

I farmaci biologici nella terapia dell'asma grave del bambino: indicazioni e limiti

Mattia Giovannini, Francesca Mori, Simona Barni, Elio Novembre

SODc di Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico Anna Meyer, Università degli Studi di Firenze

I farmaci biologici costituiscono un utile presidio in aggiunta alle usuali terapie farmacologiche nel trattamento dell'asma grave del bambino. Queste molecole, essendo in grado di inibire precisi target molecolari implicati nella patogenesi dell'asma, presentano interessanti applicazioni nell'ambito della medicina moderna che, infatti, sempre più si indirizza verso un trattamento personalizzato sulla base delle specifiche caratteristiche (endotipi con relativi biomarcatori) che la patologia presenta nel singolo paziente. La ricerca sui farmaci biologici, dopo l'acquisizione di Omalizumab diversi anni fa, è in rapida espansione, con nuove alternative terapeutiche attualmente disponibili in Italia, come il Mepolizumab, e probabilmente fra poco il Reslizumab e altre in corso di sperimentazione. Lo scopo di questa revisione è quello di fornire una panoramica sui farmaci biologici disponibili in commercio, o prossimamente disponibili, e sulle soluzioni attualmente disponibili chiarendone le indicazioni e i limiti.

Treatments with biological drugs represent a useful aid in addition to the usual drug therapies in the treatment of severe asthma of the child. These molecules, being able to inhibit precise molecular targets involved in the pathogenesis of asthma, present interesting applications in the modern medicine field which, in fact, is increasingly directed towards a personalized treatment based on specific characteristics (endotypes with related biomarkers) that the pathology presents in the individual patient. Research on biological drugs, after the acquisition of Omalizumab several years ago, is a rapidly expanding field, with new therapeutic alternatives currently available in Italy, such as Mepolizumab, probably soon Reslizumab and others being tested. The purpose of this in-depth analysis is to provide an overview of the solutions currently available, clarifying their indications and limits, and then to analyze their future prospects.

Introduzione

L'asma è una patologia respiratoria cronica proteiforme, solitamente caratterizzata da infiammazione cronica delle vie aeree e definita in base a una storia clinica di sintomatologia respiratoria (wheezing, dispnea, senso di oppressione toracica, tosse) in associazione a una limitazione variabile del flusso aereo espiratorio, che, nel tempo, possono variare di intensità e che possono risolversi tanto spontaneamente, quanto a seguito della somministrazione della terapia [1].

Sebbene la prevalenza dell'asma sia variabile in base all'età e alla nazione di riferimento, in età pediatrica viene riportata in circa il 10% della popolazione [2], rendendo necessario un ingente impiego di risorse economiche e umane da parte dei singoli sistemi sanitari nonché delle famiglie dei pazienti.

In Italia la prevalenza dell'asma è stata stimata essere di entità minore [3], intorno al 4,1%, nei ragazzi di 13-14 anni di età [4] e quantitativamente stabile almeno fino alla fine dello scorso millennio [5].

Le linee guida internazionali ERS/ATS hanno proposto di classificare l'asma sulla base dell'entità del trattamento effettuato al fine di ottenere il controllo della patologia [6]. L'asma viene, pertanto, definito grave quando richiede un trattamento con alte dosi di corticosteroidi inalatorio (ICS) in associazione a β 2-agonista a lunga durata d'azione (LABA) o anti-leucotrieno o teofillina, corrispondente al livello 4 delle linee guida Global Initiative for Asthma (GINA), o con corticosteroidi orale (OCS), corrispondente al livello 5 delle linee guida GINA, o, ancora, quando l'asma non è controllato nonostante queste terapie.

Dal punto di vista epidemiologico l'asma grave è stato stimato interessare lo 0,5% di una popolazione scandinava di 10 anni (il 4,5 % dei pazienti con asma) [7].

Risulta di importanza determinante condividere con i familiari dei pazienti il concetto di gravità dell'asma basato sull'entità del trattamento effettuato, considerato che, di regola, questi ultimi identificano invece la gravità dell'asma in base all'in-

tensità dei sintomi o alla limitazione del flusso aereo respiratorio causato dall'asma; soluzione che però potrebbe creare fraintendimenti al momento della condivisione del piano terapeutico del paziente.

Di fronte a un caso di asma grave è importante riconsiderare e confermare la diagnosi, escludendo condizioni patologiche alternative che possono entrare in diagnosi differenziale e che necessitano di una differente gestione terapeutica.

Altrettanto importante è tenere distinti i due concetti di "asma grave" e "asma non controllato", dato che, seppure una concomitanza tra gli stessi non si possa generalmente escludere, l'asma non controllato può frequentemente risultare come "asma difficile da trattare", dovuto a un non efficiente accesso alle risorse sanitarie, a fattori psico-sociali, a comorbidità (come obesità, reflusso gastro-esofageo, rino-sinusite etc.), a fattori precipitanti (come esposizione a fumo di sigaretta, irritanti, allergeni ecc.), a un trattamento non adeguato, a tecniche di somministrazione della terapia non corrette o alla mancata aderenza al piano terapeutico.

Di fronte a un caso di sospetto asma grave è dunque sempre necessario prendere in considerazione, escludere o cercare di risolvere singolarmente ognuno di questi elementi, fornendo al paziente il tempo necessario per un'eventuale modificazione clinica favorevole.

In caso di insufficiente o scarso controllo dell'asma nonostante tutte le misure adottate, è necessario prendere in considerazione tipi di trattamento alternativi rispetto a quelli farmacologici tradizionali, tra cui quello con un farmaco biologico.

Si definiscono farmaci biologici quelli ottenuti da organismi viventi (dall'uomo all'organismo unicellulare) e farmaci biotecnologici quelli ottenuti da materiale cellulare mediante tecniche di ingegneria genetica come la tecnologia del DNA ricombinante. Gli anticorpi monoclonali e le proteine ricombinanti fanno parte di questo gruppo.

I farmaci biologici sono in grado di agire selettivamente su alcune vie molecolari specifiche, bloccandole e intervenendo in modo specifico su determinati meccanismi patogenetici alla base del processo patologico.

Con riferimento all'asma, già nel 2007 i farmaci biologici sono stati definiti come "proiettili magici in cerca dei loro bersagli" [8], che possono essere le IgE o anche alcune importanti interleuchine implicate nella patogenesi di questa condizione clinica (Figura 1).

In considerazione della loro selettività, i farmaci biologici rappresentano un buon esempio di "medicina di precisione", concetto che si sta sempre più diffondendo nella medicina moderna [9].

Per l'asma grave in età pediatrica in Italia sono attualmente disponibili alcuni trattamenti con farmaco biologico come Omalizumab e Mepolizumab (Tabella 1). Anche Reslizumab, anticorpo monoclonale anti-IL-5 (anti-IL-5 mAb) somministrato ev ha ottenuto approvazione per il trattamento dell'asma eosinofilo grave nei pazienti > 12 anni di età, ma non è ancora disponibile in Italia.

In caso di asma grave con aumento delle IgE totali (30-1500 kU/l) e di sensibilizzazione allergica provata tramite test cutanei o RAST e clinicamente rilevante, è possibile valutare l'utilizzo di Omalizumab; in caso di presenza di biomarcatori per infiammazione eosinofila ed endotipo infiammatorio TH2 come l'eosinofilia, l'incremento dell'ossido nitrico esalato (FENO) o l'aumento degli eosinofili nell'espettorato, sarà possibile prendere in considerazione l'utilizzo di Mepolizumab.

Omalizumab

Omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto mediante le tecniche del DNA ricombinante, nello specifico un anticorpo della sottoclasse IgG1 in grado di legare le IgE libere circolanti (anti-IgE-mAb) [10,11].

Questo farmaco biologico possiede una serie di effetti molecolari che ne giustificano la sua efficacia dal punto di vista clinico. In particolare Omalizumab è in grado di ridurre i livelli di IgE circolanti attraverso il legame alla regione costante Cε3 delle IgE, circostanza che rende impossibile l'interazione fra le IgE libere e i recettori per le IgE ad alta affinità e bassa affinità (FcεRI e FcεRII), in associazione a una down-regolazione dell'espressione di FcεRI sulle cellule infiammatorie [12].

Oltre a ciò, è stato dimostrato che questo farmaco biologico è in grado anche di ridurre l'espressione in vivo di FcεRI sulle cellule dendritiche, fattore che può portare a una riduzione della presentazione degli allergeni alle cellule T e una conseguente attenuazione nella via allergica TH2-mediata [13]. In accordo a tutti questi effetti, Omalizumab è in grado di down-regolare la produzione dei mediatori responsabili dell'infiammazione allergica, in particolare riducendo l'attivazione di mastociti ed eosinofili [14,15].

Questo farmaco biologico 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, impostate in base a un normogramma i cui parametri fondamentali sono rappresentati dal livello di IgE sieriche totali (30-1500 kU/l) e dal peso corporeo del singolo paziente [16,17].

Omalizumab è prescrivibile secondo specifiche indicazioni (Tabella 2).

Sono stati pubblicati in letteratura diversi lavori che dimostrano la sicurezza e l'efficacia di Omalizumab [18-21], in base a numerosi parametri come un minor numero di esacerbazioni asmatiche, un maggior controllo dei sintomi dell'asma, la necessità di dosi più basse di farmaci sintomatici e di corticosteroidi orali, con un miglioramento della qualità della vita.

Al di fuori delle specifiche indicazioni cliniche per cui è prescrivibile, lavori in letteratura dimostrano come questo farmaco biologico si è dimostrato efficace anche nel trattamento delle esacerbazioni asmatiche stagionali, in primavera e autunno [22,23] o nel caso di pazienti con valori di IgE totali > 1500 kU/l [24] o anche nella terapia dell'asma grave intrinseco [25].

Oltre a ciò, Omalizumab si è dimostrato capace di ridurre le alterazioni anatomicopatologiche indotte a livello bronchiale dalla patologia asmatica [26].

L'individuazione del paziente eleggibile per questo tipo di trattamento e l'effettiva risposta al trattamento stesso sono di competenza del referente specialista del Sistema Sanitario Nazionale e andranno effettuate prendendo in considerazione eventuali miglioramenti dei segni/sintomi di malattia o del consumo di farmaci utilizzati.

È importante sottolineare che se un paziente non risponde dal punto di vista clinico entro 16 settimane dall'inizio della terapia, è improbabile che si possa assistere a una risposta successivamente [6]; è quindi ragionevole rivalutare il paziente a questa distanza di tempo, in modo tale da decidere se proseguire o interrompere la terapia con Omalizumab.

Gli effetti avversi più comuni del farmaco nei pazienti pediatrici che lo assumono per il trattamento dell'asma, di età pari o superiore a 12 anni, sono cefalea e reazioni nel sito di iniezione, tra cui gonfiore, arrossamento, dolore e prurito (osservati tra 1 e 10 pazienti su 100), mentre in quelli di età compresa tra 6 e 12 anni sono cefalea e febbre (osservati in più di 1 paziente su 10) [27].

Una recente review sistematica ha comunque dimostrato che Omalizumab è dotato di un buon profilo di sicurezza e di una ottima tollerabilità, in quanto nell'analisi effettuata dagli Autori questo farmaco biologico non ha mostrato differenze sostanziali rispetto a placebo in termini di effetti avversi (76,3% vs 74,2%) o effetti avversi gravi (5,2% vs 5,6%) [19] e non ha evidenziato casi di neoplasia riportati fra i pazienti trattati.

Una delle principali criticità del trattamento con questo farmaco, come peraltro

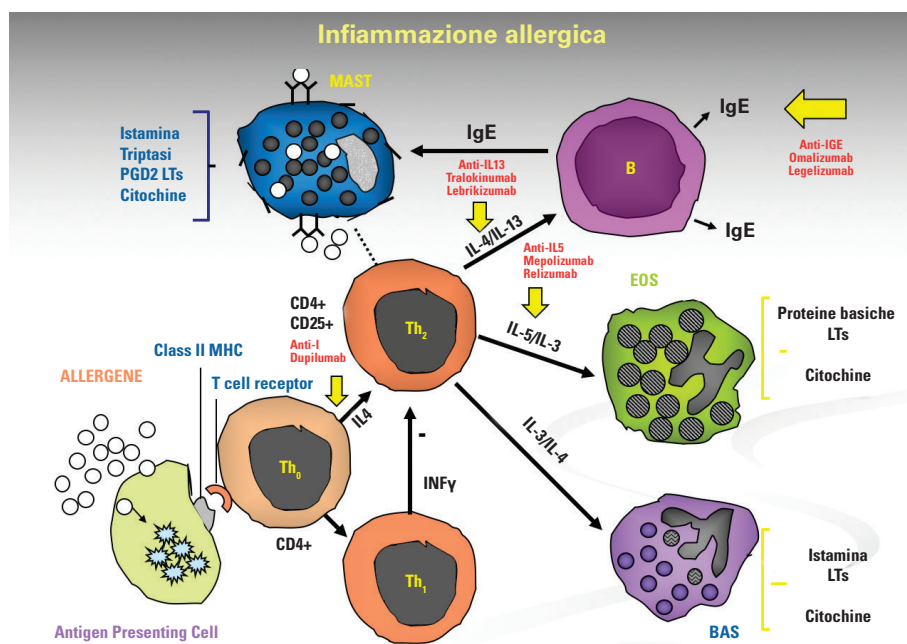


Figura 1. Livelli molecolari d'azione di alcuni farmaci biologici nel trattamento dell'asma bronchiale.

TABELLA 1. Trattamenti con farmaci biologici attualmente disponibili per l'asma grave in età pediatrica in Italia con la relativa via di somministrazione, età di utilizzazione e target molecolare

FARMACO	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	ETÀ DI UTILIZZAZIONE	TIPO DI FARMACO
Omalizumab	s.c.	> 6 aa	anti-IgE mAb
Mepolizumab	s.c.	> 12 aa	anti-IL-5 mAb

TABELLA 2. Indicazioni all'utilizzazione di Omalizumab

Adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni) come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con:

- asma allergico grave persistente
- test cutaneo o di reattività in vitro positivi a un aeroallergene perenne
- ridotta funzionalità polmonare (FEV1 <80%)
- frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e documentate esacerbazioni asmatiche gravi ripetute
- assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta 2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria

Bambini (da 6 a <12 anni di età) come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con:

- asma allergico grave persistente
- test cutaneo o di reattività in vitro positivi a un aeroallergene perenne
- frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e documentate esacerbazioni asmatiche gravi ripetute
- assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta 2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria

nel caso di tutte le terapie con farmaci biologici, è rappresentata dai costi [28], diretti e indiretti, relativi al necessario impiego di risorse sanitarie pubbliche e familiari per effettuare il follow-up periodico.

Un'attenta analisi del rapporto costo/beneficio è pertanto necessaria per rendere l'uso sostenibile nel contesto dei vari sistemi sanitari nazionali.

Un'altra problematica è rappresentata dalla incertezza sulla durata ottimale della terapia. Alcune evidenze in letteratura sembrano indicare, in caso di riposta clinica, la necessità di continuare la terapia per almeno un anno [29], evidenziando una diretta proporzionalità tra durata della terapia e incremento degli effetti positivi anche a lungo termine [30,31].

Anticorpi monoclonali anti-IL-5: Mepolizumab e Reslizumab

Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato della sottoclasse IgG1 in grado di legare IL-5 (anti-IL-5 mAb) e impedirne l'interazione con IL-5R α [32]. IL-5 rappresenta una citochina di fondamentale importanza per la maturazione, attivazione, proliferazione e sopravvivenza degli eosinofili. Per tale ragione Mepolizumab rappresenta un'opzione terapeutica nei pazienti con asma eosinofilo grave.

Questo farmaco biologico viene somministrato mensilmente per via sottocutanea alla dose di 100 mg. Anche questo farmaco è prescrivibile secondo specifiche indicazioni cliniche (Tabella 3).

In letteratura numerosi lavori dimostrano la sicurezza e l'efficacia di Mepolizumab, in termini di marcata riduzione del numero di riacutizzazioni, di riduzione fino all'interruzione dell'uso dello steroide sistemico con modesti miglioramenti nella

TABELLA 3. Indicazioni all'utilizzazione di Mepolizumab [2]

Adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni) con asma eosinofilo grave
Valore di eosinofili circolanti superiore a 150 cell/ μ l
Valore di eosinofili circolanti superiore a 300 cell/ μ l registrato nell'ultimo anno

funzionalità polmonare e nel controllo dei sintomi dell'asma [33-36].

È interessante notare che il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Regno Unito suggerisce di rivalutare il paziente in terapia con Mepolizumab a distanza di 12 mesi per quantificare se quest'ultimo ha raggiunto un obiettivo di riduzione di almeno il 50% della frequenza di esacerbazioni asmatiche, in modo tale da decidere se proseguire o interrompere la terapia con questo farmaco biologico sull'effettivo ottenimento di questo risultato [37,38].

L'effetto avverso più comune di Mepolizumab è la cefalea, che può interessare più di 1 su 10 pazienti; sono comuni anche reazioni nel sito di iniezione e rachialgia, che può interessare fino a 1 su 10 pazienti [39]. Reslizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, anche questo in grado di legare IL-5 (anti-IL-5 mAb) e impedirne l'interazione con IL-5R α , agendo a livello degli eosinofili. Come il sopra citato Reslizumab può rappresentare un'opzione terapeutica nei pazienti con asma eosinofilo grave > 12 anni di età [40].

Alcuni studi clinici in pazienti con asma eosinofilo grave con almeno una esacerbazione grave nell'anno precedente e un valore di eosinofili circolanti superiore a 400 cellule/ μ l hanno dimostrato che questo farmaco biologico determina una diminuzione delle riacutizzazioni moderate o gravi, con un miglioramento moderato della funzionalità polmonare e lieve sul controllo della sintomatologia asmatica

[41]. Il farmaco viene somministrato mensilmente ev alla dose di 3 mg/kg. A oggi quest'ultimo non è ancora disponibile in Italia. L'effetto avverso più comune di Reslizumab è un aumento dei livelli ematici dell'enzima creatina-fosfochinasi, indice di un potenziale danno muscolare, che può interessare circa 2 su 100 pazienti. Le reazioni anafilattiche possono interessare meno di 1 su 100 pazienti [42].

Entrambi questi farmaci biologici anti-IL-5 non vanno peraltro utilizzati in pazienti con infestazioni parassitarie, visto il fondamentale ruolo che questa citochina riveste nella risposta immune contro questi organismi. Per tale ragione nei pazienti candidabili alla terapia con Mepolizumab o Reslizumab si devono preliminarmente effettuare indagini per escludere un'infestazione parassitaria e, in caso di risposta positiva, risulta necessario eliminare l'infestazione prima dell'inizio del trattamento. A oggi non sappiamo ancora se il numero di eosinofili circolanti attualmente utilizzato per la selezione dei pazienti candidabili a questa terapia, lo stesso utilizzato nelle sperimentazioni cliniche dei medesimi farmaci, sia effettivamente quello ottimale, o se sia possibile ottenere risultati migliori utilizzando un numero diverso di eosinofili come parametro. Studi futuri potranno sicuramente chiarire meglio questo aspetto.

Anche nel caso della terapia con farmaci anti-IL-5 sono valide le criticità precedentemente riferite a Omalizumab in termini tanto di costi quanto di durata ottimale

TABELLA 4. Trattamenti con farmaci biologici attualmente in fase di sperimentazione per l'asma grave con i relativi studi di riferimento

FARMACO	TARGET	STUDI DI RIFERIMENTO	BIBLIOGRAFIA
Benralizumab	anti-IL-5R α mAb	Asma cronico eosinofilo con subanalisi per endotipo infiammatorio TH2+ (eosinofili nell'espessorato $\geq 2,5\%$) \downarrow eosinofili nella mucosa/sottomucosa delle vie aeree, escreato, midollo osseo e sangue; non valutati parametri clinici	[47]
Dupilumab	anti-IL-4R α mAb	Asma cronico da moderato a severo con subanalisi per endotipo infiammatorio TH2+ (eosinofili ematici $\geq 300/\mu\text{l}$ o eosinofili nell'espessorato $\geq 3\%$) \downarrow esacerbazioni \downarrow F _{ENO} \downarrow utilizzo di β -agonista \uparrow FEV ₁	[48]
Tralokinumab Lebrikizumab	anti-IL-13 mAb	Asma cronico da moderato a severo \uparrow FEV ₁ con beneficio clinico di entità massima con subanalisi per endotipo infiammatorio TH2+ con \uparrow periostina e IL-13 all'espessorato	[49,50]

del trattamento, con la differenza che, essendo la categoria di farmaci biologici in esame stata introdotta recentissimamente nella pratica clinica, saranno necessari tempi più lunghi e la conduzione di rigorosi studi per individuare una soluzione a dette criticità.

Prospettive future

La ricerca sui farmaci biologici per il trattamento dell'asma grave è in rapida espansione, con sperimentazione di nuove molecole che nei prossimi anni potranno ulteriormente arricchire le alternative terapeutiche a disposizione dello specialista di riferimento.

Per quanto riguarda il futuro della terapia anti-IgE risulta opportuno segnalare che è attualmente in fase di sperimentazione un nuovo anticorpo monoclonale, il Legelizumab (anti-IgE-mAb), il quale ha dimostrato, in comparazione a Omalizumab, un'affinità per le IgE umane approssimativamente cinquanta volte più elevata e un aumento di nove volte della potenza di soppressione dei livelli di IgE libere circolanti [43]. Dal punto di vista clinico Legelizumab ha mostrato un'efficacia maggiore di Omalizumab nella risposta asmatica ad allergeni inalanti [44].

Oltre ad anticorpi monoclonali anti-IgE, è attualmente in sperimentazione una nuova categoria di farmaci con un target molecolare situato più a monte rispetto a quello del blocco diretto delle IgE circolanti. Tale categoria di anticorpi monoclonali, che vengono definiti anti-C ϵ mX-mAb, forniscono un meccanismo alternativo d'intervento del pathway infiammatorio allergico IgE-mediato. Essi si legano alle IgE espresse sulla membrana dei linfoblasti B IgE-switched, provocandone la lisi e prevenendo così la generazione allergene-mediata di plasmacellule produttrici di IgE [45].

Tali farmaci biologici non si legano, peraltro, alle IgE libere e di conseguenza la loro azione è indipendente dai livelli sierici di

IgE. Occorre però segnalare come il Quilizumab, appartenente a tale categoria di farmaci, non abbia sortito alcun beneficio clinico apprezzabile in adulti con asma allergico non controllato dalla terapia standard [46].

Vi sono infine altri farmaci biologici innovativi in via di sperimentazione rivolti contro bersagli molecolari differenti dalle IgE (Tabella 4) come il Benralizumab, un anticorpo monoclonale in grado di legare IL-5R α (anti-IL-5R α mAb) e quindi in grado di inibire la via di IL-5 [47].

IL-4 e IL-13 sono due interleuchine con un ruolo fondamentale nell'attivazione dell'infiammazione allergica TH2-mediata. Tali citochine rappresentano, pertanto, dei potenziali target terapeutici e sono attualmente in sperimentazione delle molecole in grado di inibire le loro vie come Dupilumab [48], un anticorpo monoclonale in grado di legare IL-4R α (anti-IL-4R α mAb), e Tralokinumab o Lebrikizumab, anticorpi monoclonali in grado di legare IL-13 (anti-IL-13 mAb) [49,50].

Conclusioni

Tra i farmaci biologici attualmente disponibili, l'Omalizumab risulta a oggi quello con maggiori dati su efficacia e sicurezza, con il quale si ha maggiore esperienza clinica, e che ha anche indicazione per i bambini > 6 anni. La ricerca sui farmaci biologici per il trattamento dell'asma grave è comunque in rapida espansione, con nuove molecole attualmente disponibili, come il Mepolizumab, probabilmente fra poco anche il Reslizumab, e altre in corso di sperimentazione. Proprio questa abbondanza di alternative terapeutiche pone anche la necessità di nuovi studi comparativi fra questi ultimi e Omalizumab, effettuati su pazienti eleggibili per entrambi i trattamenti in modo da orientare il clinico nella scelta di un farmaco specifico.

In ogni caso, i farmaci biologici, essendo in grado di inibire definiti target molecolari implicati nella patogenesi dell'a-

sma, presentano interessanti applicazioni nell'ambito della medicina moderna che, infatti, sempre più si indirizza verso un trattamento personalizzato sulla base delle specifiche caratteristiche (endotipi con relativi biomarcatori) che la patologia presenta nel singolo paziente.

✉ elio.novembre@meyer.it

- GINA Report 2017. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://ginasthma.org/gina-reports/>.
- Linee guida italiane per la diagnosi e il trattamento dell'asma. Adattamento italiano delle linee guida internazionali GINA. Aggiornamento 2017. http://ginasma.it/wp-content/uploads/materiali/2017/GINA_adattamento_ita_2017_doc.pdf.
- Sestini P, De Sario M, Bugiani M, et al. Frequency of asthma and allergies in Italian children and adolescents: results from SI-DRIA-2. *Epidemiol Prev* 2005;29:24-31.
- Lai C, Beasley R, Crane J, Foliaki S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009;64:476-83. doi:10.1136/thx.2008.106609.
- Ronchetti R, Villa MP, Barreto M, et al. Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome, Italy. *Eur Respir J* 2001;17:881-6. doi:10.1183/09031936.01.175.08810.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma TASK FORCE REPORT ERS/ATS GUIDELINES ON SEVERE ASTHMA Executive Summary. *Eur Respir J* 2014;43:343-73. doi:10.1183/09031936.00202013.
- Lang A, Carlsen KH, Haaland G, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy* 2008;63:1054-60. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01672.x.
- Tarantini F, Baiardini I, Passalacqua G, Braido F, Canonica GW. Asthma treatment: "Magic bullets which seek their own targets." *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2007;62:605-10. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01390.x.

9. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: The next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:299-310. doi:10.1016/j.jaci.2014.12.1871.
10. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:459-65. doi:10.1016/j.jaci.2004.11.053.
11. Pelaia G, Canonica GW, Matucci A, Paolini R, Triggiani M, Paggiaro P. Targeted therapy in severe asthma today: Focus on immunoglobulin E. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:1979-87. doi:10.2147/DDDT.S130743.
12. Licari A, Marseglia A, Caimmi S, et al. Omalizumab in Children. *Pediatr Drugs* 2014;16:491-502. doi:10.1007/s40272-014-0107-z.
13. Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, Lin H, Foster B, Casale TB. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεRI expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1147-54. doi:10.1016/j.jaci.2003.10.003.
14. Holgate S, Smith N, Massanari M, Jimenez P. Effects of omalizumab on markers of inflammation in patients with allergic asthma. *Allergy* 2009;64:1728-36. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02201.x.
15. Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:583-93. doi:10.1164/rccm.200312-1651OC.
16. Food and Drug Administration. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103976s52111bl.pdf.
17. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000606/human_med_001162.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
18. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003559. doi:10.1002/14651858.CD003559.pub4.
19. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:551-6. doi:10.1111/pai.12405.
20. Odajima H, Ebisawa M, Nagakura T, et al. Long-term safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children with severe uncontrolled asthma. *Allergol Int* 2017;66:106-15. doi:10.1016/j.alit.2016.06.004.
21. Deschildre A, Marguet C, Langlois C, et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur Respir J* 2015;46:856-9. doi:10.1183/09031936.00008115.
22. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. [ICAT] Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005-15. doi:10.1056/NEJMoa1009705.
23. Teach SJ, Gill MA, Togias A, et al. Pre-seasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1476-85. doi:10.1016/j.jaci.2015.09.008.
24. Steiss JO, Stroehner P, Zimmer KP, Lindemann H. Reduction of the total IgE level by omalizumab in children and adolescents. *J Asthma* 2008;45:233-6. doi:10.1080/0277090701883782.
25. de Llano LP, Vennera M del C, Álvarez FJ, et al. Effects of Omalizumab in Non-Atopic Asthma: Results from a Spanish Multicenter Registry. *J Asthma* 2013;50:296-301. doi:10.3109/02770903.2012.757780.
26. Riccio AM, Dal Negro RW, Micheletto C, et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25:475-84. doi:10.1177/02770903.2012.757780.
27. European Medicines Agency [webpage on the Internet]. European Medicines Agency - Xoair; 2009 Available from http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000606/human_med_001162.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
28. Baena-Cagnani CE, Gómez RM. Current status of therapy with omalizumab in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:149-54. doi:10.1097/ACI.0000000000000044.
29. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J* 2013;42:1224-33. doi:10.1183/09031936.00149812.
30. Mansur AH, Srivastava S, Mitchell V, Sullivan J, Kasujee I. Longterm clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: Study of efficacy and safety. *Respir Med* 2017;124:36-43. doi:10.1016/j.rmed.2017.01.008
31. Sposato B, Scalese M, Latorre M, et al. Can the response to Omalizumab be influenced by treatment duration? A real-life study. *Pulm Pharmacol Ther* 2017;44:38-45. doi:10.1016/j.pupt.2017.03.004.
32. Pelaia C, Vatrella A, Busceti MT, et al. Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:3137-44. doi:10.2147/DDDT.S150656
33. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9. doi:10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
34. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-207. doi:10.1056/NEJMoa1403290.
35. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97. doi:10.1056/NEJMoa1403291.
36. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2017. doi:10.1002/14651858.CD010834.pub3.
37. National Institute for Health and Clinical Excellence [webpage on the Internet]. Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma. *Technol Apprais Guid*; 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta431/chapter/1-Recommendations>. Accessed May 12, 2017.
38. Haldar P. Patient profiles and clinical utility of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Biol Targets Ther* 2017;11:81-95. doi:10.2147/BTT.S93954.
39. European Medicines Agency [webpage on the Internet]. European Medicines Agency - Nucala; 2015 Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003860/human_med_001933.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
40. Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT, et al. Role of biologics in severe eosinophilic asthma - focus on reslizumab. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:1075-82. doi:10.2147/TCRM.S111862.
41. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: Results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:355-66. doi:10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
42. European Medicines Agency [webpage on the Internet]. European Medicines Agency - Cinquaero; 2016 Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003912/human_med_002012.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
43. Arm JP, Bottoli I, Skerjanec A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of QGE031 (ligelizumab), a novel high-affinity anti-IgE antibody, in atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 2014;44:1371-85. doi:10.1111/cea.12400.
44. Gauvreau GM, Arm JP, Boulet LP, et al. Efficacy and safety of multiple doses of QGE031 (ligelizumab) versus omalizumab and placebo in inhibiting allergen-induced early asthmatic responses. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1051-9. doi:10.1016/j.jaci.2016.02.027.
45. Liour SS, Tom A, Chan YH, Chang TW. Treating IgE-mediated diseases via targeting IgE-expressing B cells using an anti-CεmX antibody. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:446-51. doi:10.1111/pai.12584.
46. Harris JM, Maciuga R, Bradley MS, et al. A randomized trial of the efficacy and safety of quilizumab in adults with inadequately controlled allergic asthma. *Respir Res* 2016;17:29. doi:10.1186/s12931-016-0347-2.
47. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1344-53. doi:10.1016/j.jaci.2010.04.004.
48. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455-66. doi:10.1056/NEJMoa1304048.
49. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab Treatment in Adults with Asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-98. doi:10.1056/NEJMoa1106469.
50. Piper E, Brightling C, Niven R, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J* 2013;41:330-8. doi:10.1183/09031936.00223411.