

## Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2021	Lancet Respir Med	30,7	Rinitis y poliposis nasal	Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al.	9(10):1141-53.

### Texto en inglés

**Background:** Chronic rhinosinusitis with nasal polyps affects approximately 2-4 % of the general population, and long-term use of systemic corticosteroids is associated with adverse effects. The aim of this study was to assess the efficacy and safety of mepolizumab in adults with recurrent, refractory severe bilateral chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

**Methods:** SYNAPSE was a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 trial done at 93 centres, mainly hospitals, in 11 countries. Eligible patients were aged 18 years or older with recurrent, refractory, severe, bilateral nasal polyp symptoms (nasal obstruction symptom visual analogue scale [VAS] score of > 5), were eligible for repeat nasal surgery (overall symptoms VAS score > 7 and endoscopic nasal polyps score of  $\geq$  5, with a minimum score of 2 in each nasal cavity) despite standard of care treatment, and had to have at least one nasal surgery in the past 10 years. Patients were randomly assigned (1:1), using permuted block design, to receive either 100 mg mepolizumab subcutaneously or placebo once every 4 weeks, in addition to standard of care (mometasone furoate intranasal spray for at least 8 weeks before screening and during the study, saline nasal irrigations, systemic corticosteroids or antibiotics, or both), as required, for 52 weeks. Site staff, the central study team, and patients were masked to study treatment and absolute blood eosinophil counts. The coprimary endpoints were change from baseline in total endoscopic nasal polyp score at week 52 and in mean nasal obstruction VAS score during weeks 49-52, assessed in the intention-to-treat population (ITT). This study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT03085797.

**Findings:** From May 25, 2017, to Dec 12, 2018, 854 patients were screened for eligibility. 414 patients were randomly assigned with 407 included in the ITT population; 206 received mepolizumab and 201 received placebo. Total endoscopic nasal polyp score significantly improved at week 52 from baseline with mepolizumab versus placebo (adjusted difference in medians -0.73, 95 % CI -1.11 to -0.34;  $p < 0.0001$ ) and nasal obstruction VAS score during weeks 49-52 also significantly improved (-3.14, -4.09 to -2.18;  $p < 0.0001$ ). Adverse events considered related to study treatment were reported in 30 (15 %) of 206 patients receiving mepolizumab and 19 (9 %) of 201 receiving placebo. On-treatment serious adverse events occurred in 12 (6 %) patients receiving mepolizumab and 13 (6 %) receiving placebo; none were considered related to treatment

in those receiving mepolizumab. One death was reported in the placebo group (myocardial infarction; death occurred 99 days after the last dose) and was considered unrelated to the treatment.

**Interpretation:** Mepolizumab treatment improved nasal polyp size and nasal obstruction compared with placebo, with no new safety indications, in patients with recurrent, refractory severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. These findings suggest that mepolizumab provides an effective add-on treatment option to standard of care in this population.

**Funding:** GlaxoSmithKline.

## Mepolizumab para la rinosinusitis crónica con pólipos nasales (SYNAPSE): un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase 3

**Fundamento.** La rinosinusitis crónica con pólipos nasales afecta aproximadamente al 2-4 % de la población general y el uso a largo plazo de glucocorticoides sistémicos se asocia con efectos adversos. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad de mepolizumab en adultos con rinosinusitis crónica, grave, recurrente, refractaria y con pólipos nasales bilateral.

**Métodos.** SYNAPSE fue un ensayo aleatorizado en paralelo en fase 3, doble ciego, controlado con placebo realizado en 93 centros, principalmente hospitalarios, en 11 países. Los pacientes seleccionables tenían 18 años o más con síntomas de pólipos nasales recurrentes, refractarios, graves y bilaterales (puntuación analógica visual de síntomas de obstrucción nasal [VAS] > 5), eran candidatos para repetir cirugía nasal (puntuación general de síntomas [VAS] > 7) y puntuación endoscópica de los pólipos nasales  $\geq 5$ , con una puntuación mínima de 2 en cada fosa nasal, a pesar del tratamiento de atención estándar, y haber precisado someterse al menos a una cirugía nasal en los últimos 10 años. Los pacientes fueron asignados al azar (1:1), utilizando el diseño de bloques permutados, para recibir 100 mg de mepolizumab por vía subcutánea o placebo una vez cada 4 semanas, además de la atención estándar (espray intranasal de furoato de mometasona durante al menos 8 semanas antes de la inclusión en el estudio y durante el mismo, irrigaciones nasales con soluciones salinas, glucocorticoides sistémicos o antibióticos, o ambos), según fuera necesario, durante 52 semanas. El tratamiento en estudio y el recuento absoluto de eosinófilos se enmascararon para el personal del centro, el equipo coordinador del estudio y los pacientes. Los criterios de valoración coprimarios fueron el cambio desde el inicio en la puntuación endoscópica total de los pólipos nasales en la semana 52 y en la puntuación media de la VAS de obstrucción nasal durante las semanas 49-52, evaluada en la población por intención de tratar (IDT). Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT03085797.

**Hallazgos.** Desde el 25 de mayo de 2017 hasta el 12 de diciembre de 2018, 854 pacientes fueron examinados para determinar su elegibilidad. 414 pacientes fueron aleatorizados, con 407 incluidos en la población por IDT; 206 recibieron mepolizumab y 201 recibieron placebo. La puntuación total endoscópica de los pólipos nasales mejoró significativamente en la semana 52 desde el inicio con mepolizumab vs. placebo (diferencia ajustada en las medianas -0,73, IC del 95 %: -1,11 a -0,34;  $p < 0,0001$ ) y la puntuación de la VAS de obstrucción nasal durante las semanas 49-52 también mejoró significativamente (-3,14, -4,09 a -2,18;  $p < 0,0001$ ). Se informaron eventos adversos considerados en relación con el tratamiento del estudio en 30 (15 %) de 206 pacientes que recibieron mepolizumab y 19 (9 %) de 201 que recibieron placebo. Se produjeron eventos adversos graves durante el tratamiento en 12 (6 %) pacientes que recibieron mepolizumab y 13 (6 %) que recibieron placebo; ninguno se consideró relacionado con el tratamiento en los que recibieron

mepolizumab. Se notificó una muerte en el grupo placebo (infarto de miocardio; la muerte ocurrió 99 días después de la última dosis) y no se consideró relacionada con el tratamiento.

**Interpretación.** El tratamiento con mepolizumab mejoró el tamaño de los pólipos nasales y la obstrucción nasal en comparación con placebo, sin nuevas indicaciones de seguridad, en pacientes con rinosinusitis crónica grave recurrente y refractaria con pólipos nasales. Estos hallazgos sugieren que mepolizumab proporciona una opción de tratamiento complementaria efectiva a la atención estándar en esta población.

**Financiación.** GlaxoSmithKline.