



Maria De Filippo,  
Amelia Licari,  
Gian Luigi Marseglia  
Dipartimento di Pediatria,  
Fondazione IRCCS  
Policlinico San Matteo,  
Università di Pavia  
Pavia, Italia

[ LE SOCIETÀ SCIENTIFICHE ]

# Farmaci biologici in pneumo-allergologia

Grazie agli straordinari progressi degli ultimi vent'anni nell'ambito delle scienze mediche applicate, della biologia molecolare e dell'immuno-farmacologia, l'attuale approccio terapeutico ai pazienti con allergie gravi è stato completamente rivoluzionato.

## Introduzione

**N**ELL'AMBITO DELLA PNEUMO-ALLERGOLOGIA pediatrica oggi è possibile parlare di una *medicina nuova*, o meglio personalizzata, sempre più vicina alle necessità e alle caratteristiche del singolo individuo, da molti illustri autori definita come *tailored medicine* – “cucita” sul paziente – grazie allo sviluppo e alla sperimentazione di farmaci “intelligenti”: proteine biologicamente attive (per lo più immunoglobuline umanizzate o chimeriche) in grado di agire su uno specifico bersaglio terapeutico. Ne consegue l'importanza cruciale di questa nuova categoria di medicinali, mirati a minimizzare gli effetti collaterali della terapia tradizionale a medio-lungo termine, massimizzandone allo stesso tempo sia la resa in termini di guarigione, che la riduzione del numero di recidive. L'ambito pediatrico, in particolare quello della pneumo-allergologia pediatrica, è sicuramente uno dei campi più rilevanti per l'applicazione di questi nuovi strumenti terapeutici, considerando il numero di pazienti potenzialmente eleggibili e i vantaggi che se ne ricaverebbero sulla salute globale della popolazione nel lungo periodo. Ad oggi solo alcuni di questi farmaci sono disponibili per l'uso clinico e altri sono ancora in fase di sperimentazione clinica per l'età pediatrica e adolescenziale: i risultati ottenuti dagli studi registrativi effettuati sugli adulti, infatti, non sono sempre direttamente trasferibili ai bambini e agli adolescenti, per i quali la comprovata efficacia e la sicurezza sono requisiti indispensabili prima dell'approvazione per l'uso. 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 di alcune patologie gravi come l'asma grave e l'orticaria cronica, in soggetti non responder ai trattamenti convenzionali. In tal senso, un ruolo centrale

lo giocano senza dubbio gli anticorpi monoclonali anti IgE, commercializzati in Italia da circa 10 anni e divenuti oramai un cardine nel trattamento dell'asma allergico grave e dell'orticaria cronica, con risultati significativi sia sull'andamento clinico della patologia, che sulla qualità di vita dei pazienti trattati. Una seconda tipologia di biologici recentemente autorizzati per l'utilizzo umano nel paziente adulto e adolescente, sono quelli diretti contro le interleuchine (IL-5, IL-4, IL-13), rappresenta invece 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: i farmaci che vanno a colpire i mediatori dell'infiammazione di tipo Th2 (IgE, IL-5, IL-4, IL-13) e i farmaci diretti contro le citochine prodotte dalle cellule pro-infiammatorie del sistema immunitario innato (le cosiddette “allarmine”, come IL-33 e la linfopoietina timica stromale (Thymic Stromal Lymphoietin, TSLP), caratteristiche – invece – dell'infiammazione di tipo non-Th2<sup>1</sup> (Tabella 1). Nella figura 1 sono illustrate le reazioni immuno-allergiche nella loro complessità e i farmaci biologici ad oggi disponibili ed in sperimentazione con i loro target d'azione.



## Anti-IgE

**I**L PRIMO E, A OGGI, L'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 IgG<sub>1</sub> prodotta mediante tecniche di DNA ricombinante, in grado di legare, e quindi neutralizzare, le IgE libere circolanti. Approvato per la prima volta nel 2003 negli Stati Uniti d'America dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento

Tabella 1. Terapie biologiche disponibili per il trattamento dell'asma grave in età pediatrica.

| Nome del farmaco | Meccanismo di azione                                                                                                                   | Modalità di somministrazione                                                                                     | Principali effetti significativi                                                                                            | Approvazione per l'età pediatrica in Italia |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Omalizumab       | Legame diretto con le IgE libere ↓ livelli di IgE Down-regulation dei recettori delle IgE su mastociti, basofili e cellule dendritiche | SC, ogni 2-4 settimane sulla base del peso corporeo e del valore delle IgE totali (pretrattamento, 30-1500 kU/l) | ↑ controllo dell'asma<br>↓ esacerbazioni (anche stagionali)<br>↓ ospedalizzazioni ↓ CS orali<br>↓ sintomi ↑ qualità di vita | A partire dai 6 anni                        |
| Mepolizumab      | Legame diretto con IL-5 e                                                                                                              | SC ogni 4 settimane                                                                                              | ↓ esacerbazioni ↓ CS orali<br>↓ sintomi                                                                                     | A partire dai 12 anni                       |
| Reslizumab       | Legame diretto con IL-5                                                                                                                | EV ogni 4 settimane                                                                                              | ↑ controllo dell'asma<br>↓ esacerbazioni ↓ eosinofili sierici<br>↑ FEV1 ↑ qualità di vita                                   | Off label                                   |
| Benralizumab     | Legame con il recettore per IL-5                                                                                                       | SC ogni 4-8 settimane                                                                                            | ↓ esacerbazioni ↓ CS orali<br>↓ sintomi                                                                                     | Off label                                   |
| Dupilumab        | Blocco attività di IL-4 e IL-13                                                                                                        | SC settimane alterne                                                                                             | ↓ esacerbazioni ↑ FEV1                                                                                                      | A partire dai 12 anni                       |

CS: corticosteroidi; EV: endovena; IL: interleuchina; NS: non significativo; SC: sottocute.

Tabella 2. Principali studi clinici sull'uso di omalizumab in pazienti pediatriche con asma grave.

| Autori                   | Tipo di studio                                                  | Durata                     | Partecipanti                                                                 | Principali risultati                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Milgrom <i>et al.</i>    | Randomizzato, in doppio cieco, vs placebo (studio registrativo) | 28 settimane<br>6-12 anni  | Numero totale: 334<br>Dosaggio: 0,016 mg/kg/ IgE (IU/mL) per 4 settimane     | Riduzione dose CSI: omalizumab, 100%; placebo, 66,7%, p = ,001 Pazienti senza terapia con CSI: omalizumab, 55%; placebo, 39%; p =,004 Tasso di esacerbazioni: omalizumab, 18,2%; placebo, 38,5%; p < ,001                                                                                                                                                                                                             |
| Lanier <i>et al.</i>     | Randomizzato, in doppio cieco, vs placebo (studio registrativo) | 52 settimane<br>6-12 anni  | Numero totale: 627<br>Dosaggio: 75-375 mg secondo tabella ogni 2-4 settimane | Tasso di esacerbazioni (omalizumab vs placebo): -43%<br>Tasso di esacerbazioni gravi (omalizumab vs placebo): -50%                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Busse <i>et al.</i>      | Randomizzato, in doppio cieco, vs placebo (studio registrativo) | 60 settimane<br>6-20 anni  | Numero totale: 419<br>Dosaggio: 75-375 mg ogni 4 settimane                   | Numero di giorni senza sintomi asmatici (omalizumab vs placebo): -24,5% [1,48 (0,10) vs 1,96 (0,10); p < , 001]<br>Dose CSI (mg/d): omalizumab, 663 (23,3); placebo, 771 (23,5) (95% IC, 2172 to 245); p < , 001 Esacerbazioni stagionali dopo l'inizio della terapia (analisi post hoc): placebo: autunno 9,0%, primavera 8,1%, vs estate 4,6%; omalizumab: autunno 4,3%, primavera 4,2%, vs estate 3,3% (p < , 001) |
| Deschildre <i>et al.</i> | Osservazionale (real-life)                                      | 52 settimane<br>6-18 anni  | Numero totale: 104<br>Dosaggio: 75-375 mg ogni 2-4 settimane                 | Dopo 52 settimane di terapia: Controllo dell'asma: buono 67% vs 0% Numero di esacerbazioni: -72% FEV1 (pred): +4,9% Dose media di CSI (mg/d): -30%                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Deschildre <i>et al.</i> | Osservazionale (real-life)                                      | 104 settimane<br>6-18 anni | Numero totale: 104<br>Dosaggio: 75-375 mg ogni 2-4 settimane                 | Dopo 104 settimane di terapia (vs 52): Controllo dell'asma: buono 80% vs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Licari <i>et al.</i>     | Osservazionale (real-life)                                      | 52 settimane<br>6-26 anni  | Numero totale: 47                                                            | Dosaggio: 75-375 mg ogni 2-4 settimane<br>Tasso di esacerbazioni rispetto all'anno precedente l'inizio della terapia: 0,8 vs 7,2 (p < 0.001) Riduzione delle ospedalizzazioni: -96%                                                                                                                                                                                                                                   |
| Licari <i>et al.</i>     | Osservazionale (real-life)                                      | 52 settimane<br>6-26 anni  | Numero totale: 47                                                            | Dosaggio: 75-375 mg ogni 2-4 settimane<br>Tasso di esacerbazioni rispetto all'anno precedente l'inizio della terapia: 0,8 vs 7,2 (p < 0.001) Riduzione delle ospedalizzazioni: -96%                                                                                                                                                                                                                                   |
| Licari <i>et al.</i>     | Osservazionale (real-life)                                      | 52 settimane<br>6-26 anni  | Numero totale: 47                                                            | Dosaggio: 75-375 mg ogni 2-4 settimane<br>Tasso di esacerbazioni rispetto all'anno precedente l'inizio della terapia: 0,8 vs 7,2 (p < 0.001) Riduzione delle ospedalizzazioni: -96%                                                                                                                                                                                                                                   |

dell'asma allergico moderato-grave persistente in soggetti d'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. A partire dal 2014, l'anticorpo monoclonale anti-IgE è stato registrato e approvato anche per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea, con o senza angioedema, per tutti i pazienti d'età superiore ai 12 anni che presentino uno scarso con-

trollo della sintomatologia cutanea nonostante la terapia convenzionale cronica con antistaminici.<sup>2,3</sup> 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, impostate in base a un nomogramma i cui parametri fondamentali sono rappresentati dal livello di IgE sieriche totali (30-1500 kU/l) e dal peso corporeo del singolo paziente. Nei pazienti con orticaria cronica spontanea, invece, viene somministrato →

→ al dosaggio di 300 mg ogni 4 settimane per 6 mesi, con la possibilità di ripetere un secondo ciclo di terapia in caso di ricomparsa delle manifestazioni cutanee dopo la sospensione della terapia. 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 dei mastociti, dei basofili, delle cellule dendritiche e di 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, bloccando di fatto tutte le vie di amplificazione della risposta immune di tipo allergico. In età pediatrica, le evidenze di efficacia e sicurezza di 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 (Tabella 2). In questi pazienti, l'efficacia di 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 sia sulla qualità di vita dei pazienti asmatici, che su quella dei caregiver.<sup>4</sup> 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 ca.) 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. 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 d'incidenza di patologie maligne quali neoplasie solide o leucemie tra i soggetti in trattamento.

L'ottimo profilo di sicurezza e l'efficacia di 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.<sup>5</sup> 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 IFN- $\alpha$  da parte delle cellule dendritiche plasmocitoidi.<sup>6</sup> Nonostante la vasta esperienza clinica nell'utilizzo di 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 studi clinici registrativi sono concordi nel ritenere che un periodo minimo di 16 settimane rappresenti un tempo adeguato perché il trattamento possa o meno dimostrare la sua efficacia. Resta comunque da definire per quanto tempo proseguire il trattamento, anche nei soggetti che hanno ottenuto una buona risposta clinica, per mantenere effetti duraturi nel tempo. 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* a omalizumab sarebbero quelli con co-morbilità (dermatite atopica, allergia alimentare), con eosinofilia sierica maggiori di 300/mcl e alti livelli di ossido nitrico esalato (FeNO). Infine, nonostante siano disponibili diverse evidenze scientifiche in pazienti adulti affetti da asma grave, un'eventuale azione d'interferenza da parte di omalizumab sui processi di rimodellamento bronchiale non è ancora stata dimostrata in età pediatrica.



*Le evidenze di efficacia e sicurezza di omalizumab in età pediatrica sono state ampiamente dimostrate attraverso numerosi studi in bambini e ragazzi affetti da asma allergico moderato-grave.*



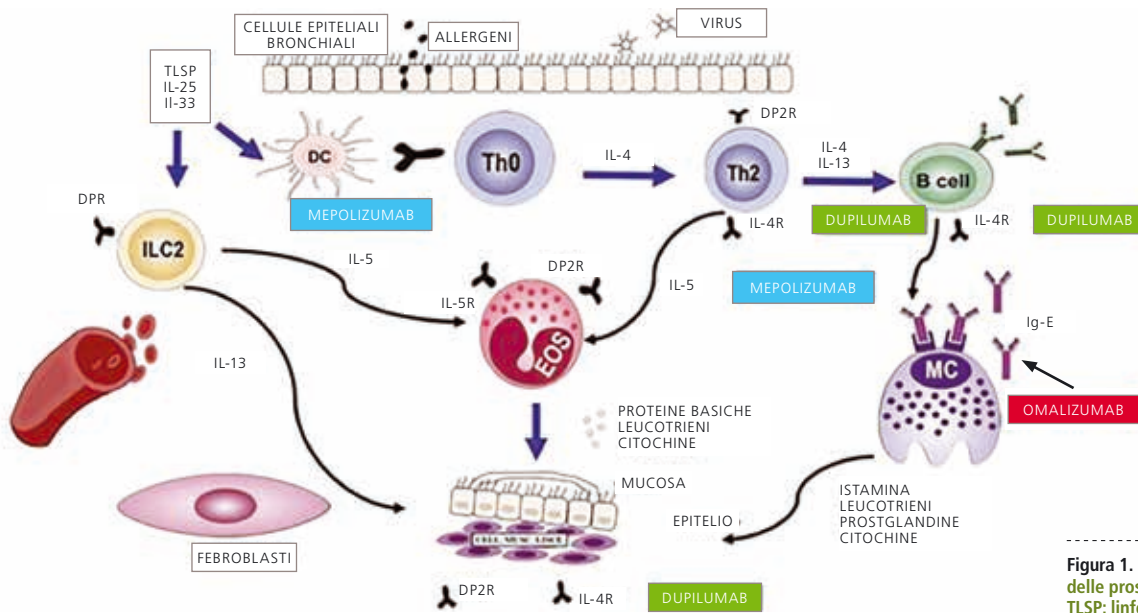


Figura 1. DP2R: recettore delle prostaglandine<sup>2</sup>, TLSP: linfopoietina timica stromale.

## Anti IL-5

**L'**IL-5 È UNA CITOCINA CHE SVOLGE UN RUOLO chiave nel reclutamento dei granulociti eosinofili dal midollo osseo, ne 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 $\alpha$ ), a livello della superficie cellulare dei granulociti eosinofili. Per questo motivo, IL-5R $\alpha$  rappresenta un bersaglio terapeutico importantissimo nell'asma eosinofilo. Ad oggi, gli unici tre farmaci biologici approvati che hanno come target l'IL-5 sono mepolizumab, reslizumab e benralizumab. I primi due, mepolizumab e reslizumab, sono anticorpi monoclonali anti IL-5 completamente umanizzati che si legano selettivamente all'interleuchina 5 circolante, impedendone l'interazione con la catena  $\alpha$  del suo recettore (IL-5R $\alpha$ ); benralizumab, invece, è un anticorpo ricombinante diretto proprio contro la subunità recettoriale IL-5R $\alpha$ .<sup>7</sup> Nelle attuali linee guida, i nuovi farmaci anti IL-5 sono indicati come possibile trattamento aggiuntivo in tutti quei pazienti con asma grave non controllato caratterizzato da infiammazione eosinofila. Mepolizumab è stato approvato dalla FDA nel Novembre 2015 come terapia di mantenimento in pazienti affetti da asma eosinofilo grave (> 150 cells/ $\mu$ L)

di età pari o superiore a 12 anni, di settembre 2019 è l'estensione a pazienti con età compresa superiore ai 6 anni. 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  $\geq$ 40 kg) ogni 4 settimane per 12 settimane. Seppur in un campione ridotto, questo studio ha dimostrato un profilo di farmacocinetica, farmacodinamica e sicurezza di mepolizumab nei bambini sovrapponibile a quello dei pazienti adulti.<sup>8</sup> Per quanto riguarda la possibile insorgenza di eventi avversi, invece, i tre farmaci biologici anti-IL-5 si sono dimostrati, complessivamente, ben tollerati. 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 HVZ.



## Anti IL-4 e IL-13

**L** BIOLOGICO ANTI IL-4 E IL-13, DUPILUMAB, HA raggiunto evidenze cliniche soddisfacenti in termini di efficacia e sicurezza. Dupilumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato diretto contro la subunità alfa del recettore per IL-4 (anti-IL-4R $\alpha$ ), capace di bloccare, con il suo meccanismo d'azione, sia la trasduzione del segnale mediato da IL-4 sia quello mediato da IL-13. Queste due interleuchine sono fattori chiave dell'infiammazione di tipo 2, inclusa l'infiamma- →

→ zione 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, 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 IL-13: in questo modo dupilumab blocca la cascata infiammatoria mediata da queste due interleuchine e quindi lo sviluppo e la progressione delle patologie Th2 mediate. È possibile affermare che Dupilumab presenta un effetto "sistemico", dal momento che la cascata infiammatoria rappresenta il denominatore comune di differenti patologie immuno-allegiche quali la dermatite atopica (AD), l'asma, la rinite allergica, la rinosinusite cronica con o senza poliposi nasale, l'esofagite eosinofila e le allergie alimentari. Attualmente in Europa dupilumab è stato approvato per il trattamento di pazienti adulti e adolescenti con età superiore ai 12 anni con dermatite atopica moderato-grave che necessitano terapia sistemica e pazienti adulti e adolescenti con età superiore ai 12 anni affetti da asma grave con infiammazione di tipo 2 caratterizzata da eosinofili del sangue e/o ossido nitrico esalato frazionario elevato, come terapia di mantenimento aggiuntiva agli schemi tradizionali. A ottobre u.s. l'Agenzia Europea del farmaco ha inoltre approvato l'utilizzo del dupilumab in pazienti adulti con rinosinusite cronica grave con poliposi nasale (CRSwNP).<sup>9,10</sup> 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 ci sono: reazioni infiammatorie nel sito di iniezione, congiuntivite, blefarite, prurito agli occhi e Herpes orale. Attualmente sono in corso due trials internazionali multicentrici che hanno come obiettivo la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di dupilumab in bambini con asma grave.



## Problematiche attuali e prospettive future

**L'**EFFETTIVA MANCANZA DI TRIAL CLINICI ESTESI, che vadano a delineare il profilo di efficacia e sicurezza per l'utilizzo dei 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 rendere l'utilizzo sostenibile nel contesto dei vari sistemi sanitari nazionali ■

## Bibliografia

1. 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;31:119-31.
2. Licari A, Marseglia A, Caimmi S, et al. Omalizumab in children. *Paediatr Drugs* 2014;16:491-502.
3. 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;6:1152-61.
4. 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;139:1431-44.
5. 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.
6. 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;196:985-92.
7. Licari A, Manti S, Marseglia A, et al. Biologics in children with allergic diseases. *Curr Pediatr Rev* 2019; [published online ahead of print].
8. Gupta A, Pouliquen I, Austin D, et al. Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:1957-67.
9. 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;54:348-57.
10. 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;315:469-79.