

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-163/V1/08092023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de mepolizumab (Nucala®) junto con corticoides intranasales en rinosinusitis crónica con poliposis nasal grave refractaria

Fecha de publicación: 08 de septiembre de 2023

Introducción

La rinosinusitis crónica (RSC) es una enfermedad con alta prevalencia que afecta al 11% de la población adulta europea¹. Se diagnostica por la presencia de al menos dos síntomas, uno de los cuales debe ser congestión/obstrucción/taponamiento nasal y/o rinorrea anterior/posterior, que puede ir asociado o no a dolor/presión facial y/o pérdida parcial/total del olfato durante 12 o más semanas.

Existen dos fenotipos principales de RSC: con pólipos nasales (RSCcPN) o sin pólipos nasales (RSCsPN)³. La RSCcPN constituye un fenotipo diferenciado de la RSC con una prevalencia en la población general en torno al 2-4%, presentando un pico en la sexta década y un claro predominio en los hombres (2 a 1)³. Datos recientes demuestran que casi el 20% de los pacientes con asma tienen RSCcPN, con una mayor frecuencia en el asma no atópica. La presencia de pólipos nasales aumenta la severidad del asma. Un grupo de pacientes asmáticos con RSCcPN presentan además hipersensibilidad a la aspirina y a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la denominada triada ASA de Vidal o de Samter, que actualmente se denomina enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA), y que constituye la forma clínica más grave y recidivante de poliposis nasal asociada al asma grave. La etiología de la RSCcPN no es muy bien conocida. Se han identificado diferentes marcadores biológicos como parte del proceso inflamatorio tipo II, siendo los eosinófilos las principales células inflamatorias presentes en el tejido de los pólipos nasales en la patología en adultos. Otros marcadores incluyen niveles elevados de neutrófilos, linfocitos Th2, inmunoglobulina E (IgE) o citoquinas (IL-4, IL-5, IL-13)². Histológicamente, la RSCcPN se caracteriza por infiltración de células inflamatorias, modificaciones en la diferenciación de las células epiteliales y remodelado tisular incluyendo un aumento del espesor de la membrana basal, modificaciones en las glándulas, edema y acumulación de la matriz extracelular⁴. No obstante, en la actualización de 2020 del documento de consenso sobre rinosinusitis (EPOS: "European Position paper on rhinosinusitis and nasal polyps") se elimina la distinción de fenotipos basada en la presencia o no de pólipos mediante comprobación por endoscopia nasal y/o

por tomografía computarizada nasosinusal que figuraba en la versión de 2012, dado que tiene poca repercusión sobre el manejo de la enfermedad, siendo mucho más importante para el tratamiento la caracterización del tipo de inflamación subyacente².

La RSCcPN presenta características especiales de gravedad y tendencia a la recurrencia. El objetivo del tratamiento es reducir el tamaño de los pólipos nasales y conseguir una mejora en los síntomas (obstrucción nasal, rinorrea, pérdida del sentido del olfato) de forma sostenida, para conseguir una mejora en la calidad de vida⁵. Según la guía EPOS², la gravedad de la RSC se evalúa con una escala visual analógica (EVA, de 0 a 10) según la respuesta del paciente a la pregunta: "¿Hasta qué punto son molestos sus síntomas de rinosinusitis?". Se clasifica en leve (EVA 0-3), moderada (EVA > 3-7) o grave (EVA >7), así como los hallazgos endoscópicos².

En pacientes con RSCcPN leve (EVA \leq 3), el tratamiento habitual consiste en la administración de corticoides intranasales (CIN) y lavados nasales con suero salino, que han demostrado mejorar los síntomas y reducir el tamaño de los pólipos nasales. En pacientes con RSCcPN moderada (EVA >3-7) o grave (EVA > 7), se puede considerar también la administración de una pauta corta de corticoides orales junto con CIN a dosis altas y lavados nasales. En caso de no mejoría y presencia de rinorrea mucopurulenta o infecciones de repetición puede estar indicado el tratamiento prolongado con doxiciclina para *Staphylococcus aureus* o macrólidos, que parecen tener un efecto más sostenido³. Si el paciente presenta asma o EREA, puede estar indicado el tratamiento con un fármaco antileucotrieno. En caso de no obtener resultados adecuados con el tratamiento médico, se puede plantear la cirugía endoscópica nasosinusal (CENS)⁵. Hasta un 40% de los pacientes con RSCcPN presenta un mal control de la enfermedad³, con síntomas frecuentes y graves de congestión, obstrucción, taponamiento nasal, rinorrea, pérdida de olfato y dolor facial, que obligan a reintervenciones quirúrgicas frecuentes y determinan una afectación de la calidad del sueño, actividad física, social y laboral, teniendo un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes⁶. Por todo ello, existe una necesidad de nuevos tratamientos que mejoren el control de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes.

Mepolizumab (Nucala®)

Nucala está indicado "como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos (CES) y/o cirugía (nasosinusal) no proporciona un control adecuado de la enfermedad"⁷. Esta nueva indicación se une a las ya autorizadas en el tratamiento adicional en pacientes adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años con asma eosinofílica refractaria grave, en el tratamiento adicional en pacientes a partir de los 6 años con granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (GEPA) recurrente-remitente o refractaria

y en el tratamiento adicional en pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) no controlado adecuadamente sin una causa secundaria no hematológica identificable^{7,8}.

La dosis recomendada de mepolizumab para pacientes adultos con RSCcPN grave es 100 mg cada cuatro semanas por inyección subcutánea (SC). A los 6 meses de tratamiento hay que evaluar la respuesta y se pueden considerar tratamientos alternativos en aquellos pacientes que no han mostrado respuesta. Algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado después de 6 meses. Tras la administración SC de mepolizumab, el rango medio de semivida terminal ($t_{1/2}$) fue de entre 16 y 22 días^{7,8}.

Farmacología

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa) que actúa sobre la interleucina-5 (IL-5) humana con alta afinidad y especificidad. La IL-5 es la principal citocina responsable del crecimiento, la diferenciación, el reclutamiento, la activación y la supervivencia de los eosinófilos. Mepolizumab inhibe la actividad de la IL-5 con potencia nanomolar, mediante el bloqueo de la unión de la IL-5 a la cadena alfa del complejo receptor de IL-5 expresado en la superficie celular del eosinófilo, inhibiendo de este modo la señalización de IL-5 y reduciendo la producción y la supervivencia de los eosinófilos^{7,8}.

La biodisponibilidad de mepolizumab tras su administración por vía SC en sujetos sanos es del 64%, 71% y 75% dependiendo del lugar de administración (abdomen, muslo o brazo, respectivamente). En pacientes con asma, la biodisponibilidad de mepolizumab administrado por vía SC en el brazo varía desde el 74% hasta el 80%. La mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración máxima en plasma ($t_{máx}$), tanto en sujetos sanos como en pacientes con asma, es de 4-8 días^{7,8}.

Eficacia

El programa de desarrollo de mepolizumab en el tratamiento de la RSCcPN incluyó un estudio principal en fase III, (205687) y dos estudios fase II (MPP111782 y CRT110178)⁸. En los estudios fase II se utilizó una formulación intravenosa y una dosis muy superior (750 mg) a la utilizada en el estudio principal, por lo cual no se discuten en este apartado del IPT.

Estudio 205687 (SYNAPSE)

Se trata de un ensayo clínico de 52 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlados con placebo, en el que se incluyeron 407 pacientes adultos con RSCcPN⁷⁻⁹. Los participantes se aleatorizaron a recibir mepolizumab 100 mg o placebo cada 4 semanas durante 52 semanas, administrándose la última dosis del tratamiento en

la semana 48 (13 dosis). Los pacientes incluidos debían tener RSCcPN bilateral grave y recurrente, definida en el estudio como una puntuación de síntomas de obstrucción nasal en una escala visual analógica (EVA) >5, de un máximo de 10 puntos, una puntuación global de síntomas en una EVA >7, de un máximo de 10 puntos, y una puntuación endoscópica bilateral de pólipos nasales (PPN) \geq 5, de un máximo de 8 puntos (con una puntuación mínima de 2 en cada cavidad nasal). Además, los pacientes debían haber recibido corticoides intranasales (CIN) durante al menos 8 semanas antes del cribado y debían tener un historial clínico de al menos una cirugía previa de pólipos nasales en los últimos 10 años. Todos los participantes recibieron mometasona intranasal a diario y, si se consideraba necesario, lavados con suero, cursos cortos con altas dosis de corticosteroides orales (OCS) y/o antibióticos.

Se excluyeron a los participantes con pólipos antrocoanales, desviación del tabique nasal que ocluye una fosa nasal, rinitis medicamentosa, que se hayan sometido a cualquier cirugía intranasal y/o sinusal (por ejemplo, polipectomía, dilatación con balón o inserción de stent nasal) dentro de los 6 meses anteriores a la visita inicial de cribado, o para quienes la cirugía de pólipos nasales estaba contraindicada en opinión del Investigador. Los participantes fueron excluidos si presentaban fibrosis quística, granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Síndrome de Churg Strauss), síndromes ciliares discinéticos o de Young, Kartagener, antecedentes médicos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), o enfermedad parasitaria dentro de los 6 meses anteriores a la visita de cribado 1. También se excluyeron a los participantes con una exacerbación del asma que requirió ingreso en el hospital dentro de las 4 semanas anteriores a la visita inicial, uso de CES dentro de las 4 semanas anteriores a la visita inicial o que estaban planeando usar dichos medicamentos durante el periodo doble ciego, o cambios de dosis del CIN dentro de las 4 semanas previas a la visita inicial.

El estudio incluía un periodo de 4 semanas de “run-in” previo a la aleatorización. También se excluyeron a los pacientes si incumplían con el diario (incompleto en al menos 4 de los últimos 7 días antes de la aleatorización) o había cambios durante ese periodo en la terapia de mantenimiento (cambio en el tipo o dosis de CIN, necesidad de OCS, adición de un antagonista de receptor de leucotrienos o inmunoterapia con alérgenos), exacerbaciones de asma o alteraciones en parámetros analíticos (sangre, bioquímica, orina). Se seleccionaron un total de 854 (100%), de los cuales se aleatorizaron 414 (48,5%). 7 pacientes se aleatorizaron por error y no recibieron ninguna dosis del tratamiento, por lo que a la población restante, 407 pacientes (47,7%) se les administró por vía SC una dosis de 100 mg de mepolizumab (N=206) o placebo (N=201), una vez cada 4 semanas, además del tratamiento de mantenimiento con CIN (7-9). Las causas principales de no aleatorización fueron el no cumplir con los criterios de inclusión/exclusión (27,3%), la presencia de algún criterio de no aleatorización durante el periodo de “run-in” (21,4%) y la retirada voluntaria o decisión del médico (1,9%).

Las variables coprimarias de eficacia fueron el cambio desde el momento basal hasta la semana 52 en la PPN mediante exploración endoscópica bilateral según la clasificación por evaluadores ciegos centrales, y el cambio desde el momento basal hasta la semana 49-52 en la puntuación media de obstrucción nasal (EVA). Para la PPN, los pólipos en cada lado de la nariz se clasificaron en una escala de categorías (0 = no hay pólipos; 1 = pólipos pequeños en el meato medio que no alcanzan por debajo el borde inferior del cornete medio; 2 = pólipos que se encuentran por debajo del borde inferior del cornete medio; 3 = pólipos grandes que alcanzan el borde inferior del cornete inferior o pólipos intermedios en el cornete medio; 4 = pólipos grandes que causan una obstrucción completa de la cavidad nasal inferior). La puntuación total fue la suma de las puntuaciones de la derecha e izquierda. La obstrucción nasal se evaluó diariamente por los pacientes mediante la EVA (rango de 0 a 10, de menor a mayor gravedad)⁷⁻⁹. No se incluyó en el protocolo la diferencia mínima clínicamente relevante para ninguna de las dos variables coprimarias, al no estar estos valores validados en la patología de RSCcPN.

La variable secundaria principal fue el tiempo hasta la primera cirugía de pólipos nasales hasta la semana 52 (la cirugía se definió como cualquier procedimiento que resultara en la incisión o extirpación de tejido a través de instrumentos [p. ej. polipectomía] en la cavidad nasal). Otras variables secundarias incluyeron el cambio en la puntuación global de síntomas (EVA) (rango de 0 a 10, de menor a mayor gravedad) (semanas 49-52), el cambio en la puntuación total en el cuestionario de calidad de vida de rinosinusitis de 22 ítems (SNOT-22 (0 a 110) de mayor a menor calidad de vida) en la semana 52, para la que sí existe una diferencia mínima clínicamente relevante de 8,90 puntos establecida en la literatura (10,14), el número de pacientes que necesitaron CES para los pólipos nasales hasta la semana 52, el cambio en la puntuación combinada de síntomas nasales (mediante EVA) (semanas 49-52), la cual combina las puntuaciones individuales de obstrucción nasal, secreción nasal, mucosidad en la garganta y pérdida del olfato, y la puntuación de pérdida de olfato (EVA) (semanas 49-52)⁷⁻⁹.

Tanto las variables de eficacia coprimarias como las secundarias se evaluaron en la población por intención de tratar (ITT) modificada, definida como los pacientes asignados aleatoriamente que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio. Tras evaluar las variables coprimarias, la multiplicidad derivada de las variables secundarias se controló de acuerdo a un análisis jerárquico predefinido. Las variables coprimarias tenían que ser estadísticamente significativas para continuar con el análisis de las variables secundarias, y la significación estadística de las variables secundarias solo era posible si la variable anterior también lo había sido⁷⁻⁹. A los pacientes que se sometieron a una cirugía nasal antes de la semana 52 se les asignó su peor puntuación observada, registrada antes de la cirugía, para todas las visitas posteriores. A los pacientes que se retiraron de forma prematura del estudio sin haber sido sometidos a cirugía nasal, o que tenían datos faltantes por cualquier otra razón, se les asignó su peor puntuación observada, registrada antes de la retirada del estudio o de la visita faltante. El cambio desde el valor inicial

[medianas con intervalos de confianza (IC) del 95%] se estimó mediante un modelo de regresión cuantílica con técnica de bootstrap utilizando como covariables el grupo de tratamiento, la región geográfica, la puntuación inicial y el recuento basal de eosinófilos en sangre. En el análisis de la variable secundaria principal de tiempo hasta cirugía se empleó un método de Cox de riesgos proporcionales, incluyendo como covariables el número de cirugías previas, grupo de tratamiento, región geográfica, PPN basal, puntuación EVA de obstrucción nasal y recuento de eosinófilos basales.

Un 92% de los participantes en cada brazo completaron las 52 semanas de seguimiento. Se identificaron desviaciones importantes en el protocolo en un 60% de los participantes, siendo significativamente superior para placebo (65%) que para mepolizumab (55%). El mayor porcentaje de desviaciones se debieron a evaluaciones incompletas de parámetros analíticos (42% para placebo y 31% para mepolizumab), seguido de pérdida de visitas (17% de los participantes), lo que motivó la realización de un análisis post-hoc de las variables coprimarias.

Las características demográficas y basales de los pacientes incluidos en el estudio SYNAPSE (n=407) fueron consistentes con una población con síntomas de RSCcPN severos (puntuación media de obstrucción nasal de 9 sobre un máximo de 10) (Tabla 1). La duración de la enfermedad desde el diagnóstico inicial era de 11 años, y la mitad de los pacientes habían recibido al menos un curso de CES en el año anterior a la inclusión en el estudio. La mayoría de características basales estaban equilibradas entre ambos grupos de tratamiento, con excepción de la proporción de pacientes con ≥ 2 cirugías nasales previas y EREA, que era menor basalmente en el grupo de mepolizumab vs. placebo (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y basales de mepolizumab vs. placebo en pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN).

Parámetro	Mepolizumab (N=206)	Placebo (N=201)
Edad media (años) (DE)	48,6 (13,6)	48,9 (12,5)
Sexo		
Hombres, n (%)	139 (67)	125 (62)
Mujeres, n (%)	67 (33)	76 (38)
Duración media de los pólipos nasales (años) (DE)	11,4 (8,5)	11,5 (8,3)
Pacientes con ≥ 1 cirugía previa, n (%)	206 (100)	201 (100)
Pacientes con ≥ 2 cirugías previas, n (%)	98 (48)	120 (60)

Pacientes con ≥ 3 cirugías previas, n (%)	51 (25)	73 (36)
Pacientes con ≥ 1 curso de CES para los pólipos nasales en el año anterior, n (%)	106 (51)	91 (45)
Pacientes con ≥ 2 cursos de CES para los pólipos nasales en el año anterior, n (%)	42 (20)	44 (22)
PPNa media bilateral endoscópica (DE), rango 0 - 8	5,4 (1,2)	5,6 (1,4)
Puntuación media de obstrucción nasal (EVA) (DE), rango 0 - 10	8,9 (0,8)	9,0 (0,8)
Puntuación media global de síntomas (EVA) (DE), rango 0 - 10	9,0 (0,8)	9,1 (0,7)
Puntuación media combinada de síntomas nasales (EVA) (DE), rango 0 - 10	9,0 (0,8)	9,0 (0,8)
Puntuación media de pérdida de olfato (EVA) (DE), rango 0 - 10	9,6 (0,8)	9,7 (0,6)
Puntuación total media SNOT-22 (DE), rango 0 - 110	63,7 (17,6)	64,4 (19)
Pacientes con asma, n (%)	140 (68)	149 (74)
Pacientes con EREA, n (%)	45 (22)	63 (31)
Recuento basal de eosinófilos en sangre (cél/s/ μ l) c	390 (0,88)	400 (0,91)

a Las puntuaciones más altas indican una gravedad mayor de la enfermedad o peor calidad de vida; CES = corticosteroides sistémicos; DE = desviación estándar; PPN = puntuación de pólipos nasales; SNOT-22 = cuestionario de calidad de vida en rinosinusitis de 22 ítems; EVA = escala visual analógica; EREA = enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.

b La puntuación combinada de síntomas nasales combina las puntuaciones individuales de obstrucción nasal, secreción nasal, mucosidad en la garganta y pérdida de olfato.

c Media geométrica (coeficiente de variación).

Los resultados de eficacia del estudio SYNAPSE (n=407) se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados de las variables primarias y secundarias en pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN).

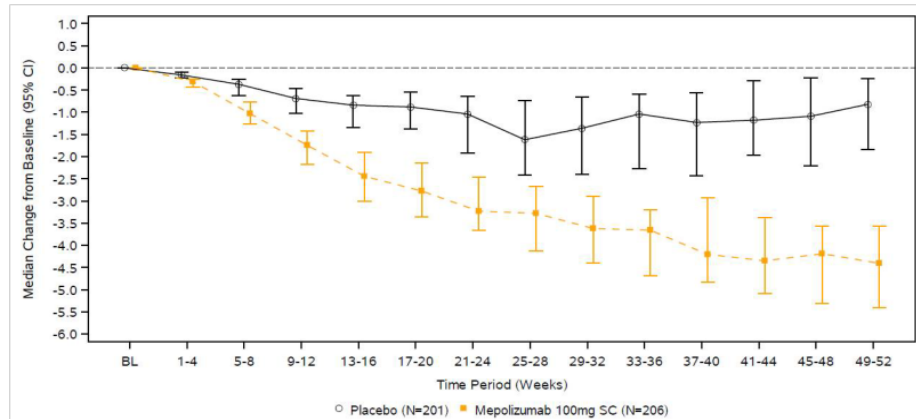
	Mepolizumab 100 mg SC (N=206)	Placebo (N=201)
Covariables principales		
Puntuación total endoscópica en la semana 52		
Mediana de la puntuación basal (mín., máx.)	5,0 (2, 8)	6,0 (0, 8)
Variación de la mediana comparado con la situación basal	-1,0	0,0
Valor p	<0,001	
Diferencia de las medianas (IC 95%)	-0,73 (-1,11; -0,34)	
Puntuación de obstrucción nasal (EVA) (semanas 49 a 52)		
Mediana de la puntuación basal (mín., máx.)	9,01 (6,54; 10,00)	9,14 (5,31; 10,00)
Variación de la mediana comparado con la situación basal	-4,41	-0,82
Valor p	<0,001	
Diferencia de las medianas (IC 95%)	-3,14 (-4,09; -2,18)	
Variable secundaria principal		
Tiempo hasta la primera cirugía de pólipos nasales		
Participantes con cirugía	18 (9)	46 (23)
Hazard ratio (Mepolizumab/Placebo) (IC 95%)	0,43 (0,25; 0,76)	
Valor p	0,003	
Otras variables secundarias		
Puntuación de síntomas global (EVA) (Semanas 49-52)		
Mediana de la puntuación basal (mín., máx.)	9,12 (7,17; 10,00)	9,20 (7,21; 10,00)
Variación de la mediana comparado con la situación basal	-4,48	-0,90
Valor p	<0,001	
Diferencia de las medianas (IC 95%)	-3,18 (-4,10; -2,26)	

Puntuación total SNOT-22 en la semana 52		
n	205	198
Mediana de la puntuación basal (mín., máx.)	64,0 (17, 105)	64,0 (19, 110)
Variación de la mediana comparado con la situación basal	-30,0	-14,0
Valor p	<0,001	
Diferencia de las medianas (IC 95%)	-16,49 (-23,57; -9,42)	
Pacientes que necesitaron CES para los pólipos nasales hasta la semana 52		
Número de pacientes con ≥ 1 ciclo	52 (25)	74 (37)
Odds Ratio con respecto al placebo (IC 95%)	0,58 (0,36; 0,92)	
Valor p	0,020	
Puntuación combinada de síntomas nasales (EVA) (Semanas 49-52)		
Mediana de la puntuación basal (mín., máx.)	9,11 (4,91; 10,00)	9,18 (6,03; 10,00)
Variación de la mediana comparado con la situación basal	-3,96	-0,89
Valor p	<0,001	
Diferencia de las medianas (IC 95%)	-2,68 (-3,44; -1,91)	
Puntuación de pérdida de olfato (EVA) (Semanas 49-52)		
Mediana de la puntuación basal (mín., máx.)	9,97 (0,94; 10,00)	9,97 (6,69; 10,00)
Variación de la mediana comparado con la situación basal	-0,53	0,00
Valor p	<0,001	
Diferencia de las medianas (IC 95%)	-0,37 (-0,65; -0,08)	

CES = corticosteroides sistémicos.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos brazos en el cambio en la PPN en la semana 52 a favor de mepolizumab, siendo la diferencia ajustada de medianas entre ambos tratamientos de -0,73 (IC 95%: -1,11 a -0,34). Se observaron también diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos en el cambio en la puntuación de obstrucción nasal (EVA) en las semanas 49-52 a favor de mepolizumab, siendo la diferencia ajustada de medianas de -3,14 (IC 95%: -4,09 a -2,18) (Tabla 1). A lo largo del tratamiento, el cambio medio desde el inicio en la puntuación de obstrucción nasal (EVA) para cada periodo de 4 semanas fue consistentemente mayor en el grupo de mepolizumab vs. placebo (Figura 1).

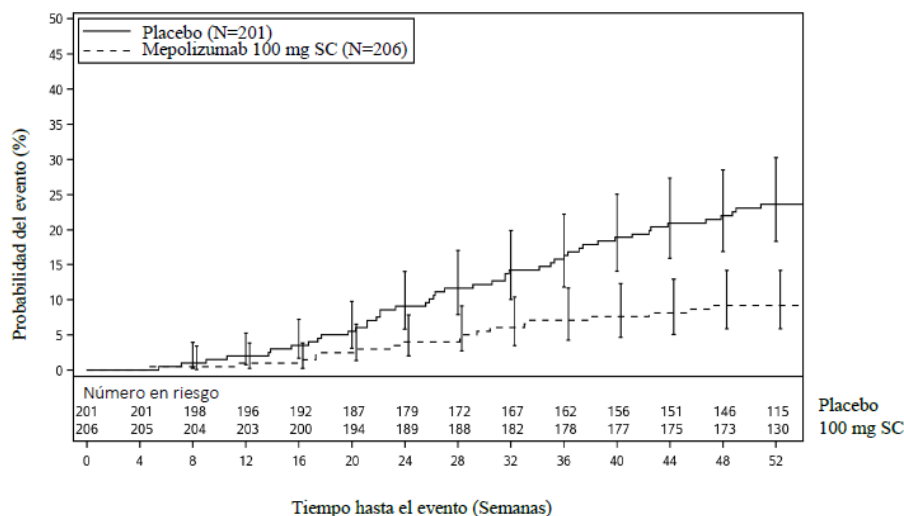
Figura 1. Cambio en la variable coprimaria de puntuación de obstrucción nasal (EVA) a lo largo de las 52 semanas de estudio.



En cuanto a la variable secundaria principal, se redujo la proporción de pacientes que requirieron cirugía a las 52 semanas en un 14% con mepolizumab en comparación con placebo en términos absolutos (9% vs. 23%). Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos en el tiempo hasta la cirugía a favor de mepolizumab (HR: 0,43; IC 95%: 0,25 a 0,76; $p=0,003$)⁸. Los análisis de sensibilidad de punto de inflexión (“tipping point analysis”) fueron consistentes con el análisis principal, indicando que los resultados de cirugías eran robustos⁹.

Figura 2. Curva de Kaplan Meier de tiempo hasta la primera cirugía de PN.

Figura 1: Curva de Kaplan Meier de tiempo hasta la primera cirugía de PN



Se observó una mejora estadísticamente significativa en el cuestionario SNOT-22 de calidad de vida en rinosinusitis crónica en la semana 52 respecto a la situación basal en ambos brazos, con una diferencia en medianas entre ambos brazos de 16 puntos, que excedió la diferencia mínima clínicamente relevante establecida en 8,90 puntos¹⁰.

Durante el periodo de tratamiento de 52 semanas, la proporción de pacientes que requirieron al menos un ciclo de CES para el tratamiento de los pólipos nasales fue un 12% inferior en términos absolutos en los pacientes que recibieron mepolizumab (25% vs. 37%), (OR: 0,58; IC 95 %: 0,36 a 0,92; p=0,020).

Se observaron también diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos en el cambio en la puntuación de pérdida del olfato (escala EVA) en la semana 49-52 a favor de mepolizumab, siendo la diferencia ajustada de medianas entre ambos brazos de -0,37 (IC95% -0,65 a -0,08)⁹.

Otras variables sintomáticas analizadas también fueron estadísticamente significativas a favor de mepolizumab. Así, la diferencia ajustada entre ambos brazos en las medianas del cambio en la semana 49-52 respecto al basal en la puntuación global de síntomas (EVA) fue favorable a mepolizumab [-3,18 (IC 95%: -4,10 a -2,26)].

Análisis de subgrupos

Los resultados de los análisis de subgrupos llevados a cabo en las variables coprimarias fueron generalmente consistentes con los observados en la población ITT. En concreto, en 289 (71%) de los pacientes con RSCcPN y asma comórbida, los análisis preespecificados mostraron mejoras en las variables coprimarias congruentes con los observados en la población general de pacientes que recibieron 100 mg de mepolizumab⁷.

Un total de 134 participantes (33%) ingresaron en un periodo de seguimiento sin tratamiento después de la semana 52, 69 participantes (33%) en el grupo de mepolizumab y 65 participantes (32%) en el grupo de placebo. En la semana 76, 24 semanas después del final del periodo de tratamiento, el cambio desde el momento basal para la PPN siguió siendo mayor para los participantes en el grupo de mepolizumab que en el grupo de placebo (cambio medio: -1,2 (rango -6 a 3) con mepolizumab vs. -0,1 (rango -4 a 4) con placebo⁸.

Análisis de respondedores y análisis post-hoc de las variables coprimarias

Aunque el protocolo del estudio no recogió la diferencia mínima clínicamente relevante para ninguna de las dos variables coprimarias, al no estar estos valores validados en la patología de RSCcPN, se incluyó en el estudio un análisis preespecificado de respondedores para la PPN. En este análisis se demostró que una mayor proporción de participantes que recibieron mepolizumab presentaron una mejora (disminución) de $\geq 1,0$

puntos en comparación con el placebo en la PPN (50% frente a 28%) en la semana 52 [OR: 2,74 (IC 95 %: 1,80 a 4,18); $p < 0,001$]. En un análisis post-hoc de subgrupos por número de cirugías previas, hubo un mayor porcentaje de respondedores con mepolizumab en comparación con placebo tanto en aquellos con una sola cirugía previa (56% vs. 36%) como en aquellos con 2 o más cirugías previas (45% vs. 23%).

Por otro lado, un análisis post hoc de respondedores para la variable coprimaria de obstrucción nasal (definiendo a los respondedores como aquellos que presentaron una disminución de ≥ 3 puntos en la EVA) también mostró un mayor porcentaje de respondedores en el grupo de mepolizumab comparado con placebo (60% frente a 36%) en la semana 52 (9). En subgrupos por número de cirugías previas, también hubo un mayor porcentaje de respondedores con mepolizumab en comparación con placebo tanto en aquellos con una sola cirugía previa (72% vs. 44%) como en aquellos con 2 o más cirugías previas (56% vs. 31%).

El análisis de respondedores en la puntuación del cuestionario SNOT-22 en la semana 52 (disminución de $\geq 8,9$ puntos respecto al basal) también mostró un mayor porcentaje de respondedores en el grupo de mepolizumab comparado con placebo (73% frente a 54%) (9). Diferencias similares se obtuvieron en análisis post hoc cuando el punto de corte se estableció en mejoría ≥ 36 puntos (42% vs. 18%) o ≥ 45 puntos (27% vs. 13%).

Se realizaron diversos análisis de sensibilidad de las variables coprimarias para valorar la robustez de los resultados a petición del CHMP debido a que en un 17% de pacientes faltaba al menos una visita de seguimiento y se utilizó un modelo mixto para medidas repetidas (MMRM). La diferencia de medias para la PPN en la semana 52 respecto al basal fue de -0,99 (IC 95%: -1,36 a -0,61), y de -0,93 (IC 95%: -1,31 a -0,55) al emplear la imputación por datos perdidos al azar y la imputación de datos tras la interrupción del tratamiento respectivamente, siendo la magnitud de la diferencia similar a la del análisis principal (diferencia ajustada de medias -0,73). La diferencia de medias para la obstrucción nasal (EVA) en las semanas 49-52 respecto al basal fue inferior a la obtenida en el análisis principal [-1,97 (IC 95%: -2,63 a -1,31) al emplear la imputación de datos perdidos al azar, y -1,86 (IC 95%: -2,52 a -1,19) al emplear los datos tras la interrupción del tratamiento]⁸.

Seguridad

La población de seguridad incluyó al conjunto de 512 pacientes participantes en el estudio de fase III SYNAPSE y en el estudio de fase II MPP111782, de los cuales 206 fueron tratados con la dosis de 100 mg administrada por vía SC y 53 con la dosis de 750 mg vía IV, según pertenecieran a uno u otro ensayo. En el estudio SYNAPSE, la mayoría de los participantes (88% mepolizumab y 84% placebo) estuvieron expuestos al tratamiento del estudio durante 52 semanas, mientras que en el estudio MPP111782, el 72% de los pacientes

tratados con mepolizumab y el 52% con placebo estuvieron expuestos durante 24 semanas.

La incidencia de acontecimientos adversos (AA) durante el tratamiento fue similar entre los grupos de placebo (83%) y mepolizumab (81%) al integrar ambos ensayos. Los AA comunicados con más frecuencia fueron nasofaringitis, cefalea, dolor orofaríngeo, dolor de espalda y epistaxis en ambos grupos. Los participantes tratados con placebo tuvieron una incidencia mayor de cefalea, asma y sinusitis que los tratados con mepolizumab (diferencia $\geq 5\%$). No hubo AA individuales en los que la incidencia fuera $\geq 5\%$ más alta en el grupo de mepolizumab vs. placebo⁸.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos en el riesgo de erupción ni artralgia⁸.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos en la incidencia de AA graves (4,6% con mepolizumab vs. 5,1% con placebo). Las infecciones fueron el AA de especial interés más frecuente, siendo significativamente inferior con mepolizumab (54,1% vs. 63,2%). La incidencia general de reacciones adversas (RA) fue del 14% en el grupo mepolizumab y del 9% en placebo, siendo la cefalea la RA notificada con mayor frecuencia en ambos grupos de tratamiento.

No hubo diferencias significativas entre ambos brazos en la incidencia de reacciones alérgicas sistémicas (hipersensibilidad tipo I) (2 (<1%) con mepolizumab y ninguno con placebo) ni en cuanto a otras reacciones sistémicas (ninguno con mepolizumab y 1 (<1%) con placebo). Ninguno de estos eventos fue grave o necesitó discontinuar el tratamiento. Tampoco se hallaron diferencias en cuanto a reacciones locales en el lugar de la inyección (p. ej. eritema, prurito) (2,4% con mepolizumab y 1% con placebo).

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento en el estudio SYNAPSE debido a AA fue del 2,0% (4 pacientes) tanto en el grupo de mepolizumab 100 mg SC como en el de placebo. De estos 8 participantes, todos salvo un sujeto del grupo placebo permanecieron en el estudio⁸. En el estudio SYNAPSE se detectaron anticuerpos frente a mepolizumab en el 3% de los pacientes a las 52 semanas⁸. Integrando los estudios MPP111782 y SYNAPSE, la proporción de participantes con anticuerpos frente al fármaco fue del 2 %. Ningún paciente fue positivo para anticuerpos neutralizantes⁸. Se informó de una muerte en el grupo de placebo (infarto de miocardio a los 99 días después de la última dosis), mientras que no se notificó ninguna muerte en el grupo de mepolizumab^{8,9}.

Valoración del beneficio clínico

Mepolizumab ha mostrado ser eficaz como tratamiento adicional con CIN para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con CES y cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

Esta conclusión se basa en los resultados obtenidos del ensayo SYNAPSE.

Variables coprimarias: La relevancia clínica del efecto en términos de diferencia ajustada de medianas entre tratamientos en cuanto a cambio en la PPN (-0,73 puntos) y EVA (-3,14 puntos), aunque estadísticamente significativa en ambos casos, es difícil de establecer dado que no se preespecificó en el protocolo la diferencia mínima clínicamente relevante para las variables coprimarias. Contrastando los resultados con lo descrito en la literatura para otras patologías respiratorias de la vía aérea superior, la mejoría en la obstrucción nasal usando EVA alcanzó la diferencia mínima clínicamente relevante más conservadora de 3 puntos publicada para las puntuaciones en síntomas nasales (rango: 0,43 a 3 puntos) (12,13). Asimismo, se realizó un análisis de respondedores en el que se observó que una mayor proporción de participantes que recibió mepolizumab presentó una mejora de $\geq 1,0$ puntos en comparación con el placebo en la PPN en la semana 52 (50% frente a 28%). Por otro lado, un análisis post-hoc de respondedores demostró también que un mayor porcentaje de pacientes tratados con mepolizumab tuvo una mejora clínicamente significativa de $\geq 3,0$ puntos en la puntuación de obstrucción nasal EVA (60% frente a 36%). Tomando en consideración la totalidad de datos y análisis realizados (sensibilidad, subgrupos, respondedores), el CHMP consideró que el efecto en las variables coprimarias era clínicamente relevante.

Variable secundaria clave: Mepolizumab redujo significativamente el riesgo de experimentar una cirugía nasal durante el estudio comparado con el brazo placebo lo cual es consistente con el beneficio sintomático y endoscópico observado en las variables coprimarias. Una de las limitaciones del análisis es que no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento la mediana de tiempo hasta la primera cirugía de pólipos nasales, por lo que un seguimiento mayor hubiese aportado una conclusión más robusta.

Otras variables secundarias: Mepolizumab fue superior a placebo en la mejoría en la escala global de síntomas en las semanas 49-52 en comparación con los valores basales. También se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos en la diferencia en la calidad de vida de los pacientes a favor de mepolizumab, con un valor que alcanzó el umbral de diferencia clínicamente relevante descrito en la literatura (10) de $\geq 8,9$ puntos en la puntuación SNOT 22.

Mepolizumab redujo el uso de CES en comparación con el placebo, y también fue superior a placebo en la mejoría de la pérdida del olfato⁸.

Seguridad: Respecto a la seguridad, la incidencia general de AA fue del 81% en el grupo mepolizumab y del 83% en placebo, siendo la cefalea la RA notificada con mayor frecuencia en ambos grupos de tratamiento. La incidencia de reacciones de hipersensibilidad tipo I y de reacciones locales en el lugar de inyección tuvieron una incidencia baja, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos.

Otras consideraciones: Mepolizumab se administró a todos los pacientes junto con mometasona intranasal por protocolo. Por lo tanto, el tratamiento con mepolizumab es adicional al uso de CIN, tal y como queda reflejado en la indicación en la ficha técnica⁷.

No existen comparaciones directas con dupilumab¹⁸ u omalizumab¹⁹, otros anticuerpos monoclonales también autorizados para el tratamiento de pacientes con RSCcPN grave, por lo que se desconoce si existen diferencias relevantes en eficacia o seguridad entre estas alternativas.

Discusión

La eficacia de mepolizumab en el tratamiento de RSCcPN ha sido evaluada en un único ensayo clínico de fase III, SYNAPSE (n=407), donde se ha demostrado una reducción estadísticamente significativa en la PPN, y una mejoría de la obstrucción nasal, así como una disminución significativa en la necesidad de cirugía de revisión, en el uso de CES, y mejoría en la calidad de vida (SNOT-22) estadística y clínicamente relevante⁷⁻¹⁰.

Una de las limitaciones para evaluar la relevancia clínica del efecto es que no se preespecificó en el protocolo la diferencia mínima clínicamente relevante para las variables coprimarias, aunque sí se facilitaron diversos análisis post hoc de respondedores utilizando diferentes puntos de corte para la PPN y la puntuación de obstrucción nasal. No existe en la literatura una definición de diferencia mínima clínicamente relevante para la variable endoscópica de la PPN. De hecho, aunque la PPN es una variable objetiva y creíble en el tratamiento de la poliposis nasal, la mejoría en su puntuación tiene una contribución relativamente modesta en la calidad de vida de estos pacientes¹⁴, con lo cual, de cara a interpretar la relevancia clínica del efecto son más apropiadas otras variables como la EVA de obstrucción nasal o el cuestionario SNOT-22. Respecto a la otra variable coprimaria, contrastando los resultados con lo descrito en la literatura para otras patologías respiratorias de la vía aérea superior, la mejoría en la obstrucción nasal usando EVA alcanzó la diferencia mínima clínicamente relevante más conservadora de 3 puntos publicada en la literatura para las puntuaciones en síntomas nasales (rango: 0,43 a 3 puntos)^{12,13}. Otra de las limitaciones es que un 17% de pacientes había faltado al menos a

una de las visitas de seguimiento, por lo cual se pidió al laboratorio un análisis post-hoc, en los que hubo una tasa de respuesta más baja para la puntuación de obstrucción nasal (EVA), con diferencias por debajo del límite de diferencia clínicamente relevante de 3 puntos mencionado anteriormente. Una de las limitaciones de los análisis post-hoc de las variables coprimarias es que se utilizó un modelo MMRM, el cual asume que todos los pacientes completaron el tratamiento y por tanto está sujeto a sesgo.

Tras valorar todos los datos aportados (resto de análisis de sensibilidad, incluyendo los análisis de respondedores comentados), el CHMP aceptó que el efecto de mepolizumab en las variables coprimarias era clínicamente relevante⁸.

El estudio incluyó a un total de 407 participantes que tenían RSCcPN grave con antecedentes de al menos una cirugía previa para pólipos nasales en los últimos 10 años. Hubo algunos desbalances en características basales (ej: número de participantes con ≥ 2 cirugías previas o asma o EREA). No obstante, el efecto en las variables coprimarias fue consistente en los diferentes subgrupos por región, edad, o comorbilidades como asma o EREA⁸. Asimismo, el CHMP solicitó análisis de subgrupos adicionales por número de cirugías previas, que fueron facilitados por el laboratorio utilizando análisis MMRM. Los efectos de mepolizumab fueron consistentes tanto en pacientes con solo una cirugía previa como en aquellos con 2 o más cirugías previas, considerándose este asunto resuelto y no relevante para investigaciones posteriores. Asimismo, el análisis de respondedores para la PPN y obstrucción nasal mostró resultados similares a favor de mepolizumab tanto en aquellos con solo una cirugía previa como en aquellos con 2 o más cirugías previas (ver sección de eficacia).

De los 854 pacientes inicialmente seleccionados, se excluyeron un total de 440 (51,5%), siendo las causas más frecuentes el no cumplir con criterios de inclusión/exclusión o presentar algún criterio de exclusión durante la fase de "run-in" (principalmente incumplimiento con el diario de síntomas), con lo cual la población finalmente incluida es una muestra muy seleccionada de pacientes cumplidores con sintomatología severa, tal y como indica la puntuación basal de 9 sobre 10 en la EVA de obstrucción nasal. Se excluyó a los pacientes con antecedente de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Tabla 1).

El estudio pivotal tuvo un diseño doble-ciego, el cual se considera adecuado. Se definieron dos variables coprimarias, que se evaluaron en la población ITT: 1) Cambio desde el inicio en la PPN en la semana 52; 2) Cambio desde el valor inicial en la puntuación de obstrucción nasal media (EVA) durante las 4 semanas anteriores a la semana 52. Este enfoque es aceptable, ya que el cambio en el tamaño de los pólipos nasales por sí solo no se considera suficiente como criterio de valoración principal, al no haberse definido una diferencia clínicamente relevante para esta variable. Por este motivo, se agregó un criterio de valoración subjetivo que evalúa el impacto en los síntomas de obstrucción nasal mediante una EVA.

Para la variable secundaria clave, el tiempo hasta la primera cirugía nasal hasta la semana 52, se produjo una reducción clínica y estadísticamente significativa del 14% en términos absolutos para el grupo tratado con mepolizumab, lo cual es consistente con los resultados de las variables coprimarias de reducción del tamaño de pólipos y síntomas nasales. Una de las limitaciones del análisis es que no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento la mediana de tiempo hasta la primera cirugía de pólipos nasales, por lo que un seguimiento mayor hubiese aportado una conclusión más robusta. El resto de las variables secundarias fueron fundamentalmente sintomatológicas, y también mostraron mejoras clínicamente significativas a favor de mepolizumab. En concreto, se produjo una mejoría en la puntuación global de síntomas, la puntuación compuesta de síntomas y la puntuación de pérdida de olfato, todas cuantificadas mediante la escala EVA, así como en las puntuaciones de calidad de vida, determinadas mediante el cuestionario de rinosinusitis SNOT-22.

La duración concreta del tratamiento a largo plazo de la RSCcPN con mepolizumab no está establecida. En un estudio de seguimiento sin tratamiento después de la semana 52, el cambio de la PPN siguió siendo mayor para los participantes en el grupo de mepolizumab en la semana 76. No hubo evidencia de efectos de rebote durante este período de seguimiento⁸.

Con respecto a medicaciones concomitantes, durante los estudios se administró a todos los pacientes un corticoide intranasal por protocolo. Por lo tanto, el mepolizumab únicamente está indicado para su administración de manera concomitante con corticoides intranasales.

Mepolizumab en la RSCcPN presenta un perfil de seguridad aceptable y consistente con el ya conocido⁸, siendo la cefalea el efecto adverso observado con mayor frecuencia. Las reacciones de hipersensibilidad tipo I, así como las reacciones en el lugar de la inyección ocurrieron con una baja frecuencia, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos. En pacientes tratados durante 52 semanas, se observó aparición de inmunogenicidad en el 3% de los pacientes, sin detectarse en ningún caso anticuerpos neutralizantes⁸.

Dada la contribución de la inflamación tipo 2 en la fisiopatología que sustenta la RSCcPN, se han evaluado o están actualmente en evaluación varias terapias biológicas dirigidas a diferentes vías de señalización involucradas en la inflamación tipo 2. Dupilumab (anti-IL-4/IL-13) y omalizumab (anti-IgE) se encuentran autorizados en la indicación de RSCcPN grave desde Octubre de 2019 y Julio de 2020, respectivamente^{15,16}. Benralizumab, otro anticuerpo monoclonal anti-IL5R α , se encuentra actualmente en fase de investigación¹⁷. Hasta la fecha, no existen ensayos clínicos aleatorizados directos que comparen la seguridad y eficacia entre estos tratamientos, y tampoco está validado ningún criterio (p. ej., biomarcadores) que permitan seleccionar a priori el medicamento biológico más

apropiado para pacientes con RSCcPN grave². La comparación directa se ve limitada por las diferencias en los criterios de inclusión con respecto al requisito de cirugías previas y tratamiento con CES, diferencias en las poblaciones evaluadas, y otras relacionadas con el diseño de los ensayos de las diferentes alternativas. Por ejemplo, la cirugía previa no era un requisito obligatorio para la inclusión en los estudios SINUS (dupilumab) y POLYP (omalizumab), a diferencia del estudio SYNAPSE (mepolizumab), en el que se requería que los pacientes hubieran experimentado al menos una cirugía previa. No obstante, el 63% de los pacientes en el estudio SINUS y el 60% de los pacientes en el estudio POLYP tenían cirugías previas. En el estudio SINUS se analizaron los valores en el análisis principal justo hasta la necesidad de recibir tratamiento con OCS, mientras que en el estudio SYNAPSE con mepolizumab, se incluyeron en el análisis los valores después del uso de CES. Hubo también diferencias en la forma en que se midieron los síntomas: en el estudio SYNAPSE con mepolizumab se usó una escala EVA de 100 puntos (las puntuaciones se dividieron por 10 haciendo que el rango fuera de 0 a 10), mientras que los estudios SINUS con dupilumab y POLYP con omalizumab utilizaron un criterio categórico de escala de 4 puntos (rango de 0 a 3) para cada síntoma. Los estudios también difirieron en el porcentaje de pacientes con asma concomitante incluidos y en la evaluación de la eficacia relacionada con el control del asma, función pulmonar y exacerbaciones en este subgrupo^{9,18,19}. A pesar de dichas diferencias metodológicas, todos los biológicos mencionados (mepolizumab, dupilumab y omalizumab) demostraron la superioridad frente a placebo, tanto en la reducción de los pólipos como en la mejoría de síntomas, con un perfil de seguridad aceptable.

A pesar de que la indicación de mepolizumab y dupilumab difiere ligeramente con el aprobado para omalizumab (Tabla 1, anexo), los tres medicamentos biológicos autorizados hasta la fecha se destinan al tratamiento de pacientes adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides intranasales no ha proporcionado un control adecuado de la enfermedad. Todas las alternativas de tratamiento autorizadas se administran vía SC. La posología de mepolizumab es de 100 mg cada 4 semanas, la de dupilumab de 300 mg cada 2 semanas, mientras que la de omalizumab varía de 75 a 600 mg cada 2 o 4 semanas, dependiendo de la concentración basal de IgE (UI/ml) y del peso corporal (kg) (Tabla 1, anexo). Hasta el momento, no existen datos que evidencien cambios en la aceptación o adherencia del tratamiento en función de las diferentes posologías autorizadas.

En resumen, los resultados de los ensayos clínicos sugieren que mepolizumab es eficaz y seguro en adultos con RSCcPN grave recurrente, como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales cuando la terapia con corticosteroides sistémicos y cirugía no ha proporcionado un control adecuado de la enfermedad. Hasta la fecha, mepolizumab no se ha comparado directamente con otros medicamentos biológicos disponibles para la misma indicación.

Conclusión

Mepolizumab ha demostrado eficacia y seguridad como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave refractaria a tratamiento con corticosteroides sistémicos y cirugía.

En el ensayo clínico pivotal SYNAPSE (n=407) se observó una mejoría objetiva respecto a placebo en la PPN con mepolizumab, así como en la mejoría de síntomas obstrucción nasal, en los síntomas globales y nasales y en la calidad de vida medida por el cuestionario SNOT-22 a las 52 semanas de iniciar el tratamiento.

Una de las limitaciones del estudio es que la relevancia clínica de las diferencias medias entre grupos en las variables coprimarias fue difícil de interpretar por la no pre-especificación en el protocolo de la diferencia mínima clínicamente relevante para estas variables. Actualmente, no se ha establecido en la literatura un valor validado para esta diferencia en la RSCcPN. No obstante, la diferencia para la puntuación EVA (-3,14 puntos) alcanzó la diferencia clínicamente relevante más conservadora (más de 3 puntos) que está descrita en la literatura para otras enfermedades respiratorias de la vía aérea superior^{12,13}. La mediana de la diferencia en PPN fue de -0,73 puntos. Asimismo, los análisis de respondedores (algunos de los cuales son post hoc), mostraron diferencias importantes en PPN y EVA entre tratamientos utilizando diferentes puntos de corte, y el efecto en las variables coprimarias fue consistente en los diferentes subgrupos por región, edad, comorbilidad con asma o EREA y número de cirugías previas, por lo que se puede concluir que los desbalances numéricos basales detectados en algunas de estas características no impactaron de manera significativa en los resultados globales del estudio.

Mepolizumab en la RSCcPN tiene un perfil de seguridad aceptable y consistente con el ya conocido, siendo la cefalea el efecto adverso más frecuente. En pacientes tratados durante 52 semanas, apareció inmunogenicidad en aproximadamente el 3% de los sujetos, no detectándose anticuerpos neutralizantes en ningún caso⁸.

Mepolizumab está indicado para el tratamiento a largo plazo. A los 6 meses de tratamiento hay que evaluar la respuesta y se pueden considerar tratamientos alternativos en aquellos pacientes que no han mostrado respuesta. Algunos pacientes con respuesta parcial inicial a los 6 meses pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado durante 6 meses más.

Existen hasta la fecha otros anticuerpos monoclonales biológicos autorizados en esta indicación (dupilumab y omalizumab), que también han demostrado una reducción del tamaño de los pólipos nasales asociada a una mejora de los síntomas y calidad de vida. No existen comparaciones directas entre mepolizumab con otros anticuerpos monoclonales biológicos autorizados en esta indicación (dupilumab y omalizumab), por lo que no puede

establecerse si existen diferencias en cuanto a los efectos en términos de eficacia y seguridad.

Sería necesario realizar estudios en condiciones de práctica clínica y análisis de registro de pacientes con estos medicamentos biológicos para establecer mejor su efectividad, así como la duración del tratamiento en RSCcPN. En el futuro, se debería disponer de biomarcadores que identifiquen mejor las características clínicas e inflamatorias de los candidatos a recibirlos²⁰.

Mepolizumab, añadido al tratamiento habitual con corticoides intranasales (y lavados con suero salino como medida coadyuvante), podría considerarse una opción de tratamiento en pacientes con RSCcPN grave refractaria³ que no consiguen un buen control de la enfermedad a pesar de haber recibido ciclos de corticoides orales y al menos una cirugía para la poliposis nasal, aunque el beneficio clínico observado en las variables coprimarias podría considerarse de magnitud moderada.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen), la Sociedad Española de Otorrinolaringología (SEORL), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares			
Nombre	Nucala® (mepolizumab)	Xolair® (omalizumab)	Dupixent® (dupilumab)
Presentación	- 100 mg polvo para solución inyectable; - 100 mg solución inyectable en pluma precargada; - 100 mg solución inyectable en jeringa precargada.	- 75 mg solución inyectable en jeringa precargada; - 150 mg solución inyectable en jeringa precargada	- 300 mg solución inyectable en jeringa precargada; - 300 mg solución inyectable en pluma precargada
Posología	100 mg cada 4 semanas por vía SC.	La dosis se determina a partir de la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y del peso corporal (kg). En base a concentración de IgE, , podrán ser necesarios en cada administración de 75 a 600 mg de Xolair en 1 a 4 inyecciones, cada 2 o 4 semanas por vía SC.	Dosis inicial de 300 mg seguida de 300 mg cada 2 semanas por vía SC.
Indicación aprobada en FT o no	Tratamiento adicional con corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.	Tratamiento adicional a corticosteroides intranasales para el tratamiento de pacientes adultos (mayores de 18 años de edad) con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides intranasales no proporciona un control adecuado de la enfermedad.	Tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

<p>Efectos adversos</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, nasofaringitis dolor orofaríngeo, dolor de espalda y epistaxis.</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, nasofaringitis, asma, reacción en el lugar de la inyección, dolor abdominal superior, artralgia, dolor de espalda, mareos, epistaxis, rinitis, sinusitis, pólipos nasales y congestión nasal.</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacción e hinchazón en el lugar de la inyección, así como conjuntivitis y eosinofilia.</p>
<p>Utilización de recursos</p>	<p>---</p>	<p>Antes de la administración de la dosis inicial se debe determinar la concentración de IgE en los pacientes mediante cualquier método comercial que analice la IgE plasmática total.</p>	<p>---</p>
<p>Conveniencia**</p>	<p>13 inyecciones SC anuales</p>	<p>Entre 13 y 104 inyecciones subcutáneas anuales en función del peso y concentración basal de IgE total.</p>	<p>26 inyecciones subcutáneas anuales</p>

Referencias

1. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe--an underestimated disease. A GA2LEN study. *Allergy*. 2011; 66:1216–23.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology* 2020; 58(S29): 1-464.
3. Castillo-Vizuet JA, Sastre J, Del Cuvillo-Bernal A, Picado C, Martínez Moragón E, Ignacio García JM, et al. Asthma, rhinitis, and nasal polyp multimorbidities. *Arch Bronconeumol*. 2019; 55:146-55.
4. Iqbal I.Z, Shih-Teng Kao S. The role of biologics in chronic rhinosinusitis: a systematic review. *InternationalForumofAllergy&Rhinology*. DOI: 10.1002/alr.22473
5. Guerra G, Testa D, Salzano FA, Tafuri D, Hay E, Schettino A, et al. Expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: etiopathogenesis and recurrence. *Ear, Nose & Throat Journal*. <https://doi.org/10.1177/0145561319896635>
6. Hall R, Trennery C, Chan R, Gater A, Bradley H, Sikirica M, et al. Understanding the patient experience of severe, recurrent, bilateral nasal polyps: a qualitative interview study in the United States and Germany. *Value Health*. 2020; doi:10.1016/j.jval.2019.11.005.
7. Ficha técnica autorizada de Nucala® (mepolizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf [Acceso Enero 2021].
8. Informe Público de Evaluación Europeo de la variación de extensión de la indicación de nucala en poliposis nasosinusal. Documento: EMEA/H/C/003860/II/0035. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-003860-ii-0035-epar-assessment-report-variation_en.pdf
9. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021; 9: 1141–53.
10. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item SinoNasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol*. 2009; 34: 447-54.
11. Mattos JL, Schlosser RJ, Mace JC, Smith TL, Soler ZM. Establishing the minimal clinically important difference for the Questionnaire of Olfactory Disorders. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8:1041-6.
12. Glacy J, Putnam K, Godfrey S, Falzon L, Mauger B, Samson D, et al. Treatments for Seasonal Allergic Rhinitis. Comparative Effectiveness Review No. 120 (Prepared by the Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center. Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10058-1.) AHRQ Publication No. 13-EHC098-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. Available from: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/related_files/allergy-seasonal_executive.pdf. [Acceso mayo 2022].
13. Meltzer EO, Wallace D, Dykewicz M, Shneyer L. Minimal Clinically Important Difference (MCID) in Allergic Rhinitis: Agency for Healthcare Research and Quality or Anchor-Based Thresholds? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:682-8.
14. Borish L, Cohen NA, Chupp G, Hopkins C, Wagenmann M, Sousa AR, et al. Evaluating enrolment and outcome criteria in trials of biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022; S1081-1206(22)00300-3.
15. Informe Público de Evaluación Europeo de la variación de extensión de la indicación de dupixent en poliposis nasosinusal. Documento: EMEA/H/C/004390/II/0017. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf

16. Informe Público de Evaluación Europeo de la variación de extensión de la indicación de xolair en poliposis nasosinusal. Documento: EMEA/H/C/000606/II/0101. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xolair-h-c-606-ii-0101-epar-assessment-report-variation_en.pdf
17. Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, Gevaert P, Heffler E, Hopkins C, et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2021. S0091-6749(21)01459-7.
18. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019; 394:1638-50.
19. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2020;146:595-605.
20. GEMA 5.2. Guía española para el manejo del asma. Disponible en: <http://www.gemasma.com> [Acceso mayo 2022].