

Nuove frontiere nel trattamento con biologici nell'asma grave pediatrico

New frontiers in pediatric severe asthma treatment with biological drugs

Maria De Filippo, Francesca Olivero, Amelia Licari, Gianluigi Marseglia

Dipartimento di Scienze Clinico-chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia, Pavia, Italia

Corrispondenza: Gianluigi Marseglia **e-mail:** gl.marseglia@smatteo.pv.it

Riassunto: In età pediatrica, l'asma grave rappresenta una condizione clinica molto eterogenea, il cui impatto socio-economico assume proporzioni sempre più rilevanti. L'approccio terapeutico al paziente pediatrico con asma grave è tutt'oggi basato sull'ottimizzazione delle terapie disponibili in associazione con la recente disponibilità di farmaci biologici per l'asma, secondo le indicazioni delle più recenti linee guida internazionali. I farmaci biologici utilizzati in pneumo-allergologia pediatrica hanno come *target* le IgE ed alcune citochine pro-infiammatorie, come interleuchina (IL)-5, IL-4 e IL-13. Tra questi, descriviamo di seguito l'anticorpo monoclonale anti-IgE (Omalizumab), l'anticorpo monoclonale anti-IL-5 (Mepolizumab) utilizzato nei pazienti con asma eosinofilo grave e l'anticorpo monoclonale anti-recettore *alfa* dell'IL-4 (Dupilumab).

Parole chiave: asma severo, farmaci biologici, IL-5, IL-4, IL-13, IgE.

Summary: Severe asthma is a very heterogeneous clinical condition in pediatric age, whose socio-economic impact is becoming increasingly relevant. The therapeutic approach to the children with severe asthma is still based on the optimization of the therapies available in association with the recent availability of biological drugs for asthma, according to the indications of the most recent international guidelines. Biologic therapies in asthma are designed to block key immune regulators, such as IgE, or certain pro-inflammatory cytokines, e.g. interleukin (IL)-5, IL-4, IL-13. Among these, we describe below the anti-IgE monoclonal antibody (Omalizumab), the anti-IL-5 monoclonal antibody (Mepolizumab) used in patients with severe eosinophilic asthma and the anti-alpha IL-4 receptor monoclonal antibody (Dupilumab).

Keywords: severe asthma, biologic drugs, IL-5, IL-4, IL-13, IgE.

INTRODUZIONE

L'asma grave ha una prevalenza <5% nei bambini affetti da asma bronchiale e dello 0.5% se consideriamo la popolazione pediatrica generale (1). Il suo impatto socio-economico assume dimensioni rilevanti, se si considera che all'asma grave viene attribuito il consumo del 30-50% delle risorse sanitarie destinate alla gestione dell'asma in generale, pari allo 0.5-1% della spesa sanitaria nazionale, e che i costi indiretti (ad es., giorni di assenza scolastica e lavorativa) sono pari al 50% della spesa totale (1). Da considerare anche l'impatto negativo che la malattia ha sulla qualità di vita dei pazienti e dei *caregivers*. Numerosi studi infatti dimostrano come le famiglie di pazienti con asma grave abbiano un rischio maggiore di manifestare debolezza emotiva, ansia e depressione, che risulta essere più frequente nella figura materna (2-3). Secondo le ultime linee guida della *Global Initiative for Asthma* (GINA), l'asma bronchiale è classificata come "grave" nei bambini di età superiore a 6 anni che necessitano di trattamento con alte dosi di ICS/LABA, hanno scarso controllo della malattia e hanno frequenti riacutizzazioni asmatiche (1). Insita nella definizione di asma grave è l'esclusione di pazienti con asma "difficile da trattare" (*difficult to treat*), in cui l'identificazione e l'adeguata gestione di fattori confondenti (comorbidità, scarsa aderenza alla terapia, esposizione ad allergeni e fattori psicologici) migliorano notevolmente il controllo della malattia. È stato stimato infatti che il 39-55% dei bambini con asma non controllato e classificato come "grave" ha di fatto un'asma "difficile da trattare". Per tale ragione è di fondamentale importanza che ogni bambino con asma "grave" sia valutato e seguito da uno specialista per un periodo adeguato (almeno 3 mesi), dopo aver criticamente confermato la diagnosi di asma, individuato e trattato eventuali fattori confondenti e valutato ogni possibilità terapeutica.

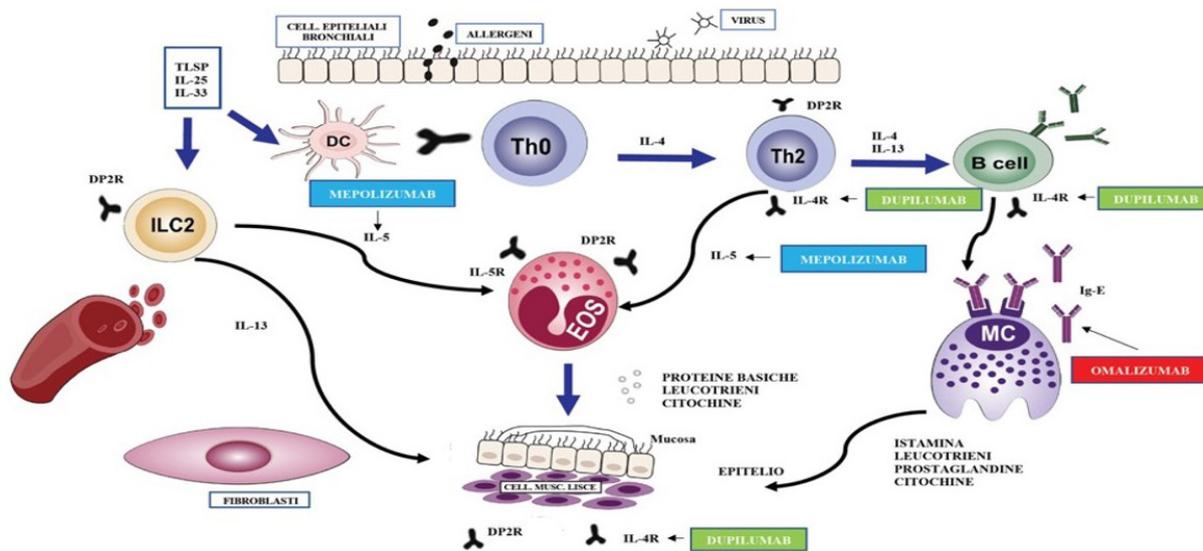
FISIOPATOLOGIA

I meccanismi fisiopatologici primitivi dell'asma grave in età pediatrica restano ancora largamente incompresi e non esistono ad oggi definizioni universalmente accettate degli specifici fenotipi asmatici. L'eterogeneità clinica di questa patologia necessita tuttavia una precisa caratterizzazione dei differenti *pattern* infiammatori sottostanti (o endotipi), con l'obiettivo di prevedere la naturale evoluzione clinica e orientare scelte terapeutiche sempre più mirate e personalizzate, individuando i potenziali soggetti *responders* alle terapie biologiche innovative. Numerosi studi clinici, genetici e statistici in pazienti di tutte le età affetti da asma grave concordano nell'identificare un fenotipo allergico ad esordio precoce (*early-onset*), un fenotipo a esordio tardivo (*late-onset*) associato ad obesità (prevalentemente femminile) e un fenotipo *late-onset* associato a eosinofilia. In particolare, il fenotipo "pediatrico" di asma grave sembrerebbe essere caratterizzato da esordio precoce, atopia, eosinofilia (evidenziabile nell'espettorato indotto), riduzione del FEV₁ con ritorno a valori vicini alla normalità dopo adeguata broncodilatazione, elevata frequenza di sintomi acuti con necessità di utilizzo frequente di broncodilatatori e variabile di corticosteroidi orali e importante utilizzo di risorse sanitarie (4-5).

Nei pazienti asmatici, determinare i livelli di infiammazione eosinofila o di infiammazione Th₂-mediata ha il beneficio potenziale di valutare la *compliance* terapeutica, il rischio di esacerbazioni, la risposta a terapie corticosteroidi e la risposta a terapie biologiche mirate. Diverse tecniche possono essere utilizzate per studiare il fenotipo infiammatorio delle vie aeree nei bambini asmatici: analisi dell'escreato, valutazione dell'ossido nitrico espirato, analisi del condensato dell'aria espirata, broncoscopia con lavaggio bronco-alveolare (BAL) e biopsia bronchiale. Alcuni biomarcatori, oltre che identificare diversi fenotipi clinici, possono essere utilizzati per determinare il rischio di morbilità e monitorare l'attività di malattia, così come la risposta al trattamento e gli effetti biologici del trattamento stesso. Lo studio dell'espettorato indotto può identificare diversi *pattern* infiammatori bronchiali (eosinofilo, neutrofilico, misto e paucicellulare), ma la loro reale utilità clinica in età pediatrica rimane ancora da stabilire. Tale metodica semi-invasiva è sicura nei bambini, ma richiede uno *staff* qualificato per la sua esecuzione. La raccolta dell'espettorato indotto è fortemente limitata dalla collaborazione dei pazienti (proporzionalmente all'età), risultando impossibile nel 20-30% dei casi (7). In ogni caso, a differenza di quanto avviene per l'adulto, le linee guida congiunte della European Respiratory Society e dell'American Thoracic Society raccomandano che la gestione terapeutica dei bambini con asma grave sia basata su criteri clinici più che sulla valutazione della quota eosinofila nell'espettorato (23). La frazione di ossido nitrico espirato (FeNO) è ormai ampiamente dimostrata essere un biomarcatore di facile utilizzo, essendo valutabile con metodiche non invasive e di basso costo. Essa correla con la conta degli eosinofili e con le concentrazioni di proteina cationica eosinofila nell'espettorato indotto. Per questi motivi, ormai da molti anni è assunta come un affidabile biomarcatore di infiammazione eosinofila (valori normali, <20 ppb). Può essere utilizzata, insieme ad altri biomarcatori quali la conta degli eosinofili nell'espettorato indotto, come indicatore del non completo controllo dell'infiammazione in pazienti asmatici solo apparentemente controllati. Alti valori di FeNO sono associati ad aumentato utilizzo di broncodilatatori a breve durata d'azione e maggior necessità di steroidi per via orale (8); i valori di FeNO inoltre si riducono dopo trattamento steroideo. La broncoscopia con BAL e biopsia bronchiale può trovare indicazione come supporto diagnostico in fase di diagnosi differenziale o per accertare anomalie strutturali, rimodellamenti e *pattern* infiammatori. L'invasività delle metodiche ne limita tuttavia l'utilizzo nei bambini; inoltre diversi studi hanno evidenziato un'estrema variabilità del BAL in bambini con asma grave resistente alla terapia, apparentemente non correlato all'infiltrazione eosinofila su biopsie bronchiali (6-8).

NUOVE FRONTIERE

In ambito pneumo-allergologico, i farmaci biologici hanno sostanzialmente trasformato l'approccio terapeutico nel bambino e nell'adolescente con allergia grave. Nello specifico, infatti, attraverso l'inibizione di precisi *target* molecolari, è stato possibile modificare la storia naturale dell'asma grave in soggetti *non responders* ai trattamenti convenzionali. In tal senso, un ruolo centrale è giocato senza dubbio dagli anticorpi monoclonali anti-IgE, commercializzati in Italia da circa 10 anni e divenuti oramai un cardine nel trattamento dell'asma allergico grave, con risultati significativi sia sull'andamento clinico della patologia, sia sulla qualità di vita dei pazienti trattati. Una seconda tipologia di farmaci biologici recentemente autorizzati per l'utilizzo umano nel paziente adulto e adolescente è quella rappresentata dai farmaci diretti contro le interleuchine IL (IL-5, IL-4 ed IL-13), costituendo una nuova e promettente frontiera terapeutica. I farmaci biologici sperimentati possono essere schematicamente classificati in due grandi categorie, sulla base del *target* terapeutico verso cui sono indirizzati: farmaci che interferiscono con i mediatori dell'infiammazione di tipo Th₂ (IgE, IL-5, IL-4 ed IL-13) e farmaci diretti contro le citochine prodotte dalle cellule pro-infiammatorie del sistema immunitario innato (le cosiddette "allarmine"), come l'IL-33 e la linfopoietina timica stromale, caratteristiche invece dell'infiammazione di tipo non-Th₂ (9). Nella Figura 1 sono illustrati i farmaci biologici ad oggi disponibili ed in sperimentazione con i rispettivi *target* d'azione.



DP2R: recettore delle prostaglandine₂, TLSP: linfopoietina timica stromale

Fig. 1: Farmaci biologici ad oggi disponibili ed in sperimentazione con i rispettivi *target* d'azione.

ANTICORPO ANTI-IGE

Il primo e, a oggi, unico farmaco biologico disponibile in commercio che abbia come *target* terapeutico le IgE sieriche è l'anticorpo monoclonale umanizzato omalizumab. Nello specifico, si tratta di un'immunoglobulina della sottoclasse IgG₁, caratterizzata nella sua struttura da <5% di residui amminoacidici non umani, prodotta mediante tecniche di DNA ricombinante ed in grado di legare, e quindi neutralizzare, le IgE libere circolanti attraverso il dominio C-epsilon 3. Il meccanismo d'azione del farmaco prevede il legame con le IgE libere circolanti, che impedisce quindi il legame con i recettori presenti sulla superficie di mastociti, basofili, cellule dendritiche e altre cellule del sistema immunitario; tale legame ne previene l'attivazione e il conseguente rilascio di citochine, principali mediatrici dell'infiammazione allergica. La riduzione delle IgE circolanti determina, tramite un meccanismo di *down-regulation*, anche la ridotta espressione dei recettori ad alta affinità per le IgE, diminuendo quindi la differenziazione delle cellule T linfocitarie in Th₂ e bloccando di fatto tutte le vie di amplificazione della risposta immune di tipo allergico. Appro-

vato per la prima volta nel 2003 negli Stati Uniti d'America dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento dell'asma allergico moderato-grave persistente in soggetti di età superiore ai 12 anni, l'omalizumab ha visto successivamente l'estensione della sua indicazione anche all'interno dell'Unione Europea, dove, dal 2009, si è reso disponibile a partire dai 6 anni di età. Dal 2014 è registrato e approvato anche per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea, con o senza angioedema, per tutti i pazienti di età superiore ai 12 anni che presentino uno scarso controllo della sintomatologia cutanea nonostante la terapia convenzionale cronica con antistaminici (10-11). L'omalizumab esiste in commercio in siringhe preformate di 75 e 150 mg e viene somministrato per via sottocutanea, con una dose e una frequenza di somministrazione che dipendono dal livello di IgE sieriche totali (30-1500 kU/l) e dal peso corporeo del singolo paziente. In età pediatrica, le evidenze di efficacia e sicurezza dell'omalizumab sono state ampiamente dimostrate grazie a numerosi studi eseguiti in bambini di età superiore ai 6 anni e ragazzi affetti da asma allergico moderato-grave. In questi pazienti, l'efficacia dell'omalizumab si è resa evidente non solo nel ridurre il numero di esacerbazioni asmatiche e delle relative ospedalizzazioni, ma anche nel limitare l'utilizzo di corticosteroidi in fase acuta; questi effetti hanno determinato, di fatto, un netto miglioramento nel controllo globale della malattia, con ripercussioni positive sulla qualità di vita sia dei pazienti asmatici, sia dei *caregivers* (12). Per quanto riguarda il profilo di sicurezza del farmaco, le reazioni avverse più comunemente osservate negli studi registrativi in pazienti di età superiore ai 12 anni sono state cefalea e reazioni nel sito di iniezione (edema, arrossamento, dolore e prurito), mentre cefalea e febbre ricorrono con più frequenza (1:10 circa) in bambini con età compresa tra 6 e 12 anni; sempre nella popolazione pediatrica, il rischio di reazione anafilattica si attesta, invece, allo 0.14%, valore sovrapponibile a quello di farmaci di comune utilizzo, come FANS e beta -lattamici (10). Infine, l'analisi della sicurezza a lungo termine, revisionata dopo più di 10 anni di studi sperimentali e confermata dall'esperienza clinica *real life*, non ha dimostrato alcun aumento di incidenza di patologie maligne, quali neoplasie solide o leucemie, tra i soggetti in trattamento. L'ottimo profilo di sicurezza e l'efficacia dell'omalizumab nel ridurre le riacutizzazioni asmatiche in soggetti *responders* sono stati avvalorati, per la realtà italiana, da uno studio policentrico condotto in tutto il territorio nazionale in bambini con età superiore ai 6 anni di vita (13). Da questo punto di vista, nei bambini e negli adolescenti in terapia con il biologico ha destato grande interesse anche l'evidenza di una netta riduzione del numero di riacutizzazioni stagionali dell'asma (in particolare nel periodo autunnale), scatenate per lo più da virus respiratori; il farmaco, infatti, attraverso la riduzione delle IgE libere circolanti, avrebbe la capacità di ripristinare le difese antivirali innate e, in particolare, la produzione di interferone α da parte delle cellule dendritiche plasmocitoidi (14). Nonostante la vasta esperienza clinica nell'utilizzo dell'omalizumab, rimangono ancora non definiti alcuni aspetti. Uno di questi è la durata ottimale della terapia, per la quale al momento non esistono indicazioni precise in letteratura. Gli esperti francesi propongono una terapia continuativa di almeno 2 anni, dopo la quale è possibile la sospensione se il paziente ha una malattia «non attiva» con bassi livelli di eosinofili periferici, riduzione dei livelli di FeNO, asma controllato e nessun attacco acuto grave da almeno un anno (15). Le strategie di ottimizzazione del trattamento non possono prescindere comunque dall'identificazione e dalla validazione di biomarcatori predittivi di risposta terapeutica, utili per il monitoraggio della terapia. Dagli studi disponibili in letteratura, i pazienti pediatrici «*responders*» all'omalizumab sarebbero quelli con co-morbidità (dermatite atopica e/o allergia alimentare), con eosinofili sierici maggiori di 300/ μ L e alti livelli di FeNO (>20 ppb) (24). Nonostante siano disponibili diverse evidenze scientifiche in pazienti adulti affetti da asma grave, un'eventuale azione di interferenza da parte dell'omalizumab sui processi di rimodellamento bronchiale non è ancora stata dimostrata in età pediatrica. Infine è attualmente in corso negli USA il *trial* «Preventing Asthma in high Risk Kids (PARK)», uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, progettato per verificare se due anni di trattamento preventivo con omalizumab in bambini in età prescolare di età compresa tra 2 e 3 anni ad alto rischio di asma possano impedire la progressione verso l'asma infantile.

ANTICORPO ANTI-IL-5

L'IL-5 è una citochina che svolge un ruolo chiave nel reclutamento dei granulociti eosinofili dal midollo osseo, di cui stimola la sopravvivenza, la proliferazione e l'attivazione a livello dei tessuti periferici. L'infiammazione eosinofila delle vie aeree è mediata dalla degranolazione di questi particolari tipi di granulociti, con successivo rilascio di mediatori pro-infiammatori che contribuiscono alla patogenesi dell'asma, ovvero al danno epiteliale, al rimodellamento, all'ipersecrezione mucosa e all'iperreattività delle vie aeree. Il reclutamento midollare e l'attivazione degli eosinofili hanno luogo attraverso il legame tra IL-5 e il suo complesso recettoriale (IL-5R) a livello della superficie cellulare dei granulociti eosinofili. Il mepolizumab è un anticorpo monoclonale anti-IL-5 completamente umanizzato, che si lega selettivamente all'IL-5 circolante, impedendone l'interazione con la catena α del suo recettore (IL-5R α) (16). Nelle attuali linee guida, i nuovi farmaci anti-IL-5 sono indicati come possibile trattamento aggiuntivo in tutti quei pazienti con asma eosinofilo grave allergico e non allergico. Il mepolizumab è stato approvato dalla FDA nel Novembre 2015 come terapia di mantenimento in pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da asma eosinofilo grave (> 150 cellule/ μ L). In Europa è stato approvato dalla Commissione Europea del farmaco per il trattamento dell'asma eosinofilo negli adulti e nei bambini con almeno 6 anni di età e l'estensione a questi ultimi per la FDA risale al mese di Settembre u.s. In un recente studio *open-label* multicentrico europeo, 36 bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni con asma eosinofilo grave sono stati trattati con mepolizumab per via sottocutanea (40 mg se peso corporeo < 40 kg o 100 mg se peso corporeo ≥ 40 kg) ogni 4 settimane per 12 settimane (17). Questo studio ha dimostrato un profilo di farmacocinetica, farmacodinamica e sicurezza del mepolizumab nei bambini sovrapponibile a quello dei pazienti adulti. Di questi 36 bambini, 29 hanno proseguito lo studio con somministrazione di mepolizumab per 52 settimane, per meglio caratterizzare la fase di sicurezza e farmacodinamica a lungo termine. La riduzione della conta ematica degli eosinofili è risultata essere di uguale entità sia nei soggetti trattati con la dose di 40 mg, sia in quelli trattati con 100 mg. In tutti i pazienti è stato inoltre descritto un notevole miglioramento dell'*asthma control questionnaire* 7 durante tutta la durata del trattamento (17-18). Per quanto riguarda la possibile insorgenza di eventi avversi, invece, mepolizumab si è dimostrato, complessivamente, ben tollerato. Gli eventi avversi più comunemente riportati comprendono reazioni locali al sito d'inoculo (dolore, arrossamento, edema, prurito o sensazione di bruciore), cefalea, mal di schiena, astenia, infezioni delle alte vie respiratorie e da Herpes Varicella Zoster (HVZ).

Ad oggi non sono state riportate segnalazioni di reazioni anafilattiche legate a mepolizumab o eventi avversi gravi fatali. Infine, in pazienti con asma e fenotipo eosinofilo e allergico che non sono controllati in modo soddisfacente dalla terapia con omalizumab, lo *switch* diretto da omalizumab a mepolizumab determina un miglioramento clinico rilevante nel controllo delle riacutizzazioni asmatiche (19).

FARMACO ANTI IL-4 E IL-13

Il farmaco biologico anti-IL-4 e IL-13, dupilumab, ha raggiunto evidenze cliniche soddisfacenti in termini di efficacia e sicurezza. Il dupilumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato diretto contro la subunità alfa del recettore per l'IL-4 (IL-4R α), capace di bloccare, con il suo meccanismo d'azione, la trasduzione sia del segnale mediato dall'IL-4, sia quello mediato dall'IL-13. Queste due IL giocano un ruolo chiave nell'infiammazione di tipo 2, inclusa l'infiammazione allergica mediata dalle IgE nell'asma. L'IL-4 è infatti deputata alla regolazione della produzione di IgE da parte delle cellule B e stimola la differenziazione delle cellule *naïve T helper* (Th) da Th0 a Th2; l'IL-13 invece stimola la produzione di muco da parte delle cellule caliciformi bronchiali e la fibrosi subepiteliale ed è coinvolta nella produzione dell'eotassina-3, importante chemochina responsabile del reclutamento degli eosinofili. L'effetto biologico più caratteristico di questo anticorpo monoclonale riguarda la sua capacità di

legarsi al recettore dell'IL-4 a livello di una subunità condivisa con il recettore per l'IL-13: in questo modo il dupilumab blocca la cascata infiammatoria mediata da queste due IL e quindi lo sviluppo e la progressione delle patologie Th2 mediate. È possibile affermare che il dupilumab presenta un effetto "sistemico", dal momento che la cascata infiammatoria rappresenta il denominatore comune di differenti patologie allergiche quali la dermatite atopica, l'asma, la rinite allergica, la rinosinusite cronica con o senza poliposi nasale, l'esofagite eosinofila e le allergie alimentari. Attualmente in Europa il dupilumab è stato approvato per il trattamento di pazienti adulti e di adolescenti con età superiore ai 12 anni affetti da asma grave con infiammazione di tipo 2, caratterizzata da eosinofili circolanti e/o ossido nitrico esalato frazionario elevati, come terapia di mantenimento aggiuntiva agli schemi tradizionali e in adulti e adolescenti con età superiore ai 12 anni con dermatite atopica moderato-grave che necessitano terapia sistemica. Ad Ottobre u.s. l'FDA ha inoltre approvato l'utilizzo del dupilumab in pazienti adulti con rinosinusite cronica grave con poliposi nasale (20-22). Il farmaco è disponibile in siringhe preformate contenenti 300 mg di principio attivo disciolto in 2 ml di soluzione e deve essere somministrato per via sottocutanea. Il trattamento è in genere ben tollerato dai pazienti e tra gli effetti collaterali più comuni vi sono reazioni infiammatorie nel sito di iniezione, congiuntivite, blefarite, prurito oculare ed herpes orale. Attualmente sono in corso due *trials* internazionali multicentrici che hanno come obiettivo la valutazione dell'efficacia e della sicurezza del dupilumab in bambini con asma grave.

PROBLEMATICHE ATTUALI E PROSPETTIVE FUTURE

L'effettiva mancanza di *trials* clinici estesi che vadano a delineare il profilo di efficacia e sicurezza per l'utilizzo dei farmaci biologici nella popolazione pediatrica rappresenta, ad oggi, un problema di cruciale importanza. Considerando in particolar modo il campo della pneumo-allergologia pediatrica, risulta evidente come in futuro, per ottimizzare al meglio il trattamento con i farmaci biologici, sarà necessario identificare e validare eventuali biomarcatori predittivi di risposta terapeutica, definire con chiarezza la durata ottimale del trattamento ed eseguire studi di farmaco-economia per ogni molecola, al fine di renderne l'utilizzo sostenibile nel contesto dei vari sistemi sanitari nazionali.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Global Initiative for Asthma. *GINA guidelines. Global strategy for Asthma Management and Prevention*. 2019 Accessed on July 2019. Available from: <https://www.ginasthma.org>.
- (2) Licari A, Ciprandi R, Marseglia G, et al. *Anxiety and depression in adolescents with asthma and in their parents: a study in clinical practice*. *Monaldi Arch Chest Dis* 2019; 89, doi: 10.4081/monaldi.2019.1063.
- (3) Montalbano L, Cilluffo G, Montella S, et al., et al. *Neuropsychological and Quality of life (QoL) assessment in children with severe asthma (SA) and moderate persistent asthma (MPA): a case-control study*. *Eur Resp J* 2018; 52: PA4674.
- (4) Woodruff PG. *T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 388-395.
- (5) Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. *Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1001-1008.
- (6) Bush A, Saglani S. *Management of severe asthma in children*. *Lancet* 2010; 376: 814-825. 29
- (7) Lex C, Payne DN, Zacharasiewicz A, et al. *Sputum induction in children with difficult asthma: safety, feasibility, and inflammatory cell pattern*. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 318-324.
- (8) Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, et al. *Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids*. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 412-414.

- (9) Abrams EM, Becker AB, Szeffler SJ. *Current state and future of biologic therapies in the treatment of asthma in children*. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2018; 31: 119-131.
- (10) Licari A, Marseglia A, Caimmi S, et al. *Omalizumab in children*. *Paediatr Drugs* 2014; 16: 491-502.
- (11) Ben-Shoshan M, Grattan CE. *Management of pediatric urticaria with review of the literature on chronic spontaneous urticaria in children*. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1152-1161.
- (12) Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, et al. *Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience*. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1431-1444.
- (13) Licari A, Castagnoli R, Denicolò C, et al. *Omalizumab in children with severe allergic asthma: The Italian real-life experience*. *Curr Respir Med Rev* 2017; 13: 36-42.
- (14) Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, et al. *Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 985-992.
- (15) Deschildre A, Roussel J, Drumez E, et al. *Omalizumab discontinuation in children with severe allergic asthma: An observational real-life study*. *Allergy* 2019; 74: 999-1003.
- (16) Licari A, Manti S, Marseglia A, et al. *Biologics in Children with Allergic Diseases*. *Curr Pediatr Rev* 2019, doi: 10.2174/1573396315666191029123822.
- (17) Gupta A, Pouliquen I, Austin D, et al. *Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma*. *Pediatr Pulmonol*. 2019 Dec; 54: 1957-1967.
- (18) Gupta A, Ikeda M, Geng B, et al. *Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype*. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 1336-1342.e7.
- (19) Chapman KR, Albers FC, Chipps B, et al. *The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma*. *Allergy* 2019; 74: 1716-1726.
- (20) Lanz MJ, Gilbert I, Szeffler SJ, et al. *Can early intervention in pediatric asthma improve long-term outcomes? A question that needs an answer*. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54: 348-357.
- (21) Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. *Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial*. *JAMA* 2016; 315: 469-479.
- (22) Licari A, Manti S, Castagnoli R, et al. *Targeted Therapy for Severe Asthma in Children and Adolescents: Current and Future Perspectives*. *Paediatr Drugs* 2019; 21: 215-237.
- (23) Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. *International ERS/ ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-73.
- (24) Tabatabaian F, Ledford DK. *Omalizumab for severe asthma: toward personalized treatment based on biomarker profile and clinical history*. *J Asthma Allergy*. 2018;11: 53-61.