

**Резолюция Экспертного совета МАВРС**  
**«Новые возможности терапии пациентов с рассеянным склерозом:**  
**дивозилимаб»**  
**14 апреля 2023**  
**Санкт-Петербург**

14 апреля 2023 г. в городе Санкт-Петербурге состоялся Экспертный совет МАВРС по теме «Новые возможности терапии пациентов с рассеянным склерозом: препарат дивозилимаб».

В работе совещания приняли участие:

1. д.м.н., профессор, главный внештатный специалист невролог МЗ РФ Н.А. Шамалов,
2. д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН А.Б. Гехт,
3. д.м.н., профессор, заместитель главного внештатного специалиста невролога ДЗ г. Москвы, Президент МАВРС М.В. Давыдовская,
4. д.м.н., профессор, Президент Общероссийской общественной организации инвалидов-больных рассеянным склерозом, Вице-президент МАВРС Я.В. Власов,
5. к.м.н., руководитель Санкт-Петербургского Городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний в СПб ГБУЗ "Городская клиническая больница № 31", Вице-президент МАВРС, Е.П. Евдошенко,
6. к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Пирогова Н.В. Хачанова,
7. главный внештатный специалист невролог МЗ Московской области М.В. Сутормин,
8. к.м.н., руководитель поликлинического отделения Санкт-Петербургского Городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний в СПб ГБУЗ "Городская клиническая больница № 31" М.В. Шумилина,
9. к.м.н., заведующий отделением медицинской реабилитации СПб ГБУЗ "Городская клиническая больница № 31" Г.С. Макшаков,
10. к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова В.С. Краснов,
11. главный внештатный специалист невролог МЗ Тульской области М.Д. Матсон,
12. к.м.н., заведующий центром рассеянного склероза, Врач-невролог ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» Д.С. Коробко,
13. руководитель Самарского областного лечебно-консультативного центра для больных рассеянным склерозом, врач-невролог консультативной поликлиники главного корпуса "СОКБ им. В.Д. Середавина" А.И. Нилов,
14. д.м.н., профессор кафедры неврологии ФУВ, старший научный сотрудник неврологического отделения, врач Центра рассеянного склероза, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Т.И. Якушина,
15. д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ И.Е. Повереннова.

Экспертами было актуализировано, что В-клетки занимают центральное место в иммунопатогенезе рассеянного склероза (РС). Интенсивное изучение роли В-клеточного звена иммунной системы способствовало открытию новых мишеней для проведения таргетной анти-В-клеточной терапии РС в качестве ПИТРС 2 линии.

Оригинальный препарат ИВЛИЗИ® (дивозилимаб) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (АТ) против поверхностного антигена CD20+, который экспрессируется В-лимфоцитами: пре-В-клетками, зрелыми В-клетками и В-клетками памяти. При этом CD20+ не

экспрессируется на стволовых лимфоидных клетках, плазматических клетках и других клетках нормальных тканей организма. Являясь АТ с модифицированной схемой гликозилирования Fc фрагмента, дивозилимаб обладает повышенным сродством к FcγRIII рецепторам на поверхности эффекторных клеток иммунной системы в сравнении с моноклональными антителами без подобной модификации. Модификация позволяет более эффективно индуцировать антителозависимую клеточную цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз, что проявляется в более выраженном истощении пула В-клеток. Избирательно связываясь с CD20+ В-клетками и подавляя активность острого воспалительного заболевания, дивозилимаб представляет собой высокоэффективную опцию для лечения пациентов с РС [1].

На основании предоставленных результатов КИ экспертами были сделаны выводы о том, что эффективность и благоприятный профиль безопасности дивозилимаба были подтверждены в рамках многоцентрового рандомизированного двойного слепого двойного маскированного исследования с использованием активного препарата сравнения (терифлуноמיד) 3 фазы BCD132-4/MIRANTIBUS. В исследование было включено 338 взрослых пациентов с диагнозом рассеянный склероз с обострениями (ремиттирующий РС и вторично-прогрессирующий РС с обострениями).

В процессе исследования были последовательно доказаны гипотезы меньшей эффективности и превосходства относительно препарата сравнения Терифлуноמיד по первичной конечной точке – «Среднегодовая частота обострений (ARR)». При этом ARR в группе дивозилимаба составила 0,05 [0,028;0,089], а в группе терифлуномида 0,127 [0,089;0,183] (p=0,0021).

Оценка эффективности по дополнительным конечным точкам показала быстрое подавление активности по результатам МРТ уже после первой инфузии дивозилимаба у пациентов с РС. Так, через 48 недель терапии у пациентов, получавших препарат дивозилимаб, отсутствовали очаги, накапливающие контраст в T1-режиме, при этом в группе терифлуноמיד такие очаги отмечались у 20,7% (35/169) субъектов. Оценка показателя CUA per scan (combined unique active – совокупное количество новых накапливающих контраст очагов на МРТ в T1 режиме и новых очагов в T2-режиме или случаев увеличения очагов в T2-режиме без двойного сложения) показала, что средние значения за оцениваемый период были статистически значимо ниже в группе препарата дивозилимаба (ДИВ) по сравнению с группой терифлуномида (ТРФ): отношение скорректированных частот per scan (ДИВ/ТРФ) составило 0,125 [95% ДИ: 0,089; 0,177]. За период 48 недель терапии доля субъектов с обострениями составила 9,5% (16/169) в группе ДИВ и 19,5% (33/169) в группе ТРФ (p=0,0086, критерий хи-квадрат Пирсона).

Среди нежелательных реакций (НР) на протяжении 48 недель терапии дивозилимабом наиболее часто (более чем у 5% пациентов) регистрировались следующие НР: инфузионные реакции (ИР), снижение числа лимфоцитов, снижение числа нейтрофилов и снижение числа лейкоцитов. Выявленные НР в основном были легкой и умеренной степени тяжести (1-2 степени по СТСАЕ версии 5.0). На момент анализа в исследовании не было зарегистрировано случаев НЯ с летальным исходом. Большинство НР было легкой (1 степени) и средней (2 степени) тяжести.

Инфузионные реакции (ИР) были отмечены у 9,5% (16/169) пациентов в группе ДИВ. Среди симптомов инфузионных реакций (ИР) наиболее часто наблюдались: тошнота, тахикардия/сердцебиение, отек/заложенность носа, неприятные ощущения/боль/ощущение заложенности в горле, снижение артериального давления, озноб/лихорадка, нехватка воздуха/одышка. Длительность ИР в большинстве случаев составляла 1 день. По времени возникновения ИР – в абсолютном большинстве случаев реакции регистрировали после первого применения дивозилимаба и значительно реже после второго и третьего введения.

НР, представленные инфекциями и инвазиями, регистрировались у 7,7% (13/169) субъектов и включали: вирусную инфекцию дыхательных путей, инфекцию дыхательных путей, коронавирусную инфекцию COVID-19. По тяжести все зарегистрированные инфекции, связанные с применением препарата ДИВ, были 2 степени тяжести.

Отклонения лабораторных и инструментальных данных, связанные с применением дивозилимаба, были зарегистрированы у 21,3% (36/169) субъектов. Наиболее часто отмечались изменения параметров общего анализа крови, такие как снижение числа лимфоцитов у 10,7% (18/169); снижение числа нейтрофилов у 7,7% (13/169); снижение числа лейкоцитов у 6,5% (11/169) пациентов.

Экспертами был сделан вывод, что результаты данного исследования подтверждают эффективность и безопасность применения препарат дивозилимаб у пациентов с рассеянным склерозом с обострением. Высказано мнение о том, что необходимо запланировать дальнейшие КИ изучения длительной эффективности и безопасности.

**Эксперты, проанализировав предоставленные материалы проведенных КИ, обсудили возможные профили пациентов для препарата дивозилимаб в общем спектре зарегистрированных ПИТРС:**

Согласно результатам проведенного совета экспертов дивозилимаб может быть отнесен к высокоэффективным препаратам, изменяющим течение рассеянного склероза (ПИТРС) для лечения пациентов с рассеянным склерозом с обострениями в возрасте с 18 лет с уровнем EDSS  $\leq 6,5$  балла с целью подавления клинической и МРТ активности заболевания. С учетом механизма действия препарата и существующих КР МЗ РФ от 13.07.2022 г данный препарат стоит рассматривать в качестве препарата «второй линии».

При применении дивозилимаба с целью обеспечения безопасности пациента рекомендуется соблюдение плана управления рисками для anti-CD20 терапии.

**Список литературы:**

1. Бойко О.В., Бойко А.Н., Яковлев П.А., Зинкина-Орихан А.В., Котов С.В., Линькова Ю.Н., Прахова Л.Н., Тотолян Н.А., Щур С.Г., Иванов Р.А. Результаты I фазы клинического исследования моноклонального антитела против CD20 (BCD-132): фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(10, вып. 2):87-95. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911910287>
2. Бойко А.Н., Алифирова В.М., Лукашевич И.Г., Гончарова З.А., Грешнова И.В., Заславский Л.Г., Котов С.В., Малкова Н.А., Мишин Г.Н., Паршина Е.В., Повереннова И.Е., Прахова Л.Н., Сиверцева С.А., Смагина И.В., Тотолян Н.А., Тринитатский Ю.В., Трушникова Т.Н., Хабиров Ф.А., Щур С.Г., Артемьева А.В., Болсун Д.Д., Зинкина-Орихан А.В., Линькова Ю.Н. 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.
3. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312304137> Клинические рекомендации МЗ РФ «Рассеянный склероз» 2022, дата размещения 13.07.2022.
4. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=28576865-cb95-420d-8a71-98a1704d0790](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=28576865-cb95-420d-8a71-98a1704d0790)