel vasculitis. *Lancet Lond Engl*. 2025 Sep 9;S0140-6736(25)01436-9.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):1-11.
4. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP assessment report. Rinvoq (upadacitinib) (Procedure No. EMEA/H/C/004760/II/0056)(EMA/103192/2025) [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0056-epar-assessment-report-variation_en.pdf
5. Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Aug;73(8):1349-65.
6. Salvarani C, Muratore F. Treatment of giant cell arteritis - UpToDate [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-giant-cell-arteritis?search=arteritis%20de%20c%C3%A9lulas%20gigantes&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
7. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, Boysson H de, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan 1;79(1):19-30.
8. Salvarani C, Muratore F. Diagnosis of giant cell arteritis - UpToDate [Internet]. 2024. Available from: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-giant-cell-arteritis?search=arteritis%20de%20c%C3%A9lulas%20gigantes&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
9. Khoury JA, Albreiki D. Neuro-ophthalmic Manifestations of Giant Cell Arteritis: A Review. *J Ophthalmic Vis Res*. 2025;20.
10. Narváez J, Vidal-Montal P, Maymó-Paituvi P, Palacios-Olid J, Aguilar-Coll M, Roig-Kim M, et al. Further expanding the clinical spectrum of giant cell arteritis: Non-classical organ involvement and uncommon complications. *Semin Arthritis Rheum*. 2025 Aug 12;74:152817.
11. Orphanet: Arteritis de células gigantes [Internet]. [cited 2025 Sep 9]. Available from: <http://www.orpha.net/es/disease/detail/397?mode=name&name=arteritis%20de%20celulas%20gigantes>
12. Li KJ, Semenov D, Turk M, Pope J. A meta-analysis of the epidemiology of giant cell arteritis across time and space. *Arthritis Res Ther*. 2021 Mar 11;23(1):82.
13. Fernández-Lozano D, Hernández-Rodríguez I, Narvaez J, Domínguez-Álvaro M, De Miguel E, Silva-Díaz M, et al. Incidence and clinical manifestations of giant cell arteritis in Spain: results of the ARTESER register. *RMD Open*. 2024 Mar 26;10(1):e003824.
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Rinvoq (upadacitinib) comprimidos de liberación prolongada [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_es.pdf
15. Blockmans D, Penn SK, Setty AR, Schmidt WA, Rubbert-Roth A, Hauge EM, et al. A Phase 3 Trial of Upadacitinib for Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2025 May 29;392(20):2013-24.



16. European Medicines Agency (EMA). EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>
17. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):316–26.
18. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP assessment report. RoActemra (tocilizumab) (Procedure No. EMEA/H/C/000955/II/0066)(EMA/562609/2017) [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/roactemra-h-c-955-ii-0066-epar-assessment-report-variation_en.pdf
19. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillevin L, Stone JH, Schousboe J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(5):1309–18.
20. Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M, Richmond M, Spiera H, Peterson MG, et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(5):495–501.
21. Jover JA, Hernández-García C, Morado IC, Vargas E, Bañares A, Fernández-Gutiérrez B. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001 Jan 16;134(2):106–14.
22. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, LaValley MP, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: An individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2789–97.
23. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action [Internet]. World Health Organization; 2003. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/42682>
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica RoActemra solución inyectable en jeringa precargada y en pluma precargada [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_es.pdf
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Metotrexato semanal comprimidos [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85482/FT_85482.html
26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Prednisona comprimidos [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75676/FT_75676.html
27. Piñeiro Corrales G, Olivera Fernández R, Guindel Jiménez C. Administración de medicamentos en pacientes con nutrición enteral mediante sonda. Anexo IV. Tabla de equivalencias de corticoides. *Nutr Hosp*. 2006(21 (Supl.4)):199–216.

