

Резолюция научного совета экспертов: «Место нового анти-CD20 препарата дивозилимаб в терапии пациентов с прогрессирующей системной склеродермией (системным склерозом)»

19 апреля 2025 г. в Москве состоялся совет экспертов с участием ведущих специалистов в области ревматологии, посвященный современным проблемам системной склеродермии (ССД) и перспективам применения нового анти-В-клеточного препарата — дивозилимаба для лечения пациентов с ССД.

В рамках совета экспертов были обсуждены следующие вопросы:

- Актуальные вопросы диагностики и лечения ССД.
- Данные по эффективности и безопасности применения дивозилимаба у пациентов с ССД, полученные в ходе 48 недель клинического исследования III фазы BCD-132-5/LIBERIUS.
- Клинические характеристики пациентов с ССД, которым показана терапия дивозилимабом.
- Вопросы маршрутизации, улучшения диагностики и лечения пациентов с ССД, а также вопросы возмещения лекарственной терапии.

ССД — прогрессирующее иммуновоспалительное ревматическое заболевание. В основе патогенеза ССД лежат иммунные нарушения, инициирующие воспаление, а также васкулопатия с выраженными нарушениями микроциркуляции и генерализованный фиброз, что может приводить к тяжелому поражению жизненно важных органов. ССД сопровождается снижением качества и продолжительности жизни и имеет неблагоприятный прогноз. Согласно общим принципам, для лечения ССД применяют препараты, направленные на лечение доминирующего проявления болезни (поражение кожи, суставов, мышц, фиброз легких, легочная гипертензия и т. д.) [1]. Наиболее перспективным направлением является создание новых препаратов, воздействующих на ключевые клетки и потенциальные медиаторы, участвующие в патогенезе ССД. В настоящее время изучаются эффективность и безопасность ряда таргетных генно-инженерных биологических препаратов, среди которых наиболее перспективной представляется анти-В-клеточная терапия. Получены данные нескольких исследований, демонстрирующих эффективность ритуксимаба в отношении кожных проявлений, а также интерстициального заболевания легких, ассоциированного с ССД (ИЗЛ-ССД) [2].

Дивозилимаб — гуманизированное моноклональное анти-CD20-антитело класса IgG1 с модифицированной схемой гликозилирования, заключающейся в получении нефукозилированного антитела. Благодаря отсутствию корового фукозилирования Fc-фрагмента дивозилимаб обладает повышенным сродством к FcγRIII-рецепторам на поверхности эффекторных клеток иммунной системы, в частности натуральных киллеров, макрофагов и моноцитов [3]. По сравнению с химерными анти-CD20-антителами I поколения (ритуксимаб) дивозилимаб, относящийся к III поколению анти-CD20-антител, более эффективно индуцирует антитело-зависимую клеточную

цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз, что обуславливает возможность применения препарата дивозилимаб в более низких дозах.

Дивозилимаб был зарегистрирован в 2023 г. для терапии пациентов с рассеянным склерозом; препарат включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), согласно Распоряжению Правительства РФ от 16.04.2024 № 938-р. На основании результатов, полученных в рамках клинического исследования III фазы у пациентов с ССД, 6 марта 2025 г. дивозилимаб был зарегистрирован для лечения пациентов с ССД. С учетом имеющихся данных об эффективности В-клеточной деплеции при лечении ССД внедрение в клиническую практику российского оригинального анти-В-клеточного препарата будет способствовать улучшению оказания медицинской помощи пациентам с ССД.

Капилляроскопия представляет собой важный диагностический метод нарушений микрососудистого русла. Методика капилляроскопии ногтевого ложа показала высокую чувствительность и специфичность у пациентов с системной склеродермией. Капилляроскопия имеет код услуги А03.13.002, в настоящее время не загружена для возмещения в систему обязательного медицинского страхования.

Код Международной классификации болезней М34.0 (системная склеродермия) загружен и может быть подан к возмещению в системе клинико-статистических групп (КСГ): st24.001, ds24.001, ds22.001, st36.027, ds36.014, а также в системе высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП): ВМП № 43, ВМП № 35.

В рамках Совета экспертов были сформулированы следующие основные положения:

- В рамках клинического исследования LIBERIUS была доказана эффективность дивозилимаба при лечении пациентов с ССД: изменение модифицированного кожного счета по Роднану (mRSS, modified Rodnan Skin Score) на 48-й неделе относительно исходного значения составило $-5,8$ (1,1) в группе дивозилимаба и $-2,7$ (1,0) в группе плацебо, разница скорректированных средних (95%-й доверительный интервал) между группами составила $-3,1$ ($-4,5$; $-1,7$), что свидетельствует о доказанном превосходстве дивозилимаба в сравнении с плацебо ($p < 0,0001$). На фоне терапии дивозилимабом не было ухудшения легочной функции, что подтверждено стабилизацией форсированной жизненной емкости легких, а также наблюдалась тенденция к уменьшению выраженности аутоиммунных реакций: снижение количества пациентов с высоким уровнем специфичных для заболевания антител к Топоизомеразе I (анти-Топо I) и, соответственно, увеличение числа пациентов со умеренно повышенным уровнем антител.

• В ходе 48 недель исследования LIBERIUS частота регистрации нежелательных явлений (НЯ) была сопоставима в группе дивозилимаба и плацебо. Наиболее часто (>3%) сообщалось об отклонениях лабораторных параметров, инфузионных реакциях, инфекциях (преимущественно дыхательных путей). К самым частым НЯ, связанным с терапией, относились инфузионные реакции, снижение числа лимфоцитов и инфекции дыхательных путей. Симптомы инфузионных реакций включали озноб, боль в горле, головную боль, лихорадку и тошноту. Большинство НЯ было 1–2-й степени тяжести. В целом профиль безопасности соответствовал имеющимся данным для класса анти-CD20 препаратов.

• Данные об эффективности и безопасности терапии дивозилимабом свидетельствуют о том, что его применение позволит улучшить исходы ССД. Эксперты рекомендуют применение дивозилимаба для лечения пациентов с ССД с наличием факторов риска быстрого прогрессирования заболевания и плохого прогноза (диффузная форма, наличие прогрессирующего ИЗЛ-ССД, позитивность по анти-Топо 1), при неэффективности или непереносимости терапии иммуносупрессантами или при противопоказаниях к их применению, а также для лечения пациентов с ССД и наличием кожных проявлений заболевания и ИЗЛ-ССД при недостаточном контроле заболевания стандартными методами терапии.

• Для получения дополнительных данных об эффективности дивозилимаба при лечении ССД рекомендуется провести субанализы по материалам исследования LIBERIUS, а также в рамках пострегистрационного исследования.

• С учетом доказанной эффективности и безопасности дивозилимаба при лечении пациентов с ССД, наличия официально одобренного Министерством здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) показания эксперты рекомендуют включение препарата дивозилимаба в «Клинические рекомендации по лечению ССД».

• Принимая во внимание включение препарата дивозилимаба в перечень ЖНВЛП и включение показания «си-

стемная склеродермия» в общую характеристику лекарственного препарата, эксперты рекомендуют: подать в МЗ РФ, Федеральный фонд обязательного медицинского страхования (ФОМС) и ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» (ЦЭКМП) предложение об отнесении оплаты использования препарата дивозилимаба, через КСГ st36.028-st36.047 и ds36.015-ds36.034 «Лечение с применением ГИБП и СИ, поддерживающая терапия» в рамках актуализации модели КСГ на 2026 г.; регионам — инициировать региональную адаптацию тарифных соглашений (ТС) для погружения препарата дивозилимаба с покрытием стоимости лечения в ТС региона.

• Для увеличения выявляемости и оценки состояния пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями рекомендовать ЦЭКМП рассчитать стоимость услуги, МЗ РФ и Федеральному ФОМС — внести капилляроскопию (код услуги А03.13.002) в Программу государственных гарантий.

Решение совета Экспертов

1. Рекомендовать включение препарата дивозилимаба в клинические рекомендации по лечению ССД с учетом представленных данных о соотношении риск/польза при лечении пациентов с ССД.

2. Провести дополнительную оценку эффективности и безопасности дивозилимаба в рамках пострегистрационного исследования.

3. Подать в МЗ РФ, Федеральный ФОМС и ЦЭКМП предложение об отнесении оплаты использования препарата дивозилимаба через КСГ st36.028-st36.047 и ds36.015-ds36.034 «Лечение с применением ГИБП и СИ, поддерживающая терапия» в рамках актуализации модели КСГ на 2026 г.

4. Рекомендовать ЦЭКМП рассчитать стоимость услуги, МЗ РФ и Федеральному ФОМС — внести капилляроскопию (код услуги А03.13.002) в Программу государственных гарантий на 2026 г.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ананьева ЛП, Тюрин ИЕ, Конева ОА, Гарзанова ЛА, Лила АМ. Интерстициальные заболевания легких при системном прогрессирующем склерозе (системной склеродермии). *Современная ревматология*. 2021;15(1S):1-62. [Ananyeva LP, Tyurin IE, Koneva OA, Garzanova LA, Lila AM. Interstitial lung disease in systemic sclerosis (systemic scleroderma). *Modern Rheumatology Journal*. 2021; 15(1S):1-62 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-1S-1-62
2. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): Open-label extension of a double-blind, investigators-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(8):e546-e555. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00131-X
3. Pereira NA, Chan KF, Lin PC, Song Z. The 'less-is-more' in therapeutic antibodies: Afucosylated anti-cancer antibodies

with enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity. *MAbs*. 2018;10(5):693-711. doi: 10.1080/19420862.2018.1466767

4. Бойко ОВ, Бойко АН, Яковлев ПА, Зинкина-Орихан АВ, Котов СВ, Линькова ЮВ, и др. 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(10-2):87-95. [Boyko OV, Boyko AN, Yakovlev PA, Zinkina-Orikhan AV, Kotov SV, Linkova YN, et al. Results of a phase I clinical study of anti-CD20 monoclonal antibody (BCD-132): Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(10-2):87-95 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201911910287