

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1535>

# Аллергенспецифическая иммунотерапия и доказательства реальной клинической практики (real-world evidence)

Д.О. Тимошенко, К.С. Павлова, О.М. Курбачёва

Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Аллергенспецифическая иммунотерапия является основным методом патогенетического лечения IgE-зависимых аллергических заболеваний, широко применяемым в клинической практике. Полученный в результате рандомизированных плацебоконтролируемых исследований большой объём данных об эффективности аллергенспецифической иммунотерапии оставляет, тем не менее, открытыми некоторые вопросы её применения в рутинной практической деятельности. Ответы на эти вопросы могут быть получены с использованием доказательств реальной клинической практики (real-world evidence, RWE).

При проведении RWE-исследований аллергенспецифической иммунотерапии необходимы соблюдение строгой методологии, многофакторный анализ имеющихся данных, а также применение статистических методов, снижающих риск систематических ошибок. В настоящее время наиболее масштабным и всеобъемлющим является исследование REACT, в которое было включено более 90 тыс. пациентов с аллергическим ринитом из Германии. В ходе исследования использовался метод статистической корректировки — сопоставление показателей предрасположенности, в результате чего сравниваемые группы пациентов были однородными, а данные, полученные в исследовании, — репрезентативными. В исследовании REACT были получены результаты, имеющие принципиальное значение для клинической практики и системы здравоохранения, показавшие, что аллергенспецифическая иммунотерапия приводит к устойчивому и долгосрочному снижению использования препаратов, назначаемых пациентам с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, улучшению контроля бронхиальной астмы, а также профилактирует развитие обострений и респираторных инфекций у пациентов с бронхиальной астмой.

REACT является примером RWE-исследования надлежащего качества со строгой методологией и репрезентативными результатами.

Дальнейшее изучение данных реальной клинической практики в соответствии с высокими стандартами качества может не только подтверждать доказательства, полученные в рандомизированных исследованиях, но и быть источником новых доказательств эффективности и безопасности применения аллергенспецифической иммунотерапии в рутинной практике.

**Ключевые слова:** аллергенспецифическая иммунотерапия; АСИТ; аллергический ринит; АР; бронхиальная астма; БА; данные реальной клинической практики; доказательства реальной клинической практики; эффективность аллергенспецифической иммунотерапии.

## Как цитировать

Тимошенко Д.О., Павлова К.С., Курбачёва О.М. Аллергенспецифическая иммунотерапия и доказательства реальной клинической практики (real-world evidence) // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 2. С. 190–200. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1535>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1535>

# Allergen-specific immunotherapy and real-world evidence

Daria O. Timoshenko, Kseniya S. Pavlova, Oksana M. Kurbacheva

National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

Allergen immunotherapy is the most common method of treating IgE-dependent allergic disorders in clinical practice. Despite the enormous amount of data from randomized placebo-controlled trials on allergen immunotherapy efficacy, a lot of questions regarding the efficacy of allergen immunotherapy in practice remain unanswered. These questions can be answered using real-world evidence.

In conducting real-world evidence investigations of allergen immunotherapy, it is necessary to follow a strict methodology and perform a multivariate analysis of the available data. The use of statistical methods reduces the risk of bias. The REACT study, which included more than 90,000 patients with allergic rhinitis from Germany, is currently the largest and the most comprehensive real-world evidence study of allergen immunotherapy. To ensure comparable groups and representative data, a propensity score match statistical adjustment procedure was applied. The REACT study provided results of fundamental clinical and public health significance: the allergen immunotherapy leads to a sustained and long-term reduction in drug prescription in patients with allergic rhinitis and asthma, improved control of asthma, and also prevents the development of exacerbations and respiratory infections in asthma patients.

The REACT study is a good quality real-world evidence study with strict methodology and representative results.

Further high-quality standard studies of real-world data may not only confirm the randomized trial evidence but also may become a source of new evidence of the efficacy and safety of allergen immunotherapy in clinical practice.

**Keywords:** allergen immunotherapy; allergic rhinitis; asthma; real-world data; real-world evidence; allergen immunotherapy efficacy.

## To cite this article

Timoshenko DO, Pavlova KS, Kurbacheva OM. Allergen-specific immunotherapy and real-world evidence. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(2):190–200. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1535>

## ВВЕДЕНИЕ

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) в настоящее время остаётся единственным патогенетически обоснованным методом лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний. АСИТ не только способствует снижению выраженности симптомов заболевания, но и предотвращает его прогрессирование, а также препятствует расширению спектра сенсibilизации, в связи с чем АСИТ является методом выбора в лечении многих аллергических заболеваний [1].

По мере развития медицинской науки и концепций доказательной медицины подходы к изучению АСИТ и подтверждению эффективности препаратов для АСИТ менялись. Эффективность АСИТ впервые была продемонстрирована L. Noon и соавт. в 1911 г. [2] как успешный результат эксперимента, в ходе которого экстракт аллергена из пыльцы тимотефевки подкожно вводился пациентам с «сенной лихорадкой», что в свою очередь приводило к снижению сенсibilизации у данных пациентов. В настоящее время оценивая эффективность того или иного препарата, принято говорить о качестве соответствующих доказательств. Согласно шкале уровней доказательности, разработанной Оксфордским центром доказательной медицины, высший уровень доказательности имеют систематические обзоры гомогенных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РКИ) и отдельные РКИ с узким доверительным интервалом [3]. В 1964 г. A. Frankland и соавт. [4] выполнили первое РКИ подкожной АСИТ, а в 1986 г. G.K. Scadding и соавт. [5] провели РКИ, продемонстрировавшее эффективность сублингвальной АСИТ. К настоящему времени проведён ряд масштабных РКИ, показавших высокую эффективность и безопасность различных препаратов для АСИТ, а также их болезнью-модифицирующий эффект [1, 6].

Несмотря на то что РКИ являются золотым стандартом и дают убедительные доказательства эффекта того или иного лекарственного препарата, их результаты зачастую невозможно воспроизвести в условиях реальной клинической практики. РКИ имеют в своей основе ряд жёстких критериев включения и исключения пациентов. В рутинной клинической практике популяции пациентов гетерогенны как по статусу основного заболевания, так и по наличию сопутствующей патологии (как правило, в РКИ включаются пациенты без сопутствующих заболеваний), что не учитывается при проведении РКИ в «идеальных» условиях. РКИ, имея строгий протокол, обязывающий пациентов принимать препарат регулярно и своевременно, не учитывают и тот факт, что в реальной практике многие пациенты могут быть в меньшей степени привержены лечению, в то время как комплаенс пациента играет ключевую роль в проведении АСИТ. Более того, РКИ имеют ограниченный срок наблюдения, регламентированный протоколом исследования, в связи с чем не может быть оценена долгосрочная эффективность терапии, которая

имеет принципиальное значение для формирования доказательной базы эффективности АСИТ. В свою очередь на выполнение систематических обзоров РКИ по АСИТ могут влиять такие факторы, как использование различных аллергенов в различных дозировках, неоднородные популяции пациентов, вариабельность экспозиции аллергенов в окружающей среде, использование для оценки эффективности АСИТ различных шкал [7].

## ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ И СОВОКУПНОСТЬ ИХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

В связи с вышеописанными ограничениями РКИ особое значение в изучении эффективности АСИТ приобрели данные реальной клинической практики (real-world data, RWD) и совокупность их доказательств (real-world evidence, RWE).

RWD — это данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и/или оказанию медицинской помощи, собираемые из различных источников в ходе реальной клинической практики. Данные RWD могут быть получены из следующих источников:

- РКИ (данные РКИ легли в основу первичных доказательств эффективности и безопасности применения препаратов, а субанализ баз данных может стать источником дополнительной информации);
- система здравоохранения (данные формируются на различных уровнях системы здравоохранения, например в лечебно-профилактических учреждениях и в их электронных медицинских картах, в страховых компаниях, лабораториях, регистрах пациентов, в аптеках);
- пациент (данные создаются непосредственно пациентом или просто здоровым человеком: сообщения в социальных сетях, в приложениях для ввода данных о здоровье);
- медицинские девайсы персонального использования (данные формируются на устройствах, предназначены для оценки изменений показателей у одного конкретного человека, например глюкометры, тонометры, системы непрерывного мониторинга, фитнес-браслеты, смарт-часы) [8].

RWE, в свою очередь, представляют собой совокупность клинических доказательств использования и потенциальных преимуществ или рисков медицинского продукта (препарата), полученных на основе анализа RWD. RWE получают с помощью исследований различного дизайна и методов анализа с использованием как первичных данных, полученных в ходе рутинной клинической практики, так и вторичных данных, уже полученных и содержащихся в базах данных [9].

RWE в контексте АСИТ может ответить на ряд вопросов, остающихся открытыми, несмотря на накопленные данные РКИ:

- 1) можно ли экстраполировать результаты РКИ для более широких гетерогенных популяций пациентов, которым будет проводиться лечение в условиях рутинной клинической деятельности практикующими врачами;
- 2) является ли эффект АСИТ устойчивым и долгосрочным, т.е. сохраняется ли он за пределами ограниченного периода наблюдения в РКИ;
- 3) может ли АСИТ способствовать установлению долгосрочного контроля бронхиальной астмы за пределами периода наблюдения в РКИ;
- 4) имеются ли доказательства, подтверждающие гипотезы о дополнительных эффектах АСИТ, например снижении риска возникновения инфекций дыхательных путей у пациентов, получающих АСИТ.

В настоящее время RWE рассматривается как важный потенциальный источник для восполнения недостающих знаний об эффективности АСИТ в ежедневной клинической практике. Использование RWE совместно с данными, полученными в РКИ, может дать наиболее широкое представление об эффективности АСИТ и её влиянии на различные аспекты в рутинной практике, в том числе экономические.

Несмотря на вышеупомянутые перспективы, которые открывает перед научным сообществом RWE, существует ряд факторов, о которых необходимо помнить при их оценке. Так, изучение нерандомизированных данных в RWE может приводить к появлению систематических ошибок и спутывающих переменных, в результате чего возможно установление ложных корреляций [10]. В связи с этим при проведении RWE-исследований обязательным является выполнение статистических корректировок, включающих в себя различные формы техник логистической регрессии и сопоставляющие методы, такие как сопоставление показателей предрасположенности.

Говоря об RWE-исследованиях АСИТ, важно отметить, что ретроспективные исследования RWE пациентов с аллергическим ринитом (АР) в качестве показателя эффективности АСИТ часто используют данные о назначении симптоматических препаратов. Такой подход может приводить к возникновению ошибок в связи с тем, что во многих странах симптоматическая терапия АР осуществляется безрецептурными препаратами, в частности антигистаминными и антилейкотриеновыми, интраназальными глюкокортикостероидами (ГКС). Отпуск безрецептурных препаратов не фиксируется в базах данных страховых компаний, что может привести к потенциально искусственному низкому числу использования симптоматических медикаментов. Назначение симптоматической терапии, в свою очередь, не тождественно использованию симптоматической терапии: в базах данных фиксируется только тот факт, забрал ли пациент назначенное ему лекарство или нет, но не фиксируется, принимал ли пациент лекарство.

Оценка влияния АСИТ на бронхиальную астму (БА), наоборот, может быть успешно изучена в RWE-исследованиях. Во-первых, могут быть обнаружены клинически значимые

исходы, такие как коды диагнозов обострений БА, госпитализаций по поводу астмы в электронных медицинских записях или данных страховых компаний. Во-вторых, противоастматические препараты в большинстве стран менее доступны для безрецептурной продажи, чем симптоматическая терапия АР, что делает частоту их назначений адекватным показателем эффективности АСИТ при БА.

Другим важным аспектом в проведении RWE-исследований в аллергологии является необходимость сравнения подобного с подобным. Во многих базах данных не фиксируются результаты диагностических тестов, что означает отсутствие информации о спектре сенсибилизации пациента. В то время как большинство баз данных фиксируют, каким аллергеном проводится АСИТ, неполные данные о сенсибилизации пациента означают, что формирование группы контроля на основании наличия конкретной аллергии часто не представляется возможным. Другой проблемой при включении пациентов в группу контроля является сложность оценки тяжести АР на основании доступной в базах данных информации. В RWE-исследованиях степень тяжести АР возможно оценить только с помощью «суррогатных» критериев, таких как наличие сопутствующих заболеваний (в т.ч. полипозного риносинусита), объём назначаемой терапии, что может не коррелировать с объективными данными.

Наличие спутывающих переменных и погрешностей отбора имеет место как при формировании групп пациентов, которым проводилась или не проводилась АСИТ, так и при выделении групп пациентов, которым АСИТ проводилась тем или иным способом. Например, считается, что сублингвальный способ проведения АСИТ является предпочтительным в педиатрической практике, в то же время в некоторых странах ввиду наличия различных социальных программ более доступной является подкожная АСИТ независимо от возраста. В связи с этим при формировании групп пациентов, которым проводилась сублингвальная или подкожная АСИТ, группы могут быть заведомо неоднородными по возрасту. Именно поэтому при планировании RWE-исследований важно чётко описывать входные параметры, характеризующие группы пациентов по возрасту, исходному статусу, проводимому методу лечения и др. [10].

В связи с вышеизложенными факторами, которые могут привести к получению ложных данных в RWE-исследованиях, необходимым стало создание системы оценки качества этих исследований. В то время как для оценки РКИ давно существуют различные системы оценок и чек-листов, к настоящему времени существовало лишь несколько инструментов для оценки RWE. В 2019 г. был разработан опросник, помогающий оценить актуальность и достоверность проспективных и ретроспективных наблюдательных исследований, который впоследствии был принят Группой респираторной эффективности (Respiratory Effectiveness Group, REG). Совместно с Европейской академией аллергии и клинической иммунологии (European

Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) на основании вышеуказанного опросника был разработан унифицированный инструмент оценки RWE — RELEVANT (REal Life EVIDence Assessment Tool), который представляет собой простой в использовании чек-лист, позволяющий оценить качество опубликованных доказательств в рутинной клинической практике [11]. Этот инструмент помогает информировать о проведении и отчётности исследований, а также определять качество RWE для принятия решений в практической деятельности врача. Предполагается, что широкое использование этого инструмента поможет повысить качество RWE и позволит применять данные в создании рекомендаций и руководств.

## RWE-ИССЛЕДОВАНИЯ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

К настоящему времени опубликованы результаты ряда RWE-исследований АСИТ. U. Wahn и соавт. [12] провели ретроспективный когортный анализ немецкой лонгитюдной базы данных рецептов на лекарственные препараты, назначаемые пациентам с АР и/или БА, обусловленных аллергией на пыльцу берёзы. Они продемонстрировали высокую эффективность АСИТ в течение 6 лет после прекращения лечения за счёт значительного снижения частоты использования лекарств от АР и атопической БА. Исследование подобного дизайна было также проведено M. Jutel и соавт. [13], которые исследовали эффективность АСИТ аллергоидами при лечении АР и/или БА, обусловленных сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли. Авторы выявили, что число рецептов на лекарственные препараты, выписанные по поводу АР и БА пациентам, получавшим АСИТ, значительно меньше в сравнении с пациентами контрольной группы (59,7 против 10,8%). Отмечена также значительно более низкая вероятность развития БА у пациентов, получавших АСИТ, в течение периода наблюдения до 6 лет.

Более масштабным исследованием по расширению доказательной базы в реальной клинической практике стало исследование, проведённое группой экспертов в 2017 г. в Германии [14]. Используя ресурсы базы данных обращений и назначений в рамках государственной программы страхования, частного страхования и общенационального центра сбора данных из аптек, из общей популяции были отобраны две обширные когорты пациентов, наблюдавшихся с АР умеренной или тяжёлой степени течения с января 2008 по февраль 2016 г., получавших ( $n=105\,069$ ) или не получавших ( $n=15\,552\,229$ ) АСИТ. Из этих когорт были отобраны подгруппы с сенсibilизацией к аллергенам пыльцы злаковых трав, имеющих потребность в терапии интраназальными ГКС для лечения АР. В результате отбора группу активной терапии составили около 3000 человек, которые в 2009–2012 гг. получали сублингвальную АСИТ

аллергенами пыльцы злаковых трав. Контрольную группу составили пациенты, получавшие стандартную терапию ( $n=71\,275$ ). В 2008 г. была проведена оценка степени тяжести течения АР и БА, объёма фармакотерапии (предындексный период). Контроль АР отслеживался на основании количества назначений стандартных препаратов по поводу АР: интраназальных ГКС, местных или системных антигистаминных препаратов, офтальмологических ГКС и комбинированных офтальмологических ГКС/антибиотиков. Контроль БА косвенно отслеживался на основании количества назначений противоастматических препаратов: короткодействующих бета-2 агонистов (КДБА), ингаляционных ГКС (ИГКС), ИГКС + длительно действующих бета-2 агонистов (ДДБА), системных ГКС, метилксантинов и антилейкотриеновых препаратов. По завершении активного лечения (2012 год) оценивали динамику назначений стандартных препаратов по поводу АР и медикаментозной терапии по поводу БА в сравнении с предындексным периодом, периодами лечения и после него. Оценивали также впервые выявленные случаи развития БА в течение активного периода (2009–2012) и после прекращения лечения (исходно БА встречалась в 21% случаев в обеих группах). Результаты исследования показали, что проведение сублингвальной АСИТ приводит к улучшению течения АР и уменьшению потребности в фармакотерапии АР и БА на 20%, снижению частоты развития БА на 30% во время периода активного лечения и на 40% по окончании сублингвальной АСИТ в сравнении с контрольной группой. Показано также долгосрочное сохранение контроля АР и БА после прекращения сублингвальной АСИТ. Полученные результаты продемонстрировали возможность трансляции результатов клинических исследований в реальную клиническую практику и необходимость лучшего информирования и доступности АСИТ на уровне национальных программ.

Данные описанного исследования были высоко оценены EAACI и упомянуты в руководстве по АСИТ, однако имелось указание, что они имеют лишь дополняющее значение (не подтверждающее), так как исследования не являлись рандомизированными и имели высокий риск систематических ошибок. Для подтверждения полученных результатов требуется проведение других качественных РКИ и RWE-исследований [15]. В целом использование баз данных назначений медикаментов может приводить к большому числу ошибок, в связи с тем что в таком случае диагноз пациента определяется только в соответствии с назначенной ему терапией. Более информативным и безопасным представляется использование баз данных, содержащих не только информацию о назначении медикаментов, но и данные об установленных диагнозах, а также амбулаторных визитах и стационарных случаях.

Наиболее полным и всеобъемлющим на сегодняшний день RWE-исследованием, рассматривающим влияние АСИТ на АР и БА, является исследование REACT (Real world effectiveness in allergy immunotherapy), проведённое при поддержке компании ALK, результаты

которого в 2021 г. были опубликованы в журнале *The Lancet Regional Health-Europe*. REACT представляет собой часть беспрецедентной программы REWEAL, целью которой является объединение реальных данных из независимых источников о пациентах, получающих АСИТ в разных странах мира.

REACT — это ретроспективное когортное исследование с использованием высокоточного статистического метода — сопоставления показателей предрасположенности [16]. Целью данного исследования стала оценка долгосрочной эффективности АСИТ при лечении АР и БА в условиях реальной клинической практики. В исследовании REACT использовались анонимные данные за период 2007–2017 гг. из базы данных фонда медицинского страхования Германии *Betriebskrankenkasse (ВКК)*, включавшие в себя рецепты на лекарственные препараты, подтверждённые коды диагнозов, госпитализации, визиты к специалистам и листы нетрудоспособности. Следует отметить, что фонд страхования ВКК охватывает до 90% населения Германии, таким образом, в ходе исследования были проанализированы данные более чем 5,9 млн пациентов. Важно также подчеркнуть, что в исследовании оценивались только данные из вышеупомянутых источников и не учитывались данные объективного осмотра, инструментального и лабораторного обследований. Ключевым критерием включения для всех пациентов было наличие кода диагноза АР, а для когорты пациентов, получавших АСИТ, требовалось не менее двух назначений АСИТ (кроме терапии аллергенами ядов перепончатокрылых) в течение первого

года наблюдения. Исходно в группу пациентов, которым была проведена АСИТ, было отобрано 47 440 пациентов, в группу контроля (пациенты с АР, которым не проводилась АСИТ) — 1 003 332. Чтобы обеспечить надлежащую базу для сравнения, субъекты из группы АСИТ и группы контроля были оценены с использованием статистического метода коррективы (сопоставление показателей предрасположенности), необходимого для минимизации систематических ошибок. На основании различных демографических и клинических параметров группы пациентов были сбалансированы относительно вероятности назначения АСИТ. С целью продемонстрировать важность сопоставления показателей предрасположенности были описаны характеристики пациентов с АР до и после сравнения. Так, пациенты, которым была проведена АСИТ, были моложе, имели большую коморбидность и медикаментозную нагрузку (табл. 1) [17]. Значительные различия в показателях между пациентами с АР, которым была/не была проведена АСИТ, подчёркивают важность обеспечения надлежащей базы для сравнения в исследованиях эффективности в рутинной практике с использованием таких надёжных статистических методов, как сопоставление показателей предрасположенности, с целью минимизации риска возникновения спутывающих переменных и систематических ошибок. После сопоставления основную когорту составили 92 048 пациентов (в группу АСИТ и группу контроля было включено по 46 024 пациента).

С целью оценки влияния АСИТ на БА из группы АСИТ и группы контроля основной когорты были выделены

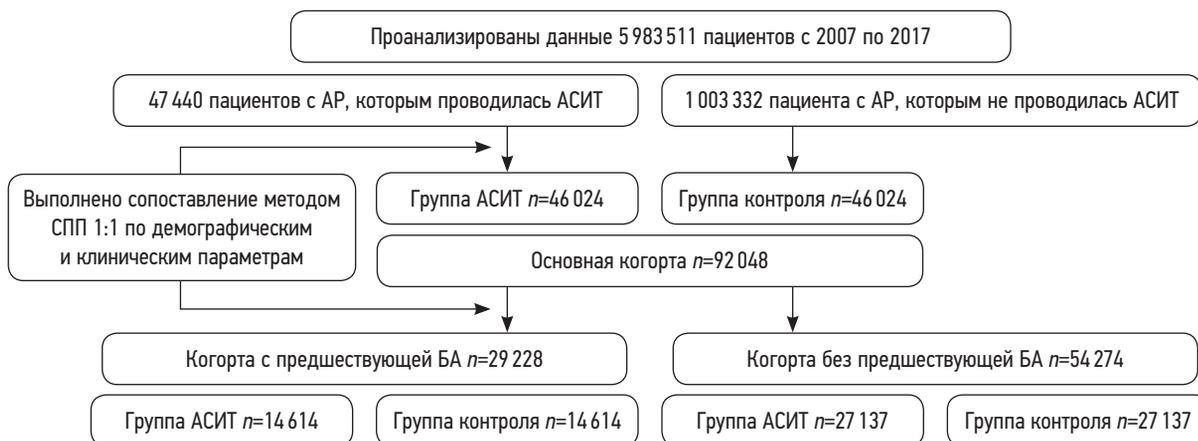
**Таблица 1.** Характеристика пациентов с аллергическим ринитом до и после сопоставления (адаптировано из постерного доклада на конгрессе EAACI-2021 В. Fritzsching и соавт. [17])

**Table 1.** Characteristics of patients with allergic rhinitis before and after matching (adapted from congress EAACI-2021 poster presentation В. Fritzsching et al. [17])

Ключевые переменные	До сопоставления		После сопоставления	
	Пациенты с АР, которым проводилась АСИТ, % (n=46 069)	Пациенты с АР, которым не проводилась АСИТ, % (n=1 003 332)	Пациенты с АР, которым проводилась АСИТ, % (n=46 024)	Пациенты с АР, которым не проводилась АСИТ, % (n=46 024)
Возраст, лет:				
• дети (<12)	17	9	17	16
• подростки (12–17)	15	8	15	15
• взрослые (18+)	68	83	68	69
Коморбидность:				
• БА	37	18	37	37
• АтД	13	8	13	13
• конъюнктивит	11	3	11	11
Медикаментозная нагрузка (назначения/пациент):				
• назначения по АР	1,1	0,35	1,10	1,09
• назначения по БА	1,02	0,53	1,02	1,02

**Примечание.** АР — аллергический ринит; АСИТ — аллергенспецифическая иммунотерапия; БА — бронхиальная астма; АтД — атопический дерматит.

**Note:** АР — allergic rhinitis; АСИТ — allergen-specific immunotherapy; БА — bronchial asthma; АтД — atopic dermatitis.



**Рис. 1.** Исследование REACT: схема отбора пациентов.

**Примечание.** АР — аллергический ринит; БА — бронхиальная астма; АСИТ — аллергенспецифическая иммунотерапия; СПП — сопоставление показателей предрасположенности.

**Fig. 1.** REACT study patient selection scheme.

**Note:** ААР — allergic rhinitis; БА — bronchial asthma; АСИТ — allergen-specific immunotherapy; СПП — comparison of predisposition indicators.

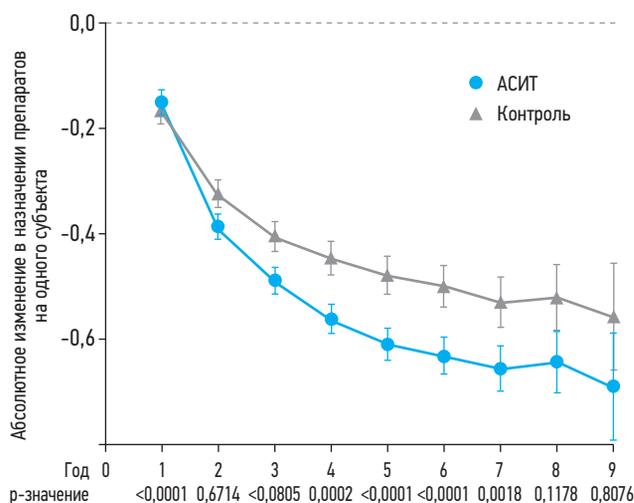
пациенты, имеющие БА до начала АСИТ. Получившиеся две подгруппы сравнивали друг с другом методом сопоставления показателей предрасположенности, после чего в подгруппы вошли по 14 614 пациентов (всего когорту пациентов с предшествующей БА составили 29 228 пациентов). Таким образом, в исследовании было сформировано три когорты пациентов — основная и пациенты с/без БА на момент начала АСИТ, в свою очередь каждая из когорт подразделялась на группу АСИТ и группу контроля (рис. 1).

После проведения отбора и сопоставления информация о пациентах оценивалась отдельно по каждому году наблюдения, при этом максимальный период наблюдения составил 9 лет. В качестве показателей первичных исходов были проанализированы назначения по АР, которые включали в себя антигистаминные препараты, интраназальные ГКС и фиксированные комбинации интраназальных антигистаминных препаратов/интраназальные ГКС.

Показателями вторичных исходов были определены назначения по БА, тяжёлые обострения БА, изменения в ступенях терапии БА. Изменение ступеней терапии БА оценивалось по объёму назначаемой базисной терапии в соответствии с руководством GINA (Global Initiative for Asthma): оценивалось назначение ИГКС, ИГКС/ДДБА, антилейкотриеновых препаратов, ДДБА, длительно действующих антихолинергиков (ДДАХ), генно-инженерных биологических препаратов, ДДБА/ДДАХ. Отдельно оценивалось использование КДБА. Обострения БА идентифицировались как приём оральных ГКС, госпитализация с кодом диагноза БА, астматический статус. В когорте без предшествующей БА показателем вторичного исхода также являлся дебют БА. Другими параметрами, оцениваемыми в данном исследовании, стали использование ресурсов здравоохранения, затраты на медицинскую помощь, листы нетрудоспособности, а также инфекции дыхательных путей.

В ходе проведённого анализа были продемонстрированы важные результаты для клинической практики. Так, было показано, что проведение АСИТ ассоциировано с долгосрочным устойчивым снижением числа назначений медикаментов по поводу АР с тенденцией сохранения эффекта до 9 лет. Общее снижение в частоте назначений было сопоставимым для всех классов препаратов и более выраженным для антигистаминных препаратов в сравнении с интраназальными ГКС (рис. 2).

Важная роль АСИТ в терапии БА также наглядно продемонстрирована: применение АСИТ было ассоциировано



**Рис. 2.** Исследование REACT: изменения среднего значения показателя назначения/пациент за годы наблюдения относительно предыдущего года у пациентов с аллергическим ринитом (адаптировано из В. Fritzsching и соавт. [16]).

**Примечание.** АСИТ — аллергенспецифическая иммунотерапия.

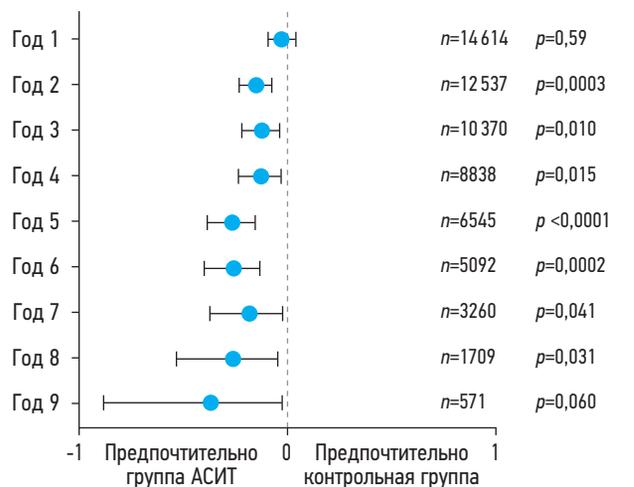
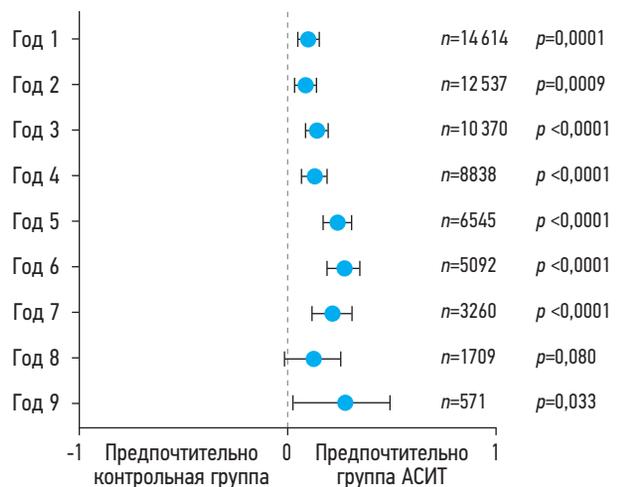
**Fig. 2.** REACT: changes in the average prescribing/patient score over the years of follow-up relative to the pre-index year in patients with allergic rhinitis (adapted from В. Fritzsching et al. [16]).

**Note:** АСИТ — allergen-specific immunotherapy.

со снижением числа назначений препаратов экстренной помощи и базисной терапии БА, что, предположительно, связано с улучшением контроля астмы (различия между группой АСИТ и группой контроля в назначениях при БА были в основном обусловлены назначением КДБА и ИГКС/ДДБА). Показано также, что у пациентов, получавших АСИТ, с большей вероятностью снижалась ступень базисной терапии БА (рис. 3).

Кроме того, в данном исследовании продемонстрировано, что пациенты с БА, получавшие АСИТ, с меньшей вероятностью могли испытать тяжёлое обострение БА (рис. 4).

Более того, в результате исследования было показано снижение частоты заболеваемости пневмонией и частоты госпитализаций у пациентов с предшествующей БА, получавших АСИТ (рис. 5).

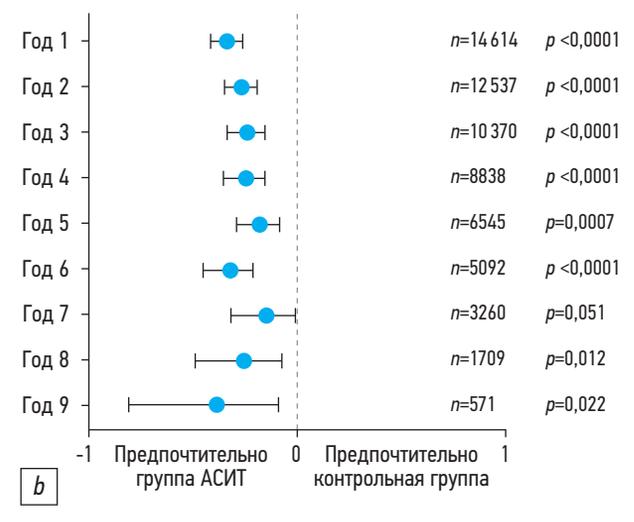
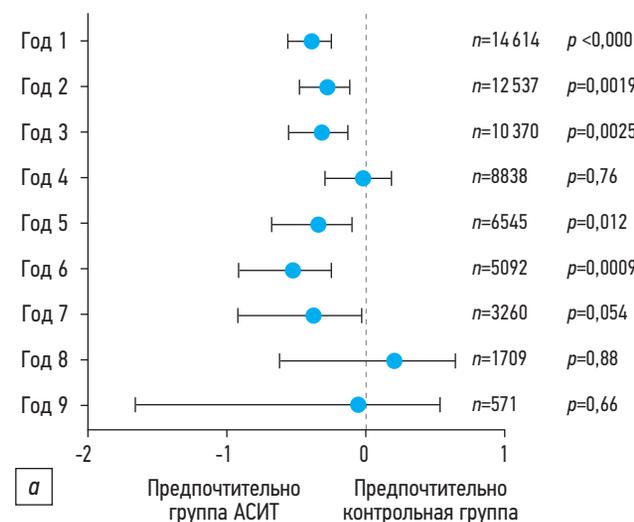


**Рис. 3.** Исследование REACT: отношение шансов и 95% доверительный интервал для показателя вероятности снижения ступени терапии бронхиальной астмы за годы наблюдения относительно предындексного года (адаптировано из В. Fritzsching и соавт. [16]).

**Fig. 3.** REACT: odds ratio and 95% confidence interval of stepping down in asthma treatment step compared to pre-index year over follow-up years (adapted from В. Fritzsching et al. [16]).  
**Note:** АСИТ — allergen-specific immunotherapy.

**Рис. 4.** Исследование REACT: отношение шансов и 95% доверительный интервал для показателя вероятности испытать тяжёлое обострение бронхиальной астмы за годы наблюдения (адаптировано из В. Fritzsching и соавт. [16]).

**Fig. 4.** REACT: odds ratio and 95% confidence interval of severe asthma exacerbation over follow-up years (adapted from В. Fritzsching et al. [16]).  
**Note:** АСИТ — allergen-specific immunotherapy.



**Рис. 5.** Исследование REACT: отношение шансов и 95% доверительный интервал для диагноза пневмонии у пациентов с предшествующей бронхиальной астмой за годы наблюдения (а); для госпитализации у пациентов с предшествующей бронхиальной астмой за годы наблюдения (b) (адаптировано из В. Fritzsching и соавт. [16]).

**Fig. 5.** REACT: odds ratio and 95% confidence interval of pneumonia diagnosis in patients with pre-existing asthma over follow-up years (a); of inpatient hospitalizations in patients with pre-existing asthma over follow-up years (b) (adapted from В. Fritzsching et al. [16]).  
**Note:** АСИТ — allergen-specific immunotherapy.

**Таблица 2.** Изменения в длительности пребывания в стационаре и расходах на стационарное лечение у пациентов основной когорты на 3, 5 и 9-м году наблюдения относительно предыдущего года

**Table 2.** Changes in length of inpatient stay and inpatient hospital costs in patients of the main cohorts during 3, 5 and 9 years of follow-up relative to the pre-index year

Год	Длительность пребывания в стационаре, среднее число дней		Изменение относительно предыдущего года, 95% ДИ		АСИТ против контроля, <i>p</i>	Изменение суммы затраченных средств на стационарное лечение (EUR) относительно предыдущего года, 95% ДИ		АСИТ против контроля, <i>p</i>
	Группа АСИТ	Группа контроля	Группа АСИТ	Группа контроля		Группа АСИТ	Группа контроля	
3-й	0,92±6,24	1,26±8,41	0,20 (0,11; 0,28)	0,38 (0,27; 0,49)	<0,0001	120 (91; 148)	189 (148; 229)	<0,0001
5-й	0,95±6,30	1,49±9,03	0,24 (0,13; 0,35)	0,64 (0,49; 0,78)	<0,0001	178 (121; 234)	270 (223; 316)	0,0002
9-й	0,87±4,86	1,29±5,87	0,08 (-0,23; 0,39)	0,54 (0,22; 0,85)	0,066	237 (85; 388)	295 (194; 396)	0,6889

*Примечание.* АСИТ — аллергенспецифическая иммунотерапия; ДИ — доверительный интервал.

*Note:* АСИТ — allergen-specific immunotherapy; ДИ — confidence interval.

Получены также данные, имеющие принципиальное значение для системы здравоохранения и её экономических аспектов: показано, что длительность пребывания в стационаре, а также сумма затраченных средств на стационарное лечение в течение длительного периода наблюдения была меньше у пациентов, получавших АСИТ (табл. 2).

Таким образом, исследование REACT продемонстрировало, что АСИТ приводит к устойчивому и долгосрочному снижению использования препаратов, назначаемых по поводу АР и БА, улучшению контроля над симптомами БА, а также является профилактирующим фактором обострений и респираторных инфекций у пациентов с БА [16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время методологическим комитетом ЕААСИ был проведён систематический обзор наблюдательных исследований АСИТ, целью которого стал не только поиск надёжных RWE-исследований, результаты которых могут дополнить результаты РКИ, но и заключение по оптимальному дизайну для RWE-исследований АСИТ.

Исследование REACT, являясь примером качественного RWE-исследования АСИТ с выверенным протоколом и прозрачными результатами, наглядно демонстрирует, что исследования рутинной клинической практики могут не только подтверждать результаты, полученные в РКИ, но и дополнять их новыми данными.

Соблюдение строгой методологии RWE-исследований с использованием статистических методов, таких как сопоставление показателей предрасположенности, позволяет экстраполировать полученные результаты

на генеральную совокупность пациентов, что может сделать нерандомизированные исследования ценным источником доказательств для клинической практики и системы здравоохранения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа проведена при поддержке компании ALK.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие других конфликтов интересов, связанных с проведением поисково-аналитической работы и публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Д.О. Тимошенко, К.С. Павлова — поиск и анализ литературных источников, написание текста статьи и подготовка к публикации; О.М. Курбачёва — анализ литературных данных, редактирование рукописи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was supported by ALK.

**Competing interests.** The authors declare that they have no other competing interests.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. D.O. Timoshenko, K.S. Pavlova — search and analysis of literary sources, writing the text and preparation for publication; O.M. Kurbacheva — analysis of literary sources and editing an article.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллергенспецифической иммунотерапии. Москва: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2013. 13 с.
2. Noon L., Cantab B.C., Eng F.R. Prophylactic inoculation against hay fever // *Lancet*. 1911. Vol. 177. P. 1572–1573. doi: 10.1016/S0140-6736(00)78276-6
3. Howick J., Chalmers I., Glasziou P., et al. The 2011 Oxford CEBM Levels of Evidence. Режим доступа: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>. Дата обращения: 25.04.2022.
4. Frankland A. Preseasonal injection treatment in hay fever using aqueous extracts // *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1965. Vol. 28, N 1. P. 1–11. doi: 10.1159/000229629
5. Scadding G.K., Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite // *Clin Allergy*. 1986. Vol. 16, N 5. P. 483–491. doi: 10.1111/j.1365-2222.1986.tb01983.x
6. Canonica G.W., Cox L., Pawankar R., et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update // *World Allergy Organ J*. 2014. Vol. 7, N 1. P. 6. doi: 10.1186/1939-4551-7-6
7. Paoletti G., Di Bona D., Chu D.K., et al. Allergen immunotherapy: the growing role of observational and randomized trial “Real-World Evidence” // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 9. P. 2663–2672. doi: 10.1111/all.14773
8. Солодовников А.Г., Сорокина Е.Ю., Гольдина Т.А. Данные рутинной практики (real-world data): от планирования к анализу // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2020. Т. 41, № 3. С. 9–16. doi: 10.17116/medtech2020410319
9. Гольдина Т.А., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Боровская В.Г. Обзор исследований реальной клинической практики // *Качественная Клиническая Практика*. 2021. № 1. С. 56–63. doi: 10.37489/2588-0519-2021-1-56-63
10. Fritzsching B., Contoli M., Porsbjerg C., et al. Real-world evidence: methods for assessing long-term health and effectiveness of allergy immunotherapy // *J Allergy Clin Immunology*. 2022. Vol. 149, N 3. P. 881–883. doi: 10.1016/j.jaci.2021.12.781
11. Campbell J.D., Perry R., Papadopoulos N.G., et al. The REal Life Evidence Assessment Tool (RELEVANT): development of a novel quality assurance asset to rate observational comparative effectiveness research studies // *Clin Translational Allergy*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 21. doi: 10.1186/s13601-019-0256-9
12. Wahn U., Bachert C., Heinrich J., et al. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 3. P. 594–604. doi: 10.1111/all.13598
13. Jutel M., Brüggjenjürgen B., Richter H., Vogelberg C. Real-world evidence of subcutaneous allergoid immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis and asthma // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 8. P. 2050–2058. doi: 10.1111/all.14240
14. Zielen S., Devillier P., Heinrich J., et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis // *Allergy*. 2017. Vol. 73, N 1. P. 165–177. doi: 10.1111/all.13213
15. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A., et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 4. P. 765–798. doi: 10.1111/all.13317
16. Fritzsching B., Contoli M., Porsbjerg C., et al. Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the REACT study, a retrospective cohort study // *Lancet Reg Health Eur*. 2021. Vol. 13. P. 100275. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100275
17. Fritzsching B., Contoli M., Porsbjerg C., et al. Real-world effectiveness studies in allergy immunotherapy: high scientific standards and robust methodology are needed // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N s110. P. 25. doi: 10.1111/all.15095
18. Di Bona D., Paoletti G., Chu D.K., et al. Allergen immunotherapy for respiratory allergy: quality appraisal of observational comparative effectiveness studies using the REal Life Evidence Assessment Tool. An EAACI methodology committee analysis // *Clin Transl Allergy*. 2021. Vol. 11, N 4. P. e12033. doi: 10.1002/ct2.12033

## REFERENCES

1. Federal clinical guidelines for allergen-specific immunotherapy. Moscow: Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists; 2013. 13 p. (In Russ).
2. Noon L, Cantab BC, Eng FR. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;177:1572–1573. doi: 10.1016/S0140-6736(00)78276-6
3. Howick J, Chalmers I, Glasziou P, et al. The 2011 Oxford CEBM Levels of Evidence. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>. Accessed: 25.04.2022.
4. Frankland A. Preseasonal injection treatment in hay fever using aqueous extracts. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1965;28(1):1–11. doi: 10.1159/000229629
5. Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Allergy*. 1986;16(5):483–491. doi: 10.1111/j.1365-2222.1986.tb01983.x
6. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):6. doi: 10.1186/1939-4551-7-6
7. Paoletti G, Di Bona D, Chu DK, et al. Allergen immunotherapy: the growing role of observational and randomized trial “Real-World Evidence”. *Allergy*. 2021;76(9):2663–2672. doi: 10.1111/all.14773
8. Solodovnikov AG, Sorokina EY, Goldina TA. Real-world data: from planning to analysis. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2020;(3):9–16. (In Russ). doi: 10.17116/medtech2020410319
9. Goldina TA, Kolbin AS, Belousov DY, Borovskaya VG. Review of real-world data study. *High-Quality Clinical Practice*. 2021;(1):56–63. (In Russ). doi: 10.37489/2588-0519-2021-1-56-63
10. Fritzsching B, Contoli M, Porsbjerg C, et al. Real-world evidence: methods for assessing long-term health and effectiveness of allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunology*. 2022;149(3):881–883. doi: 10.1016/j.jaci.2021.12.781

11. Campbell JD, Perry R, Papadopoulos NG, et al. The REal Life Evidence Assessment Tool (RELEVANT): development of a novel quality assurance asset to rate observational comparative effectiveness research studies. *Clin Translational Allergy*. 2019;9(1):21. doi: 10.1186/s13601-019-0256-9
12. Wahn U, Bachert C, Heinrich J, et al. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2019;74(3):594–604. doi: 10.1111/all.13598
13. Jutel M, Brügggenjürgen B, Richter H, Vogelberg C. Real-world evidence of subcutaneous allergoid immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2020; 75(8): 2050–2058. doi: 10.1111/all.14240
14. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2017;73(1):165–177. doi: 10.1111/all.13213
15. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4): 765–798. doi: 10.1111/all.13317
16. Fritzsching B, Contoli M, Porsbjerg C, et al. Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the REACT study, a retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;13:100275. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100275
17. Fritzsching B, Contoli M, Porsbjerg C, et al. Real-world effectiveness studies in allergy immunotherapy: high scientific standards and robust methodology are needed. *Allergy*. 2021; 76(s110):25. doi: 10.1111/all.15095
18. Di Bona D, Paoletti G, Chu DK, et al. Allergen immunotherapy for respiratory allergy: quality appraisal of observational comparative effectiveness studies using the REal Life Evidence Assessment Tool. An EAACI methodology committee analysis. *Clin Transl Allergy*. 2021;11(4):e12033. doi: 10.1002/ctt2.12033

## ОБ АВТОРАХ

**\* Тимошенко Дарья Олеговна;**

адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7585-1390>;  
eLibrary SPIN: 2714-0906; e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com

**Павлова Ксения Сергеевна, к.м.н.;**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>;  
eLibrary SPIN: 7593-0838; e-mail: ksenimedical@gmail.com

**Курбачёва Оксана Михайловна, д.м.н., профессор;**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>;  
eLibrary SPIN: 5698-6436; e-mail: kurbacheva@gmail.com

## AUTHORS' INFO

**\* Daria O. Timoshenko, MD;**

address: 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7585-1390>;  
eLibrary SPIN: 2714-0906; e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com

**Ksenia S. Pavlova, MD, Cand. Sci. (Med.);**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>;  
eLibrary SPIN: 7593-0838; e-mail: ksenimedical@gmail.com

**Oksana M. Kurbacheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>;  
eLibrary SPIN: 5698-6436; e-mail: kurbacheva@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author