

9

Biologic Therapy in Severe Asthma

김주희

한림대학교의과대학 한림대학교성심병원 호흡기-알레르기내과

서론

천식은 기도염증과 기도과민증, 간헐적인 기도수축을 특징으로 하는 만성 기도 질환으로, 전 세계적으로 3억 명 가량의 사람들이 이환되어 있다.¹⁾ 대부분의 천식 환자들은 흡입 스테로이드제(inhaled corticosteroid, ICS) 기반의 항염증제 또는 지속형 베타자극흡입제(long acting beta agonist, LABA)를 추가한 복합제로 효과적으로 증상이 조절된다. 그러나 치료단계를 올려도 증상이 잘 조절되지 않고 천식 악화가 반복되거나 폐기능 감소가 진행되는 환자군이 존재한다. 2021년 이후 GINA 에서는 이와 같은 환자군을 잘 조절되지 않은 천식(uncontrolled asthma)/난치성 천식(difficult to treat asthma)/중증천식(severe asthma)으로 분류하여 경증-중등증 천식과는 다르게 접근할 것을 권고하고 있다.¹⁾ 이들은 경증-중등증 천식에 비해 약제의 사용이 많고, 천식악화로 인한 외래와 응급실 방문 및 입원이 빈번하여 의료비 지출이 높다²⁾. 지난 10여년간 난치성 천식 환자를 대상으로 하는 새로운 약제들이 개발되고 시장에 도입되어 난치성 환자들의 천식 증상이 호전되고 삶의 질이 개선되는 등의 효과를 보이고 있다.^{3,4)} 따라서 본 원고에서는 중증천식의 새로운 치료약제인 생물학적 제제를 중심으로 해서 대규모 임상시험결과 및 실제임상근거(real-world data) 관련 논문 등을 정리해서 (Table 1) 진료현장에서 효과적으로 사용할 수 있는 방안에 대해 알아보려 한다.

본론

1. 중증천식의 정의

2014년 유럽호흡기학회/미국흉부학회(European Respiratory Society/American Thoracic Society, ERS/ATS) 진료지침에 따르면, 천식 조절을 위하여 고용량 흡입 스테로이드와 2차 조절제의 사용이 필요하거나 전신 스테로이드의 사용이 1년에 50% 이상 필요하거나 생물학적 제제 사용이 필요한 천식 또는 그럼에도 불구하고 조절되지 않는 천식을 중증 천식으로 정의하고 있다.⁵⁾ ERS/ATS 진료지침에서 ‘조절되지 않는 천식’은 다음 4가지 중 1가지를 만족하는 경우로 정의하였다. 1) 낮은 증상 조절: Asthma control questionnaire (ACQ) >1.5 또는 Asthma control test (ACT)<20, 또는 GINA 진료지침의 ‘조절 안됨’인 경우, 2) 3일 이상 전신 스테로이드 치료가 필요한 천식 악화가 연 2회 이상 발생한 경우, 3) 천식 악화로 인하여 병동이나 중환자실에 입원하거나 기계호흡이 필요한 정도의 심한 천식 악화가 연 1회 이상 있는 경우, 4) 기관지확장제 투여 후에도 기류제한(FEV1<80%)이 지속되는 경우로 제시하였다.

반면, GINA 2022에서는 ‘잘 조절되지 않는 천식’과 ‘난치성 천식’을 아래와 같이 정의하고 있다. ‘잘 조절되지 않

는 천식'은 잦은 천식 증상이 있거나 자주 증상완화제를 사용하는 경우, 천식으로 인한 활동 제한이나 야간 증상으로 천식 증상이 '조절 안됨' 상태인 경우 또는 1년에 2회 이상 경구 스테로이드를 요하는 천식 악화 또는 1년에 1회 이상의 입원치료를 요하는 심한 천식 악화가 있는 경우로 정의하였고, '난치성 천식'은 GINA 4-5단계의 치료(중간용량 또는 고용량 흡입 스테로이드와 2차 조절제, 또는 전신 스테로이드 유지)가 필요하거나 이 치료에도 조절되지 않는 천식으로 부적절한 흡입기 사용, 낮은 약물 순응도, 흡연 또는 조절되지 않는 동반 질환이나 악화인자, 부정확한 진단 등에 의해 천식 치료에 어려움이 있는 경우를 포함한다.¹⁾ 반면 '중증천식'은 최적화된 고용량 흡입 스테로이드/지속 베타2 항진제 치료에 대한 높은 순응도와 천식유발인자 조절에도 불구하고 조절되지 않거나 고용량의 천식 약물을 줄이면 악화되는 천식으로 난치성 천식의 일부에 해당한다고 할 수 있다.

2. 중증천식의 병인기전

천식은 다양한 표현형을 가지고 있는 이질적인 질환군으로 정의되는데, 중증천식 역시 다양한 표현형을 가지고 있는 질환으로 설명한다. 군집분석과 같은 통계학적 연구기법이 도입되면서 임상적인 표현형에 대한 분류가 이루어졌고 중증천식의 대표적인 표현형으로는 조기발생 알레르기성(early onset severe allergic asthma), 후기발생 호산구성(late-onset severe eosinophilic), 후기발생 호중구성(late-onset neutrophilic) 천식 혹은 비만관련 중증천식(obesity-related) 등이 있다.^{6,7)} 반면 표현형에 따라 구별되는 병태생리를 내재형(endotype)이라고 하며, 현재 중증천식에서는 T2-high 와 T2-low 두가지의 endotype으로 크게 구별할 수 있다.^{8,9)}

T2-high endotype에서는 Th2 세포이외에 group 2 innate lymphoid cell (ILC2)에서 분비되는 interleukin (IL)-4, IL-5, IL-13과 같은 사이토카인이 중요한 역할을 담당하며, 기도상피세포에서 분비되는 alarmins, 즉 thymic stromal lymphopoietin (TSLP), IL-25, IL-33은 ILC2 세포를 자극하여 T2 염증성사이토카인, 즉 IL-5, IL-13을 증가시킨다.¹⁰⁾ IL-5는 호산구의 동원, 성숙, 생존에 필수적인 사이토카인이며, IL-4와 IL-13은 혈관 내피의 부착수용체를 증가시켜 호산구가 조직에 침투하도록 돕는다. 또한 IL-4는 B세포에서 IgE를 생성하도록 하고, IgE는 비만세포에 결합하여 알레르겐과 함께 작용하여 비만세포 탈과립을 유도하고, 기도 염증과 상피세포, 점액샘, 기도 평활근 등을 활성화시킨다. IL-13 역시 기도 평활근 과민성과 점액 과생성에 관여한다. T2-low endotype에서는 인터페론 감마(interferon-gamma)를 생성하는 Th1, ILC1과 IL-17 및 IL-22를 발현하는 Th17, ILC3 등의 면역 반응이 포함되며 이들은 주로 호중구의 증가와 스테로이드 저항성과 관련이 있다.¹¹⁾ T2-high에 비해서는 아직 밝혀지지 않은 부분이 많고 치료제 개발의 진전이 크지 않지만, 중증천식의 주요한 미충족 수요로 향후 정밀한 연구와 약제개발이 필요한 영역이다.

3. 생물학적제제

1) Omalizumab

Omalizumab (Xolair; Novartis, Basel, Switzerland)은 미국 식품의약품안전처 (U.S. Food and Drug Administration (FDA)로부터 처음으로 중증천식 적응증으로 승인을 받은 생물학적 제제이다. 대표적인 3상 임상연구인 EXTRA에서는 850명의 중증 알레르기천식 환자를 대상으로 48주간 진행되었는데 치료군의 ACQ와 AQLQ(asthma related quality of life questionnaire)의 호전과 약 25%의 악화감소 효과를 보고하였다.¹²⁾ 또한 호기산화질소 농도(fractional exhaled nitric oxide, FeNO) (19.5 ppb 이상), 말초혈액 호산구(260/ μ L 이상),

혈청 페리오스틴(periostine, 50 ng/mL 이상)치가 높았던 경우 omalizumab에 반응이 좋았고 급성 악화 빈도도 감소하였다.¹²⁾ 이후 진행된 Real-world effectiveness study에서는 omalizumab 사용군에서 12개월간 250 mL의 폐기능 개선과 59% 악화감소 및 41% 경구 스테로이드 사용량의 감소를 보고한 바 있다.¹³⁾

omalizumab의 부작용으로 매우 낮은 빈도 (0.09%)로 아나필락시스가 보고된 바가 있어 초기 투여 시에는 2시간 동안, 이후에는 30분간 관찰하는 것을 권장하고 있다.¹⁴⁾ 또한 2003년에 1-3상 연구 데이터를 이용하여 시행한 메타 분석에서 omalizumab을 사용한 환자군에서 종양이 발생한 보고가 있었으나 (치료군 0.5% vs. 대조군 0.2%), 4상 연구 환자 데이터를 추가한 메타 연구와 코호트 연구에서 종양 발생에 대한 우려는 없는 것으로 나타났다.^{15,16)} 또한 2020년 발표된 EXPECT연구에서는 omalizumab 투여를 받은 중등증-중증 산모천식 환자군에서 선천성 기형의 위험이 증가하지 않음을 확인하였다.¹⁷⁾ 이를 근거로 omalizumab은 FDA pregnancy category B로 분류되고 있으나, 그럼에도 불구하고 산모에서 omalizumab 사용은 권장하고 있지 않다.

2) Anti IL-5/5 receptor antibody

① Mepolizumab

Mepolizumab (Nucala; GlaxoSmithKline, London, UK)은 18세 이상 호산구성 중증 천식 환자에 대한 추가 치료로 승인을 받은 약제이다. Mepolizumab은 IL-5에 대한 인간화 단클론항체로 호산구성 염증을 억제하고 객담과 혈액에서 호산구의 수를 감소시킨다. 대표적인 3상 연구인 MENSA에서는 고용량의 흡입 스테로이드를 사용함에도 불구하고 조절되지 않고 반복적으로 급성 악화가 있는 호산구성 중증천식 환자들을 대상으로 mepolizumab 추가하였을 때 위약군과 비교하여 시험군(75mg 정맥주사, 100mg 피하주사)에서 47-53%의 급성 악화의 감소를 보였다($P<0.001$).¹⁸⁾ 응급실 방문이나 입원이 필요한 중증 급성악화의 경우 정맥투여군은 32% ($P=0.030$), 피하 투여군은 61% ($P=0.020$)의 감소를 보였다. 이외에 삶의 질과 천식 조절점수도 유의하게 개선되었고, 약 100 mL의 폐기능개선도 확인되었다. 또한 경구스테로이드를 복용하는 중증 천식환자를 대상으로 한 SERIUS 연구에서 치료군에서 대조군에 비해 약 50%의 스테로이드 용량을 감량할 수 있었다 ($P=0.008$).¹⁹⁾ 이후 안전성과 효과를 확인하기 위한 COSMEX 연구에서는 투여 후 최장 172주까지 관찰하였으며 mepolizumab 투여를 받은 환자들의 연간 평균 악화 발생률은 연간 0.93회, 입원이나 치료가 필요한 중증악화는 연간 0.13회로 확인되었다.²⁰⁾ 부작용으로는 상기도 감염, 천식악화, 기관지염 등이 있었으나 유의한 중대한 이상반응은 발견되지 않았다. 다국적, 전향적 관찰 연구인 REALITI-A 연구에서도 2년간의 추적기간 동안 77%의 악화감소와 50% 경구 스테로이드 감량효과를 확인하였고 새로운 이상반응은 확인되지 않았다.²¹⁾

② Reslizumab

Reslizumab (Cinqair; Teva Respiratory, Frazer, PA, USA)은 18세 이상의 호산구성 중증 천식에 대한 추가 치료로 승인을 받은 생물학적 제제이다. Reslizumab은 IL-5에 대한 인간화 단클론항체로 호산구 염증을 감소시키는 효과를 보인다. Castro 등의 3상 연구에서 reslizumab은 흡입 스테로이드로 잘 조절되지 않는 말초혈액 호산구 증가증($400 \text{ cell}/\mu\text{L}$ 이상)을 동반한 천식 환자에서 위약군과 비교하여 천식의 급성 악화의 빈도를 약 50% 줄이고 110 mL의 폐기능 개선효과 및 천식 관련 점수와 삶의 질 점수를 유의하게 호전시키는 것으로 확인되었다.²²⁾ 그러나 reslizumab 관련하여 경구스테로이드 감량에 대한 연구는 보고된 바가 없다. Murphy K. 등이 진행한 공개연장 연구(open-label extension) 연구에서는 24개월 추적관찰을 하였고, Castro와 유사하게 약 90 mL의 FEV1 개선 및 ACQ, AQLQ 호전을 보였고 유의한 이상반응은 관찰되지 않았다.²³⁾

㉓ Benralizumab

Benralizumab (Fasenra; AstraZeneca, Cambridge, UK)은 IL-5 수용체의 α 소단위에 결합하는 인간화 단클론항체이다. Benralizumab은 항체 의존 세포독성을 통해 호산구의 세포자멸사를 유도하고, IL-5R α 아단위 (IL-5 receptor α subunit)를 발현하는 세포를 효율적으로 억제한다. 3상 연구인 CALIMA 와 SIROCCO 에서는 중간용량 이상의 흡입 스테로이드와 지속성 베타2 항진제를 사용하고 있는 환자에서 benralizumab 30 mg을 4주 혹은 8주 간격으로 사용하며 효과를 비교했다.^{24,25)} 치료군은 기저 말초혈액 호산구 수치가 300/ μ L 이상인 경우 약 36-51%의 급성 악화 빈도의 감소를 보였다. 또한 106-159ml 의 FEV1 개선효과를 나타내었고, ACQ-6 및 AQLQ 점수의 유의한 호전을 보였다. ZONDA 연구에서는 전신 스테로이드 의존 천식 환자들을 대상으로 benralizumab 의 스테로이드 감량 효과를 확인하였는데, 치료군은 28주 동안 위약군에 비해 전신 스테로이드 사용량을 상당히 줄일 수 있었다 (치료군: 75%, 위약군: 25%, $P<0.001$).²⁶⁾ 뿐만 아니라 전신 스테로이드를 줄였음에도 불구하고 급성 악화의 빈도가 위약군에 비해 감소하였다(4주 간격 치료군: 55% 감소, $P=0.003$; 8주 간격 치료군: 70% 감소, $P<0.001$). 안전성과 내약성을 확인하기 위한 BORA 연구에서는 68주까지 추적하였는데, 호산구가 300 이상인 환자에서는 연간 0.5회 악화율을, 호산구가 300 개 미만인 환자군에서는 0.7-0.8회 악화율을 보고하였다.²⁷⁾ 그러나 이 연구에서의 폐기능 개선 효과는 40 mL로 3상 연구에 비해 상대적으로 낮았으나 ACQ-6 와 AQLQ 는 유의하게 개선되었고, 특히 호산구 300개 이상인 환자군에서 더 효과가 좋았다.

3) Dupilumab

Dupilumab (Dupixent; Sanofi, Gentilly, France, and Regeneron Pharmaceuticals, Eastview, NY, USA)은 IL-4R α 아단위에 대한 인간 단클론항체로 IL-4와 IL-13의 활동을 억제한다. 조절되지 않는 12세 이상의 천식 환자 1,902명을 대상으로 52주간 진행된 3상 연구인 QUEST에서 치료군에게 dupilumab 200mg 과 300mg을 2주 간격으로 투여하였고, 대조군에는 동량의 위약을 투여하였다. 치료군에서는 연간 악화율이 0.46회에 비해 대조군에서는 0.87로 확인되어 약 47.7% 악화 감소를 보였다. 특히 말초혈액 호산구가 300개 이상의 환자군에서는 0.37로 가장 낮은 악화율을 나타내었다($P<0.001$).²⁸⁾ 반면 치료군의 4.1%인 52명의 환자에서 일시적인 말초혈액 호산구 증가가 확인되었다. VENTURE 연구에서는 210명의 경구스테로이드를 복용중인 중증 천식 환자에서 dupilumab 24주간 치료하면서 경구스테로이드 감량 효과를 확인하고자 하였다.²⁹⁾ 이 연구에서는 대조군에 비해 치료군에서 경구스테로이드 용량을 유의하게 감소시켰다 (치료군 70.1% 감소, 대조군 41.9% 감소, $P<0.001$). 치료군의 69%에서 경구스테로이드를 하루 5mg 미만으로 줄였고, 48% 환자에서는 완전히 중단하였다. 치료군은 대조군에 비해 천식악화의 비율이 59% 감소하였고, 폐기능 개선효과는 약 220 mL로 확인되었다. 일시적인 호산구증다증은 치료군의 14%에서 나타났다. 장기간의 안전성과 효과를 관찰하고자 하는 TRAVERSE 연구는 총 96주간 진행되었고, 이상반응은 2상과 3상 연구와 유사한 정도로 확인되었고 연간 악화율은 치료기간동안 0.27-0.327 로 낮게 유지되었고, FEV1은 약 220-330 mL 개선되었다.³⁰⁾ MELTEMI 연구에서는 446명의 환자에서 최장 5년까지 장기간의 안전성과 내약성을 확인하였고, 기존의 연구결과와 유사하게 악화의 비율을 연간 0.5회 정도로 보고하였다.²⁷⁾

4) Anti TSLP antibody

Tezepelumab(AMG 157/MEDI9929)은 TSLP에 결합하는 IgG2 단클론 항체로써, TSLP 수용체와의 상호작용을 막아 천식의 초기와 후기 반응, T2 염증반응을 억제한다. 3상 임상연구인 NAVIGATOR는 12세 이상 중증, 조절되지 않는 1,061명의 천식 환자를 대상으로 총 52주간 진행되었고, 연간 천식 악화율은 시험군에서는 0.93, 대

조군에서는 0.21 로 확인되어 약 56% 악화 감소 효과를 보였다 ($P<0.001$).³¹⁾ 특히 호산구가 300개 미만인 그룹에서도 약 41%의 악화 감소효과를 나타낸 게 특징이라고 할 수 있다($P<0.001$). 그 외에 폐기능은 대조군에 비해 130 mL 정도 개선되었으며, ACQ-6 와 AQLQ 모두 유의하게 호전되었다 ($P<0.001$). SOURCE 연구는 경구 스테로이드를 복용하는 중증천식 환자 150명을 대상으로, 천식이 잘 조절되면서 경구 스테로이드를 줄이는 환자의 비율을 일차 결과변수로 정하였다.³²⁾ 그러나 경구 스테로이드 감량에 대한 오즈비는 1.28 로 확인되어 치료군에서 일일 경구 스테로이드 용량을 유의하게 감소시키지 못했다. 다만 경구 스테로이드 용량을 90% 이상 줄인 환자 비율은 치료군이 54.1%, 위약군이 46.1%로 확인되었다. DESTINATION 연구에서는 최장 104주까지의 안전성과 효과를 확인하기 위해 총 528명의 환자를 대상으로 진행되었고 3상 연구와 유사한 정도의 이상반응이 확인되었다.³³⁾ 비인두염 (nasopharyngitis), 상기도 호흡기감염, 두통 등이 24%, 14%, 11% 로 보고되었다. 연간악화율은 치료기간동안 0.42-0.61 로 나타났다.

결론

천식 치료에서 생물학적 제제는 특히 중증 천식 환자에서 상당한 치료효과를 보여주고 있다. 오랫동안 고용량 흡입 스테로이드와 지속성 베타2 항진제의 사용에도 불구하고 나타나는 급성 악화는 해결되지 않던 임상적 문제였고, 경구 스테로이드의 장기간 사용은 중증천식 환자들에게 심각한 전신 부작용을 유발하고 사망률을 증가시키는 결과를 초래하였다. T2 생물학적 제제의 큰 발전은 이런 중증 천식 환자의 T2 염증 반응을 조절하여 급성 악화를 줄이고, 폐기능을 개선하고, 경구 스테로이드를 감량하는 효과를 가져오고 있다. 또한 천식에 사용중인 생물학적 제제 중 omalizumab은 만성두드러기와 만성비부비동염과 비용의 적응증을 가지고 있고 dupilumab은 만성비부비동염과 비용/아토피 피부염 등 T2 동반질환을 적응증으로 사용할 수 있다. 따라서 환자의 천식의 표현형과 동반질환을 고려하여 적절한 생물학적 제제를 선택한다면 천식과 동반질환을 함께 치료하여 환자의 삶의 질을 크게 개선시킬 수 있을 것으로 기대한다. 그러나 비용적인 부담으로 인해 임상에서 환자에게 처방이 어려운 경우가 있으며, 치료적인 측면에서도 생물학적 제제의 효과를 판정하는 기준 및 약제의 변경과 중단에 대한 논의가 더 필요하다. 또한 T2 low 표현형과 내재형을 가지는 중증천식 환자들의 치료방법이 제한적이므로 이 환자군을 대상으로 한 기전 연구와 효과적인 약제개발이 진행되어야 할 것으로 생각한다.

References

1. Asthma Gf. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2021. 2021.
2. Ivanova JI, Bergman R, Birnbaum HG, Colice GL, Silverman RA, McLaurin K. Effect of asthma exacerbations on health care costs among asthmatic patients with moderate and severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1229-35.
3. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med* 2022;386:157-71.
4. Park SY, Kang SY, Song WJ, Kim JH. Evolving Concept of Severe Asthma: Transition From Diagnosis to Treatable Traits. *Allergy Asthma Immunol Res* 2022;14:447-64.
5. 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;43:343-73.
6. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-23.
 7. Tashiro H, Shore SA. Obesity and severe asthma. *Allergol Int* 2019;68:135-42.
 8. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012;67:835-46.
 9. Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M, Backer V, Busby J, Canonica GW, et al. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort. *Chest* 2021;160:814-30.
 10. Mitchell PD, O'Byrne PM. Epithelial-Derived Cytokines in Asthma. *Chest* 2017;151:1338-44.
 11. Peters MC, Ringel L, Dyjack N, Herrin R, Woodruff PG, Rios C, et al. A Transcriptomic Method to Determine Airway Immune Dysfunction in T2-High and T2-Low Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:465-77.
 12. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:804-11.
 13. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, Kostikas K, Jaumont X, Pfister P, et al. Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:2702-14.
 14. Cox L, Lieberman P, Wallace D, Simons FE, Finegold I, Platts-Mills T, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma & Immunology Omalizumab-Associated Anaphylaxis Joint Task Force follow-up report. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:210-2.
 15. Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, Blogg M, Zhu J, Eisner MD, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:983-9.e6.
 16. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, Guinan E, Eisner M, Bradley MS, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:560-7.e4.
 17. Namazy JA, Blais L, Andrews EB, Scheuerle AE, Cabana MD, Thorp JM, et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:528-36.e1.
 18. 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;371:1198-207.
 19. 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;371:1189-97.
 20. Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, FitzGerald JM, Masoli M, Korn S, et al. Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: The COSMEX Study. *Clin Ther* 2019;41:2041-56.e5.
 21. Harrison T, Canonica GW, Chupp G, Lee J, Schleich F, Welte T, et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. *Eur Respir J* 2020;56.
 22. 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;3:355-66.

23. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, Fahrenholz JM, Shalit Y, Garin M, et al. Long-term Safety and Efficacy of Reslizumab in Patients with Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1572-81 e3.
24. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128-41.
25. 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* 2016;388:2115-27.
26. 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;376:2448-58.
27. Korn S, Bourdin A, Chupp G, Cosio BG, Arbetter D, Shah M, et al. Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:4381-92.e4.
28. Sastre J, Dávila I. Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018;28:139-50.
29. 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;378:2475-85.
30. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Papi A, Bourdin A, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med* 2022;10:11-25.
31. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2021;384:1800-9.
32. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2022;10:650-60.
33. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, Korn S, Corren J, Israel E, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med* 2023;11:425-38.

Table 1. Summaries of the pivotal studies and long-term extension studies for biologics

Pivotal studies								
Biologics	Studies	Dose and duration	Patients No.	Outcomes				
				Exacerbations reduction	Lung function	Symptoms	QoL	OCS reduction
Omalizumab	EXTRA	0.008 mg/kg of body weight per IgE (IU/mL) every 2 weeks or 0.016 mg/kg per IgE (IU/mL) every 4 weeks; 48 weeks	850	25%	N/A	asthma symptom scores -0.26	AQLQ 0.29	N/A
Mepolizumab	MENSA	75-mg intravenous dose or a 100-mg subcutaneous dose q4wks; 32 weeks	576	47-53%	98-100 ml	ACQ-5 -0.42 to -0.44	SGRQ -6.4~-7.0	NA
	SIRIUS	100 mg q4w SC; 24 weeks	135	32%	114 ml	ACQ-5 -0.52	SGRQ MD -5.8,	50% reduction of OCS dose
Reslizumab	Castro et al	intravenous reslizumab (3.0 mg/kg) every 4 weeks for 48 weeks	953	54%	110 ml	ACQ-7 -0.251	AQLQ 0.23	NA
Benralizumab	CALIMA	30 mg every 4 weeks (Q4W) or every 8 weeks (Q8W; first three doses 4 weeks apart) for 56 weeks	1306	36-40%	116-125 ml	ACQ-6, -0.12 to -0.23	AQLQ-12, 0.16-0.24	N/A
	SIROCCO	30 mg every 4 weeks (Q4W) or every 8 weeks (Q8W; first three doses 4 weeks apart) for 48 weeks	1205	45-51%	106-159ml	ACQ-6, -0.25	AQLQ-12, 0.18-0.30	N/A
	ZONDA	30 mg every 4 weeks (Q4W) or every 8 weeks (Q8W; first three doses 4 weeks apart) for 28 weeks	220	55-70%	222 -256 ml	ACQ-6, -0.55	AQLQ-12, 0.45	75% reduction of OCS dose
Dupilumab	QUEST	200 or 300 mg every 2 weeks for 52 weeks	1902	46.6-47.7% reduction	130-140 ml	ACQ-5, -0.39 to -0.22	AQLQ, 0.26-0.29	N/A

	VENTURE	200 or 300 mg every 2 weeks for 24 weeks	210	59% reduction	220 ml	NA	NA	28.2% reduction of OCS dose
Tezepelumab	NAVIGATOR	210 mg every 4 weeks for 52 weeks	1061	56% reduction	230 ml	ACQ-6, -0.33	AQLQ, 0.34	N/A
	SOURCE	210 mg every 4 weeks for 48 weeks	150	31% reduction	260 ml	ACQ-6, -0.37	AQLQ, 0.36	OR, 1.28 (95% CI, 0.69-2.35) If Eos \geq 150/ μ L, OR 2.58 (1.16-5.75)
Long-term extension or real-world studies								
Studies	Methods	Objectives	Duration	Exacerbation	Lung function	Symptoms	QoL	OCS reduction
J Bousquet et al. (Omalizumab)	meta-analysis of observational studies	treatment response, lung function, exacerbations, OCS use, PRO, etc	16 weeks to 12 months	59% risk reduction for AE at 12mo (n=4185)	FEV1 250m improved at 12 mo (n=260)	ACQ -1.13 at 12 mo (n=194)	AQLQ 1.44 at 12mo (n=375)	41% of patients reduced OCS at 12 mo (n=8279)
COSMEX (Mepolizumab)	multicenter, open-label, long-term, Phase IIIb study (n=339)	Safety and efficacy (AE rate per year, FEV1, ACQ-5, OCS use)	172 weeks	0.93 event per year	100 mL at 168 wk	ACQ-5 week 60, -0.09 from baseline	NA	88% reduction of OCS dose
REALITI-A (Mepolizumab)	global, prospective, observational cohort study, collecting data from routine healthcare visits from patients with asthma, n=368	AE rate before and after mepolizumab	24 months	69% reduction of AE	N/A	N/A	N/A	52% reduction of OCS dose
Murphy K et al. (Reslizumab)	open-label extension study (n=1051)	safety and efficacy	24 months	N/A	90 ml at 16weeks	ACQ -0.360 at 16 weeks	improved (그림만)	N/A
BORA (Benralizumab)	randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 extension study (n=1576)	safety and tolerability	68 weeks	0.50 event per year (EOS \geq 300), 0.7-0.8 (EOS<300)	38 -40 ml (EOS \geq 300), 17 ml (EOS<300)	ACQ-6, 0 -0.09 to -0.12 (EOS \geq 300), -0.1to -0.15 (EOS<300)	AQLQ-12, 0.08-0.15 (Eos \geq 300), 0.09-0.11 (Eos<300)	N/A
MELTEMI (Dupilumab)	long term extension study (n=446)	safety and tolerability	96 weeks	0.5 event per year	N/A	N/A	N/A	N/A
TRAVERSE (Dupilumab)	open-label extension study (n=2282)	safety and efficacy	96 weeks	AER, 0.227-0.310	220-330 ml	ACQ-5, -1.64 to -1.33	AQLQ, 1.07 to 1.40	N/A
DESTINATION (Tezepelumab)	long term extension study (n=528)	safety and efficacy	104 weeks	39-58% reduction	200 ml	ACQ-6, -0.3 to -0.69	SGRQ, -6.05 to -10.04	N/A