

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-474/V1/31072026

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de depemokimab (Exdensur®) como tratamiento adicional a los corticoesteroides intranasales para el tratamiento en adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal grave para quienes la terapia con corticoesteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad

Fecha de publicación: 31 de julio de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión

## Índice

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| Introducción .....                 | 2  |
| Depemokimab (Exdensur®) [18] ..... | 3  |
| Farmacología [18] .....            | 3  |
| Eficacia [19,20] .....             | 3  |
| Resultados .....                   | 4  |
| Seguridad [18–20] .....            | 5  |
| Discusión .....                    | 7  |
| Conclusión .....                   | 10 |
| Grupo de expertos .....            | 12 |
| Anexo .....                        | 13 |
| Referencias .....                  | 16 |

## Introducción

La rinosinusitis crónica (RSC) es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal y de los senos paranasales que se caracteriza por la presencia de los síntomas durante al menos 12 semanas [1-3]. La prevalencia de la RSC en Europa y Norteamérica es en torno al 5-12 % [1,4]. La RSC puede presentarse con o sin pólipos. La rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) se caracteriza por la presencia de pólipos nasales bilaterales en la exploración endoscópica o en las pruebas de imagen [1,2], afecta aproximadamente al 2-4% de la población general y es más común en hombres que en mujeres [4,5]. Clínicamente, cursa de forma característica con obstrucción o congestión nasal, rinorrea anterior o posterior, presión o dolor facial y alteración del olfato, con una repercusión sobre la calidad de vida relacionada con la salud y sobre la actividad diaria de los pacientes [2,5-7].

La RSCcPN se asocia con frecuencia a comorbilidades de la vía aérea inferior, en particular al asma que afecta a cerca del 50% de estos pacientes [2] y se presenta en aproximadamente el 40 % de los casos de asma grave [8], vinculándose de forma característica al fenotipo eosinofílico tardío y con predominio de inflamación tipo 2/eosinofílica [9,10]. Además, puede formar parte del espectro de la enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos (NSAID-ERD, por sus siglas en inglés), una tríada clínica presente en aproximadamente el 10 % de los casos [2,4]. La RSCcPN constituye un fenotipo asociado a mayor carga sintomática, recurrencia y necesidad de tratamientos adicionales a lo largo de la evolución de la enfermedad [1,2,7].

Desde el punto de vista fisiopatológico, la RSCcPN es una entidad heterogénea. En Europa occidental y Norteamérica predomina un patrón inflamatorio de tipo 2, caracterizado por infiltración eosinofílica tisular y por la participación de mediadores como la interleucina-4, la interleucina-5 y la interleucina-13 [1,3]. Asimismo, se han descrito niveles elevados de inmunoglobulina E local y sistémica, activación de células linfoides innatas tipo 2 y participación de mastocitos y otras células efectoras de la inflamación, en un contexto de disfunción epitelial y remodelado tisular que puede contribuir a la persistencia y recurrencia de la enfermedad [2,3]. Aunque el predominio de inflamación de tipo 2 es el patrón más habitual en los entornos geográficos referidos, también se han descrito otros tipos inflamatorios y formas mixtas, lo que refleja la complejidad biológica de esta entidad [1,2].

La RSCcPN conlleva una carga sintomática y funcional considerable. Junto a los síntomas nasosinusales, la enfermedad puede afectar de manera relevante al sueño, la actividad cotidiana y la esfera social y laboral. En las formas graves o recurrentes, la persistencia de la obstrucción nasal, la alteración del olfato y la necesidad de tratamientos adicionales refuerzan el impacto sostenido de la enfermedad sobre la calidad de vida del paciente [1,2,6].

El objetivo del tratamiento es controlar la inflamación, reducir el tamaño de los pólipos nasales y mejorar los síntomas (obstrucción nasal, rinorrea, pérdida del olfato) para mejorar la calidad de vida [2]. El tratamiento habitual consiste en la administración de corticosteroides intranasales (CIN) y lavados nasales con suero salino [7]. Los CIN constituyen la base del tratamiento médico y están disponibles en múltiples sistemas de administración. En pacientes con síntomas graves o pólipos extensos puede considerarse una pauta corta de corticosteroides orales junto con CIN a dosis altas, tras valorar individualmente el balance beneficio-riesgo [2]. Por el contrario, el uso de antibióticos orales o intranasales, tanto en pautas cortas como prolongadas, no se recomienda de forma rutinaria en la RSCcPN, dado que la evidencia disponible no respalda de forma consistente su eficacia en este fenotipo [11-13]. En este contexto, ante una pérdida de control o una exacerbación aguda, las guías actuales recomiendan reevaluar la adherencia y la técnica de administración del tratamiento tópico, la realización adecuada de los lavados nasales, la exposición a irritantes y la presencia de comorbilidades respiratorias antes de plantear una escalada terapéutica o tratamientos de rescate [11,12].

En los últimos años se han incorporado terapias biológicas dirigidas frente a vías implicadas en la inflamación de tipo 2 para pacientes con RSCcPN grave no adecuadamente controlada con el tratamiento convencional. Entre ellas se encuentran dupilumab, omalizumab, mepolizumab, tezepelumab y depemokimab, cuyas principales características se resumen en la Tabla 1 [14-18]. No obstante, aún persiste una necesidad terapéutica en pacientes con enfermedad

refractaria o recurrente, especialmente en aquellos con elevada carga sintomática, deterioro mantenido de la calidad de vida y necesidad repetida de corticosteroides sistémicos y/o cirugía [2,6]. En este contexto, la valoración de nuevas opciones terapéuticas debe considerar tanto el control de los síntomas y de la inflamación subyacente como la posibilidad de reducir la recurrencia y la necesidad de intervenciones adicionales.

## Depemokimab (Exdensur®) [18]

Depemokimab (Exdensur®), está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento en adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad [18].

Depemokimab (Exdensur®), se presenta en solución inyectable de 100 mg en jeringa y pluma precargada para su administración por vía subcutánea cada 6 meses [18].

Este medicamento puede ser autoadministrado por pacientes adultos o administrado por un cuidador, si el profesional sanitario determina que es apropiado y si el paciente o cuidador han sido entrenados en la técnica de inyección.

Los lugares de inyección recomendados para la autoadministración son el abdomen o el muslo, evitando el área de 5 cm alrededor del ombligo. El cuidador también puede inyectar la solución en la parte superior del brazo. No se debe inyectar en zonas donde la piel esté magullada, sensible, enrojecida o dura.

Las instrucciones detalladas para la administración se proporcionan en las instrucciones de uso al final del prospecto.

## Farmacología [18]

Depemokimab actúa sobre la interleucina-5 humana (IL-5), con una afinidad de unión de 10,5 pM (picomolar), bloqueando la unión al receptor alfa de IL-5 expresado en la superficie celular con potencia picomolar (concentración inhibitoria máxima media-50 4 pM) in vitro. Depemokimab contiene una triple modificación de aminoácidos (YTE) en la región cristalizable del fragmento (Fc), que aumenta la unión al receptor Fc neonatal y, por lo tanto, prolonga la vida media en comparación con la IgG1 de tipo silvestre [18]. Depemokimab presenta, asimismo, modificaciones en el dominio variable de unión del anticuerpo que contribuyen a su afinidad por IL-5. La inhibición de IL-5 reduce la señalización mediada por esta citocina, implicada en la diferenciación, activación y supervivencia de los eosinófilos [19].

## Eficacia [19,20]

La evidencia principal de eficacia de depemokimab en RSCcPN procede de dos ensayos pivotaes de fase 3, ANCHOR-1 y ANCHOR-2, de diseño replicado, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de grupos paralelos. Ambos estudios incluyeron un periodo de preinclusión de 4 semanas, seguido de 52 semanas de tratamiento y 4 semanas de seguimiento. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1 a depemokimab 100 mg por vía subcutánea cada 26 semanas o placebo, ambos añadidos al tratamiento estándar. La aleatorización estuvo estratificada por antecedente de cirugía nasal previa y por región [20].

Se incluyeron pacientes adultos con RSCcPN grave sintomática e insuficientemente controlada, con puntuación endoscópica bilateral de pólipos nasales  $\geq 5/8$  y al menos 2 puntos en cada fosa nasal, así como una puntuación media basal de obstrucción nasal  $\geq 2$  en la Escala de Respuesta Verbal (VRS). Aparte de la obstrucción nasal, no se establecieron otros criterios de inclusión relacionados con síntomas específicos o calidad de vida en el momento de la aleatorización. Los pacientes debían haber recibido previamente tratamiento con corticoides sistémicos durante al menos 3 días en los 2 años previos, o presentar contraindicación/intolerancia a estos, y/o antecedente documentado de cirugía por RSCcPN. El tratamiento de base incluyó corticoides intranasales, irrigaciones nasales salinas y, según la práctica clínica local, ciclos cortos ocasionales de antibióticos o corticoides sistémicos como medicación de rescate. El uso de

corticoides intranasales fue obligatorio durante el estudio, con la excepción de Japón, donde este tratamiento no está aprobado [20].

En total, se aleatorizaron 540 pacientes y la población de análisis principal estuvo constituida por 528 pacientes: 272 en el grupo depemokimab y 256 en el grupo placebo. Algunos pacientes fueron excluidos de esta población por desviaciones relacionadas con buenas prácticas clínicas en determinados centros. Las características basales fueron, en general, comparables entre grupos. No obstante, se observaron diferencias numéricas en el recuento basal de eosinófilos en sangre entre brazos y entre estudios. La interpretación de estas diferencias debe realizarse teniendo en cuenta que los análisis principales ajustaron por el recuento basal de eosinófilos, aunque este aspecto puede contribuir a la variabilidad observada entre los estudios. En el análisis integrado, la edad media fue de 52,0 años, el 69% eran varones, el 55% presentaban asma concomitante, la puntuación basal media endoscópica de pólipos nasales fue de 5,9/8 y la puntuación basal media del cuestionario *Sino-Nasal Outcome Test* de 22 ítems (SNOT-22) fue de 58,3 en el grupo placebo y 59,1 en el grupo depemokimab [19,20].

Los criterios de valoración coprimarios fueron el cambio desde el valor basal en la puntuación endoscópica total de pólipos nasales (NPS, por sus siglas en inglés) en la semana 52 y el cambio desde basal en la puntuación media de obstrucción nasal durante las semanas 49 a 52, evaluada mediante la escala VRS de 0 a 3. Estos criterios combinan una medida objetiva del tamaño de los pólipos nasales y una variable sintomática cardinal referida por el paciente [19,20].

Entre las variables secundarias se incluyeron el cambio desde basal en la puntuación media de rinorrea y pérdida de olfato durante las semanas 49 a 52, el cambio en la puntuación radiológica de *Lund-Mackay* y en la puntuación total de SNOT-22 en la semana 52, el cambio precoz en la obstrucción nasal durante las semanas 21 a 24 y el cambio en la puntuación endoscópica total de pólipos nasales en la semana 26. También se preespecificaron análisis integrados relacionados con necesidad de cirugía nasal o de tratamientos adicionales modificadores de la enfermedad [19,20].

El análisis estadístico siguió una jerarquía cerrada de contraste para controlar la multiplicidad. Asimismo, los acontecimientos intercurrentes con capacidad de modificar la evolución de la RSCcPN, como la cirugía nasal o el inicio de medicación moduladora de la enfermedad, se manejaron mediante una estrategia compuesta en el análisis principal de las variables coprimarias y de determinados objetivos secundarios clave, asignando a partir de ese momento el peor valor posible de la variable. Este planteamiento se consideró adecuado para estimar el efecto del tratamiento añadido al estándar terapéutico en la población estudiada [19].

## Resultados

Depemokimab fue superior a placebo en ambos estudios para los dos criterios de valoración coprimarios. Para el cambio desde basal en la puntuación endoscópica total de pólipos nasales en la semana 52, la diferencia ajustada frente a placebo fue de -0,7 puntos (intervalo de confianza del 95% [IC 95 %]: -1,1 a -0,3;  $p < 0,001$ ) en ANCHOR-1 y de -0,6 puntos (IC 95 %: -1,0 a -0,2;  $p = 0,004$ ) en ANCHOR-2. En el análisis integrado, la diferencia fue de -0,7 puntos (IC 95 %: -0,9 a -0,4;  $p$  nominal  $< 0,001$ ) [19,20].

En cuanto al cambio desde basal en la puntuación media de obstrucción nasal durante las semanas 49 a 52, la diferencia ajustada frente a placebo fue de -0,23 puntos (IC 95 %: -0,46 a 0,00;  $p = 0,047$ ) en ANCHOR-1 y de -0,25 puntos (IC 95 %: -0,46 a -0,03;  $p = 0,025$ ) en ANCHOR-2. En el análisis integrado, la diferencia fue de -0,24 puntos (IC 95 %: -0,39 a -0,08;  $p$  nominal = 0,003). Los análisis de sensibilidad fueron consistentes con los resultados observados para ambas variables coprimarias, incluido el resultado limítrofe observado para obstrucción nasal en ANCHOR-1 [19,20].

Respecto a las variables secundarias, la primera variable de la jerarquía, correspondiente a la rinorrea durante las semanas 49 a 52, no alcanzó significación estadística en ninguno de los dos estudios. Como consecuencia, la jerarquía de multiplicidad quedó interrumpida y los resultados de las variables secundarias posteriores deben interpretarse con carácter descriptivo [19].

Pese a ello, las estimaciones del efecto fueron numéricamente favorables a depemokimab en el resto de variables secundarias. En los análisis integrados se observaron diferencias nominalmente favorables para la rinorrea, la pérdida de olfato, la puntuación radiológica de *Lund-Mackay*, la puntuación total de SNOT-22, la obstrucción nasal evaluada en las semanas 21 – 24 y la puntuación endoscópica total de pólipos nasales en la semana 26. Para rinorrea, pérdida de olfato y SNOT-22, las diferencias se observaron desde las primeras evaluaciones y tendieron a mantenerse durante el estudio. No obstante, al no preservarse la multiplicidad, estos resultados no pueden considerarse confirmatorios y su relevancia clínica debe interpretarse con cautela.[19].

En los análisis integrados relacionados con cirugía o intensificación terapéutica, se observó una reducción numérica en el tiempo hasta la primera cirugía por RSCcPN (realizada o inclusión en la lista de espera quirúrgica) o hasta el inicio del tratamiento de mantenimiento adicional para la RSCcPN, incluidos los tratamientos dirigidos frente a la inflamación tipo 2. Para esta variable compuesta, la razón de riesgos (*hazard ratio*, HR) fue de 0,735 (IC 95 %: 0,495 a 1,092), sin alcanzar significación estadística. Asimismo, la proporción de pacientes que requirieron al menos un ciclo de corticoides sistémicos para RSCcPN, tratamiento de mantenimiento que afectara a la inflamación tipo 2 o cirugía nasal durante las 52 semanas fue menor con depemokimab que con placebo (72/272 (26 %) frente a 92/256 (36 %); OR: 0,58; IC 95 %: 0,40 a 0,86; p nominal=0,006). En los pacientes con asma parcialmente controlada o no controlada al inicio, la diferencia frente a placebo en el cambio desde basal del *Asthma Control Questionnaire-5* (ACQ-5, por sus siglas en inglés) en la semana 52 fue de –0,75 puntos (IC 95 %: –1,26 a –0,25; p nominal=0,004). Estos resultados apoyan una tendencia favorable a depemokimab, pero deben interpretarse con cautela, considerando su naturaleza descriptiva al no estar protegidos por el control de multiplicidad. [19].

## Seguridad [18–20]

La caracterización del perfil de seguridad de depemokimab en la RSCcPN se basa principalmente en los datos integrados de los ensayos pivotaes fase 3 ANCHOR-1 y ANCHOR-2 (ANCHOR *pool*). De forma complementaria, la valoración global de seguridad incorporó los datos del programa clínico controlado con placebo en asma (SWIFT *pool*), así como la información del estudio de extensión abierto AGILE y del análisis intermedio del estudio activo-controlado NIMBLE. La base global de seguridad incluyó 1.678 sujetos expuestos a depemokimab 100 mg por vía subcutánea, de los cuales 1.256 correspondían a asma, 272 a RSCcPN y 150 a voluntarios sanos. Entre los sujetos con datos disponibles de exposición/dosis (n=1678), la mediana global de exposición fue de 12 meses; 1383 sujetos recibieron al menos 2 dosis y 349 recibieron 4 dosis. Dado que la base de datos específica en RSCcPN incluyó 272 participantes tratados con depemokimab, la caracterización del perfil de seguridad se apoyó también en el conjunto del programa de desarrollo clínico [18–20].

En el ANCHOR *pool*, la población de seguridad estuvo constituida por 272 participantes tratados con depemokimab 100 mg por vía subcutánea cada 26 semanas y 256 tratados con placebo, ambos añadidos al tratamiento estándar. La exposición media fue de 11,6 meses en ambos grupos. Completaron el tratamiento y el estudio 249/272 participantes (92%) en el grupo depemokimab y 222/256 (87%) en el grupo placebo [18–20].

La proporción de participantes con al menos un Acontecimiento Adverso (AA) fue del 75% con depemokimab y del 79% con placebo. Los AA más frecuentes, con incidencia  $\geq 10\%$  en alguno de los grupos, fueron nasofaringitis (18,0% en el grupo depemokimab frente a 14,8 % en el grupo placebo) e infección del tracto respiratorio superior (10,3% frente a 11,3%). La mayoría de los AA fueron de intensidad leve o moderada. Los AA de intensidad grave se notificaron en el 4% de los participantes tratados con depemokimab y en el 9% de los tratados con placebo. El único AA grave en intensidad comunicado con incidencia  $\geq 1\%$  en algún grupo fue pólipos nasales, con menor frecuencia en el grupo depemokimab que en placebo (<1% vs 2%). Los AA considerados relacionados con el tratamiento por el investigador fueron infrecuentes (6% con depemokimab y 4% con placebo), sin que ningún término preferente individual alcanzara el 1% de incidencia [18–20].

Los Acontecimientos Adversos Graves (AAG) se notificaron en el 4% de los participantes tratados con depemokimab y en el 6% de los tratados con placebo. Ninguno fue considerado relacionado con el tratamiento. No se notificaron fallecimientos en los estudios ANCHOR. Las interrupciones permanentes del tratamiento o retiradas del estudio debidas a AA fueron infrecuentes: 2/272 participantes (1%) con depemokimab y 3/256 (1%) con placebo. No se registraron interrupciones o retrasos de dosis en el grupo depemokimab; en el grupo placebo se notificaron en 1/256 participantes (<1%)[18–20].

En relación con los acontecimientos adversos de especial interés, en el ANCHOR *pool* no se notificaron reacciones alérgicas sistémicas de tipo I ni anafilaxia. Se notificó un único caso (<1%) de reacción sistémica no alérgica relacionada con la administración en el grupo depemokimab, descrito como erupción fija medicamentosa, de intensidad moderada y no grave. No se notificaron reacciones de hipersensibilidad tipo III. Las reacciones locales en el lugar de inyección se notificaron con baja frecuencia en los estudios individuales y fueron, en general, no graves y de intensidad leve. En la evaluación global del programa de desarrollo clínico quedaron recogidas en ficha técnica como reacción adversa frecuente (2%). En la evaluación global del programa clínico, las reacciones adversas recogidas en ficha técnica fueron el prurito, las reacciones sistémicas relacionadas con la administración (no alérgicas) y las reacciones locales en el lugar de la inyección [18–20].

En el análisis agrupado de los estudios pivotaes controlados con placebo (SWIFT y ANCHOR), las infecciones se notificaron en el 53% de los participantes tratados con depemokimab y en el 56% de los tratados con placebo, sin observarse desequilibrios relevantes entre grupos por categorías de infección. En cuanto a las neoplasias, la incidencia de acontecimientos incluidos en dicha categoría fue del 1% tanto con depemokimab como con placebo. En el análisis intermedio del estudio de no inferioridad en asma NIMBLE, se observó en un total de 22 participantes, una mayor incidencia numérica de neoplasias en el grupo depemokimab (15/538; 3 %) en comparación con el brazo comparador activo (7/538; 1%), integrado por mepolizumab o benralizumab, sin identificarse un patrón clínico definido. Este hallazgo quedó sujeto a seguimiento adicional. Respecto al intervalo QT corregido (QTc) y al electrocardiograma (ECG), no se identificó una señal de riesgo específica [18–20].

Para la mayoría de los parámetros bioquímicos, hematológicos y de función hepática no se evidenció un efecto del tratamiento, salvo la reducción de eosinófilos, esperada y coherente con el mecanismo de acción. En el ANCHOR *pool*, las elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT)  $\geq 3$  veces el límite superior de la normalidad (LSN) se observaron en 4/272 participantes (1,47%) con depemokimab y en 2/256 (0,78%) con placebo. En el SWIFT *pool* se observó igualmente un mayor número de elevaciones de ALT con depemokimab que con placebo. La mayoría de estos incrementos fueron transitorios, asintomáticos y con resolución espontánea. En los casos con elevación concomitante de ALT y bilirrubina se identificaron etiologías alternativas. No se estableció una señal de hepatotoxicidad grave. No se identificaron problemas de seguridad relacionados con el dispositivo de administración, tanto para la jeringa de seguridad precargada como para el autoinyector [18–20].

En cuanto a la inmunogenicidad, 21/272 participantes (8%) con RSCcPN tratados con depemokimab en el ANCHOR *pool* desarrollaron anticuerpos anti-fármaco (ADA) durante las 52 semanas de estudio. Un único participante presentó anticuerpos neutralizantes (NAb). La proporción de participantes con al menos un EA fue similar entre los ADA positivos y los ADA negativos (71% vs 75%), sin identificarse un impacto clínicamente relevante sobre la seguridad [18–20].

La incidencia global de AA, AAG y retiradas debidas a toxicidad en RSCcPN fue similar a la observada con placebo. Debe señalarse, que la base de datos de seguridad específica en esta indicación es limitada en tamaño y duración de exposición/seguimiento disponible. Sin embargo, el perfil de seguridad observado en RSCcPN fue, en general, similar al observado en el programa de desarrollo en asma grave, más amplio en términos de exposición acumulada y sujetos-año de seguimiento. [18–20].

## Discusión

La RSCcPN se caracteriza por la inflamación crónica de la mucosa nasosinusal con formación de pólipos bilaterales, manifestándose con síntomas persistentes que incluyen congestión nasal, rinorrea, hiposmia o anosmia y dolor facial [1–3]. Se trata de una enfermedad heterogénea con impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes, frecuentemente asociada a comorbilidades como asma y enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos [2,5–7]. Actualmente, el tratamiento de primera línea se basa en corticosteroides intranasales, pudiendo requerirse ciclos cortos de corticosteroides sistémicos o cirugía endoscópica funcional sinusal en casos refractarios [2,7]. En este contexto, persiste una necesidad terapéutica en pacientes con enfermedad grave no controlada pese al tratamiento estándar.

La eficacia de depemokimab, un anticuerpo monoclonal de acción prolongada dirigido frente a la interleucina-5 (IL-5) autorizado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales en adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o la cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad, se sustenta en dos ensayos fase 3 replicados, ANCHOR-1 y ANCHOR-2. Estos estudios, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, incluyeron pacientes adultos con enfermedad no controlada, puntuación endoscópica bilateral de pólipos nasales  $\geq 5$ , con síntomas clínicamente relevantes y antecedente de cirugía previa para RSCcPN o tratamiento previo con corticosteroides sistémicos y/o contraindicación o intolerancia a estos [20]. En ambos estudios, depemokimab 100 mg administrado por vía subcutánea cada 26 semanas, añadido al tratamiento estándar, mostró superioridad frente a placebo en los criterios de valoración coprimarios de puntuación endoscópica total de pólipos nasales a la semana 52 y de puntuación media de obstrucción nasal, evaluada mediante la escala VRS, durante las semanas 49-52. En el análisis integrado de los estudios ANCHOR-1 y ANCHOR-2, la diferencia fue de  $-0,7$  puntos (IC 95%:  $-0,9$  a  $-0,4$ ) para la puntuación endoscópica total de pólipos nasales y de  $-0,24$  puntos (IC 95%:  $-0,39$  a  $-0,08$ ) para la puntuación media de obstrucción nasal. Las diferencias frente a placebo fueron observables desde la primera evaluación disponible para cada variable, correspondiente a la semana 12 para la puntuación endoscópica total de pólipos nasales y a las semanas 1-4 para la obstrucción nasal, y se mantuvieron durante el periodo de estudio. No obstante, aunque ambos criterios coprimarios alcanzaron significación estadística, la magnitud media del efecto fue moderada para la puntuación endoscópica de pólipos nasales y más limitada para la obstrucción nasal evaluada mediante la escala VRS. Esta diferencia en la magnitud observada entre ambos desenlaces debe tenerse en cuenta al interpretar el alcance clínico del beneficio, especialmente para la variable sintomática de obstrucción nasal. Por tanto, la demostración de eficacia en esta indicación se basa fundamentalmente en estos criterios de valoración coprimarios [20].

Respecto a las variables secundarias, la primera variable de la jerarquía, correspondiente a la rinorrea durante las semanas 49 a 52, no alcanzó significación estadística en ninguno de los dos estudios. Como consecuencia, la jerarquía de multiplicidad quedó interrumpida y los resultados de las variables secundarias posteriores deben interpretarse con carácter descriptivo. Este aspecto limita el grado de confirmación inferencial del beneficio observado más allá de los criterios de valoración coprimarios. En este contexto, aunque en los análisis integrados se observaron diferencias nominalmente favorables a depemokimab en rinorrea, pérdida de olfato, puntuación radiológica de *Lund-Mackay* y puntuación total de SNOT-22; sin modificar el carácter descriptivo de estos resultados [19,20].

En relación con las variables agrupadas como el tiempo hasta la primera cirugía nasal (real o entrada en lista de espera) o inicio de tratamiento de mantenimiento con impacto sobre la inflamación tipo 2, tampoco se demostró una reducción estadísticamente significativa en el análisis integrado (HR 0,735; IC 95 %: 0,495-1,092). Esta falta de significación estadística podría explicarse, al menos en parte, por la baja tasa de cirugía observada, especialmente en el grupo placebo, así como por la variabilidad regional en la práctica quirúrgica y la ausencia de umbrales protocolizados para indicar cirugía. Por tanto, aunque la dirección del efecto fue numéricamente favorable a depemokimab, estos resultados no permiten establecer una conclusión confirmatoria sobre un efecto en la necesidad de cirugía o de tratamiento

adicional de mantenimiento [19,20]. La pauta de 100 mg cada 26 semanas fue aceptada y sustentó la autorización. No obstante, en la evaluación beneficio-riesgo se señaló que el control sintomático y el efecto sobre el recuento de eosinófilos podían disminuir hacia el final del intervalo de dosificación. Esta observación debe interpretarse teniendo en cuenta que, en los ensayos clínicos de fase 3 ANCHOR-1 y ANCHOR-2, no se evaluaron pautas alternativas, por lo que no puede descartarse que pudiera existir una pauta óptima. En cualquier caso, dicha incertidumbre fue considerada aceptable en el marco del balance beneficio-riesgo positivo de depemokimab 100 mg cada 26 semanas [19].

Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil global fue similar al de placebo, con una incidencia comparable de AA y AAG, sin AAG relacionados con el tratamiento. La base de datos específica en RSCcPN fue, no obstante, limitada en número de pacientes y duración de la exposición (n=272; 12 meses). En este contexto, la valoración del perfil de seguridad se apoyó adicionalmente en los datos del programa de desarrollo en asma grave, más amplio en términos de exposición acumulada, en el que se observó un perfil de seguridad globalmente similar [18–20].

Respecto a la pauta posológica, la administración de depemokimab cada 26 semanas constituye un aspecto diferencial desde el punto de vista práctico frente a otras opciones biológicas con administración más frecuente [14–17]. Esta simplificación posológica podría reducir la carga asociada a la administración del tratamiento y mejorar la comodidad de uso en algunos pacientes. No obstante, no se dispone de estudios comparativos específicos en este sentido.

En el contexto de las opciones terapéuticas biológicas disponibles para la RSCcPN, dupilumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor alfa de la interleucina-4 (IL-4R $\alpha$ ), ha demostrado eficacia en dos ensayos clínicos fase 3, SINUS-24 y SINUS-52 (en los que se administraron 300 mg por vía subcutánea cada 2 semanas), ambos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en pacientes adultos con RSCcPN grave pese a tratamiento estándar [21]. En estos estudios, dupilumab mostró mejorías estadísticamente significativas en las variables coprimarias a la semana 24, con diferencias frente a placebo de -2,06 y -1,80 puntos en NPS y de -0,89 y -0,87 puntos en congestión nasal en SINUS-24 y SINUS-52, respectivamente, así como reducciones relevantes en la necesidad de rescate con corticosteroides sistémicos o cirugía (HR 0,243; IC 95 %: 0,169 a 0,351; p<0,0001). Además, las variables secundarias ajustadas por multiplicidad mostraron mejorías clínicamente relevantes, con inicio temprano del efecto y progresión de la mejoría hasta la semana 52 en SINUS-52. Desde el punto de vista de la seguridad, la incidencia global de AA fue menor con dupilumab que con placebo en el análisis agrupado a 24 semanas, aunque se notificaron algunos casos de conjuntivitis y eosinofilia clínica [21].

Mepolizumab, anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente a la IL-5, representa otra opción biológica en RSCcPN. Su eficacia y seguridad se evaluaron en el estudio fase 3 SYNAPSE [22], realizado en pacientes adultos con enfermedad grave, recurrente y refractaria, con antecedente de al menos una cirugía previa. En este ensayo, mepolizumab 100 mg subcutáneo cada 4 semanas, añadido al tratamiento estándar, mostró superioridad frente a placebo en las variables coprimarias de pólipos nasales (LS -0,73; IC 95 %: -1,11 a -0,34; p<0,0001) y obstrucción nasal, esta última evaluada mediante la escala visual analógica (VAS, por sus siglas en inglés) (LS -3,14; IC 95 %: -4,09 a -2,18; p<0,0001) a la semana 52. Asimismo, se observó una reducción de la necesidad de nueva cirugía nasal (HR 0,43; IC 95 %: 0,25 a 0,76; p=0,0032) y de rescate con corticosteroides sistémicos (HR 0,58; IC 95 %: 0,36 a 0,92; p=0,020). El perfil de seguridad fue globalmente similar al de placebo, sin identificación de nuevas señales relevantes durante el periodo de tratamiento. Los AA notificados con mayor frecuencia incluyeron principalmente nasofaringitis, cefalea, epistaxis y sinusitis [22].

Omalizumab, anticuerpo monoclonal dirigido frente a IgE, constituye otra de las opciones biológicas disponibles en RSCcPN. Su eficacia y seguridad se evaluaron en los ensayos fase 3 POLYP 1 y POLYP 2 [23], aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, realizados en pacientes adultos con enfermedad grave no controlada pese a corticosteroides intranasales. En estos estudios, omalizumab se administró por vía subcutánea durante 24 semanas, con una pauta individualizada de 75 a 600 mg cada 2 o cada 4 semanas en función del peso corporal y de la concentración sérica basal de IgE, añadido a mometasona intranasal como tratamiento de base. La mayoría de los pacientes fueron asignados a administración cada 4 semanas (90,4% en el conjunto de los brazos de omalizumab), mientras que una proporción

menor requirió administración cada 2 semanas, lo que introduce una complejidad posológica superior a la de otros biológicos con pauta fija [23]. En POPLYP 1 y POLYP 2, omalizumab mostró superioridad frente a placebo en las variables coprimarias de puntuación de pólipos nasales y congestión nasal a la semana 24, con diferencias en la puntuación de pólipos nasales de -1,14 puntos (IC 95 %: -1,59 a -0,69;  $p < 0,0001$ ) y -0,59 (IC 95 %: -1,05 a -0,12;  $p = 0,0140$ ), respectivamente, y en la puntuación de congestión nasal de -0,55 puntos (IC 95 %: -0,84 a -0,25;  $p = 0,0004$ ) y -0,50 puntos (IC 95 %: -0,80 a -0,19;  $p = 0,0017$ ), respectivamente. Asimismo, se observaron mejorías en variables secundarias como SNOT-22 pérdida de olfato, rinorrea y goteo postnasal; además, alrededor del 60% de los pacientes tenía antecedente de cirugía sinusal previa. En cuanto a la seguridad, la incidencia global de AA fue similar entre grupos, la mayoría de intensidad leve o moderada, y no se identificaron señales nuevas relevantes en el contexto de estos estudios [23].

Tezepelumab, anticuerpo monoclonal humano dirigido frente a la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), se ha incorporado como otra opción biológica en RSCcPN. Su eficacia y seguridad se evaluaron en el estudio fase 3 WAYPOINT [24], realizado en pacientes adultos con enfermedad grave y no controlada pese al tratamiento estándar, incluyendo a aquellos con antecedentes de cirugía y/o uso de corticosteroides sistémicos. En este ensayo, tezepelumab 210 mg por vía subcutánea cada 4 semanas mostró superioridad frente a placebo en las variables coprimarias de puntuación de pólipos nasales y puntuación de congestión nasal a la semana 52, con una diferencia de medias de mínimos cuadrados de -2,08 (IC 95 %: -2,40 a -1,76;  $p < 0,001$ ) y -1,04 (IC 95 %: -1,21 a -0,87;  $p < 0,001$ ), respectivamente. Asimismo, el tratamiento se asoció con mejorías significativas en la función olfatoria, la calidad de vida (SNOT-22), la opacificación sinusal y una reducción del 92 % en el riesgo de precisar cirugía nasal y/o rescate con corticosteroides sistémicos (HR 0,08; IC 95 %: 0,03 a 0,16;  $p < 0,001$ ). El perfil de seguridad fue globalmente consistente con el observado en asma grave, siendo la COVID-19, la nasofaringitis, la cefalea y la faringitis los efectos adversos notificados con mayor frecuencia [24].

En ausencia de ensayos clínicos comparativos directos entre depemokimab y otros biológicos evaluados en RSCcPN, la evidencia comparativa disponible procede de un metaanálisis en red bayesiano de efectos aleatorios (Xu et al. 2026)[25], que incluyó 13 ensayos clínicos fase 3 o 4 con 3513 participantes, entre ellos los estudios ANCHOR-1 y ANCHOR-2. Los desenlaces primarios fueron la variación en la puntuación NPS y en la puntuación NCS, evaluadas a la semana 24 y al final del seguimiento. En este análisis, dupilumab, stapokibart (no autorizado en la Unión Europea) y tezepelumab tendieron a situarse entre las opciones con resultados comparativos más favorables frente a omalizumab, mepolizumab, depemokimab y benralizumab en los desenlaces principales [25]. En las comparaciones indirectas por pares, se estimaron diferencias estadísticamente significativas de dupilumab y tezepelumab frente a depemokimab en NPS y NCS en la semana 24 y/o al final del seguimiento. Para los desenlaces secundarios, aunque se observaron diferencias en la magnitud estimada del efecto y en los rankings entre tratamientos, las comparaciones indirectas entre biológicos activos no identificaron diferencias estadísticamente significativas en SNOT-22, y ningún biológico mostró una ventaja estadísticamente significativa frente a otro en la puntuación de *Lund-Mackay*. [25]. No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela, al tratarse de evidencia indirecta derivada de una red con distribución desigual del número de ensayos por biológico. Además, existen diferencias entre estudios en características basales, criterios de inclusión, proporción de pacientes con asma o cirugía previa, duración del seguimiento, escalas empleadas y definición o notificación de biomarcadores como el estatus eosinófilo. Asimismo, la inclusión de stapokibart, no autorizado en la Unión Europea, limita la aplicabilidad de estos resultados al contexto asistencial y regulatorio europeo. En este sentido, los rankings de tratamiento deben considerarse exploratorios y no sustituyen a estudios comparativos directos ni a datos en vida real para una mejor caracterización del posicionamiento relativo de las distintas opciones de tratamiento.

Asimismo, en una revisión sistemática con metaanálisis en red de Han et al. (2026) [26], centrada en comparaciones indirectas de tezepelumab frente a otros biológicos y cirugía endoscópica nasosinusal en adultos con RSCcPN grave no controlada, se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados con desenlaces disponibles a 52 semanas. En este análisis, tezepelumab mostró una eficacia comparable a dupilumab en la mayoría de los desenlaces evaluados, y los resultados fueron, en general, favorables a tezepelumab y dupilumab frente a depemokimab, mepolizumab y omalizumab [26]. No obstante, la interpretación de estos resultados está condicionada por su carácter indirecto, el enfoque específico del

análisis en tezepelumab y las diferencias existentes entre los estudios incluidos, incluyendo características de la población, disponibilidad de desenlaces y criterios de evaluación. Por ello, estos resultados deben considerarse exploratorios y no sustituyen a la evidencia procedente de ensayos comparativos directos.

## Conclusión

Depemokimab (Exdensur®) ha recibido autorización en la Unión Europea como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de pacientes adultos con rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) grave en los que el tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o la cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

La indicación autorizada se sustenta en los estudios pivotaes ANCHOR-1 y ANCHOR-2, dos ensayos fase 3 replicados, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. En estos estudios, depemokimab mostró superioridad frente a placebo en los criterios de valoración coprimarios de puntuación endoscópica total de pólipos nasales y puntuación media de obstrucción nasal. En el análisis integrado, las diferencias frente a placebo fueron observables desde la primera evaluación disponible para cada variable y se mantuvieron durante el periodo de estudio. La demostración de eficacia en esta indicación se sustenta fundamentalmente en estos desenlaces principales.

La interpretación del conjunto de resultados de eficacia debe realizarse teniendo en cuenta que la primera variable secundaria de la jerarquía, correspondiente a la rinorrea, no alcanzó significación estadística en ninguno de los dos estudios, aunque las estimaciones fueron numéricamente favorables a depemokimab. Como consecuencia, la jerarquía de multiplicidad quedó interrumpida y los resultados del resto de variables secundarias, así como de los análisis integrados y compuestos, deben considerarse de carácter descriptivo. Aunque en los análisis integrados se observaron diferencias nominalmente favorables en varias variables secundarias, estos resultados no modifican la interpretación inferencial principal basada en los criterios de valoración coprimarios. En este contexto, tampoco se demostró una reducción estadísticamente significativa en el análisis integrado del tiempo hasta la primera cirugía nasal o el inicio de tratamiento de mantenimiento con impacto sobre la inflamación tipo 2.

Respecto a la pauta posológica, la administración de depemokimab cada 26 semanas (cada 6 meses) constituye un aspecto diferencial desde el punto de vista práctico frente a otras opciones biológicas con administración más frecuente. Esta simplificación posológica podría facilitar la adherencia terapéutica y la comodidad de uso en algunos pacientes, aunque no se dispone de estudios comparativos específicos en este sentido.

En cuanto a la seguridad, el perfil observado en RSCcPN fue globalmente similar al de placebo, con incidencia comparable de AA y AAG, sin identificarse AAG relacionados con el tratamiento. No obstante, la base de datos específica en esta indicación fue limitada en número de pacientes y duración de la exposición. En este contexto, la valoración del perfil de seguridad se apoyó adicionalmente en los datos del programa de desarrollo en asma grave, más amplio en términos de exposición acumulada y con un perfil de seguridad globalmente similar.

En relación con la evidencia comparativa frente a otras opciones biológicas autorizadas, esta procede exclusivamente de comparaciones indirectas y metaanálisis en red que presentan limitaciones metodológicas relevantes, derivadas de la ausencia de comparaciones directas, la heterogeneidad entre ensayos, las diferencias en los tiempos de evaluación y la distribución desigual del número de estudios disponibles por tratamiento. Aunque la evidencia comparativa indirecta disponible sugiere diferencias entre tratamientos biológicos en los desenlaces principales, con estimaciones menos favorables para depemokimab frente a algunas alternativas, esta evidencia no permite establecer con precisión en el momento actual el posicionamiento relativo de depemokimab frente a dupilumab, mepolizumab, omalizumab o tezepelumab en la indicación autorizada considerándose todos ellos opciones terapéuticas.

En este contexto, depemokimab podría considerarse una opción biológica adicional para pacientes adultos con RSCcPN grave en los que el tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o la cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

## Grupo de expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**Pedro Pablo Bermejo Martínez.** Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico San Carlos (Madrid).

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Sociedad Española de Otorrinolaringología (SEORL), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla A1.** Características diferenciales entre los comparadores relevantes [14–18].

| Nombre       | Exdensur®<br>(Depemokimab)                                                                                            | Dupixent®<br>(Dupilumab)                                                                                                                       | Nucala®<br>(Mepolizumab)                                                                                                                                                   | Xolair®<br>(Omalizumab)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Tezspire®<br>(Tezepelumab)                                                                                            |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Presentación | Exdensur® 100 mg solución inyectable en pluma precargada; Exdensur® 100 mg solución inyectable en jeringa precargada. | Dupixent® 300 mg solución inyectable en jeringa precargada; Dupixent® 300 mg solución inyectable en pluma precargada.                          | Nucala® 100 mg solución inyectable en pluma precargada; Nucala® 100 mg solución inyectable en jeringa precargada; Nucala® 40 mg solución inyectable en jeringa precargada. | Xolair®75 mg solución inyectable en jeringa y pluma precargada; Xolair® 150 mg solución inyectable en jeringa y pluma precargada; Xolair® 300 mg solución inyectable en jeringa y pluma precargada.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Tezspire® 210 mg solución inyectable en jeringa precargada; Tezspire® 210 mg solución inyectable en pluma precargada. |
| Posología    | La dosis recomendada de depemokimab es de 100 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 6 meses.              | La dosis recomendada de dupilumab para pacientes adultos es una dosis inicial de 300 mg seguida de 300 mg por vía subcutánea cada dos semanas. | La dosis recomendada de mepolizumab es de 100 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas.                                                                 | La dosificación para el asma alérgica y la RSCcPN sigue los mismos principios. La dosis apropiada y la frecuencia de administración de omalizumab para estas patologías se determina a partir de la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y del peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, 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. En base a estas determinaciones, podrán ser necesarios en cada administración | La dosis recomendada para pacientes adultos es 210 mg de tezepelumab mediante inyección subcutánea cada 4 semanas.    |

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | de 75 a 600 mg de omalizumab por vía subcutánea en 1 a 4 inyecciones.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Indicación autorizada</b> | Exdensur® está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de pacientes adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o la cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad. | Dupixent® 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 no proporciona un control adecuado de la enfermedad.                                                                      | Nucala® está indicado como 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.                                                                                                                   | Xolair® está indicado como 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Tezspire® está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de pacientes adultos con RSCcPN grave en los que el tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad. |
| <b>Reacciones adversas</b>   | <b>Frecuentes:</b> prurito, reacciones sistémicas relacionadas con la administración (no alérgicas) y reacciones locales en el lugar de la inyección.                                                                                                                        | <b>Frecuentes:</b> conjuntivitis, herpes oral, eosinofilia, conjuntivitis alérgica, artralgia, reacciones en el lugar de la inyección (incluye eritema, edema, prurito, dolor, hinchazón y hematomas).<br><b>Poco frecuentes/raras:</b> angioedema, queratitis, anafilaxia, enfermedad del suero/reacción tipo enfermedad del suero. | <b>Muy frecuentes:</b> dolor de cabeza. <b>Frecuentes:</b> infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto urinario, faringitis, reacciones de hipersensibilidad, congestión nasal, dolor en la zona superior del abdomen, eczema, dolor de espalda, reacciones relacionadas con la administración, reacciones locales en el lugar de la inyección, pirexia. | <b>Muy frecuentes:</b> pirexia. <b>Frecuentes:</b> cefalea, dolor abdominal superior, artralgia, reacciones en la zona de inyección tales como tumefacción, eritema, dolor, prurito. <b>Poco frecuentes:</b> faringitis, síncope, parestesia, somnolencia, mareo, hipotensión postural, rubor, broncoespasmo alérgico, tos. Signos y síntomas dispépticos, diarrea, náuseas, fotosensibilidad, urticaria, rash, prurito, enfermedad pseudo-gripal, brazos hinchados, incremento de peso, fatiga. <b>Raras:</b> infección parasitaria, reacción anafiláctica, otros procesos alérgicos graves, desarrollo de anticuerpos frente a omalizumab, | <b>Frecuentes:</b> faringitis, erupción cutánea, artralgia, reacción en el lugar de la inyección. <b>Frecuencia no conocida:</b> hipersensibilidad (incluida reacción anafiláctica).                                                                                        |

|                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>laringoedema, angioedema, lupus eritematoso sistémico.</p> <p><b>Frecuencia no conocida:</b><br/>Trombocitopenia idiopática (incluyendo casos graves), enfermedad del suero que puede cursar con fiebre y linfadenopatía, vasculitis granulomatosa alérgica (es decir, síndrome de Churg Strauss), alopecia, mialgia, tumefacción de las articulaciones.</p>                                                                                                    |                                                                                                                                       |
| <p><b>Otras características diferenciales</b></p> | <p>2 inyecciones subcutáneas anuales.</p> <p>Este medicamento puede ser autoadministrado por pacientes adultos o adolescentes, o administrado por un cuidador, si el profesional sanitario determina que es apropiado y si el paciente o cuidador han sido entrenados en la técnica de inyección.</p> | <p>26 inyecciones subcutáneas anuales.</p> | <p>13 inyecciones subcutáneas anuales.</p> <p>Puede ser autoadministrado por el paciente o administrado por un cuidador si el profesional sanitario determina que es apropiado y si el paciente o cuidador han sido entrenados en la técnica de inyección.</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>El paciente se puede autoinyectar o el cuidador puede administrarlo tras formación, pauta fija mensual, aunque con mayor frecuencia de administración. Entre 13 y 104 inyecciones subcutáneas anuales en función del peso y la concentración basal de IgE total.</p> | <p>El paciente se puede autoinyectar o el cuidador puede administrarlo tras formación, pauta fija mensual, 13 inyecciones al año.</p> |

## Referencias

- Vance D, Cho S, Luong AU, Ledford DK. Management of Chronic Rhinosinusitis with or Without Nasal Polyposis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. febrero de 2026;46(1):145-60. doi:10.1016/j.iac.2025.09.010
- Buchheit K, Holbrook EH. Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: Management and prognosis. En: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; 2026. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
- Shah SA, Kobayashi M. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyp and a prominent T2 endotype. *Heliyon*. 1 de septiembre de 2023;9(9). doi:10.1016/j.heliyon.2023.e19249
- Kim SL, Rank MA, Peters AT. The chronic rhinosinusitis practice parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1 de septiembre de 2023;131(3):307-10. doi:10.1016/j.anai.2022.12.022 PubMed PMID: 37667905.
- European Medicines Agency. Assessment report: Tezspire (tezepelumab) [Internet]. Amsterdam, NL; [citado 3 de marzo de 2026]. Report EMADOC-1700519818-2093764. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tezspire-h-c-005588-emavr0000245013-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tezspire-h-c-005588-emavr0000245013-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- Hall R, Trennery C, Chan R, Gater A, Bradley H, Sikirica MV, von Maltzahn R, Sousa AR, Nelsen LM. Understanding the Patient Experience of Severe, Recurrent, Bilateral Nasal Polyps: A Qualitative Interview Study in the United States and Germany. *Value Health*. mayo de 2020;23(5):632-41. doi:10.1016/j.jval.2019.11.005 PubMed PMID: 32389229.
- Rank MA, Chu DK, Bognanni A, Oykhman P, Bernstein J. GRADE guidelines for the medical management of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2023;151. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.10.026> doi:10.1016/j.jaci.2022.10.026
- Canonica GW, Malvezzi L, Blasi F, Paggiaro P, Mantero M, Senna G, Heffler E, Severe Asthma Network Italy (SANI). Chronic rhinosinusitis with nasal polyps impact in severe asthma patients: Evidences from the Severe Asthma Network Italy (SANI) registry. *Respir Med*. mayo de 2020;166:105947. doi:10.1016/j.rmed.2020.105947 PubMed PMID: 32250875.
- Ricciardolo FLM, Levra S, Sprio AE, Bertolini F, Carriero V, Gallo F, Ciprandi G. A real-world assessment of asthma with chronic rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. julio de 2020;125(1):65-71. doi:10.1016/j.anai.2020.03.004 PubMed PMID: 32171930.
- Won HK, Kim YC, Kang MG, Park HK, Lee SE, Kim MH, Yang MS, Chang YS, Cho SH, Song WJ. Age-related prevalence of chronic rhinosinusitis and nasal polyps and their relationships with asthma onset. *Ann Allergy Asthma Immunol*. abril de 2018;120(4):389-94. doi:10.1016/j.anai.2018.02.005 PubMed PMID: 29432969.
- Albid I, Colás C, Castillo JA, Arismendi E, del Cubillo E, Gómez-Outes A, Sastre J, Mullol J. Spanish Consensus on the Management of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (POLIposis NASal/POLINA 2.0). *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2023;33. doi:10.18176/jiaci.0910
- Fokkens WJ, De Corso E, Backer V, Bernal-Sprekelsen M, Bjermer L, von Buchwald C. EPOS2020/EUFOREA expert opinion on defining disease states and therapeutic goals in CRSwNP. *Rhinology*. 2024. doi:10.4193/Rhin23.415
- Philpott C, Beard DJ, Saeedi E, Cook JA, Jones S, Clarke CS, Teoh L, Thomas M, Little P, Vennik J, Lund V, Schilder AGM, Long F, Durham S, Boardman J, Hopkins C, MACRO Collaborative, MACRO Programme Team. The clinical effectiveness of clarithromycin versus endoscopic sinus surgery for adults with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps (MACRO): a pragmatic, multicentre, three-arm, randomised, placebo-controlled phase 4 trial. *Lancet*. 30 de agosto de 2025;406(10506):926-39. doi:10.1016/S0140-6736(25)01248-6 PubMed PMID: 40885584.
- European Medicines Agency (EMA). Summary of Product Characteristics (SmPC): Dupitex (Dupilumab) [SmPc] [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency (EMA). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_es.pdf)
- European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics (SmPC): Xolair (Omalizumab) [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency (EMA); [citado 3 de marzo de 2026]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/xolair-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/xolair-epar-product-information_es.pdf)

16. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics (SmPC): Nucala (Mepolizumab) [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency (EMA); [citado 3 de marzo de 2026]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/nucala-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/nucala-epar-product-information_es.pdf)
17. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics (SmPC): Tezspire (Tezepelumab) [Internet]. Amsterdam, NL; [citado 3 de marzo de 2026]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tezspire-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tezspire-epar-product-information_es.pdf)
18. European Medicines Agency. Summay of Product Characteristics (Smpc): Exdensusr (Depemokimab) [SmPc] [Internet]. Amsterdam, NL: European Medicines Agency (EMA); febrero de 2026. Disponible en: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h2007.htm>
19. European Medicines Agency. Assessment report: Exdensusr (depemokimab) [Internet]. Amsterdam, NL; diciembre de 2025 [citado 11 de abril de 2026]. Report EMADOC-1829012207-16378. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/exdensusr-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/exdensusr-epar-public-assessment-report_en.pdf)
20. Gevaert P, Desrosiers M, Cornet M, Mullol J, De Corso E, Keles Turel N, Maspero J, Fujieda S, Zhang L, Sousa AR, Woods SJ, Davis AM, Schalkwijk S, Edwards D, Ranganathan P, Follows R, Marshall C, Han JK, ANCHOR-1 and ANCHOR-2 trial investigators. Efficacy and safety of twice per year depemokimab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (ANCHOR-1 and ANCHOR-2): phase 3, randomised, double-blind, parallel trials. *Lancet*. 15 de marzo de 2025;405(10482):911-26. doi:10.1016/S0140-6736(25)00197-7 PubMed PMID: 40037388.
21. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, Mullol J, Greos LS, Bosso JV, Laidlaw TM, Cervin AU, Maspero JF, Hopkins C, Olze H, Canonica GW, Paggiaro P, Cho SH, Fokkens WJ, Fujieda S, Zhang M, Lu X, Fan C, Draikiwicz S, Kamat SA, Khan A, Pirozzi G, Patel N, Graham NMH, Ruddy M, Staudinger H, Weinreich D, Stahl N, Yancopoulos GD, Mannent LP. 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*. 2 de noviembre de 2019;394(10209):1638-50. doi:10.1016/S0140-6736(19)31881-1 PubMed PMID: 31543428.
22. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, Smith SG, Martin N, Mayer B, Yancey SW, Sousa AR, Chan R, Hopkins C, SYNAPSE study investigators. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. octubre de 2021;9(10):1141-53. doi:10.1016/S2213-2600(21)00097-7 PubMed PMID: 33872587.
23. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, Kaufman D, Ligueros-Saylan M, Howard M, Zhu R, Owen R, Wong K, Islam L, Bachert C. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. septiembre de 2020;146(3):595-605. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.032 PubMed PMID: 32524991.
24. Lipworth BJ, Han JK, Desrosiers M, Hopkins C, Lee SE, Mullol J, Pfaar O, Li T, Chen C, Almqvist G, Margolis MK, McLaren J, Jagadeesh S, MacKay J, Megally A, Hellqvist Å, Mankad VS, Bahadori L, Ponnarambil SS. Tezepelumab in Adults with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *New England Journal of Medicine*. 26 de marzo de 2025;392(12):1178-88. doi:10.1056/NEJMoa2414482
25. Xu S, Cai S, Zhao Y, Zhang L. Comparative Efficacy of Seven Biologics for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Network Meta-Analysis. *Allergy* [Internet]. mayo de 2026 [citado 4 de mayo de 2026];81(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41999554/> doi:<https://doi.org/10.1111/all.70352>Digital Object Identifier (DOI)
26. Han JK, Mullol J, Hopkins C, Pfaar O, Desrosiers M, Steenkamp J, Gibson D, Sanchez SZ, Foster A, Ambrose CS. Indirect Treatment Comparison of Tezepelumab Versus Other Biologics in Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther*. 12 de junio de 2026;1-18. doi:10.1007/s12325-026-03655-8