

DUPILUMAB VERSUS OMALIZUMAB IN PATIENTS WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS AND COEXISTING ASTHMA (EVEREST): A MULTICENTRE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, HEAD-TO-HEAD PHASE 4 TRIAL

De Corso E, Canonica GW, Heffler E, Springer M, Grzegorzek T, Viana M, Horváth Z, Mullol J, Gevaert P, Michel J, Peters AT, Wagenmann M, Zaghloul S, Zhang M, Corbett M, Nash S, Angello JT, Radwan A, Deniz Y, Martin A, Hellings PW. Dupilumab versus omalizumab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and coexisting asthma (EVEREST): a multicentre, randomised, double-blind, head-to-head phase 4 trial. Lancet Respir Med. 2025 Dec;13(12):1067-1077. doi: 10.1016/S2213-2600(25)00287-5. Epub 2025 Sep 28. PMID: 41033334.

Recensione a cura di Foli Silvia, Medico specializzando in Allergologia ed Immunologia Clinica, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia.

La rinosinusite con poliposi nasale (CRSwNP) appartiene al gruppo di patologie mediate dall'infiammazione di tipo 2 e i sintomi caratteristici, quali congestione nasale, rinorrea e anosmia, hanno forte impatto sulla qualità della vita dei pazienti. Circa il 67% dei pazienti affetti da CRSwNP presenta inoltre un asma concomitante, un rischio elevato di recidiva di poliposi e dipendenza da corticosteroidi sistemici. I farmaci biologici attualmente in commercio approvati per il trattamento della CRSwNP sono dupilumab, omalizumab e mepolizumab. Diverse metanalisi hanno confrontato indirettamente questi trattamenti, tuttavia lo studio EVEREST (EVALuating trEatment RESponses of dupilumab versus omalizumab) risulta essere il primo studio di fase 4 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, che confronta in modo diretto l'efficacia e la sicurezza di dupilumab rispetto ad omalizumab in pazienti con CRSwNP grave e asma (lieve, moderato e/o grave) concomitante.

Lo studio EVEREST è stato condotto in 100 ospedali o centri clinici di 17 paesi diversi. Come criteri di inclusione, i partecipanti dovevano avere un'età pari o superiore a 18 anni, presentare CRSwNP nonostante il trattamento con corticosteroidi sistemici negli ultimi 2 anni o precedente intervento di polipectomia, un punteggio di polipi pari o superiore a 5, e sintomi di congestione nasale e anosmia per almeno 8 settimane prima dello screening. In aggiunta, dovevano presentare un asma concomitante diagnosticata da almeno 12 mesi ed in attuale trattamento. Sono stati esclusi pazienti con determinate caratteristiche otorinolaringoiatriche (pregressa chirurgia endoscopica dei seni paranasali, polipi antrocoanali, deviazione del setto, infezione virale nasale) e coloro che avevano ricevuto un trattamento biologico meno di 4 settimane prima dello screening.

Tra settembre 2021 e dicembre 2024 sono stati arruolati e seguiti 360 pazienti (198 di sesso maschile e 162 di sesso femminile), con età mediana di 52 anni, successivamente randomizzati nel braccio di trattamento con dupilumab 300 mg ogni 2 settimane o omalizumab (a dosi variabili in base al peso corporeo e alle IgE) ogni 2 o 4 settimane, per 24 settimane. Durante il periodo di run-in di 4 settimane e per tutta la durata dello studio, i pazienti hanno proseguito la terapia di base per l'asma e quella con mometasone furoato spray nasale a dose stabile di

400 µg/die per la CRSwNP. Nello studio era prevista una successiva fase di follow-up pari a 12 settimane.

Come end-point primario era stata posta la variazione rispetto al basale del punteggio endoscopico dei polipi nasali e del punteggio del test di identificazione dell'olfatto dell'Università della Pennsylvania (UPSIT) a 24 settimane. Gli end-point secondari valutavano la variazione dei punteggi relativi alla perdita giornaliera dell'olfatto e alla gravità della congestione nasale. Ulteriori end-point terziari riguardavano le variazioni dei punteggi relativi all'asma concomitante.

I risultati sono stati ottenuti tramite analisi statistica con t-test bilaterale con α di 0.025, mostrando una superiorità statisticamente significativa di dupilumab rispetto a omalizumab nel raggiungimento di tutti gli end-point di efficacia primaria e secondaria, con rapidi miglioramenti già dalla settimana 4 nel punteggio dei polipi nasali e nella settimana 2 nei punteggi UPSIT, mantenuti poi per tutte le 24 settimane. Il trattamento con dupilumab ha inoltre migliorato il controllo dell'asma rispetto a omalizumab (end-point terziario), come mostrato dai parametri FEV1, ACQ-7, AQLQ e FeNO pre-broncodilatatore. La necessità di terapia con ciclo di corticosteroidi sistemici per qualsiasi causa vedeva tassi annuali del 4% nel gruppo dupilumab e del 20% nel gruppo omalizumab. Il numero di pazienti con eventi avversi è stato simile nei due gruppi, comprendendo tra questi maggiormente nasofaringite, cefalea, sovradosaggio accidentale, infezione delle vie respiratorie superiori e tosse. Nessun evento avverso ha portato a decessi. Come limiti dello studio è possibile segnalare la durata relativamente breve del trattamento e l'assenza di valutazioni di efficacia alla fine del follow-up di 12 settimane.

In conclusione, nei pazienti con CRSwNP grave, non adeguatamente controllata con il trattamento standard, e con asma concomitante, l'aggiunta di dupilumab allo spray nasale giornaliero ha portato a miglioramenti statisticamente significativi e clinicamente rilevanti rispetto a quelli osservati con omalizumab, validando i precedenti confronti eseguiti indirettamente e già presenti in letteratura, supportando in aggiunta i noti profili di sicurezza sia di dupilumab che di omalizumab.