

Эффективность и безопасность дивозилимаба в реальной клинической практике



Набиев Ш.Р., Оганесян И.Ю., Джуккаева С.А., Юсифзаде Ш.Д., Воскресенская О.Н.

Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, кафедра нервных болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность дивозилимаба, гуманизированного анти-CD20 моноклонального антитела, у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (РС) в реальной клинической практике.

Материал и методы. Терапия дивозилимабом проведена у 26 пациентов с РС. Период наблюдения с момента начала терапии составил 5–7 мес. Эффективность терапии оценивали согласно критериям NEDA-3. В качестве дополнительного лабораторного показателя у 10 пациентов оценивали количество CD19⁺ и CD27⁺ клеток при иммунофенотипировании лимфоцитов периферической крови методом проточной цитометрии. Мониторинг безопасности заключался в оценке частоты, тяжести и серьезности нежелательных явлений, динамики лабораторных показателей.

Результаты. В течение года до начала терапии дивозилимабом у 24 из 26 пациентов (92,3%) зафиксировано как минимум одно клиническое обострение, у части пациентов — до двух-трех обострений в течение года. Медиана количества очагов, накапливающих контрастное вещество по данным МРТ, равнялась двум. В период 5–7 мес терапии не наблюдалось клинических обострений, прогрессирования инвалидизации, появления активных очагов по данным МРТ, что говорит о достижении статуса NEDA-3 у всех пациентов. В период лечения в трех случаях (5,8%) отмечались нетяжелые инфузионные реакции. У двух пациентов (7,7%) в дальнейшем наблюдались нежелательные явления легкой и умеренной степени тяжести, которые не потребовали отмены терапии. Ни у одного из пациентов, которым выполнено иммунофенотипирование лимфоцитов, не определялись CD19⁺ и CD27⁺ клетки (0 кл/мкл).

Заключение. Краткосрочная терапия дивозилимабом продемонстрировала благоприятный профиль безопасности и эффективность по критериям NEDA-3. Отсутствие репопуляции CD19⁺, CD27⁺ клеток указывает на эффективность В-клеточной лимфодеплеции дивозилимаба. Хорошая переносимость и удобство применения подчеркивают ценность дивозилимаба для клинической практики. Для дальнейшего изучения безопасности и эффективности его применения необходимы более длительное наблюдение и сравнительные исследования с большей выборкой.

Ключевые слова: рассеянный склероз; дивозилимаб; моноклональные антитела; анти-CD20; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС); NEDA-3; безопасность; нежелательные явления.

Контакты: Шихмирза Рагибович Набиев; nabievm@gmail.com

Для цитирования: Набиев Ш.Р., Оганесян И.Ю., Джуккаева С.А., Юсифзаде Ш.Д., Воскресенская О.Н. Эффективность и безопасность дивозилимаба в реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2026;18(1):65–69. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-1-65-69>

The efficacy and safety of divozilimab in real-world clinical practice

Nabiev Sh.R., Oganesyanyan I.Yu., Dzhukkaeva S.A., Yusifzade Sh.D., Voskresenskaya O.N.

A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases, Department of Nervous Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Objective: to evaluate the efficacy and safety of divozilimab, a humanised anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis (MS) in real-world clinical practice.

Material and methods. Divozilimab therapy was administered to 26 patients with MS. The observation period from the start of therapy was 5–7 months. The efficacy of therapy was assessed according to NEDA-3 criteria. As an additional laboratory indicator, the number of CD19⁺ and CD27⁺ cells was assessed in 10 patients by flow-cytometric immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes. Safety monitoring consisted of assessing the frequency, severity and seriousness of adverse events (AEs) and the dynamics of laboratory parameters.

Results. During the year prior to the start of divozilimab therapy, 24 out of 26 patients (92.3%) experienced at least one clinical exacerbation, with some patients experiencing up to two or three exacerbations during the year. The median number of contrast-enhancing lesions on MRI was two. During the 5–7 months of therapy, there were no clinical exacerbations, progression of disability, or appearance of active lesions on MRI, indicating that all patients achieved NEDA-3 status. During treatment, three cases (5.8%) experienced mild infusion reactions. Two patients (7.7%) subsequently experienced mild to moderate adverse events, which did not require discontinuation of therapy. None of the patients who underwent lymphocyte immunophenotyping had CD19⁺ and CD27⁺ cells (0 cells/ μ l).

Conclusion. Short-term therapy with divozilimab demonstrated a favourable safety profile and efficacy according to NEDA-3 criteria. The absence of repopulation of CD19⁺, CD27⁺ cells indicates the efficacy of divozilimab B-cell lymphodepletion. Good tolerability and convenient administration underscore divozilimab application value in clinical practice. Longer follow-up and comparative studies with larger samples are needed to further investigate the safety and efficacy of its use.

Keywords: multiple sclerosis (MS); divozilimab; monoclonal antibodies; anti-CD20; disease-modifying therapies (DMTs); NEDA-3; safety; adverse events.

Contact: Shikhmirza Ragibovich Nabiev; nabievm@gmail.com

For citations: Nabiev ShR, Oganesyanyan IYu, Dzhukkaeva SA, Yusifzade ShD, Voskresenskaya ON. The efficacy and safety of divozilimab in real-world clinical practice *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2026;18(1):65–69. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2026-1-65-69>

В настоящее время для лечения рассеянного склероза (РС) применяются несколько препаратов, действие которых направлено на селективное подавление В-клеточного звена иммунитета: дивозилимаб, окрелизумаб, офатумумаб, ублитуксимаб. Также в некоторых странах применяется ритуксимаб. По своей природе данные препараты являются моноклональными антителами класса IgG. Мишенью для них является антиген CD20. Данные препараты продемонстрировали высокую клиническую эффективность в контролируемых исследованиях [1].

В-лимфоциты выполняют несколько важных функций в патогенезе РС:

- 1) презентация антигена Т-лимфоцитам;
- 2) продукция провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6, фактор некроза опухоли α и др.;
- 3) продукция цитотоксических факторов, способствующих разрушению олигодендроцитов и нейронов;
- 4) формирование эктопических менингеальных лимфоидных фолликулов и активация микроглии;
- 5) функция резервуара для вируса Эпштейна–Барр;
- 6) образование аутоагрессивных антител [2].

Большинство препаратов, направленных на деплецию В-клеток, реализуют свое действие через антиген CD20. Данная молекула является поверхностным белком. CD20 экспрессируется на поздних пре-В-клетках, зрелых В-клетках, но не экспрессируется на плазмочитах [3]. Эта селективность делает CD20 оптимальной мишенью для препаратов с анти-В-клеточным действием, таких как дивозилимаб.

Дивозилимаб является гуманизированным моноклональным антителом класса IgG1. Препарат обладает выраженным анти-В-клеточным действием. В 2023 г. дивозилимаб был одобрен для применения в России при ремиттирующем РС (РРС), в настоящее время препарат также одобрен для применения при системной склеродермии и заболеваниях спектра оптиконевромиелита.

Особенностью дивозилимаба является афукозилированный Fc-фрагмент. Афукозилирование обеспечивает повышенное сродство молекулы дивозилимаба к Fc γ RIII-рецепторам. Данные рецепторы экспрессируются на нескольких типах иммунных клеток, в том числе на поверхности натуральных киллеров. Взаимодействие молекулы дивозилимаба с данными рецепторами натуральных киллеров активирует механизм антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, что приводит к уничтожению В-

клеток. Повышенное сродство к Fc γ RIII-рецепторам обеспечивает более выраженную деплецию В-лимфоцитов [4, 5].

Эффективность и безопасность дивозилимаба при РРС в российской реальной клинической практике пока мало изучены.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность дивозилимаба, гуманизированного анти-CD20 моноклонального антитела, у пациентов с РС в реальной клинической практике.

Материал и методы. Наблюдались 26 пациентов с РРС, которые проходили стационарное лечение в Клинике нервных болезней (КНБ) им. А.Я. Кожевникова (Университетская клиническая больница №3 Сеченовского Университета) и впервые получили терапию дивозилимабом в период февраля–мая 2025 г.

Анализировались демографические и клинические данные, включая пол, возраст, продолжительность заболевания, количество обострений, тяжесть неврологических нарушений по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), количество T2/FLAIR-гиперинтенсивных очагов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), количество очагов, накапливающих контрастный препарат, сведения о предыдущем лечении, инфузионных реакциях. Информация об отложенных нежелательных явлениях, в том числе о частоте инфекций, была получена из очного или телефонного интервью с пациентом через 5–7 мес от момента инициации терапии.

Во всех проанализированных случаях дивозилимаб использовался в стандартной рекомендуемой дозе в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата: 250 мг вводили в ходе первой инфузии, через 2 нед после которой проводилась вторая инфузия 250 мг препарата. Перед каждым введением использовалась стандартная премедикация: накануне перед введением и утром в день инфузии пациент принимал перорально цетиризин 10 мг и фамотидин 20 мг. За 60 мин до инфузии дивозилимаба пациенту вводили внутривенно преднизолон в дозе 120 мг, после чего проводилась внутримышечная инъекция хлоропирамина 20 мг и назначался перорально парацетамол 1000 мг. Далее дивозилимаб вводился внутривенно в течение 3–4 ч.

Всем пациентам через 3–5 мес после инициации терапии дивозилимабом было рекомендовано выполнение иммунофенотипирования клеток периферической крови с целью определения общего количества CD19⁺ и CD27⁺

клеток. Восстановление уровня CD19⁺ клеток до уровня более 1% или CD27⁺ клеток до уровня более 0,05% оценивалось как репопуляция лимфоцитов, что при раннем выявлении данного феномена может говорить о недостаточной эффективности препарата в отношении лимфодепрессии. Десяти пациентам было выполнено иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови методом проточной цитометрии не ранее чем через 3 мес после введения дивозилимаба.

Результаты. В исследование было включено 26 пациентов, из них 17 женщин и 9 мужчин. Медиана возраста пациентов составила 32 [28,5; 35] года. Медиана продолжительности заболевания – 2,0 [1,5; 3] года. До назначения дивозилимаба получали лечение одним или несколькими препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), 10 (38,5%) пациентов. Ранее 9 (34,6%) пациентов применяли для лечения РС препараты из группы интерферонов, трое (11,5%) – глатирамера ацетат, один пациент (3,8%) – терифлуноид, один (3,8%) – натализумаб, один пациент (3,8%) ранее получал окрелизумаб. Ранее никогда не получали ПИТРС 16 (61,5%) пациентов.

У 24 (92,3%) пациентов в течение последнего календарного года до назначения терапии было по меньшей мере одно клиническое обострение. У двоих пациентов (7,7%) было по два обострения за последний год, еще у троих (11,5%) – три обострения за год. Медианное значение по шкале EDSS перед началом лечения дивозилимабом составило 2,0 [1,5; 3]. Медиана общего количества T2/FLAIR-гиперинтенсивных очагов в головном и спинном мозге перед началом лечения составила 16 [11; 25], медиана количества очагов, накапливающих контрастный препарат, – 2 [1; 3].

В ходе интервью после введения препарата все пациенты выразили высокую мотивацию и желание продолжать терапию по причине отсутствия необходимости частого введения препарата.

Безопасность терапии. Суммарное число инфузий дивозилимаба за время наблюдения составило 52: по два иницирующие введения у каждого наблюдаемого пациента. В трех случаях введения препарата отмечались инфузионные реакции, которые не привели к прекращению инфузии или к отмене препарата.

В первом случае пациент отметил ощущение прилива жара к голове в начале инфузии дивозилимаба. Введение препарата было приостановлено по решению лечащего врача. В течение 30 мин производился контроль артериального давления, пульса и других витальных показателей. Никаких отклонений обнаружено не было. Введение препарата было возобновлено без каких-либо инфузионных реакций в дальнейшем.

Во втором случае пациент отметил покраснение ушей и ощущение тепла в них. Контроль витальных показателей отклонений не выявил. По решению лечащего врача инфузия препарата была продолжена.

В третьем случае через 30 мин после начала введения дивозилимаба у пациента появилась полоса гиперемии в проекции кубитальной вены, в которую вводился препарат. Также пациент отметил легкий зуд в области покраснения. Врачом введение препарата было приостановлено, назначена дополнительная доза блокатора H1-гистаминовых рецепторов внутримышечно. Через 30 мин

покраснение регрессировало. Инфузия препарата была возобновлена на минимальной скорости под тщательным наблюдением врача. В дальнейшем признаки локального раздражения не появлялись. Препарат был введен полностью.

При дальнейшем наблюдении у одного пациента была выявлена легкая лимфоцитопения с минимальным уровнем лимфоцитов $0,8 \cdot 10^9/\text{л}$. Клинических проявлений при этом не было, коррекции терапии не потребовалось.

Также у одного пациента был зафиксирован эпизод вирусной инфекции верхних дыхательных путей, который разрешился самостоятельно в течение недели.

Эффективность терапии. В ходе наблюдения за пациентами клинических обострений не зафиксировано. При осмотре пациентов не было выявлено прогрессирования инвалидизации. Также не отмечено появления новых T2-гиперинтенсивных очагов по данным МРТ или очагов, накапливающих контрастный препарат. У одной пациентки через 6 мес терапии МРТ выявила уменьшение в размере имевшихся очагов (клинический случай представлен ниже).

Таким образом, при коротком сроке наблюдения (5–7 мес) у всех пациентов был достигнут статус NEDA-3.

Ни у одного из 10 пациентов, которым выполнили иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови методом проточной цитометрии, не определялись CD19⁺ и CD19⁺CD27⁺ клетки (0 кл/мкл).

В качестве примера терапии представляем следующее наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 42 лет, считает себя больной с ноября 2023 г., когда развилось ощущение онемения в правой ноге. В течение недели пациентка стала отмечать неловкость при ходьбе. При МРТ головного мозга были выявлены T2-гиперинтенсивные очаги округлой формы, расположенные перивентрикулярно и юстакортикально. Два очага накапливали контрастный препарат. Пациентка была госпитализирована в 1-е неврологическое отделение КНБ Сеченовского Университета. При анализе данных МРТ в стационаре выявлен еще один очаг на грудном уровне. Пациентке установлен диагноз «рассеянный склероз, рецидивирующе-ремиттирующее течение, обострение с формированием чувствительных нарушений». Тяжесть неврологических нарушений по EDSS составила 1,5 балла. Данные симптомы регрессировали на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном в суммарной дозе 7 г. Выписана с рекомендацией получения ПИТРС в центре РС по месту жительства. Пациентка за получением препарата не обращалась.

В январе 2025 г. почувствовала ощущение шаткости при ходьбе, неловкости в ногах. В неврологическом статусе определялись туловищная атаксия и центральный монопарез в правой ноге. При проведении МРТ головного мозга с контрастным усилением отмечалось появление 10 новых очагов в головном мозге по сравнению с исследованием от 2023 г. Три очага накапливали контрастный препарат. В связи с высокой клинической и радиологической активностью в марте 2025 г. пациентке иницирована терапия ПИТРС с высокой эффективностью – дивозилимабом. Перед введением препарата проведена стандартная премеди-

кация. Пациентка перенесла введение препарата удовлетворительно. Инфузионных реакций и нежелательных явлений не регистрировалось.

В сентябре 2025 г., через 5 мес после инициации терапии, проведено иммунофенотипирование В-лимфоцитов периферической крови: CD19⁺ – 0 кл/мкл, CD27⁺ – 0 кл/мкл. Таким образом, после первого введения дивозилимаба получены доказательства эффективной деплеции В-лимфоцитов.

При проведении контрольной МРТ головного мозга отмечалось уменьшение в объеме очагов, расположенных перивентрикулярно, по сравнению с исследованием от 22.02.2025. Новых очагов демиелинизации или очагов, накапливающих контрастный препарат, не выявлено. Клинических обострений после начала терапии не наблюдалось. Таким образом, через 6 мес лечения достигнут статус NEDA-3. Пациентке было рекомендовано продолжить использование дивозилимаба.

Обсуждение. В данной работе приведен опыт использования дивозилимаба в реальной клинической практике с оценкой безопасности и удобства применения препарата.

В ранее проведенных исследованиях были получены данные, подтверждающие эффективность и безопасность дивозилимаба при РС. В исследовании II фазы за 24 нед наблюдения доля пациентов без очагов, накапливающих контраст, в группе дивозилимаба составила 93,06%. Это значимо выше, чем в группах терифлуномида (68,06%) и плацебо (56,36%). Также дивозилимаб превзошел группы сравнения в доле участников без подтвержденных обострений: не имели обострений 97,22% пациентов в группе дивозилимаба, 80% в группе плацебо, 88,89% в группе терифлуномида [6]. В исследовании III фазы MIRANTIBUS были получены аналогичные данные: 97% испытуемых в группе дивозилимаба через 48 нед лечения не имели очагов, накапливающих контрастный препарат, или новых T2-гиперинтенсивных очагов. Это значимо

выше, чем в группе терифлуномида (56,8%). Среднегодовая частота обострений также была значимо ниже в группе дивозилимаба [4]. Данные, полученные в нашей серии наблюдений, сходны с данными, полученными во II и III фазах исследований, что подтверждает воспроизводимость результатов этих исследований в реальной клинической практике.

Помимо клинико-радиологических показателей нами оценивался лабораторный маркер эффективности В-клеточной лимфодеплеции – количество CD19⁺ и CD27⁺ клеток. Ни у одного из пациентов через 3–5 мес после введения дивозилимаба эти клетки не определялись в периферической крови, что указывает на значимый анти-В-клеточный эффект препарата. В исследовании эффективности другого препарата, направленного на CD20, – офатумумаба – была показана корреляция между степенью деплеции В-клеток и клинической эффективностью препарата. При этом было обнаружено, что снижение радиологической активности на 90% относительно группы плацебо достигалось при концентрации В-клеток 32 кл/мкл [7]. Таким образом, вероятно, эффективная деплеция В-лимфоцитов является прогностическим маркером, указывающим на клиническую эффективность препарата. Однако эти данные требуют подтверждения в ходе более продолжительных клинических наблюдений.

Существенные ограничения для полноценного анализа эффективности препарата в настоящем исследовании – малый срок наблюдения за пациентами и отсутствие группы сравнения. Для дальнейшего изучения безопасности и эффективности применения дивозилимаба необходимы более длительное наблюдение и сравнительные исследования с большей выборкой.

Заключение. Дивозилимаб при краткосрочном наблюдении является эффективным и безопасным препаратом для лечения РС. Хорошая переносимость и отсутствие необходимости частых введений обуславливают высокую приверженность пациентов лечению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Frisch ES, Pretzsch R, Weber MS. A Milestone in Multiple Sclerosis Therapy: Monoclonal Antibodies Against CD20-Yet Progress Continues. *Neurotherapeutics*. 2021;18(3):1602-22. doi: 10.1007/s13311-021-01048-z
2. Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, et al. Role of B Cells in Multiple Sclerosis and Related Disorders. *Ann Neurol*. 2021;89(1):13-23. doi: 10.1002/ana.25927
3. Kläsener K, Jellusova J, Andrieux G, et al. CD20 as a gatekeeper of the resting state of human B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(7):e2021342118. doi: 10.1073/pnas.2021342118
4. 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
5. 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. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(7-2):43-52 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202312307243
6. Kermtke C, Nimmerjahn F, Biburger M. There Is (Scientific) Strength in Numbers: A Comprehensive Quantitation of Fc Gamma Receptor Numbers on Human and Murine Peripheral Blood Leukocytes. *Front Immunol*. 2020;11:118. doi: 10.3389/fimmu.2020.00118
7. 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
8. 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. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(4):37-47 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202312304137
9. Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology*. 2018;90(20):e1805-e1814. doi: 10.1212/WNL.0000000000005516

Поступила / отрецензирована / принята к печати
Received / Reviewed / Accepted
13.12.2025 / 01.02.2026 / 02.02.2026

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.

Набиев Ш.Р. <https://orcid.org/0000-0001-8039-9194>
Оганесян И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-3831-414X>
Джуккаева С.А. <https://orcid.org/0000-0001-6312-8501>
Юсифзаде Ш.Д. <https://orcid.org/0009-0001-9916-5491>
Воскресенская О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>