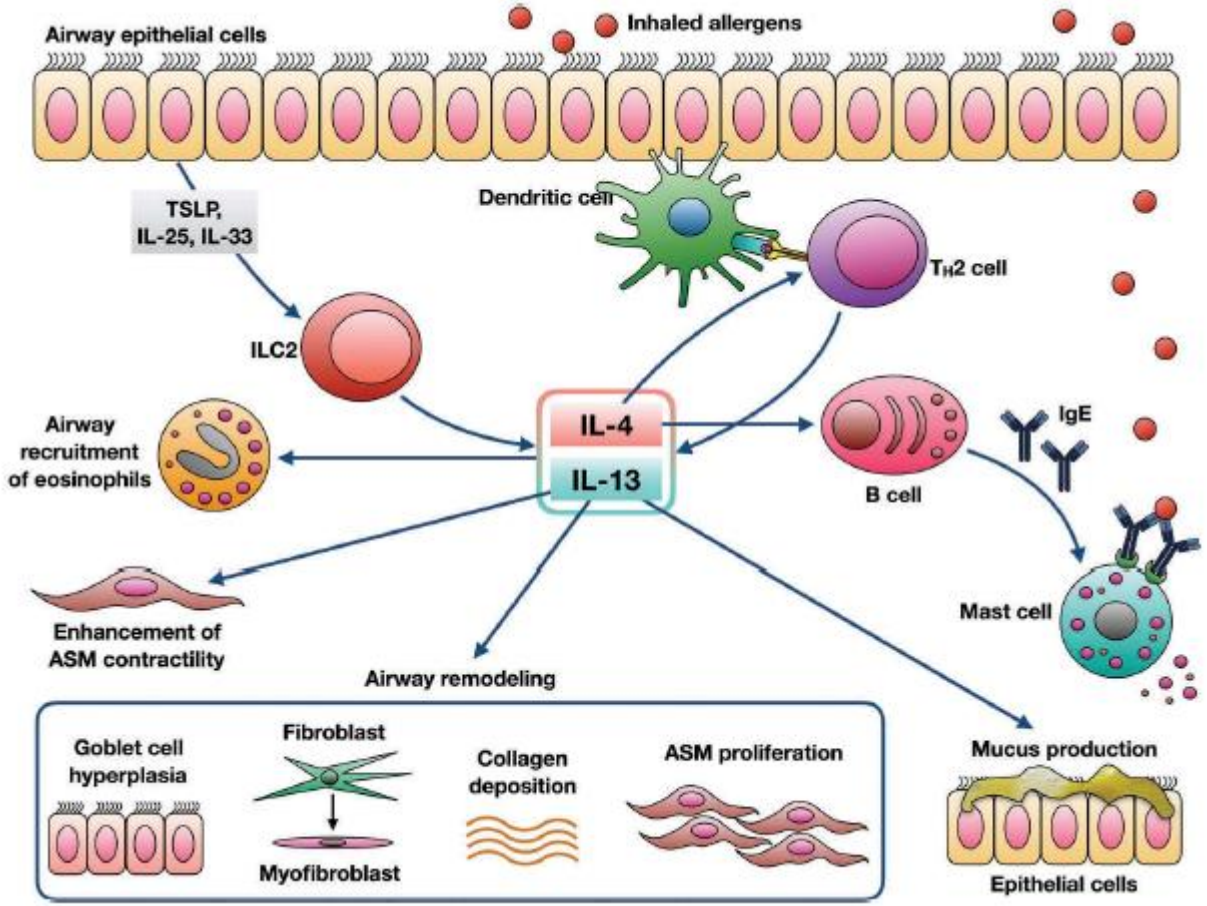
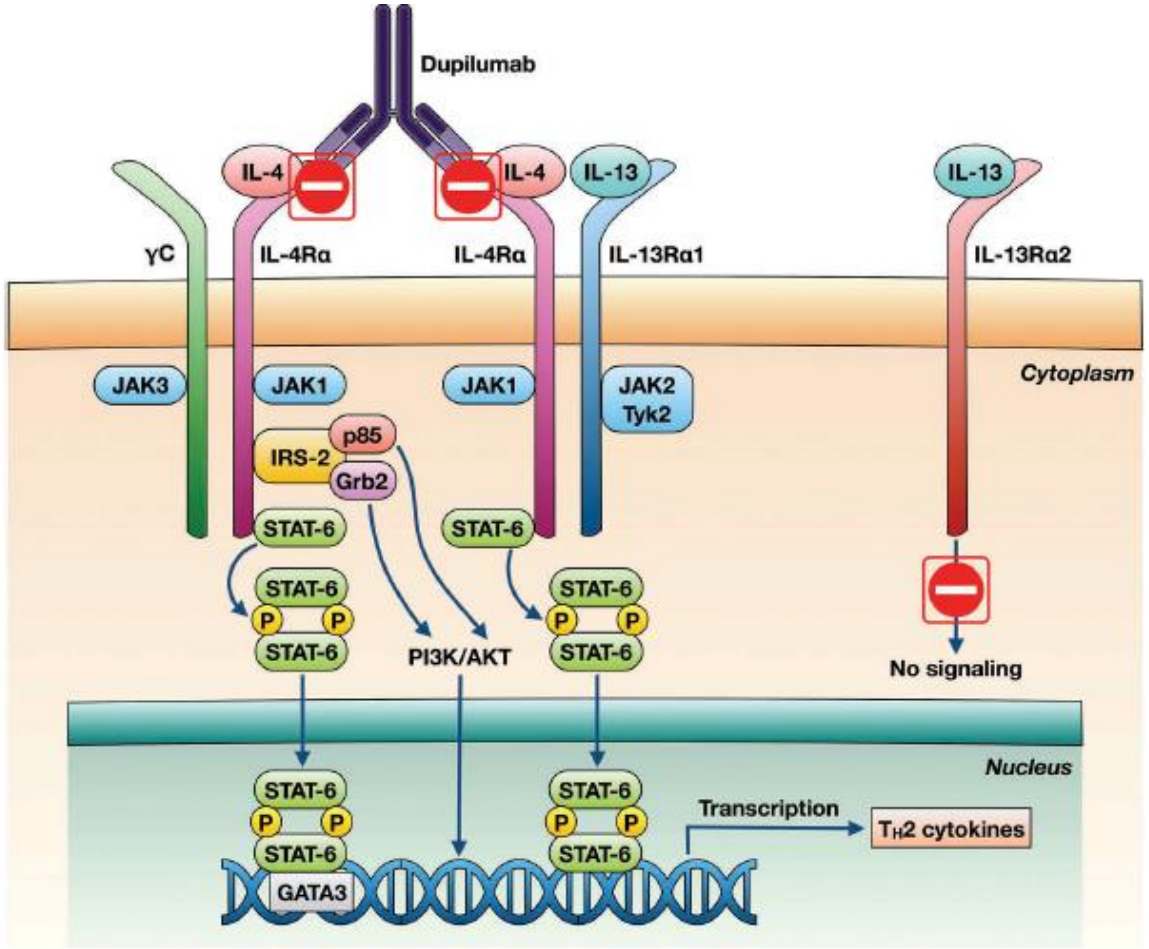
Νέοι στοχευμένοι παράγοντες υπό έρευνα

(Dupilumab – Fevipiprant – Tezepelumab)

Ανδριάνα Ι Παπαϊωάννου
Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος
Επιμελήτρια Β΄,
Β’ Πνευμονολογική Κλινική
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικόν»

IL-4 και IL-13 στο βρογχικό άσθμα



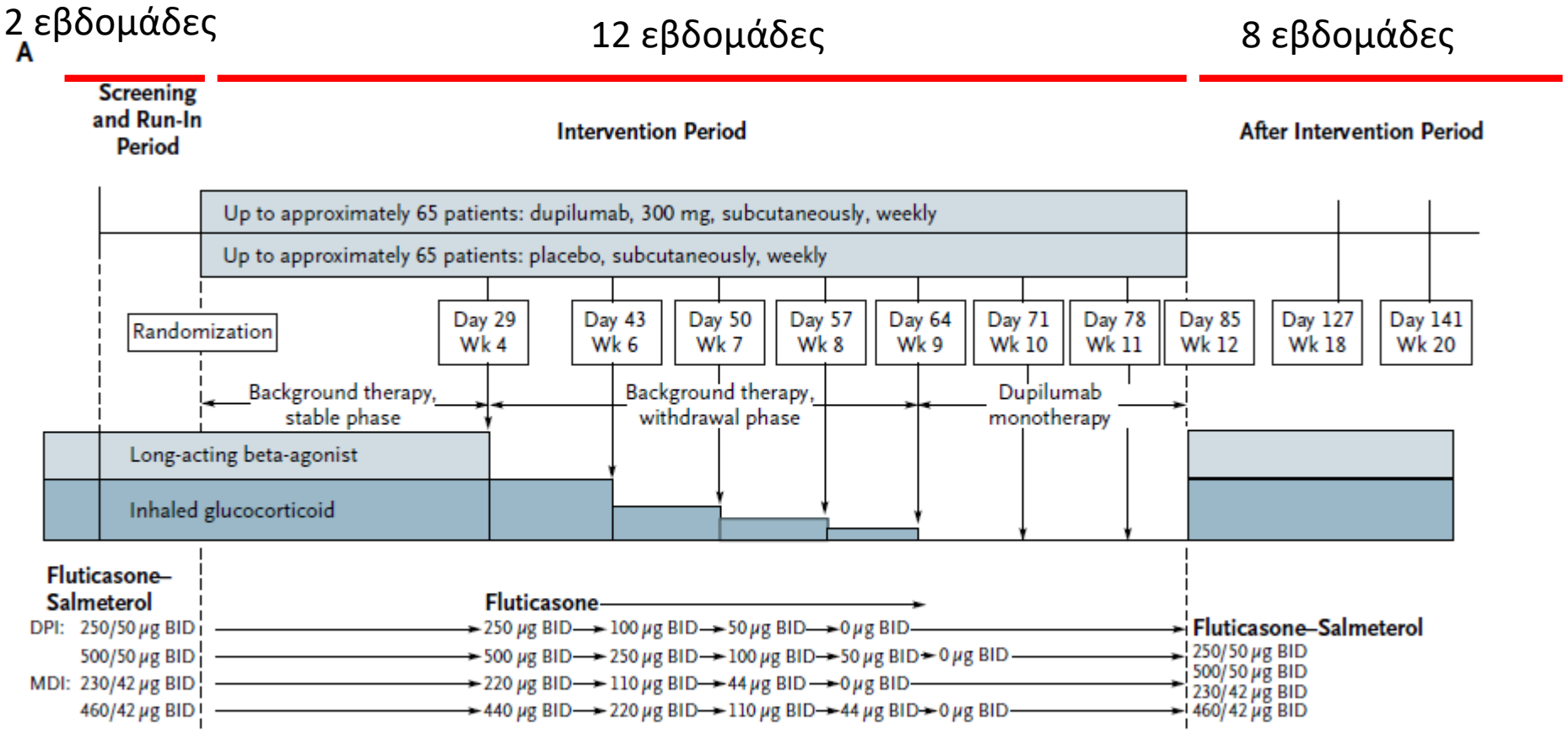


<u>Dupilumab</u>: Ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG4 αντίσωμα έναντι του υποδοχέα α της IL-4

Bagnasco D et al Allergy Immun 2016
Pelaia C et al Exp Opin 2017

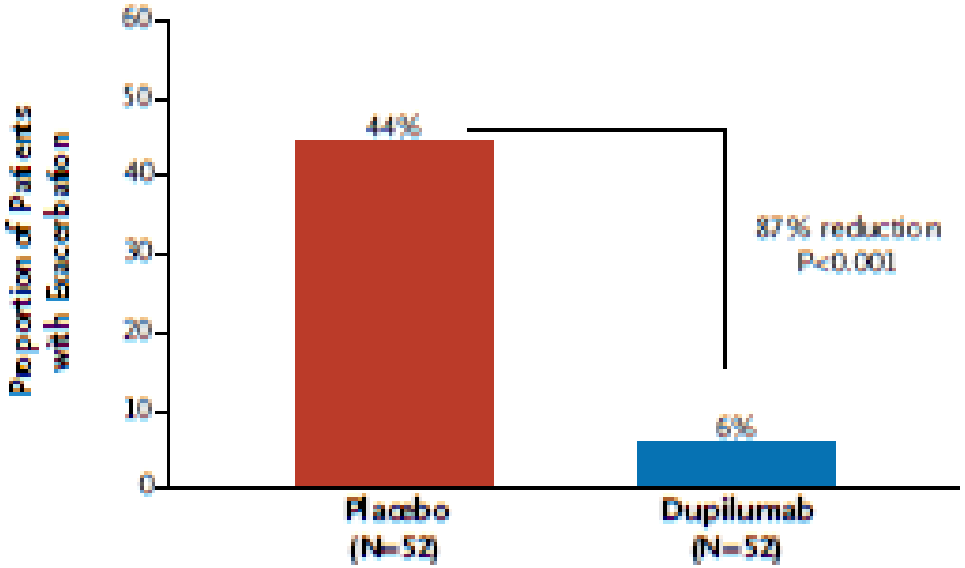
Dupilumab

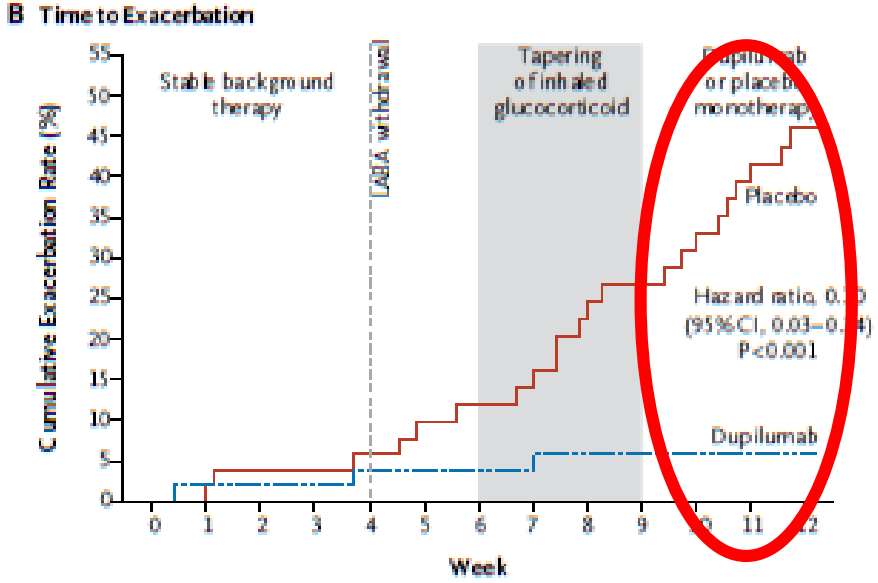
Σε ασθενείς με μέτριο/σοβαρό άσθμα και αυξημένα επίπεδα ηωσινοφίλων (>300/μL)

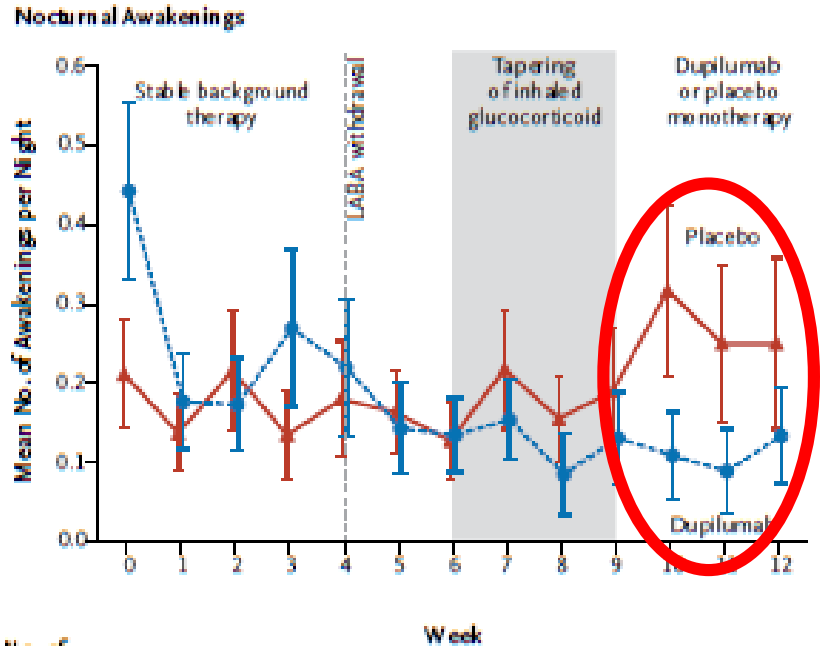


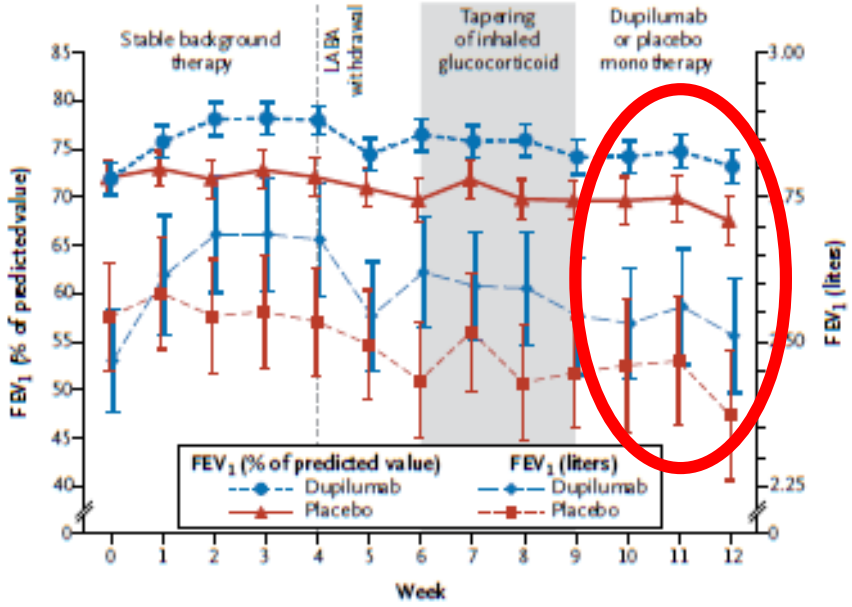
Wenzel S et al NEJM 2013

Dupilumab



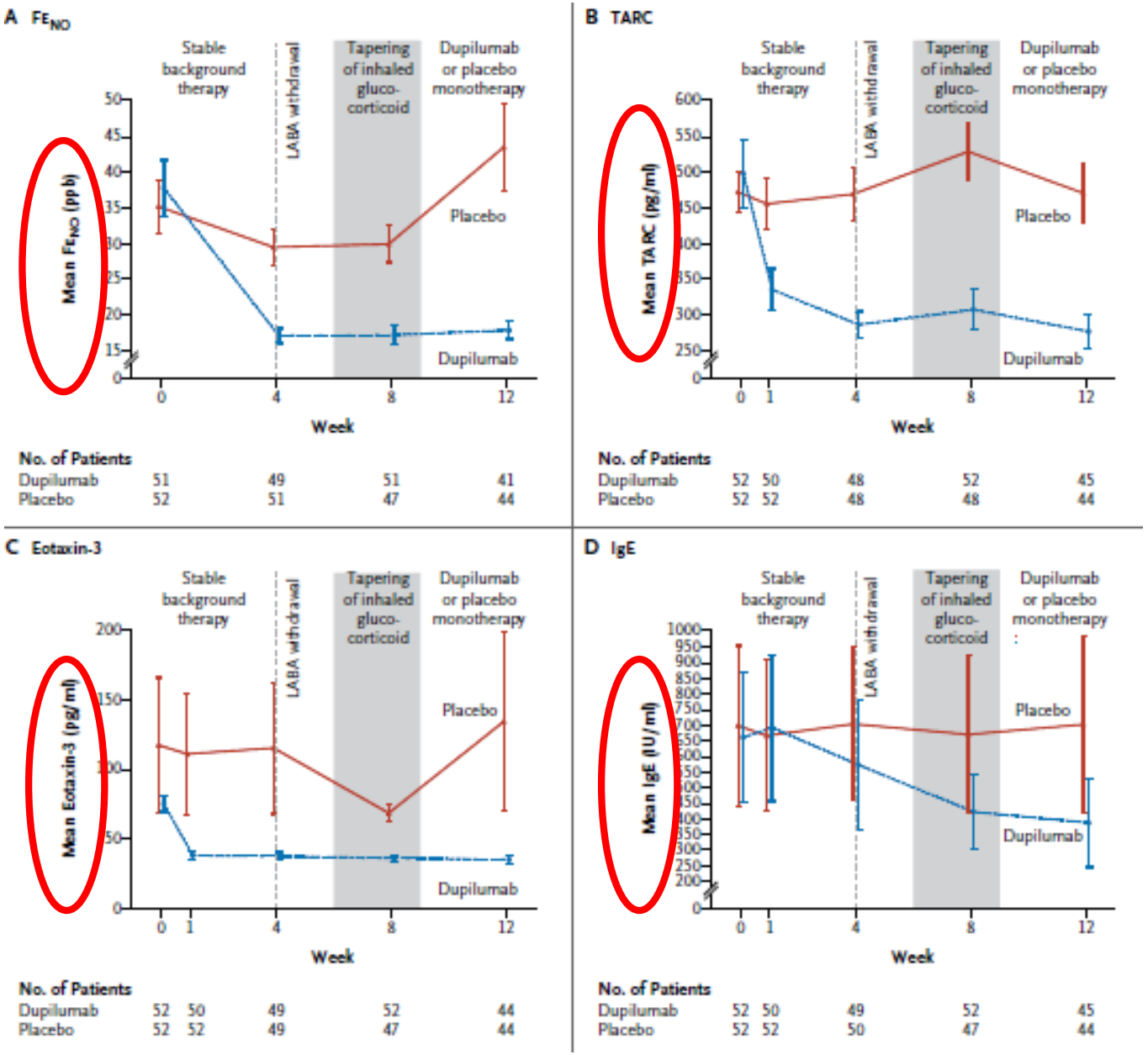






Wenzel S et al NEJM 2013

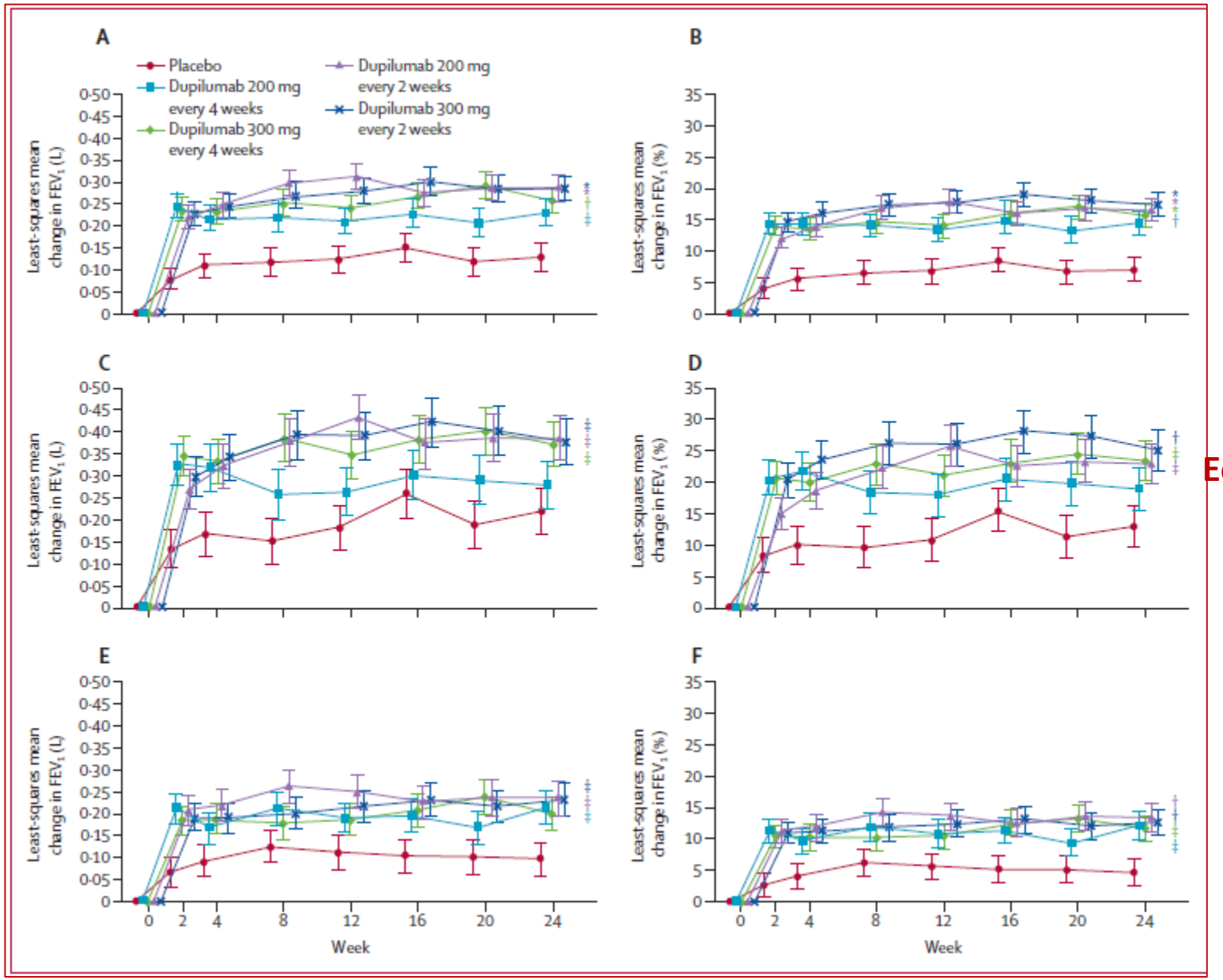
Dupilumab



Wenzel S et al NEJM 2013

Dupilumab

Μέτριο –Σοβαρό άσθμα
Ανεξάρτητα από την τιμή των Eos
Διαφορετικές δόσεις και σχήματα
Primary outcome: Μεταβολή FEV_1



Όλοι

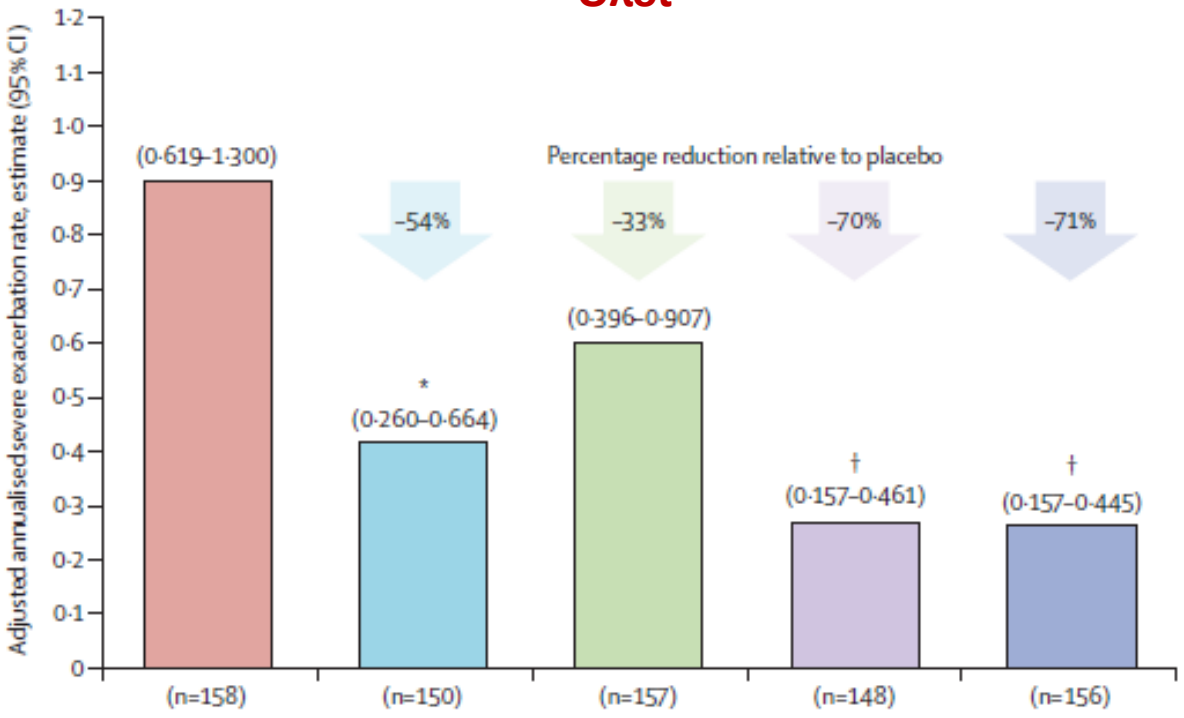
Eos>300/μL

Eos<300/μL

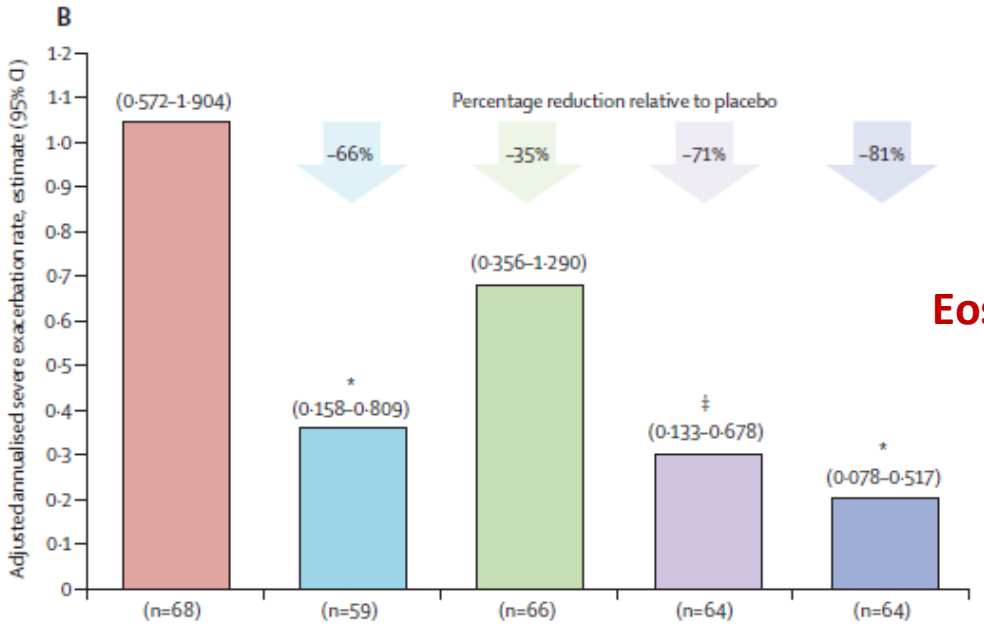
Wenzel S et al Lancet Resp Med 2016

Dupilumab

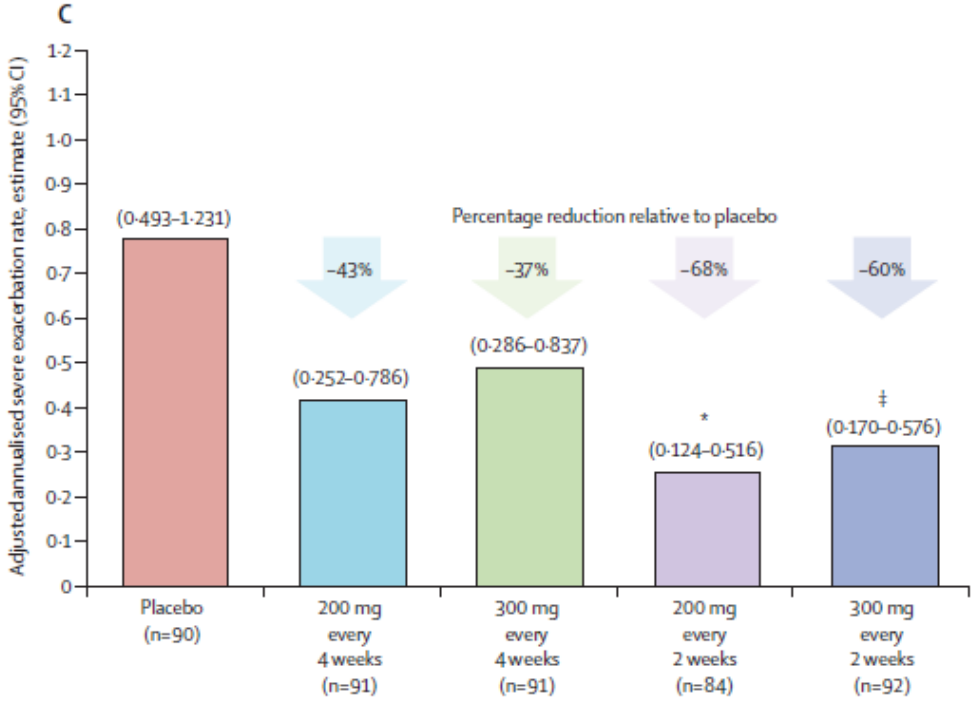
Όλοι



Eos>300/µL



Eos<300/µL



Wenzel S et al Lancet Resp Med 2016

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma

Ασθενείς με σοβαρό άσθμα υπό θεραπεία με OCS
Διάρκεια 6 μήνες
Primary endpoint: το ποσοστό μείωσης των CS
Secondary endpoints:

- ✓ **Ποσοστό ασθενών που πετύχαιναν 50% μείωση στα CS**
- ✓ **Ποσοστό ασθενών που έφταναν σε δόση <5mg/day**
- ✓ **Σοβαρές παροξύνσεις**

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline (Intention-to-Treat Population).*

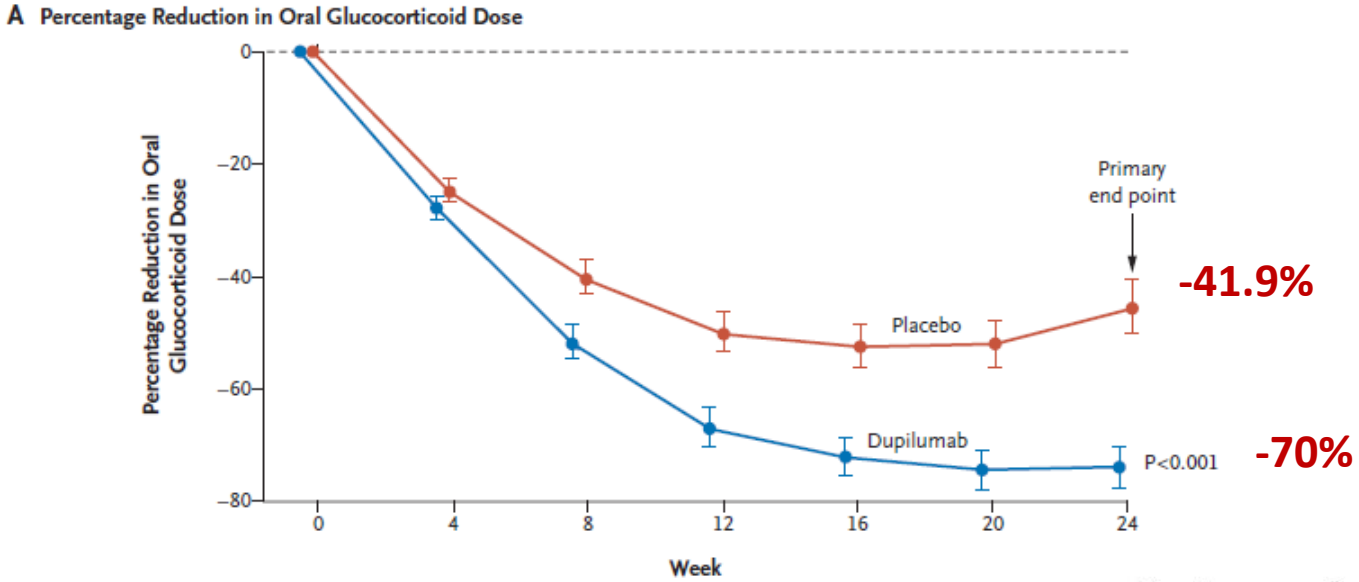
Characteristic	Placebo Group (N = 107)	Dupilumab Group (N = 103)	Total (N = 210)
Age — yr	50.7±12.8	51.9±12.5	51.3±12.6
Male sex — no. (%)	42 (39)	41 (40)	83 (40)
No. of severe asthma exacerbations in previous year	2.17±2.24	2.01±2.08	2.09±2.16
Time since first oral glucocorticoid prescription — yr	1.64±3.54	1.77±3.52	1.70±3.52
Daily oral glucocorticoid dose — mg/day			
Dose before adjustment phase	11.83±6.02	11.79±6.40	11.81±6.20
Adjusted dose	11.75±6.31	10.75±5.90	11.26±6.12
Prebronchodilator FEV_1 — liters	1.63±0.61	1.53±0.53	1.58±0.57
Prebronchodilator FEV_1 — % of predicted value	52.69±15.14	51.64±15.28	52.18±15.18
FEV_1 reversibility — liters†	0.28±0.32	0.29±0.31	0.28±0.31
Any relevant medical history — no. (%)‡	86 (80)	76 (74)	162 (77)
Nasal polyposis	38 (36)	33 (32)	71 (34)
Food allergy	10 (9)	10 (10)	20 (10)
Former smoker — no. (%)	17 (16)	24 (23)	41 (20)
Time since cessation of smoking — yr	16.98±11.01	13.99±10.96	15.23±10.94
ACQ-5 score§	2.58±1.09	2.42±1.24	2.50±1.16
Blood eosinophil count — cells/mm^3	325±298	370±316	347±307
Fe_{NO} — ppb	39.62±34.12	35.55±28.34	37.61±31.38

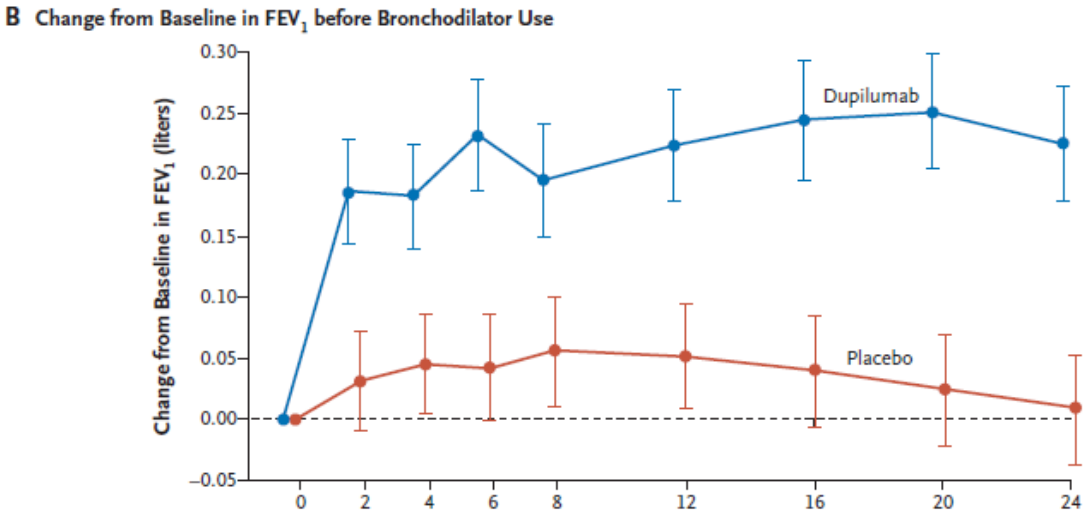
Rabe K et al NEJM 2018

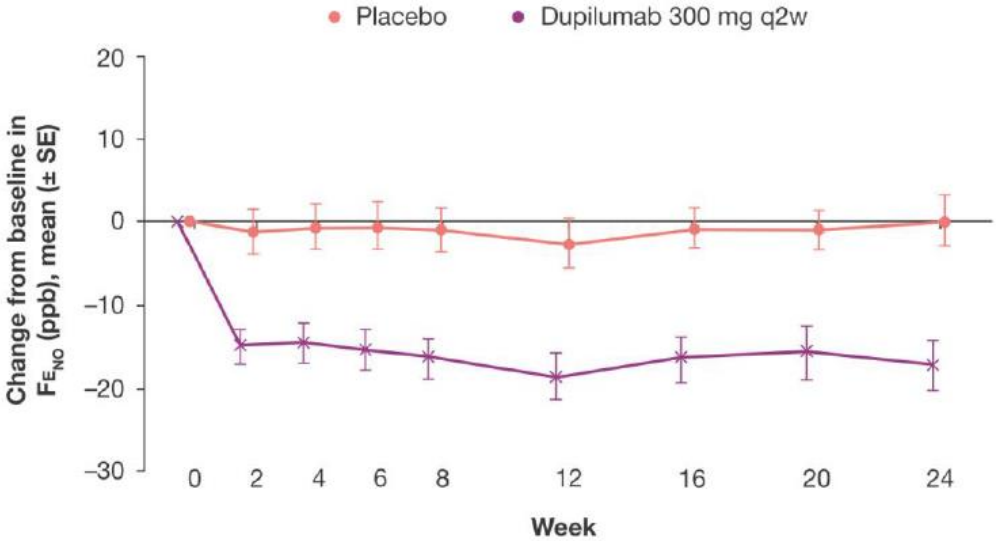
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma





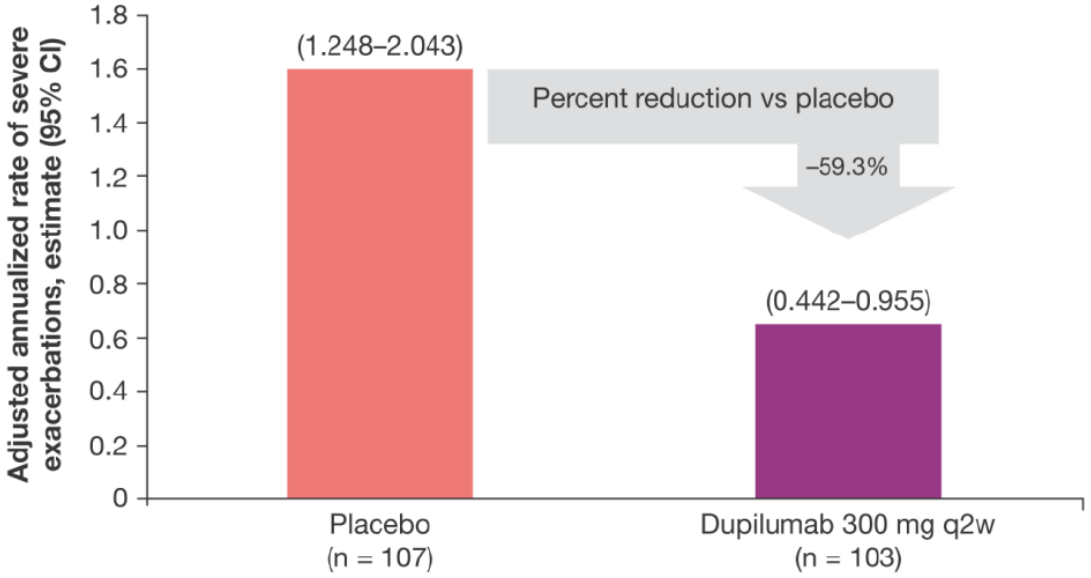


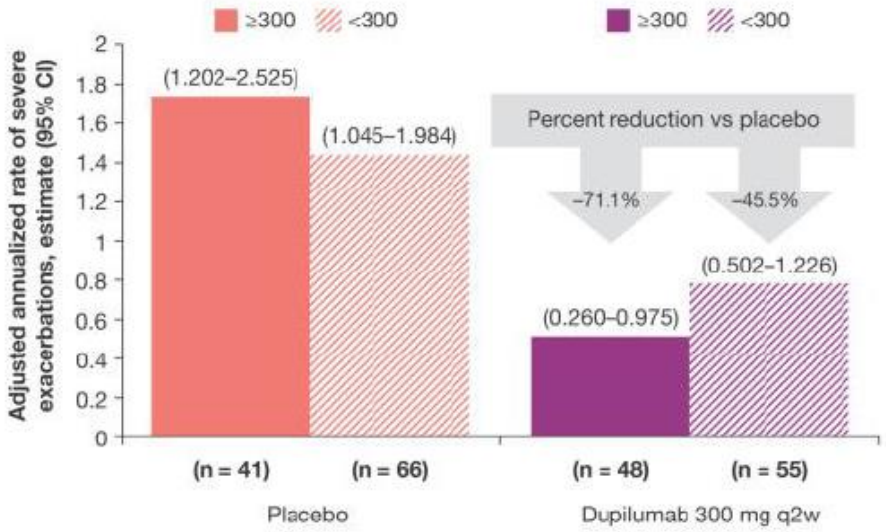
Rabe K et al NEJM 2018

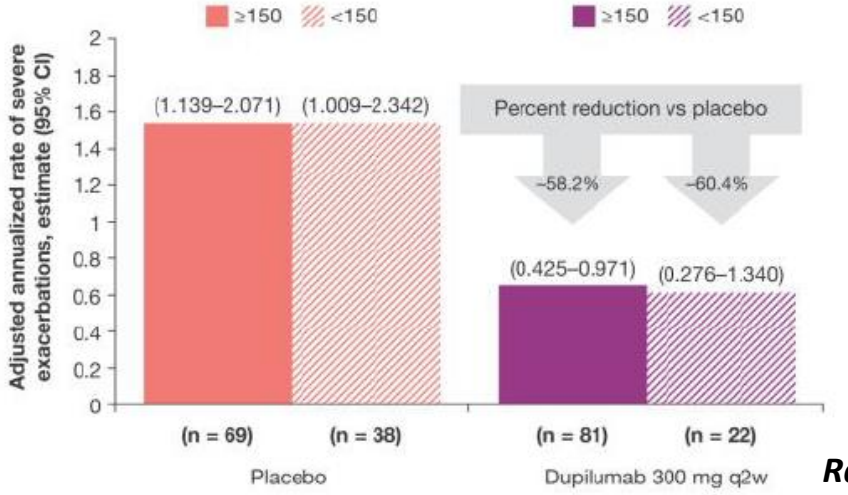
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma







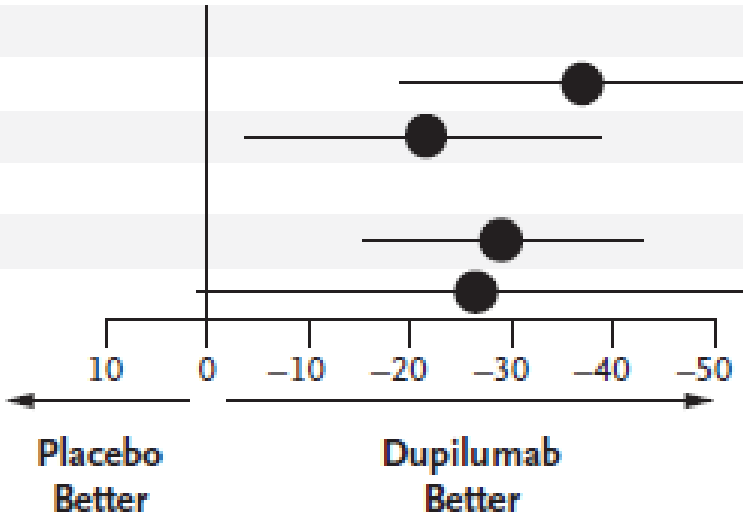
Rabe K et al NEJM 2018

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma

A Percentage Reduction in Oral Glucocorticoid Dose, According to Blood Eosinophil Subgroup

Subgroup	Placebo (N=107)	Dupilumab (N=103)	Least-Squares Mean Difference (95% CI)	Overall P Value for Interaction
	no. of patients		*percentage points*	
≥300 or <300 cells/mm³				0.24
≥300	41	48	−36.8 (−54.7 to −18.9)	
<300	66	55	−21.3 (−38.8 to −3.9)	
≥150 or <150 cells/mm³				0.71
≥150	69	81	−29.4 (−43.1 to −15.7)	
<150	38	22	−26.9 (−54.5 to 0.7)	



Rabe K et al NEJM 2018

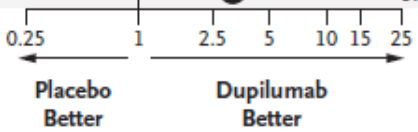
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma

B Secondary Oral Glucocorticoid End Points, According to Blood Eosinophil Subgroup

End Point, According to Subgroup	Placebo (N=107)	Dupilumab (N=103)	Odds Ratio (95% CI)	Overall P Value for Interaction
	no. of patients			
Reduction of ≥50% in glucocorticoid dose				
≥300 or <300 cells/mm³				0.30
≥300	41	48	6.59 (2.13 to 20.42)	
<300	66	55	2.91 (1.28 to 6.63)	
≥150 or <150 cells/mm³				0.49
≥150	69	81	4.49 (2.04 to 9.85)	
<150	38	22	3.33 (0.97 to 11.48)	
Reduction of glucocorticoid dose to <5 mg/day				
≥300 or <300 cells/mm³				0.23
≥300	41	48	8.04 (2.71 to 23.82)	
<300	66	55	3.12 (1.41 to 6.93)	
≥150 or <150 cells/mm³				0.83
≥150	69	81	4.29 (2.04 to 9.04)	
<150	38	22	6.03 (1.70 to 21.44)	
Elimination of glucocorticoid use				
≥300 or <300 cells/mm³				0.41
≥300	40	48	4.07 (1.46 to 11.33)	
<300	66	55	2.15 (0.96 to 4.81)	
≥150 or <150 cells/mm³				0.97
≥150	68	81	2.73 (1.31 to 5.70)	
<150	38	22	3.15 (0.93 to 10.73)	



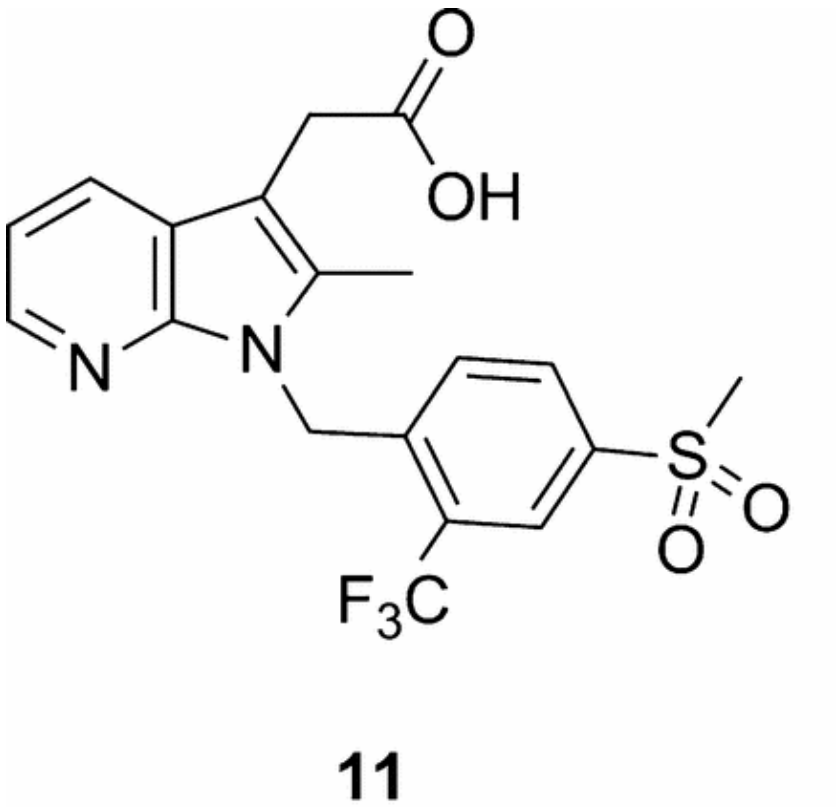
Rabe K et al NEJM 2018

Dupilumab

- Μονοκλωνικό Ab έναντι του Rα τμήματος του υποδοχέα της IL-4
- Χορηγείται υποδορίως (ανά 2 ή 4 εβδομάδες)
- Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ηωσινοφιλικό άσθμα (αλλεργικό και μη αλλεργικό) αλλά και μη ηωσινοφιλικό άσθμα
  - Βελτιώνει τον $FEV_{1,}$
  - Μειώνει τις παροξύνσεις
  - Μειώνει τα επίπεδα του FeNO
  - Επιτρέπει τη μείωση των στεροειδών από του στόματος

Fevipiprant

(2-(2-methyl-1-(4- (methylsulfonyl)-2-(trifluoromethyl)benzyl)-1H-pyrrolo(2,3-b) pyridin-3-yl)acetic acid)

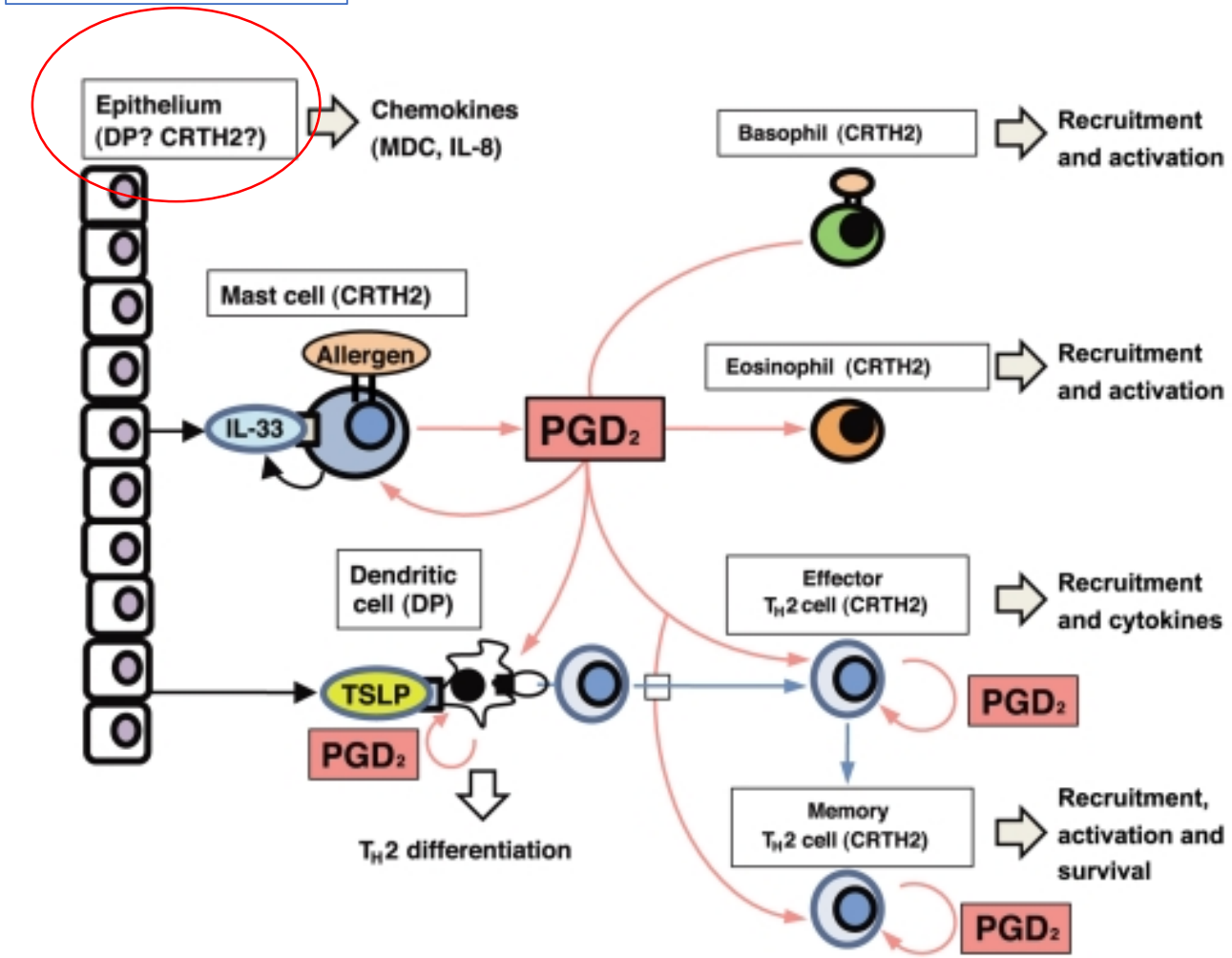


Fevipiprant (NVP-QAW039)

- Ανταγωνιστής των CRTH2 υποδοχέων PD2
- Παρατεταμένη διάρκεια δράσης-Βραδεία αποδέσμευση από τον υποδοχέα
- Δεν έχει δράση έναντι των του υποδοχέα της PD2 CRTH1 που παίζει ομοιοστατικό/αγγειογεννητικό ρόλο

Ο ρόλος της PD2 στην ασθματική φλεγμονή

Διαφοροποίηση



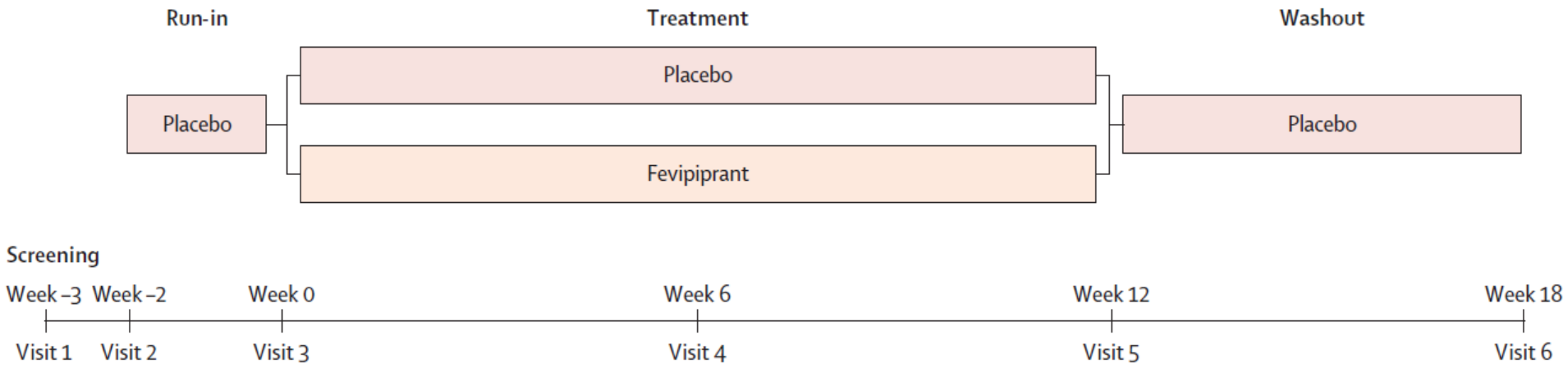
- Χημειοταξία
- Αποκοκκίωση

- Χημειοταξία
- Αποκοκκίωση

- Μετανάστευση
- Καθυστέρηση απόπτωσης
- Παραγωγή IL-4, IL-5 και IL-13

- Μετανάστευση
- Καθυστέρηση απόπτωσης
- Παραγωγή IL-4, IL-5 και IL-13

Αποτελεσματικότητα του fevipiprant στη μείωση Εο στα πτύελα

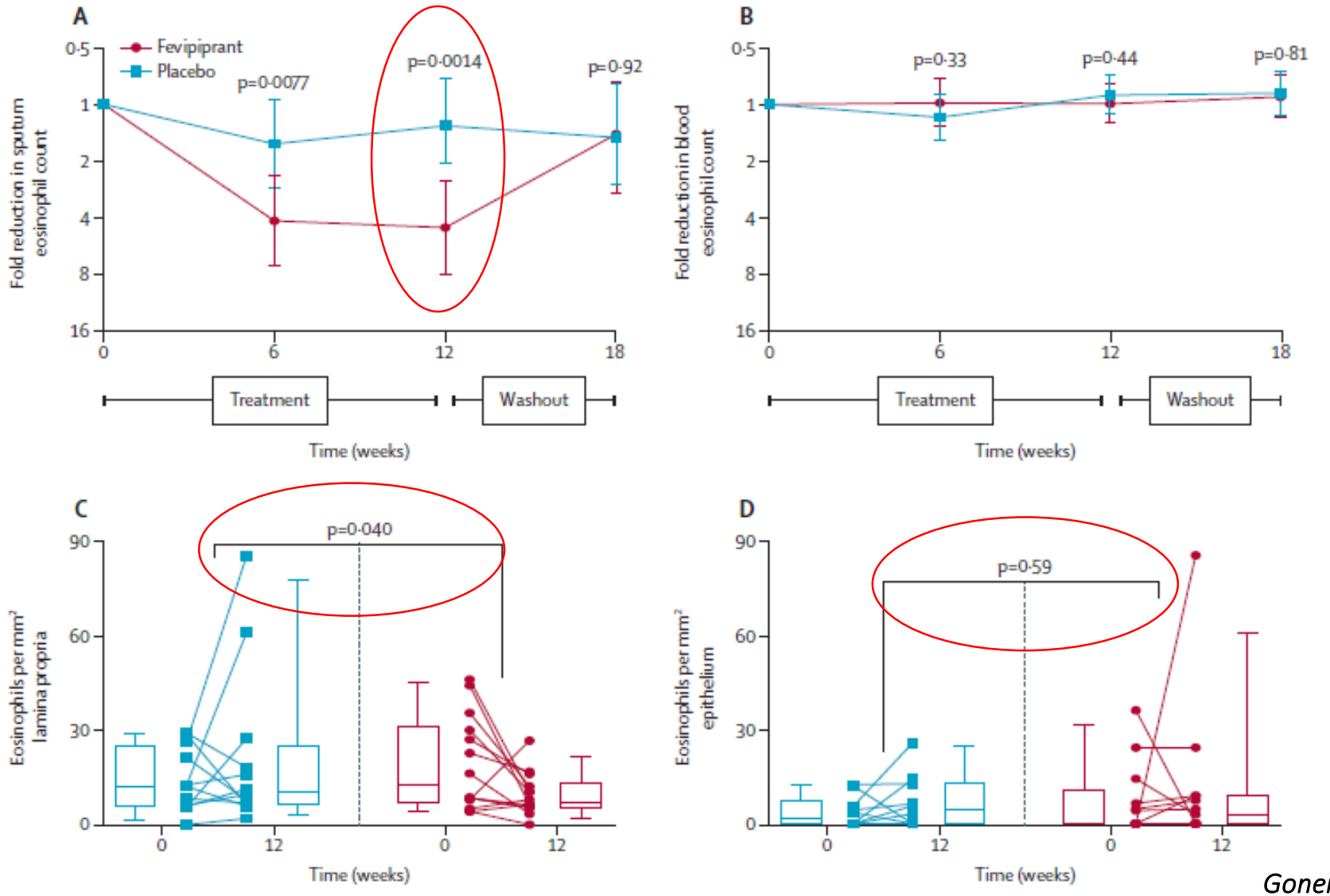


54 ασθενείς με μέτριο –σοβαρό άσθμα
Εο πτυέλων ≥2%
Διάρκεια θεραπείας 12w και στη συνέχεια 6w wash out

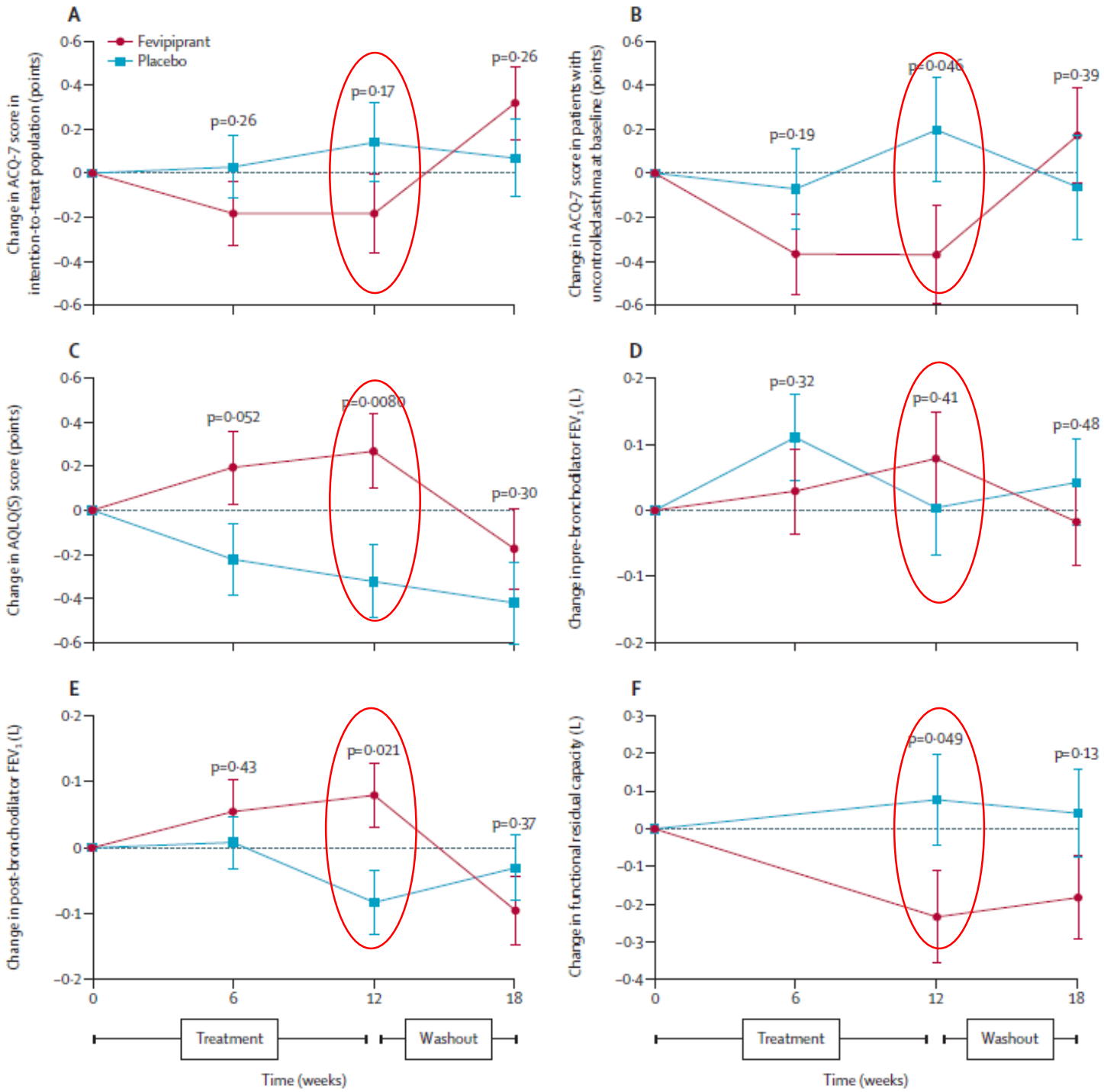
- **Πρωτεύον καταληκτικό σημείο**
  - **Αριθμός Εο στα πτύελα**
- **Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία**
  - **ACQ-7**
  - **FEV_1 pre και post**
  - **FRC**
  - **Ασφάλεια**

Gonem S et al Lancet Respir Med 2016

Αποτελεσματικότητα του fevipiprant στη μείωση Εο στα πτύελα

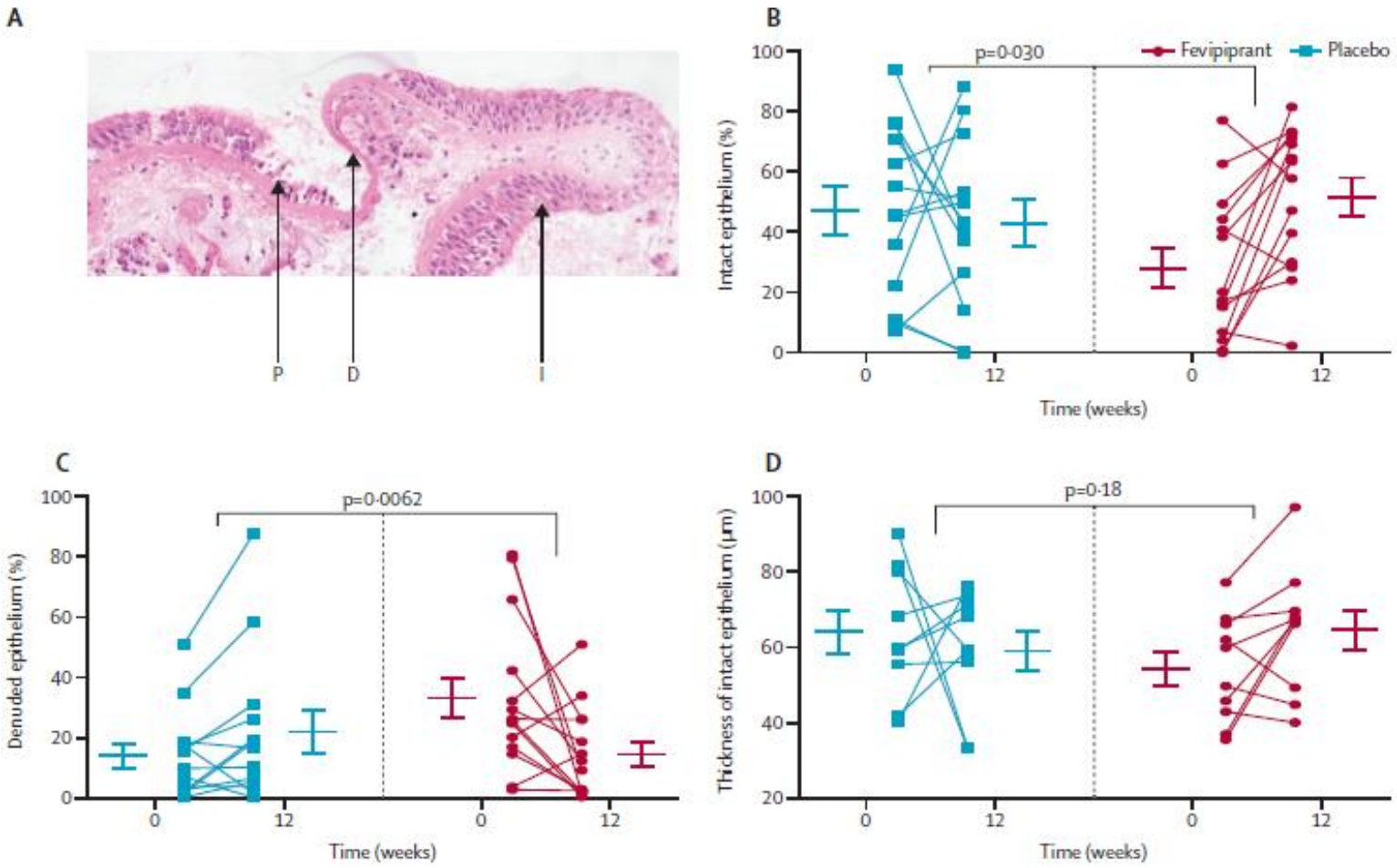


Gonem S et al Lancet Respir Med 2016



Gonem S et al Lancet Respir Med 2016

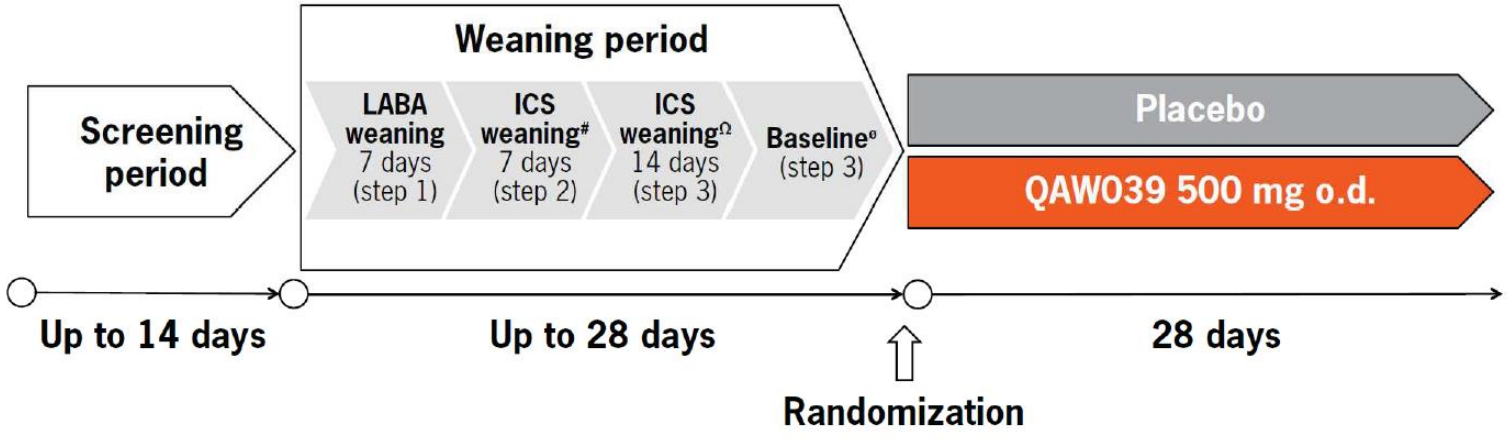
Αποτελεσματικότητα του fevipiprant στην αποκατάσταση της ακεραιότητας του επιθηλίου των αεραγωγών

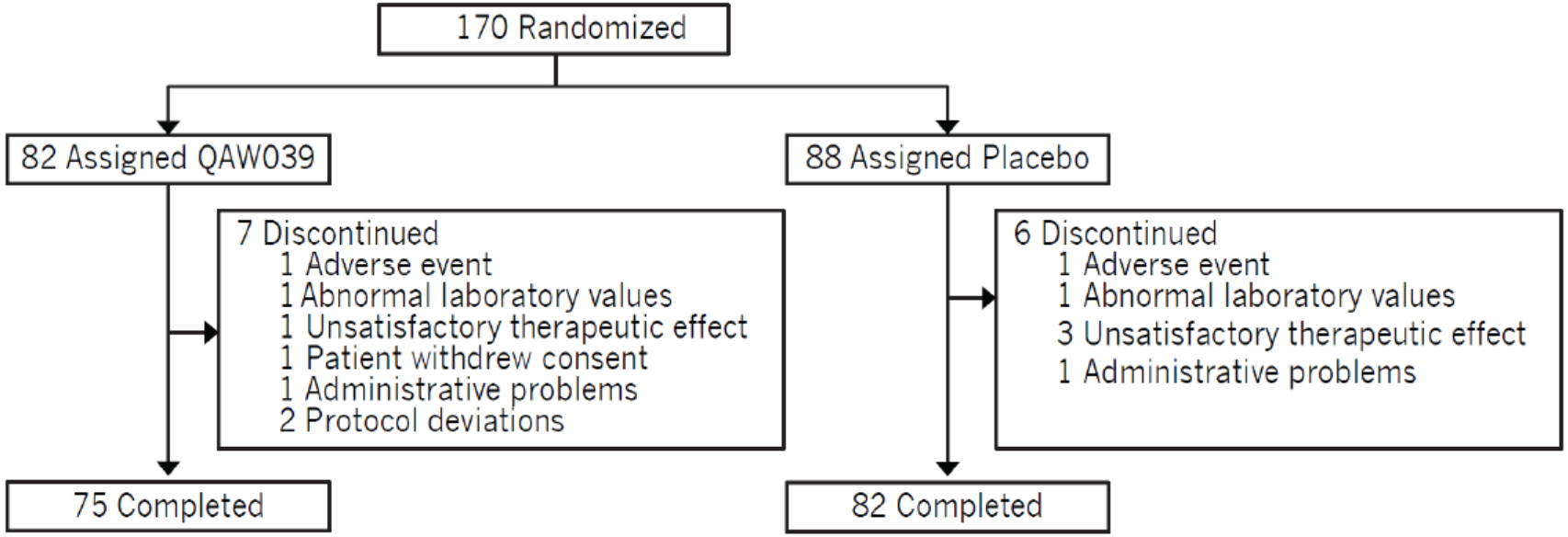


Gonem S et al Lancet Respir Med 2016

Η αποτελεσματικότητα του fevipiprant σε ασθενείς με μη ελεγχόμενο αλλεργικό άσθμα

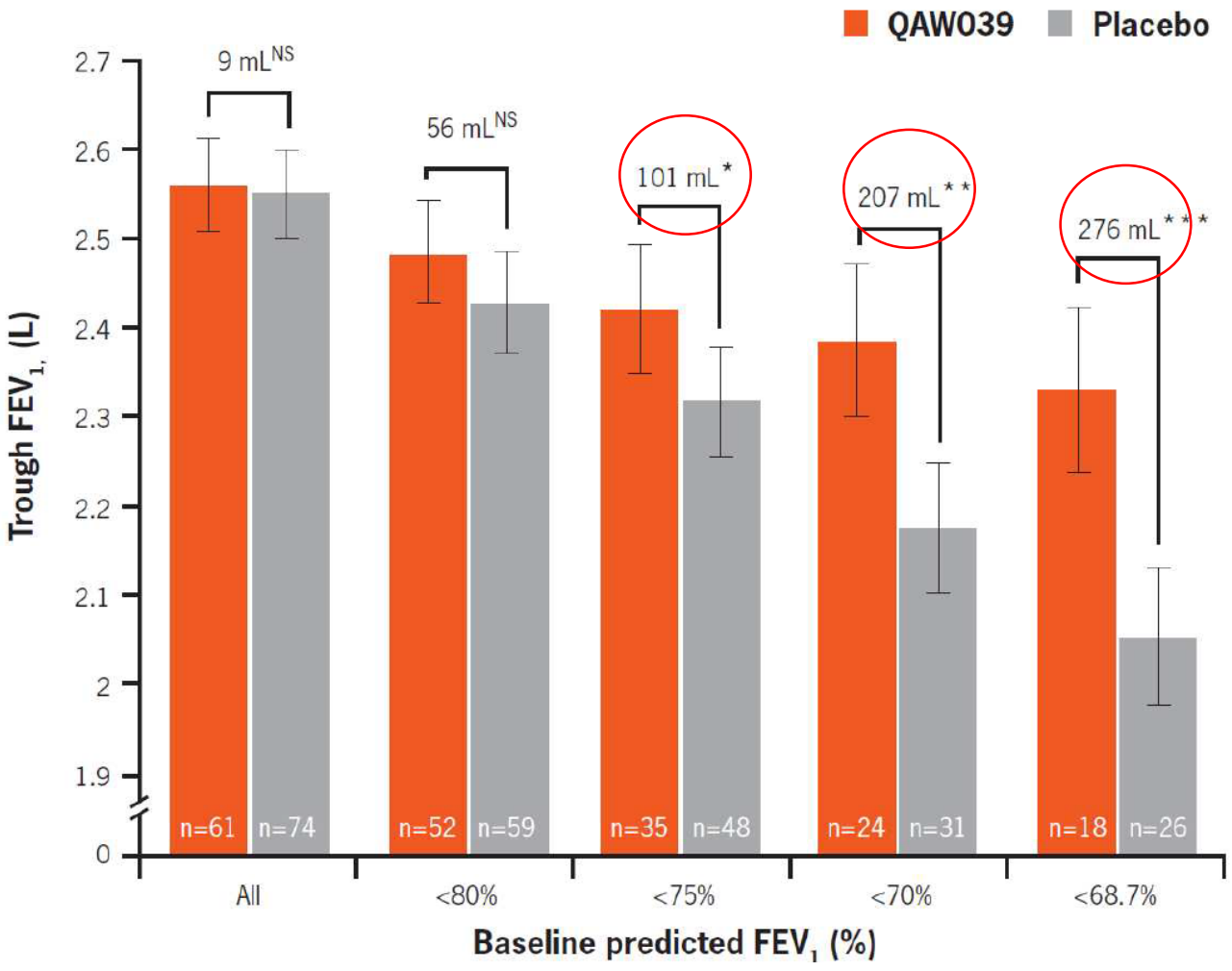
Ήπιο-μέτριο άσθμα

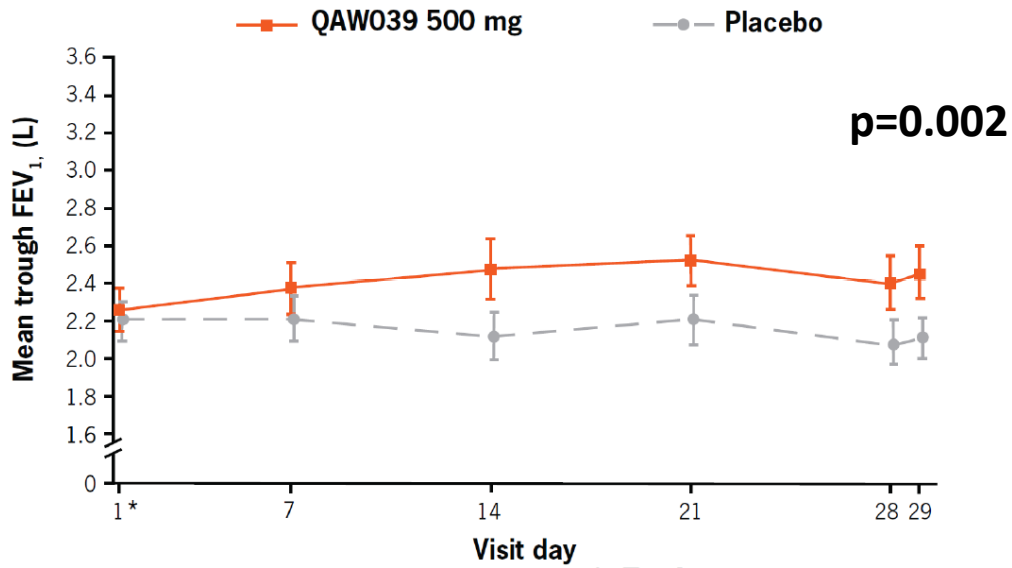


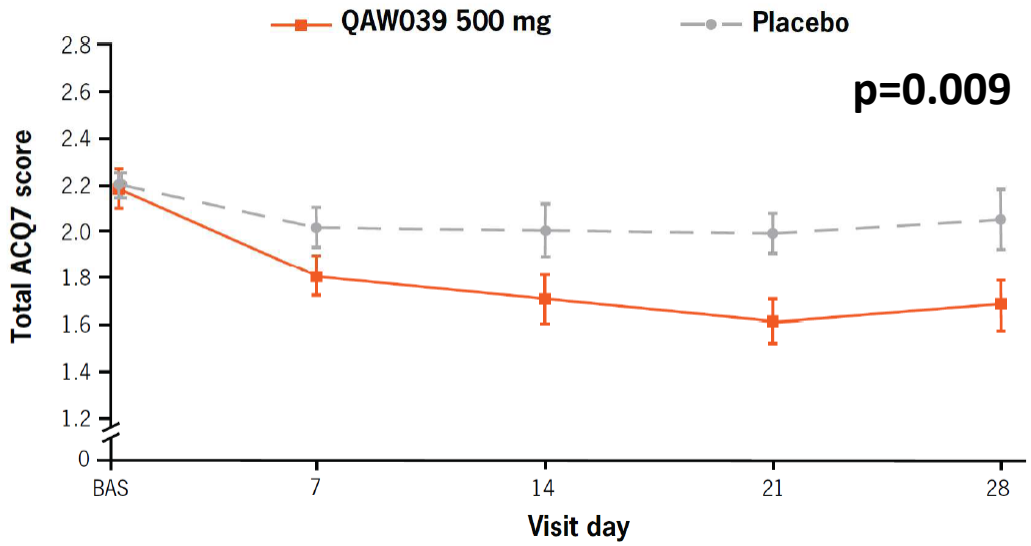


Erpenbeck VJ et al Pulm Pharm Ther 2016

Η αποτελεσματικότητα του fevipiprant σε ασθενείς με μη ελεγχόμενο αλλεργικό άσθμα

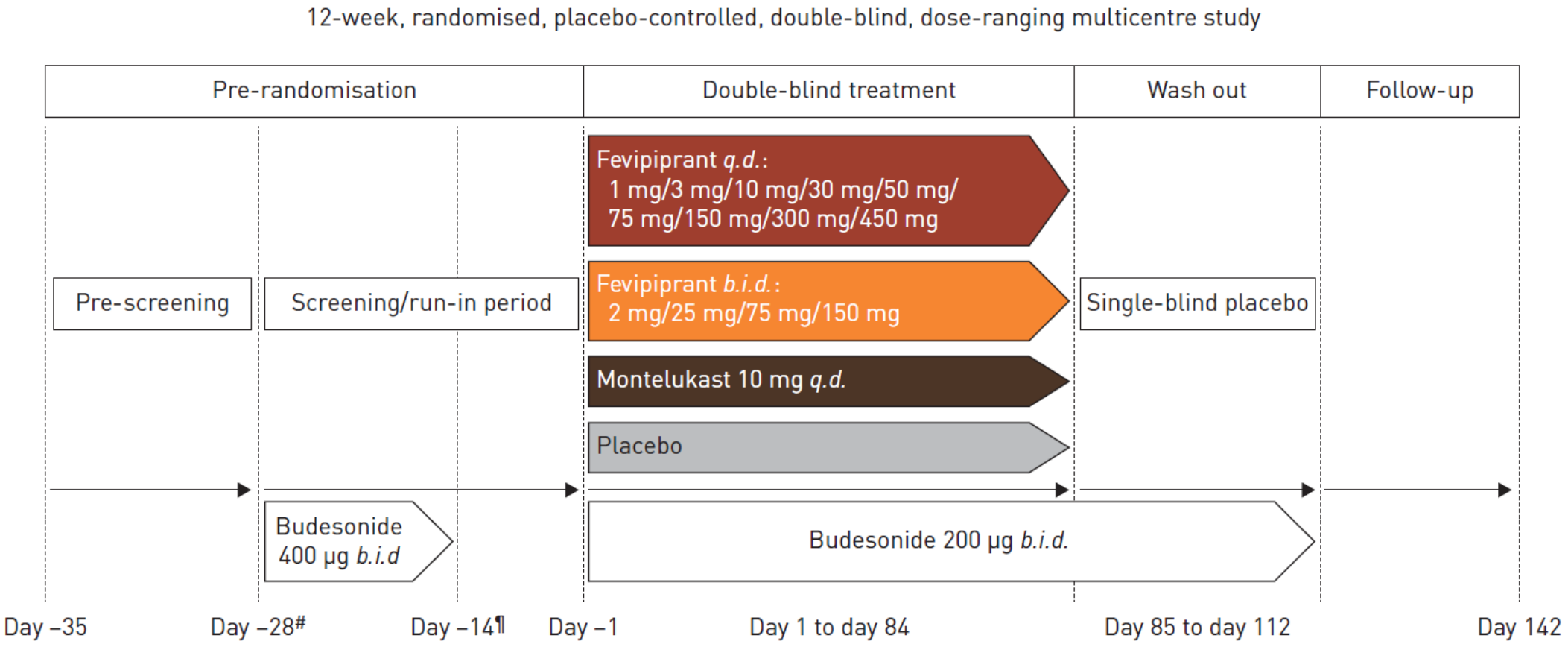






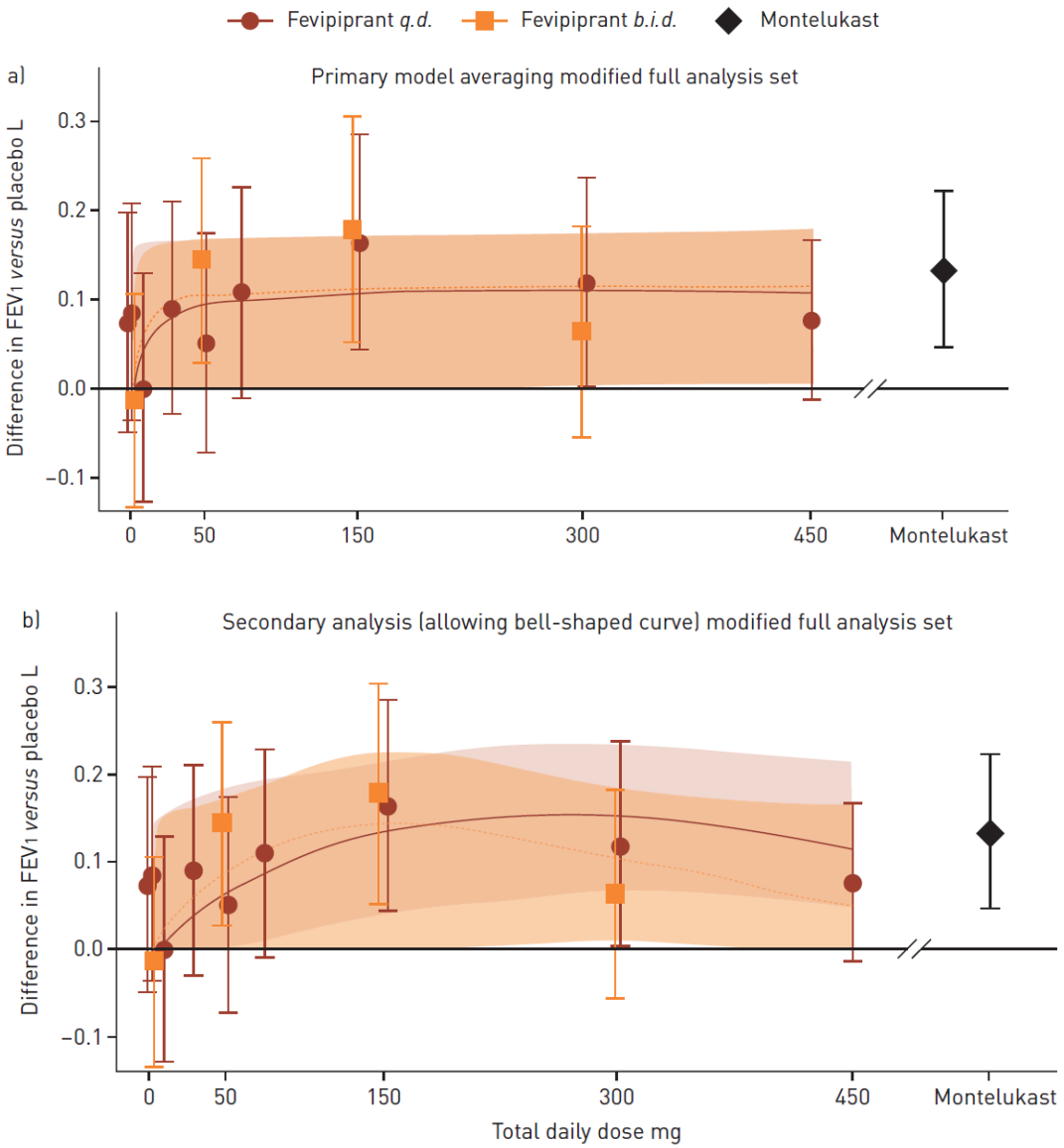
Erpenbeck VJ et al Pulm Pharm Ther 2016

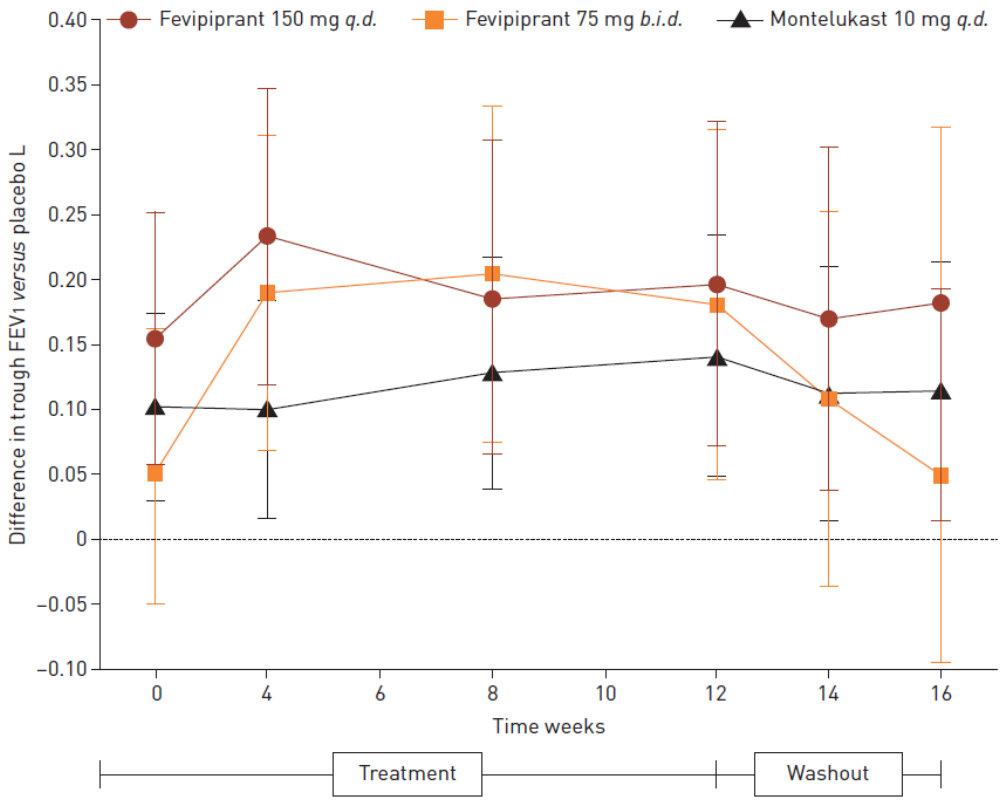
Η αποτελεσματικότητα του fevipiprant σε ασθενείς με άσθμα που δεν ελέγχεται με χαμηλή δόση ICS



Bateman ED et al ERJ 2017

Η αποτελεσματικότητα του fevipiprant σε ασθενείς με άσθμα που δεν ελέγχεται με χαμηλή δόση ICS





Bateman ED et al ERJ 2017

Fevipiprant

- Ανταγωνιστής των CRTH2 υποδοχέων PD2
- Χορηγείται από το στόμα
- Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με μη ελεγχόμενο ηωσινοφιλικό άσθμα-ιδίως όταν έχουν επηρεασμένη αναπνευστική λειτουργία
  - Μειώνει τον αριθμό ηωσινοφίλων στα πτύελα
  - Βελτιώνει τον FEV_1
  - Χωρίς διαφορά στην αποτελεσματικότητα από τη μοντελουκάστη

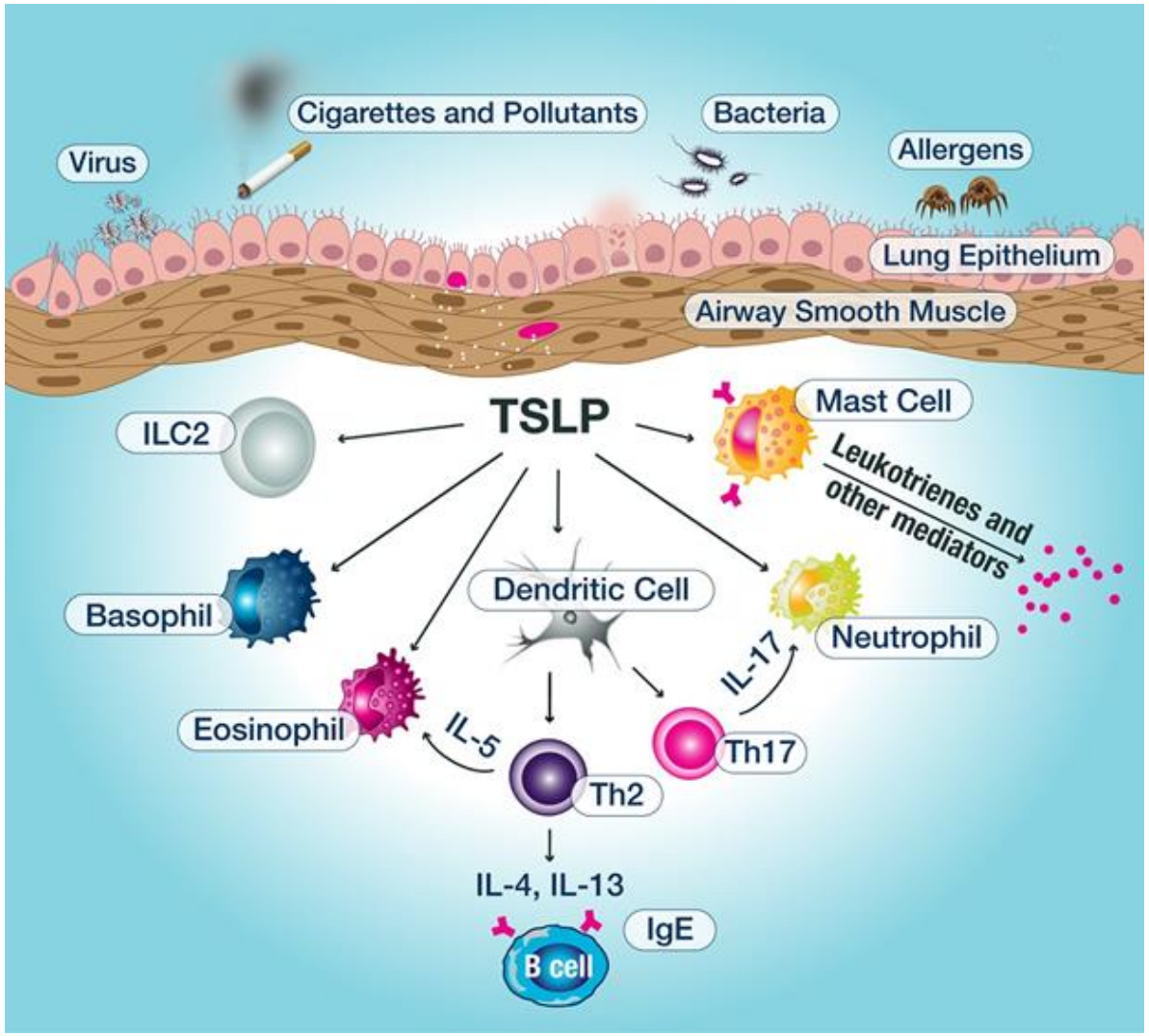
Thymic stromal lymphopoietin -TSLP

Είναι μια κυτταροκίνη που παράγεται από το επιθήλιο και παίζει κεντρικό ρόλο στην Τ2 φλεγμονώδη απάντηση

Η έκφρασή της αυξάνεται στους αεραγωγούς των ασθενών με άσθμα και σχετίζεται με την έκφραση Τ2 κυτταροκινών και χημειοκινών καθώς και με τη βαρύτητα της νόσου.

Συμμετέχει στην ενεργοποίηση πολλών φλεγμονωδών κυττάρων

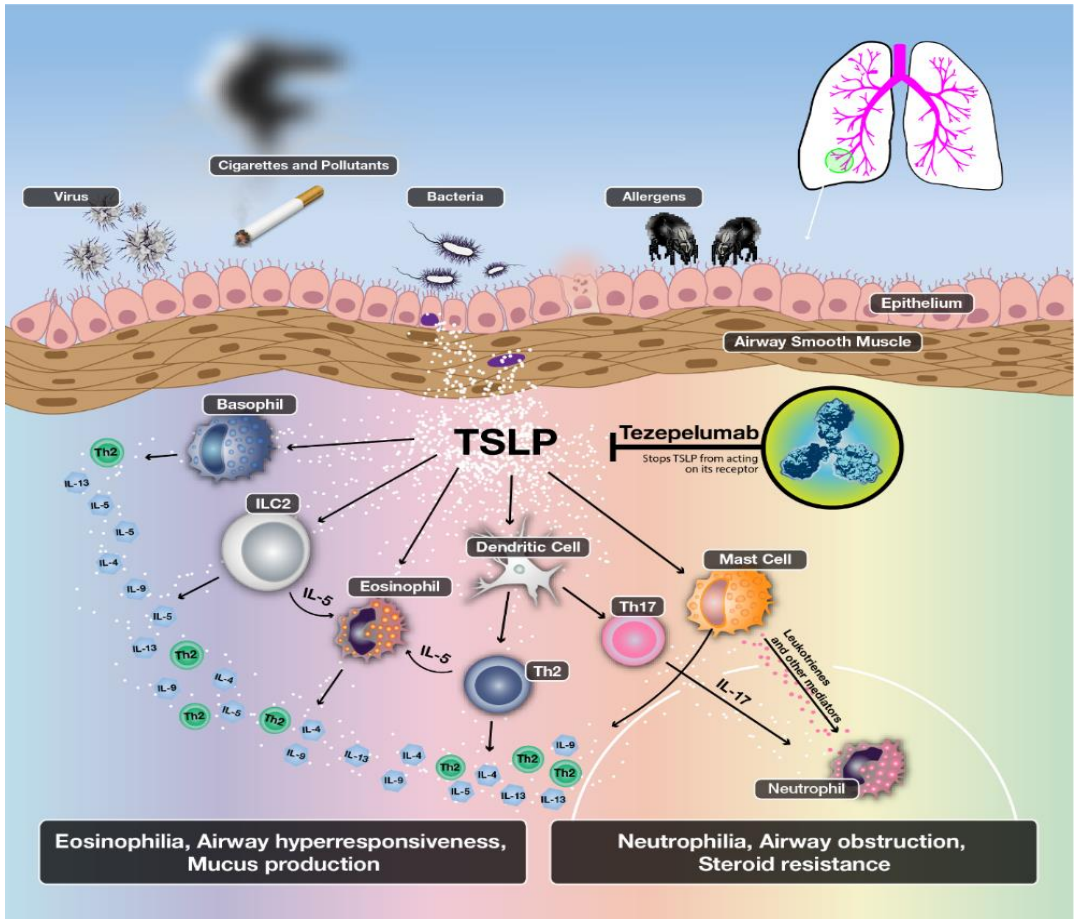
Έχει ενεργό ρόλο τόσο στην αλλεργική όσο και στη μη αλλεργική ασθματική αντίδραση



Ziegler et al. *Nat Immunol* 2010, Soumelis, et al. *Nat Immunol* 2002, Allakhverdi, et al. *J Exp Med* 2007, Ziegler, et al. *Adv Pharmacol* 2013, Shikotra, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2012, Ying, et al. *J Immunol* 2005, Ying, O'Connor B, et al. *J Immunol* 2008

Tezepelumab

- Ανθρώπινο IgG2 αντίσωμα έναντι της TLSP
- Εμποδίζει τη σύνδεση της στον υποδοχέα της
- Χορηγείται υποδορίως
- Αυτή τη στιγμή υπάρχουν δεδομένα από μελέτες φάσης 2



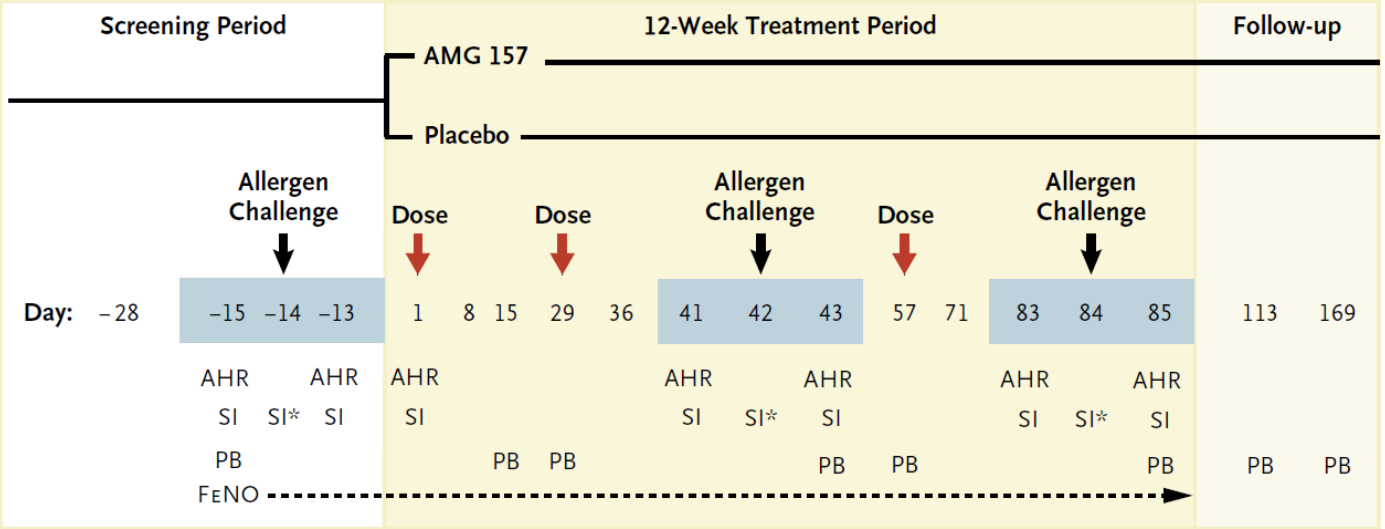
Gauvreau G et al. N Eng J Med. 2014

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Effects of an Anti-TSLP Antibody on Allergen-Induced Asthmatic Responses

- Μελέτη proof of concept
- Διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο
- Ασθενείς με ήπιο άσθμα
- Δεν λάμβαναν άλλη ρυθμιστική θεραπεία
- Έλαβαν AMG-157 ή placebo (δόση φαρμάκου 700mg IV έγχυση σε 1h)
- Τις ημέρες 1, 29 και 57 (δηλ κάθε 28 ημέρες)
- Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμασίες πρόκλησης με αλλεργιογόνα και μεταχολίνη
- Μετρήθηκαν η AHR τα επίπεδα FeNO και ο αριθμός Eos σε αίμα και πτύελα



SI : sputum induction
PB: Peripheral blood testind
*τα πτύελα ελήφθησαν 7 ώρες μετά την πρόκληση

Gauvreau GM et al NEJM 2014

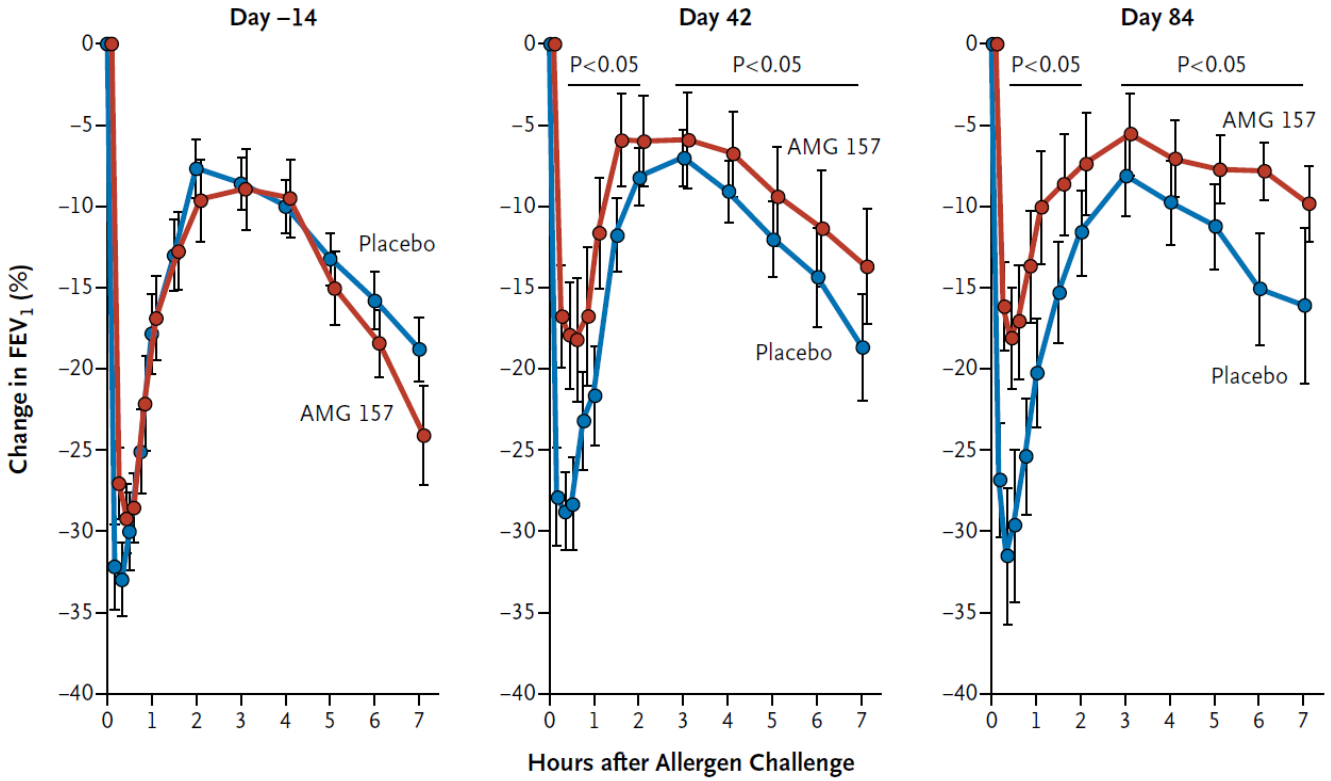
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Effects of an Anti-TSLP Antibody on Allergen-Induced Asthmatic Responses

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Placebo (N=15)	AMG 157 (N=16)
Age — yr	31.5±2.9	30.8±2.7
Female sex — no. (%)	11 (73)	10 (62)
White race — no. (%)†	13 (87)	14 (88)
Body-mass index‡	26.5±1.1	24.9±0.7
FEV_1		
Value — liters	3.35±0.19	3.37±0.20
Percentage of the predicted value	97.6±3.9	95.4±3.3
Methacholine PC_{20} — mg/ml		
Geometric mean	1.87	1.31
95% CI	0.97–3.61	0.48–3.64
Fraction of exhaled nitric oxide — ppb	58.9±14.3	42.3±4.3
Sputum eosinophils — %	4.7±2.2	4.1±2.3
Blood eosinophils — per mm^3	281.1±57.2	296.5±40.2

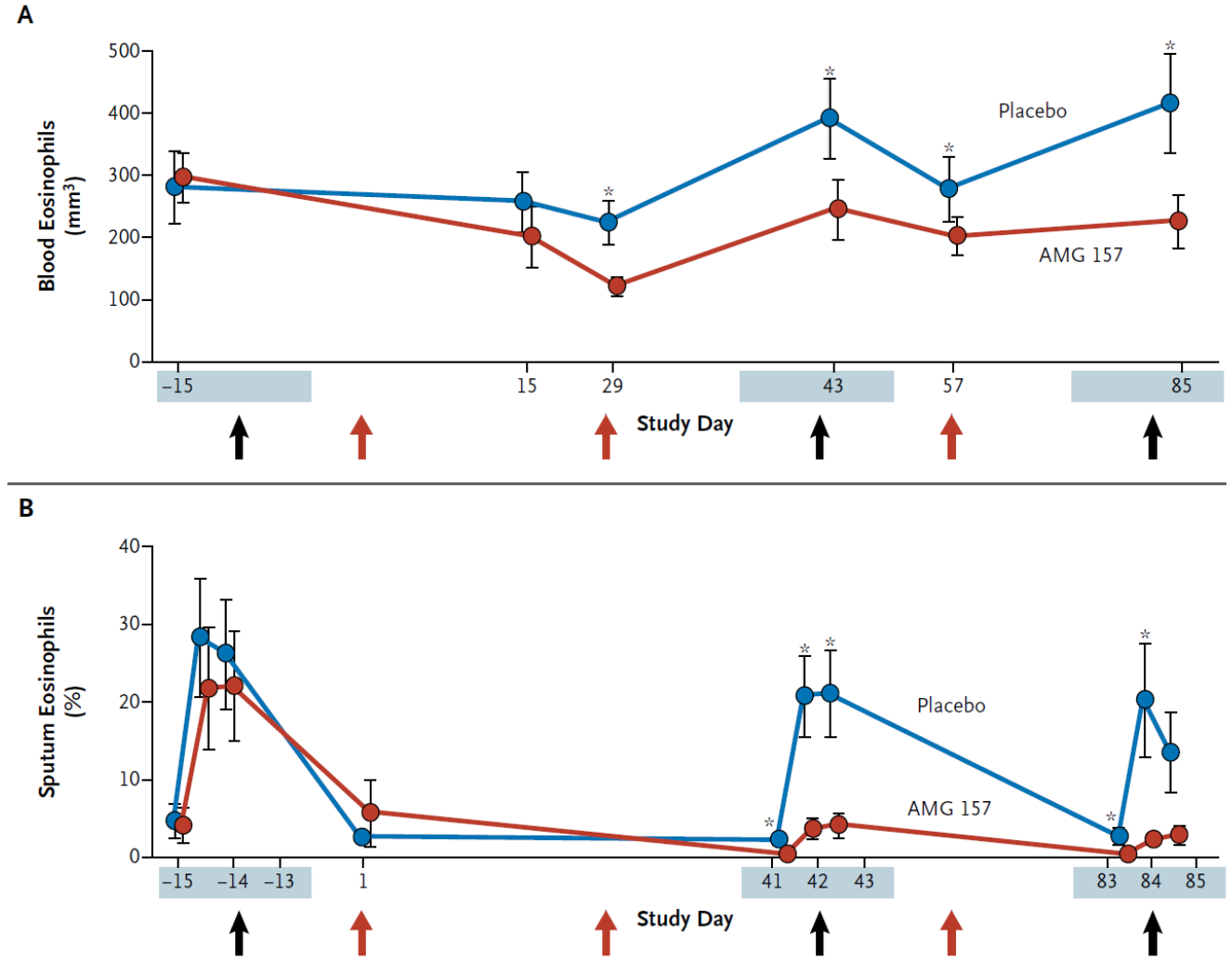


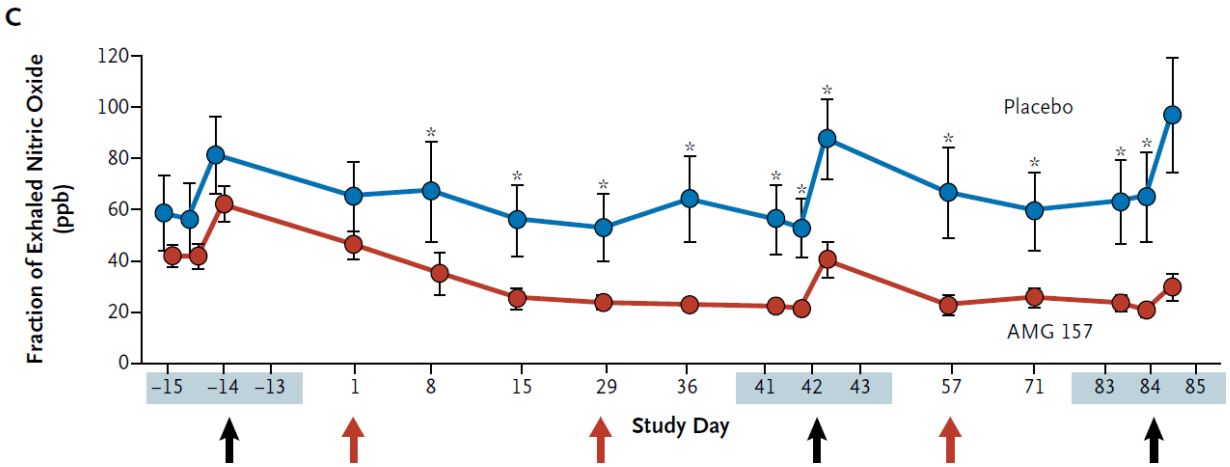
Gauvreau GM et al NEJM 2014

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Effects of an Anti-TSLP Antibody on Allergen-Induced Asthmatic Responses





Gauvreau GM et al NEJM 2014

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Effects of an Anti-TSLP Antibody on Allergen-Induced Asthmatic Responses

Table S8. Summary of Adverse Events

Adverse Event, n (%)	Placebo (n=15)	AMG 157 (n=16)	Total (n=31)
All Adverse Events			
Treatment-emergent*	12 (80.0)	15 (93.8)	27 (87.1)
Treatment-related	3 (20.0)	4 (25.0)	7 (22.6)
SAE, treatment-emergent	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SAE, treatment-related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Occurring in ≥3 patients			
Nasopharyngitis	4 (26.7)	4 (25.0)	8 (25.8)
Headache	3 (20.0)	2 (12.5)	5 (16.1)
Oropharyngeal pain	1 (6.7)	3 (18.8)	4 (12.9)
Abdominal pain	2 (13.3)	1 (6.3)	3 (9.7)
Asthma†	1 (6.7)	2 (12.5)	3 (9.7)

Gauvreau GM et al NEJM 2014

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma

- Μελέτη φάσης 2
- Διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο
- 3 δόσεις φαρμάκου SC ή placebo
- Ασθενείς με μέτριο-σοβαρό μη ελεγχόμενο άσθμα (ACQ6≥1.5)
- Μη καπνιστές , 18-75 ετών
- Μέτρια/υψηλή δόση ICS+ LABA (GINA 4-5)
- ≥2 παροξύνσεις που απαιτούσαν συστηματικά CS το προηγούμενο έτος ή 1 που απαιτούσε νοσηλεία
- Διάρκεια 52 εβδομάδες

Endpoint	Description
Primary endpoint	• **Annualized AER at Week 52**
Secondary endpoints	• Annualized AER at Week 52 in pre-specified asthma subpopulations: ○ High and low eosinophil counts (≥250 and <250 cells/μL) ○ High and low FENO levels (≥24 and <24 ppb) ○ High and low Th2 status[a] • Change in pre-BD FEV_1 at Week 52 • Change in ACQ-6 at Week 52 • Change in AQLQ at Week 52
Exploratory endpoints	• Change in blood eosinophils at Week 52 • Change in IgE at Week 52 • Change in FE_{NO} at Week 52
Safety assessments	• AEs and serious AEs

- **Tezepelumab 280 mg (high dose) SC Q2W**
- **Tezepelumab 210 mg (medium dose) SC Q4W**
- **Tezepelumab 70 mg (low dose) SC Q4W**

Corren J et al NEJM 2017

ORIGINAL ARTICLE

Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics in the Intention-to-Treat Population.*

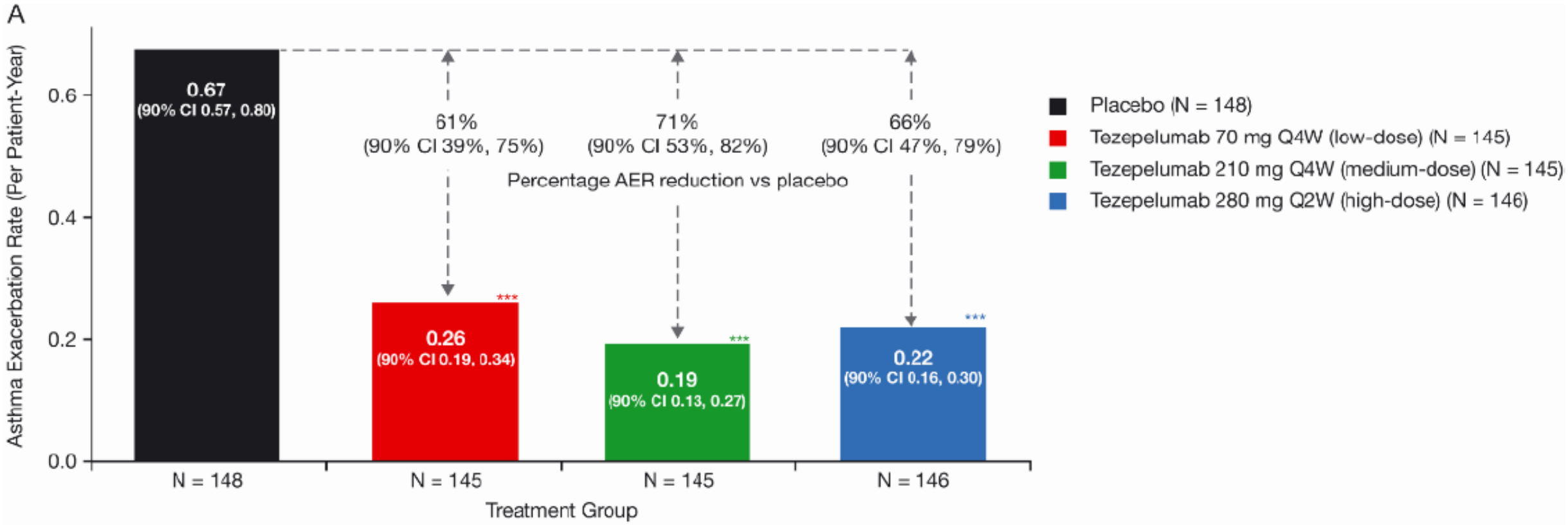
Characteristic	Placebo (N=148)	Low-Dose Tezepelumab (N=145)	Medium-Dose Tezepelumab (N=145)	High-Dose Tezepelumab (N=146)	Total Tezepelumab (N=436)
Age — yr	52.2±11.5	50.6±12.4	52.6±12.5	50.1±12.2	51.1±12.4
Male sex — no. (%)	48 (32.4)	50 (34.5)	54 (37.2)	53 (36.3)	157 (36.0)
White race — no. (%)†	133 (89.9)	138 (95.2)	136 (93.8)	129 (88.4)	403 (92.4)
Body-mass index‡	28.5±5.5	28.3±5.1	28.4±4.9	27.7±5.0	28.1±5.0)
FEV_1 before bronchodilation — liters	1.83±0.58	1.91±0.66	1.83±0.58	1.87±0.60	1.87±0.61
ACQ-6 score§	2.66±0.67	2.76±0.80	2.71±0.81	2.63±0.75	2.70±0.78
AQLQ(S)+12 score¶	4.06±0.86	4.14±0.94	4.19±0.90	4.09±0.90	4.14±0.91
Asthma symptom score‖	1.72±0.58	1.70±0.63	1.76±0.57	1.68±0.61	1.72±0.60
Dose level of inhaled glucocorticoids — no. (%)					
Medium	73 (49.3)	71 (49.0)	70 (48.3)	72 (49.3)	213 (48.9)
High	75 (50.7)	74 (51.0)	75 (51.7)	74 (50.7)	223 (51.1)
Blood eosinophil count — cells/μl					
Mean	366±323	345±284	359±347	378±423	361±356
Median (range)	270 (0–1870)	270 (10–1600)	275 (0–3180)	255 (0–3990)	270 (0–3990)
Total serum IgE — IU/ml					
Mean	447±1232	314±870	464±1366	344±579	374±992
Median (range)	135 (4–11,860)	109 (2–7423)	135 (2–11,430)	138 (2–3814)	127 (2–11,430)
FENO					
No. of patients evaluated	146	144	143	141	428
Mean — ppb	36.3±38.9	34.5±46.9	30.4±29.4	32.6±33.9	32.5±37.5
Median (range) — ppb	21.5 (3.5–276.3)	22.0 (2.5–349.0)	20.5 (4.0–152.5)	19.7 (2.0–217.5)	21.0 (2.0–349.0)

Corren J et al NEJM 2017

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma

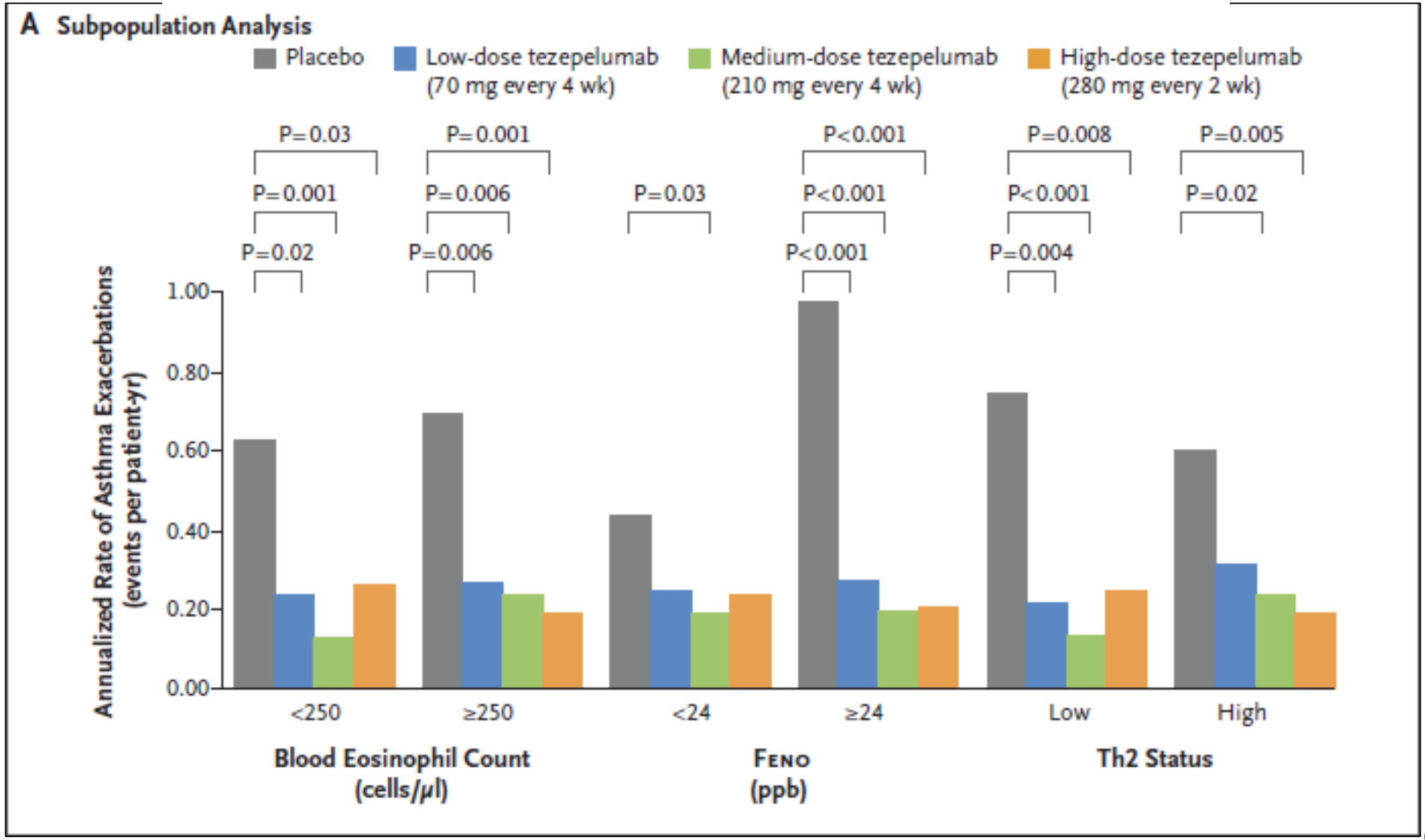


Corren J et al NEJM 2017

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma



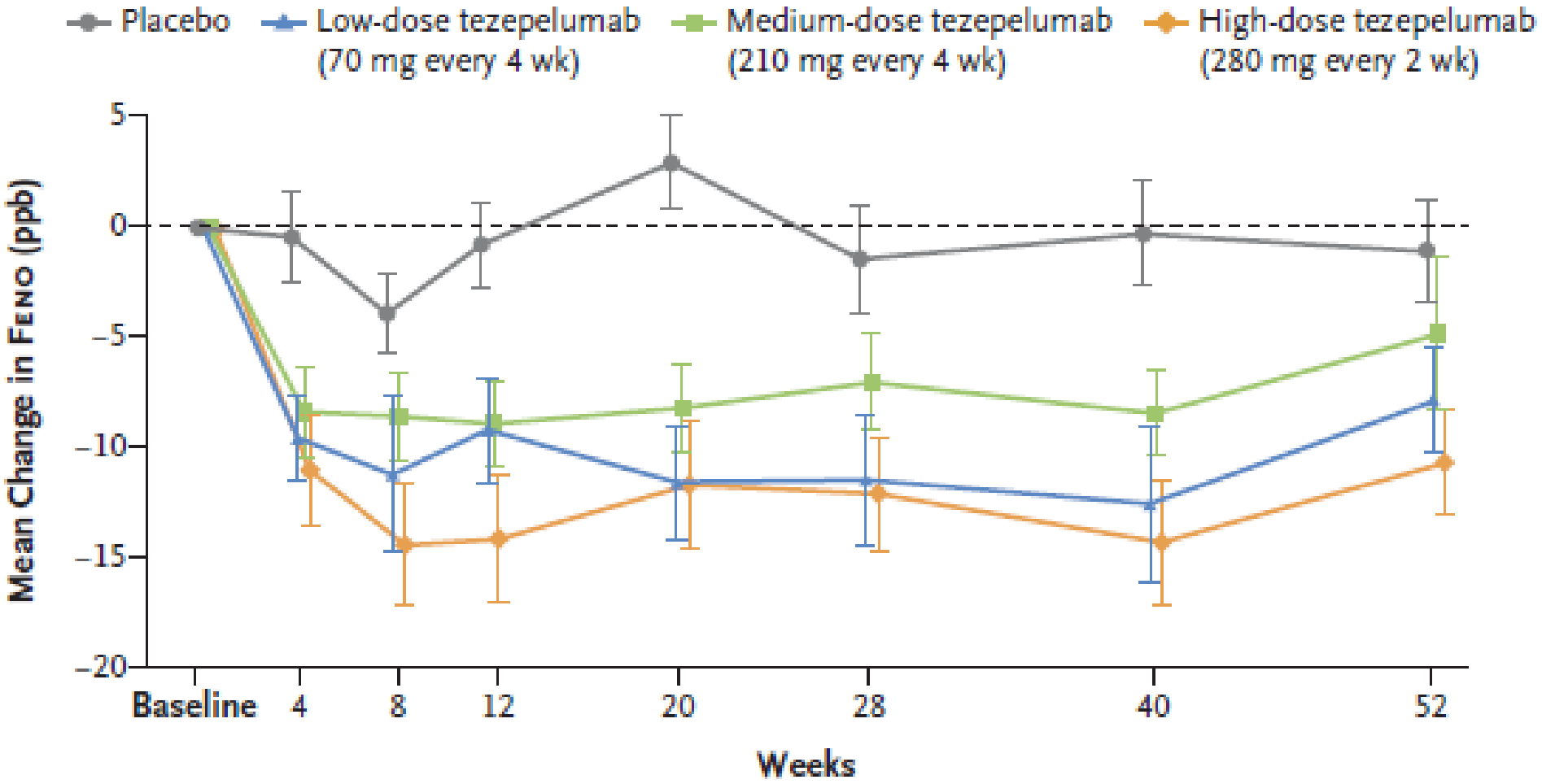
Corren J et al NEJM 2017

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma

B Change in FENO

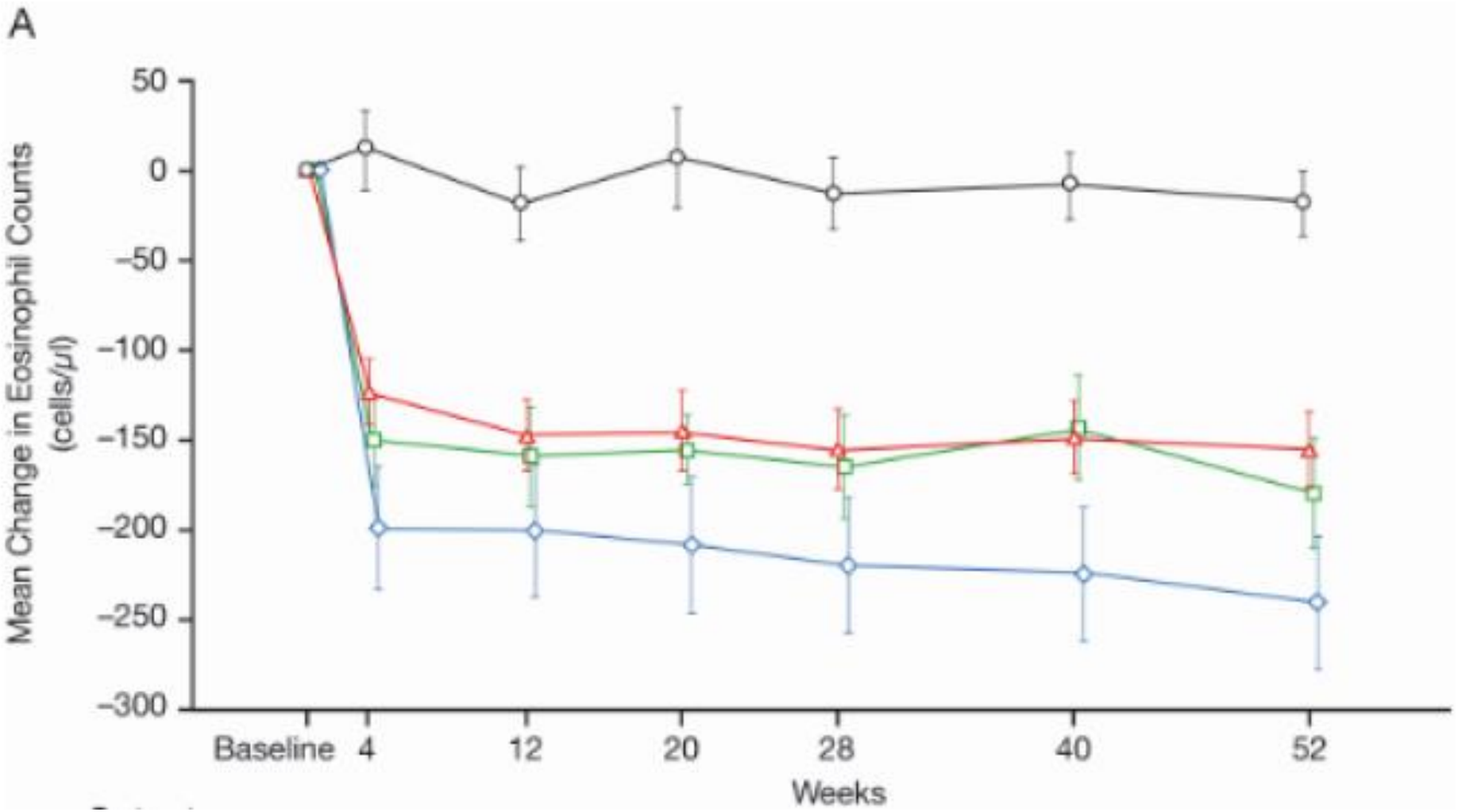


Corren J et al NEJM 2017

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma

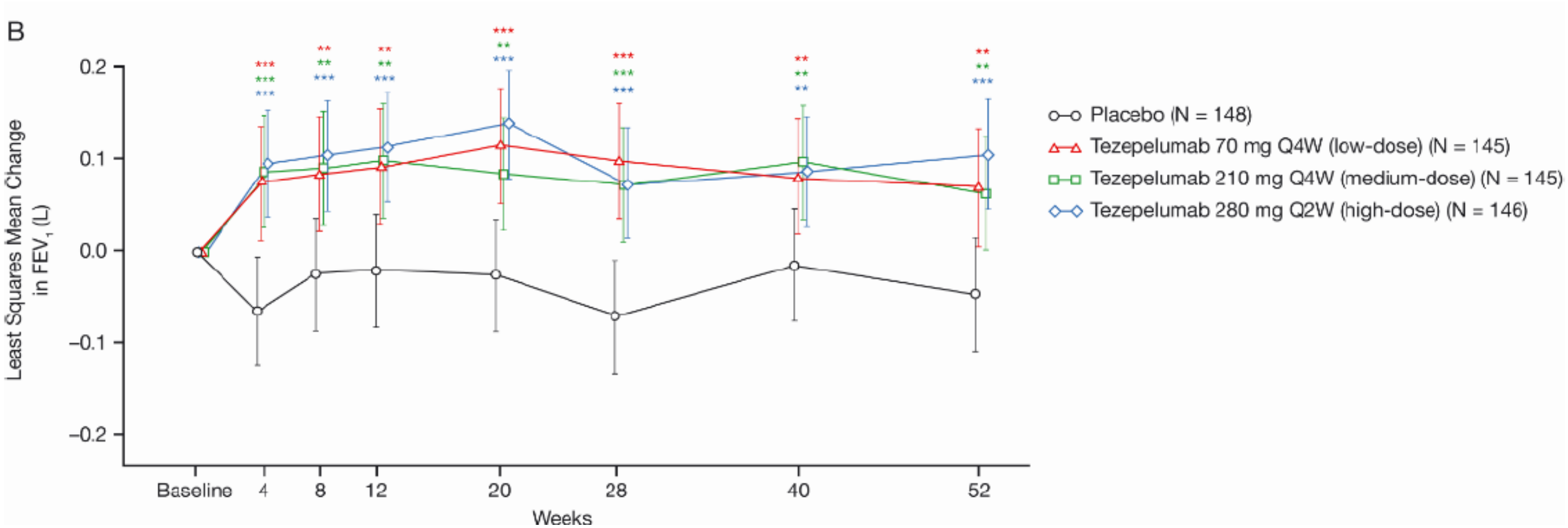


Corren J et al NEJM 2017

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma



Corren J et al NEJM 2017

ORIGINAL ARTICLE

Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma

Table 3. Summary of Adverse Events, with and without Inclusion of Asthma-Related Events.*

Event	Placebo (N=148)		Low-Dose Tezepelumab (N=145)		Medium-Dose Tezepelumab (N=145)		High-Dose Tezepelumab (N=146)		Total Tezepelumab (N=436)	
	All Events	Asthma-Related Events Excluded	All Events	Asthma-Related Events Excluded	All Events	Asthma-Related Events Excluded	All Events	Asthma-Related Events Excluded	All Events	Asthma-Related Events Excluded
	number of patients (percent)									
≥1 Event	92 (62.2)	83 (56.1)	96 (66.2)	86 (59.3)	94 (64.8)	90 (62.1)	90 (61.6)	83 (56.8)	280 (64.2)	259 (59.4)
≥1 Event of grade 3–5 severity†	28 (18.9)	16 (10.8)	26 (17.9)	20 (13.8)	29 (20.0)	23 (15.9)	21 (14.4)	13 (8.9)	76 (17.4)	56 (12.8)
Death†	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
≥1 Serious event‡	18 (12.2)	11 (7.4)	17 (11.7)	13 (9.0)	13 (9.0)	12 (8.3)	18 (12.3)	15 (10.3)	48 (11.0)	40 (9.2)
≥1 Serious event or event of grade 3–5 severity†‡	34 (23.0)	21 (14.2)	32 (22.1)	24 (16.6)	31 (21.4)	26 (17.9)	29 (19.9)	20 (13.7)	92 (21.1)	70 (16.1)
≥1 Event leading to discontinuation of trial agent	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	3 (2.1)	3 (2.1)	5 (1.1)	5 (1.1)
Most common events of any grade§										
Bronchitis	7 (4.7)		8 (5.5)		5 (3.4)		9 (6.2)		22 (5.0)	
Nasopharyngitis	17 (11.5)		21 (14.5)		19 (13.1)		15 (10.3)		55 (12.6)	
Headache	7 (4.7)		8 (5.5)		11 (7.6)		5 (3.4)		24 (5.5)	
Asthma	50 (33.8)		35 (24.1)		27 (18.6)		38 (26.0)		100 (22.9)	

Corren J et al NEJM 2017

Tezepelumab

- Ανθρώπινο IgG2 αντίσωμα που έναντι της TLSP
- Χορηγείται υποδορίως (κάθε 2 ή 4 εβδομάδες)
  - Μειώνει την πρώιμη και όψιμη ασθματική αντίδραση
  - Μειώνει τον αριθμό των Eos στο αίμα
  - Μειώνει τις παροξύνσεις άσθματος
  - Βελτιώνει την αναπνευστική λειτουργία

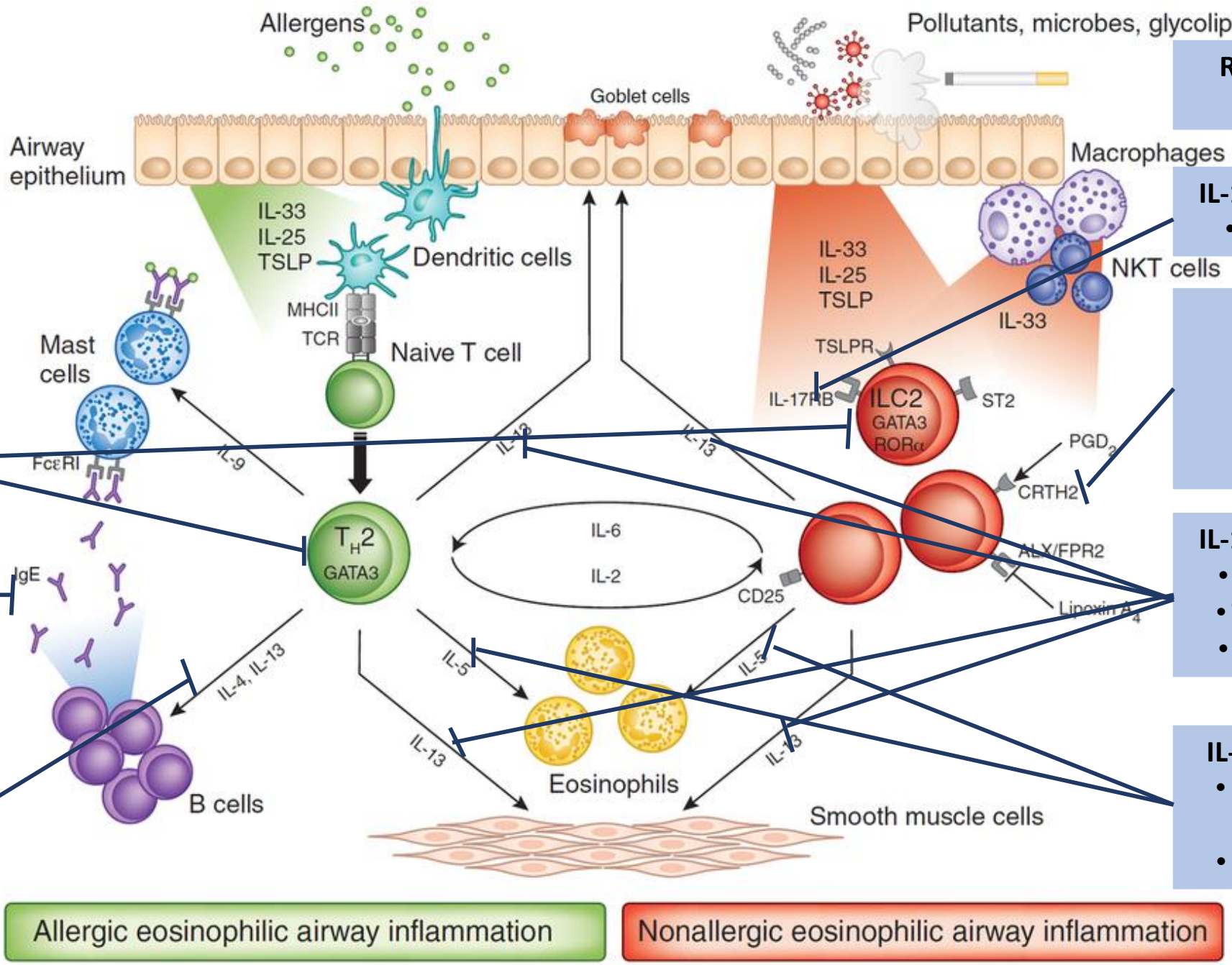
TNF-α therapies:
- Etanercept
- Infliximab
- Golimumab

TLR7/9 therapies:
- QbG10
- Imiquimod
- Resiquimod

GATA3-specific DNAzyme

IgE-specific Abs:
- Omalizumab

IL-4 therapies:
- Pascolizumab
- Pitrakinra
- Altakincept
- AMG317
- Dupilumab



RTK therapies:
- Masitinib

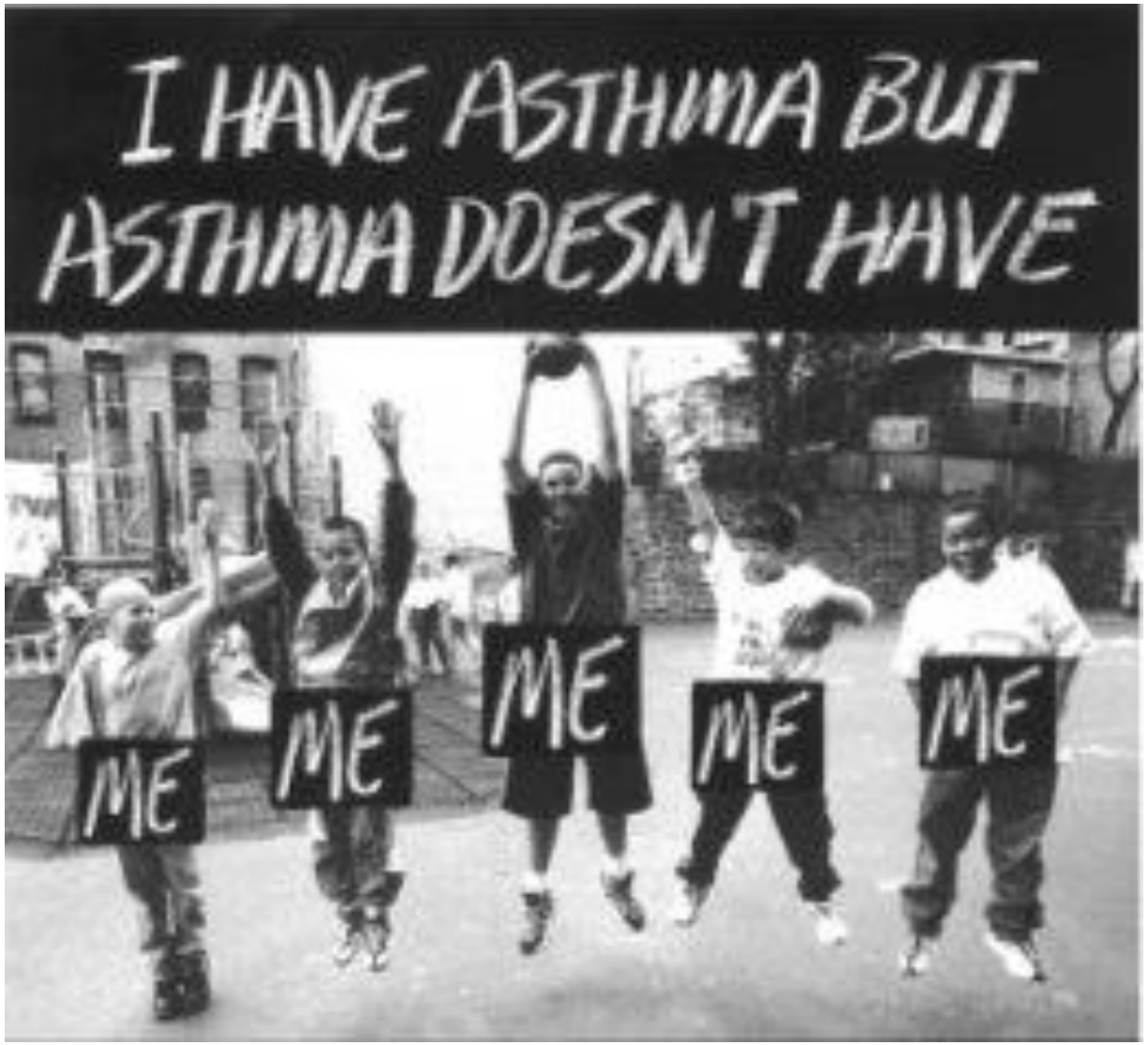
IL-17 specific Abs:
- Brodalumab

DP_1/CRTh2 therapies:
- AMG-853
- ARRY-502
- QAW039

IL-13 specific Abs:
- Lebrikizumab
- Tralokinumab
- Anrukizumab

IL-5 specific Abs:
- Mepolizumab
- Reslizumab
- Benralizumab

Brusselle G et al Nat Med 2013


I HAVE ASTHMA BUT
ASTHMA DOESN'T HAVE
ME
ME
ME
ME
ME