

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en rinosinusitis crónica con poliposis nasal

IPT 43/2022

Fecha de publicación: 13 de mayo de 2022<sup>†</sup>

La rinosinusitis crónica (RSC) es una enfermedad con alta prevalencia que afecta al 11% de la población adulta europea (1). 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 ó más semanas. 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 subyacente (2).

Existen dos fenotipos principales de rinosinusitis crónica: 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, 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. 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 Widal 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, entre los que destacan la presencia de eosinófilos, neutrófilos, linfocitos Th2, inmunoglobulina E (IgE) o citoquinas (IL-4, IL-5, IL-13) (2). Histológicamente 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 extracelular (4).

La RSCcPN presenta características especiales 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 vida (5). Según la guía EPOS (2), la gravedad de la RSC se evalúa con una escala visual analógica (EVA, de 0 a 10 cm) según la respuesta del paciente a la pregunta “¿Hasta qué punto son molestos sus síntomas de

rinosinusitis?”. Se clasifica en leve (EVA 0-3 cm), moderada (EVA > 3-7 cm) o grave (EVA >7 cm), así como los hallazgos endoscópicos (2).

En pacientes con RSCcPN leve (EVA≤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 sostenido (3). Si el paciente presenta asma o EREA, puede estar indicado el tratamiento con un 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 enfermedad (3), 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 pacientes (6). Por todo ello, existe una necesidad de nuevos tratamientos que mejoren el control de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes.

## DUPILUMAB (DUPIXENT®)

Dupilumab está indicado “como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos 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 de la dermatitis atópica moderada a grave en adultos y adolescentes a partir de 12 años candidatos a tratamiento sistémico y en el tratamiento de mantenimiento adicional en el asma grave eosinofílica (7,8).

La dosis recomendada de dupilumab para pacientes adultos es 300 mg cada dos semanas por inyección subcutánea (SC). A los 6 meses de tratamiento hay que evaluar la respuesta y se debe considerar la interrupción del tratamiento 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. De acuerdo con los resultados del estudio pivotal de 52 semanas, la dosis a partir del sexto mes de 300 mg cada cuatro semanas parece tan eficaz como la posología de 300 mg cada 2 semanas, si bien la pauta de 300 mg cada 4 semanas no está recogida en ficha técnica (7-9).

## Farmacología

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de la IgG4 humana que inhibe la señalización de la interleucina-4 (IL-4) y la interleucina-13 (IL-13). Dupilumab inhibe la señalización de IL-4 a través del receptor de Tipo I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c), así como la señalización de IL-4 e IL-13 a través del receptor de Tipo II (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ). La IL-4 e IL-13 son dos de los principales mediadores de la inflamación tipo 2 presente tanto en la dermatitis atópica como en el asma y en la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN). El bloqueo de la vía de la IL-4/IL-13 mediante dupilumab disminuye el resto de los mediadores en la inflamación tipo 2 (7,8).

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 12 de mayo de 2020.

La biodisponibilidad de dupilumab tras su administración por vía SC es del 61-64% y el tiempo medio hasta la concentración máxima en suero (tmáx) es de 3-7 días (7,8).

### Eficacia

El programa de desarrollo de dupilumab en el tratamiento de la RSCcPN incluyó dos estudios principales en fase III aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, multicéntricos, controlados con placebo (SINUS-24 y SINUS-52) en 724 pacientes mayores de 18 años con historial de tratamiento con CIN (7-9). Estos estudios incluyeron pacientes con RSCcPN bilateral no controlada, definida en los estudios como presencia de puntuación de pólipos nasales (PPN)  $\geq 5$  (escala de 0 a 8 de menor a mayor severidad) con síntomas de congestión nasal, además de pérdida de olfato o rinorrea durante las 12 semanas previas a la aleatorización a pesar de la cirugía nasosinusal previa o tratamiento con corticosteroides sistémicos o intranasales en los últimos 2 años, o que no eran aptos para recibir corticosteroides sistémicos. Todos los pacientes recibieron mometasona intranasal por protocolo y se permitió el rescate con corticosteroides sistémicos o cirugía durante los estudios a discreción del investigador.

En SINUS-24 (EFC14146), un total de 276 pacientes se aleatorizaron para recibir 300 mg de dupilumab (N = 143) o placebo (N = 133) cada dos semanas durante 24 semanas (7-9).

En SINUS-52 (EFC14280), 448 pacientes se aleatorizaron para recibir 300 mg de dupilumab (N = 150) cada dos semanas durante 52 semanas (brazo A), 300 mg de dupilumab (N = 145) cada dos semanas hasta la semana 24 seguido de 300 mg de dupilumab cada cuatro semanas hasta la semana 52 (brazo B), o placebo (N = 153) (7-9).

Todos los pacientes tenían evidencia de opacificación sinusal en la tomografía computarizada (TC), de acuerdo con la clasificación tomográfica de Lund MacKay (LMK), y entre el 73% y el 90% de los pacientes presentaron opacificación parcial de todos los senos. Los pacientes se estratificaron en función de tener historia de cirugía previa, asma y/o EREA, y también por país (7-10).

Las variables coprimarias de eficacia fueron el cambio desde el momento basal hasta la semana 24 en la puntuación de pólipos nasales (PPN) mediante exploración endoscópica bilateral según la clasificación por lectores ciegos centrales, y el cambio desde el momento basal hasta la semana 24 en la puntuación de la congestión nasal (CN) media (rango de 0 a 3) en 28 días, según lo determinado por los pacientes mediante un registro diario de los síntomas. Para la PPN, los pólipos nasales en cada lado de la nariz se clasificaron en una escala de categorías (0 = no hay pólipos nasales; 1 = pólipos nasales pequeños en el meato medio que no alcanzan por debajo el borde inferior del cornete medio; 2 = pólipos nasales que se encuentran por debajo del borde inferior del cornete medio; 3 = pólipos grandes que alcanzan el borde inferior del cornete inferior o pólipos nasales intermedios en el cornete medio; 4 = pólipos nasales 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 congestión nasal se evaluó diariamente por los pacientes mediante una escala de gravedad categórica de 0 a 3 (0 = sin síntomas; 1 = síntomas leves; 2 = síntomas moderados; 3 = síntomas graves) (7-9).

En ambos estudios, las variables secundarias claves en la semana 24 incluyeron un cambio desde el momento basal en: la puntuación de la TC sinusal de LMK (0 a 24), puntuación total de los síntomas (PTS (0 a 9): puntuación compuesta de gravedad que consiste en la suma de los síntomas diarios de la CN, pérdida del olfato y rinorrea

anterior/posterior), prueba de identificación del olfato de la Universidad de Pennsylvania (UPSIT (0 a 40): por sus siglas en inglés, definiéndose la anosmia como un UPSIT score  $\leq 18$ ), pérdida diaria del olfato y cuestionario de calidad de vida de rinosinusitis de 22 ítems (SNOT-22 (0 a 110)). Las variables secundarias claves en el estudio SINUS-52 a la semana 52 fueron el cambio con respecto al nivel basal en la PPN, congestión nasal y cuestionario SNOT-22 (solo el brazo A de dupilumab 300 mg cada 2 semanas).

Las variables secundarias adicionales incluyeron el Cuestionario de Control del Asma de 6 ítems (ACQ-6) en el subgrupo de pacientes con asma asociada (7). En el análisis agregado de los dos estudios, se evaluó también la reducción en la proporción de pacientes que requirieron tratamiento de rescate con corticosteroides sistémicos y/o cirugía nasosinusal, la mejora en el FEV1 en el subgrupo de asmáticos, la proporción de pacientes respondedores con mejora de  $>1$  o  $>2$  puntos en la PPN y el porcentaje de pacientes con una puntuación EVA de rinosinusitis  $> 7$  basal que alcanzaron una mejoría (EVA  $\leq 7$ ) a las 24 o 52 semanas (7-9).

Las características demográficas y basales de los pacientes incluidos en estos 2 estudios se proporcionan en la Tabla 1.

**Tabla 1: Características demográficas y basales de los estudios principales de dupilumab vs. placebo en pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)**

Parámetro	SINUS-24 (N=276)	SINUS-52 (N=448)
Edad media (años) (DE)	50,49 (13,39)	51,95 (12,45)
N, % Hombres	158 (57,2)	279 (62,3)
Duración media de la RSCcPN (años) (DE)	11,11 (9,16)	10,94 (9,63)
Pacientes con $\geq 1$ cirugía previa, n (%)	198 (71,7)	261 (58,3)
Pacientes con $\geq 3$ cirugías previas, n (%)	62 (31,3%)	49 (18,8%)
Pacientes con uso de corticosteroides sistémicos en los 2 años anteriores, n (%)	179 (64,9)	359 (80,1)
Pacientes con síntomas graves (EVA $> 7$ ), n (%)	178 (64,5%)	332 (74,1%)
Escala <sup>a</sup> media de gravedad de la rinosinusitis (EVA), (DE) 0 – 10 cm	7,68 (2,05)	8,00 (2,08)
PPN <sup>a</sup> media bilateral endoscópica (DE), rango 0 - 8	5,75 (1,28)	6,10 (1,21)
Puntuación <sup>a</sup> media de la congestión nasal (CN) (DE), rango 0 - 3	2,35 (0,57)	2,43 (0,59)
Puntuación <sup>a</sup> total media en la clasificación tomográfica de Lund MacKay (DE), rango 0 - 24	19,03 (4,44)	17,96 (3,76)
Puntuación <sup>a</sup> media de la prueba del olfato (UPSIT) (DE), rango 0 - 40	14,56 (8,48)	13,61 (8,02)
Anosmia (% pacientes con UPSIT $< 18$ puntos)	76%	78%
Puntuación <sup>a</sup> media de la pérdida del olfato (AM), (DE) rango 0 - 3	2,71 (0,54)	2,75 (0,52)
Puntuación <sup>a</sup> total media SNOT-22 (DE), rango 0 - 110	49,40 (20,20)	51,86 (20,90)
Media de eosinófilos en sangre (células/ $\mu$ l) (DE)	437 (333)	431 (353)
Media de IgE total UI/ml (DE)	211,97 (275,73)	239,84 (341,53)

Historia clínica atópica (enfermedad inflamatoria tipo 2), n (%)	208 (75,4 %)	369 (82,4 %)
Asma, n (%)	161 (58,3)	267 (59,6)
FEV <sub>1</sub> (litros), media (DE)	2,69 (0,96)	2,57 (0,83)
Porcentaje del FEV <sub>1</sub> con respecto al previsto en pacientes con asma, media (DE)	85,30 (20,23)	83,39 (17,72)
Puntuación ACQ-6, media (DE)	1,62 (1,14)	1,58 (1,09)
ERE-AINE (%)	84 (30,4)	120 (26,8)

<sup>a</sup>Las puntuaciones más altas indican una gravedad mayor de la enfermedad, excepto la UPSIT y el FEV<sub>1</sub>, donde las puntuaciones más altas indican una gravedad menor; DE = desviación estándar; AM = antes del mediodía; PPN = puntuación de pólipos nasales; UPSIT = prueba de identificación del olfato de la Universidad de Pennsylvania; SNOT-22 = cuestionario de calidad de vida en rinosinusitis de 22 ítems; EVA = escala visual analógica; FEV<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en 1 segundo; ACQ-6 = Cuestionario de Control del Asma de 6 ítems; ERE-AINE = enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorio no esteroideo o aspirina

Los resultados de las variables primarias y secundarias clave en los estudios de RSCcPN se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 2: Resultados de las variables primarias y secundarias en los estudios principales de dupilumab vs. placebo en pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)**

	SINUS-24					SINUS-52				
	Placebo (n = 133)		Dupilumab 300 mg C2S (n = 143)		Diferencia media de los MC vs placebo (IC del 95 %)	Placebo (n = 153)		Dupilumab 300 mg C2S (n = 295)		Diferencia media de los MC vs placebo (IC del 95 %)
<b>Variables primarias en la semana 24</b>										
Puntuaciones	Media basal	Cambio medio de MC	Media basal	Cambio medio de MC		Media basal	Cambio medio de MC	Media basal	Cambio medio de MC	
PPN	5,86	0,17	5,64	-1,89	-2,06 (-2,43; -1,69)	5,96	0,10	6,18	-1,71	-1,80 (-2,10; -1,51)
CN	2,45	-0,45	2,26	-1,34	-0,89 (-1,07; -0,71)	2,38	-0,38	2,46	-1,25	-0,87 (-1,03; -0,71)
<b>Variables secundarias claves en la semana 24</b>										
Puntuación en el escáner de TC sinusal de LMK	19,55	-0,74	18,55	-8,18	-7,44 (-8,35; -6,53)	17,65	-0,09	18,12	-5,21	-5,13 (-5,80; -4,46)
Puntuación total de los síntomas	7,28	-1,17	6,82	-3,77	-2,61 (-3,04; -2,17)	7,08	-1,00	7,30	-3,45	-2,44 (-2,87; -2,02)
UPSIT	14,44	0,70	14,68	11,26	10,56 (8,79; 12,34)	13,78	-0,81	13,53	9,71	10,52 (8,98; 12,07)
Pérdida del olfato	2,73	-0,29	2,70	-1,41	-1,12 (-1,31; -0,93)	2,72	-0,23	2,77	-1,21	-0,98 (-1,15; -0,81)
SNOT-22	50,87	-9,31	48,0	-30,43	-21,12 (-25,17; -17,06)	53,48	-10,40	51,02	-27,77	-17,36 (-20,87; -13,85)
EVA	7,96	-1,34	7,42	-4,54	-3,20 (-3,79; -2,60)	7,98	-1,39	8,01	-4,32	-2,93 (-3,45; -2,40)

C2S = cada 2 semanas; CN = congestión nasal; DE = desviación estándar; EVA = escala visual analógica; LMK = Lund MacKay MC = mínimos cuadrados; PPN = puntuación de pólipos nasales; SNOT-22 = cuestionario de resultados nasosinuales de 22 ítems; TC = tomografía computerizada; UPSIT = prueba de identificación del olfato de la Universidad de Pennsylvania.

Los resultados del estudio SINUS-52 en la semana 52 se presentan en la tabla 3.

**Tabla 3: Resultados de la eficacia de dupilumab vs. placebo a la semana 52 del estudio SINUS-52.**

	Placebo (n=153)		Dupilumab 300 mg C2S (n=150)		Dif. Media de MC vs placebo (IC 95%)	Dupilumab 300 mg C2S - C4S (n=145)		Dif. Media de MC vs placebo (IC 95%)
	Media basal	Cambio medio MC	Media basal	Cambio medio MC		Media basal	Cambio medio MC	
PPN	5,96	0,15	6,07	-2,24	-2,40 (-2,77; -2,02)	6,29	-2,06	-2,21 (-2,59; -1,83)
CN	2,38	-0,37	2,48	-1,35	-0,98 (-1,17; -0,79)	2,44	-1,48	-1,10 (-1,29; -0,91)
Puntuación en TC sinusal de LMK	17,65	0,11	18,42	-6,83	-6,94 (-7,87; -6,01)	17,81	-5,60	-5,71 (-6,64; -4,77)
Puntuación total síntomas	7,08	-0,94	7,31	-3,79	-2,85 (-3,35; -2,35)	7,28	-4,16	-3,22 (-3,73; -2,72)
UPSIT	13,78	-0,77	13,46	9,53	10,30 (8,50; 12,10)	13,60	9,99	10,76 (8,95; 12,57)
Pérdida olfato	2,72	-0,19	2,81	-1,29	-1,10 (-1,31; -0,89)	2,73	-1,49	-1,30 (-1,51; -1,09)
SNOT-22	53,48	-8,88	50,16	-29,84	-20,96 (-25,03; -16,89)	51,89	-30,52	-21,65 (-25,71; -17,58)
EVA	7,98	-0,93	8,24	-4,74	-3,81 (-4,46; -3,17)	7,78	-4,39	-3,46 (-4,10; -2,81)

Una reducción en la puntuación indica una mejora, excepto UPSIT donde un aumento indica una mejora. La puntuación total de los síntomas es una puntuación compuesta de gravedad que consiste en la suma de los síntomas diarios de la CN, pérdida del olfato y rinores anterior /posterior.

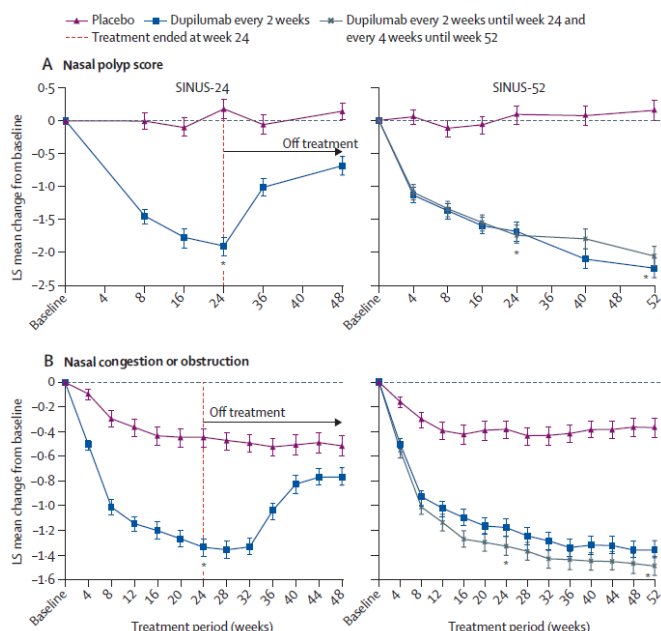
C2S = cada 2 semanas; C4S = cada 4 semanas; CN = congestión nasal; DE = desviación estándar; EVA = escala visual analógica; LMK = Lund MacKay MC = mínimos cuadrados; PPN = puntuación de pólipos nasales; SNOT-22 = cuestionario de resultados nasosinuales de 22 ítems; TC = tomografía computerizada; UPSIT = prueba de identificación del olfato de la Universidad de Pennsylvania.

(todos valores-p < 0,0001)

En ambos estudios se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de dupilumab en la puntuación PPN desde la primera evaluación de eficacia para esta variable, que se efectuó en la semana 8 en el SINUS-24 y en la semana 4 en el SINUS-52 (Figura 1). También se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de dupilumab en SINUS-24 con respecto a la mejora en la puntuación de PPN bilateral endoscópica en la semana 24 que fue mayor de 2 puntos (Tabla 2). En el período posterior al tratamiento, cuando los pacientes estaban sin dupilumab, el efecto del tratamiento disminuyó con el tiempo (Figura 1a). También se observaron resultados similares en SINUS-52 tanto en la semana 24 (Tabla 2) como en la semana 52 (Tabla 3), con una mejora progresiva a lo largo del tiempo y sin que se encontraran diferencias en eficacia entre las pautas cada 2 semanas y cada 4 semanas en

comparación con placebo (Tabla 3 y Figura 1a) (7-10). La pauta de 300 mg cada 4 semanas no está recogida en ficha técnica.

**Figura 1: Cambio medio desde el estado basal en la puntuación de pólipos nasales (PPN) bilateral (A) y Congestión/obstrucción nasal (B) en los grupos de dupilumab y placebo de los estudios SINUS-24 y SINUS-52 – población analizada por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés)**



En ambos estudios, se observaron mejoras significativas en la CN y pérdida del olfato con dupilumab en comparación con placebo en la semana 24 (Tabla 2) y 52 (Tabla 3). El efecto fue significativo desde la primera evaluación en la semana 4, en la cual la diferencia media entre tratamientos para la puntuación de síntomas de CN fue de -0,41 (IC del 95 %: -0,52; -0,30) en SINUS-24 y de -0,37 (IC del 95 %: -0,46; -0,27) en SINUS-52, mientras que la diferencia media entre tratamientos para la puntuación en pérdida del olfato en la semana 4 en el grupo de dupilumab versus placebo fue de -0,34 (IC del 95 %: -0,44; -0,25) en SINUS-24 y de -0,31 (IC del 95%: -0,41; -0,22) en SINUS-52 (7).

Un análisis de respondedores del estudio SINUS-52 evaluó el porcentaje de pacientes con un cambio desde el valor basal en la escala PPN  $\geq 1$  y  $\geq 2$  puntos a la semana 24 y 52. Los resultados a la semana 24 mostraron una diferencia estadísticamente significativa a favor de dupilumab con ambos puntos de corte (mejora PPN  $\geq 1$ : brazos A y B de dupilumab vs placebo: 183 pacientes (62,0%) vs. 16 (10,5%);  $p < 0,0001$ ) (mejora PPN  $\geq 2$ : brazos A y B de dupilumab vs

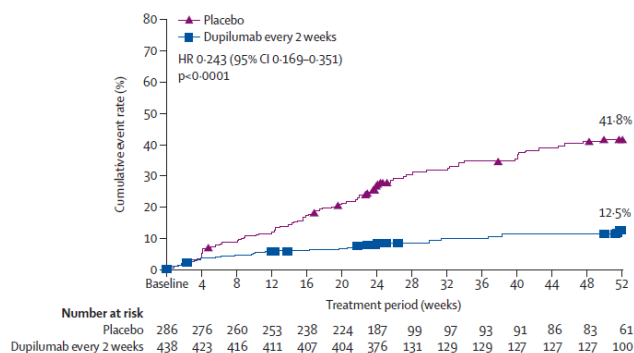
placebo: 136 (46,1%) vs. 1 (0,7%);  $p < 0,0001$ ). Dichas diferencias se mantuvieron persistentemente a favor de dupilumab con tendencia a aumentar a las 52 semanas (8). Otro análisis de respondedores del mismo estudio evaluó el porcentaje de pacientes con un cambio en el valor basal en la escala PPN  $\geq 1$  y a la vez en la escala CN  $\geq 0,5$  puntos. En la semana 24, un mayor porcentaje de pacientes mostró mejoría en ambas escalas con dupilumab (pool de brazo A y B) en comparación con placebo (154 (52,2%) vs. 8 (5,2%);  $p < 0,0001$ ). Las diferencias se mantuvieron persistentemente a favor de dupilumab con tendencia a aumentar a las 52 semanas (8).

También se observó una reducción en la proporción de pacientes con anosmia en SINUS-24 y SINUS-52. En el momento basal, del 74% al 79% de los pacientes tenían anosmia, que se redujo al 24% en SINUS-24 y al 30 % en SINUS-52 en la semana 24, en comparación con ningún cambio en el placebo. La mejora en el pico de flujo inspiratorio nasal (NPIF, por sus siglas en inglés), también denominado flujo inspiratorio nasal máximo, se observó en SINUS-24 y SINUS-52 en la semana 24: la diferencia (aumento) de los valores medios de NPIF entre tratamientos a favor de dupilumab fue de 40,4 l/min (IC 95 %: 30,4 a 50,4) y de 36,6 l/min (IC del 95 %: 28,0; 45,3), respectivamente.

En el subgrupo de pacientes con puntuación en la EVA de rinosinusitis  $> 7$  en el momento basal (178 (64,5%) en SINUS-24 y 332 (74,1%) en SINUS-52), un porcentaje más alto de pacientes alcanzó una EVA  $\leq 7$  en el grupo de dupilumab en comparación con el grupo de placebo (83,3 % versus 39,4 % en SINUS-24 y 75,0 % versus 39,3 % en SINUS-52) en la semana 24.

En el análisis agregado preespecificado y ajustado para multiplicidad de los dos estudios, el tratamiento con dupilumab dio lugar a una reducción significativa del uso de corticosteroides sistémicos y/o de la necesidad de cirugía nasosinusal versus placebo (12,5% vs. 41,8%; HR = 0,24; IC95% = 0,17 a 0,35) (ver Figura 2). La proporción de pacientes que requirieron al menos un curso de corticosteroides sistémicos se redujo en un 17,7% (dupilumab 12,3% vs. placebo 30%; RAR = 17,7% HR = 0,26; IC95%= 0,18 a 0,38; RRR = 74%). El número total de ciclos de corticosteroides sistémicos por paciente/año se redujo también significativamente (dupilumab 0,15 cursos/paciente/año vs placebo 0,60/paciente/año; RAR = -0,45 ciclos/paciente/año; RR = 0,25; IC del 95 %: 0,17; 0,37). En los pacientes que necesitaron al menos una tanda de corticosteroides sistémicos, la media de la dosis total prescrita individual anualizada de corticosteroides sistémicos durante el período de tratamiento fue un 71 % menor (149 mg menos de media por paciente y año) en el grupo de dupilumab agrupado en comparación con placebo (60,5 mg versus 209,5 mg de media, respectivamente;  $p < 0,0001$ ). La proporción de pacientes que requirieron cirugía a las 52 semanas se redujo en un 9% con dupilumab en comparación con placebo en términos absolutos (1,2% vs. 10,2%; RAR = 9%) y en un 83% en términos relativos (HR = 0,17; IC95% = 0,07 a 0,46; RRR = 83%) (8).

**Figura 2: Curva de Kaplan Meier de tiempo hasta el primer uso de corticosteroides sistémicos y/o la cirugía nasosinusal durante el período de tratamiento con dupilumab o placebo - población analizada por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) (SINUS-24 y SINUS-52 agrupados)**



### Análisis de subgrupos

Los efectos de dupilumab en las variables primarias de PPN y congestión nasal y la variable secundaria clave de la puntuación tomográfica de LMK fueron consistentes en pacientes con cirugía previa (n=459) y sin cirugía previa (n=265). En pacientes con cirugía previa se produjo una reducción media de la PPN respecto a placebo a la semana 24 en el SINUS-24 de -2,00 (IC95%: -2,45 a -1,54), y en el SINUS-52 de -1,95 (IC95%: -2,36 a -1,54). Las diferencias correspondientes en pacientes sin cirugía previa fueron de -2,26 (-2,87 a -1,66) en SINUS-24 y de -1,55 (-1,97 a -1,13) en SINUS-52 (9).

En pacientes con asma (n=428), asociada o no a EREA, los efectos de dupilumab en las variables primarias de PPN y CN y la variable secundaria clave de la puntuación tomográfica sinusal de LMK fueron consistentes a favor de dupilumab (7). En concreto, en pacientes con asma se produjo una reducción media de la PPN respecto a placebo en el SINUS-24 de -2,16 (IC95%: -2,66 a -1,66), y en el SINUS-52 de -2,01 (IC95%: -2,40 a -1,62). Las diferencias correspondientes en pacientes sin asma fueron de -1,87 (-2,41 a -1,32) en SINUS-24 y de -1,55 (-2,02 a -1,09) en SINUS-52 (9). Estas aparentes diferencias carecen de interacción y podrían ser compatibles con el azar.

En el análisis conjunto de los dos estudios en 428 (59%) pacientes con asma asociada, se observaron mejoras significativas en el FEV1 en la semana 24 vs. valor basal con dupilumab en comparación con placebo (dupilumab = +140 ml vs. placebo -70 ml; Diferencia = 210 ml; IC95%: 130 a 290 ml). También se observaron mejoras en el ACQ-6 en pacientes con asma asociada en ambos estudios, tanto en términos de valores medios en la semana 24 (Diferencia = -0,76; IC95%: -1,00 a -0,51; SINUS-24) (Diferencia = -0,94; IC95% = -1,19 a -0,69; SINUS-52), como en términos de respondedores (aquellos con mejora de al menos 0,5 puntos en el ACQ-6 score) a las 24 semanas en los estudios SINUS-24 (dupilumab 56,1% vs. placebo 27,8%; p = 0,0005) y SINUS-52 (dupilumab brazo A+B 52,3% vs. placebo 19,8%; p < 0,0001), y también en la semana 52 en el estudio SINUS-52 (dupilumab brazo A+B 46% vs. placebo 14%; razón de probabilidades: 7,02; IC95%: 3,10 a 15,90).

### Seguridad

La población de seguridad incluyó al conjunto de 722 pacientes participantes en los estudios SINUS-24 y SINUS-54 que habían recibido al menos una dosis de dupilumab o de placebo. El análisis principal de seguridad consistió en datos de las primeras 24 semanas de tratamiento en las que los pacientes se trataron con dupilumab cada 2 semanas.

Durante el periodo de 24 semanas de tratamiento, la incidencia de acontecimientos adversos emergentes durante el tratamiento fue inferior en el grupo de pacientes tratados con dupilumab que con el placebo. Los acontecimientos adversos más comúnmente reportados fueron nasofaringitis, poliposis nasal (empeoramiento de la poliposis nasal, necesidad de cirugía de pólipos nasales, empleo de corticoides sistémicos o ambos), dolor de cabeza, asma (empeoramiento del asma), epistaxis y eritema en el sitio de la inyección.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 2,0% (9 pacientes) en el grupo de dupilumab 300 mg C2S y del 4,6 % (13 pacientes) en el grupo placebo (8).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacción e hinchazón en el lugar de la inyección, así como conjuntivitis y eosinofilia. Se notificaron 7 casos de conjuntivitis en pacientes en tratamiento con dupilumab frente a solo un caso en un paciente en tratamiento con placebo. Ninguno de los casos de conjuntivitis fue grave o necesitó discontinuar el tratamiento (9). Los pacientes tratados con dupilumab tuvieron un mayor aumento inicial medio respecto al inicio en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron hasta cerca de los niveles basales durante el tratamiento del estudio. Se notificaron casos de eosinofilia durante el tratamiento ( $\geq 5.000$  células/ $\mu$ l) en < 2% de los pacientes tratados con dupilumab y en < 0,5% en los pacientes tratados con placebo.

No se observó aumento en la incidencia global de infecciones con dupilumab en comparación con placebo en el grupo de seguridad para los estudios clínicos de RSCcPN. En el estudio SINUS-52 de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes tratados con dupilumab y el 1,3% de los pacientes tratados con placebo.

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Las respuestas de los anticuerpos-antifármaco (AAF) no afectaron por lo general a la exposición, seguridad o eficacia de dupilumab. Menos del 0,6% de los pacientes presentó títulos elevados de respuestas AAF que se asociaron con una exposición y eficacia reducidas.

Aproximadamente el 5% de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN que recibieron dupilumab 300 mg una vez cada dos semanas (C2S) durante 52 semanas desarrollaron AAF a dupilumab; aproximadamente el 2 % mostraron respuestas AAF persistentes y aproximadamente el 2 % presentaron anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9% de los pacientes con asma que recibieron dupilumab 200 mg una vez cada dos semanas (C2S) durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos a dupilumab; aproximadamente el 4% mostraron respuestas AAF persistentes y aproximadamente el 4% presentaron anticuerpos neutralizantes.

Además, un paciente presentó la enfermedad del suero, y otro una reacción tipo enfermedad del suero (<0,1%), que se asociaron a títulos elevados de AAF (7).

### DISCUSIÓN

La eficacia de dupilumab en el tratamiento de RSCcPN ha sido evaluada en dos ensayos clínicos de fase III: SINUS-24 y SINUS-52, donde se ha demostrado una mejora (reducción) estadísticamente significativa de la PPN y de los síntomas nasosinuales y de la calidad de vida de los pacientes (7-9).

Los pacientes incluidos en los estudios tenían RSCcPN no controlada a pesar de tratamiento con CIN, cirugía nasosinusal o de

haber recibido ciclos de corticosteroides sistémicos en los últimos 2 años (7). De ellos, el 64,5% en SINUS-24 y 74,1% en SINUS-52 presentaban síntomas graves (puntuación EVA > 7) y el 59% tenían asma asociada. Aparte de la mayor gravedad de los síntomas en SINUS-52, hubo otras diferencias en las características demográficas entre estudios, con mayor número de cirugías previas en SINUS-24 (72% frente a 59% en SINUS-52), y mayor exposición previa a corticoides sistémicos en SINUS-52 (80% frente a 65% en SINUS-24). No obstante, la eficacia fue consistente en ambos estudios y en el análisis agregado de subgrupos por características demográficas (8,9).

Ambos estudios pivotaes tuvieron un diseño doble-ciego, el cual se considera adecuado. La variable principal utilizada en los estudios (puntuación PN) fue inicialmente descrita y utilizada en estudios con omalizumab con el objeto de incluir una evaluación objetiva endoscópica añadida a la evaluación de síntomas, lo cual le confiere a estos estudios una mayor robustez metodológica (10). En la práctica clínica, una vez realizado el diagnóstico clínico, apoyado por exploración ORL (endoscopia nasal) y pruebas complementarias, es la presencia e intensidad de los síntomas lo que determina fundamentalmente la gravedad de la enfermedad y las decisiones terapéuticas (2,3). No se ha definido una diferencia clínicamente relevante para la PPN. La diferencia entre tratamientos para esta variable utilizada en el cálculo del tamaño muestral fue de 0,59 puntos (8,9). En un análisis post-hoc se definió a los respondedores en esta variable a aquellos con una mejora de al menos 1 o 2 puntos (8). Tanto en el SINUS-24 a las 24 semanas y el SINUS-52 a las 52 semanas se alcanzó una diferencia media entre tratamientos en la PPN  $\geq 2$  puntos a favor de dupilumab (8,9). La mayoría de las variables secundarias fueron fundamentalmente sintomatológicas y por lo tanto condicionadas por la percepción de los pacientes. Los resultados en variables sintomáticas fueron consistentes a favor de dupilumab, tanto en diferencias absolutas de valores medios como en análisis de respondedores, y fueron consistentes con los resultados de la variable principal y también con los de variables secundarias objetivas, tales como la función pulmonar en el subgrupo de pacientes con asma. También se observó una mejora en el cuestionario SNOT-22 de calidad de vida en rinosinusitis crónica, con una diferencia de entre 21 y 28 puntos a la semana 24 y de 31 puntos a la semana 52, que excedió la diferencia mínima clínicamente relevante establecida en 8,90 puntos (11).

El tipo de análisis principal elegido, por ITT, es conservador y tiende a subestimar el efecto, por lo cual se considera adecuado en estudios que fueron diseñados para demostrar superioridad frente a placebo. En comparación con placebo, el grupo de pacientes tratados con dupilumab presentó una mejoría de la PPN, la congestión nasal y la pérdida de olfato, ya evidente desde la primera evaluación a las 4 semanas de iniciar tratamiento (salvo para PPN en el SINUS-24, cuya primera evaluación se efectuó en la semana 8) El efecto fue aumentando hasta la semana 24 y se mantuvo a partir de entonces hasta la semana 52. Los pacientes tratados con dupilumab necesitaron un menor número de ciclos de glucocorticoides sistémicos (0,15 vs. 0,60 ciclos/paciente/año) y de la dosis total anual prescrita (60,5 mg vs 209,5 mg), así como un menor número de intervenciones quirúrgicas (1,2% vs. 10,2%). En pacientes con asma concomitante, los resultados también fueron favorables no solo en el control de la RSCcPN, sino en la mejora de la función pulmonar (mejora en FEV1 de 210 ml en el análisis conjunto) y control del asma (ACQ-6), con diferencias clínicamente relevantes en comparación con placebo tanto en términos de diferencias medias en la puntuación ACQ-6 (entre 0,76 y 0,94 puntos en los 2 estudios pivotaes) como en respondedores (56,1% vs. 27,8%; Diferencia:

+28,3% en SINUS-24; 52,3% vs. 19,8%; Diferencia: +32,5% en SINUS-52) (7,8).

Los resultados de dupilumab en pacientes con RSCcPN son consistentes con los publicados con otros biológicos (12-14). En estudios con reslizumab, se ha observado una reducción en los pólipos nasales en pacientes con niveles tisulares elevados de IL-5. Los niveles más elevados de IL-5 se encontraron en los pólipos nasales de sujetos con asma no alérgica y sensibilidad a la aspirina (12). Existen también estudios con omalizumab que sugieren su uso en pacientes con asma y RSCcPN. Sin embargo, los datos obtenidos hasta ahora son inconsistentes e insuficientes (12). Un estudio doble ciego de mepolizumab comparado con placebo en 105 pacientes con RSCcPN en tratamiento con CIN mostró una necesidad reducida de cirugía en el grupo de mepolizumab (13). Actualmente, hay ensayos abiertos para benralizumab (anti IL-5) en RSCcPN, para reslizumab en RSC con asma, y para omalizumab (anti IgE) y etokimab (anti IL-33) en RSCcPN (12).

Los datos de estudios en curso, junto con los ya finalizados, ayudarán a posicionar mejor la importancia de los diversos tratamientos biológicos y definir los grupos de pacientes con RSCcPN que se van a beneficiar más del tratamiento.

Con respecto a la pauta posológica, de acuerdo a los resultados del estudio pivotal SINUS-52, la administración de dupilumab 300 mg cada cuatro semanas parece tan eficaz como la posología de 300 mg cada dos semanas, si bien aquella no está recogida en ficha técnica (8,9). Por lo tanto, se podría optimizar la posología, aumentando el intervalo entre dosis a cada cuatro semanas a partir de las 24 semanas, sin alterar la eficacia del tratamiento. La duración concreta del tratamiento a largo plazo de la RSCcPN con dupilumab no está establecida. En el estudio SINUS-24 se observó una pérdida progresiva del beneficio observado en PPN y congestión nasal al suspender el tratamiento con dupilumab en la semana 24, con valores a los seis meses de suspender el tratamiento que se tornaron similares, aunque no peores, a los esperables con placebo. Debido a ello, se puede descartar razonablemente un efecto rebote, pero es necesario un tratamiento indefinido a largo plazo para mantener la respuesta, sin que existan datos que permitan establecer una duración óptima del tratamiento, como ocurre con otros tratamientos biológicos.

Con respecto a medicaciones concomitantes, durante los estudios se administró a todos los pacientes un corticoide intranasal por protocolo. Por lo tanto, el tratamiento con dupilumab no exime de seguir tratando a los pacientes con corticoides intranasales de acuerdo con las guías disponibles (2,3).

Dupilumab presenta un buen perfil de seguridad, siendo las reacciones locales en el lugar de la inyección el efecto adverso observado con mayor frecuencia. También aumentó la incidencia de conjuntivitis y eosinofilia con respecto al grupo control. En pacientes tratados durante 52 semanas se observó aparición de inmunogenicidad con anticuerpos neutralizantes en el 0,6% de los pacientes (8).

En resumen, los resultados de los ensayos clínicos sugieren que dupilumab es eficaz y seguro en adultos con RSCcPN grave, como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales cuando la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no ha proporcionado un control adecuado de la enfermedad, siendo el efecto particularmente relevante en pacientes con RSCcPN asociada a asma, ya que no solo mejora la poliposis sino el control del asma y la función pulmonar.

## CONCLUSIÓN

Dupilumab ha demostrado eficacia en el tratamiento de la RSCcPN, en adición a CIN y lavados con suero salino, en pacientes con mal control de la enfermedad a pesar de haber recibido en los 2 últimos años al menos un ciclo de corticoides sistémicos o cirugía de pólipos nasales.

La población con RSCcPN estudiada incluyó mayoritariamente a pacientes con síntomas frecuentes graves y la mayoría (59%) tenían asma. En los ensayos clínicos se observó una mejoría objetiva de la enfermedad medida por la escala PPN, así como de los síntomas de congestión nasal y de la capacidad olfativa en comparación con placebo desde la primera evaluación a las 4 semanas de iniciar tratamiento (salvo para PPN en el SINUS-24, cuya primera evaluación se efectuó en la semana 8), y con un aumento gradual hasta las 24 semanas (SINUS-24) y 52 semanas (SINUS-52). Dichas diferencias se constataron también en el análisis de respondedores agregado de los dos estudios a las 24 semanas, con tendencia a aumentar a las 52 semanas (8).

A los seis meses de tratamiento hay que evaluar la respuesta y se debe considerar la interrupción del tratamiento 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. De acuerdo con los resultados del estudio pivotal SINUS-52, de 52 semanas de duración, la dosis a partir del sexto mes de 300 mg cada cuatro semanas parece ser tan eficaz como la posología de 300 mg cada 2 semanas, si bien la pauta de 300mg cada 4 semanas no está recogida en ficha técnica (8,9).

Los efectos de dupilumab fueron consistentes en los subgrupos con mayor gravedad, tales como aquellos pacientes con cirugía previa y asma con o sin EREA asociada. La adición de dupilumab al tratamiento habitual para RSCcPN no controlada disminuyó la necesidad de intervenciones quirúrgicas (1,2% vs. 10,2%) y del empleo de corticoides sistémicos en comparación con placebo (12,3% vs. 30%). Asimismo, el tratamiento de la RSCcPN con dupilumab en pacientes con asma además mejoró significativamente la función pulmonar (mejora en FEV1 de 210 ml en el análisis conjunto) y el control del asma (Diferencia absoluta en el porcentaje de respondedores en el ACQ-6 del +28,3% en SINUS-24 y del +32,5% en el SINUS-52).

En cuanto a la seguridad, las reacciones locales en el lugar de la inyección fueron el efecto adverso más frecuente. Durante los ensayos clínicos, se observó un aumento en la incidencia de conjuntivitis, aunque los pacientes se fueron recuperando a lo largo del tratamiento. Apareció eosinofilia en <2% de los pacientes tratados con dupilumab con respecto al <0,5% en el grupo control. En pacientes tratados durante 52 semanas, apareció inmunogenicidad en aproximadamente el 5% de los pacientes, aunque no se detectó que afectara a la eficacia del fármaco (8).

Existen diversos estudios publicados o en curso con otros biológicos (mepolizumab, benralizumab, omalizumab) en esta indicación que también sugieren una reducción del tamaño de los pólipos nasales asociada a mejora de los síntomas nasales y calidad de vida, éstos no han obtenido todavía, a fecha de elaboración de este IPT, la autorización de uso en esta indicación. Dupilumab no se ha comparado con ninguno de estos fármacos.

Dupilumab, añadido al tratamiento habitual con corticoides intranasales (y lavados con suero salino como medida coadyuvante), es una opción de tratamiento en pacientes con RSCcPN grave (EVA >7) (3) que no consiguen un buen control de la enfermedad a pesar de haber recibido ciclos de corticoides orales y/o cirugía para la poliposis nasal. En pacientes con RSCcPN asociada a asma, el

beneficio es particularmente relevante al existir una mejora del control del asma y la función pulmonar.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para la indicación de **DUPIXENT**<sup>®</sup> (dupilumab) en rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN), como 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.*

## 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-Vizuete 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 Dupixent<sup>®</sup> (dupilumab). Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170926138667/anx\\_138667\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170926138667/anx_138667_es.pdf) [Acceso 13 Enero 2019].
8. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
9. 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.
10. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 110-6.
  11. 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.
  12. Iqbal IZ, Shih-Teng Kao S., Hooi Ooi E. The role of biologics in chronic rhinosinusitis: a systematic review. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2019
  13. Tanya M., Laidlaw MD., Kathleen M. Buchheit MD. Biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.12.001>.
  14. Tsetos N, Goudakos JK, Daskalakis D, Konstantinidis I, Markou K. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology*. 2018; 56: 11-21.

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

**Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, la Sociedad Española de Otorrinolaringología y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.