

Сравнительное изучение клинической эффективности биоаналогичного препарата Генолар® по результатам рандомизированного клинического исследования III фазы

Н.М.Ненашева^{1, ✉}, А.В.Аверьянов², Н.И.Ильина³, С.Н.Авдеев⁴, Г.Л.Осипова², Т.В.Рубаник⁵, В.Н.Зорин⁶, А.О.Молотков⁷, Н.А.Кузубова⁸, Н.Э.Костина⁹, Л.М.Куделя¹⁰, Д.В.Петров¹¹

- ¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1
- ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- ³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр “Институт иммунологии” Федерального медико-биологического агентства»: 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24, корп. 2
- ⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- ⁵ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской консультативно-диагностический центр № 1»: 194354, Россия, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, 10
- ⁶ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского»: 295006, Россия, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5 / 7
- ⁷ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 1»: 214006, Россия, Смоленск, ул. Фрунзе, 40
- ⁸ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Введенская городская клиническая больница»: 191180, Россия, Санкт-Петербург, Лазаретный переулок, 4
- ⁹ Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1»: 394066, Россия, Воронеж, Московский проспект, 151
- ¹⁰ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»: 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130
- ¹¹ Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 1 имени Кабанова А.Н.»: 644112, Россия, Омск, ул. Перелета, 7

Резюме

В статье рассматриваются результаты сравнительного клинического исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности биоаналогичного препарата Генолар® (АО «Генериум», Россия) и референтного препарата Ксолар® («Новартис Фарма АГ», Швейцария) с целью установления их сопоставимости для дополнительной терапии пациентов с бронхиальной астмой (БА) средней и тяжелой степени (NCT04607629 *clinicaltrials.gov*). **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты ($n = 191$) в возрасте от 18 до 75 лет с документально подтвержденным в течение ≥ 1 года диагнозом атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролировались при терапии 4-й степени лечения в соответствии с положениями Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma – GINA*, 2017) в течение ≥ 2 мес. перед скринингом. С помощью блоковой рандомизации больные были распределены в 2 группы в соотношении 2 : 1. Пациенты 1-й группы ($n = 127$) получали препарат Генолар® в течение 52 нед. ± 3 дня, 2-й группы ($n = 64$) – препарат Ксолар® в течение 26 нед. ± 3 дня. Доза препаратов исследования и сравнения и периодичность введения определялись на основании исходной концентрации иммуноглобулина Е (МЕ / мл), измеренной до начала лечения, массы тела (кг) пациента на момент включения в исследование. Рекомендуемая доза омализумаба составляла 75–600 мг 1 раз в 2 или 4 недели. Основной конечной точкой эффективности являлась доля пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале Глобальной оценки эффективности лечения (*Global Evaluation of Treatment Effectiveness – GETE*) через 26 нед. сравнительного лечения. **Результаты.** По результатам анализа данных доля пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале GETE через 26 нед. терапии в обеих изучаемых популяциях – PP (*per protocol*) и FAS (*full analyses set*) статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$). По результатам анализа данных в отношении первичной конечной точки эффективности показано, что в PP-популяции доля пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале GETE в 1-й группе составила 57,4 %, во 2-й – 45,2 % ($p = 0,132$). Рассчитанный односторонний 95%-ный доверительный интервал с целью тестирования статистической гипотезы исследования о том, что изучаемый препарат «не хуже» препарата сравнения, в PP-популяции составил $-0,5$ – $25,0$ % ($p = 0,116$) и $-1,1$ – $24,2$ % ($p = 0,134$) – в FAS-популяции. По результатам анализа безопасности продемонстрирована сопоставимость исследуемого и референтного препаратов по частоте развития нежелательных явлений. По результатам анализа частоты выявления общих антилекарственных антител к омализумабу показано отсутствие выработки антител в ответ на введение исследуемых препаратов. **Заключение.** На основании результатов проведенного клинического исследования доказано, что препарат Генолар® (АО «Генериум», Россия) является биологическим аналогом препарата Ксолар® («Новартис Фарма АГ», Швейцария).

Ключевые слова: омализумаб, бронхиальная астма, атопическая, тяжелая, персистирующая, рандомизированное исследование, биоаналог.

Финансирование. Финансирование для этого исследования предоставлено ООО «МБЦ «Генериум». АО «Генериум» отвечало за дизайн исследования, а также за сбор и анализ данных. Решение представить рукопись принято авторами и одобрено АО «Генериум». Все перечисленные авторы соответствуют критериям авторства, установленным Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Е.В.Олейниченко, Д.В.Полканову, Л.Ю.Сосновицкой, Т.В.Супрядкиной, Л.А.Шпагиной, М.В.Смирнову, Е.А.Старовойтовой, Е.М.Реуцкой, Л.С.Козыревой, Н.Л.Осокиной, О.И.Мищенко, Е.А.Антоновой, Н.Д.Пономаревой, С.Е.Михайлову, А.Н.Галустьян, И.В.Сидоренко за обсуждение результатов работы, ценные замечания и предложения.

Для цитирования: Ненашева Н.М., Аверьянов А.В., Ильина Н.И., Авдеев С.Н., Осипова Г.Л., Рубаник Т.В., Зорин В.Н., Молотков А.О., Кузубова Н.А., Костина Н.Э., Куделя Л.М., Петров Д.В. Сравнительное изучение клинической эффективности биоаналогичного препарата Генолар® по результатам рандомизированного клинического исследования III фазы. *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 782–796. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-782-796

Comparative Study of Biosimilar Genolar® Clinical Efficacy on the Randomized Phase III Study Results

Natal'ya M. Nenasheva^{1,✉}, Aleksandr V. Aver'yanov², Natal'ya I. Il'ina³, Sergey N. Avdeev⁴, Galina L. Osipova², Tamara V. Rubanik⁵, Valeriy N. Zorin⁶, Artem O. Molotkov⁷, Natal'ya A. Kuzubova⁸, Natal'ya E. Kostina⁹, Lyubov' M. Kudelya¹⁰, Dmitriy V. Petrov¹¹

¹ Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, build. 1, Moscow, 123995, Russia

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

³ National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115478, Russia

⁴ I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

⁵ St. Petersburg City Consultative and Diagnostic Center No.1: ul. Siqueirosa 10, St. Petersburg, 194354, Russia

⁶ V.I.Vernadsky Crimean Federal University: Lenina bul'var 5/7, Republic of Crimea, Simferopol', 295006, Russia

⁷ "Clinical Hospital No.1" Healthcare Institution: ul. Frunze 40, Smolensk, 214006, Russia

⁸ "Vvedenskaya City Clinical Hospital" Healthcare Institution: Lazaretnyy per. 4, St. Petersburg, 191180, Russia

⁹ "Voronezh Regional Clinical Hospital No.1", Voronezh region: 394066, Voronezh, Moskovskiy prosp., 151, Russia

¹⁰ "State Novosibirsk regional clinical hospital" Healthcare institution, Novosibirsk region: ul. Nemirovicha-Danchenko 130, Novosibirsk, 630087, Russia

¹¹ "Kabanov A.N. City clinical hospital No.1", Omsk region: ul. Pereleta 7, Omsk, 644112, Russia

Abstract

There are results of a comparative phase III clinical study on the efficiency and safety of the biosimilar drug Genolar® (Generium JSC, Russia) and the reference drug Xolair® (Novartis Pharma AG, Switzerland) (NCT04607629). The study is aimed to establish the clinical equivalence of the compared drugs for additional therapy of patients with moderate and severe bronchial asthma (BA) are considered in the article. **Methods.** The study enrolled 191 patients aged 18 to 75 years with a moderate to severe atopic asthma for ≥ 1 year, the symptoms of which were insufficiently controlled by therapy corresponding to the 4th stage of treatment (GINA, 2017) for ≥ 2 months before the screening. Patients were divided into the two groups in a ratio of 2 : 1 with the block randomization. 127 patients of the Group 1 were administered Genolar® for 52 weeks ± 3 days; 64 patients of the Group 2 were administered Xolair® for 26 weeks ± 3 days. The dose and frequency of the compared drugs administration were determined based both the initial IgE concentration (IU/mL) measured before treatment and the current body weight (kg) of the patient. The recommended omalizumab dose was 75 to 600 mg once every 2 or 4 weeks. The primary efficacy endpoint was the patients' percentage with a physician evaluation of "excellent" or "good" on the Global Evaluation of Treatment Effectiveness (GETE) scale after 26 weeks of comparative treatment. **Results.** According to the data analysis results, the patients' proportion with a GETE score of "excellent" or "good" after 26 weeks of therapy were no statistically significant differences between the groups in both investigated populations (PP-population (per protocol) and FAS-population (full analyses set)) ($p > 0.05$). Primary efficacy endpoint data analysis showed that the patients' proportion of the PP population with a GETE score of "excellent" or "good" was 57.4% of the Group 1 and 45.2% of the Group 2 ($p = 0.132$). The calculated one-sided 95% CI in order to test the study statistical hypothesis showed that the investigated drug Genolar® (Generium JSC, Russia) is "non-inferior" than the reference drug. The PP population one-sided 95% CI was from -0.5 to 25.0% ($p = 0.116$), the FAS population one was from -1.1 to 24.2% ($p = 0.134$). According to the safety analysis results, the comparability of the investigated and reference drugs in terms of the frequency of the adverse events was demonstrated. The analysis results of the anti-drug antibodies to omalizumab detection revealed the antibody production absence in response to the administration of the studied drugs. **Conclusion.** The clinical study results have proved the equivalence of the biological analogue Genolar® (Generium JSC, Russia) and the reference drug Xolair® (Novartis Pharma AG, Switzerland).

Key words: omalizumab, bronchial asthma, atopic, severe, persistent, randomized trial, biosimilar.

Funding. Funding for this study was provided by MBC Generium LLC. JSC Generium was responsible for the study design and data collection and analysis. The decision to submit the manuscript was made by the authors and approved by Generium JSC. All listed authors meet the criteria for authorship set by the International Committee of Medical Journal Editors.

Acknowledgements. The authors are grateful to E.V.Oleinichenko, D.V.Polkanov, L.Yu.Sosnovikova, T.V.Supryadkina, L.A.Shpagina, M.V.Smirmov, E.A.Starovoytova, E.M.Reutskaya, L.S.Kozyreva, N.L.Osokina, O.I.Mishchenko, E.A.Antonova, N.D.Ponomareva, S.E.Mikhaylova, A.N.Galustyan, I.V.Sidorenko for discussion results of work, valuable comments and suggestions.

For citation: Nenasheva N.M., Aver'yanov A.V., Il'ina N.I., Avdeev S.N., Osipova G.L., Rubanik T.V., Zorin V.N., Molotkov A.O., Kuzubova N.A., Kostina N.E., Kudelya L.M., Petrov D.V. Comparative Study of Biosimilar Genolar® Clinical Efficacy on the Randomized Phase III Study Results. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 782–796 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-782-796

По результатам анализа эпидемиологических данных в России продемонстрировано увеличение заболеваемости бронхиальной астмой (БА) и относительно высокой смертности, связанной с ее обострением¹ [1–4].

Комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и β_2 -агонистов длительного действия (ДДБА) является предпочтительным выбором врача для ведения пациентов с БА умеренного или тяжелого течения [3]. Однако несмотря на лечение иГКС

¹ VIDAL. Итоги проекта GARD: число пациентов, страдающих ХОБЛ и бронхиальной астмой, в России может в разы превышать официальную статистику. Доступно на: <https://www.vidal.ru/novosti/itogi-proekta-gard-chislo-patsientov-stradayushhih-hobl-i-bronhialnoj-astmoj-v-rossii-mozhet-v-razy-prevyshat-ofitsialnuyu-statistiku-4650>

и ДДБА, у большей части пациентов достичь контроля над БА не удастся, что подчеркивает необходимость эффективных терапевтических подходов для достижения лучшего контроля над БА. Именно на тяжелую неконтролируемую БА приходится 50 % экономических трат, предназначенных на заболевание в целом [5].

В последние годы произошли серьезные изменения в лечении тяжелой БА. Выявлены различные фенотипы и подгруппы БА, стали доступны новые варианты лечения. В общей сложности 5 моноклональных антител в настоящее время одобрены для лечения тяжелой БА, обусловленной Т2-воспалением, — омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб и дупилумаб. При терапии данными препаратами снижается частота обострений и отмечается ГКС-сберегающий эффект при тяжелой БА Т2-эндотипа [6–8].

Омализумаб применяется в клинической практике в течение > 15 лет в качестве дополнительной терапии при БА средней и тяжелой степени и рекомендуется для детей с 6 лет, подростков и взрослых с неконтролируемой БА на фоне терапии иГКС + ДДБА в средней / высокой дозе в соответствии с положениями Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma – GINA*, 2017) [7, 9, 10]. Ранее опубликованы результаты проспективных и ретроспективных исследований, по данным которых продемонстрирована эффективность омализумаба в лечении БА с более значительным улучшением функции легких, снижением частоты обострений и уменьшением пероральной дозы ГКС у лиц разных возрастных групп [11–16].

Современная медицина уже немыслима без биоаналогов. Назначение биоаналогов сегодня зачастую является чуть ли не единственной возможностью обеспечить пациента жизненно необходимыми препаратами по доступной цене. Практика показывает, что в течение нескольких лет после вывода на рынок отечественного биоаналога затраты на закупку этого препарата за счет бюджета РФ существенно снижаются². Разработка и исследования биоаналогов в РФ проводятся в соответствии с международными требованиями с целью доказательства их сопоставимости по показателям качества, безопасности и эффективности оригинальному препарату [17].

В статье представлены результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности отечественного биоаналога Генолар® (АО «Генериум», Россия) и референтного биологического препарата Ксолар® («Новартис Фарма АГ», Швейцария) (NCT04607629 *clinicaltrials.gov*).

Целью многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования III фазы явилось изучение и сравнение эффективности, безопасности и иммуногенности препарата Генолар® (АО «Генериум», Россия) и Ксолар® («Новартис Фарма АГ», Швейцария) в лечении персистирующей атопиче-

ской БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются при терапии 4-й степени (GINA, 2017). Документ GINA (2017) использовался на момент разработки протокола клинического исследования.

Материалы и методы

Данное двойное слепое сравнительное в параллельных группах рандомизированное исследование III фазы выполнено в период с июня 2018 г. по декабрь 2019 г. на базе 25 клинических центров на территории Российской Федерации. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, правилами ICH GCP, требованиями ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». Проведение клинического исследования одобрено экспертными советами медицинских учреждений во всех центрах. До выполнения каких-либо процедур исследования каждым пациентом данного исследования подписаны информированное согласие и информационный листок пациента.

В исследование были включены пациенты мужского или женского пола в возрасте от 18 до 75 лет (включительно) с документально подтвержденным в течение ≥ 1 года диагнозом атопическая БА среднетяжелого или тяжелого течения, симптомы которой в течение ≥ 2 мес. перед визитом скрининга недостаточно контролировались при лечении 4-й степени (GINA, 2017).

Исследование проводилось в несколько этапов: скрининг, вводный период, период сравнительного лечения препаратами исследования в течение 26 нед. ± 3 дня, период продолжения лечения пациентов, получавших препарат Генолар® (АО «Генериум»), в течение дополнительных 26 ± 1 нед. с целью долгосрочного изучения переносимости и иммуногенности препарата Генолар® (АО «Генериум»). Вводный период был необходим для стандартизации базисного лечения и включал ингаляции препарата будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер® (порошок для ингаляций дозированный, каждая доставленная доза содержит будесонида 320 мкг и формотерола фумарат дигидрат 9 мкг)) по 1 ингаляции 2 раза в день. Базовое число ингаляций в день должно было сохраняться постоянным или через 2 нед. могло быть повышено до 3 или 4 ингаляций в день в случае, если по мнению исследователя начальное число ингаляций в день недостаточно для сдерживания на допустимом уровне симптомов БА, значений пиковой скорости выдоха (ПСВ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). В отсутствие увеличения начального числа ингаляций через 2 нед. длительность вводного периода составляла 4 нед. или, если увеличение произошло, — 6 нед.

В исследование не включались лица, исходная концентрация общего иммуноглобулина (Ig) E и мас-

² VIDAL. Эксперты российских фармкомпаний разработали правила проведения исследований биоаналогов. 17.09.14. Доступно на: <https://pharmvestnik.ru/content/news/eksperty-otechestvennoj-farmindustrii-podgotovili-prilozhenie-k-pravilam.html>

са тела у которых не соответствовали диапазону в таблице дозирования для расчета дозы омализумаба; с обострением БА, повлекшим применение системных ГКС или существенное (по мнению врача-исследователя) изменение схемы лечения БА (изменение в дозе, частоте применения препаратов, смене препаратов), в течение ≤ 4 нед. перед визитом скрининга; с БА, резистентной к ГКС (ингаляционным, оральным или парентеральным); в случае пропуска > 20 % базовых ингаляций препаратом будесонид + формотерол или изменения схемы лечения БА в течение вводного периода до 1-го введения исследуемых препаратов; индекс курения у которых составил > 10 пачко-лет; при наличии в анамнезе аутоиммунного заболевания; в случае применения лекарственных препаратов на основе моноклональных антител в течение 1 года перед введением препарата исследования; с тяжелыми соматическими и / или психическими заболеваниями; при наличии антител к вирусу иммунодефицита человека, а также с активными формами вирусного гепатита В и / или С.

Доза препаратов Генолар® (АО «Генериум») и Ксолар® («Новартис Фарма АГ») и периодичность введения определялись на основании исходной концентрации IgE (МЕ / мл), измеренной до начала лечения, а также массы тела (кг) пациента на момент включения в исследование; рекомендуемая доза омализумаба составляла от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 нед. Период лечения исследуемым препаратом Генолар® или препаратом сравнения Ксолар® для каждого пациента составил 26 нед. ± 3 дня.

Препарат Генолар® – лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения – представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК, которые конкурируют за ту же область молекулы IgE, которая взаимодействует с рецепторами IgE на эффекторных клетках, т. е. домен С ϵ 3. Препарат Генолар® (АО «Генериум», Россия) является биоаналогичным оригинальному препарату Ксолар® («Новартис Фарма АГ», Швейцария).

В качестве первичной конечной точки рассматривалась доля пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале Глобальной оценки эффективности лечения (*Global Evaluation of Treatment Effectiveness* – GETE) через 26 нед. сравнительного лечения. Оценка «хорошо» и «отлично» включала пороговые изменения следующих параметров:

- снижение результатов оценки по опроснику контроля над БА (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ-5) $\geq 0,5$ балла;
- увеличение ОФВ₁ ≥ 200 мл;
- число дней без симптомов и ограничения физической активности ≥ 12 за 14 дней;
- уменьшение периода (число суток) с ночными пробуждениями по причине проблем с дыханием на ≥ 2 (но не менее чем на 50 % в сравнении с периодом до рандомизации) в течение 14 суток.

Вторичные конечные точки эффективности включали сравнение групп пациентов, получавших

препарат Генолар®, и лиц, получавших препарат Ксолар®, в отношении числа обострений БА на 1 пациента в течение 26 нед. сравнительного лечения.

Под обострением понималась необходимость применения пациентом оральных или внутривенных ГКС или ≥ 2 -кратного увеличения дозы и ГКС вследствие усугубления симптомов БА и снижения показателей ПСВ или ОФВ₁, резистентных к проводимому лечению ингаляционными препаратами:

- изменения средней ПСВ каждые 4 нед. в сравнении с исходным значением ПСВ у пациентов, получающих Генолар® и Ксолар®, в течение 26 нед. сравнительного лечения;
- изменения ОФВ₁ в сравнении с исходным значением ОФВ₁ на каждом визите в течение 26 нед. сравнительного лечения;
- доля пациентов, результат теста по ACQ-5 у которых составил $\leq 0,75$ балла через 26 нед. лечения;
- число (доля) дней контроля над БА в течение 26 нед. сравнительного лечения.

Один день контроля над БА оценивался как день, отвечающий всем приведенным условиям:

- показатель утренней ПСВ ≥ 90 %_{исх.} (исходное значение ПСВ определяется как среднее значение ПСВ за 14 дней перед рандомизацией);
- степень тяжести БА ≤ 1 дневного балла согласно следующей шкале:
 - 0 – симптомы отсутствуют; неограниченная физическая активность;
 - 1 – симптомы не вызывают неудобство или вызвали небольшое неудобство; неограниченная физическая активность;
 - 2 – симптомы вызывают некоторое неудобство; временами ограниченная интенсивная физическая активность;
 - 3 – симптомы вызывают среднее неудобство и временами ограниченную повседневную физическую активность;
 - 4 – симптомы возникают при отдыхе, вызывают выраженное неудобство и обычно ограниченную повседневную физическую активность;
- пациент не просыпался ночью по причине каких-либо проблем с дыханием.

В анализ безопасности были включены такие параметры, как частота развития, степень тяжести, серьезность, значимость нежелательных явлений (НЯ), причинно-следственная связь возникновения НЯ с применением исследуемого препарата / препарата сравнения за период исследования по данным субъективных жалоб, физикального осмотра, оценки показателей жизненно важных функций, лабораторных и инструментальных исследований, дневников пациентов. Также выполнена оценка параметров иммуногенности – частота образования антилекарственных антител (АЛА), титр АЛА, нейтрализующая активность АЛА через 16, 26 и 52 нед. лечения.

Данное исследование проводилось с целью демонстрации факта, что исследуемый препарат не уступает препарату сравнения по указанному показателю эффективности (*non-inferiority* дизайн). Наиболее кон-

сервативная оценка ожидаемой доли ответивших пациентов составляет 50 %. Граница *non-inferiority* установлена на уровне 20 % как минимальный клинически значимый эффект лечения по мнению медицинских экспертов-консультантов данного исследования и приемлемый со статистической точки зрения [18]. Предполагая разность между долями ответивших на терапию пациентов в группах исследуемого препарата и препарата сравнения, равной нулю, для одностороннего уровня значимости 0,05 при рандомизации 2 : 1 (исследуемый препарат : контроль) для достижения мощности исследования 80 % необходимое число пациентов должно было составить ≥ 174 . С учетом возможного досрочного выбывания 10 % пациентов из исследования было необходимо рандомизировать 192 пациента (128 – в группу исследуемого препарата и 64 – в группу контроля).

С учетом возможного выбывания в ходе скрининга в рамках данного исследования скринированы 218 пациентов, 191 из которых соответствовал критериям включения / исключения. Не соответствовали критериям включения и исключения скринированные, но не рандомизированные пациенты ($n = 26$) по следующим причинам:

- несоответствие исходной концентрации общего IgE и массы тела диапазону в таблице дозирования для расчета дозы омализумаба ($n = 11$);
- отзыв согласия ($n = 5$);
- развитие обострения БА ($n = 1$);
- развитие рожистого воспаления ($n = 1$);
- развитие ОРВИ ($n = 1$);
- применение запрещенной в рамках данного исследования терапии ($n = 1$);
- выявление аутоиммунного заболевания в анамнезе ($n = 1$);
- изменение схемы лечения БА в течение вводного периода ($n = 2$);
- несоблюдение процедуры исследования ($n = 1$);
- развитие тахикардии на фоне базисной терапии ($n = 1$);
- $ОФВ_1 > 90$ % ($n = 1$).

С помощью блоковой рандомизации с переменным размером блока посредством электронной системы рандомизации *Interactive Web Response System* все пациенты, включенные в исследование, в соотношении 2 : 1 были распределены в 2 группы:

- 1-я ($n = 127$) – лечение препаратом Генолар® в течение 52 нед. ± 3 дня;
- 2-я ($n = 64$) – лечение препаратом Ксолар® в течение 26 нед. ± 3 дня.

Анализ выполнен с использованием программно-обеспечения *Stata* версии 14³.

Популяции для анализа представлены в протоколе исследования, одобренном Министерством здравоохранения Российской Федерации перед началом исследования, и далее не менялись.

Выбор метода статистического анализа полученных данных определялся их типом и видом распре-

деления. В случае нормального распределения для статистического анализа количественных показателей применялись параметрические тесты – t-тест, парный t-тест. При значительном отклонении от нормальности ($p < 0,05$) использовались непараметрические тесты Манна–Уитни и Уилкоксона. Для оценки динамики количественных показателей использовался тест Фридмана. Для анализа категориальных показателей применялись χ^2 -критерий либо точный теста Фишера.

Для сравнительной оценки доли пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале GETE использовался χ^2 -критерий. Поскольку в данном исследовании проводится тестирование статистической гипотезы, что изучаемый препарат «не хуже» препарата сравнения, такое тестирование проводилось с помощью построения одностороннего 95%-го доверительного интервала (ДИ) для разности долей пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале GETE через 26 нед. в сравниваемых группах. Кроме того, для учета влияния различных ковариат (пол, возраст, данные анамнеза и др.) построена регрессионная модель. При этом для каждого включенного параметра дана точечная оценка для соотношения шансов (OR), а также 95%-ный ДИ для OR.

Для сравнения вторичных конечных точек, представляющих число событий в единицу времени, использовалась регрессия Пуассона в качестве основного метода анализа. При построении модели были также включены различные ковариаты (группа, пол, возраст, длительность заболевания, индекс массы тела (ИМТ), базовый уровень $ОФВ_1$ до и после ингаляции, исходный уровень IgE). Для каждого из факторов модели рассчитана точечная оценка для соотношения скоростей наступления событий (*Incidence rate ratio*, IRR), а также 95%-ный ДИ для IRR.

Для показателей, представляющих собой численные данные, при межгрупповом сравнении использовался t-тест. При внутргрупповом сравнении использовался парный t-тест отдельно для каждой группы. Для анализа частотных переменных использовался χ^2 -критерий.

Дополнительно проводился анализ времени до первого обострения БА и первого появления симптомов БА. Для анализа этих данных использовались метод Каплана–Мейера, а также регрессия Кокса с оценкой соотношения рисков (*Hazard Ratio*, HR) и 95%-ный ДИ для HR.

Кодировка НЯ производилась в соответствии со словарем медицинских терминов для нормативно-правовой деятельности MedDRA в действующей редакции. Для каждого НЯ и серьезного НЯ (СНЯ) приведены абсолютное количество, а также доля пациентов с развитием того или иного НЯ. Межгрупповое сравнение категориальных показателей проведено с помощью χ^2 -критерия либо точного теста Фишера. Для оценки динамики количествен-

³ Scientific Research. Stata Statistical Software: Release 14. StataCorp LP, College Station; 2015. Available at: [https://www.stcorp.org/\(S\(i43dyn45teexjx455qlt3d2q\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1858523](https://www.stcorp.org/(S(i43dyn45teexjx455qlt3d2q))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1858523)

ных показателей между различными визитами при межгрупповом сравнении использовался t-тест. При внутригрупповом сравнении использовался парный t-тест. Для сравнительной оценки частоты образования АЛА использовался χ^2 -критерий или в случае необходимости – точный тест Фишера.

Результаты

В рамках исследования скринированы 218 пациентов, 192 из которых были рандомизированы в соотношении 2 : 1 в 2 группы, один из указанных 192 больных прошел процедуру рандомизации, но не получал исследуемый препарат, т. к. не соответствовал критериям включения. Таким образом, при проведении анализа полученных в исследовании данных изучены 3 популяции:

- FAS-популяция (*full analyses set*) и популяция безопасности ($n = 191$: 127 – основная группа; 64 – группа сравнения);
- PP-популяция (*per protocol*) ($n = 184$: 122 – основная группа; 62 – группа сравнения).

Основной популяцией для оценки эффективности препарата по первичной и вторичным конечным точкам являлась PP-популяция (рис. 1).

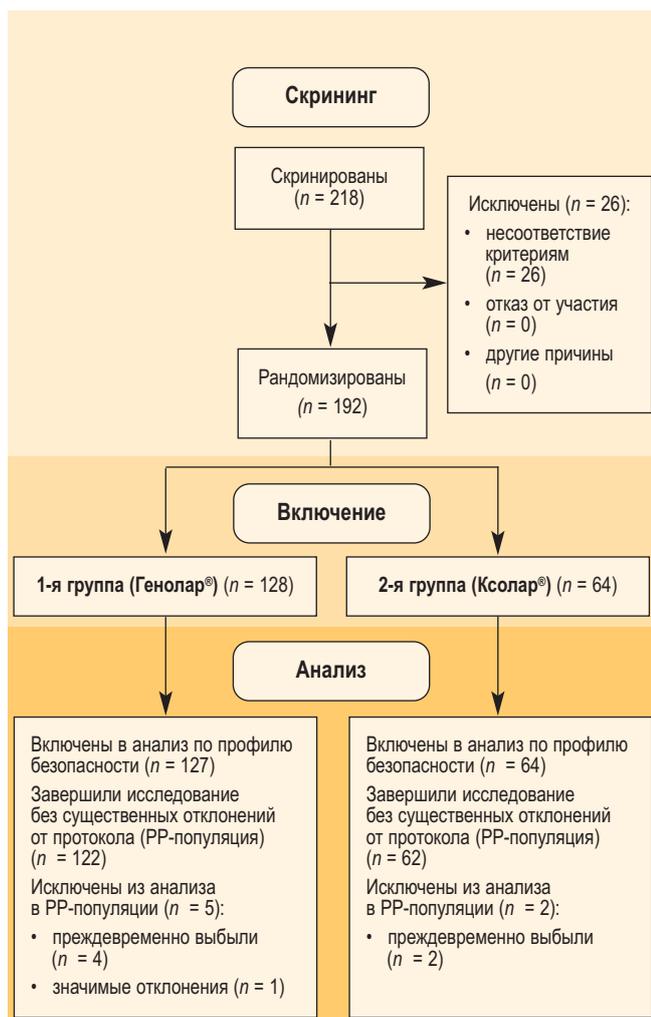


Рис. 1. Распределение пациентов при проведении исследования
Figure 1. Study patients distribution

В исследование включены лица в возрасте от 18 до 73 лет. Средний возраст больных FAS-популяции 1-й группы (Генолар®) составил $48,9 \pm 13,3$ года, 2-й (Ксолар®) – $50,8 \pm 14,2$ года. Полученные в FAS-популяции данные были схожими с таковыми в PP-популяции и составили $48,6 \pm 13,4$ и $50,9 \pm 14,2$ года соответственно. Анализ показателей возраста, массы тела, роста, ИМТ и пола по группам лечения в FAS- и PP-популяции представлен в табл. 1.

Все пациенты, включенные в исследование, были европеоидами, за исключением 1 больной 1-й группы, которая относилась к монголоидной расе.

По результатам анализа показано, что лица, получавшие Генолар® и Ксолар®, были сопоставимы по массе тела, росту, полу. Выявленные статистически значимые различия между группами лечения по ИМТ ($p < 0,05$) в обеих популяциях (FAS и PP) не являются клинически значимыми и могут быть результатом множественности сравнения.

По данным анализа анамнеза БА показано, что на момент включения в исследование у большей части пациентов обеих групп длительность заболевания БА составляла > 10 лет. Для купирования симптомов БА подавляющее большинство больных принимали ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия – 107 (84,3 %) пациентов в 1-й группе и 56 (87,5 %) – 2-й ($p = 0,549$). Для купирования симптомов основного заболевания у 9 (7,1 %) пациентов 1-й группы и 6 (9,4 %) – 2-й ($p = 0,579$) применялись антихолинергические препараты короткого действия, у 12 (9,5 %) пациентов 1-й группы и 7 (10,9 %) – 2-й ($p = 0,746$) – комбинированные препараты – иГКС + β_2 -агонисты в низких дозах.

За предыдущие 12 мес. до включения в исследование у 54 (42,5 %) пациентов 1-й группы и 32 (50,0 %) – 2-й ($p = 0,798$) отмечалось 1 обострение БА, 2 и > 3 раз – у меньшего числа больных. Курение как фактор риска БА отмечено у 7 (5,8 %) пациентов 1-й группы и 1 (1,6 %) – 2-й ($p = 0,272$).

У всех включенных в исследование больных обеих групп отмечены сопутствующие заболевания со стороны иммунной системы в виде поллиноза, аллергического ринита, бытовой сенсibilизации, гиперчувствительности к плесневым грибам. Для подтверждения атопии и спектра сенсibilизации пациентов на скрининге по выбору выполнялись кожная проба на аллергены или определение концентрации специфического IgE к причинным аллергенам. В случае если у пациента имелся документированный и подтвержденный список аллергенов, указанные пробы не выполнялись.

У 71 (55,9 %) пациента 1-й группы и 36 (56,3 %) – 2-й ($p > 0,05$) зарегистрированы нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения по MedDRA в последней редакции (аллергический ринит, риносинусит, риноконъюнктивит (120 нарушений); полипозный риносинусит (16 нарушений); двусторонний хронический гайморит (4 нарушения); эмфизема легких (11 нарушений); хроническая дыхательная недостаточность (5 нарушений)). Также часто наблюдались заболева-

Таблица 1
Демографическая и антропометрическая характеристика пациентов FAS- и PP-популяций
Table 1
Demographic and anthropometric patients' characteristics (FAS population and PP population)

Параметр	FAS-популяция			PP-популяция			
	1-я группа (Генолар®)	2-я группа (Ксолар®)	p	1-я группа (Генолар®)	2-я группа (Ксолар®)	p	
	n = 127	n = 64		n = 122	n = 62		
Возраст, годы	<i>M ± SD</i>	48,9 ± 13,3	50,8 ± 14,2	0,340	48,6 ± 13,4	50,9 ± 14,2	0,282
	<i>Me (IQR)</i>	52 (20)	55 (21)		51 (20)	55 (21)	
Масса тела, кг	<i>M ± SD</i>	79,8 ± 17,39	82,1 ± 17,00	0,379	79,5 ± 17,42	81,9 ± 16,49	0,348
	<i>Me (IQR)</i>	78,0 (23,2)	81,4 (22,6)		77,6 (21,9)	81,4 (21,2)	
Рост, см	<i>M ± SD</i>	168,5 ± 10,4	165,9 ± 9,5	0,097	168,6 ± 10,4	166,1 ± 9,5	0,119
	<i>Me (IQR)</i>	167 (15)	165 (15)		167 (16)	165 (15)	
Индекс массы тела, кг / м ²	<i>M ± SD</i>	28,1 ± 5,72	30,1 ± 7,28	0,0418	27,9 ± 5,57	29,9 ± 7,21	0,0358
	<i>Me (IQR)</i>	27,8 (7,4)	28,3 (7,5)		27,7 (7,1)	28,3 (7,6)	
Мужской пол, n (%)		52 (40,9) из 127	20 (31,3) из 64	0,192	52 (42,6) из 122	20 (32,3) из 62	0,173

ния, относящиеся по классу систем органов к нарушениям со стороны обмена веществ и питания (преимущественно отмечалось ожирение разной степени выраженности), и нарушения со стороны сосудов в виде гипертонической болезни.

Группы лечения различались по уровню IgE и показателям спирометрии по абсолютному значению постбронходилатационного ОФВ₁ (табл. 2).

При межгрупповом сравнении статистически значимых отличий по исходным результатам АСQ-5 ($p > 0,05$) не выявлено, что также свидетельствует о сопоставимости 2 групп лечения. В обеих группах после вводного периода перед лечением у большей части пациентов контроль над БА по данным АСQ-5 составил 1–3 балла в среднем; у 63 (49,6 %) больных 1-й группы и 32 (50,0 %) – 2-й ($p = 0,373$) – 2–3 балла. В PP-популяции исходный средний балл в 1-й группе составил $2,2 \pm 0,59$ (95%-ный ДИ –

2,09; 2,30), во 2-й группе – $2,3 \pm 0,58$ (95%-ный ДИ – 2,15; 2,45) ($p > 0,05$).

По результатам анализа определения необходимого объема базисной терапии в течение вводного периода показано, что всем пациентам обеих групп лечения потребовалось по 2 ингаляции препарата будесонид + формотерол в день для контроля над симптомами БА.

Таким образом, по данным анализа значительных различий между группами лечения по исходным базовым характеристикам не выявлено, за исключением исходного уровня IgE и показателей спирометрии по абсолютному значению постбронходилатационного ОФВ₁.

Эффективность

Оценка эффективности терапии проводилась после подкожного введения исследуемого препарата

Таблица 2
Описательная статистика данных общей концентрации IgE и результатов спирометрии при скрининге; ME / мл
Table 2
Descriptive statistics of total IgE concentration data and spirometry data at the Screening; IU/mL

Параметр	FAS-популяция			PP-популяция			
	1-я группа (Генолар®)	2-я группа (Ксолар®)	p	1-я группа (Генолар®)	2-я группа (Ксолар®)	p	
	n = 127	n = 64		n = 122	n = 62		
IgE, ME / мл	<i>M ± SD</i>	292,4 ± 262,33	201,0 ± 198,11	0,0149	294,8 ± 266,46	204,2 ± 200,14	0,0097
	<i>Me (IQR)</i>	205,0 (368,9)	121,0 (192,8)		200,1 (381,3)	121,0 (194,7)	
ОФВ₁ предбронходилатационный:							
• л	<i>M ± SD</i>	1,9 ± 0,63	1,8 ± 0,53	0,438	1,9 ± 0,63	1,8 ± 0,53	0,333
	<i>Me (IQR)</i>	1,8 (0,83)	1,68 (0,82)		1,81 (0,83)	1,68 (0,79)	
• %	<i>M ± SD</i>	63,8 ± 10,89	62,6 ± 11,50	0,479	63,9 ± 10,91	62,4 ± 11,61	0,378
	<i>Me (IQR)</i>	64,3 (16,8)	64,2 (20,8)		64,4 (16,5)	63,8 (21,6)	
ОФВ₁ через 10–15 мин после ингаляции 400 мкг сальбутамола:							
• л	<i>M ± SD</i>	2,5 ± 0,79	2,26 ± 0,69	0,0404	2,5 ± 0,80	2,3 ± 0,69	0,0233
	<i>Me (IQR)</i>	2,3 (1,15)	2,1 (0,91)		2,3 (1,14)	2,1 (0,90)	
• %	<i>M ± SD</i>	82,0 ± 15,10	80,3 ± 15,45	0,456	82,3 ± 15,18	79,7 ± 15,29	0,263
	<i>Me (IQR)</i>	82,9 (19,7)	82,8 (23,6)		83,0 (19,0)	82,5 (22,8)	

Примечание: Ig – иммуноглобулин; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Генолар® и препарата сравнения Ксолар® в дозе 75–600 мг 1 раз в 2 или 4 нед., рассчитанной на основании исходной концентрации IgE и массы тела, в течение 26 нед. по сравнению с исходным уровнем.

Основным критерием эффективности терапии в данном исследовании являлась доля пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале GETE через 26 нед. терапии. В обеих изучаемых популяциях (PP и FAS) статистически значимых различий в оценке по шкале GETE между группами не выявлено ($p > 0,05$). По результатам анализа первичной конечной точки эффективности показано, что в PP-популяции доля пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале GETE в 1-й группе составила 57,4 %, во 2-й – 45,2 % ($p = 0,132$) (табл. 3). Разница между группами составила 12,2 % с лучшим показателем в 1-й группе (Генолар®) в PP-популяции и 11,6 % в FAS-популяции.

Рассчитанный односторонний 95%-ный ДИ с целью тестирования статистической гипотезы исследования, что изучаемый препарат «не хуже» препарата сравнения, в PP-популяции составил (–0,5) – 25,0 % ($p = 0,116$), в FAS-популяции – (–1,1) – 24,2 % ($p = 0,134$).

Таким образом, показано, что нижняя граница рассчитанного 95%-ного ДИ для разности между группами в 2 изучаемых популяциях (PP и FAS) не пересекает границу наименьшей эффективности препарата, заданную на уровне –20 %, что подтверждает наименьшую эффективность исследуемого препарата Генолар® по сравнению с препаратом Ксолар® в отношении показателя первичной конечной точки эффективности – доле пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале глобальной оценки эффективности лечения GETE через 26 нед. сравнительного лечения.

Дополнительно для учета влияния на результат оценки различных ковариат проведено построение модели логистической регрессии. В качестве модели применялись следующие факторы:

- группа (Генолар®, Ксолар®);
- пол (мужской, женский);
- возраст;

- продолжительность заболевания;
- ИМТ;
- базовый уровень ОФВ₁ до и после ингаляции;
- исходный уровень IgE.

При построении модели логистической регрессии для учета влияния различных ковариат показано, что исходный уровень IgE являлся статистически значимым фактором, имеющим ассоциацию с шансами получения оценки «отлично» или «хорошо» по шкале GETE через 26 нед. как в PP- ($p = 0,018$), так и в FAS-популяции ($p = 0,017$). В PP-популяции при увеличении исходного уровня IgE на каждые 10 МЕ / мл шансы получения оценки «отлично» или «хорошо» увеличивались в среднем на 1,8 % (95%-ный ДИ – 0,3; 3,3 %), в FAS-популяции – на 1,7 % (95%-ный ДИ – 0,3; 3,2 %).

По данным анализа числа обострений БА на 1 пациента в течение 26 нед. сравнительного лечения показано, что в PP-популяции у 87,7 % больных 1-й группы и 90,3 % – 2-й не отмечалось обострений заболевания за весь период сравнительного лечения. За период сравнительного лечения в PP-популяции 1 обострение БА наблюдалось у 10,7 % пациентов 1-й группы и 8,1 % – 2-й; 2 обострения отмечено у 2 (1,6 %) пациентов 1-й группы и 1 (1,6 %) – 2-й. По данным межгруппового анализа статистически значимых отличий по числу обострений БА как в PP-популяции ($p = 0,907$), так и в FAS-популяции ($p = 0,826$) не выявлено.

По результатам построения регрессии Пуассона факторов, которые были статистически значимо ассоциированы с числом обострений БА за период сравнительного лечения ($p > 0,05$), как в PP-, так и в FAS-популяции не выявлено.

По данным анализа изменения ПСВ относительно исходного уровня за каждые 4 нед. исследования показано, что с 20-й недели от начала терапии прослеживается тенденция к более выраженному увеличению ПСВ относительно исходного уровня в 1-й группе, разница между группами статистически незначима. В PP-популяции среднее значение изменения ПСВ через 20 нед. в 1-й группе составило $24,1 \pm 51,9$ л / мин (95%-ный ДИ – 14,8; 33,4), во 2-й – $13,1 \pm 50,3$ л / мин (95%-ный ДИ – 0,4; 25,9)

Таблица 3

Результаты оценки врача-исследователя по шкале GETE через 26 нед. сравнительного лечения (PP-популяция и FAS-популяция); n (%)

Table 3

The results of the researcher assessment on the GETE scale after 26 weeks comparative treatment (PP-population and FAS-population); n (%)

Оценка по GETE	PP			FAS		
	1-я группа (Генолар®)	2-я группа (Ксолар®)	p	1-я группа (Генолар®)	2-я группа (Ксолар®)	p
	n = 122	n = 62		n = 125	n = 63	
1 – ухудшение	1 (0,8)	1 (1,6)		1 (0,8)	1 (1,6)	
2 – плохо	3 (2,5)	3 (4,8)		3 (2,4)	3 (4,8)	
3 – удовлетворительно	48 (39,3)	30 (48,4)	0,218	51 (40,8)	31 (49,2)	0,231
4 – хорошо	50 (41,0)	24 (38,7)		50 (40,0)	24 (38,1)	
5 – отлично	20 (16,4)	4/62 (6,5)		20 (16,0)	4 (6,4)	

Примечание: GETE (Global Evaluation of Treatment Effectiveness) – шкала глобальной оценки эффективности лечения.

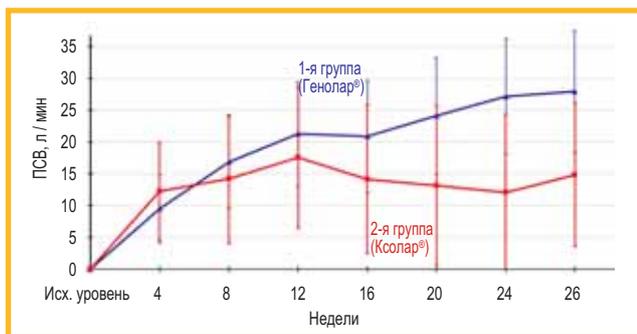


Рис. 2. Динамика изменения пиковой скорости выдоха (л / мин) относительно исходного уровня в течение 26 нед. сравнительного лечения (РР-популяция)

Примечание: ПСВ – пиковая скорость выдоха.

Figure 2. Dynamics of peak expiratory flow changes (L/min) relatively to the initial level within 26 weeks comparative treatment (PP-population)

($p > 0,05$); через 24 нед. в 1-й группе составило $27,2 \pm 50,8$ л / мин (95%-ный ДИ – 18,1; 36,3), во 2-й – $12,1 \pm 49,6$ л / мин (95%-ный ДИ – (-0,5; 24,7)) ($p = 0,056$); через 26 нед. терапии показатели составили $27,9 \pm 53,9$ л / мин (95%-ный ДИ – 18,2; 37,6) и $14,9 \pm 45,0$ л / мин (95%-ный ДИ – 3,3; 26,4) соответственно ($p = 0,105$) (рис. 2).

В FAS- и РР-популяциях отмечена тенденция к росту изменения ПСВ относительно исходного уровня в 1-й группе. По результатам анализа изменения ПСВ в FAS-популяции через 26 нед. терапии показано отсутствие статистически значимых различий между группами лечения; среднее значение изменения ПСВ составило в 1-й группе $27,9 \pm 53,5$ л / мин (95%-ный ДИ – 18,4; 37,5), во 2-й – $14,9 \pm 45,0$ л / мин (95%-ный ДИ – 3,3; 26,4) ($p > 0,05$).

По данным межгруппового анализа показано, что в РР-популяции в 1-й группе наблюдался более существенный прирост по абсолютным значениям ОФВ₁ и их изменению через 8, 16 и 26 нед. терапии относительно исходного уровня ($p < 0,05$).

В РР-популяции через 8 нед. после начала лечения среднее значение ОФВ₁ в 1-й группе составило $2,3 \pm 0,8$ л (95%-ный ДИ – 2,17; 2,45), во 2-й – $2,0 \pm 0,66$ л (95%-ный ДИ – 1,87; 2,21) ($p = 0,023$); среднее значение изменения ОФВ₁ составили $0,3 \pm 0,40$ л (95%-ный ДИ – 0,19; 0,33) и $0,1 \pm 0,25$ л (95%-ный ДИ – 0,04; 0,16) соответственно ($p = 0,005$). Через 16 нед. средние значения ОФВ₁ и его изменений составили в 1-й группе $2,3 \pm 0,85$ л (95%-ный ДИ – 2,17; 2,48) и $0,3 \pm 0,46$ л (95%-ный ДИ – 0,19; 0,36), во 2-й – $2,0 \pm 0,66$ л (95%-ный ДИ – 1,85; 2,19) и $0,1 \pm 0,28$ л (95%-ный ДИ – 0,01; 0,15) соответственно ($p = 0,0028$). Через 26 нед. после начала лечения среднее абсолютное значение ОФВ₁ в 1-й и 2-й группах составило $2,4 \pm 0,86$ л (95%-ный ДИ – 2,25; 2,56) и $2,1 \pm 0,65$ л (95%-ный ДИ – 1,89; 2,22) ($p = 0,0056$) соответственно; средние значения изменения ОФВ₁ – $0,4 \pm 0,48$ л (95%-ный ДИ – 0,27; 0,44) и $0,1 \pm 0,31$ л (95%-ный ДИ – 0,04; 0,19) соответственно ($p = 0,0005$) (рис. 3). Схожие результаты были получены в FAS-популяции: различия между группами были статистически значимыми по средним абсолютных значений ОФВ₁, а также по сред-

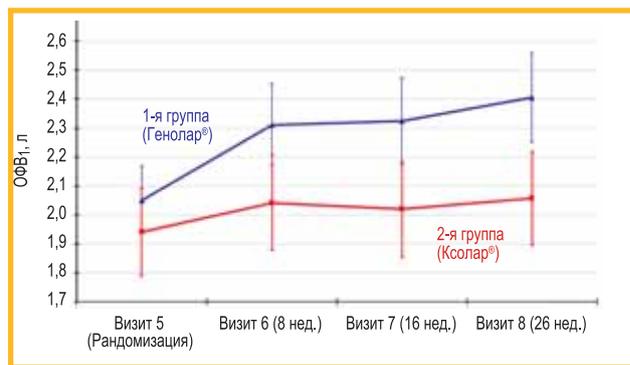


Рис. 3. Динамика объема форсированного выдоха за 1-ю секунду за 26 нед. сравнительного лечения (РР-популяция)

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure 3. Forced expiratory volume in 1 sek dynamics over 26 weeks comparative treatment (PP-population)

ним значениям изменения ОФВ₁ через 8, 16 и 26 нед. терапии ($p < 0,05$).

По результатам анализа изменения ОФВ₁ (%) в сравнении с исходным значением в РР- и FAS-популяциях также показаны статистически значимые различия между группами через 8, 16 и 26 нед. сравнительного лечения. В РР-популяции через 8 нед. после начала лечения средние значения изменения ОФВ₁ (%) в 1-й группе составили $8,4 \pm 13,0$ % (95%-ный ДИ – 68,18; 74,97), во 2-й – $3,4 \pm 9,20$ % (95%-ный ДИ – 1,10; 5,77) соответственно ($p = 0,0041$). Через 16 нед. изменения в сравниваемых группах составили $8,5 \pm 14,26$ % (95%-ный ДИ – 5,93; 11,04) и $3,1 \pm 10,72$ % (95%-ный ДИ – 0,33; 5,78) ($p = 0,0090$) соответственно. Через 26 нед. показатели составили $11,1 \pm 14,75$ % (95%-ный ДИ – 8,45; 13,74) и $4,4 \pm 11,91$ % (95%-ный ДИ – 1,37; 7,42) ($p = 0,0023$) соответственно. Схожие результаты получены в FAS-популяции.

Доля пациентов, у которых результат тестирования по ACQ-5 после 26 нед. сравнительного лечения составил $\leq 0,75$ балла, в РР- и FAS-популяциях была сопоставимой – в РР-популяции в 1-й группе – 45 (36,9 %), во 2-й – 18 (29,0 %). При межгрупповом сравнении статистически значимых различий в РР- ($p = 0,289$) и FAS- ($p = 0,308$) популяциях не выявлено.

Через 26 нед. от начала терапии в 1-й группе изменение среднего балла по ACQ-5 составило $(-1,0) \pm 0,73$ (95%-ный ДИ – (-1,13); (-0,87)), средний балл – $1,20 \pm 0,87$ (95%-ный ДИ – 1,04; 1,36). Во 2-й группе изменение среднего балла составило $(-0,8) \pm 0,84$ (95%-ный ДИ – (-1,04); (-0,61)), средний балл – $1,5 \pm 0,98$ (95%-ный ДИ – 1,23; 1,72). При межгрупповом сравнении через 26 нед. сравнительного лечения в РР-популяции статистически значимых отличий по среднему баллу ACQ-5 не выявлено. Схожие результаты получены в FAS-популяции.

В РР-популяции число дней без симптомов БА у пациентов 1-й группы составило 5 391 из 25 671 (21,0 %) и было статистически значимо больше ($p < 0,001$), чем во 2-й группе (1 906 из 12 517 (14,6 %)). При межгрупповом сравнении по указанному показателю, проведенном в FAS-популяции,

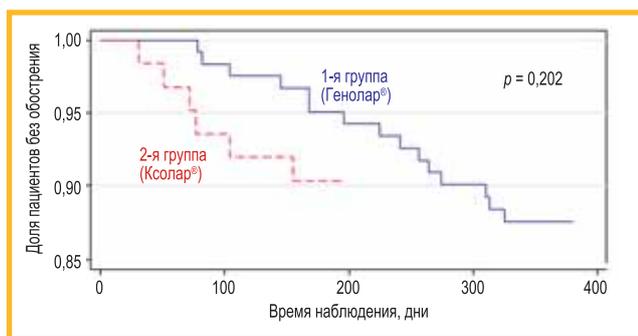


Рис. 4. Кривые Каплана–Мейера для сравнения времени до 1-го обострения бронхиальной астмы (PP-популяция)
Figure 4. Kaplan – Meier curves for comparing time to the first exacerbation of bronchial asthma (PP-population)

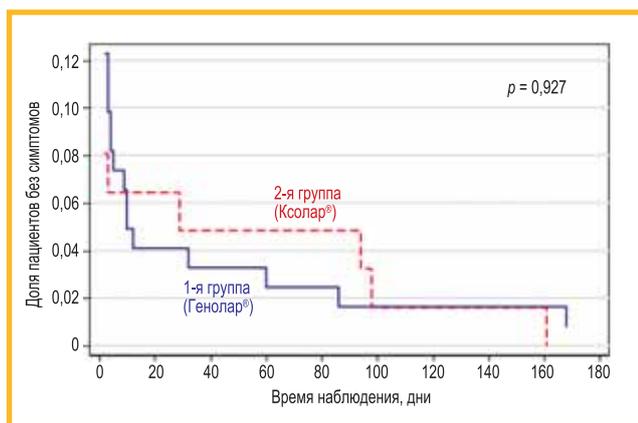


Рис. 5. Кривые Каплана–Мейера для сравнения времени до 1-го появления симптомов бронхиальной астмы с визита Скрининга (PP-популяция)
Figure 5. Kaplan – Meier curves for comparing time to first onset of bronchial asthma symptoms since Screening (PP population)

получены значения 21,6 и 15,1 %, также показаны статистически значимые различия ($p < 0,001$).

По результатам анализа данных по времени от рандомизации пациента до 1-го обострения БА не выявлено статистически значимых отличий в кривых Каплана–Мейера для 2 групп лечения ни в PP- ($p = 0,202$), ни в FAS- ($p = 0,287$) популяциях (рис. 4).

Также по результатам анализа данных по числу дней с контролируемой БА статистически значимых отличий в кривых Каплана–Мейера для 2 групп лечения ни в PP- ($p = 0,927$), ни в FAS- ($p = 0,689$) популяциях не выявлено (рис. 5).

Среди факторов модели Кокса в PP- и FAS-популяциях статистически значимых ассоциаций со временем до наступления обострения БА и до первого появления симптомов БА не выявлено. При построении модели оценены различные факторы (группа, пол, возраст, длительность заболевания, ИМТ, базовый уровень ОФВ₁ до и после ингаляции, исходный уровень IgE).

Безопасность

По результатам исследования III фазы показано, что препарат Генолар® является безопасным и хорошо переносится пациентами с БА.

Данные пациентов двух групп исследования ($n = 191$) были учтены для анализа безопасности. В исследовании зарегистрированы 557 НЯ, 439 (78,8 %) из которых наблюдались у 94 (74,0 %) пациентов 1-й группы и 118 (21,2 %) НЯ – у 44 (68,8 %) больных 2-й группы. НЯ, зарегистрированные в ходе проведения исследования, в большинстве случаев относились к инфекционным и паразитарным заболеваниям, нарушениям со стороны дыхательной, нервной систем и желудочно-кишечного тракта,

Таблица 4
Нежелательные явления, связанные, по мнению исследователя, с введением исследуемого препарата (категории связи – определенная, вероятная, возможная, не подлежащая классификации), по классам систем органов, предпочтительным терминам и группам лечения; n (%)

Table 4
Adverse events, according to the investigator, associated with the study drug (certain, probable, possible categories of association, and also not subject to classification), by classes of organ systems, preferred terms and treatment groups; n (%)

Описание	1-я группа (Генолар®)	2-я группа (Ксолар®)	Всего	p
	n = 127	n = 64		
Любой РТ	8 (6,3)	3 (4,7)	11 (5,8)	0,755
Общие расстройства и реакции в месте инъекции				
Реакция в месте инъекции	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Отечность в месте инъекции	0	1 (1,6)	1 (0,5)	0,335
Астения	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Эритема в месте инъекции	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Гематома в месте инъекции	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Гипертермия	0	1 (1,6)	1 (0,5)	0,335
Всего в системе органов	3 (2,4)	2 (3,1)	5 (2,6)	1,000
Кожные изменения				
Крапивница	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Зуд	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Сыпь	0	1 (1,6)	1 (0,5)	0,335
Всего в системе органов	2 (1,6)	1 (1,6)	3 (1,6)	1,000

Продолжение табл. 4 см. на стр. 792

Окончание табл. 4. Начало см. на стр. 791

Изменения со стороны органов зрения				
Конъюнктивит аллергический	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Зуд в глазах	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Всего в системе органов	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Изменения со стороны нервной системы				
Головокружение	2 (1,6)	0	2 (1,1)	0,552
Изменения со стороны органов грудной клетки				
Ларингеальный дискомфорт	1 (0,8)	1 (1,6)	2 (1,1)	1,000
Изменения со стороны сердца				
Тахикардия	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Желудочно-кишечные расстройства				
Тошнота	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Изменения обмена веществ				
Увеличение массы тела	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000

Примечание: результаты представлены следующим образом: число субъектов, у которых зарегистрированы нежелательные явления, процент от популяции безопасности в данной группе. Субъект включался в анализ с наиболее сильной из наблюдавшихся у него категорией связи нежелательных явлений с исследуемым препаратом.

Note: The results are presented as follows: number of subjects with reported adverse events, percentage of the safety population in this group. Subject was included in the analysis with the strongest study drug-related adverse event category observed.

изменениям в лабораторных и инструментальных данных и по большей части не были связаны с исследуемыми препаратами.

Относительно частые НЯ в обеих группах лечения относились к нарушениям со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани, сосудов, общим расстройствам и изменениям в месте введения препаратов, кожи и подкожных тканей, сердца, травмам, интоксикациям и осложнениям манипуляций и психики. Доли пациентов с данными НЯ были схожими в группах лечения.

По данным анализа степени тяжести НЯ показано, что в подавляющем большинстве всех эпизодов от-

мечены НЯ 1-й (317 эпизодов НЯ) и 2-й степени тяжести (215 эпизодов НЯ) по NCI CTCAE, версия 5.0.

После применения исследуемого препарата или препарата сравнения, которые имели как минимум возможную категорию связи с исследуемым препаратом, зарегистрированы 45 нежелательных реакций (НР), при этом 40 (88,9 %) НР отмечены у 8 (6,3 %) пациентов 1-й группы и 5 (11,1 %) НР – у 3 (4,7 %) больных 2-й группы (табл. 4).

У 12 пациентов зарегистрировано 14 СНЯ (12 – у 10 больных 1-й группы, 2 – у 2 больных 2-й группы). Все СНЯ, по мнению исследователя, не имели связи с исследуемым препаратом (табл. 5).

Таблица 5
Серьезные нежелательные явления, зарегистрированные в анализируемый период по критериям серьезности и группам лечения; n (%)

Serious adverse events recorded during the analyzed period by severity criteria and treatment groups; n (%)

Описание	Критерий серьезности	1-я группа (Генолар®)	2-я группа (Ксолар®)	Всего	p
		n = 127	n = 64		
Всего	Представляет собой угрозу для жизни	0	1 (1,6)	1 (0,5)	0,335
	Требуется госпитализация или ее продление	8 (6,3)	2 (3,2)	10 (5,2)	0,500
	Привело к стойкой или значительной нетрудоспособности или инвалидности	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
	Другое значимое медицинское событие	3 (2,4)	0	3 (1,6)	0,552
БА	Требуется госпитализация или ее продление	3 (2,4)	1 (1,6)	4 (2,1) из 182	1,000
Аппендицит*	Представляет собой угрозу для жизни	0	1 (1,6)	1 (0,5)	0,335
	Требуется госпитализация или ее продление	0	1 (1,6)	1 (0,5)	0,335
Боль в спине	Требуется госпитализация или ее продление	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Эссенциальная гипертензия	Требуется госпитализация или ее продление	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Фурункул	Другое значимое медицинское событие	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Желудочно-кишечное кровотечение	Требуется госпитализация или ее продление	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Паховая грыжа	Требуется госпитализация или ее продление	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Растяжение связок	Привело к стойкой или значительной нетрудоспособности или инвалидности	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Остеонекроз	Другое значимое медицинское событие	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Синусит	Требуется госпитализация или ее продление	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000
Лейомиома матки	Другое значимое медицинское событие	1 (0,8)	0	1 (0,5)	1,000

Примечание: * – данное серьезное нежелательное явление зарегистрировано у 1 пациента (№ 1 811) и имело 2 критерия серьезности.

Note: *, this serious adverse event was registered in 1 patient (No.1 811) and had 2 criteria of severity.

При сравнении 2 групп лечения существенных различий между группами по результатам лабораторных показателей, параметрам физикального обследования, жизненно важных функций организма и электрокардиографии не выявлено.

По результатам иммунологического исследования образцов сыворотки крови у пациентов, включенных в исследование, до начала лечения показано, что общие АЛА к омализумабу определялись у 16 (12,7 %) пациентов 1-й группы и 9 (14,1 %) – 2-й ($p = 0,793$). Нейтрализующая активность АЛА не выявлена ни у одного из пациентов 2 групп лечения. Наличие АЛА у части больных до начала терапии объясняется высокой чувствительностью метода в интактной сыворотке, что позволяет детектировать предсуществующие антитела со специфичностью к эпитопам омализумаба.

По результатам анализа частоты выявления общих АЛА к омализумабу через 16 и 26 нед. сравнительного лечения исследуемыми препаратами подтверждено отсутствие выработки АЛА в ответ на введение исследуемых препаратов – через 16 нед. общие АЛА наблюдались у 8 (6,5 %) пациентов 1-й группы и 6 (9,7 %) – 2-й ($p = 0,432$), через 26 нед. – у 4 (3,2 %) и 4 (6,3 %) соответственно ($p = 0,448$). В период несравнительного лечения препаратом Генолар® через 52 нед. общие АЛА выявлены у 26 (21,7 %) больных. Выявленные АЛА не обладали нейтрализующей активностью.

Обсуждение

Омализумаб стал первым в мире лекарственным средством в классе биологических препаратов для лечения неконтролируемой тяжелой БА. Данный препарат относится к группе моноклональных антител, направленных на регуляцию IgE, имеющих важную патогенетическую роль в реализации аллергических реакций [7, 10].

В статье представлены результаты сравнительного анализа первого отечественного биоаналога рекомбинантного (генно-инженерного) гуманизированного моноклонального антитела против IgE омализумаба для лечения персистирующей атопической БА средней и тяжелой степени. В исследовании показана эффективность отечественного биоаналога с благоприятным профилем безопасности у пациентов с аллергической БА средней и тяжелой степени. Препарат Генолар® (АО «Генериум», Россия) оказал положительное влияние на функцию легких, при этом продемонстрировано улучшение показателей ОФВ₁ и ПСВ с одновременным улучшением состояния, оцененным врачом по шкале GETE.

Эффективность омализумаба сопоставима у пациентов 1-й (Генолар®) и 2-й групп (Ксолар®) в обеих изучаемых популяциях (PP и FAS). Клиническая эффективность Генолар® (АО «Генериум», Россия) схожа с данными, полученными в основных исследованиях референтного препарата омализумаба [19–21]. Продemonстрирована сопоставимость исследуемых препаратов по показателю первичной

конечной точки эффективности – доле пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале GETE через 26 нед. сравнительного лечения. При сравнении групп лечения в PP- и FAS-популяциях по вторичным конечным точкам эффективности, включающим число обострений БА на 1 пациента, долю пациентов, результат оценки у которых составил $\leq 0,75$ балла по ACQ-5 в течение 26 нед. сравнительного лечения, статистически значимых различий не выявлено. Отмечена тенденция к увеличению изменения ПСВ относительно исходного уровня с 20-й недели от начала терапии среди больных 1-й группы (Генолар®) по сравнению с пациентами 2-й группы (Ксолар®) в обеих изучаемых популяциях (PP и FAS). Разница между группами статистически незначима и могла быть обусловлена случайностью. Также наблюдался более существенный прирост абсолютных значений ОФВ₁, а также их изменений относительно исходного уровня через 8, 16 и 26 нед. терапии препаратом Генолар® в PP- и FAS- популяциях ($p < 0,05$). Возможно, это обусловлено индивидуальными возможностями пациентов и исходно большим значением ОФВ₁ в 1-й группе в сравнении с показателем 2-й группы: Показатель предбронходилатационного ОФВ₁ составил $1,9 \pm 0,63$ и $1,8 \pm 0,53$ л соответственно; ОФВ₁ через 10–15 мин после ингаляции 400 мкг салбутамола составил $2,5 \pm 0,79$ и $2,26 \pm 0,69$ л соответственно, хотя статистически группы были сопоставимы по данному показателю. Число дней без симптомов БА при применении препарата Генолар® было статистически значимо больше по сравнению с таковым показателем препарата Ксолар® ($p < 0,001$). Однако при анализе данных по времени от рандомизации пациента до первого обострения БА не выявлено статистически значимых отличий в кривых Каплана–Мейера для двух групп лечения ни в PP- ($p = 0,202$), ни в FAS- ($p = 0,287$) популяциях; среди факторов модели Кокса в PP- и FAS-популяциях и статистически значимых ассоциаций со временем до наступления обострения БА до 1-го появления симптомов БА в зависимости от группы не выявлено.

Исследуемый препарат Генолар® и препарат сравнения Ксолар® были сопоставимы по изучаемым параметрам безопасности. Общая частота НЯ была сопоставима между двумя группами лечения у пациентов с аналогичными данными, полученными в основных исследованиях референтного препарата омализумаба [19–21]. В ходе исследования не получено убедительных указаний на более высокую заболеваемость в соответствии с системно-органным классом или предпочтительным термином у пациентов, получавших терапию препаратом Генолар® по сравнению с референтным препаратом Ксолар®.

Как и в исследованиях референтного препарата [19, 22–27], при изучении иммуногенности подтверждено отсутствие выработки АЛА в ответ на введение исследуемых препаратов. Обнаружение общих АЛА у пациентов через 52 нед. лечения препаратом Генолар® не сопровождалось развитием их нейтрализующей активности.

На основании результатов проведенного клинического исследования сделан вывод о клинической сопоставимости препаратов Генолар® (АО «Генериум», Россия) и Ксолар® («Новартис Фарма АГ», Швейцария) у пациентов с атопической БА среднетяжелого или тяжелого течения.

Заключение

Таким образом, в ходе лечения персистирующей атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются при терапии 4-й степени (GINA, 2017), показаны сопоставимые эффективность и безопасность исследуемого препарата Генолар® (АО «Генериум», Россия) и препарата сравнения Ксолар® («Новартис Фарма АГ», Швейцария).

По результатам исследования III фазы подтверждена позиция препарата Генолар® (АО «Генериум», Россия) как безопасного и эффективного средства лечения пятой степени при тяжелой аллергической БА. Для определения эффективности инновационного метода лечения с учетом реальной перспективы необходимы дальнейшие проспективные обсервационные исследования.

Литература

- Кузубова Н.А., Киселева Е.А., Титова О.Н., Егорова Н.В. Анализ респираторной симптоматики и факторов риска развития хронической обструктивной болезни легких у мужчин трудоспособного возраста Санкт-Петербурга. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2013; (4): 15–20.
- Сыров В.В. Представления об эпидемиологии и возможностях профилактики бронхиальной астмы на современном этапе. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2016; 46 (3): 20–33. DOI: 10.24411/2500-1175-2016-00017.
- Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. МОО Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; 2018. Доступно на: <http://spulmo.ru/download/asthma2018.pdf>
- Чучалин А.Г., Калтаев Н.С., Антонов Н.С. и др. Исследование хронических респираторных заболеваний и факторов риска в 12 регионах Российской Федерации. *MEDI.RU*. Доступно на: <https://medi.ru/info/5294/> [Дата обращения: 22.08.20].
- Ненашева Н.М. Возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы: реальности и перспективы. *Медицинский совет*. 2013; (6): 16–26.
- Kroes J.A., Zielhuis S.W., van Roon E.N., ten Brinke A. Prediction of response to biological treatment with monoclonal antibodies in severe asthma. *Biochem. Pharmacol.* 2020; 179: 113978. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.113978.
- MacDonald K.M., Kavati A., Ortiz B. et al. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008–2018. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15 (5): 553–569. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1574571.
- Agache I., Beltran J., Akdis C. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020; 75 (5): 1023–1042. DOI: 10.1111/all.14221.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_wms.pdf
- Alvares L., Kumar P., Muthukumar M. et al. Population health impact of omalizumab over 15 years of experience in moderate to severe allergic asthma. *Value Health*. 2017; 20 (9): A652–653. DOI: 10.1016/j.jval.2017.08.1530.
- Chippes B.E., Lanier B., Milgrom H. et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (5): 1431–1444. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.002.
- Corren J., Kavati A., Ortiz B. et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc.* 2017; 38 (4): 250–263. DOI: 10.2500/aap.2017.38.4067.
- Lai T., Wang S., Xu Z. et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 8191. DOI: 10.1038/srep08191.
- Tortajada-Girbés M., Bousquet R., Bosque M. et al. Efficacy and effectiveness of omalizumab in the treatment of childhood asthma. *Expert Rev. Respir. Med.* 2018; 12 (9): 745–754. DOI: 10.1080/17476348.2018.1507740.
- Frix A.N., Schleich F., Paulus V. et al. Effectiveness of omalizumab on patient reported outcomes, lung function, and inflammatory markers in severe allergic asthma. *Biochem. Pharmacol.* 2020; 179: 113944. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.113944.
- Li J., Yang J., Kong L. et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with moderate-to-severe asthma: An analytic comparison of data from randomized controlled trials between Chinese and Caucasians. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* [Preprint. Posted: 2020, Mar. 29]. DOI: 10.12932/AP-260819-0630.
- Иванов Р., Секарева Г., Кравцова О. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2014; (1): 21–36.
- ClinicalTrials.gov. Omalizumab in adult and adolescent patients with severe persistent allergic asthma. NCT00264849. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00264849> [Accessed: November 14, 2020].
- Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (2): 184–190. DOI: 10.1067/mai.2001.117880.
- Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L. et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (9): 573–582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-20110530-00002.
- Humbert M., Beasley R., Ayres 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. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x.
- Milgrom H., Fick R.B., Su J.Q. et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *N. Engl. J. Med.*

- 1999; 341 (26): 1966–1973. DOI: 10.1056/NEJM199912233412603.
23. Fahy J.V., Fleming H.E., Wong H.H. et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (6): 1828–1834. DOI: 10.1164/ajrccm.155.6.9196082.
 24. Solèr M., Matz J., Townley R. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (2): 254–261. DOI: 10.1183/09031936.01.00092101.
 25. Buhl R., Solèr M., Matz J. et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (1): 73–78. DOI: 10.1183/09031936.02.00278102.
 26. Lanier B.Q., Corren J., Lumry W. et al. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91 (2): 154–159. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62170-9.
 27. Chervinsky P., Casale T., Townley R. et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91 (2): 160–167. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62171-0.
- Поступила 18.10.20
- ## References
1. Kuzubova N.A., Kiseleva E.A., Titova O.N., Egorova N.V. [The analysis of respiratory symptomatic and risk factors of development of chronic obstructive disease of lungs in male patients of able-bodied age of St. Petersburg]. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii.* 2013; (4): 15–20 (in Russian).
 2. Syrov V.V. [The concepts of epidemiology and prevention capabilities of asthma at the present stage]. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii.* 2016; 46 (3): 20–33. DOI: 10.24411/2500-1175-2016-00017 (in Russian).
 3. Russian Respiratory Society. Clinical guidelines. [Bronchial asthma]. MOO Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo, Rossiyskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov; 2018. Available at: <http://spulmo.ru/download/asthma2018.pdf> (in Russian).
 4. Chuchalin A.G., Kaltaev N.S., Antonov N.S. et al. [Research on chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation]. *MEDI.RU.* Доступно на: <https://medi.ru/info/5294/> [Accessed: April 22, 2020] (in Russian).
 5. Nenasheva N.M. [Treatment options for severe bronchial asthma: reality and prospects]. *Meditsinskiy sovet.* 2013; (6): 16–26 (in Russian).
 6. Kroes J.A., Zielhuis S.W., van Roon E.N., ten Brinke A. Prediction of response to biological treatment with monoclonal antibodies in severe asthma. *Biochem. Pharmacol.* 2020; 179: 113978. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.113978.
 7. MacDonald K.M., Kavati A., Ortiz B. et al. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008–2018. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15 (5): 553–569. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1574571.
 8. Agache I., Beltran J., Akdis C. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020; 75 (5): 1023–1042. DOI: 10.1111/all.14221.
 9. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_wms.pdf
 10. Alvares L., Kumar P., Muthukumar M. et al. Population health impact of omalizumab over 15 years of experience in moderate to severe allergic asthma. *Value Health.* 2017; 20 (9): A652–653. DOI: 10.1016/j.jval.2017.08.1530.
 11. Chipps B.E., Lanier B., Milgrom H. et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (5): 1431–1444. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.002.
 12. Corren J., Kavati A., Ortiz B. et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc.* 2017; 38 (4): 250–263. DOI: 10.2500/aap.2017.38.4067.
 13. Lai T., Wang S., Xu Z. et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 8191. DOI: 10.1038/srep08191.
 14. Tortajada-Girbés M., Bousquet R., Bosque M. et al. Efficacy and effectiveness of omalizumab in the treatment of childhood asthma. *Expert Rev. Respir. Med.* 2018; 12 (9): 745–754. DOI: 10.1080/17476348.2018.1507740.
 15. Frix A.N., Schleich F., Paulus V. et al. Effectiveness of omalizumab on patient reported outcomes, lung function, and inflammatory markers in severe allergic asthma. *Biochem. Pharmacol.* 2020; 179: 113944. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.113944.
 16. Li J., Yang J., Kong L. et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with moderate-to-severe asthma: An analytic comparison of data from randomized controlled trials between Chinese and Caucasians. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* [Preprint. Posted: 2020, Mar. 29]. DOI: 10.12932/AP-260819-0630.
 17. Ivanov R., Sekareva G., Kravtsova O. et al. [Rules for conducting research on biosimilar medications (biosimilars)]. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2014; (1): 21–36 (in Russian).
 18. ClinicalTrials.gov. Omalizumab in adult and adolescent patients with severe persistent allergic asthma. NCT00264849. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00264849> [Accessed: November 14, 2020].
 19. Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (2): 184–190. DOI: 10.1067/mai.2001.117880.
 20. Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L. et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (9): 573–582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-20110530-00002.
 21. Humbert M., Beasley R., Ayres 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. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x.
 22. Milgrom H., Fick R.B., Su J.Q. et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341 (26): 1966–1973. DOI: 10.1056/NEJM199912233412603.

23. Fahy J.V., Fleming H.E., Wong H.H. et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (6): 1828–1834. DOI: 10.1164/ajrccm.155.6.9196082.
24. Solèr M., Matz J., Townley R. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (2): 254–261. DOI: 10.1183/09031936.01.00092101.
25. Buhl R., Solèr M., Matz J. et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (1): 73–78. DOI: 10.1183/09031936.02.00278102.
26. Lanier B.Q., Corren J., Lumry W. et al. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91 (2): 154–159. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62170-9.
27. Chervinsky P., Casale T., Townley R. et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91 (2): 160–167. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62171-0.

Received: October 18, 2020

Информация об авторах / Authors information

Ненашева Наталья Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 723-69-27; e-mail: 1444031@gmail.com
Natal'ya M. Nenashева, Doctor of Medicine, Professor, Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 723-69-27; e-mail: 1444031@gmail.com

Аверьянов Александр Вячеславович — д. м. н., руководитель пульмонологического центра, заведующий отделением пульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (905) 749-73-45; e-mail: info@fnkc-fmba.ru
Aleksandr V. Aver'yanov, Doctor of Medicine, Director of Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: pulmo_fmba@mail.ru

Ильина Наталья Ивановна — д. м. н., профессор, заместитель директора по клинической работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 617-08-00; e-mail: instimmun@yandex.ru
Natal'ya I. Il'ina, Doctor of Medicine, Professor, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; tel.: (985) 763-68-65; e-mail: instimmun@yandex.ru

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)
Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Осипова Галина Леонидовна — д. м. н., заведующая отделом клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (916) 632-41-66; e-mail: osipovagl@mail.ru
Galina L. Osipova, Doctor of Medicine, Head of Division of Clinical Trials, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (916) 632-41-66; e-mail: osipovagl@mail.ru

Рубаник Тамара Всеволодовна — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного

учреждения здравоохранения «Городской консультативно-диагностический центр № 1»; тел.: (911) 290-41-23; e-mail: rubanik_tv@mail.ru
Tamara V. Rubanik, Candidate of Medicine, Head of pulmonology department, St. Petersburg City Consultative and Diagnostic Center No.1; tel.: (911) 290-41-23; e-mail: rubanik_tv@mail.ru

Зорин Валерий Николаевич — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренней медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского»; тел.: (978) 749-90-04; e-mail: olga67@yandex.ru
Valeriy N. Zorin, Doctor of Medicine, Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine, V.I.Vernadsky Crimean Federal University; tel.: (978) 749-90-04; e-mail: olga67@yandex.ru

Молотков Артем Олегович — к. м. н., заведующий Центра респираторной медицины Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница № 1»; тел.: (910) 714-40-74; e-mail: artem-new@mail.ru
Artem O. Molotkov, Candidate of Medicine, Head of Center of Respiratory Medicine, «Clinical Hospital No.1» Healthcare Institution; tel.: (910) 714-40-74; e-mail: artem-new@mail.ru

Кузубова Наталья Анатольевна — д. м. н., руководитель Городского пульмонологического центра Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Введенская городская клиническая больница»; тел.: (921) 933-51-83; e-mail: kuzubova@mail.ru
Natal'ya A. Kuzubova, Doctor of Medicine, Head of City Pulmonology Center, «Vvedenskaya City Clinical Hospital» Healthcare Institution; (921) 933-51-83; e-mail: kuzubova@mail.ru

Костина Наталья Эдуардовна — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1»; тел.: (960) 102-42-40; e-mail: nata166k@yahoo.com
Natal'ya E. Kostina, Candidate of Medicine, Head of Pulmonology department, «Voronezh Regional Clinical Hospital No.1», Voronezh region; tel.: (960) 102-42-40; e-mail: nata166k@yahoo.com

Куделя Любовь Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая пульмонологическим центром Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»; тел.: (913) 939-92-57; e-mail: oxy80@mail.ru
Lyubov' M. Kudelya, Doctor of Medicine, Professor, Head of Pulmonology Center, «State Novosibirsk regional clinical hospital» Healthcare institution; tel.: (913) 939-92-57; e-mail: oxy80@mail.ru

Петров Дмитрий Владимирович — врач-пульмонолог Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 1 имени Кабанова А.Н.»; тел.: (960) 983-63-34; e-mail: dmitriy-petrov@bk.ru
Dmitriy V. Petrov, pulmonologist, «Kabanov A.N. City clinical hospital No.1», Omsk region; tel.: (960) 983-6334; e-mail: dmitriy-petrov@bk.ru