

5

Biologics : Role in The Treatment of COPD

최준영

가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 호흡기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) predominantly arises from neutrophilic inflammation, and earlier studies exploring biologics targeting this mechanism have resulted in failure. However, the development of biologics targeting Th2 inflammation in asthma patients has achieved significant success. Although COPD primarily involves neutrophilic inflammation, some cases also exhibit eosinophilic inflammation. Consequently, various biologics targeting Th2 inflammation, proven effective in asthma, have recently been researched in COPD. In this review, we aim to examine the research findings on biologics in COPD.

1. Introduction

만성 폐쇄성 폐질환 (COPD)은 흡연과 같은 위험인자에 노출된 후 발생하는 기도 및 폐포의 손상으로 인해 지속적인 호흡기 증상과 기류제한이 특징인 질환이다¹. COPD의 급성악화는 호흡곤란, 기침 혹은 가래 등의 증상이 급격히 악화되는 상태로, 추가적인 치료가 필요한 상태를 말하며, 의료 비용의 큰 부분을 차지한다. 지난 해에 두 번 이상의 급성 악화가 있는 환자는 기류 제한이 악화되고 앞으로 더 많은 급성 악화, 입원, 사망 위험이 증가한다. 따라서 급성 악화는 COPD환자를 위한 항염증제의 효능을 평가하는 임상시험의 주요 결과로 평가되어왔다. 천식에서 T helper type 2 (Th2) inflammation은 급성 악화 및 기도 개형을 증가시키며, anti-immunoglobulin E (IgE), anti-interleukin-4 (IL-4), anti-IL5/5R, anti-thymic stromal lymphopoietin (TSLP)과 같은 생물학적 제제들이 Th2 inflammation을 가진 중증 천식 환자에서 급성악화를 감소시키는 것으로 나타났다². 최근 COPD 환자를 대상으로 한 임상 시험에서 생물학적 제제의 효능에 대해 활발히 연구되고 있다³.

2. Eosinophilic inflammation in COPD

COPD의 주된 기전은 천식에서 볼 수 있는 Th2 inflammation과 eosinophilic inflammation과는 달리, neutrophilic inflammation에 의한 small airway fibrosis 및 alveolar destruction으로 알려져 있다⁴. 담배 연기와 같은 유해인자가 기도로 유입이 되면 기도 상피세포와 폐포 대식세포를 거쳐 cytotoxic T cell과 neutrophil을 자극하고, protease를 자극하게 되어 emphysema와 mucus hypersecretion을 유발하게 된다. 반면, 상당 수의 COPD환자에서도 eosinophilic inflammation이 동반된다고 밝혀졌다. ECLIPSE 연구에 포함된 환자 들을 분

석해본 결과 blood eosinophil이 2% 이상인 경우가 37.4%, 2% 이하인 경우가 13.6%에 해당하였으며, 두 군 간에 변동이 있는 경우는 49%에 이르는 것으로 확인되었다⁵. COPD 환자에 있어서 급성 악화에 대한 cluster analysis를 시행한 연구에 따르면, 총 4가지 cluster로 나뉘게 되고 그 중 eosinophil-predominant한 경우가 30%에 이르는 정도로 상당히 많은 환자들이 eosinophil inflammation에 의한 악화를 경험하는 것으로 확인되었다⁶. 또한, COPD Gene과 ECLIPSE study를 종합해 본 연구 결과 blood eosinophil이 높을수록 급성악화의 위험도가 증가하는 것을 확인할 수가 있었고, 호산구 분율이 높아질수록 악화의 위험도는 증가하는 것을 확인할 수 있었다⁷. 또한, 호산구는 흡입 스테로이드 (ICS)에 대한 반응을 예측할 수 있는 인자로 사용될 수 있다. Fluticasone furoate plus vilanterol 과 vilanterol을 비교한 연구에 있어서 blood eosinophil이 2% 미만인 경우 급성 악화의 위험이 차이가 없었지만, 2% 이상인 경우에 ICS를 사용한 군이 악화를 더 많이 예방할 수 있었고, 호산구 분율이 높아질수록 그 차이는 더 크게 나타나는 것을 확인할 수 있었다⁸. 하지만 COPD 환자에서 아직 eosinophilic COPD의 정의가 통일되어 있지는 않다⁹. 연구에 따라 보통 2% 이상으로 정의하기도 하고, 300개 이상으로 정의하고 있기도 하다.

3. Biologics targeting neutrophilic inflammation

COPD의 주된 병태생리학적 기전은 neutrophilic inflammation으로 알려져 있기에 과거엔 이를 target으로 하는 연구가 많이 진행되어왔다. COPD의 neutrophilic inflammation의 다양한 경로를 목표로 하는 다양한 항체들이 연구되어 왔는데, 그 중에서 anti-IL-8, anti-CXCR2, anti-TNF, anti-IL-1, anti-IL-17A 등이 연구되었다¹⁰.

IL-8은 C-X-C chemokine family 중 하나로, neutrophil에 있는 CXCR1, CXCR2에 의해 recognition 되어 폐로 neutrophil이 recruit 되는데 영향을 미친다. 이러한 IL-8에 대한 monoclonal antibody, 혹은 CXCR2에 대한 antibody들에 대한 연구들이 있었다. 2004년도 anti-IL-8에 대한 pilot study에서는 50세 이상의 COPD 환자 중 mMRC 1점 이상의 moderate-to-severe COPD 환자를 대상으로 하였다. 약제 사용군에서 호흡곤란이 다소 호전되었으나, 약제를 중단한 이후 두 군간의 유의한 차이는 사라졌다. 또한, TDI score가 1점 이상으로 상승한, 즉 증상이 호전된 환자의 비율을 보았을 때, 약제 사용군이 더 높은 것으로 확인할 수 있었으나 통계적 유의성은 2주차에만 확인되었다. 반면, 폐기능이나 6-minute walk test (6MWT) 에서는 유의한 차이를 확인하지 못하였고 악화율은 비교하지 않아 한계가 있는 연구였다¹¹.

또한 CXCR2 pathway의 antagonist에 대한 우려할 만한 사항은, Th1 inflammation을 억제 함으로서 neutropenia 혹은 급성악화를 발생시킬 수 있다는 점이다. CXCR2 antagonist 인 ADZ5069를 사용한 연구를 보면, 약제 사용 군에서 neutropenia 및 악화가 발생할 수 있는 위험성을 확인하였다¹². CXCR2 antagonist 중 또 다른 물질은 MK-7123에 대한 phase 2 proof-of-concept trial을 살펴보면, 폐 기능 측면에서는 유의하게 좋은 효과를 보였지만, 악화 발생 측면이나 SGRQ 호전 여부에는 유의미한 효과를 보여주지 못하였고, 약제 사용군에서 감염의 위험이 증가하는 것을 확인할 수 있었다¹³. 따라서 neutropenia나 infection 등의 side effect 문제가 대두되면서 IL-8 및 CXCR2를 target으로 하는 약제는 더 이상 COPD에서 연구되지 않았다.

또한 TNF- α 는 잘 알려진 Th1 inflammatory cytokine으로, NF κ B pathway를 통해 inflammatory gene을 upregulation 시키고, neutrophil을 target site로 migration 시키는 등의 작용을 한다¹⁴. 이에 대한 biologics로 가장 먼저 나온 연구는 2005년도에 발표된 연구로서, mild-to-moderate COPD 환자에게 infliximab을 투여한 연구였다¹⁵. Single center double blind phase II randomized controlled study (RCT) 였고, mild-to-moderate COPD 환자 중 14명에게 infliximab을, 8명에게 placebo를 투여하였다. 양 군 간에 safety profile에

큰 차이는 보이지 않았지만 lung function parameter나 sputum inflammatory parameter상 호전을 보인 소견도 없었다. 2년 후에 환자 수를 234명으로 늘리고 환자 군을 moderate-to-severe COPD로 변경하여 safety와 efficacy를 비교한 연구가 발표되었다¹⁶. Multicenter, double-blind RCT였으며 24주까지 약물을 투여한 후 44주까지 assessment를 시행하였다. 이 연구에서 또한 CRQ score나 6MWT에서 양 군 간에 차이가 없었고, 다양한 subgroup analysis에서도 의미 있는 결과를 도출해내지 못하였다. 반면, 약물 투여군에서 폐렴과 악성 종양이 유의하게 발생하여 더 이상 이 약제에 대한 COPD 연구는 진행되지 못하였다. TNF- α 에 대한 또다른 항체로서 etanercept에 대한 연구가 악화 환자를 대상으로 연구가 되었는데 primary outcome이었던 FEV1 변화에는 약제 군 및 위약 군 간 차이가 없었다¹⁷. Secondary outcome이었던 treatment failure는 양 군 간에 통계적인 차이는 보이지 않았으나 etanercept 군에서 좀 더 많은 trend를 보였고, 호흡곤란 및 삶의 질 측면에서도 큰 차이를 보이지 않았다.

그 외 다양한 약제에 대한 연구들이 진행되었으나 유의미한 결과를 나타내지 못하였다. IL-1에 대한 monoclonal Ab인 MEDI8968에 대한 phase II RCT 또한 primary endpoint였던 중등도 이상의 악화에서 유의미한 차이를 확인하지 못하였고¹⁸, anti-IL-17A의 효과를 확인하고자 한 double-blind RCT에서도 primary endpoint였던 폐 기능 변화에서 통계적 차이를 확인하지 못하였다¹⁹. 이와 같이 neutrophilic pathway를 blockage하는 다양한 연구들이 있어왔지만, anti-IL-8이 호흡곤란을 다소 개선해주는 점 외에는 어느 하나도 COPD 치료에 있어 중요한 결과를 도출해 내지 못하였다²⁰.

4. Biologics targeting Th2 inflammation

최근 천식에서 biologics가 잇따라 효과를 증명함으로써 COPD에서도 이러한 Th2 inflammation을 target으로 하는 약제가 효과가 있을지 관심이 주목되고 있다¹⁰. 천식에 있어서는 이러한 약제들이 좋은 효과를 나타내었으며 폐기능을 호전 시키고 호산구성 염증을 완화시키며, 급성 악화 등의 임상 양상을 효과적으로 호전시키는 것으로 확인되었다.

4.1. Anti-IL-5/5R

Anti-IL-5R인 benralizumab에 대한 phase 2a 연구가 2014년도 Lancet respiratory medicine에 발표되었다²¹. 이 연구는 26개의 의료기관에서 진행된 RCT였고 과거 연간 1회 이상의 악화를 경험한 moderate-to-severe COPD 환자 중 sputum eosinophil이 3% 이상인 환자를 대상으로 연구가 진행되었다. Primary outcome인 1년간 악화율을 비교해 보았을 때 전체 구간뿐 만 아니라, blood eosinophil에 따른 subgroup analysis에서도 유의미한 차이를 나타내지는 못하였다. 반면, secondary outcome에서는 몇 가지 의미 있는 결과가 있었다. Benralizumab 사용 군에서는 blood와 sputum 모두 eosinophil이 감소하였으며, 연구 기간 종료 후 다시 증가하는 경향을 보였다. FEV1 또한 benralizumab 사용군에서 증가하였으며, 이 효과는 eosinophil count가 높은 군에서 더 명확히 나타났다. SGRQ score를 보면 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 eosinophil count가 높은 그룹에서 좀 더 호전되는 것을 확인할 수 있었다. 악화와 폐기능을 eosinophil count에 따라 보면, 통계적인 유의성은 확보하지 못하였지만 eosinophil count가 높아질 수록 약물군에서 좀 더 좋은 효과가 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 반면, safety profile에서는 양 군간 차이는 보이지 않았다. 이어서 진행된 benralizumab에 대한 phase III 연구에서는 두 개의 연구 (GALATHEA + TERRANOVA)를 종합하여 분석하였다²². GALATHEA와 TERRANOVA study 모두에서 중등도 이상의 악화율은 benralizumab 30mg 및 100mg 사용 군과 위약 군이 큰 차이를 보이지 않

않았다.

이어서 진행된 benralizumab에 대한 phase III 연구에서는 두 개의 연구 (GALATHEA + TERRANOVA)를 종합하여 분석하였다²². GALATHEA와 TERRANOVA study 모두에서 중등도 이상의 악화율은 benralizumab 30mg 및 100mg 사용 군과 위약 군이 큰 차이를 보이지 않았다. 반면, 중증 급성악화는 GALATHEA study 중 100mg 사용군에서 유의한 효과를 나타내었다. 하지만 폐기능과 SGRQ에서는 모두 유의한 차이를 만들지 못하였다. Safety profile상에서 약물 사용군과 placebo 간의 큰 차이를 보이지 않았다. 현재 benralizumab에 대한 대규모 phase III 연구가 진행되고 있고 2025년도에 연구가 종료될 예정으로 결과가 주목된다 (NCT04053634).

Anti-IL-5 인 mepolizumab에 대해서는 2017년도 eosinophilic bronchitis가 있는 COPD에 있어서 proof-of-concept pilot study가 발표되었다²³. 총 18명의 환자들 중 sputum eosinophil은 약물 사용군에서 유의하게 감소되는 것을 확인할 수 있었지만, 폐 기능, 삶의 질, gas trapping 등의 변수에는 큰 차이를 나타내지는 못하였다. 이어서 mepolizumab에 대한 phase 3 double blind RCT 가 2017년도 New England Journal of Medicine에 발표되었다²⁴. 두개의 RCT인 METREX와 METREO study가 같이 포함되었는데, METREX에선 mepolizumab 100mg이, METREO에서는 100mg과 300mg이 placebo와 비교되었다. 본 연구의 대상 환자는 모두 중등도 이상의 급성 악화력이 있는 COPD 환자였고, METREX에서는 non-eosinophilic과 eosinophilic COPD 모두가, METREO에서는 eosinophilic COPD만 포함되었다. 연구 결과 METREX에서는 악화율이 전체 군에서는 통계적인 차이가 없으나, eosinophilic group에서는 약제 군이 통계적으로 유의하게 18% 감소되는 것을 확인했다. Secondary endpoint로 확인한 time-to-first exacerbation 또한 eosinophilic group에서는 유의하게 지연되는 효과를 보였고 전체 군에서는 큰 효과가 없었다. 반면 METREO에서는 유의미한 결과를 나타내지 못하였다. 더 나아가 해당 연구에서는 METREO와 METREX에 포함된 환자들을 합하여 meta-analysis를 시행하였고, eosinophil이 높아질수록 통계적으로 유의하지는 않았지만 mepolizumab 군이 더 좋은 효과를 나타내는 trend를 보였다. 반면, adverse event는 METREX, METREO 모두에서 약제 군과 대조 군 간의 큰 차이는 보이지 않았다.

4.2 Anti-IgE

Omalizumab은 천식에서는 이미 많은 효과를 증명한 치료로, 특히 한국에서는 급여 인정이 되어 접근성이 비교적 좋은 약제이다. 이 약제는 알레르기성 아토피 천식에서 호산구성 염증을 감소시키고, 악화를 예방하며, 폐 기능을 개선하고 증상을 완화시키는 것으로 알려져 있다²⁵. 이 약제는 COPD 환자에 있어서 단독으로 효과를 확인한 연구는 없었고, ACO 환자에 있어서 효과를 확인하고자 한 연구들이 있었다. 한 case series에서는 IgE 수치가 높은 세 명의 COPD 환자를 대상으로 omalizumab을 사용했을 때, 폐 기능에서 큰 차이는 없었으나 ACT 점수, 천식 조절 상태, 급성 악화의 호전을 확인할 수 있었다²⁶.

나아가 Australian Xolair Registry의 환자를 대상으로 severe allergic asthma와 COPD가 overlap된 환자에 있어서 asthma 단독 환자들과 omalizumab의 효과를 비교한 연구가 있었다²⁷. Physician-diagnosis COPD 나 post-BD FEV1을 이용하여 정의한 ACO 환자들 모두에서 omalizumab이 ACQ-5 score나 AQLQ score를 호전시키는 것을 확인할 수 있었다. 또한, 폐기능에 있어서는 FEV1이 80% 미만인 군에서 80% 이상인 군에 비해 효과가 더 좋은 것을 확인할 수 있었다. ACO 환자를 smoking history에 따라 stratification 해 보았을 시 never-smoker가 좀 더 좋은 효과를 나타내는 것을 볼 수 있었다.

또한 asthma환자에 있어서 omalizumab의 효과를 본 PROSPERO의 post hoc analysis 로 ACO 환자를 분석하였을 때, ACO 환자에 있어서도 급성악화를 유의하게 줄이는 것을 확인할 수 있었고 ACT score도 유의미하

게 상승시키는 것을 확인할 수 있었다²⁸. 따라서 천식 환자에서 COPD가 동반되어 있더라도 indication이 되면 omalizumab을 사용하는 충분한 근거가 될 수 있을 것으로 보인다.

4.3 Anti-IL-4R

Anti-IL-4R인 dupilumab은 IL-4와 IL-13을 동시에 blocking 하는 생물학적 제제로 COPD에서 그 유용성을 확인하였다. 2023년에 발표된 phase III trial에서는 3제 요법을 사용하고도 악화 위험이 높은 환자들 중 blood eosinophil 수치가 300개 이상인 환자들을 대상으로 52주간 연구가 진행되었다. 대상 환자는 dupilumab 300mg 군과 위약군으로 나누어 2주 간격으로 약제를 투여하였다. 연구 결과상 약제군에서는 연간 중등도 이상의 악화율이 위약그룹에 비해 낮았으며 (rate ratio 0.70, 95% CI 0.58-0.86, $p<0.001$), 12주차 pre-BD FEV₁ 상승 정도가 약제군에서 더 높았다 (LS 평균 차이 83ml, 95% CI 42-125, $p<0.001$). 52주차에는 SGRQ 및 E-RS-COPD 점수에서도 dupilumab이 우수한 효과를 보였다. 또한 safety profile 상 양 군 간에 큰 차이를 보이지 않았다. 이 연구를 통해 dupilumab이 blood eosinophil이 높은 COPD 환자에서 악화율을 감소시키고, 폐 기능 및 삶의 질을 개선하며 호흡 증상을 완화시키는 결과를 확인할 수 있었다.

4.4 Others

IL-33은 다양한 irritant, pollutant, microbe, virus 등에 의해 기도 상피세포에서 분비되는 alarmin 중 하나이고 ILC2를 통해 Th2 inflammation을 자극할 뿐만 아니라 Th17 cell을 통해 non-type 2 inflammation에도 관여한다²⁹. IL-33에 receptor로 작용하는 것이 ST2이며, 이를 통해 CD4 T cell이 자극되어 이후 면역반응을 유도하게 된다. 이러한 과정을 억제하여 기도 염증을 억제하고자 하는 연구들이 진행되어 왔다.

Itepekimab은 anti-IL-33으로서 2021년도에 phase IIa trial 결과가 발표되었다³⁰. 전체 환자군 및 blood eosinophil로 나누어 분석한 결과, itepekimab은 악화력에 유의미한 영향을 미치지 못했다. 반면 흡연력으로 나누어 분석해 보았을 시 former smoker에서 itepekimab이 중등도 이상의 악화를 약 43% 줄였고, 중증 악화도 유의하게 감소시키는 것을 확인하였으며, FEV₁에도 유의한 효과를 보여주었다. 현재 이에 대한 대규모 3상 연구가 진행되고 있으며 2024 년도에 연구가 종료될 예정이다 (NCT04702984). Anti-ST2 제재인 astegolimab에 대한 최근의 phase IIa, single center study로 2회 이상의 급성 악화가 있던 moderate-to-very severe COPD를 대상으로 약제의 효과를 확인하고자 하였다³¹. 48주 후 급성악화는 양 군 간의 큰 차이를 보이지 않았다. 또한, 대상 환자들의 eosinophil의 median 값인 170으로 나누어 비교해 보았을 때도 양 군 간의 차이를 보이지 않았다. 하지만, post-hoc subgroup analysis에서 보면 eosinophil이 300개 미만인 군에서 통계적으로 유의하게 약 37% 정도 악화를 감소시키는 것으로 보아 오히려 eosinophil이 낮은 군에서 효과를 보일 수 있음을 확인하였다. 저자들은, IL-33/ST-2 pathway가 Th2 inflammation 이외의 면역학적 기전에 영향을 미칠 수 있기 때문이라고 설명하고 있고, 급성 악화가 대부분 viral/bacterial infection과 연관이 되어 있기에 Th2 inflammation 이외의 pathway에 영향을 미치는 anti-ST2의 임상적 의미가 클 수 있음을 설명하고 있다. Secondary outcome이었던 SGRQ에서 astegolimab이 placebo에 비해 좋은 효과를 나타내는 것을 보여주었고, 폐 기능은 양 군 간에 유의미한 차이는 없었다. 현재 astegolimab에 대한 phase IIb 연구가 진행되고 있으며 2024년도에 마감 예정으로 확인되고 있다 (NCT05037929).

Tezepelumab은 TSLP에 대한 monoclonal antibody로서 천식에서 그 효과가 잘 증명되었다. TSLP는 IL-33과 더불어 alarmin으로 알려져 있으며 eosinophilic inflammation 뿐만 아니라 neutrophilic inflammation에도 연관되어 있을 것으로 보여 COPD에서의 효과가 기대된다^{32,33}. 현재 Phase IIa 연구가 진행되고 있으며 2024

년도에 연구가 마감될 예정으로 확인된다 (NCT04039113).

5. Conclusion

COPD는 주로 neutrophilic inflammation이 주된 기전으로 발생하는 질환으로, 이 기전에 대한 biologics가 앞서 연구되었으나 모두 실패로 돌아갔다. 이후 천식 환자에 있어 Th2 inflammation을 target으로 하는 biologics들이 개발되어 큰 효과를 거두었다. COPD의 주요 기전은 neutrophilic inflammation이지만, 일부 환자에서는 eosinophilic inflammation도 동반될 수 있다. 이에 따라, 천식에서 효과적이었던 다양한 Th2 inflammation을 target으로 하는 biologics들이 최근 COPD에서도 연구되고 있다.

Benralizumab은 급성 악화에 대한 효과를 아직 입증하지 못했으며, 폐 기능과 삶의 질 면에서도 큰 효과를 보이지 못했다. 반면, mepolizumab은 eosinophilic COPD에서 일정한 효과를 보였지만, 폐 기능이나 SGRQ 점수에서는 뚜렷한 효과를 나타내지 못했다. 이는 eosinophilic count에 따라 그 효과가 prominent해지는 것을 확인할 수 있어 이를 biomarker로 하여 good responder를 찾아내야 할 것으로 보인다. Omalizumab은 COPD에서는 아직 evidence가 충분치 않고, ACO에서는 효과가 있음을 본 연구들이 있었다. 또한, dupilumab은 최근 eosinophilic COPD에서 급성악화를 줄이고 폐 기능을 호전 시키며 삶의 질 및 증상을 완화시키는데 좋은 효과를 보이는 것이 확인되었다. Anti-IL-33인 itepekimab은 former smoker에서 급성악화를 줄이고 폐 기능을 향상시키는 결과를 보여주었고 3상 연구 결과를 지켜보아야 할 것으로 보인다. Anti-ST2 인 astegolimab은 blood eosinophil이 300개 미만인 그룹에서 오히려 더 좋은 효과를 보여주어 non-Th2 COPD에서의 효과를 주시해보아야 할 것으로 보인다.

References

1. GOLD 2023.
2. Varricchi G, Ferri S, Pepys J, et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma. *Allergy*. 2022;77(12):3538-3552.
3. Ohnishi H, Eitoku M, Yokoyama A. A systematic review and integrated analysis of biologics that target Type 2 inflammation to treat COPD with increased peripheral blood eosinophils. *Heliyon*. 2022;8(6):e09736.
4. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev*. 2004;56(4):515-548.
5. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1697-1700.
6. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(6):662-671.
7. Yun JH, Lamb A, Chase R, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(6):2037-2047.e2010.
8. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients

- with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(6):435-442.
9. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:335-349.
 10. Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(7):454-466.
 11. Mahler DA, Huang S, Tabrizi M, Bell GM. Efficacy and safety of a monoclonal antibody recognizing interleukin-8 in COPD: a pilot study. *Chest*. 2004;126(3):926-934.
 12. Kirsten AM, Förster K, Radeckzy E, et al. The safety and tolerability of oral AZD5069, a selective CXCR2 antagonist, in patients with moderate-to-severe COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;31:36-41.
 13. Rennard SI, Dale DC, Donohue JF, et al. CXCR2 Antagonist MK-7123. A Phase 2 Proof-of-Concept Trial for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(9):1001-1011.
 14. Brightling C, Berry M, Amrani Y. Targeting TNF-alpha: a novel therapeutic approach for asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):5-10; quiz 11-12.
 15. van der Vaart H, Koëter GH, Postma DS, Kauffman HF, ten Hacken NH. First study of infliximab treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(4):465-469.
 16. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(9):926-934.
 17. Aaron SD, Vandemheen KL, Maltais F, et al. TNF α antagonists for acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind controlled trial. *Thorax*. 2013;68(2):142-148.
 18. Calverley PMA, Sethi S, Dawson M, et al. A randomised, placebo-controlled trial of anti-interleukin-1 receptor 1 monoclonal antibody MEDI8968 in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2017;18(1):153.
 19. Eich A, Urban V, Jutel M, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of CNTO 6785 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Copd*. 2017;14(5):476-483.
 20. Brightling C, Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur Respir J*. 2019;54(2).
 21. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA, Jr., et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):891-901.
 22. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(11):1023-1034.
 23. Dasgupta A, Kjarsgaard M, Capaldi D, et al. A pilot randomised clinical trial of mepolizumab in COPD with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J*. 2017;49(3).
 24. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1613-1629.
 25. Nixon J, Newbold P, Mustelin T, Anderson GP, Kolbeck R. Monoclonal antibody therapy for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease with eosinophilic inflammation. *Pharmacol Ther*. 2017;169:57-77.
 26. Tat TS, Cilli A. Omalizumab treatment in asthma-COPD overlap syndrome. *J Asthma*. 2016;53(10):1048-1050.

27. Maltby S, Gibson PG, Powell H, McDonald VM. Omalizumab Treatment Response in a Population With Severe Allergic Asthma and Overlapping COPD. *Chest*. 2017;151(1):78-89.
28. Casale TB, Luskin AT, Busse W, et al. Omalizumab Effectiveness by Biomarker Status in Patients with Asthma: Evidence From PROSPERO, A Prospective Real-World Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):156-164.e151.
29. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(10):827-840.
30. Rabe KF, Celli BR, Wechsler ME, et al. Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD: a genetic association study and randomised, double-blind, phase 2a trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(11):1288-1298.
31. Yousuf AJ, Mohammed S, Carr L, et al. Astegolimab, an anti-ST2, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD-ST2OP): a phase 2a, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):469-477.
32. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2017;377(10):936-946.
33. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1800-1809.