

Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trial

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2020	Journal of allergy Clinical Immunology	10,22	Rinitis rinosinusitis asociadas al asma	Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al.	146: 595-605

Texto en inglés

Background: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is characterized by IgE hyperproduction and eosinophilic inflammation. The anti-IgE antibody, omalizumab, has demonstrated efficacy in patients with CRSwNP and comorbid asthma previously.

Objective: Our aim was to determine omalizumab safety and efficacy in CRSwNP in phase 3 trials (POLYP 1 and POLYP 2). **Methods:** Adults with CRSwNP with inadequate response to intranasal corticosteroids were randomized (1:1) to omalizumab or placebo and intranasal mometasone for 24 weeks. Coprimary end points included change from baseline to week 24 in Nasal Polyp Score (NPS) and Nasal Congestion Score. Secondary end points included change from baseline to week 24 in Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) score, University of Pennsylvania Smell Identification Test, sense of smell, postnasal drip, runny nose, and adverse events.

Results: Patients in POLYP 1 (n = 138) and POLYP 2 (n = 127) exhibited severe CRSwNP and substantial quality of life impairment evidenced by a mean NPS higher than 6 and SNOT-22 score of approximately 60. Both studies met both the coprimary end points. SNOT-22 score, University of Pennsylvania Smell Identification Test score, sense of smell, postnasal drip, and runny nose were also significantly improved for omalizumab versus placebo. In POLYP 1 and POLYP 2, the mean changes from baseline at week 24 for omalizumab versus placebo were as follows: NPS, -1.08 versus 0.06 (P <.0001) and -0.90 versus -0.31 (P =.0140); Nasal Congestion Score, -0.89 versus -0.35 (P =.0004) and -0.70 versus -0.20 (P =.0017); and SNOT-22 score, -24.7 versus -8.6 (P <.0001) and -21.6 versus -6.6 (P <.0001). Adverse events were similar between groups.

Conclusion: Omalizumab significantly improved endoscopic, clinical, and patient-reported outcomes in severe CRSwNP with inadequate response to intranasal corticosteroids, and it was well tolerated.

Eficacia y seguridad de omalizumab en la poliposis nasal: 2 ensayos aleatorizados de fase 3

Antecedentes. La rinosinusitis crónica con pólipos nasales (CRSwNP) se caracteriza por

hiperproducción de IgE e inflamación eosinofílica. El anticuerpo anti-IgE, omalizumab, ha demostrado previamente eficacia en pacientes con CRSwNP y asma comórbida.

Objetivo. Nuestro objetivo fue determinar la seguridad y la eficacia de omalizumab en CRSwNP en dos ensayos de fase 3 (POLYP 1 y POLYP 2).

Métodos. Se aleatorizaron adultos con CRSwNP con respuesta inadecuada a los glucocorticoides intranasales en proporción (1:1) a omalizumab o placebo y mometasona intranasal, durante 24 semanas. Las variables coprimarias incluyeron el cambio desde el inicio hasta la semana 24 en la puntuación del Nasal Polyp Score (NPS) y la puntuación en congestión nasal. Los objetivos secundarios incluyeron el cambio desde el inicio hasta la semana 24 en la puntuación en el cuestionario Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22), el test de identificación del olfato de la Universidad de Pensilvania (UPSIT), el sentido del olfato, el goteo posnasal, la secreción nasal y los efectos adversos.

Resultados. Los pacientes en POLYP 1 (n = 138) y POLYP 2 (n = 127) presentaban CRSwNP grave y deterioro sustancial de la calidad de vida, evidenciado por una NPS media superior a 6 y una puntuación SNOT-22 de aproximadamente 60. Ambos estudios presentaron resultados positivos para las variables primarias. La puntuación SNOT-22, la puntuación en la prueba del UPSIT, el sentido del olfato, el goteo posnasal y la secreción nasal también mejoraron significativamente con omalizumab frente a placebo. En POLYP 1 y POLYP 2, los cambios medios en la semana 24 con respecto al inicio para omalizumab vs. placebo fueron los siguientes: NPS, -1,08 vs. 0,06 (p < 0,0001) y -0,90 vs. -0,31 (p = 0,0140); puntuación de congestión nasal, -0,89 frente a -0,35 (p = 0,0004) y -0,70 frente a -0,20 (p = 0,0017); y puntuación SNOT-22, -24,7 frente a -8,6 (p < 0,0001) y -21,6 frente a -6,6 (p < 0,0001). Los acontecimientos adversos fueron similares entre los grupos.

Conclusión. Omalizumab mejoró significativamente los resultados endoscópicos, clínicos y notificados por los pacientes en la CRSwNP grave con una respuesta inadecuada a los glucocorticoides intranasales y fue bien tolerado.

Comentario del autor (Javier Domínguez Ortega)

Desde su comercialización, omalizumab, de acuerdo a su indicación, ha demostrado su eficacia en el asma grave alérgica no controlada, constituyendo una alternativa terapéutica bien consolidada. De hecho, *GEMA 5.0* lo posiciona para pacientes con asma grave con fenotipo T2-alérgico. Existen distintos trabajos de vida real que, de forma secundaria, de forma prospectiva incluso, han analizado la evolución de la rinosinusitis crónica con poliposis nasal, siempre bajo el prisma de tratar primariamente pacientes con asma grave. Uno de los aspectos más relevantes de POLYP 1 y POLYP 2, ensayos clínicos idénticos de fase 3, es que incluyeron pacientes adultos con rinosinusitis crónica y poliposis nasal, no controlados con glucocorticoide intranasales, con y sin asma. Se incluye una población importante, 138 y 127 pacientes en cada uno de los estudios, que en un 27,3 % presentaban además EREA. También es destacable que, a diferencia de lo que ocurre con el tratamiento con omalizumab, en la urticaria crónica, que es una dosis fija, para la poliposis se aconseja una pauta y dosificación semejante a la del asma (en virtud de los niveles de IgE total sérica y el peso del paciente, con administración cada 2 o 4 semanas). El diseño es robusto con un tiempo de seguimiento de 24 semanas, y la medición objetiva del cambio por visión endoscópica (NPS) como variable primaria y, como variables secundarias, una medición de la repercusión del tratamiento en la calidad de vida (Cuestionario SNOT-22), de la función olfatoria (UPSIT) y de parámetros clínicos como la presencia de síntomas nasales y el uso de

medicación de rescate.

El tratamiento con omalizumab demostró eficacia en todas las variables analizadas de modo significativo con respecto al placebo, sin que el perfil de seguridad fuera distinto a lo que ya conocemos del uso del fármaco en asma, lo que sitúa a omalizumab como un tratamiento a considerar en este tipo de pacientes con rinosinusitis crónica y poliposis nasal. Más de la mitad de los pacientes respondieron por encima de 1 punto en el NPS, y un tercio por encima de dos, con respecto a placebo. Es destacable que, entre los pacientes con asma, la mayoría de ellos, hasta un 93,4 %, con asma leve-moderada según la clasificación que los médicos aportaron al inicio del estudio, los resultados fueron similares a los generales del estudio y, en cuanto a la mejoría de la calidad de vida asociada al asma, medida por el cuestionario AQLQ, los resultados fueron parecidos a los de pacientes con asma grave en otros estudios. No obstante, la baja presencia de pacientes con asma grave POLYP 1 y 2 puede ser una limitación importante, ya que no podemos extrapolar los datos a poblaciones con asma grave en los que la comorbilidad de la poliposis tiene un papel importante que complica el control de la enfermedad asmática. Tampoco nos aporta evidencia suficiente de si es preferible empezar con el tratamiento biológico tras una cirugía poliposinusal o hacerlo antes, con vista a estabilizar, o incluso reducir, el tamaño de los pólipos. Desconocemos si tener alergia condiciona una mejor respuesta o el comportamiento en el grupo con EREA de modo específico. En cualquier caso, estos dos estudios muestran una mejoría clara a través de lo que aporta la mejoría en los parámetros de la calidad de vida y los síntomas nasales, e incluso a través de la reducción del uso de ciclos suplementarios de glucocorticoide, aunque, en este caso, el número de eventos no haya sido muy alto y, por tanto, se precisen más datos al respecto. En el futuro próximo, dispondremos de estudios con otros fármacos biológicos en poliposis nasal, que nos permitirán comparar con omalizumab e incluso precisar qué pacientes podrían ser los más respondedores.