

# Прямое сравнительное исследование эффективности анти-IgE- и анти-IL4R $\alpha$ -терапии у пациентов с тяжелой аллергической и смешанной бронхиальной астмой

В.В. Наумова<sup>✉</sup>, nika.naumova@gmail.com, Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун, Г.А. Быкова, В.И. Трошина, А.Н. Минеева

Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

## Резюме

**Введение.** В научных базах данных встречается недостаточное количество прямых сравнительных исследований генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения тяжелой бронхиальной астмы (ТБА).

**Цель.** Сравнить эффективность омализумаба и дупилумаба у пациентов с аллергической и смешанной ТБА в реальной клинической практике.

**Материалы и методы.** В прямое сравнительное исследование вошли больные ТБА с аллергическим компонентом из регионального регистра Свердловской области. Проанализированы данные пациентов с аллергической ( $n = 68$ ) и смешанной ( $n = 27$ ) ТБА, получавших омализумаб ( $n = 62$ ) и дупилумаб ( $n = 33$ ). Определялась эффективность терапии в течение 12 мес. в общей группе 1, группе аллергической астмы 2 и группе смешанной астмы 3 по показателям: контроль ТБА по АСТ-опроснику (Asthma Control Test), доля пациентов с неконтролируемой астмой, потребность в системных глюкокортикостероидах (СГКС) и быстродействующих бронхолитиках (БДБЛ), объем базисной терапии, количество обострений, вызовов СМП (скорой медицинской помощи) и госпитализаций, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), оценка качества жизни по опросникам AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) и SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test). Контрольные оценочные визиты проводились до начала терапии, через 4 и 12 мес. приема ГИБП.

**Результаты.** В целом за 12 мес. таргетной терапии у пациентов, получавших омализумаб, статистически значимая положительная динамика наблюдалась по 12 оцениваемым показателям из 13; у пациентов, получавших дупилумаб, – по 9 показателям. При анализе таких показателей, как АСТ, прием СГКС, обострения БА (бронхиальной астмы), ОФВ<sub>1</sub>, выявлена статистически значимая положительная динамика по всем 4 показателям у пациентов, получавших омализумаб в группе 2, и у пациентов, получавших дупилумаб в группе 3.

**Выводы.** Пациенты с аллергическим компонентом ТБА одинаково хорошо отвечают на терапию омализумабом и дупилумабом. При этом выявлена тенденция к преимущественной эффективности таргетной терапии омализумабом у пациентов с аллергической астмой, дупилумабом – у пациентов со смешанным фенотипом заболевания.

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, таргетная терапия, генно-инженерные биологические препараты, омализумаб, дупилумаб

**Источник финансирования:** авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении данной работы.

**Для цитирования:** Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Ковтун ОП, Быкова ГА, Трошина ВИ, Минеева АН. Прямое сравнительное исследование эффективности анти-IgE- и анти-IL4R $\alpha$ -терапии у пациентов с тяжелой аллергической и смешанной бронхиальной астмой. *Медицинский совет.* 2024;18(9):74–86. <https://doi.org/10.21518/ms2024-195>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Direct comparative study of anti-IgE and anti-IL4R $\alpha$ therapy effectiveness in patients with severe allergic and mixed bronchial asthma

Veronika V. Naumova<sup>✉</sup>, nika.naumova@gmail.com, Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun, Galina A. Bykova, Viktoriia I. Troshina, Alyona N. Mineeva

Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

## Abstract

**Introduction.** There is insufficiency of direct comparative studies of genetically engineered biological drugs (GEBD) for severe bronchial asthma (SA) treatment in scientific databases.

**Aim.** To compare omalizumab and dupilumab effectiveness in patients with allergic and mixed SA in real clinical practice.

**Materials and methods.** The direct comparative study included SA patients with an allergic component from regional registry of Sverdlovsk region. The data of patients with allergic ( $n = 68$ ) and mixed ( $n = 27$ ) SA treated with omalizumab ( $n = 62$ ) and dupilumab ( $n = 33$ ) were analyzed. Therapy effectiveness was determined for 12 months in general group No. 1, allergic asthma group No. 2 and mixed asthma group No. 3 according to the following indicators: asthma control level (ACT), proportion of patients with uncontrolled asthma, need for systemic glucocorticosteroids (SGCS) and short-acting beta agonists (SABA),

basic therapy volume, asthma exacerbations number, emergency calls and hospitalizations, forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>), assessment of life quality (AQLQ and SNOT-22). Control evaluation visits were conducted before therapy start, after 4 and 12 months of biologics taking.

**Results.** In general, during the 12 months of targeted therapy in patients receiving omalizumab statistically significant positive dynamics was observed in 12 of the 13 evaluated indicators; in patients receiving dupilumab – in 9 indicators. When analyzing such indicators as, ACT, taking SGCS, exacerbations of SA, FEV<sub>1</sub>, statistically significant positive dynamics was revealed for all 4 indicators in patients receiving omalizumab in group No. 2 and in patients receiving dupilumab in group No. 3.

**Conclusions.** Patients with allergic component of SA respond equally well to therapy with omalizumab and dupilumab. At the same time, a tendency towards the advantage of omalizumab in patients with allergic asthma, and dupilumab in patients with a mixed phenotype of the disease was revealed.

**Keywords:** severe bronchial asthma, targeted therapy, genetically engineered biological drugs, omalizumab, dupilumab

**Funding:** this publication was not supported by any external sources of funding.

**For citation:** Naumova VV, Beltyukov EK, Kovtun OP, Bykova GA, Troshina VI, Mineeva AN. Direct comparative study of anti-IgE and anti-IL4R $\alpha$  therapy effectiveness in patients with severe allergic and mixed bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(9):74–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-195>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Таргетная терапия широко используется в рутинной клинической практике. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) для лечения тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) используются уже на протяжении 20 лет. Данные рандомизированных клинических исследований [1–7] и исследований в реальной клинической практике [8–16] свидетельствуют об эффективности и безопасности каждого отдельно взятого препарата. Проведенные не прямые сравнения препаратов выявляют отсутствие различий или преимущества того или иного ГИБП по отдельным показателям [17–23]. На результаты не прямых сравнительных исследований могли повлиять отличия в критериях включения и невключения пациентов, дизайнах исследований. Отдельной проблемой представляется выбор таргетного препарата, т. к. многие исследователи отмечают, что существует пул пациентов, которым можно назначить препараты разных классов моноклональных антител [24–26]. Таким образом, остается актуальной тема фенотипирования ТБА. В научных базах данных представлено не так много прямых сравнительных исследований, результаты которых неоднозначны, в т. ч. из-за сравнения препаратов, действующих на разные механизмы Т2-воспаления, у пациентов с разными фенотипами [27, 28]. Поэтому мы провели прямое сравнительное исследование двух таргетных препаратов, действующих в рамках одного звена Т2-воспаления, в четко определенных фенотипических группах.

**Цель** исследования – сравнить эффективность омализумаба и дупилумаба у пациентов с аллергической и смешанной ТБА в реальной клинической практике.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено прямое сравнительное ретроспективное открытое нерандомизированное исследование на базе территориального регистра взрослых пациентов с ТБА Свердловской области.

В исследование включались пациенты регистра с аллергической и смешанной ТБА, получавшие омализумаб или дупилумаб, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критериями невключения в исследование были неаллергический эозинофильный фенотип ТБА, терапия анти-IL5-препаратами, возраст младше 18 лет, ожидаемая продолжительность терапии менее 12 мес., тяжелые сопутствующие заболевания (нестабильная стенокардия, ХСН III и IV функционального класса, хроническая болезнь почек С4 и С5 стадий, цирроз печени, подозрение на онкологические заболевания или верифицированные онкологические заболевания, туберкулез).

Аллергический фенотип ТБА определялся при доказанной аллергии и положительном результате аллерготеста «Фадиатоп™» (при результате  $\geq 1,53$  вероятность аллергического фенотипа увеличивается). Дополнительными критериями значимого аллергического компонента считались: наличие аллергического ринита, возраст дебюта астмы до 20 лет, отягощенная наследственность по атопии, невысокая эозинофилия (до 450 кл/мкл по данным нашего регистра), отсутствие ХРСсПН (хронического риносинусита с полипами носа) и непереносимости НПВП (нестероидных противовоспалительных препаратов). Характерными признаками неаллергической эозинофильной астмы определены: эозинофилия  $\geq 150$  кл/мкл, отсутствие аллергии, сопутствующие ХРСсПН и непереносимость НПВП, поздний дебют (после 30 лет). Смешанная ТБА определялась при комбинации как минимум двух аллергических и неаллергических признаков: наличие доказанной аллергии или латентной сенсibilизации в сочетании с высоким уровнем аллерготеста «Фадиатоп™», поздний дебют, эозинофилия  $\geq 300$  кл/мкл, ХРСсПН, непереносимость НПВП.

Общий IgE определялся иммунохемилюминесцентным методом. Тест «Фадиатоп™» (Phadiatop ImmunoCAP) выявляет суммарные специфические IgE к наиболее распространенным ингаляционным аллергенам (пыльце деревьев, злаковых и сорных трав, клещам домашней пыли, плесневым грибкам, эпидермальным аллергенам животных) методом иммунофлюоресценции на твердой фазе.

Омализумаб назначался подкожно в расчете по массе тела и исходному уровню общего IgE 1 раз в 2 или 4 нед. Начальная доза дупилумаба составляла 600 мг подкожно, далее по 300 мг каждые 2 нед.

Проведение исследования и форма информированного согласия для пациента прошли этическую экспертизу в Локальном этическом комитете ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол №8 от 25.10.2019 г.). Набор пациентов в регистр проходил с 2016 г., поэтому часть пациентов включалась в исследование ретроспективно. Набор пациентов в данное исследование завершился в январе 2023 г.

Прямое сравнение эффективности препаратов проводилось в трех группах пациентов: в общей группе больных ТБА с аллергическим компонентом (J45.0 и J45.8 – группа 1), в группе пациентов с аллергической ТБА (группа 2) и в группе пациентов со смешанной ТБА (группа 3). В каждой группе выделены подгруппы пациентов, получавших омализумаб и дупилумаб. Проводилась как оценка эффективности каждого препарата (анализ «до – после»), так и сравнение эффективности двух препаратов между собой по таким показателям, как уровень контроля ТБА по АСТ-опроснику (Asthma Control Test), доля пациентов с неконтролируемой астмой, потребность в системных глюкокортикостероидах (СГКС) и быстродействующих бронхолитиках (БДБЛ), объем базисной терапии (дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), прием антилейкотриеновых препаратов (АЛП) и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХ), количество обострений, вызовов СМП (скорой медицинской помощи) и госпитализаций из-за обострений астмы, функция внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>)), оценка качества жизни по опроснику AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire)). Оценивалось влияние препаратов на назальные симптомы (опросник SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test)). По итогу проведено сравнение групп и подгрупп в каждой группе по количеству показателей эффективности терапии, достигших в своей положительной динамике порога статистической значимости. Контрольные оценочные визиты проводились до начала терапии, через 4 и 12 мес. приема ГИБП.

### Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.1.2 (разработчик ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях – с помощью t-критерия Уэлча.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Для сравнения трех и более связанных групп по нормально распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью следа Пиллая (Pillai's Trace). Апостериорный анализ проводился с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой Холма.

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона.

При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера – Имана с поправкой Холма.

Сравнение бинарных показателей, характеризующих более двух связанных совокупностей, выполнялось с помощью Q-критерия Кохрена. Апостериорный анализ проводился с помощью теста МакНемара с поправкой Холма.

Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На январь 2024 г. в регистре состояло 68 пациентов с аллергической ТБА (J45.0) и 27 пациентов со смешанной ТБА (J45.8). В группе 1 62 пациента получали омализумаб, 33 пациента – дупилумаб (табл. 1). В группе аллергической астмы большинство пациентов (77,94%,  $n = 53$ ) получали омализумаб, в группе смешанной астмы – дупилумаб (66,67%,  $n = 18$ ). В группе смешанной астмы дебют заболевания состоялся значимо позднее, чем у пациентов с аллергической астмой: различия зафиксированы как в целом между группами 2 и 3 ( $p < 0,001$ ), так и в подгруппах у пациентов, получавших омализумаб ( $p = 0,027$ ) и дупилумаб ( $p = 0,002$ ). Различий в частоте сопутствующего АР не было между группами 2 и 3 ( $p = 0,218$ ), а также между пациентами, получавшими омализумаб в группах 2 и 3 ( $p = 0,149$ ) и дупилумаб в группах 2 и 3 ( $p = 1,000$ ). ХРСсПН встречался у 70,4% ( $n = 19$ ) пациентов со смешанной астмой и у 11,8% ( $n = 8$ ) пациентов с аллергической астмой ( $p < 0,001$ ).

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой с аллергическим компонентом, получающих омализумаб и дупилумаб  
 ● **Table 1.** Characteristics of patients with severe bronchial asthma with an allergic component receiving omalizumab and dupilumab

Показатели	Группа 1 (J45,0 + J45,8) n = 95			Группа 2 (J45,0) n = 68			Группа 3 (J45,8) n = 27		
	Омализумаб n = 62	Дупилумаб n = 33	p	Омализумаб n = 53	Дупилумаб n = 15	p	Омализумаб n = 9	Дупилумаб n = 18	p
Женщины, n (%)	50 (80,6)	19 (57,6)	0,016*	42 (79,2)	6 (40,0)	0,003*	8 (88,9)	13 (72,2)	0,628
Мужчины, n (%)	12 (19,4)	14 (42,4)		11 (20,8)	9 (60,0)		1 (11,1)	5 (27,8)	
Средний возраст, лет, M ± SD (95% ДИ)	43,77 ± 12,79 (40,53–47,02)	46,94 ± 16,26 (41,18–52,70)	0,300	43,49 ± 12,92 (39,93–47,05)	38,20 ± 15,22 (29,77–46,63)	0,183	45,44 ± 12,58 (35,77–55,11)	54,22 ± 13,53 (47,49–60,95)	0,117
Средний возраст дебюта БА, лет, Me (Q1-Q3)	10,00 (3,00–20,00)	20,00 (5,00–35,00)	0,145	7,00 (3,00–18,00)	5,00 (1,50–20,00)	0,475	28,00 (16,00–41,00)	30,00 (11,50–40,75)	0,738
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M ± SD (95% ДИ), Me (Q1-Q3)	27,50 ± 7,66 (25,47–29,53)	25,65 ± 4,30 (24,08–27,23)	0,151	26,16 (22,05–32,55)	26,00 (22,40–30,55)	0,699	24,84 (23,66–31,99)	24,22 (22,86–26,04)	0,236
Наличие АР, n (%)	57 (91,9)	30 (90,9)	1,000	50 (94,3)	14 (93,3)	1,000	7 (77,8)	16 (88,9)	0,582
Наличие ХРСсПН, n (%)	15 (24,2)	12 (36,4)	0,210	7 (13,2)	1 (6,7)	0,674	8 (88,9)	11 (61,1)	0,201
Наличие ХРСбПН, n (%)	2 (3,2)	3 (9,1)	0,338	2 (3,8)	2 (13,3)	0,209	0 (0,0)	1 (5,6)	1,000
Наличие atopического дерматита, n (%)	12 (19,4)	13 (39,4)	0,035*	12 (22,6)	9 (60,0)	0,006*	0 (0,0)	4 (22,2)	0,268
Наличие гиперчувствительности к НПВП, n (%)	6 (9,7)	6 (18,2)	0,331	2 (3,8)	0 (0,0)	1,000	4 (44,4)	6 (33,3)	0,683
Общий IgE, МЕ/л, Me (Q1-Q3)	202,43 (115,10–400,00)	550,00 (198,65–1215,00)	<0,001*	230,90 (116,50–452,50)	1005,00 (405,75–1985,03)	<0,001*	126,00 (115,10–202,43)	288,10 (117,75–971,00)	0,105
«Фадиа топ», РАУ/л, Me (Q1-Q3)	4,60 (2,05–10,30)	7,49 (2,39–24,88)	0,236	4,53 (2,12–11,12)	25,00 (4,12–47,80)	0,069	4,66 (0,74–7,58)	7,10 (1,72–10,30)	0,647
Эозинофилы периферической крови, кл/мкл, Me (Q1-Q3)	356,00 (185,00–526,00)	338,00 (257,00–495,00)	0,986	314,00 (171,00–489,50)	301,00 (200,00–338,00)	0,558	822,00 (520,00–970,00)	434,00 (296,00–607,50)	0,019*
ОФВ <sub>1</sub> , %, M ± SD (95% ДИ)	61,91 ± 23,23 (55,80–68,02)	64,23 ± 23,27 (55,84–72,62)	0,651	62,34 ± 22,50 (55,88–68,80)	67,71 ± 20,61 (55,82–79,61)	0,426	59,59 ± 28,32 (37,82–81,36)	61,53 ± 25,40 (48,90–74,16)	0,858

Примечание. ДИ – доверительный интервал, БА – бронхиальная астма, ИМТ – индекс массы тела, АР – аллергический ринит, ХРСсПН – хронический риносинусит с полипами носа, ХРСбПН – хронический риносинусит без полипов носа, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду, J45,0 – аллергическая астма, J45,1 – неаллергическая эозинофильная астма, J45,8 – смешанная астма.

\* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Пациентам с сопутствующим atopическим дерматитом (АтД) значимо чаще назначали дупилумаб (p = 0,035) (табл. 1). Гиперчувствительность к НПВП наблюдалась у 37,0% (n = 10) пациентов со смешанной ТБА и у 2,9% (n = 2) пациентов с аллергической ТБА (p < 0,001). Во всех трех группах у пациентов, получавших дупилумаб, уровень общего IgE был выше, чем у пациентов, получавших омализумаб (p < 0,001, p < 0,001, p = 0,105 для групп 1, 2 и 3 соответственно). Группы 2 и 3 по уровню общего IgE не отличались друг от друга (p = 0,501). Уровень специфических IgE, определяемых методом «Фадиа топ», не отличался внутри каждой из групп между пациентами, получавшими омализумаб и дупилумаб (p = 0,236, p = 0,069,

p = 0,647 соответственно). Но у пациентов с аллергической астмой исходное среднее значение «Фадиа топ-теста» (17,67 ± 24,27 95% ДИ 10,84–24,49) было выше, чем в группе смешанной астмы (7,88 ± 11,24 95% ДИ 3,34–12,42) (p = 0,018). Уровень эозинофилов периферической крови преобладал в группе 3 (500,00 кл/мкл (Q1-Q3: 354,00–770,50)) по сравнению с группой 2 (310,00 кл/мкл (Q1-Q3: 177,00–438,00)) (p < 0,001). По ОФВ<sub>1</sub> значимых различий ни в группах по фенотипам, ни в подгруппах по препаратам не зафиксировано.

В течение 12 мес. таргетной терапии у пациентов всех трех групп значимо увеличился средний балл АСТ-теста. Но только у пациентов группы 3, получавших дупилумаб,

баллы АСТ-теста соответствовали частично контролируемой астме. Значимой разницы между подгруппами препаратов ни в одной группе не зарегистрировано (рис. 1).

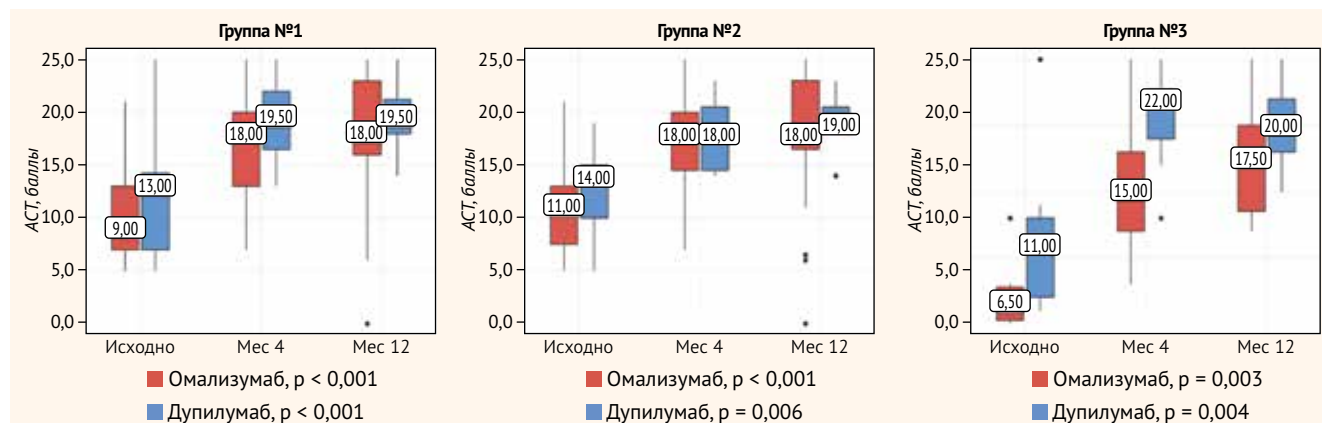
Статистически значимое уменьшение доли неконтролируемой ТБА в группе 1 и 2 наблюдалось у пациентов, получавших и омализумаб, и дупилумаб. В группе 2 17,1% пациентов через 12 мес. терапии достигли контроля над ТБА. В группе 3 динамика по снижению доли пациентов с неконтролируемыми симптомами БА была в обеих группах, но значимые изменения зафиксированы только у пациентов, получавших дупилумаб ( $p = 0,023$ ) (рис. 2). Статистически значимой разницы между препаратами ни в одной группе, ни в одной контрольной точке не было.

Исходно в группе 1 59,5% ( $n = 25$ ) пациентов подгруппы омализумаба получали СГКС курсами при обострениях ( $n = 21$ ) или на постоянной основе ( $n = 4$ ), в подгруппе дупилумаба 52,9% ( $n = 9$ ) принимали СГКС только курсами при обострениях. Разницы между подгруппами

исходно не выявлено ( $p = 0,414$ ). В группах 2 и 3 исходно также было незначимое преобладание потребности в СГКС в подгруппах пациентов, получавших омализумаб, по сравнению с получавшими дупилумаб ( $p = 0,618$  и  $p = 0,411$  соответственно для групп 2 и 3) (рис. 3). Через 12 мес. терапии в группе 1 в подгруппе омализумаба доля пациентов, требовавших назначения СГКС, снизилась до 16,7% ( $p < 0,001$ ); все пациенты подгруппы дупилумаба не имели потребности в СГКС ( $p < 0,001$ ). Разницы между подгруппами омализумаба и дупилумаба не было ни на 4-м мес., ни на 12-м мес. ( $p = 0,725$ ,  $p = 0,096$  соответственно). В группе аллергической астмы наблюдалась похожая динамика, но статистически значимое снижение потребности в СГКС зарегистрировано только в подгруппе омализумаба. В подгруппе дупилумаба группы 2, несмотря на 100% отказ от СГКС к 12-му мес. терапии, значимость изменений не зафиксирована ( $p = 0,174$ ), что, вероятно, связано с небольшим числом пациентов в подгруппе.

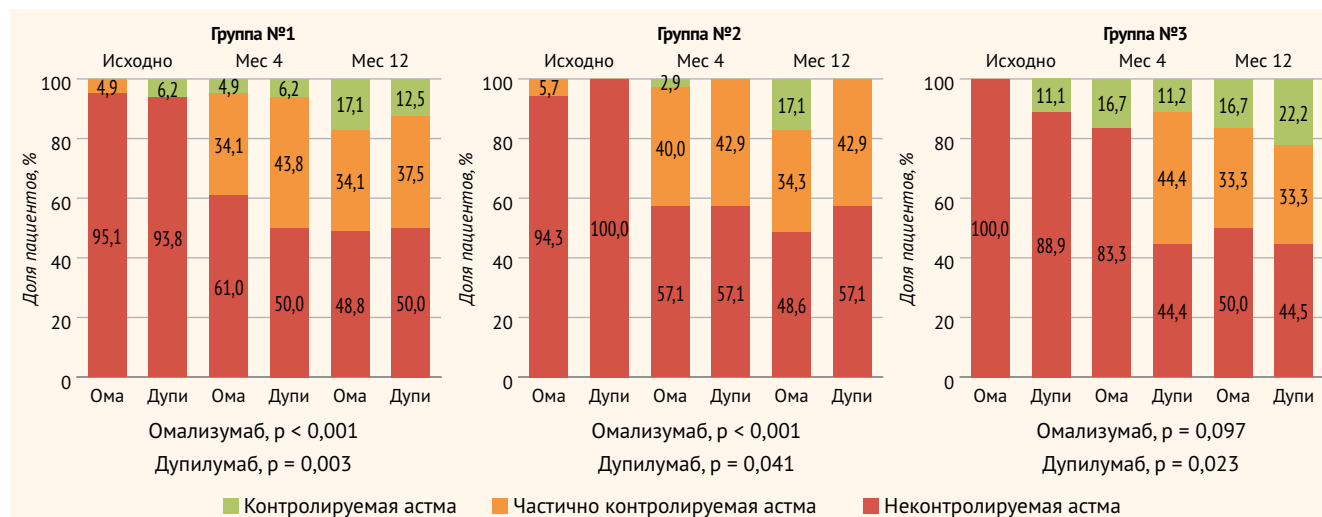
● **Рисунок 1.** Сравнение динамики баллов в АСТ-тесте у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.

● **Figure 1.** Comparison of ACT test scores dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 received omalizumab and dupilumab for 12 months



● **Рисунок 2.** Сравнение динамики уровня контроля у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.

● **Figure 2.** Comparison of the control level dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 received omalizumab and dupilumab for 12 months





В группе смешанной астмы все пациенты к 4-му мес. смогли отказаться от приема СГКС и потребности не было до конца первого года терапии (для подгруппы омализумаба  $p = 0,018$ , для подгруппы дупилумаба  $p = 0,002$ ) (рис. 3).

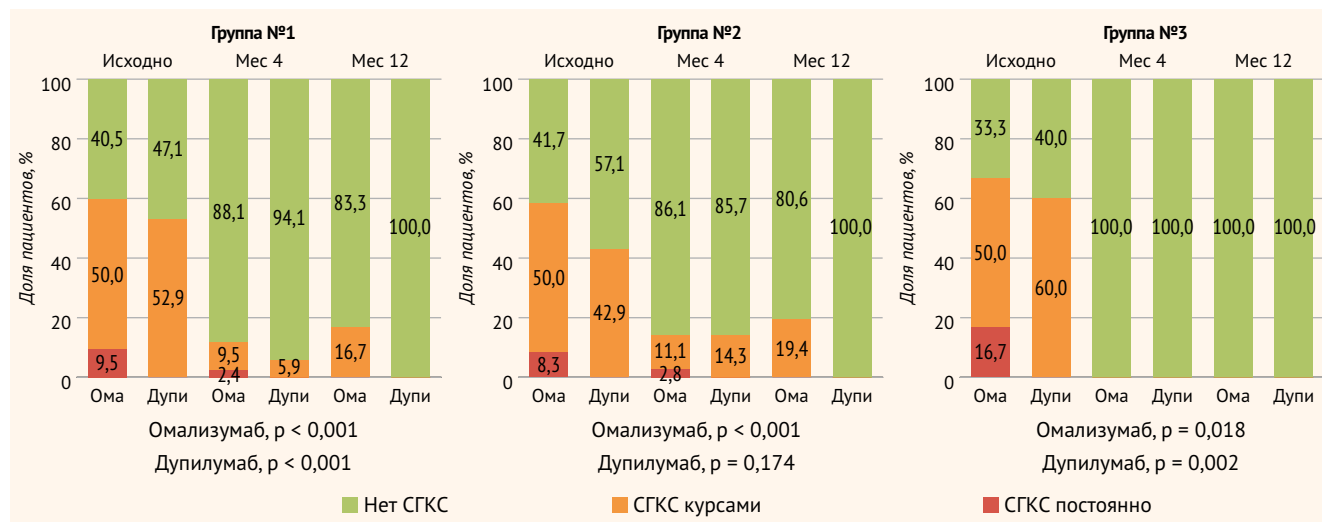
Исходно во всех трех группах в подгруппах омализумаба пациенты чаще пользовались БДБЛ, чем пациенты в подгруппах дупилумаба (для групп 1, 2, 3  $p = 0,015$ ,  $p = 0,032$ ,  $p = 0,110$  соответственно). К 12-му мес. терапии значимое снижение потребности в БДБЛ наблюдалось во всех группах у пациентов, получавших омализумаб ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,023$ ). У пациентов, получавших дупилумаб, также было снижение потребности в БДБЛ, но значимо в группах 1 и 3 ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,161$ ,  $p < 0,001$ ) (рис. 4).

На фоне таргетной терапии наблюдалось снижение объема базисной терапии. В группах 1 и 2 по 4 пациента подгрупп омализумаба смогли перейти с высоких доз ИГКС на средние за 12 мес. терапии и 4 пациента – со средних на низкие дозы ИГКС

( $p = 0,013$  и  $p = 0,012$  соответственно для групп 1 и 2). В подгруппе дупилумаба также была тенденция к снижению дозы ИГКС, но без статистической значимости ( $p = 0,097$  и  $p = 0,135$  соответственно для групп 1 и 2) (рис. 5). В группе 3 снижения доз ИГКС практически не было ни в подгруппе омализумаба, ни в подгруппе дупилумаба ( $p = 0,368$  и  $p = 0,223$  соответственно). Снижение потребности в АЛП выявлено в подгруппах дупилумаба групп 1 и 3 ( $p = 0,027$  и  $p = 0,015$  соответственно) и для подгруппы омализумаба группы 1 ( $p = 0,035$ ). У пациентов подгруппы омализумаба смешанной астмы и группы аллергической астмы (обе подгруппы) была тенденция к отмене АЛП, но без статистической значимости (рис. 6). Из всех анализируемых пациентов только 3 пациента на омализумабе и 1 пациент на дупилумабе смогли отменить ДДАХ, поэтому ни в одной из групп статистически значимых изменений в приеме ДДАХ не отмечено (рис. 7). Но значимых различий между подгруппами омализумаба

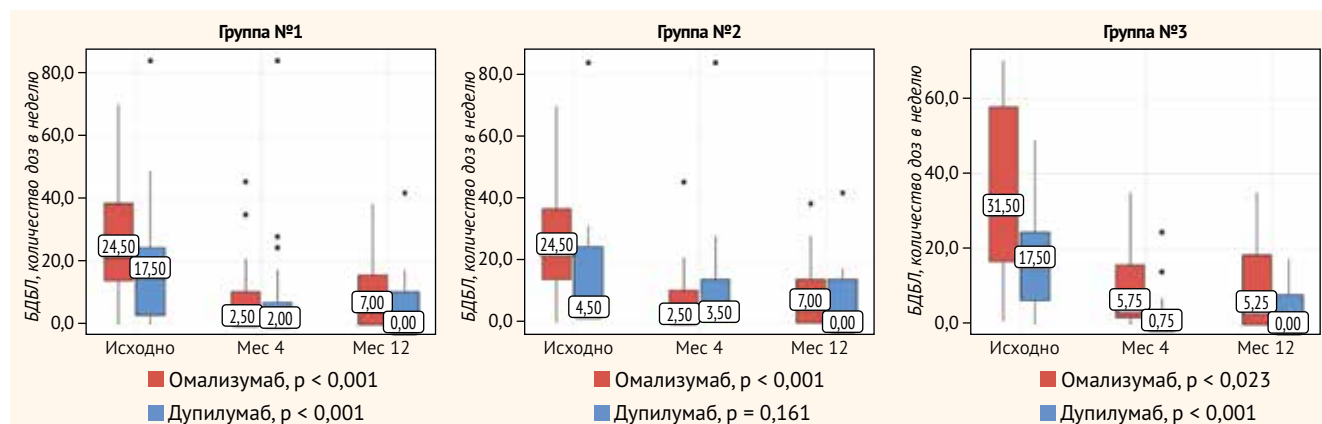
● **Рисунок 3.** Сравнение динамики потребности в СГКС у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.

● **Figure 3.** Comparison of the SGCS demand dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 receiving omalizumab and dupilumab for 12 months

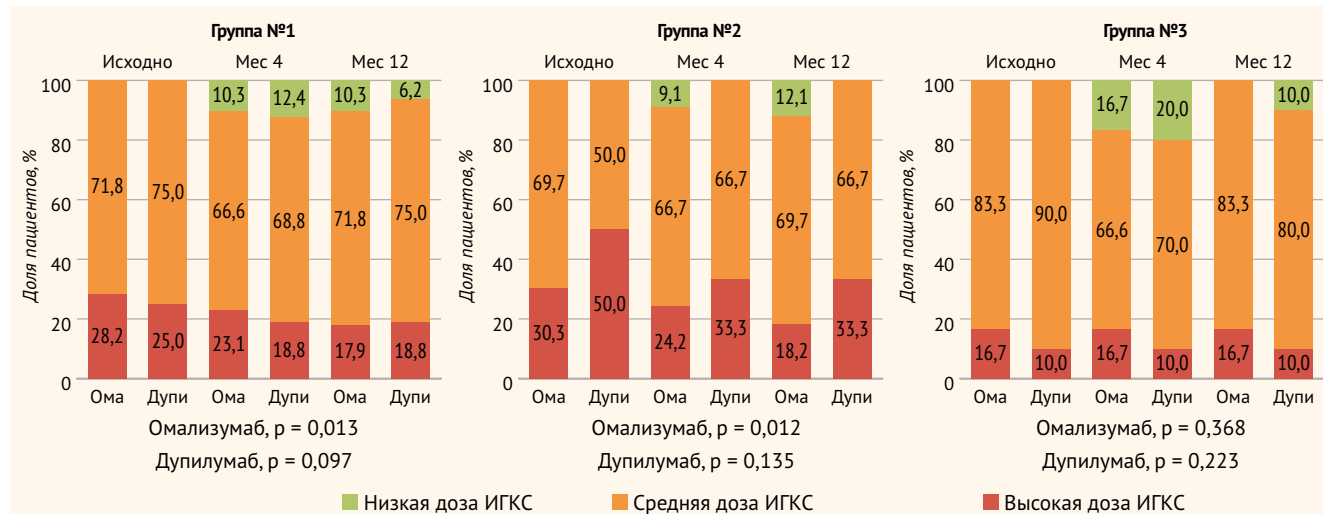


● **Рисунок 4.** Сравнение динамики потребности в БДБЛ у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.

● **Figure 4.** Comparison of the SABA demand dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 receiving omalizumab and dupilumab for 12 months

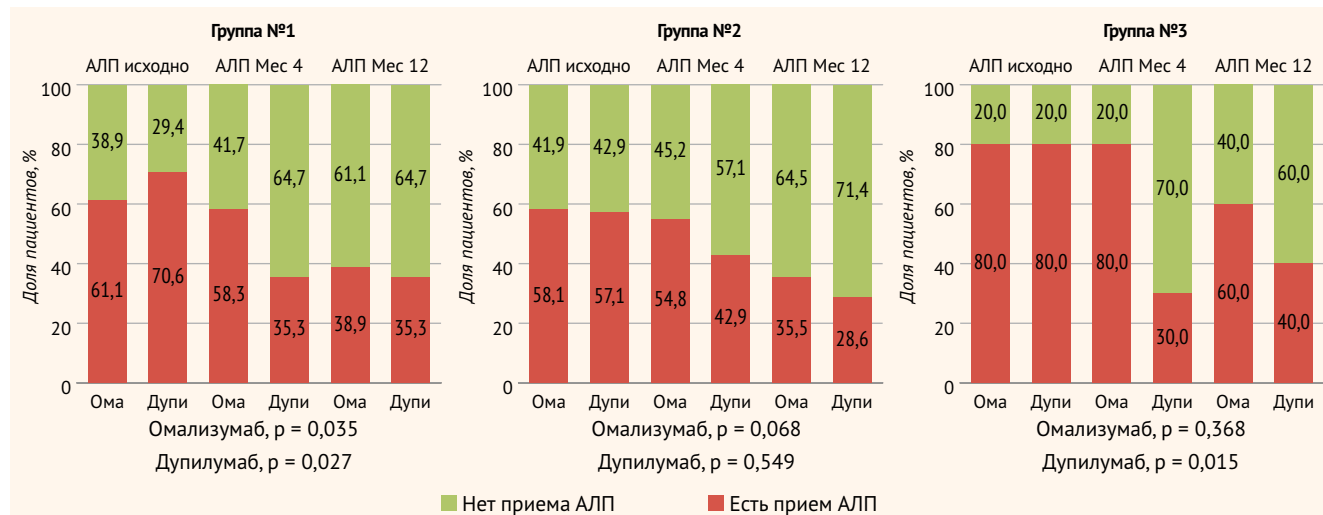


- **Рисунок 5.** Сравнение динамики доз ИГКС у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.  
 ● **Figure 5.** Comparison of inhaled GCS doses dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 receiving omalizumab and dupilumab for 12 months



Ома – подгруппа омализумаба, Дупи – подгруппа дупилумаба, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, Мес – месяц

- **Рисунок 6.** Сравнение динамики приема антилейкотриеновых препаратов у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.  
 ● **Figure 6.** Comparison of antileukotriene drugs intake dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 receiving omalizumab and dupilumab for 12 months



Ома – подгруппа омализумаба, Дупи – подгруппа дупилумаба, АЛП – антилейкотриеновый препарат, Мес – месяц

и дупилумаба ни в одной из групп, ни в одной из контрольных точек выявлено не было.

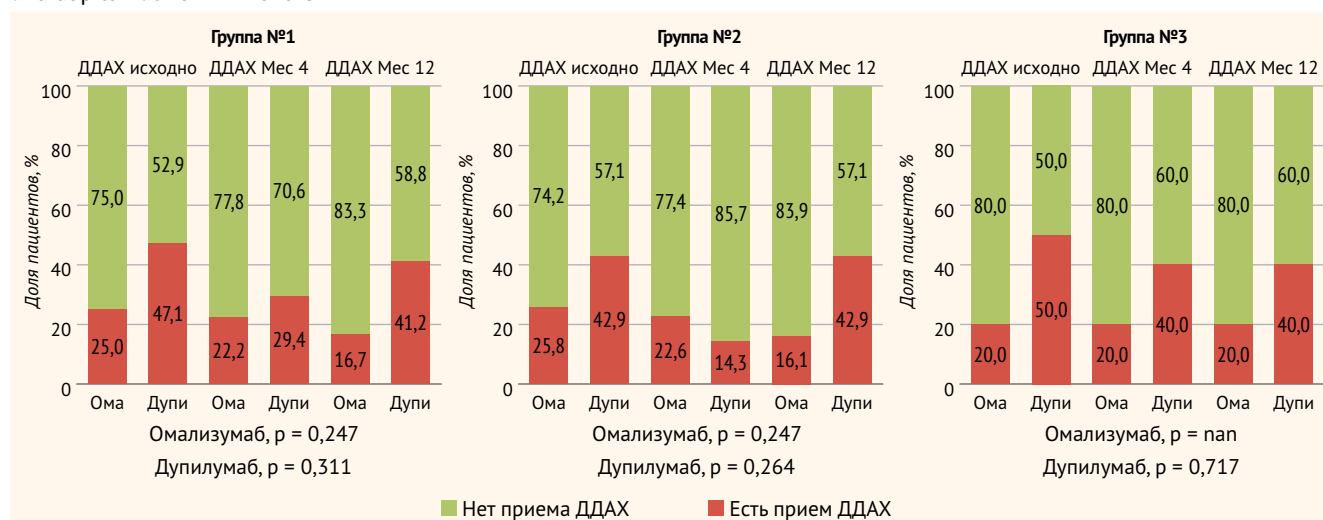
Число обострений БА за год таргетной терапии статистически значимо уменьшилось в группе 1 (в 2,8 раза для подгруппы омализумаба ( $p < 0,001$ ) и в 8,5 раза для подгруппы дупилумаба ( $p < 0,001$ )), в группе 2 (в 2,7 раза в подгруппе омализумаба ( $p < 0,001$ ) и в 6,4 раза в подгруппе дупилумаба ( $p = 0,006$ )), в группе 3 (в 4 раза в подгруппе омализумаба ( $p = 0,215$ ) и в 10,8 раза в подгруппе дупилумаба ( $p = 0,009$ )) (рис. 8). Значимых различий между подгруппами ни в одной группе, ни в одной контрольной точке не выявлено.

С уменьшением числа обострений БА снижалось использование ресурсов здравоохранения по поводу обострений БА. В подгруппах омализумаба снижение числа вызовов СМП составило 95,7 и 95,4% в группах 1 и 2

соответственно ( $p = 0,013$  и  $p = 0,017$ ) и снижение числа госпитализаций – 84,6 и 82,3% в группах 1 и 2 соответственно ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$ ). В подгруппах дупилумаба групп 1 и 2, а также в группе 3 наблюдалось снижение вызовов СМП и госпитализаций, но без статистической значимости (рис. 9, 10). Значимых различий между подгруппами ни в одной группе, ни в одной контрольной точке не выявлено.

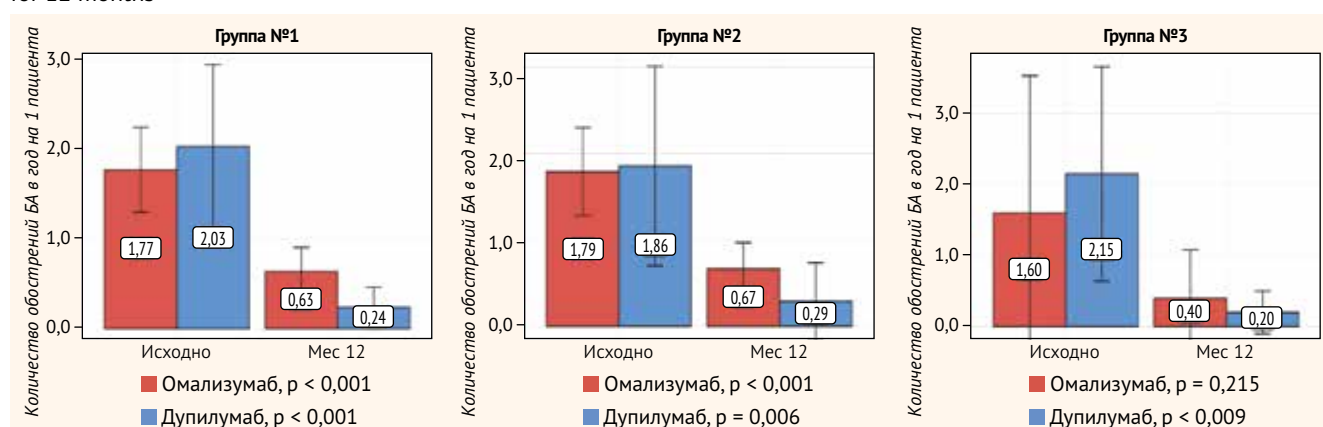
В целом за 12 мес. терапии моноклональными антителами у пациентов группы 1 зарегистрировано улучшение функции дыхания: в подгруппе омализумаба ОФВ<sub>1</sub> увеличился с  $61,26 \pm 20,04\%$  (95% ДИ 54,38–68,15) до  $70,70 \pm 22,02\%$  (95% ДИ 63,14–78,27) ( $p < 0,001$ ), в подгруппе дупилумаба – с  $65,59 \pm 20,51\%$  (95% ДИ 54,66–76,52) до  $81,49 \pm 20,21\%$  (95% ДИ 70,72–92,26) ( $p = 0,002$ ) (рис. 11). В группе 2 и 3 наблюдалась похожая

- **Рисунок 7.** Сравнение динамики приема длительно действующих холинолитиков у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.
- **Figure 7.** Comparison of long acting muscarinic antagonist intake dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 receiving omalizumab and dupilumab for 12 months



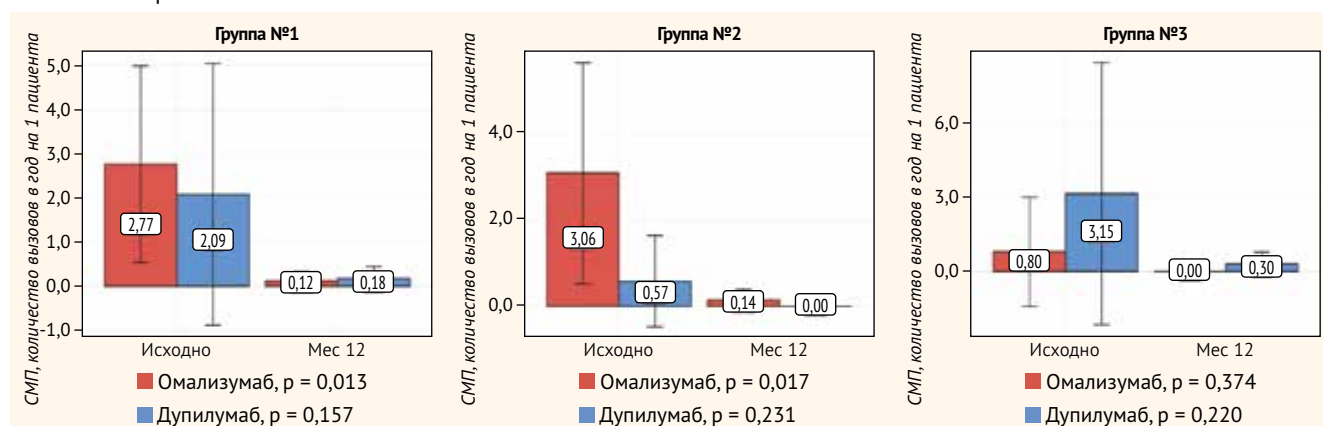
Ома – подгруппа омализумаба, Дупи – подгруппа дупилумаба, ДДАХ – длительно действующий антихолинергический препарат, Мес – месяц

- **Рисунок 8.** Сравнение динамики обострений бронхиальной астмы у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.
- **Figure 8.** Comparison of asthma exacerbations dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 receiving omalizumab and dupilumab for 12 months



БА – бронхиальная астма, Мес – месяц

- **Рисунок 9.** Сравнение динамики вызовов скорой медицинской помощи по поводу обострений бронхиальной астмы у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.
- **Figure 9.** Comparison of emergency calls for asthma exacerbations dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 receiving omalizumab and dupilumab for 12 months



СМП – вызовы скорой медицинской помощи, Мес – месяц



динамика  $ОФВ_1$ . Но в группе 2 выявлена статистически значимая разница между подгруппами на 12-м мес., подтверждающая более выраженные изменения у пациентов, получавших дупилумаб ( $p = 0,041$ ). На других контрольных точках во всех группах не было статистически значимой разницы между подгруппами. В группе 3 статистически значимая динамика  $ОФВ_1$  была только в подгруппе дупилумаба ( $p = 0,018$ ); в подгруппе омализумаба, несмотря на увеличение показателя на 37,7%, статистическая значимость не была достигнута ( $p = 0,170$ ), вероятно, из-за небольшого объема выборки (рис. 11).

Качество жизни по опроснику AQLQ значимо повышалось у пациентов во всех группах, получавших как омализумаб, так и дупилумаб. Стоит отметить, что у пациентов на дупилумабе в группах 1 и 2 на 4-м мес. увеличение количества баллов было более выраженным, чем у пациентов на омализумабе ( $p = 0,010$  и  $p = 0,018$ ). Но к 12-му мес. терапии разницы между подгруппами не было (рис. 12).

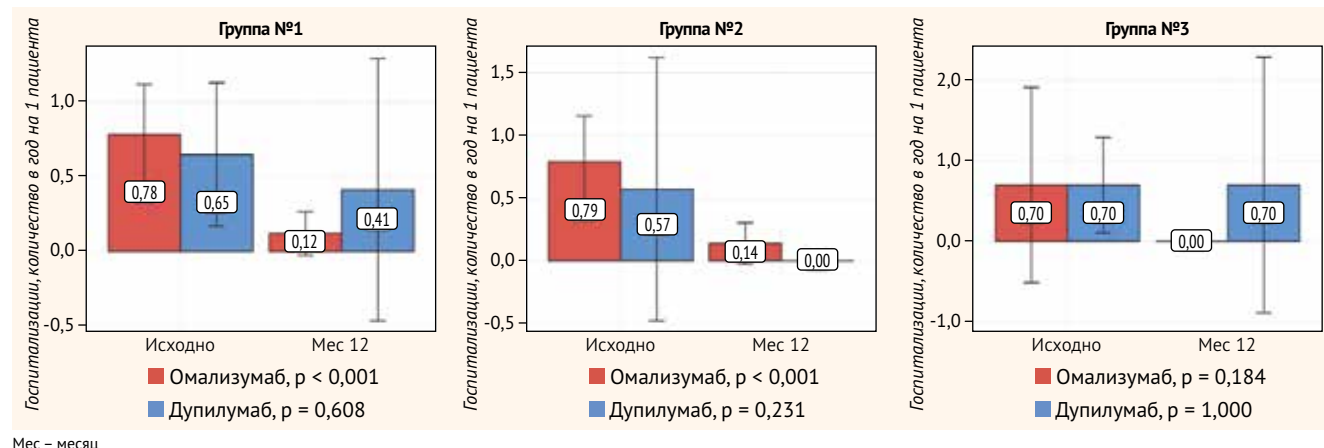
Количество баллов по опроснику SNOT-22 в группах 1, 2 и 3 снижалось в подгруппах омализумаба на 35,5, 34,4 и 39,4% соответственно, в подгруппах

дупилумаба – на 43,9, 42,3 и 45,0% соответственно. Значимой разницы между подгруппами в пределах каждой группы не было ни в одной контрольной точке (рис. 13).

Всего мы оценили 13 показателей эффективности таргетной терапии. В группе 1 у пациентов, получавших омализумаб, порога статистической значимости достигли 12 показателей, в группе дупилумаба – 9 показателей. У пациентов с аллергической астмой (группа 2) значимые положительные изменения в подгруппе омализумаба зарегистрированы по 11 показателям, в подгруппе дупилумаба – по 6 показателям (табл. 2). У пациентов со смешанной астмой (группа 3) значимая положительная динамика показателей преобладала в группе дупилумаба – 9 показателей из 13 по сравнению с подгруппой омализумаба – 5 показателей из 13 (табл. 2). Если выделить показатели, важные для определения ремиссии ТБА (АСТ-тест, прием СГКС, обострения БА,  $ОФВ_1$ ) [29], то все 4 показателя достигли в своей динамике порога статистической значимости в подгруппе омализумаба у пациентов с аллергической ТБА и в подгруппе дупилумаба у пациентов со смешанной астмой. Стоит отметить, что между

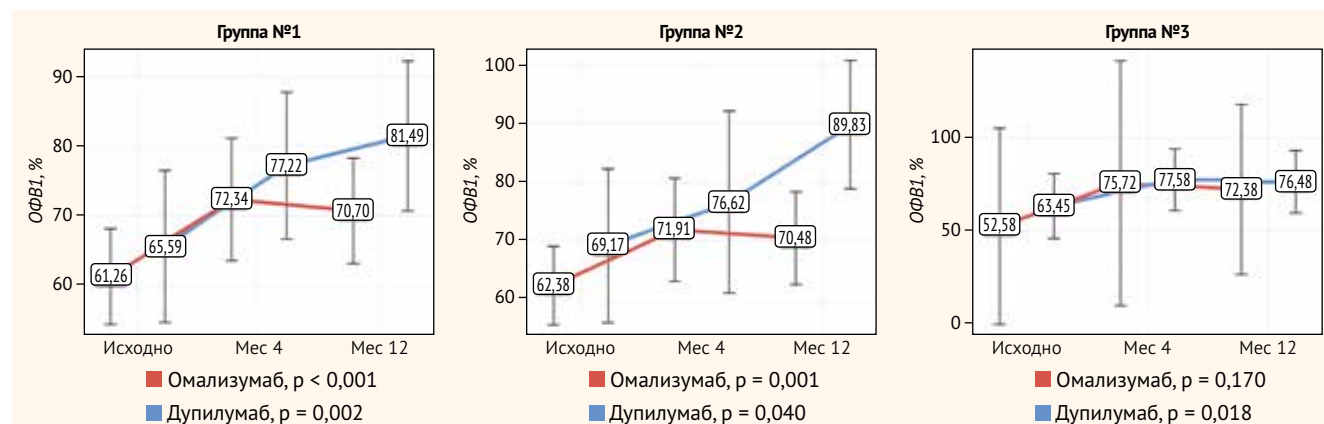
● **Рисунок 10.** Сравнение динамики госпитализаций по поводу обострений бронхиальной астмы у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.

● **Figure 10.** Comparison of hospitalizations for asthma exacerbations dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 receiving omalizumab and dupilumab for 12 months



● **Рисунок 11.** Сравнение динамики функции дыхания у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.

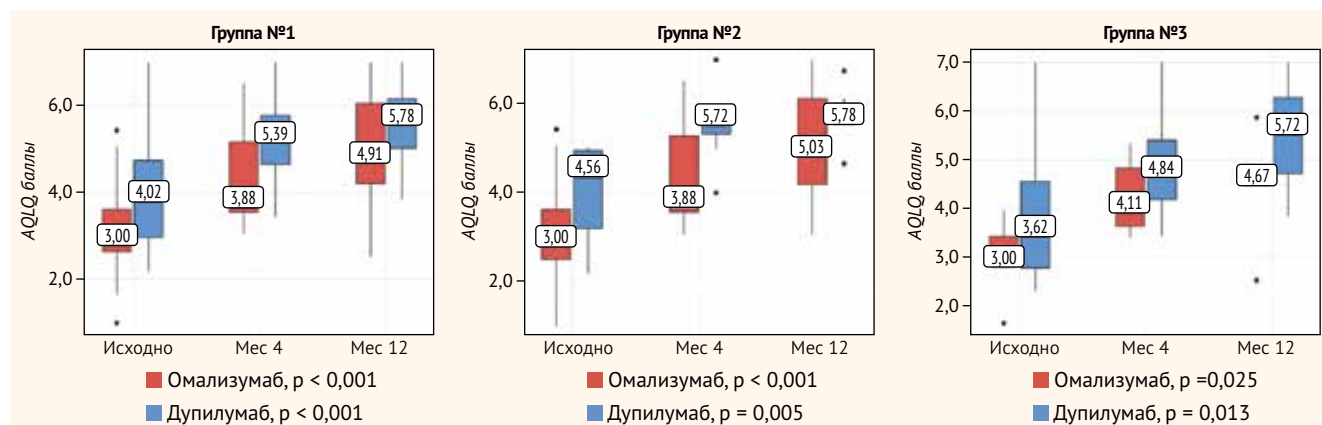
● **Figure 11.** Comparison of respiratory function dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 receiving omalizumab and dupilumab for 12 months



$ОФВ_1$  – объем форсированного дыхания за первую секунду, Мес – месяц

● **Рисунок 12.** Сравнение динамики качества жизни по опроснику AQLQ у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.

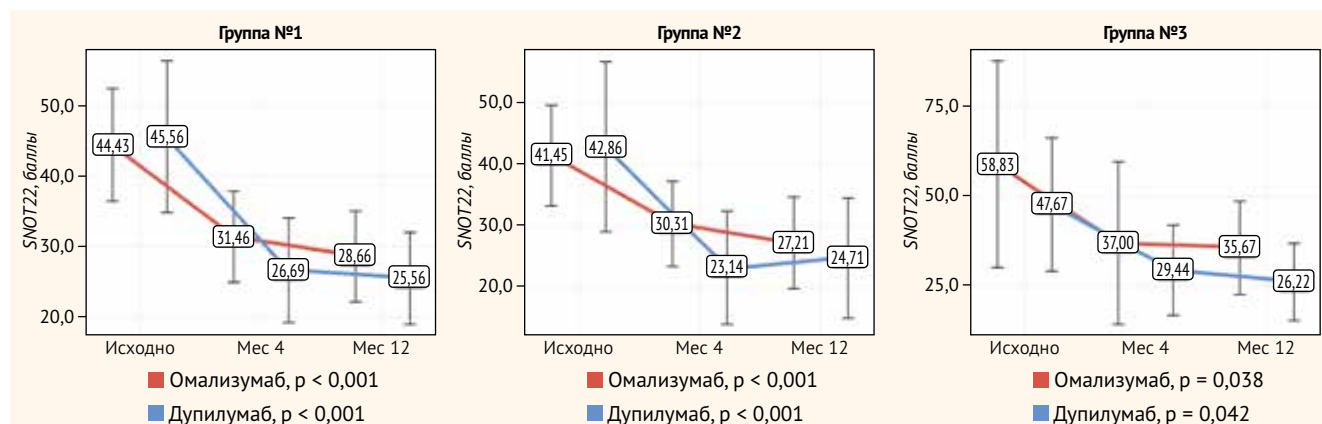
● **Figure 12.** Comparison of AQLQ scores dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 receiving omalizumab and dupilumab for 12 months



AQLQ – опросник по качеству жизни у пациентов с бронхиальной астмой, Мес – месяц

● **Рисунок 13.** Сравнение динамики качества жизни по опроснику SNOT-22 у пациентов групп 1, 2, 3, получавших омализумаб и дупилумаб в течение 12 мес.

● **Figure 13.** Comparison of AQLQ scores dynamics in patients of groups No. 1, 2, 3 receiving omalizumab and dupilumab for 12 months



SNOT-22 – опросник по качеству жизни у пациентов с заболеваниями носа и околоносовых пазух, Мес – месяц

подгруппами пациентов, получавших разные таргетные препараты, в пределах каждой группы не было выявлено значимой разницы в контрольных точках, за исключением показателя ОФВ<sub>1</sub> на 12-м мес. терапии в группе 2 и AQLQ на 4-м мес. терапии в группах 1 и 2 (преимущество показал дупилумаб).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании мы сравнивали эффективность омализумаба и дупилумаба у пациентов с аллергической и смешанной ТБА. Прямые сравнительные исследования редки не только из-за рисков фармкомпаний, но и из-за сложности подбора фенотипически и эндотипически сходных пациентов. Мы выбрали для сравнения пациентов с клинически значимым аллергическим компонентом. Для сравнения были выбраны препараты с разным механизмом действия на T2-воспаление, но оказывающие влияние на Th2-индуцируемый ответ. Омализумаб связывает свободные IgE и не дает им взаимодействовать с рецепторами на тучных клетках

и базофилах, что предотвращает развитие реакций гиперчувствительности первого типа [30, 31]. Дупилумаб, блокируя альфа-субъединицу рецептора IL-4 и IL-13, уменьшает переключение В-лимфоцитов на выработку IgE [32]. Блокируя IL-13, дупилумаб может также влиять на гиперреактивность дыхательных путей, гиперплазию бокаловидных клеток и дисфункцию гладких мышц, связанную с астмой, и это может объяснить эффект дупилумаба на функцию внешнего дыхания [33].

В нашем исследовании, как и в других [27, 28, 34], в целом преобладали женщины ( $n = 69$  vs мужчины  $n = 26$ ). Но в подгруппе дупилумаба группы 2 60% составили мужчины. Y. Kimura также отмечает численное преобладание мужчин в подгруппе дупилумаба, объясняя это тем, что дупилумаб на момент проведения исследования был единственным препаратом, одобренным для самостоятельного применения пациентами в Японии, что способствовало предпочтению дупилумаба работающими мужчинами [27]. В России дупилумаб также одобрен для самостоятельного введения пациентами, но в связи со спецификой организации таргетной терапии в Свердловской области

● **Таблица 2.** Сравнение уровней значимости динамики показателей эффективности терапии  
 ● **Table 2.** Comparison of significance levels of therapy effectiveness indicators dynamics

Показатели	Группа 1 J45.0 + J45.8		Группа 2 J45.0		Группа 3 J45.8	
	Ома, n = 62	Дупи, n = 33	Ома, n = 53	Дупи, n = 15	Ома, n = 9	Дупи, n = 18
АСТ	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,006*	0,003*	0,004*
Уровень контроля	<0,001*	0,003*	<0,001*	0,041*	0,097	0,023*
Прием СГКС	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,174	0,018*	0,002*
Потребность в БДБЛ	<0,001*.*	<0,001*	<0,001*.*	0,161	0,023*	<0,001*
Дозы ИГКС	0,013*	0,097	0,012*	0,135	0,368	0,223
Прием АЛП	0,035*	0,027*	0,068	0,549	0,368	0,015*
Прием ДДАХ	0,247	0,311	0,247	0,264	nan	0,717
Обострения БА	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,006*	0,215	0,009*
Вызовы СМП	0,013*	0,157	0,017*	0,231	0,374	0,220
Госпитализации	<0,001*	0,608	<0,001*	0,231	0,184	1,000
ОФВ <sub>1</sub>	<0,001*	0,002*	0,001*	0,040*. <sup>§</sup>	0,170	0,018*
AQLQ	<0,001*	<0,001*. <sup>†</sup>	<0,001*	0,005*. <sup>‡</sup>	0,042*	0,021*
SNOT-22	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,038*	0,042*
Итого	12/13	9/13	11/13	6/13	5/13	9/13

Примечание. АСТ – тест по контролю над бронхиальной астмой, СГКС – системные глюкокортикостероиды, БДБЛ – быстродействующие бронхолитики, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, АЛП – антилейкотриеновые препараты, ДДАХ – длительно действующие антихолинергические препараты, БА – бронхиальная астма, СМП – скорая медицинская помощь, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду, AQLQ – опросник по качеству жизни у пациентов с бронхиальной астмой, SNOT-22 – опросник по качеству жизни у пациентов с заболеваниями носа и околоносовых пазух, Ома – подгруппа омализумаба, Дупи – подгруппа дупилумаба. \* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

\* Исходно в подгруппе омализумаба потребность в БДБЛ была значимо выше, чем в подгруппе дупилумаба (p = 0,015).

\* Исходно в подгруппе омализумаба потребность в БДБЛ была значимо выше, чем в подгруппе дупилумаба (p = 0,032).

§ На 12-м мес. терапии в подгруппе дупилумаба ОФВ<sub>1</sub> был значимо выше, чем в подгруппе омализумаба (p = 0,041).

† На 4-м мес. терапии в подгруппе дупилумаба балл по опроснику AQLQ был значимо выше, чем в подгруппе омализумаба (p = 0,010).

‡ На 4-м мес. терапии в подгруппе дупилумаба балл по опроснику SNOT-22 был значимо выше, чем в подгруппе омализумаба (p = 0,018).

инъекции всех ГИБП проводятся в медицинских учреждениях медицинским персоналом. Преобладание мужчин в группе дупилумаба в нашем исследовании скорее связано с более частым сочетанием с АтД.

Возраст дебюта является важным признаком для фенотипирования. Ранний дебют связан с аллергической астмой, поздний – с неаллергической эозинофилией [35–39]. В нашем исследовании средний возраст дебюта астмы у пациентов с аллергической ТБА составил 7,00 лет (Q1-Q3: 3,00–19,50), у пациентов со смешанной – 30,00 лет (Q1-Q3: 13,00–41,00), что свидетельствует о том, что в смешанной астме присутствует неаллергический эозинофильный компонент. ХРСсПН и гиперчувствительность к НПВП так же, как признаки неаллергической эозинофилии, чаще выявлялись у пациентов со смешанной астмой, чем с аллергической (p < 0,001 и p < 0,001). По уровню исходной эозинофилии группы 2 и 3 соответствовали определению Т2-астмы по GINA<sup>1</sup> (≥150 кл/мкл). Но в группе 3 уровень эозинофилии периферической крови (500,00 кл/мкл (Q1-Q3: 354,00–770,50)) был статистически значимо выше, чем в группе 2 (310,00 кл/мкл (Q1-Q3: 177,00–438,00)) (p < 0,001).

В группе 1, включавшей всех исследуемых пациентов, при сравнении количества показателей, динамика

которых достигла порога значимости, преимущество выявлено в подгруппе омализумаба (12 показателей из 13 vs 9/13 у дупилумаба). При анализе результатов в группах 2 и 3 преимущество было у омализумаба в группе 2 и дупилумаба в группе 3. Но не все показатели играют одинаковую роль. Обычно в исследованиях придают значение достижению контроля над астмой (по опросникам АСТ и/или ACQ (Asthma Control Questionnaire)), уменьшению дозы или полному отказу от СГКС, снижению частоты обострений БА, улучшению функции легких (ОФВ<sub>1</sub>) [8, 9, 11, 13, 27, 28, 34, 40, 41]. Кроме того, эти показатели входят в оценку ремиссии ТБА [42] и разработанную К. Milger шкалу ответа на биологическую терапию при ТБА – BARS (Biologics Asthma Response Score) [43, 44]. Анализируя только эти 4 показателя, мы пришли к выводу, что динамика всех 4 показателей достигла порога значимости в общей группе пациентов как в подгруппе омализумаба, так и в подгруппе дупилумаба. Но выявлены различия между группами аллергической и смешанной ТБА. Так, в группе 2 пациенты подгруппы омализумаба достигли порога значимости по всем 4 показателям, а пациенты подгруппы дупилумаба – только по 3 показателям (снижение дозы СГКС было статистически незначимо). Но стоит отметить, что по функции дыхания на 12-м мес. терапии была зарегистрирована единственная статистически значимая

<sup>1</sup> Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated July 2023. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).

разница между подгруппами препаратов. Преимущество дупилумаба может быть связано с его блокадой влияния IL-13 на дыхательные пути [33]. В группе 3, наоборот, пациенты подгруппы омализумаба достигли порога значимости только по снижению дозы СГКС, а пациенты подгруппы дупилумаба – по всем 4 показателям.

Ограничения исследования связаны с отсутствием предварительного расчета объема выборки и рандомизации, небольшим количеством наблюдений, что могло повлиять на недостижение порога статистической значимости в динамике показателей.

## Выводы

Таким образом, пациенты с аллергическим компонентом ТБА одинаково хорошо отвечают на терапию омализумабом и дупилумабом. При этом выявлена тенденция к преимущественной эффективности таргетной терапии омализумабом у пациентов с аллергической астмой, дупилумабом – у пациентов со смешанным фенотипом заболевания.



Поступила / Received 01.04.2024

Поступила после рецензирования / Revised 12.04.2024

Принята в печать / Accepted 15.04.2024

## Список литературы / References

- Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody: rhuMab-E25 Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(26):1966–1973. <https://doi.org/10.1056/NEJM199912233412603>.
- Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60(3):309–316. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x>.
- Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011;66(5):671–678. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02522.x>.
- Siergiejko Z, Swiebocka E, Smith N, Peckitt C, Leo J, Peachey G, Maykut R. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(11):2223–2228. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.620950>.
- 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(26):2486–2496. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804092>.
- 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(26):2475–2485. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804093>.
- 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 (TRAVELER): an open-label extension study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(1):11–25. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00322-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00322-2).
- Canonica GW, Bartezaghi M, Marino R, Rigoni L. Prevalence of perennial severe allergic asthma in Italy and effectiveness of omalizumab in its management: PROXIMA – an observational, 2 phase, patient reported outcomes study. *Clin Mol Allergy*. 2015;13(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12948-015-0019-7>.
- Solidoro P, Patrucco F, de Blasio F, Brussino L, Bellocchia M, Dassetto D et al. Predictors of reversible airway obstruction with omalizumab in severe asthma: a real-life study. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1753466619841274. <https://doi.org/10.1177/1753466619841274>.
- Humbert M, Bourdin A, Taillé C, Kamar D, Thonnellier C, Lajoie A et al. Real-life omalizumab exposure and discontinuation in a large nationwide population-based study of paediatric and adult asthma patients. *Eur Respir J*. 2022;60(5):2103130. <https://doi.org/10.1183/13993003.03130-2021>.
- Dupin C, Belhadi D, Guilleminault L, Gamez AS, Berger P, De Blay F et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(7):789–798. <https://doi.org/10.1111/cea.13614>.
- Renner A, Marth K, Patocka K, Idzko M, Pohl W. Dupilumab rapidly improves asthma control in predominantly anti-IL5/IL5R pretreated Austrian real-life severe asthmatics. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(3):624–627. <https://doi.org/10.1002/iid3.434>.
- Carpagnano GE, Scioscia G, Buonamico E, Lacedonia D, Diaferia F, Capozza E et al. Early effectiveness of type-2 severe asthma treatment with dupilumab in a real-life setting; a FeNO-driven choice that leads to winning management. *Multidiscip Respir Med*. 2022;17(1):797. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/358359986\\_Early\\_effectiveness\\_of\\_type-2\\_severe\\_asthma\\_treatment\\_with\\_dupilumab\\_in\\_a\\_real-life\\_setting\\_a\\_FeNO-driven\\_choice\\_that\\_leads\\_to\\_winning\\_management](https://www.researchgate.net/publication/358359986_Early_effectiveness_of_type-2_severe_asthma_treatment_with_dupilumab_in_a_real-life_setting_a_FeNO-driven_choice_that_leads_to_winning_management).
- Hoshino M, Akitsu K, Kubota K, Ohtawa J. Efficacy of a house dust mite sublingual immunotherapy tablet as add-on dupilumab in asthma with rhinitis. *Allergol Int*. 2022;71(4):490–497. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.05.010>.
- Pose K, Laorden D, Hernández N, Villamañán E, Quirce S, Domínguez-Ortega J. Efficacy of Dupilumab for Severe Atopic Dermatitis Co-occurring With Asthma in a Real-World Setting. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2023;33(3):217–219. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0857>.
- Minagawa S, Araya J, Watanabe N, Fujimoto S, Watanabe J, Hara H et al. Real-life effectiveness of dupilumab in patients with mild to moderate bronchial asthma comorbid with CRSwNP. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):258. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02046-3>.
- Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P, Bourdin A. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(1):129–138. <https://doi.org/10.1111/CEA.12853>.
- Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res*. 2019;20(1):179. <https://doi.org/10.1186/S12931-019-1158-3>.
- Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K, Maltbaek N, Pedersen L, Madsen H et al. Efficacy, adverse events, and inter-drug comparison of mepolizumab and reslizumab anti-IL-5 treatments of severe asthma – a systematic review and meta-analysis. *Eur Clin Respir J*. 2018;5(1):1536097. <https://doi.org/10.1080/20018525.2018.1536097>.
- Ramonell RP, Iftikhar IH. Effect of Anti-IL5, Anti-IL5R, Anti-IL13 Therapy on Asthma Exacerbations: A Network Meta-analysis. *Lung*. 2020;198(1):95–103. <https://doi.org/10.1007/S00408-019-00310-8>.
- Busse W, Chupp G, Nagase H, Albers FC, Doyle S, Shen Q et al. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):190–200. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2018.08.031>.
- He LL, Zhang L, Jiang L, Xu F, Fei DS. Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapy in patients with asthma: A pairwise and Bayesian network meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2018;64:223–231. <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2018.08.031>.
- Calzetta L, Matera MG, Rogliani P. Monoclonal antibodies in severe asthma: is it worth it? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(6):517–520. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1621837>.
- Nagase H, Suzuki M, Oishi K, Matsunaga K. Biologics for severe asthma: The real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for the efficacy. *Allergol Int*. 2023;72(1):11–23. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.11.008>.
- Ito A, Miyoshi S, Toyota H, Suzuki Y, Uehara Y, Hattori S et al. The overlapping eligibility for biologics in patients with severe asthma and phenotypes. *Arerugi*. 2022;71(3):210–220. <https://doi.org/10.15036/arerugi.71.210>.
- Albers FC, Müllerová H, Gunsoy NB, Shin JY, Nelsen LM, Bradford ES et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *J Asthma*. 2018;55(2):152–160. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1322611>.
- Kimura Y, Suzuki M, Inoue N, Imai S, Akazawa M, Matsui H. Real-world benefits of biologics for asthma: Exacerbation events and systemic corticosteroid use. *World Allergy Organ J*. 2021;14(11):100600. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100600>.
- Akenroye A, Marshall J, Simon AL, Hague C, Costa R, Jamal-Allial A et al. Smaller Differences in the Comparative Effectiveness of Biologics in Reducing Asthma-Related Hospitalizations Compared With Overall Exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;S2213-2198(24)00211–3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.02.034>.
- Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):757–765. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.006>.
- Belliveau PP. Omalizumab: a monoclonal anti-IgE antibody. *MedGenMed*. 2005;7(1):27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1681435/>.
- Incorvaia C, Mauro M, Makri E, Leo G, Ridolo E. Two decades with omalizumab: what we still have to learn. *Biologics*. 2018;12:135–142. <https://doi.org/10.2147/BTT.S180846>.
- Pelaia G, Vatrella A, Maselli R. The potential of biologics for the treatment of asthma. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(12):958–972. <https://doi.org/10.1038/nrd3792>.
- Manuyakorn W, Howarth PH, Holgate ST. Airway remodelling in asthma and novel therapy. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2013;31(1):3–10. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23517388>.
- Akenroye AT, Segal JB, Zhou G, Foer D, Li L, Alexander GC et al. Comparative effectiveness of omalizumab, mepolizumab, and dupilumab in asthma: A target trial emulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(5):1269–1276. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.01.020>.



35. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.031>.
36. 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(4):315–323. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC>.
37. Mansur AH, Gonem S, Brown T, Burhan H, Chaudhuri R, Dodd JW et al. Biologic therapy practices in severe asthma; outcomes from the UK Severe Asthma Registry and survey of specialist opinion. *Clin Exp Allergy*. 2022;53(2):173–185. <https://doi.org/10.1111/cea.14222>.
38. 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(3):814–830. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.013>.
39. Baan EJ, de Roos EW, Engelkes M, de Ridder M, Pedersen L, Berencsi K et al. Characterization of Asthma by Age of Onset: A Multi-Database Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(7):1825–1834. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.03.019>.
40. Deschildre A, Marguet C, Langlois C, Pin I, Rittié JL, Derelle J et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur Respir J*. 2015;46(3):856–859. <https://doi.org/10.1183/09031936.00008115>.
41. Licari A, Castagnoli R, Denicolò C, Rossini L, Seminara M, Sacchi L et al. Omalizumab in Childhood Asthma Italian Study Group. Omalizumab in Children with Severe Allergic Asthma: The Italian Real-Life Experience. *Curr Respir Med Rev*. 2017;13(1):36–42. <https://doi.org/10.2174/1573398X13666170426094536>.
42. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):757–765. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.006>.
43. Milger K, Korn S, Feder C, Fuge J, Mühle A, Schütte W et al. Criteria for evaluation of response to biologics in severe asthma – the Biologics Asthma Response Score (BARS). *Pneumologie*. 2023;77:220–232. <https://doi.org/10.1055/a-2102-8128>.
44. Milger K, Suhling H, Skowasch D, Holt Dirk A, Kneidinger N, Behr J et al. Response to Biologics and Clinical Remission in the Adult German Asthma Net Severe Asthma Registry Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(9):2701–2712. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.05.047>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков  
 Концепция и дизайн исследования – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун  
 Написание текста – В.В. Наумова, В.И. Трошина, А.Н. Минеева  
 Сбор и обработка материала – В.В. Наумова, Г.А. Быкова  
 Обзор литературы – В.В. Наумова, Г.А. Быкова, В.И. Трошина, А.Н. Минеева  
 Анализ материала – В.В. Наумова  
 Статистическая обработка – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков  
 Редактирование – Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун  
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.К. Бельтюков

### Contribution of authors:

Concept of the article – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov  
 Study concept and design – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun  
 Text development – Veronika V. Naumova, Viktoriia I. Troshina, Alyona. N. Mineeva  
 Collection and processing of material – Veronika V. Naumova, Galina A. Bykova  
 Literature review – Veronika V. Naumova, Galina A. Bykova, Viktoriia I. Troshina, Alyona. N. Mineeva  
 Material analysis – Veronika V. Naumova  
 Statistical processing – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov  
 Editing – Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun  
 Approval of the final version of the article – Evgeny K. Beltyukov

### Информация об авторах:

**Наумова Вероника Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>; nika.naumova@gmail.com  
**Бельтюков Евгений Кронидович**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>; asthma@mail.ru  
**Ковтун Ольга Петровна**, акад. РАН, д.м.н., профессор, ректор, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.ru  
**Быкова Галина Александровна**, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>; Center-ao@yandex.ru  
**Трошина Виктория Игоревна**, студент, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0009-0009-9902-3766>; viktorytrosh@mail.ru  
**Минеева Алена Николаевна**, студент, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0009-0001-6446-407X>; mineeva.med@gmail.com

### Information about the authors:

**Veronika V. Naumova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>; nika.naumova@gmail.com  
**Evgeny K. Beltyukov**, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>; asthma@mail.ru  
**Olga P. Kovtun**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.ru  
**Galina A. Bykova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>; Center-ao@yandex.ru  
**Viktoriia I. Troshina**, Student, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-9902-3766>; viktorytrosh@mail.ru  
**Alyona N. Mineeva**, Student, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-6446-407X>; mineeva.med@gmail.com