Дивозилимаб снижает риск развития обострений у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита

CC BY 4.0

Бойко А.Н.[1, 2], Захарова М.Н.[3], Симанив Т.О.[3], Алифирова В.М.[4], Арефьева Е.Г.[5], Барабанова М.А.[6], Гончарова З.А.[7], Грешнова И.В.[8], Дорогов Н.В.[9], Дудин В.А.[10], Коробко Д.С.[11], Котов С.В.[12], Мишин Г.Н.[13], Паршина Е.В.[14], Повереннова И.Е.[15], Похабов Д.В.[16], Лебедев В.М.[17], Смагина И.В.[18], Спирин Н.Н.[19], Сиверцева С.А.[20], Тотолян Н.А.[21], Хайрутдинова Д.Ф.[22], Трушникова Т.Н.[23], Заславский Л.Г.[24], Бахтиярова К.З.[25], Праздничкова Е.В.[26], Хабиров Ф.А.[27], Буняк А.Г.[28], Якубцевич Р.Э.[29], Толкачева Д.Г.[30], Сапожников К.В.[31], Мироненко О.Н.[32], Лазарев А.А.[32], Баторова В.Д.[30], Краснова М.В.[33], Порозова А.А.[33], Еремеева А.В.[33], Линькова Ю.Н.[33], Зинкина-Орихан А.В.[33]

[1]ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; [2]ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; [3]ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», Москва; [4]ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; [5]ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово; [6]ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар; [7]ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону; [8]ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск; [9]ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 4», Саранск; [10]КОГКБУЗ «Центр кардиологии и неврологии», Киров; [11]ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск; [12]ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; [13]ГБУЗ СК «Пятигорская городская клиническая больница № 2», Пятигорск; [14]ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород; [15]ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара; [16]ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России», Красноярск; [17]ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург; [18]ООО «ПРОФИМЕД», Барнаул; [19]ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 2», Ярославль; [20]АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник», Тюмень; [21]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; [22]ГУАЗ «Ордена Трудового Красного Знамени Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск», Челябинск; [23]ГБУЗ ПК «Ордена “Знак Почёта” Пермская краевая клиническая больница», Пермь; [24]ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург; [25]ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа; [26]ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург; [27]ГАУЗ «Республиканский клинический неврологический центр», Казань; [28]ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», Минск, Республика Беларусь; [29]УЗ «Гродненская университетская клиника», Гродно, Республика Беларусь; [30]ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Санкт-Петербург; [31]ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург; [32]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет телекоммуникаций им. проф. М.А. Бонч-Бруевича», Санкт-Петербург; [33]АО «БИОКАД», Санкт-Петербург

[1]Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; [2]Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; [3]Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; [4]Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2; [5]Россия, 650066, Кемерово, Октябрьский просп., 22; [6]Россия, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167; [7]Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29; [8]Россия, 432017, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; [9]Россия, 430032, Саранск, ул. Ульянова, 32; [10]Россия, 610014, Киров, ул. Ивана Попова, 41; [11]Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130; [12]Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; [13]Россия, 357500, Пятигорск, ул. Адмиральского, 6; [14]Россия, 603093, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; [15]Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159; [16]Россия, 660037, Красноярск, Коломенская ул., 26; [17]Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12А; [18]Россия, 656043, Барнаул, ул. Никитина, 88; [19]Россия, 150010, Ярославль, ул. Попова, 24; [20]Россия, 625000, Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1; [21]Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; [22]Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 16; [23]Россия, 614990, Пермь, ул. Пушкина, 85; [24]Россия, 194291, Санкт-Петербург, просп. Луначарского, 45, корп. 2; [25]Россия, 450005, Уфа, ул. Достоевского, 132; [26]Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; [27]Россия, 420021, Казань, ул. Ватутина, 13; [28]Республика Беларусь, 220114, Минск, ул. Ф. Скорины, 24; [29]Республика Беларусь, 230030, Гродно, бульв. Ленинского комсомола, 52; [30]Россия, 199178, Санкт-Петербург, Средний просп. В.О., 57/43; [31]Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж; [32]Россия, 193232, Санкт-Петербург, просп. Большевиков, 22, корп.1, литера А; [33]Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Итальянская, 17, лит. А

Целью *исследования AQUARELLE была оценка эффективности препарата дивозилимаб в сравнении с историческим контролем (плацебо), а также характеристика его безопасности у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ).*
Материал и методы. *Популяция клинического исследования AQUARELLE включала пациентов 18 лет и старше с диагнозом ЗСОНМ, установленным в соответствии с критериями международной группы по диагностике ЗСОНМ (2015). Первичной конечной точкой эффективности была среднегодовая частота подтвержденных обострений (СЧО) за 6 мес терапии препаратом дивозилимаб в сравнении с историческим контролем, в качестве которого использовали плацебо из исследования N-MOmentum.*
Результаты. *Всего терапию исследуемым препаратом дивозилимаб получили 105 пациентов. На момент проведения анализа доля пациентов без подтвержденных обострений составляла 94,3% (99/105); СЧО составила 0,124 (95% ДИ 0,056–0,276). Отношение СЧО дивозилимаб / историческое плацебо составило 0,172 (90% ДИ 0,083–0,359), что говорит о превосходстве препарата дивозилимаб в сравнении с историческим плацебо за 6 мес терапии. На фоне терапии дивозилимабом зарегистрировано связанное с терапией снижение количества лимфоцитов у 16 (15,2%) пациентов, инфузионные реакции отмечались у 6 (5,7%) пациентов. Общая частота инфекционных поражений, связанных с терапией, составила 6 случаев (5,7%).*
Заключение. *У пациентов с ЗСОНМ применение препарата дивозилимаб приводит к снижению риска развития обострений. Хорошая переносимость препарата позволяет рекомендовать дивозилимаб как новую терапевтическую опцию у больных ЗСОНМ.*

Ключевые слова: *заболевания спектра оптиконевромиелита; анти-CD20-терапия; дивозилимаб.*
Контакты: *Алексей Николаевич Бойко;* ***boykoan13@gmail.com***
Для цитирования: *Бойко АН, Захарова МН, Симанив ТО, Алифирова ВМ, Арефьева ЕГ, Барабанова МА, Гончарова ЗА, Грешнова ИВ, Дорогов НВ, Дудин ВА, Коробко ДС, Котов СВ, Мишин ГН, Паршина ЕВ, Повереннова ИЕ, Похабов ДВ, Лебедев ВМ, Смагина ИВ, Спирин НН, Сиверцева СА, Тотолян НА, Хайрутдинова ДФ, Трушникова ТН, Заславский ЛГ, Бахтиярова КЗ, Праздничкова ЕВ, Хабиров ФА, Буняк АГ, Якубцевич РЭ, Толкачева ДГ, Сапожников КВ, Мироненко ОН, Лазарев АА, Баторова ВД, Краснова МВ, Порозова АА, Еремеева АВ, Линькова ЮН, Зинкина-Орихан АВ. Дивозилимаб снижает риск развития обострений у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):16–25. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-16-25*

Divozilimab reduces the risk of exacerbations in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders

Boiko A.N.[1, 2], Zakharova M.N.[3], Simaniv T.O.[3], Alifirova V.M.[4], Arefieva E.G.[5], Barabanova M.A.[6], Goncharova Z.A.[7], Greshnova I.V.[8], Dorogov N.V.[9], Dudin V.A.[10], Korobko D.S.[11], Kotov S.V.[12], Mishin G.N.[13], Parshin E.V.[14], Poverennova I.E.[15], Pokhabov D.V.[16], Lebedev V.M.[17], Smagina I.V.[18], Spirin N.N.[19], Sivertseva S.A.[20], Totolyan N.A.[21], Khairutdinova D.F.[22], Trushnikova T.N.[23], Zaslavsky L.G.[24], Bakhtiyarova K.Z.[25], Prazdnichkova E.V.[26], Khabirov F.A.[27], Bunyak A.G.[28], Yakubtsevich R.E.[29], Tolkacheva D.G.[30], Sapozhnikov K.V.[31], Mironenko O.N.[32], Lazarev A.A.[32], Batorova V.D.[30], Krasnova M.V.[33], Porozova A.A.[33], Eremeeva A.V.[33], Linkova Yu.N.[33], Zinkina-Orikhan A.V.[33]

[1]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; [2]Federal Center for Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; [3]Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow; [4]Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk; [5]Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo; [6]Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar; [7]Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; [8]Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; [9]Republican Clinical Hospital No. 4, Saransk; [10]Kirov Center of Cardiology and Neurology, Kirov; [11]Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk; [12]M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow; [13]Pyatigorsk Regional Clinical Hospital No. 2, Pyatigorsk; [14]Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod; [15]Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara; [16]Federal Siberian Scientific and Clinical Centre of the FMBA of Russia, Krasnoyarsk; [17]N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg; [18]PROFIMED LLC, Barnaul; [19]Clinical Hospital No. 2, Yaroslavl; [20]JSC Medical Sanitary Unit "Neftyanik", Tyumen; [21]Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; [22]Chelyabinsk Order of the Red Banner of Labour City Clinical Hospital No. 1, Chelyabinsk; [23]Order of the Badge of Honour Perm Regional Clinical Hospital, Perm; [24]Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg; [25]Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa; [26]Sverdlovsk State Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg; [27]Republican Clinical Neurological Centre, Kazan; [28]Republican Scientific and Practical Centre for Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus; [29]Grodno University Clinic, Grodno, Republic of Belarus; [30]Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, St. Petersburg; [31]S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of Russia, St. Petersburg; [32]Bonch-Bruevich Saint Petersburg State University of Telecommunications, St. Petersburg; [33]JSC BIOCAD, St. Petersburg
[1]1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; [2]1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; [3]80, Volokolamskoe Sh., Moscow 125367, Russia; [4]2, Moskovskiy High Road, Tomsk 634050, Russia; [5]22, Oktyabrskiy Prosp., Kemerovo 650066, Russia; [6]167, 1 Maya St., Krasnodar 350086, Russia; [7]29, Nakhichevanskiy Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia; [8]7, Tret'ego Internationala St., Ulyanovsk 432017, Russia; [9]32, Ulyanova St., Saransk 430032, Russia; [10]41, Ivana Popova St., Kirov 610014, Russia; [11]130, Nemirovicha-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia; [12]61/2, Shchepkina St., Moscow 129110, Russia; [13]6, Admiralskogo St., Pyatigorsk 357500, Russia; [14]190, Rodionova St., Nizhny Novgorod 603093, Russia; [15]159, Tashkentskaya St., Samara 443095, Russia; [16]26, Kolomenskaya St., Krasnoyarsk 660037, Russia; [17]12A, Akademika Pavlova St., St. Petersburg 197022, Russia; [18]88, Nikitina St., Barnaul 656043, Russia; [19]24, Popova St., Yaroslavl 150010, Russia; [20]8/1, Yuriya Semovskih St., Tyumen 625000, Russia; [21]6–8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia; [22]16, Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia; [23]85, Pushkina St., Perm 614990, Russia; [24]45, Lunacharskogo Prosp., Build. 2, St. Petersburg 194291, Russia; [25]132, Dostoevskogo St., Ufa 450005, Russia; [26]185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102, Russia; [27]13, Vatutina St., Kazan 420021, Russia; [28]24, F. Skoriny St., Minsk 220114, Republic of Belarus; [29]52, Leninskogo Komsomola Boulev., Grodno 230030, Republic of Belarus; [30]57/43, Sredny Prosp. Vasil'evskogo Ostrova, St. Petersburg 199178, Russia; [31]6Zh, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg 194044, Russia; [32]22, Bolshevikov Prosp., Build. 1, Letter A, St. Petersburg 193232, Russia; [33]17, Italianskaya St., Letter A, St. Petersburg 191186, Russia

Objective: *the aim of the AQUARELLE trial was to evaluate the efficacy of divozilimab compared with a historical control (placebo) and to characterise its safety in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD).*
Material and methods. *The AQUARELLE clinical trial population included patients aged 18 years and older with a diagnosis of NMOSD established in accordance with the international consensus diagnostic criteria for NMOSD (2015). The primary efficacy endpoint was the mean annual rate of confirmed exacerbations (MAR) over 6 months of treatment with divozilimab compared with a historical control, which was the placebo from the N-MOmentum study.*
Results. *A total of 105 patients received treatment with the investigational drug divozilimab. At the time of analysis, the proportion of patients without confirmed exacerbations was 94.3% (99/105); the ARR was 0.124 (95% CI 0.056–0.276). The ARR ratio for divozilimab /historical placebo was 0.172 (90% CI 0,083–0,359), indicating the superiority of divozilimab compared to historical placebo over 6 months of therapy. During divozilimab therapy, a therapy-related decrease in lymphocyte count was reported in 16 (15.2%) patients, and infusion reactions were reported in 6 (5.7%) patients. The overall incidence of therapy-related infectious events was 6 cases (5.7%).*
Conclusion. *Within patients with NMOSD, the use of divozilimab reduces the risk of exacerbations. The good tolerability of the drug allows divozilimab to be recommended as a new therapeutic option for patients with NMOSD.*

Keywords: *neuromyelitis optica spectrum disorders; NMOSD; anti-CD20 therapy; divozilimab.*
Contacts: *Alexey Nikolaevich Boyko;* ***boykoan13@gmail.com***
For citation: *Boyko AN, Zakharova MN, Simaniv TO, Alifirova VM, Arefieva EG, Barabanova MA, Goncharova ZA, Greshnova IV, Dorogov NV, Dudin VA, Korobko DS, Kotov SV, Mishin GN, Parshina EV, Poverennova IE, Pokhabov DV, Lebedev VM, Smagina IV, Spirin NN, Sivertseva SA, Totolyan NA, Khairutdinova DF, Trushnikova TN, Zaslavsky LG, Bakhtiyarova KZ, Prazdnichkova EV, Khabirov FA, Bunyak AG, Yakubtsevich RE, Tolkacheva DG, Sapozhnikov KV, Mironenko ON, Lazarev AA, Batorova VD, Krasnova MV, Porozova AA, Eremeeva AV, Linkova YuN, Zinkina-Orihan AV. Divozilimab reduces the risk of exacerbations in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(4):16–25 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-16-25*

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) представляют собой редкие, но тяжелые аутоиммунные патологии центральной нервной системы (ЦНС) с преимущественным поражением зрительных нервов, ствола головного мозга и спинного мозга [1]. Широкий спектр проявлений при данных заболеваниях значительно осложняет диагностику и лечение пациентов [2]. Применение критериев международной группы по диагностике ЗСОНМ (критерии Вингерчука) 2015 г. позволило стандартизировать подход к диагностике заболеваний [3, 4], что должно способствовать более раннему выявлению патологии и, как следствие, терапии.

В Российской Федерации ЗСОНМ относятся к орфанным заболеваниям с суммарной распространенностью по регионам порядка 1,82 случая на 100 тыс. человек [5]. Заболеваемость ЗСОНМ составляет от 0,45 до 4,21 случая на 100 тыс. населения [6, 7]. Ключевым патогенетическим механизмом развития ЗСОНМ являются активация В-клеточного иммунитета и селективное связывание антител с аквапорином-4 (AQP4). В результате последующего каскада реакций происходят повреждение астроцитов, демиелинизация и гибель нейронов. Определение у больного статуса антител к AQP4 является основополагающим, но не решающим элементом в установлении диагноза ЗСНОМ – примерно 20–30% пациентов являются серонегативными по наличию AQP4-IgG [8].

Прогноз при ЗСОНМ зависит от частоты и тяжести обострений. Каждое последующее обострение заболевания способно вызвать необратимые неврологические нарушения, которые со временем приводят к инвалидизации, вызывая двигательные нарушения (вплоть до паралича) и слепоту, что сопровождается выраженным снижением качества жизни [9, 10].

Лечение ЗСНОМ включает терапию обострений и профилактику их возникновения, а также симптоматическую терапию в зависимости от проявлений ЗСОНМ. В качестве препаратов, предупреждающих обострения, используются иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, микофенолата мофетил и ритуксимаб, которые назначают off-label (вне инструкции по медицинскому применению), основываясь на данных реальной клинической практики [11]. В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы три препарата для профилактики обострений у пациентов с ЗСНОМ – экулизумаб и равулизумаб, представляющие собой моноклональные антитела (мАТ) к С5-компоненту комплемента, и мАТ – блокатор рецептора интерлейкина 6 (ИЛ6) сатрализумаб [12]. За пределами Российской Федерации также применяется инебилизумаб – мАТ, действие которого направлено на CD19.

Препарат дивозилимаб представляет собой оригинальное гуманизированное мАТ против поверхностного антигена CD20, которое было зарегистрировано для применения у взрослых пациентов для лечения рассеянного склероза с обострениями, а также у пациентов в возрасте 16 лет и старше для лечения системной склеродермии.

В рамках клинического исследования AQUARELLE препарат дивозилимаб изучается у пациентов с ЗСОНМ. Включение пациентов в исследование завершено, терапия и наблюдение в рамках клинического исследования AQUARELLE продолжаются. В настоящей статье представлены результаты оценки по первичной конечной точке, а также данные о безопасности за 6 мес терапии.

Цель исследования – оценка эффективности препарата дивозилимаб в сравнении с историческим контролем (плацебо), а также характеристика его безопасности у пациентов с ЗСОНМ.

Материал и методы. Клиническое исследование AQUARELLE (NCT05730699) представляет собой открытое исследование III фазы для оценки эффективности препара-

та дивозилимаб у пациентов с ЗСОНМ в сравнении с историческим контролем, а также оценки безопасности, фармакодинамики и иммуногенности препарата. Исследование проводится в 27 исследовательских центрах, включая 25 центров на территории Российской Федерации и два центра на территории Республики Беларусь. До начала исследования все документы клинического исследования были рассмотрены и одобрены Советом по этике Минздрава России и независимыми этическими комитетами всех исследовательских центров.

Исследование AQUARELLE включает период скрининга, период терапии длительностью 144 нед, период наблюдения (рис. 1).

Основные критерии отбора в исследование. Популяция клинического исследования AQUARELLE включает пациентов мужского и женского пола в возрасте 18 лет и старше; с диагнозом ЗСОНМ, установленным по критериям международной группы по диагностике ЗСОНМ (2015); с наличием как минимум одного задокументированного обострения в течение 12 мес или двух задокументированных обострений в течение 24 мес до подписания информированного согласия (ИС); с общим баллом по Расширенной шкале степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) ⩽7.

Основными критериями невключения в исследование являлись: наличие других заболеваний нервной системы, которые способны замаскировать симптомы ЗСОНМ или повлиять на их оценку; наличие других аутоиммунных заболеваний, требующих иммуносупрессивной терапии, в анамнезе; анамнестические указания на прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию. В исследование не включались пациенты, которые ранее получали терапию алемтузумабом, которым проводили тотальное облучение лимфатической системы или трансплантацию костного мозга; получавшие в течение 6 мес до подписания ИС анти-В-клеточную терапию (ритуксимаб, окрелизумаб, офатумумаб, инебилизумаб) или препараты белимумаб, абатацепт, сатрализумаб; получавшие системные глюкокортикоиды в любой дозе на момент подписания ИС; получавшие в течение 3 мес до подписания ИС митоксантрон, циклофосфамид, метотрексат, циклоспорин А, такролимус, экулизумаб, тоцилизумаб, натализумаб, интерферон бета, глатирамера ацетат, финголимод, терифлуномид, диметилфумарат; а также получившие терапию иммуноглобулинами в течение 30 дней до подписания ИС.

Исследуемая терапия. Включенные в исследование пациенты получают терапию препаратом дивозилимаб в виде внутривенных инфузий в дозе 500 мг каждые 24 нед; при этом первая доза была разделена на две внутривенные инфузии препарата по 250 мг с промежутком 2 нед. Выбор режима дозирования был основан на возможности после быстрого достижения деплеции поддерживать низкий уровень В-клеток до момента следующего введения препарата через 6 мес [13]. Общая продолжительность терапии препаратом дивозилимаб составляет 96 нед.

Перед каждым введением препарата дивозилимаб пациенты получали премедикацию: блокатор H_1- и H_2-гистаминовых рецепторов перорально накануне вечером и утром в день введения исследуемого препарата, а также внутривенное введение глюкокортикоида, внутримышечное введение блокатора H_1-гистаминовых рецепторов и антипиретика перорально за 30–60 мин до инфузии.

Оцениваемые параметры и конечные точки. Первичной конечной точкой эффективности была среднегодовая частота подтвержденных обострений (СЧО) за 6 мес терапии препаратом дивозилимаб в популяции пациентов в исследовании AQUARELLE в сравнении с историческим контролем, в качестве которого использовали плацебо из исследования N-MOmentum [14] – двойного слепого рандомизированного исследования препарата инебилизумаб в сравнении с плацебо.

Оценка обострений проводилась в соответствии с критериями, которые были разработаны на основе критериев, использовавшихся в рамках клинического исследования N-MOmentum [15, 16]. Исходные критерии были рассмотрены, обсуждены в рамках научно-экспертного совета до начала исследования AQUARELLE и доработаны в соответствии с локальными особенностями и возможностями для диагностических мероприятий. Каждое обострение оценивалось независимой неврологической комиссией, включавшей офтальмолога и трех неврологов.

Оценка неврологического дефицита проводилась оценивающим неврологом с использованием шкалы EDSS.

Оценка безопасности включала оценку и регистрацию нежелательных явлений (НЯ), степень тяжести которых оценивалась в соответствии с классификацией CTCAE v.5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events – общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений).

Статистические методы. В клиническое исследование AQUARELLE планировалось включить 105 пациентов. При скорректированном непрямом сравнении с историче-

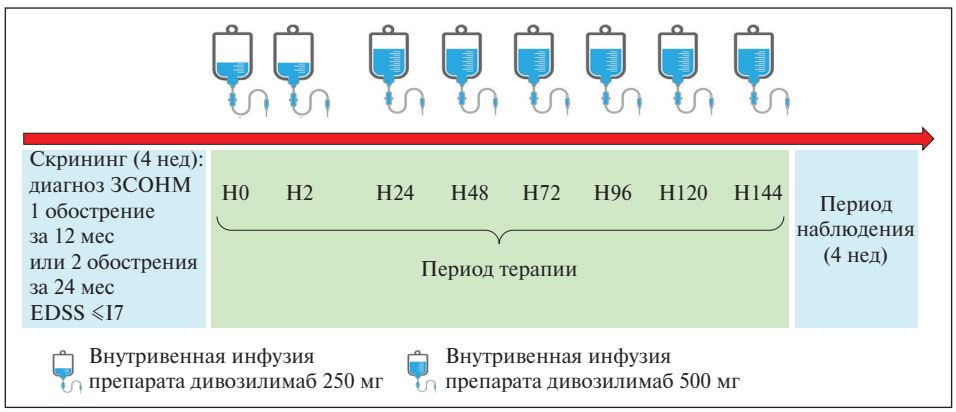

Рис. 1. *Дизайн исследования AQUARELLE. Н – неделя*
Fig. 1. *AQUARELLE research design*

ским контролем по первичной конечной точке статистическая мощность будет сохраняться на уровне не ниже 90% при эффективном размере выборки (ЭРВ) не менее 35 субъектов [17].

В анализ первичной конечной точки вошли пациенты, получившие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата. СЧО и 95% доверительный интервал (ДИ) для терапии препаратом дивозилимаб в исследовании AQUARELLE рассчитывали с использованием пуассоновской регрессии с логарифмом длительности наблюдения за пациентом в качестве offset-параметра.

В качестве первичного анализа СЧО в группе дивозилимаба сравнивали с историческим контролем (плацебо из исследования N-MOmentum) с использованием скорректированного непрямого сравнения (СНС) без якоря. В рамках СНС было выполнено взвешивание популяции исследования AQUARELLE по средним значениям клинико-анамнестических показателей ЗСОНМ и исходного статуса пациентов в исследовании N-MOmentum. Расчет весов был выполнен в соответствии с методологией, предложенной NICE (National Institute for Health and Care Excellence UK) №18 [18], а именно: методом моментов были получены такие индивидуальные веса для пациентов AQUARELLE, при которых взвешенные средние значения клинико-анамнестических показателей ЗСОНМ и показателей исходного статуса этих пациентов совпадали бы с соответствующими средними значениями в исследовании N-MOmentum. Выравнивание производилось по следующим характеристикам: средний возраст, доля пациентов женского пола, доля серопозитивных по наличию антител к AQP4, доля пациентов монголоидной расы, среднее значение EDSS на начало терапии, СЧО за последний год, СЧО за последние два года, доля пациентов с небиологической терапией в анамнезе, доля пациентов с биологической терапией в анамнезе. По полученным весам был рассчитан ЭРВ в группе дивозилимаба – он показывает, по какому количеству пациентов без взвешивания можно было бы получить оценку эффекта с такой же точностью, как у взвешенной оценки. Чем ЭРВ ближе к фактической численности пациентов, тем более сопоставимыми являются популяции обоих исследований по показателям исходного статуса и тем выше статистическая мощность при проверке гипотезы для эффекта основного препарата по сравнению с препаратом-компаратором в рамках СНС. Результаты СНС относятся к популяции исследования-компаратора (в данном случае – N-MOmentum). После взвешивания было рассчитано скорректированное отношение СЧО между препаратом дивозилимаб и плацебо (из исследования N-MOmentum) с двусторонним 90% доверительным интервалом (ДИ) по методу mesially shrunk logit Wald [19]. В связи с орфанным характером заболевания сравнение проводилось на одностороннем уровне значимости 5%. Для отклонения нулевой гипотезы верхняя граница двустороннего 90% ДИ для отношения СЧО должна была быть меньше 1.

Анализ проведен в среде RStudio 2022.07.2 (язык R 4.2.1).

Результаты. Анализ в рамках исследования AQUARELLE был проведен через 6 мес после включения в исследование последнего пациента по данным за 6 мес терапии; на момент написания публикации исследование продолжается. Исследование AQUARELLE было начато в декабре 2022 г., срез данных для текущего анализа был сделан в декабре 2024 г.

Всего было скринировано 142 пациента, из которых 105 включенных в исследование пациентов получили терапию исследуемым препаратом дивозилимаб (рис. 2). Два пациента выбыли из исследования досрочно по причине смерти. Смерти не были связаны с применением препарата дивозилимаб. Других случаев досрочного выбытия пациентов из исследования или досрочного прекращения терапии не было.

Возраст пациентов с ЗСОНМ, получивших терапию препаратом дивозилимаб, варьировал от 18 до 76 лет (медиана – 47 лет), 84,8% пациентов составляли женщины. Большинство пациентов были европеоидной расы (89/105; 97,1%).

В исследование AQUARELLE включали как серопозитивных по наличию антител к AQP4 пациентов (доля пациентов составила 97/105; 92,4%), так и серонегативных пациентов (8/105; 7,6%). Высокая активность заболевания на скрининге была отмечена примерно у трети пациентов – у 29/105 (27,6%). Основные исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Основными препаратами, которые пациенты получали для предотвращения обострений до включения в исследование, были азатиоприн (25/105; 23,8%) и глюкокортикоиды (также 25/105; 23,8%). Среди других препаратов для терапии ЗСОНМ применялись митоксантрон (10/105; 9,5%), ритуксимаб (9/105; 8,6%), инебилизумаб (4/105; 3,8%), сатрализумаб (2/105; 1,9%). Единичные пациенты ранее также получали экулизумаб, метотрексат, микофенолата мофетил, микофеноловую кислоту, человеческий иммуноглобулин, а также незарегистрированный препарат в рамках клинического исследования.

Оценка эффективности. На момент проведения анализа доля пациентов без подтвержденных обострений составила 94,3% (99/105). Всего за 6 мес терапии было зарегистрировано шесть подтвержденных обострений у 6/105 пациентов (5,7%). У трех пациентов обострение проявлялось в форме миелита, у двух – в форме оптического неврита и у одного пациента – в форме сочетания миелита и оптического неврита.

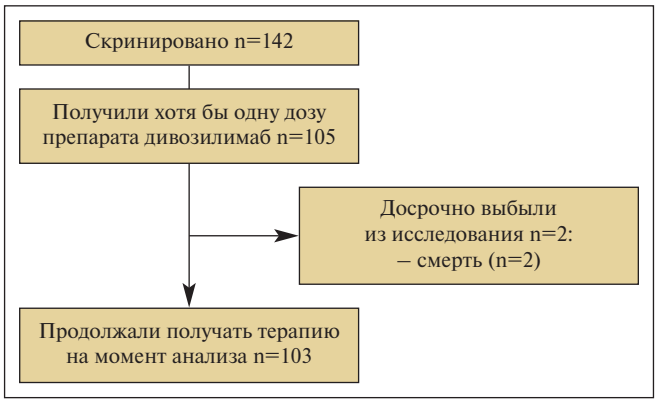

Рис. 2. *Распределение пациентов*
Fig. 2. *Patient distribution*

СЧО у пациентов в исследовании AQUARELLE составила 0,124 (95% ДИ 0,056–0,276); СЧО у серопозитивных и серонегативных по наличию антител к AQP4 пациентов – 0,112 (95% ДИ 0,047–0,270) и 0,261 (95% ДИ 0,037–1,854) соответственно. Рассчитанное после взвешивания отношение СЧО дивозилимаб / историческое плацебо составило 0,172 (90% ДИ 0,083–0,359). Таким образом, было доказано превосходство препарата дивозилимаб в сравнении с историческим плацебо из клинического исследования N-MOmentum по параметру СЧО за 6 мес. ЭРВ составил 59 человек (более 50% исходной популяции). Таблица сравнения характеристик пациентов в исследовании AQUARELLE и группы плацебо из исследования N-MOmentum с исходными и скорректированными значениями, а также данные по ЭРВ доступны в приложении (табл. S1, S2)[1].

Таблица 1. *Демографические и основные исходные характеристики пациентов с ЗСОНМ (n=105)*

Table 1. *Demographic and baseline characteristics of patients with NMOSD (n=105)*

Показатель	Значение
Возраст, годы:	
M±σ	46,0±13,87
медиана (минимум – максимум)	47,0 (18–76)
Пол, n (%):	
мужской	16 (15,2)
женский	89 (84,8)
Раса, n (%):	
европеоидная	102 (97,1)
монголоидная	3 (2,9)
Длительность заболевания, годы:	
M±σ	2,5±3,09
медиана (минимум – максимум)	0,9 (0,02–11,04)
Выявленный синдром заболевания (у одного пациента могло выявляться несколько синдромов), n (%):	
оптический неврит	75 (71,4)
острый миелит	91 (86,7)
синдром *area postrema*	16 (15,2)
острый стволовой синдром	12 (11,4)
симптоматическая нарколепсия / диэнцефальный синдром	1 (1,0)
симптоматический церебральный синдром	1 (1,0)
Наличие антител к AQP4, n (%):	
серопозитивные по наличию антител к AQP4	97 (92,4)
серонегативные по наличию антител к AQP4	8 (7,6)
Число эпизодов/обострений ЗСОНМ за предшествующий год до включения в исследование, n (%):	
1 обострение	76 (72,4)
2 обострения	20 (19,0)
3 обострения	5 (4,8)
Пациенты с высокой активностью ЗСОНМ, n (%):	
не менее двух обострений за предшествующий год	29 (27,6)
не менее трех обострений за предшествующие 2 года	25 (23,8)
в том числе не менее одного обострения за предшествующий год	16 (15,2)

Примечание. M±σ – среднее ± стандартное отклонение.

На протяжении анализируемого периода медиана значений по шкале EDSS составила 4 балла и была стабильной, что свидетельствует об отсутствии отрицательной динамики на фоне терапии препаратом дивозилимаб.

Оценка безопасности. На протяжении анализируемого периода применения препарата дивозилимаб НЯ были зарегистрированы у 68/105 (64,8%), из них у 37/105 (35,2%) НЯ были расценены как связанные с терапией препаратом дивозилимаб (нежелательные реакции – НР).

На фоне терапии наиболее часто регистрировали связанное с терапией снижение количества лимфоцитов (у 16/105 пациентов; 15,2%), что, безусловно, является отражением механизма действия препарата. Инфузионные реакции наблюдались у 6/105 пациентов (5,7%). Отдельные инфекции регистрировались с более низкой частотой: вирусная инфекция верхних дыхательных путей – у 2/105 (1,9%), назофарингит – у 2/105 (1,9%), также отмечены единичные случаи (у 1/105; 1,0%) инфекции мочевыводящих путей и орального герпеса. Общая частота инфекционных поражений, связанных с препаратом дивозилимаб, составила 6/105 (5,7%). Реакций в месте введения в рамках исследования AQUARELLE не наблюдали. Информация о наиболее частых НР, а также других значимых НР представлена в табл. 2.

Все зарегистрированные тяжелые НР были 3-й степени тяжести, единичными (каждое НР выявлялось у одного пациента из 105; 1,0%) и включали случаи снижения количества лимфоцитов, снижения количества нейтрофилов и инфузионной реакции.

Серьезных НР зарегистрировано не было.

Обсуждение. Результаты оценки первичной конечной точки в открытом многоцентровом исследовании фазы III AQUARELLE показали превосходство дивозилимаба над

[1]Приложение к этой статье представлено на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Таблица 2. *Параметры безопасности в рамках исследования AQUARELLE (n=105)*

Table 2. *Safety parameters in the AQUARELLE study (n=105)*

НР	Число пациентов, n (%)
Любые НР	37 (35,2)
Тяжелые НР	3 (2,9)
Серьезные НР	0
Наиболее частые (5% и более) НР:	
снижение количества лимфоцитов	16 (15,2)
снижение количества нейтрофилов	10 (9,5)
инфузионная реакция	6 (5,7)
снижение количества ла лейкоцитов	6 (5,7)
Инфекции	6 (5,7)

Примечание. Пациенты с несколькими эпизодами одной НР учтены один раз по максимальной степени реакции.

историческим плацебо (N-MOmentum) в отношении СЧО за 6 мес терапии. Большинство пациентов, получавших дивозилимаб, за оцениваемый период не имели обострений. Полученные данные подтверждают представление о том, что деплеция В-клеток приводит к снижению частоты обострений при ЗСОНМ.

Полученные результаты по эффективности согласуются с положительными результатами терапии ЗСОНМ другими анти-В-клеточными препаратами, такими как ритуксимаб и инебилизумаб. До недавнего времени, когда стали доступны препараты, зарегистрированные для показания ЗСОНМ, одним из основных препаратов, использовавшихся для терапии off-label, был ритуксимаб. Первое описание опыта применения ритуксимаба в небольшой когорте пациентов с оптиконевромиелитом датируется 2005 г. [20]. Вскоре ритуксимаб стал одним из наиболее часто используемых препаратов в терапии ЗСОНМ [21] и, несмотря на то что крупных плацебоконтролируемых клинических исследований в отношении него не проводилось, был накоплен достаточно большой объем данных реальной клинической практики, включая проспективные и ретроспективные исследования. Недавний систематический обзор с метаанализом 29 исследований, включавший 732 пациента с ЗСОНМ, показал среднее снижение СЧО по сравнению с плацебо на 1,57 (95% ДИ 1,35–1,78). Опубликован ряд работ по долгосрочному наблюдению за пациентами с ЗСОНМ, получавшими ритуксимаб, где было показано, что тенденция к снижению СЧО сохраняется на протяжении длительного периода: медиана периода наблюдения в описываемых исследованиях составляла 44 и 54 мес, соответственно максимальная длительность применения – 13,2 года [22, 23]. Клиническое исследование другого анти-В-клеточного препарата – инебилизумаба (N-MOmentum), мишенью которого является CD19, – показало превосходство исследуемого препарата над плацебо в отношении времени до развития первого обострения [24]. В открытом продолжении клинического исследования N-MOmentum было продемонстрировано, что эффективность инебилизумаба в отношении снижения риска развития обострений ЗСОНМ сохраняется на протяжении периода наблюдения длительностью не менее 4 лет [25].

Механизм реализации терапевтического действия, связанного со снижением популяции В-лимфоцитов, до конца не изучен, но, вероятнее всего, обусловлен комплексом эффектов, включающих подавление секреции антител к AQP-4, снижение уровня провоспалительных цитокинов, продуцируемых В-клетками, например ИЛ6, опосредованное снижение активации Т-клеточного звена, поскольку В-клетки выступают в роли антигенпрезентирующих клеток [26]. Многогранное вовлечение гуморального звена иммунитета в патогенез ЗСОНМ, возможно, объясняет эффект анти-В-клеточной терапии, показанный в популяциях с серонегативным течением ЗСОНМ. Так, в нескольких исследованиях реальной клинической практики было показано, что применение ритуксимаба приводит к значимому и равноценному снижению частоты и риска обострений в популяциях серопозитивных и серонегативных пациентов с ЗСОНМ [27–29]. При анализе серонегативных пациентов в клиническом исследовании инебилизумаба (N-MOmentum) сопоставление групп, получавших препарат и плацебо, было затруднено в связи с малым числом пациентов без антител к AQP4. Тем не менее было отмечено снижение СЧО в подгруппе всех серонегативных участников (n=16): с 1,7 (95% ДИ 0,74–2,66) в течение 24 мес до назначения первой дозы инебилизумаба до 0,048 (95% ДИ 0,015–0,148) к моменту завершения открытого периода исследования [30].

Профиль безопасности дивозилимаба на момент текущего среза данных исследования AQUARELLE был благоприятным и соответствовал показанному в других клинических исследованиях дивозилимаба № BCD-132-2, № BCD-132-4/MIRANTIBUS, № BCD-132-5/LIBERIUS, № BCD-132-EXT [13, 31]. Новых рисков, связанных с терапией дивозилимабом, выявлено не было. Наиболее частыми НР были инфекции, инфузионные реакции, а также снижение уровня лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов. Эти данные согласуются с профилем НР, описанных для других молекул класса анти-CD20. Серьезных НР за период наблюдения зарегистрировано не было. В популяции пациентов с РС профиль безопасности оставался благоприятным на протяжении 4 лет наблюдения. Более полное понимание профиля безопасности в популяции пациентов с ЗСОНМ будет получено в ходе долгосрочного наблюдения за пациентами. Важно отметить, что в клиническом исследовании AQUARELLE пациенты не принимали сопутствующую иммуносупрессивную терапию, необходимые сроки прекращения применения препаратов, воздействующих на иммунную систему, до включения в исследование были прописаны в протоколе. Исключение, в соответствии с протоколом, составлял только прием преднизолона в начале периода лечения и глюкокортикоидов, назначаемых для лечения обострений. Поэтому одновременное применение других иммуносупрессивных препаратов с дивозилимабом (исключая глюкокортикоиды) не рекомендуется в связи с возможным повышением риска развития инфекций, в том числе серьезных.

В клиническом исследовании BCD-132-6/AQUARELLE был использован дизайн открытого одногруппового исследования с внешней контрольной группой, представлявшей исторический плацебо-контроль из клинического исследования инебилизумаба N-MOmentum. Целесообразность использования внешней контрольной группы была продиктована следующими факторами: ЗСОНМ представляет собой редкое заболевание, при котором каждое обострение связано с риском тяжелой инвалидизации пациента, в то же время в настоящий момент доступны лекарственные препараты, способные снижать риск обострений. Проведение клинических исследований с использованием внешней контрольной группы связано с рядом ограничений, но, с точки зрения регуляторных органов (FDA, EMA), считается допустимым в случае редких и тяжелых заболеваний [32, 33]. В период с 2000 по 2019 г. FDA были зарегистрированы 45 препаратов, для которых клинические исследования были проведены с использованием внешних контрольных групп [32]. Также внешняя контрольная группа была использована в исследовании другого препарата, который в настоящее время зарегистрирован для лечения ЗСОНМ, – равулизумаба: в его опорном исследовании в качестве исторического контроля была выбрана группа

плацебо из клинического исследования препарата экулизумаб PREVENT [34].

Среди возможных ограничений выбранного дизайна можно отметить потенциальные различия между популяциями исследований, отсутствие рандомизации и заслепления, отсутствие доступа к индивидуальным данным популяции сравнения. Ключевыми стратегиями снижения рисков искажений, связанных с указанными ограничениями, были выбор исторического контроля на основании систематического поиска исследования с максимально сходной популяцией пациентов, проведение взвешивания популяций исследуемого препарата по клинико-анамнестическим показателям ЗСОНМ и исходному статусу пациентов в группе сравнения, контроль и валидация данных об эффективности в ходе исследования с привлечением независимой неврологической комиссии и независимых оценщиков EDSS.

Выбор исторического контроля был основан на сопоставимости популяций в клинических исследованиях AQUARELLE и компаратора, которая оценивалась на основе критериев отбора в исследования, схожести дизайна исследования и подхода для оценки обострений. Среди рандомизированных клинических исследований, идентифицированных в ходе систематического поиска, наиболее подходящим по степени схожести популяций пациентов и дизайна с исследованием AQUARELLE было клиническое исследование инебилизумаба N-MOmentum, поэтому в качестве исторического контроля была использована его группа плацебо [24]. В качестве преимуществ, указывающих на высокую убедительность полученных доказательств [32], можно отметить выбор объективного исхода для измерения первичной конечной точки, выраженный эффект в группе исследуемого препарата, соотносящийся по времени с его применением, схожесть популяций контрольной и исследуемой группы, оценка эффекта с учетом параметров, которые могут влиять на исход заболевания.

Заключение. В случае ЗСОНМ обострения вносят определяющий вклад в нарастание инвалидизации, поэтому воздействие на данный параметр имеет ключевое значение. В исследовании AQUARELLE продемонстрировано значимое снижение СЧО у пациентов с ЗСОНМ в результате терапии дивозилимабом в сочетании с благоприятным профилем безопасности, соответствующим предшествующему опыту применения дивозилимаба при других заболеваниях. Полученные данные указывают на эффективность применения дивозилимаба для лечения пациентов с ЗСОНМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hyun JW, Kim Y, Kim SY, et al. Investigating the Presence of Interattack Astrocyte Damage in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Longitudinal Analysis of Serum Glial Fibrillary Acidic Protein. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Apr 9;8(3):e965. doi: 10.1212/NXI.0000000000000965

2. Shumway CL, Patel BC, Tripathy K, De Jesus O. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). 2024 Jan 8. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–.

3. Белова АН, Бойко АН, Белова ЕМ. Диагностические критерии оптикомиелит-ассоциированных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016;116(2-2):32-40. doi: 10.17116/jnevro20161162232-40 [Belova AN, Boyko AN, Belova EM. Diagnostic criteria for neuromyelitisoptica spectrum disorders. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(2-2):32-40. doi: 10.17116/jnevro20161162232-40 (In Russ.)].

4. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19.

5. Бойко АН, Бахтиярова КЗ, Брылев ЛВ и др. Консенсус экспертных советов по вопросам маршрутизации, диагностики и ведения пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):140-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-140-147 [Boyko AN, Bakhtiyarova KZ, Brylev LV, et al. Consensus of expert advices on routing, diagnosis, and management of patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):140-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-140-147 (In Russ.)].

6. Стародубов ВИ, Зеленова ОВ, Абрамов СИ и др. Первое обсервационное эпидемиологическое исследование по определению заболеваемости и распространенности заболеваний спектра оптиконевромиелита (оптиконевромиелит, болезнь Девика) на территории Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;(1):130-41. doi: 10.24411/2312-2935-2021-00007 [Starodubov VI, Zelenova OV, Abramov SI, et al. The first observational epidemiological study to determine the incidence and prevalence of diseases range of neuromyelitis optica (Devik`s disease) on the territory of the Russian Federation. *Sovremennyye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki = Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2021;(1):130-41. doi: 10.24411/2312-2935-2021-00007 (In Russ.)].

7. Симанив ТО, Бахтиярова КЗ, Белова АН и др. Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) – диагностические критерии и подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(Прил. 1):71-5. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-71-75 [Simaniv TO, Bakhtiyarova KZ, Belova AN, et al. Diagnostic criteria and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(S1):71-5. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-71-75 (In Russ.)].

8. Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflammation*. 2021 Sep 16;18(1):208. doi: 10.1186/s12974-021-02249-1

9. Clardy SL, Pittock SJ, Aktas O, et al. Network Meta-analysis of Ravulizumab and Alternative Interventions for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Ther*. 2024 Jun;13(3):535-49. doi: 10.1007/s40120-024-00597-7. Epub 2024 May 9. Erratum in: *Neurol Ther*. 2024 Aug;13(4):1313-4. doi: 10.1007/s40120-024-00638-1

10. Levy M, Fujihara K, Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Lancet Neurol*. 2021 Jan;20(1):60-7. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30392-6. Epub 2020 Nov 10.

11. Demuth S, Collongues N. Disease-modifying treatments for neuromyelitis optica spectrum disorder in the context of a new generation of biotherapies. *Rev Neurol (Paris)*. 2025

Jan-Feb;181(1-2):42-51. doi: 10.1016/j.neurol.2024.01.008. Epub 2024 Mar 28.

12. Краснов ВС, Бахтиярова КЗ, Евдошенко ЕП и др. Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):139-48. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148 [Krasnov VS, Bakhtiyarova KZ, Evdoshenko EP, et al. Consensus opinion on the management of patients with neuromyelitis optica spectrum diseases: issues of terminology and therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(6):139-48. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148 (In Russ.)].

13. Бойко АН, Алифирова ВМ, Лукашевич ИГ и др. Эффективность и безопасность 24 недель применения дивозилимаба среди пациентов с рассеянным склерозом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-2. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(4):37-47. doi: 10.17116/jnevro202312304137 [Boyko AN, Alifirova VM, Lukashevich IG, et al. Efficacy and safety of divozilimab during 24-week treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebo-controlled clinical trial BCD-132-2. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(4):37-47. doi: 10.17116/jnevro202312304137 (In Russ.)].

14. Bennett JL, Aktas O, Rees WA, et al; N-MOmentum study investigators. Association between B-cell depletion and attack risk in neuromyelitis optica spectrum disorder: An exploratory analysis from N-MOmentum, a double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre phase 2/3 trial. *EBioMedicine*. 2022 Dec;86:104321. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104321. Epub 2022 Nov 10.

15. Kümpfel T, Giglhuber K, Aktas O, et al; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS).Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol.* 2024 Jan;271(1):141-76. doi: 10.1007/s00415-023-11910-z

16. Cree BA, Bennett JL, Sheehan M, et al. Placebo-controlled study in neuromyelitis optica – Ethical and design considerations. *Mult Scler.* 2016 Jun;22(7):862-72. doi: 10.1177/1352458515620934. Epub 2015 Dec 14.

17. Толкачева ДГ, Фатеев ИВ, Сапожников КВ и др. Синтез доказательств в заболеваниях спектра оптиконевромиелита: моделирование клинического исследования на основании опубликованных данных. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2025;5(2). [Tolkacheva DG, Fateev IV, Sapozhnikov KV, et al. Evidence synthesis in neuromyelitis optica spectrum disorders: clinical trial modeling based on published data. *Real'naya klinicheskaya praktika: dannyye i dokazatel'stva = Real-World Data & Evidence*. 2025;5(2) (In Russ.)].

18. Phillippo D, Ades T, Dias S, et al. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. (Technical Support Documents). NICE Decision Support Unit; 2016.

19. Li H-Q, Tang M-L, Wong W-K. Confidence intervals for ratio of two Poisson rates using the method of variance estimates recovery. *Computation Stat.* 2013;29(3-4):869-89.

20. Cree BA, Lamb S, Morgan K, et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005 Apr 12;64(7):1270-2. doi: 10.1212/01.WNL.0000159399.81861.D5

21. Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol.* 2014 Jan;261(1):1-16. doi: 10.1007/s00415-013-7169-7. Epub 2013 Nov 23.

22. Barreras P, Vasileiou ES, Filippatou AG, et al. Long-term Effectiveness and Safety of Rituximab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and MOG Antibody Disease. *Neurology*. 2022 Nov 29;99(22):e2504-e2516. doi: 10.1212/WNL.0000000000201260. Epub 2022 Aug 31.

23. Hayes MTG, Adam RJ, McCombe PA, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in the treatment of neuromyelitis Optica Spectrum disorder. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2024 May 27;10(2):20552173241257876. doi: 10.1177/20552173241257876

24. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al; N-MOmentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1352-63. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3. Epub 2019 Sep 5.

25. Rensel M, Zabeti A, Mealy MA, et al. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for ⩾4 years in the N-MOmentum trial. *Mult Scler.* 2022 May;28(6):925-32. doi: 10.1177/13524585211047223. Epub 2021 Oct 1.

26. Bennett JL, O'Connor KC, Bar-Or A, et al. B lymphocytes in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 May 7;2(3):e104. doi: 10.1212/NXI.0000000000000104

27. Siriratnam P, Sanfilippo P, van der Walt A, et al; MSBASE study group. Predictors of relapse risk and treatment response in AQP4-IgG positive and seronegative NMOSD: A multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2025 Mar 24;96(4):361-9. doi: 10.1136/jnnp-2024-334090

28. Yang Y, Chen L, Wu L, et al. Effective Rituximab Treatment in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders Compared with Azathioprine and Mycophenolate. *Neurol Ther.* 2022 Mar;11(1):137-49. doi: 10.1007/s40120-021-00298-5. Epub 2021 Nov 19.

29. Mealy MA, Kim SH, Schmidt F, et al. Aquaporin-4 serostatus does not predict response to immunotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler.* 2018 Nov;24(13):1737-42. doi: 10.1177/1352458517730131. Epub 2017 Aug 31.

30. Marignier R, Pittock SJ, Paul F, et al; N-MOmentum study investigators. AQP4-IgG-seronegative patient outcomes in the N-MOmentum trial of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Jan;57:103356. doi: 10.1016/j.msard.2021.103356. Epub 2021 Nov 1.

31. Бойко АН, Алифирова ВМ, Лукашевич ИГ и др. Эффективность и безопасность 48-недельного применения моноклонального антитела против CD20 дивозилимаба у пациентов с рассеянным склерозом: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2023;123(7-2):43-52. doi: 10.17116/jnevro202312307243 [Boyko AN, Alifirova VM, Lukashevich IG, et al. Efficacy and safety of antiCD20 monoclonal antibody divozilimab during 48-week treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebo-controlled clinical trial BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(7-2):43-52. doi: 10.17116/jnevro202312307243 (In Russ.)].

32. Jahanshahi M, Gregg K, Davis G, et al. The Use of External Controls in FDA Regulatory Decision Making. *Ther Innov Regul Sci.* 2021 Sep;55(5):1019-35. doi: 10.1007/s43441-021-00302-y. Epub 2021 May 20.

33. Wang X, Dormont F, Lorenzato C, et al. Current perspectives for external control arms in oncology clinical trials: Analysis of EMA approvals 2016-2021. *J Cancer Policy.* 2023 Mar;35:100403. doi: 10.1016/j.jcpo.2023.100403. Epub 2023 Jan 14.

34. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, et al. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ann Neurol.* 2023 Jun;93(6):1053-68. doi: 10.1002/ana.26626. Epub 2023 Apr 5.

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
27.04.2025 / 16.07.2025 / 17.07.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Биокад». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Biocad. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Бойко А.Н. https://orcid.org/0000-0003-4731-3250
Захарова М.Н. https://orcid.org/0000-0002-1072-9968
Симанив Т.О. https://orcid.org/0000-0001-7256-2668
Алифирова В.М. https://orcid.org/0000-0002-4140-3223
Арефьева Е.Г. https://orcid.org/0009-0004-3213-203X
Барабанова М.А. https://orcid.org/0000-0001-9655-5761
Гончарова З.А. https://orcid.org/0000-0001-7093-9548
Грешнова И.В. https://orcid.org/0000-0003-3092-5381.
Дудин В.А. https://orcid.org/0000-0002-5624-240X
Коробко Д.С. https://orcid.org/0000-0002-7938-3782
Котов С.В. https://orcid.org/0000-0002-8706-7317
Паршина Е.В. https://orcid.org/0000-0001-7033-053X
Повереннова И.Е. https://orcid.org/0000-0002-2594-461X
Похабов Д.В. https://orcid.org/0000-0001-5895-5043
Лебедев В.М. https://orcid.org/0000–0002–3358–5768
Смагина И.В. https://orcid.org/0000-0002-7947-4529
Спирин Н.Н. https://orcid.org/0000-0001-9078-589X
Сиверцева С.А. https://orcid.org/0000-0002-9293-5932
Тотолян Н.А. https://orcid.org/0000-0002-6715-8203
Заславский Л.Г. https://orcid.org/0000-0001-9912-1512
Бахтиярова К.З. https://orcid.org/0000-0003-0982-4324
Хабиров Ф.А. https://orcid.org/0000-0002-2572-6970
Толкачева Д.Г. https://orcid.org/0000-0002-6314-4218
Сапожников К.В. https://orcid.org/0000-0002-2476-7666
Мироненко О.Н. https://orcid.org/0000-0001-8952-8386
Лазарев А.А. https://orcid.org/0009-0006-6204-8423
Баторова В.Д. https://orcid.org/0009-0005-7688-5778
Краснова М.В. https://orcid.org/ 0000-0001-8138-6408
Порозова А.А. https://orcid.org/0000-0003-1816-4014
Еремеева А.В. https://orcid.org/0000-0001-5196-6911
Линькова Ю.Н. https://orcid.org/0000-0002-5463-1022
Зинкина-Орихан А.В. https://orcid.org/0000-0002-8499-2232