

## “Perfiles para la prescripción de biológicos en asma en población infantil”.

Javier Ruiz Hornillos.

*Hospital Universitario Infanta Elena. Madrid.*

### Introducción

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia, en España<sup>1</sup> y en la mayoría de los países industrializados<sup>2-4</sup>. En España podemos decir que el asma afecta en torno a un 10% de la población pediátrica<sup>1,5</sup>. De estos, hay muchos niños que no tienen su asma controlada, de forma que la prevalencia de asma grave puede llegar hasta 5 % en niños escolares y el 7% en adolescentes<sup>2</sup>.

El asma en la infancia es una enfermedad dinámica que presenta diferentes particularidades, que afecta de distinta manera según la edad del niño. Aunque los límites son arbitrarios puede haber diferencias en la etapa infantil, edad preescolar, escolar y adolescentes<sup>6</sup>. La inmadurez del sistema respiratorio e inmune, las diferencias en la fisiología de la respiración del niño con respecto a la del adulto, la inmadurez de los quimiorreceptores centrales o la diferente sensibilidad a estímulos hacen conveniente que el abordaje diagnóstico y terapéutico de los niños con asma sea específico de esta etapa de la vida<sup>7</sup>.

### Fenotipos de asma infantil

Se han intentado establecer distintos fenotipos y endotipos del asma infantil, en función de la edad de comienzo, características clínicas, fenotipos funcionales y marcadores de inflamación. En este sentido podemos decir que El fenotipo eosinofílico es en general el más frecuente en los niños y se asocia con la presencia de asma alérgica<sup>8,9</sup>. En este estudio reciente<sup>10</sup>, en el que estudian el esputo a más de 1.200 niños con asma, el grupo de asma grave se asoció a eosinófilos en sangre elevados, nivel de IgE total elevada y mayor sensibilización a alérgenos relevantes. Esto confirma estudios previos<sup>9,11,12</sup> con los que podríamos decir que en el asma infantil el fenotipo Eosinofílico es el más frecuente y se asocia con la presencia de asma alérgica. A niveles elevados de eosinófilos se asocia asma más grave y más reactividad bronquial. La presencia de eosinofilia en las exacerbaciones es más frecuente en niños, mientras que la neutrofilia en esputo es excepcional.

En este otro estudio reciente<sup>13</sup>, además del aumento de la inflamación eosinofílica y mayor sensibilización alérgica, se añaden otras características clínicas al fenotipo de asma grave infantil, como son la reducción de la respuesta a corticoides, la sinergia con las infecciones respiratorias virales y la importancia de las comorbilidades alérgicas como la alergia alimentaria y la dermatitis atópica. Desde el punto de vista funcional se ha asociado el asma grave infantil con niveles de FEV1 más bajos y test broncodilatador más intenso<sup>14</sup>.

## Asma grave infantil

Si bien no existe una sola definición de asma grave infantil, podríamos asumir el consenso conjunto ATS/ERS<sup>15</sup> que intenta abordar de igual forma a pacientes de edad igual o superior a los 6 años. Lo definen como el asma que necesita tratamiento con dosis elevadas de corticoides inhalados junto con otro fármaco de fondo, durante el año previo, o que precisa corticoides sistémicos durante más del 50% de ese año, para evitar que se pierda el control, o que permanezca no controlada a pesar de ese tratamiento. El asma no controlada se define por la presencia de al menos uno de los siguientes elementos:

1. Pobre control sintomático, con ACT persistentemente mayor de 20 o ACQ > 1,5.
2. Exacerbaciones graves recurrentes, con dos o más ciclos cortos de corticoides sistémicos, de al menos 3 días de duración.
3. Una exacerbación grave que requiera ingreso hospitalario, o estancia en UCI o ventilación mecánica en el año previo.
4. Obstrucción al flujo aéreo con valores de FEV1 basales, inferiores al 80% del predicho (en el contexto de un cociente FEV1/FVC inferior al límite de normalidad).

En este sentido en España, se ha intentado avanzar en un consenso reciente<sup>16</sup> en el que están de acuerdo en que un niño padece asma grave si presenta:

- Exacerbaciones puntuales pero graves.
- Dos o más hospitalizaciones al año por asma, o un ingreso en UCI.
- Requiera dos o más ciclos de corticoides orales en el último año.
- Corticoides inhalados (CI) a dosis medias con otra medicación controladora (como LABA o ARLT).
- CI a dosis altas, con o sin otra medicación controladora.
- No responde a un tratamiento convencional optimizado, que realiza adecuadamente.
- Sintomatología frecuente a pesar de realizar adecuadamente el tratamiento controlador.
- Control con tratamiento que produce demasiados efectos adversos.
- Asma pone en riesgo su vida o deteriora de forma importante su calidad de vida.
- Dos envases de SABA al año.

## Abordaje terapéutico del asma grave infantil. Asma difícil de tratar.

En este punto es muy importante recordar que no todo asma grave que no esté controlada es una asma refractaria al tratamiento, sino que, frecuentemente, nos vamos a encontrar asma difícil de tratar, por falta de adhesión al tratamiento, técnica de inhalación deficiente, etc.<sup>17</sup>. Tenemos que recordar una de las causas de baja adherencia es el miedo que muchos padres y madres tienen al tratamiento con corticoides, de forma que la adherencia en asma infantil a los corticoides inhalados se sitúa en torno al 20-33.9%<sup>18</sup>. Esta falta de adherencia aumenta el riesgo de exacerbaciones graves, hospitalizaciones, visitas a urgencias y corticoides orales. Además, el riesgo de exacerbación en niños que sí tuvieron adherencia fue 21-68% menor<sup>18</sup>. En este sentido, debemos recordar que las causas más frecuentes de persistencia de síntomas y exacerbaciones son la falta de adherencia, una deficiente técnica de inhalación y un diagnóstico incorrecto de asma<sup>19</sup>.

## Biológicos en asma grave infantil

En el arsenal terapéutico para el asma grave infantil se ha visto reforzado en los últimos años con varios fármacos biológicos, si bien, la posibilidad de utilizarlos va a depender en un primer momento de las autorizaciones de las agencias estatales para su uso, éstas se han basado en la distintas evidencias científicas en niños que hay disponible, como analizaremos a continuación.

### Autorizaciones de las agencias reguladoras

Los estudios de biológicos en niños, tanto en ensayos clínicos como vida real van a ser muy variables con los distintos fármacos, en algunos casos, esto es fruto de la antigüedad de las distintas autorizaciones para su uso, fundamentalmente por la FDA (Food and Drug Administration) que regula la administración de medicamentos en EEUU; la EMA (Agencia Europea del Medicamento) que hace lo propio en Europa y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) que autoriza la distribución de medicamentos en España. Por esto en esta sección vamos a analizar cómo han sido las autorizaciones de los biológicos en los distintos grupos de edad. De 6 a 11 años, de 12 a 18 años y mayores de 18 años.

Omalizumab:

- Aprobado por la FDA en Junio 2003 en mayores de 12 años.
- Oct 2005 Agencia Europea de Medicamentos Adultos y Adolescentes >12 años.
- Febrero 2009 autorizado en España Adultos y Adolescentes >12 años.
- Julio de 2009 Autorización en niños de 6 a <12 años de edad.
- Febrero 2014 extensión de indicación para la dosis de 150mg: Urticaria Crónica Espontánea en pacientes adultos y adolescentes (a partir de 12 años).
- Julio 2016 Asma niños > 6 años por la FDA.

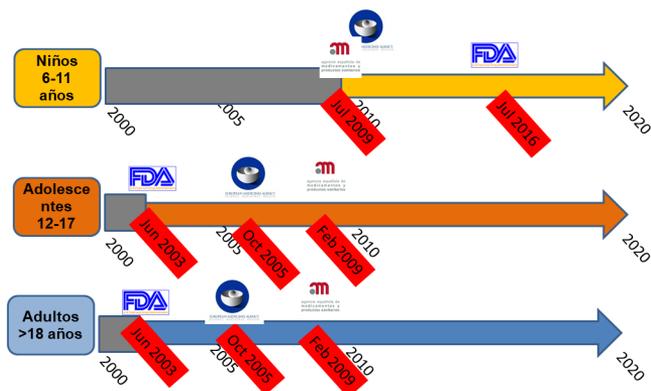


Figura 1: Cronograma de autorizaciones Omalizumab

Mepolizumab:

- Autorizado en Diciembre 2015 en EEUU ( $\geq 12$  años).
- Autorizado en 2016 en UE ( $\geq 18$  años).
- Autorizado en UE en niños y adolescentes 6 – 17 años desde Septiembre de 2018.
- Julio de 2018, la EMA CHMP emitió una opinión positiva.
- En fase de revisión de precio y financiación.

### Cronograma autorizaciones Mepolizumab

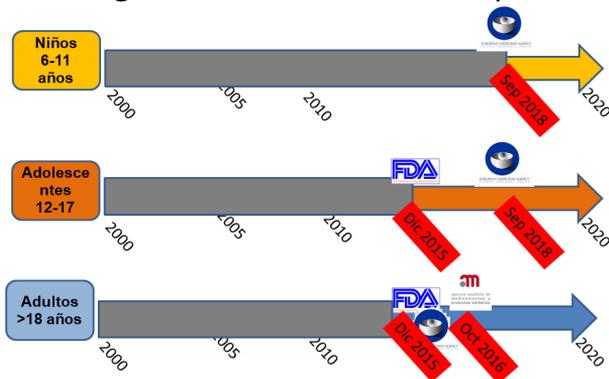


Figura 2: Cronograma de autorizaciones Mepolizumab

Dupilumab:

- Aprobado por la FDA de los Estados Unidos en marzo de 2017, solo para Dermatitis Atópica en mayores de 12 años.
- En fase de revisión en la EMA.
- 15 Enero 2019 Informe de posicionamiento terapéutico de la AEMPS. En Dermatitis atópica >18 años.
- Todavía en revisión para la indicación de asma.

### Cronograma autorizaciones Dupilumab

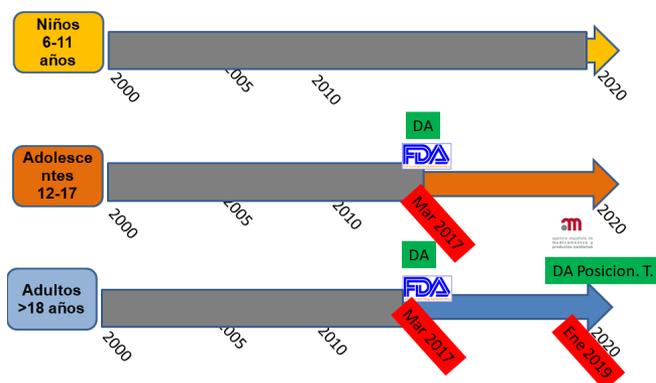


Figura 3 Cronograma de autorizaciones de Dupilumab

Benralizumab:

- Noviembre de 2017 FDA autoriza en mayores de 12 años.
- Enero 2018 EMA autoriza en >18 años.
- Enero de 2019 AEMPS Informe de Posicionamiento Terapéutico en mayores de 18 años.

### Cronograma autorizaciones Benralizumab

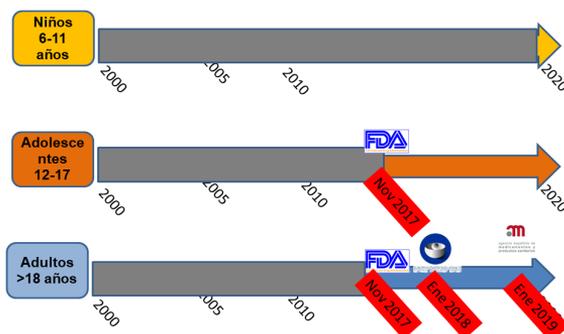


Figura 4 Cronograma de autorizaciones de Benralizumab

Reslizumab:

- Marzo 2016 Fue aprobado por FDA en > 18 años.
- Agosto 2016 aprobado por EMA en > 18 años.
- Enero 2018 Informe de Posicionamiento Terapéutico AEMPS en mayores de 18 años.

### Cronograma autorizaciones Reslizumab



Figura 5 Cronograma de autorizaciones del Reslizumab.

Como podemos ver aunque son varios los biológicos autorizados para su utilización en adultos, en estos momentos no disponemos de autorización en niños para muchos de ellos y no en todas las edades.

Por otra parte, aunque en EEUU dieron su autorización desde el inicio a partir de los 12 años para algunos de ellos (Benralizumab, Mepolizumab y Dupilumab en DA) en Europa se ha preferido autorizar inicialmente a partir de los 18 años, estudiando la evidencia científica en niños y adolescentes antes de dar su autorización en esta edad como veremos a continuación.

## Evidencia científica. Eficacia Clínica

La cantidad de estudios publicados acerca de la eficacia clínica de los biológicos en niños es bastante diferente de unos fármacos a otros, quizá motivados por la antigüedad de cada uno de ellos. Por lo que los vamos a ir analizando por separado. Además, analizaremos los estudios en función de la edad de los niños en los que se han realizado cada uno de ellos.

### Omalizumab

Es el biológico que más estudios presenta tanto de eficacia en ensayos clínicos controlados con placebo<sup>20-23</sup> como en estudios en vida real<sup>24-27</sup>.

## Evidencia Científica Omalizumab en niños

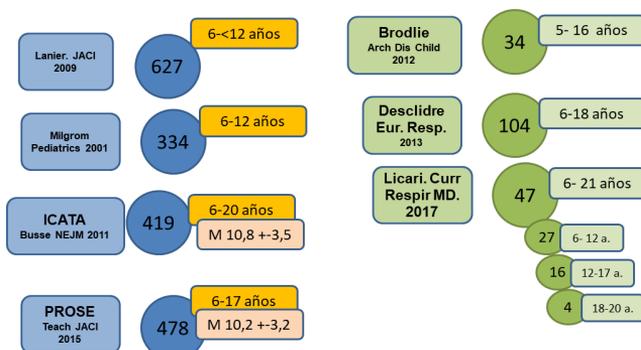


Figura 6 estudios con Omalizumab en población pediátrica.

En este sentido ha demostrado eficacia en la reducción de exacerbaciones, reducción de la medicación concomitante para alcanzar el control, disminución de los síntomas y control del asma, mejoría en la calidad de vida, mejora en las actividades de la vida diaria y en la reducción del absentismo escolar.

Según el estudio realizado por Lanier<sup>20</sup>, Omalizumab redujo la tasa de exacerbaciones: 31% y 43% a las 24 y 52 semanas respectivamente en niños de 6 a 12 años.

En el estudio de Busse<sup>21</sup>, Omalizumab redujo el porcentaje de niños con exacerbaciones con respecto a placebo (30.3% vs 48.8%) y el porcentaje de niños con 1 o más exacerbaciones (6.1% vs 10.2%), en niños y adolescentes de 6 a 20 años. Además, en este estudio omalizumab fue capaz de eliminar los picos estacionales en las exacerbaciones.

En el estudio de Teach<sup>22</sup>, Omalizumab pre-coestacional fue más eficaz previniendo exacerbaciones estacionales en niños asmáticos con una historia de exacerbaciones en niños y adolescentes de 6 a 20 años.

De igual forma, Milgrom<sup>23</sup>, en un estudio realizado en niños de 6 a 12 años Omalizumab redujo las exacerbaciones en un 53% con respecto a placebo (0,42 vs 2,72).

En un estudio en vida real realizado en Francia por Deschildre<sup>24</sup> en niños y adolescentes de 6 a 18 años redujo las exacerbaciones en un 72% con respecto al año previo el primer año y en un 83% el segundo año<sup>25</sup>. Mientras que en otro estudio observacional realizado Italia por Licardi<sup>26</sup>, en niños y adolescentes de 6 a 21 años, alcanzó a reducir hasta el 91% de las exacerbaciones a los 12 meses.

Por otra parte, Omalizumab demostró reducción de la medicación concomitante para alcanzar el control en el estudio de Milgrom<sup>23</sup> con una reducción del 33,7% de los corticoides inhalados. En un estudio observacional en niños de 5 a 16 años realizado por Brodli<sup>27</sup>  $p < 0.0001$ , se redujo la dosis diaria media de prednisona de 20 mg a 5 mg ( $n=34$ ,  $p < 0.0001$ ), suspendiéndola completamente en 7 niños (20.6%).

En el estudio ICATA<sup>21</sup>, el Omalizumab se asoció a una reducción del 24,5% en el número de días con síntomas de asma (1,48 días vs 1,96 días).

En cuanto a calidad de vida, Lemanske et al<sup>28</sup>, en una continuación del estudio de Milgrom<sup>23</sup>, presentan una mejora estadísticamente significativa en AQoL: actividades, síntomas y puntuación total tras 28 semanas en tratamiento con Omalizumab. Esto se confirma en estudio observacional de Brodli<sup>27</sup>  $p < 0.0001$ , en el que el 92% de los niños mejora en puntaje mini-AQLQ.

En cuanto a la función pulmonar los ensayos clínicos no obtuvieron una mejora significativa. El estudio observacional de Licardi<sup>26</sup>, sin embargo, niños y adolescentes sí presentaron una mejora de un 12% el FEV1 (79% al 91%) tras tratamiento con Omalizumab.

## **Mepolizumab**

Los principales datos de eficacia del Mepolizumab en niños son fruto de extrapolación de los resultados obtenidos en adultos. Ya que de los cuatro ensayos pivotaes que han demostrado la eficacia del Mepolizumab en el asma eosinofílica<sup>29-32</sup>, participaron 1.878 pacientes, de los cuales solo 37 pacientes (1,97%) tenían una edad comprendida entre 12 y 17 años. De los cuales 15 fueron tratados con Mepolizumab 100 mg subcutáneo, 10 con Mepolizumab intravenoso y 12 con placebo. Por eso los resultados de eficacia en este grupo de población son actualmente limitados.

No tenemos análisis estratificado de adolescentes en DREAM<sup>29</sup> (participaron 9 adolescentes).

En el estudio MENSA<sup>30</sup>, en el que participaron 25 adolescentes, sí ofrecen resultado estratificado, de forma que 16 pacientes recibieron Mepolizumab, de los cuales 9 lo recibieron a dosis de 100 mg vía subcutánea (dosis finalmente autorizada) y 7 recibieron Mepolizumab, 75 mg por vía intravenosa (dosis finalmente no autorizada); y 9 adolescentes recibieron placebo. De forma que de los 16 pacientes de tratamiento 3 pacientes (19%) presentaron una exacerbación y de los 9 pacientes del grupo placebo 3 (33%) presentaron una exacerbación clínicamente relevante.

En este punto se sugiere una extrapolación parcial de los resultados de los adultos en la población infantil y adolescente. Considerando que puede haber una necesidad no cubierta, se podría realizar una extrapolación parcial, es decir, predecir (extrapolar) variables de una población seleccionada proveniente de datos de otro grupo, de esta forma para validar las predicciones, recogerían datos en la población pediátrica pero en una población más pequeña y en un estudio abierto no controlado con placebo. Por lo que se diseña un estudio abierto<sup>33</sup> en niños de 6 a 11 años diagnosticados de asma grave con historial de exacerbaciones. Con una fase farmacocinética/farmacodinámica (Parte A) y una segunda fase de seguridad a largo plazo/fase farmacodinámica a largo plazo (Parte B). Participando 36 niños en la parte A de los cuales 30 completan la parte B.

De esta forma observan que no hay diferencia en inmunogenicidad entre paciente pediátrico y adulto con asma grave (El 6% de los pacientes desarrollaron una respuesta

anti-mepolizumab sin impacto en la farmacocinética ya que no hay evidencia de anticuerpos neutralizantes). Y que la farmacodinámica es similar a adultos y adolescentes. Pero sí creen necesario un ajuste de dosis:

En niños de 12 a 17 años: mantienen la dosis de 100 mg / 4 semanas.

En niños de 6 a 11 años: la dosis recomendada es: 40 mg / 4 semanas.

La eosinofilia se redujo de forma similar a los niveles de adultos (87% reducción), adolescentes (89% reducción) y niños (87% reducción) después de 12 semanas de tratamiento. Y después de 52 semanas de tratamiento con Mepolizumab la eosinofilia se redujo 81-90% en adultos y adolescentes y un 87% en niños.

Además, la incidencia de exacerbaciones después de 12 semanas con tratamiento con Mepolizumab era consistente entre niños (27.8%), y adolescentes/adultos (12.2% a 30%).

Por otra parte hay registrados ensayos clínicos en marcha en ClinicalTrials.gov en niños de 6-17 años con más de 2 exacerbaciones/año y más de 150 eosinófilos, en el que han sido aleatorizados 320 pacientes, por lo que pronto tendremos más datos al respecto.

## **Dupilumab**

Hay dos estudios publicados que demuestran la eficacia de Dupilumab en pacientes con asma. De forma que en el estudio QUEST<sup>34</sup>, en el que participan 1.902 pacientes mayores de 12 años con asma moderada grave no controlada, sabemos que 107 (5,6%) de ellos eran adolescentes con edades comprendidas entre 12 y 18 años, si bien, no tenemos resultados estratificados en este grupo de edad. Por otro lado, en el VENTURE<sup>35</sup> en el que participaron 210 pacientes mayores de 12 años en tratamiento con corticoides orales, no tenemos datos del porcentaje de adolescentes que participaron en el estudio y por lo tanto tampoco del análisis estratificado para el grupo de edad.

Si hay actualmente registrados en ClinicalTrials.gov ensayos clínicos en marcha para el tratamiento con Dupilumab en niños de 6 a 12 años con un tamaño muestral de 471 pacientes, aunque la fecha de finalización prevista es para el 2021.

## **Benralizumab**

De los tres ensayos clínicos que demuestran la eficacia del Benralizumab en asma eosinofílica<sup>36-38</sup>, dos de ellos están realizados en pacientes a partir de los 12 años de edad. De forma que participaron 108 adolescentes de 12 a 17 años de edad con asma, 53 adolescentes en el estudio SIROCCO<sup>36</sup> y 55 en el CALIMA<sup>37</sup>.

De ellos, 46 recibieron placebo, 40 recibieron Benralizumab cada 4 semanas para las 3 primeras dosis y luego cada 8 semanas (posología finalmente aprobada), y 22 recibieron Benralizumab cada 4 semanas.

Según el análisis de farmacocinética poblacional, la farmacocinética de Benralizumab en adolescentes de 12 a 17 años fue la misma que la de los adultos.

Si bien en análisis estratificado de esta población la tasa de exacerbaciones asmáticas en los pacientes adolescentes tratados con Benralizumab administrado en la dosis recomendada fue de 0,70 (n = 40, IC del 95%: 0,42, 1,18) en comparación con 0,41 con el placebo (n = 46, IC del 95%: 0,23, 0,73) [Razón de tasas 1,70, IC del 95%: 0,78, 3,69]. Por lo tanto, no se puede llegar a ninguna conclusión sobre la eficacia en asma para la población pediátrica.

Tras la realización de esta publicación no se han encontrado ensayos actualmente registrados en ClinicalTrials.gov para el tratamiento de asma en población infantil con Benralizumab.

### **Reslizumab**

De los tres ensayos pivotaes que demuestran la eficacia del Reslizumab<sup>39-41</sup> uno es exclusivamente en adultos<sup>39</sup> y los otros dos se realizaron en pacientes mayores de 12 años. De forma que 39 pacientes con edades comprendidas entre 12 y 17 años fueron aleatorizados a Reslizumab o placebo. Aunque no tenemos todos los resultados estratificados en este grupo de edad, parece que no se observó ningún efecto del tratamiento sobre las exacerbaciones asmáticas en este grupo de edad ya que el Cociente de tasas de exacerbaciones asmáticas [reslizumab/placebo] fue de 2,09. Dado el pequeño tamaño de la muestra y las diferencias basales derivadas del análisis de subgrupos, no se puede extraer una conclusión sobre la eficacia antiasmática en la población pediátrica.

Tras la realización de esta publicación no se han encontrado ensayos actualmente registrados en ClinicalTrials.gov para el tratamiento de asma en población infantil con Benralizumab.

### **Indicación de biológicos en asma Infantil**

En este punto podemos decir, como algunos autores como Abrams<sup>42</sup> sostienen, que el asma en la infancia es bastante diferente del asma en adultos y que los resultados de los estudios de adultos no se pueden extrapolar a la población pediátrica.

Sin embargo, la población pediátrica en la que se han realizado los estudios para comprobar la eficacia de los fármacos biológicos es dispar, como se puede ver en la figura 7. Solo con Omalizumab y Mepolizumab hay estudios en población en niños de 6 a 12 años. Aunque hay ensayos en marcha (sombreados en línea discontinua) tanto con Dupilumab como con Mepolizumab cuyos resultados todavía no tenemos.

## Nº de niños incluidos en EC pivotaes

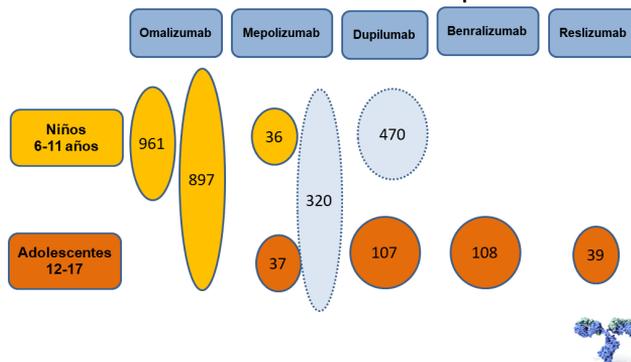


Figura 7 Número de niños incluidos en los distintos estudios pivotaes con los distintos biológicos. (Línea discontinua ensayos en marcha sin resultados).

Actualmente la guía GINA 2018 presenta la indicación de tratamiento con biológico en el escalón 5, de forma que Omalizumab estaría indicado en niños mayores de 6 años con asma moderada grave alérgica no controlada con tratamiento en el escalón 4. Mepolizumab y Benralizumab estaría indicado en niños mayores de 12 años con asma grave eosinofílica no controlada en el escalón 4. Si bien la GEMA no ha sido actualizado en estos aspectos y solo refleja indicación con Omalizumab en niños mayores de 6 años, para asma alérgica con sensibilización a alérgenos perennes, exacerbaciones frecuentes y disminución de la función pulmonar.

Deberíamos identificar, como idealiza Gupta<sup>43</sup>, cuáles son los tratamientos biológicos más apropiados para cada uno de los niños y adolescentes con asma grave y entender cómo medimos su respuesta, aunque quizás estamos lejos de encontrar datos ciertos, ya que la farmacogenómica y metabolómica necesitan más estudios y, actualmente, solo disponemos de biomarcadores sencillos para la práctica clínica como eosinofilia, IgE y FENO<sup>44</sup>.

Si bien, tampoco tenemos muchos datos, nuevamente con Omalizumab hay más bibliografía. Omalizumab tiene una respuesta mayor en niños con Eosinófilos >300<sup>45</sup>. Además, Omalizumab redujo más las exacerbaciones en niños con eosinofilia basal >300<sup>46</sup>. En cambio en otro estudio<sup>47</sup> la reducción de exacerbaciones fue similar en niños con menos de 300 eosinófilos como niños con más de 300 eosinófilos. En otro estudio en niños con asma grave infantil eosinofílica no alérgica<sup>48</sup>, Omalizumab podría ser eficaz, de forma que la IgE total elevada puede predecir la buena respuesta ya que la IgE total media fue superior y estadísticamente significativa en pacientes respondedores -210 Ku/L (DE: 192-269)- que en los niños no respondedores -38.5 Ku/L (DE: 36-51)-.

Por otra parte, algunos autores<sup>49</sup> sugieren que Dupilumab podría ser útil en niños con asma grave eosinofílica con comorbilidades alérgicas (dermatitis atópica y rinitis alérgica) ya que ha demostrado mejoría de la rinitis en pacientes con asma no controlada y rinitis alérgica perenne<sup>50</sup>.

Podríamos concluir que necesitamos más estudios en población infantil para establecer unos perfiles de prescripción de biológicos adecuados a este grupo de edad, así como biomarcadores que nos permitan predecir y evaluar la buena respuesta al tratamiento. Si bien, actualmente, tenemos nuevas herramientas terapéuticas eficaces en el tratamiento del asma grave infantil.

## **Conflicto de Intereses**

Declaro tener conflicto de intereses relativos a esta publicación en los últimos 3 años.

Relativas a esta presentación existen las siguientes relaciones:

- Participación como ponente: Novartis, GSK y AstraZeneca.
- Financiación de programas educativos o actividades de formación: Novartis, GSK, AstraZeneca y Sanofi.
- Ensayos clínicos financiados por la Industria: Novartis y AstraZeneca.

## Bibliografía

1. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, Battles-Garrido J et al. [Geographic variation in the prevalence of asthma symptoms in Spanish children and adolescents. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3, Spain]. *Arch Bronconeumol* 2005;41:659-666.
2. Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S et al. 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;64:476-483.
3. Bush A, Zar HJ. WHO universal definition of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:115-121.
4. Nordlund B, Melén E, Schultz ES, Grönlund H, Hedlin G, Kull I. Risk factors and markers of asthma control differ between asthma subtypes in children. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:558-564.
5. Plaza-Martín AM, Vennera MC, Galera J, Herráez L, PREX Study Group. Prevalence and clinical profile of difficult-to-control severe asthma in children: results from pneumology and allergy hospital units in Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014;42:510-517.
6. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K-H, Custovic A, Gern J, Lemanske R et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012;67:976-997.
7. S. Sánchez García, R. Cárdenas Contreras, J. Ruiz Hornillos, F.J. Contreras-Porta, J.M. Olaguibel Rivera. Asma en la Infancia. In Dávila González I. Jauregui Presa I. Olaguibel J.M, Zubeldia Ortuño J.M In: *Tratado de Alergología*. 2a ed. Ergon Ediciones. Majadahonda (Madrid) 2015.
8. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirol Carlton Vic* 2006;11:54-61.
9. Van Veen IH, Ten Brinke A, Gauw SA, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Consistency of sputum eosinophilia in difficult-to-treat asthma: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:615-617, 617.e1-2.
10. Guo Y, Zou Y, Zhai J, Li J, Liu J, Ma C et al. Phenotypes of the inflammatory cells in the induced sputum from young children or infants with recurrent wheezing. *Pediatr Res* 2019;85:489-493.
11. Wang F, He XY, Baines KJ, Gunawardhana LP, Simpson JL, Li F et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. *Eur Respir J* 2011;38:567-574.
12. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:101-108.
13. Bonner K, Roberts G. Does allergy explain why some children have severe asthma? *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2018;48:1594-1605.
14. Sharples J, Gupta A, Fleming L, Bossley CJ, Bracken-King M, Hall P et al. Long-term effectiveness of a staged assessment for paediatric problematic severe asthma. *Eur Respir J* 2012;40:264-267.
15. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-373.
16. Plaza AM, Ibáñez MDP, Sánchez-Solís M, Bosque-García M, Cabero MJ, Corzo JL et al. [Consensus-based approach for severe paediatric asthma in routine clinical practice]. *An Pediatr Barc Spain* 2003 2016;84:122.e1-122.e11.
17. Barranco Sanz P. GEMA 4.0: Guía Española para el Manejo del Asma. Madrid: Luzán 5 2015
18. Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, Sturkenboom MCJM, Verhamme KMC. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J* 2015;45:396-407.
19. Haktanir Abul M, Phipatanakul W. Severe asthma in children: Evaluation and management. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol* 2019;68:150-157.

20. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1210–1216.
21. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005–1015.
22. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ, Calatroni A et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1476–1485.
23. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108:E36.
24. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittié J-L, Derelle J et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J* 2013;42:1224–1233.
25. Deschildre A, Marguet C, Langlois C, Pin I, Rittié J-L, Derelle J et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur Respir J* 2015;46:856–859.
26. Licari A, Castagnoli R, Denicolò C, Rossini L, Seminara M, Sacchi L et al. Omalizumab in Children with Severe Allergic Asthma: The Italian Real-Life Experience. *Curr Respir Med Rev* 2017;13:36–42.
27. Brodlié M, McKean MC, Moss S, Spencer DA. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch Dis Child* 2012;97:604–609.
28. Lemanske RF, Nayak A, McAlary M, Everhard F, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics* 2002;110:e55.
29. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2012;380:651–659.
30. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198–1207.
31. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189–1197.
32. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:390–400.
33. Study 200363. GSK Clinical Study Register. Study entry at <https://www.gskclinicalstudyregister.com/study/200363>.
34. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486–2496.
35. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2475–2485.
36. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2016;388:2115–2127.
37. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2016;388:2128–2141.
38. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448–2458.

39. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest* 2016;150:799–810.
40. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest* 2016;150:789–798.
41. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P 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;3:355–366.
42. 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.
43. Gupta A, Bhat G, Pianosi P. What is New in the Management of Childhood Asthma? *Indian J Pediatr* 2018;85:773–781.
44. Slob EM, Maitland-Van der Zee A-H, Koppelman GH, Pijnenburg MW. Precision medicine in childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:141–147.
45. Casale TB, Chipps BE, Rosén K, Trzaskoma B, Haselkorn T, Omachi TA et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy* 2018;73:490–497.
46. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:573–582.
47. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J* 2018;51. doi:10.1183/13993003.02523-2017
48. Bourgoin-Heck M, Amat F, Trouvé C, Bernard A, Magny J-P, Lambert N et al. Omalizumab could be effective in children with severe eosinophilic non-allergic asthma. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:90–93.
49. Just J, Deschildre A, Lejeune S, Amat F. New perspectives of childhood asthma treatment with biologics. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:159–171.
50. Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, Pirozzi G, Staudinger H, Eckert L et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:171-177.e1.