

Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52)...

| Año | Revista | FI | Tema | Autores | Volumen/Páginas |
|------|------------|--------|---|--|---------------------|
| 2019 | The Lancet | 60,390 | Rinitis rinosinusitis asociadas al asma | Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. | 394(10209): 1638-50 |

Texto en inglés

Background. Patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) generally have a high symptom burden and poor health-related quality of life, often requiring recurring systemic corticosteroid use and repeated sinus surgery. Dupilumab is a fully human monoclonal antibody that inhibits signalling of interleukin (IL)-4 and IL-13, key drivers of type 2 inflammation, and has been approved for use in atopic dermatitis and asthma. In these two studies, we aimed to assess efficacy and safety of dupilumab in patients with CRSwNP despite previous treatment with systemic corticosteroids, surgery, or both.

Methods. LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52 were two multinational, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies assessing dupilumab added to standard of care in adults with severe CRSwNP. SINUS-24 was done in 67 centres in 13 countries, and SINUS-52 was done in 117 centres in 14 countries. Eligible patients were 18 years or older with bilateral CRSwNP and symptoms despite intranasal corticosteroid use, receiving systemic corticosteroids in the preceding 2 years, or having had sinonasal surgery. Patients in SINUS-24 were randomly assigned (1:1) to subcutaneous dupilumab 300 mg or placebo every 2 weeks for 24 weeks. Patients in SINUS-52 were randomly assigned (1:1:1) to dupilumab 300 mg every 2 weeks for 52 weeks, dupilumab every 2 weeks for 24 weeks and then every 4 weeks for the remaining 28 weeks, or placebo every 2 weeks for 52 weeks. All patients were randomly assigned centrally with a permuted block randomisation schedule. Randomisation was stratified by asthma or non-steroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease status at screening, previous surgery at screening, and country. Patients with or without comorbid asthma were included. Coprimary endpoints were changes from baseline to week 24 in nasal polyp score (NPS), nasal congestion or obstruction, and sinus Lund-Mackay CT scores (a coprimary endpoint in Japan), done in an intention-to-treat population. Safety was assessed in a pooled population of both dupilumab groups in SINUS-52 up to week 24 and the dupilumab group in SINUS-24 and the placebo groups in both studies until week 24. The trials are complete and registered at ClinicalTrials.gov, NCT02912468 and NCT02898454.

Findings. Between Dec 5, 2016, and Aug 3, 2017, 276 patients were enrolled in SINUS-24, with

143 in the dupilumab group and 133 in the placebo group receiving at least one study drug dose. Between Nov 28, 2016, and Aug 28, 2017, 448 patients were enrolled in SINUS-52, with 150 receiving at least one dose of dupilumab every 2 weeks, 145 receiving at least one dose of dupilumab every 2 weeks for 24 weeks and every 4 weeks until week 52, and 153 receiving at least one dose of placebo. Dupilumab significantly improved the coprimary endpoints in both studies. At 24 weeks, least squares mean difference in NPS of dupilumab treatment versus placebo was -2.06 (95 % CI -2.43 to -1.69 ; $p < 0.0001$) in SINUS-24 and -1.80 (-2.10 to -1.51 ; $p < 0.0001$) in SINUS-52; difference in nasal congestion or obstruction score was -0.89 (-1.07 to -0.71 ; $p < 0.0001$) in SINUS-24 and -0.87 (-1.03 to -0.71 ; $p < 0.0001$) in SINUS-52; and difference in Lund-Mackay CT scores was -7.44 (-8.35 to -6.53 ; $p < 0.0001$) in SINUS-24 and -5.13 (-5.80 to -4.46 ; $p < 0.0001$) in SINUS-52. The most common adverse events (nasopharyngitis, worsening of nasal polyps and asthma, headache, epistaxis, and injection-site erythema) were more frequent with placebo.

Interpretation. In adult patients with severe CRSwNP, dupilumab reduced polyp size, sinus opacification, and severity of symptoms and was well tolerated. These results support the benefits of adding dupilumab to daily standard of care for patients with severe CRSwNP who otherwise have few therapeutic options.

Funding. Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals.

Eficacia y seguridad de dupilumab en pacientes con rinosinusitis crónica grave con pólipos nasales (LIBERTY NP SINUS-24 y LIBERTY NP SINUS-52)...

Antecedentes. Los pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) generalmente tienen una alta carga de síntomas y una mala calidad de vida relacionada con la salud, y a menudo requieren el uso recurrente de glucocorticoides sistémicos y repetidas cirugías de los senos nasales. Dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que inhibe la señalización de la interleucina (IL)-4 e IL-13, impulsores clave de la inflamación tipo 2, y ha sido aprobado para su uso en la dermatitis atópica y el asma. En estos dos estudios, el objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de dupilumab en pacientes con RSCcPN a pesar del tratamiento previo con glucocorticoides sistémicos, cirugía o ambos.

Métodos. LIBERTY NP SINUS-24 y LIBERTY NP SINUS-52 fueron dos estudios multinacionales, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos que evaluaron dupilumab añadido a la atención estándar en adultos con RSCcPN grave. SINUS-24 se realizó en 67 centros de 13 países y SINUS-52 se realizó en 117 centros de 14 países. Los pacientes seleccionables tenían que tener 18 años o más, RSCcPN bilateral y síntomas a pesar del uso de glucocorticoides intranasales, haber recibido glucocorticoides sistémicos en los 2 años previos o haberse sometido a una cirugía nasosinusal. Los pacientes en SINUS-24 fueron asignados aleatoriamente (1:1) a dupilumab 300 mg subcutáneo o placebo cada 2 semanas durante 24 semanas. Los pacientes en SINUS-52 fueron asignados aleatoriamente (1:1:1) a dupilumab 300 mg cada 2 semanas durante 52 semanas, dupilumab cada 2 semanas durante 24 semanas y luego cada 4 semanas durante las 28 semanas restantes, o placebo cada 2 semanas durante 52 semanas. Se realizó la aleatorización de todos los pacientes de forma centralizada con un programa de asignación en bloques permutados aleatoriamente. Se realizó una aleatorización estratificada según el diagnóstico de asma o enfermedad respiratoria exacerbada por fármacos antiinflamatorios no esteroides en la visita de selección, cirugía previa y país. Se incluyeron

pacientes con o sin asma concomitante. Los criterios de valoración principales fueron los cambios en la puntuación de pólipos nasales (PPN) desde el inicio hasta la semana 24, la congestión u obstrucción nasal y las puntuaciones de Lund-Mackay en la TC sinusal (un criterio de valoración principal en Japón), analizados por intención de tratar en la población estudiada. La seguridad se evaluó en la población agrupada de ambos grupos de dupilumab en SINUS-52 hasta la semana 24 y del grupo de dupilumab en SINUS-24 y los grupos de placebo de ambos estudios hasta la semana 24. Los ensayos se completaron y están registrados en ClinicalTrials.gov, NCT02912468 y NCT02898454.

Resultados. Entre el 5 de diciembre de 2016 y el 3 de agosto de 2017, 276 pacientes se incluyeron en SINUS-24, 143 en el grupo de dupilumab y 133 en el grupo de placebo, recibiendo al menos una dosis del fármaco del estudio. Entre el 28 de noviembre de 2016 y el 28 de agosto de 2017, 448 pacientes se incluyeron en SINUS-52, 150 recibieron al menos una dosis de dupilumab cada 2 semanas, 145 recibieron al menos una dosis de dupilumab cada 2 semanas durante 24 semanas y cada 4 semanas hasta la semana 52, y 153 recibieron al menos una dosis de placebo. Dupilumab mejoró significativamente los criterios de valoración principales en ambos estudios. A las 24 semanas, la diferencia media de mínimos cuadrados en PPN del tratamiento con dupilumab vs. placebo fue de -2,06 (IC del 95 %: -2,43 a -1,69; $p < 0,0001$) en SINUS-24 y -1,70 (-2,10 a -1,51; $p < 0,0001$) en SINUS-52; la diferencia en la puntuación de congestión u obstrucción nasal fue de -0,89 (-1,07 a -0,71; $p < 0,0001$) en SINUS-24 y -0,87 (-1,03 a -0,71; $p < 0,0001$) en SINUS-52; y la diferencia en las puntuaciones de Lund-Mackay del TC fue de -7,44 (-8,35 a -6,53; $p < 0,0001$) en SINUS-24 y -5,13 (-5,80 a -4,46; $p < 0,0001$) en SINUS-52. Los eventos adversos más comunes (nasofaringitis, empeoramiento de pólipos nasales y asma, dolor de cabeza, epistaxis y eritema en el lugar de la inyección) fueron más frecuentes con placebo.

Conclusiones. En pacientes adultos con RSCcPN grave, dupilumab redujo el tamaño de los pólipos, la opacificación de los senos nasales y la gravedad de los síntomas, siendo bien tolerado. Estos resultados respaldan los beneficios de añadir dupilumab a la atención estándar diaria para los pacientes con RSCcPN grave que, por otra parte, tienen pocas opciones terapéuticas.

Financiación. Sanofi y Regeneron Pharmaceuticals.