

Парентеральная анти-В-клеточная терапия рассеянного склероза: от истоков до создания российского препарата дивозилимаб

Е.В. Попова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>, ani_retake1@mail.ru

С.Р. Зейналова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9261-2159>

¹ Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Рассеянный склероз является хроническим заболеванием, которое приводит к инвалидизации в молодом трудоспособном возрасте. В качестве терапии применяются препараты, изменяющие течение рассеянного склероза. Существует две модели терапии – эскалация и индукция. В последнее время многие специалисты отдают предпочтение именно индукционному подходу в лечении и как можно раньше назначают высокоэффективные препараты. Одним из перспективных направлений является парентеральная анти-В-клеточная терапия. История разработки данной группы препаратов начинается с момента успешного применения препарата ритуксимаб для лечения пациентов с рассеянным склерозом. Результаты проведенного исследования были настолько впечатляющими, что это послужило причиной для назначения данного препарата в рутинной практике по показаниям, не утвержденным в инструкции (off-label). Сейчас мы отмечаем, что в ряде европейских стран все больше пациентов находятся на терапии препаратом ритуксимаб. В последующем был разработан препарат окрелизумаб, который стал первым и единственным для лечения первично-прогрессирующего рассеянного склероза. В 2023 г. зарегистрирован российский препарат дивозилимаб, который также считается оригинальным из-за специфической модифицированной схемы гликозилирования Fc-фрагмента. Имея достаточный выбор высокоэффективных препаратов, мы должны помнить, что в погоне за эффективностью необходимо не забывать о безопасности применяемой терапии. Обсуждаются вопросы возможного применения расширенного интервала введения и редукции дозировки при длительном назначении данного вида терапии.

Ключевые слова: рассеянный склероз, анти-В-клеточная терапия, ритуксимаб, окрелизумаб, дивозилимаб, изменяющие течение рассеянного склероза препараты

Для цитирования: Попова ЕВ, Зейналова СР. Парентеральная анти-В-клеточная терапия рассеянного склероза: от истоков до создания российского препарата дивозилимаб. *Медицинский совет.* 2024;18(12):108–112. <https://doi.org/10.21518/ms2024-318>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Parenteral anti-B cell therapy for multiple sclerosis: From origins to the creation of the Russian drug divosilimab

Ekaterina V. Popova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>, ani_retake1@mail.ru

Svetlana R. Zeynalova¹, <https://orcid.org/0000-0001-9261-2159>

¹ City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Multiple sclerosis is a chronic disease that leads to disability at the young, working age. Disease-modifying treatment are used to control multiple sclerosis. There are two models of therapy: escalation and induction. Recently, many experts have given preference to an induction approach to treatment, when highly effective drugs are prescribed as early as possible. One promising direction is parenteral anti-B cell therapy. The history of the development of this drug group begins with the successful use of Rituximab for the treatment of patients with multiple sclerosis. The results of the study were so impressive that this was the reason for prescribing this therapy off-label in routine practice. And we are now noticing an increase in the number of patients on therapy with the Rituximab in European countries. Subsequently, the Ocrelizumab was developed, which became the first and only drug for the treatment of primary progressive multiple sclerosis. Divosilimab (Russian-made drug) was registered in 2023, which is also considered original due to the specific modified glycosylation scheme of the Fc-fragment. Having a sufficient selection of highly effective drugs, we must remember that in the pursuit of effectiveness we must not forget about the safety of the therapy. The issues of the possible use of an extended administration interval and reduction of the used dosage with long-term use of this type of therapy are discussed.

Keywords: multiple sclerosis, anti-B cell therapy, rituximab, ocrelizumab, divosilimab, disease modifying therapy of multiple sclerosis

For citation: Popova EV, Zeynalova SR. Parenteral anti-B cell therapy for multiple sclerosis: From origins to the creation of the Russian drug divosilimab. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(12):108–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-318>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунно опосредованное заболевание центральной нервной системы, приводящее к инвалидизации лиц молодого трудоспособного возраста. Наиболее распространенный тип течения заболевания на момент постановки диагноза – ремиттирующий РС (РРС), который характеризуется периодами обострений и ремиссий. С течением времени обострения развиваются реже, а неврологический дефицит продолжает медленно нарастать, что говорит о переходе во вторично-прогрессирующее течение. Также в особую немногочисленную группу выделяются пациенты с первично-прогрессирующим РС (ППРС), когда с самого начала отмечается медленное нарастание инвалидизации без обострений. Патогенез заболевания к настоящему времени до конца не изучен, так же как нет четкого понимания причин столь вариабельного течения болезни у разных пациентов. Однако к настоящему времени уже известно, что одну из ключевых ролей в каскаде иммунологических реакций, приводящих к поражению центральной нервной системы, играют CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты, а также CD20⁺ В-лимфоциты. Более детальное изучение механизмов развития заболевания открывает новые возможности для разработки лекарственных средств для пациентов с РС.

За последние 30 лет терапевтические подходы к терапии РС существенно изменились. Первыми препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), были инъекционные иммуномодуляторы (глатирамера ацетат и препараты интерферона-β), эффективность которых не превышает 30% по данным снижения среднегодовой частоты обострения. За многие годы их применения эффективность и профиль безопасности достаточно хорошо изучены, что позволяет продолжать их назначение пациентам с умеренной активностью РС и отягощенным соматическим анамнезом. Вслед за инъекционными иммуномодуляторами пришли пероральные синтетические препараты нового поколения и парентеральные биологические лекарственные средства. Однако большинство препаратов разработаны для РРС и только несколько – для прогрессирующих форм РС.

Классическим подходом к терапии считается эскалационный алгоритм, когда изначально назначаются ПИТРС 1-й линии (инъекционные иммуномодуляторы, таблетированные препараты терифлуномид и диметилфумарат) [1–4]. При неэффективности данных препаратов пациент переводится на терапию ПИТРС 2-й линии. Для пациентов же с исходно агрессивным течением заболевания предусмотрена индукционная схема терапии, когда сразу назначаются ПИТРС 2-й линии (финголимод, кладрибин, натализумаб, окрелизумаб, алемтузумаб),

которые характеризуются не только высокой эффективностью, но и большей остороженностью в отношении рисков развития побочных эффектов.

За последние несколько лет в литературе мы все больше сталкиваемся с критикой в адрес эскалационного подхода к терапии РС. Проводимые исследования показывают, что чем дольше пациенты остаются на менее эффективной терапии или теряют время при переходе с 1-й линии ПИТРС на 2-ю, тем более выражен накопленный ими необратимый неврологический дефицит [5–7]. Более активная позиция в отношении раннего назначения ПИТРС 2-й линии положительно влияет на инвалидизацию пациентов, что подтверждается накопленным международным опытом в назначении данной группы препаратов на начальных сроках заболевания [8, 9], и одна из ведущих позиций в частоте назначения во всем мире отводится инфузионной анти-В-клеточной терапии.

Целью данной публикации является проведение анализа эволюции парентеральной анти-В-клеточной терапии для лечения пациентов с РС, в том числе на территории Российской Федерации.

ПРЕПАРАТЫ АНТИ-В-КЛЕТОЧНОГО МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИИ

История открытия направления анти-В-клеточной терапии для РС начинается в 2007 г., когда были опубликованы результаты 2-й фазы исследования препарата ритуксимаб для лечения пациентов с РРС [10–13]. В ходе данного исследования была продемонстрирована высокая эффективность, и именно с этого момента CD20⁺ В-лимфоцит стал рассматриваться как один из ключевых игроков в патогенезе РС.

Ритуксимаб представляет собой моноклональное химерное антитело IgG1, нацеленное на CD20⁺ антиген В-лимфоцита, что приводит к деплеции данных клеток. CD20⁺ представляет собой трансмембранный белок, расположенный только на пре-В-клетках, зрелых В-клетках и В-клетках памяти, регулирует инициацию клеточного цикла, дифференциацию и связывание с ритуксимабом (или другим антителом против CD20⁺), быстро вызывая гибель клеток за счет антителозависимого клеточного фагоцитоза, антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплементзависимой цитотоксичности и апоптоза. Ритуксимаб одобрен для лечения В-клеточной лимфомы, лейкемии, системного васкулита и ревматоидного артрита¹. Назначение при РС проводится по показаниям,

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Мабтера®. Номер ЛП-№(004370)-(РГ-РУ), дата регистрации 22.01.2024. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bd5c0f0d-ff97-4b74-b93c-e53c265933a1.

не утвержденным в инструкции (off-label). Исследования применения препарата ритуксимаб для лечения РС было приостановлено из-за более приоритетного направления – разработки препарата окрелиумаб. Но несмотря на это, во многих странах продолжается применение препарата ритуксимаб off-label при РС. Так, например, в ряде европейских стран с 2010 г. отмечается неуклонный рост количества пациентов, которые находятся на лечении препаратом ритуксимаб в сравнении с другими ПИТРС, зарегистрированными для РС [14]. В 2023 г. после длительных дискуссий Всемирная организация здравоохранения включила препарат ритуксимаб в список важнейших лекарственных средств для лечения РС².

Следующим в очереди линейки анти-В-клеточной терапии для инфузионного применения согласно дате регистрации в РФ стоит препарат окрелиумаб, который можно отнести к инновационным лекарственным средствам в связи с тем, что он обладает доказанной эффективностью не только при рецидивирующем РС, но и при ППРС. Окрелиумаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, за счет чего достигается меньшая иммуногенность в сравнении с химерным. После связывания с CD20⁺ на поверхности В-клеток окрелиумаб селективно уменьшает их количество посредством антителозависимого клеточного фагоцитоза, антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплементзависимой цитотоксичности и апоптоза. Способность к восстановлению В-клеток и существующий гуморальный иммунитет сохраняются. Кроме того, окрелиумаб не влияет на врожденный иммунитет и общее количество Т-клеток. В ходе проведенных исследований OPERA I, II и ORATORIO была доказана эффективность препарата окрелиумаб при рецидивирующем РС и ППРС, что послужило основанием для успешной регистрации [15, 16].

К настоящему времени в мире уже большое количество пациентов с РС получают терапию препаратом окрелиумаб, проводя инфузии каждые 6 мес. в соответствии с инструкцией по применению лекарственного средства³. По мере получения практического опыта стали появляться публикации о развитии гипогаммаглобулинемии на фоне длительного применения данной терапии, что, безусловно, может приводить к повышенным рискам развития инфекционных осложнений [17, 18]. Для минимизации таких рисков обсуждаются вопросы редукции применяемой дозировки после двухлетней стандартной терапии препаратом окрелиумаб [19]. Опубликованы данные о том, что удлинение интервала введения препарата, в том числе с 9 до 72 нед., не приводит к повышению активности заболевания [20–22]. Ряд исследователей предлагают для решения вопроса об увеличении интервала введения ориентироваться на уровень субпопуляций CD19⁺ и CD27⁺ В-клеток памяти [23]. Согласно опубликованным данным проведенных исследований, применение в рутинной

практике расширенного интервала дозирования снижает риски развития гипогаммаглобулинемии [24–27].

В марте 2023 г. в РФ был зарегистрирован препарат для парентеральной анти-В-клеточной терапии дивозилимаб. Это первое моноклональное антитело российского производства для лечения пациентов с рассеянным склерозом с обострениями (PPC и вторично-прогрессирующий РС с обострениями)⁴. В ходе двухлетнего клинического исследования BCD-132-4/MIRANTIBUS было отмечено стойкое подавление клинической (значимое снижение среднегодовой частоты обострений и замедление прогрессирования) и МРТ-активности заболевания в сравнении с терифлуномидом. Зарегистрированные нежелательные реакции в виде инфузионных реакций и отклонения лабораторных показателей от нормы, такие как снижение количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, были ожидаемыми, имели легкую или умеренную степень тяжести и разрешились без негативных последствий [28].

Дивозилимаб представляет собой инновационное, следующее в классе гуманизированное моноклональное антитело против поверхностного антигена CD20⁺, который экспрессируется В-лимфоцитами – пре-В-клетками, зрелыми В-клетками и В-клетками памяти. Являясь антителом с усовершенствованной формулой и модифицированной схемой гликозилирования Fc-фрагмента, дивозилимаб обладает повышенным сродством с FcγRIII-рецепторами на поверхности эффекторных клеток иммунной системы в сравнении с моноклональными антителами без подобной модификации. Именно модифицированная схема гликозилирования Fc-фрагмента делает препарат дивозилимаб оригинальным, так как в результате этого более эффективно индуцируется антителозависимая клеточная цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз, что проявляется в более выраженном истощении пула В-клеток. Избирательно связываясь с CD20⁺ В-лимфоцитами и подавляя активность острого воспалительного заболевания, дивозилимаб представляет собой высокоэффективную опцию для лечения пациентов с РС [29].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка А., 1978 года рождения, без отягощенного соматического анамнеза, в 2017 г. отметила чувствительные нарушения в левой ноге, однако к врачам не обращалась, и симптомы самостоятельно регрессировали в течение месяца. Летом 2019 г. отметила онемение в обеих ногах с распространением на нижнюю часть корпуса. После консультации неврологом по месту жительства была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга и шейного отдела спинного мозга, на которой были выявлены очаговые изменения перивентрикулярно, юкстокортикально и субтенториально, а также очаг в спинном мозге на уровне позвонка С₆, который накапливал контраст. Пациентке поставлен диагноз PPC в соответствие с критериями McDonald

² The selection and use of essential medicines 2023. Executive summary of the report of the 24th WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines. 24–28 April 2023. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371291/WHO-MHP-HPS-EML-2023.01-eng.pdf>.

³ Государственный реестр лекарственных средств. Окревус®. Номер ЛП-№(003473)-(PF-RU), дата регистрации 20.10.2023. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9b21fc5a-48d6-48a7-afed-c8695d6205fa.

⁴ Государственный реестр лекарственных средств. ИВЛИЗИ®. Номер ЛП-№(002035)-(PF-RU), дата регистрации 24.03.2023. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=588dfb7f-fdc5-4d4f-a11a-92c19f3d3bcc.

от 2017 г., проведена гормональная пульс-терапия с полным регрессом симптоматики в течение месяца и назначена терапия препаратом глатирамера ацетат 20 мг подкожно ежедневно. Однако на данной терапии отмечалось сохранение активности заболевания в виде инвалидирующих обострений (шкала EDSS (Expanded Disability Status Scale) в ремиссии 4,0 балла) с частотой до 2 раз в год, в связи с чем было принято решение о переводе на ПИТРС 2-й линии. С лета 2021 г. пациентка начала анти-В-клеточную терапию в рамках клинического исследования BCD-132-4/MIRANTIBUS (расслепление после завершения исследования подтвердило включение пациентки в группу лечения препаратом дивозилимаб). За период терапии в рамках клинического исследования у пациентки не отмечалось клинической и нейрорентгенологической активности заболевания, что позволило при завершении программы продолжить успешную терапию препаратом дивозилимаб за счет индивидуального лекарственного обеспечения по месту жительства. На сегодняшний день пациентка продолжает терапию уже 3 года и каких-либо признаков активности заболевания не отмечается, сохраняется 4,0 балла по шкале EDSS. Также отмечается хорошая переносимость и отсутствие развития возможных побочных реакций.

ОБСУЖДЕНИЕ

В рутинной практике мы все чаще сталкиваемся с вариантами агрессивного течения РС, когда или исходно, или уже на терапии ПИТРС 1-й линии отмечается высокая активность болезни. В результате этого пациент имеет высокие риски быстрой инвалидизации, что и произошло с пациенткой в описанном клиническом случае. Назначение высокоэффективной терапии позволило стабилизировать течение болезни, однако накопленный к моменту начала терапии неврологический дефицит уже не подлежит

регрессу. Именно такие случаи все чаще наводят на размышления о необходимости как можно более раннего назначения высокоэффективных препаратов, в связи с чем очень актуальным становится вопрос своевременной коррекции клинических рекомендаций по лечению РС в соответствии с накопленным международным опытом терапии таких пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия ПИТРС применяется для снижения активности заболевания, и, безусловно, замечательно, что к настоящему времени в нашем арсенале есть препараты с разными механизмами действия. Однако в погоне за эффективностью не стоит забывать о безопасности применяемого лечения. Анти-В-клеточная терапия занимает одну из ведущих позиций в лечении РС, и все большему количеству пациентов назначаются препараты данной группы. Более того, мы отмечаем появление разнообразия анти-В-клеточных препаратов, разработка которых нацелена в том числе на снижение иммуногенности при сохранении высокой эффективности. Несмотря на это, с целью избегания повышения рисков развития возможных побочных эффектов необходимо четко следовать плану управления рисками. Также, вероятно, необходимо задуматься о коррекции частоты введения и дозирования у пациентов, получающих данный вид терапии длительное время. С целью получения высокого уровня доказательства необходимо проведение большего количества исследований с применением как расширенного интервала дозирования, так и уменьшенной дозировки препарата у пациентов, уже находящихся на анти-В-клеточной терапии, для инфузионного применения.



Поступила / Received 04.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 26.06.2024
Принята в печать / Accepted 19.07.2024

Список литературы / References

- Edan G, Le Page E. Escalation Versus Induction/High-Efficacy Treatment Strategies for Relapsing Multiple Sclerosis: Which is Best for Patients? *Drugs*. 2023;83(15):1351–1363. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01942-0>.
- Comi G. Induction vs. escalating therapy in multiple sclerosis: practical implications. *Neural Sci*. 2008;29(2 Suppl):S253–255. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-0954-x>.
- Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(6):449–457. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.04.004>.
- Casanova B, Quintanilla-Bordás C, Gascón F. Escalation vs. Early Intense Therapy in Multiple Sclerosis. *J Pers Med*. 2022;12(1):119. <https://doi.org/10.3390/jpm12010119>.
- He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):307–316. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30067-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30067-3).
- Merkel B, Butzkueven H, Traboulsee AL, Havrdova E, Kalincik T. Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(6):658–665. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.04.010>.
- Trojano M, Tintore M, Montalban X, Hillert J, Kalincik T, Jaffaldano P et al. Treatment decisions in multiple sclerosis – insights from real-world observational studies. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(2):105–118. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.188>.
- Filippi M, Danesi R, Derfuss T, Duddy M, Gallo P, Gold R et al. Early and unrestricted access to high-efficacy disease-modifying therapies: a consensus to optimize benefits for people living with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2022;269(3):1670–1677. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10836-8>.
- Prosperini L, Mancinelli CR, Solaro CM, Nociti V, Haggagi S, Cordioli C et al. Induction Versus Escalation in Multiple Sclerosis: A 10-Year Real World Study. *Neurotherapeutics*. 2020;17(3):994–1004. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00847-0>.
- Naismith RT, Piccio L, Lyons JA, Lauber J, Tutlam NT, Parks BJ et al. Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: a 52-week phase II trial. *Neurology*. 2010;74(23):1860–1867. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e24373>.
- Bar-Or A, Calabresi PA, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol*. 2008;63(3):395–400. <https://doi.org/10.1002/ana.21363>.
- Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol*. 2022;269(1):159–183. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10362-z>.
- Cross AH, Stark JL, Lauber J, Ramsbottom MI, Lyons JA. Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2006;180(1-2):63–70. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.06.029>.
- Alping P. Disease-modifying therapies in multiple sclerosis: A focused review of rituximab. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2023;133(5):550–564. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13932>.
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209–220. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468>.

16. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221–234. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>.
17. Nobile S, Beauchemin P. Hypogammaglobulinemia and Infection Risk in an Ocrelizumab-treated Multiple Sclerosis Cohort. *Can J Neurol Sci*. 2024;1–8. <https://doi.org/10.1017/cjn.2024.21>.
18. Seery N, Sharmin S, Li V, Nguyen AL, Meaton C, Atvars R et al. Predicting Infection Risk in Multiple Sclerosis Patients Treated with Ocrelizumab: A Retrospective Cohort Study. *CNS Drugs*. 2021;35(8):907–918. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00810-3>.
19. Tran TDQ, Hall L, Heal C, Haleagrahara N, Edwards S, Boggild M. Planned dose reduction of ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a single-centre observational study. *BMJ Neurol Open*. 2024;6(1):e000672. <https://doi.org/10.1136/bmjno-2024-000672>.
20. Novak F, Bajwa HM, Østergaard K, Berg JM, Madsen JS, Olsen DA et al. Extended interval dosing with ocrelizumab in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2024;30(7):847–856. <https://doi.org/10.1177/13524585241245296>.
21. Rodriguez-Mogeda C, van Lierop ZYG, van der Pol SMA, Coenen L, Hogenboom L, Kamermans A et al. Extended interval dosing of ocrelizumab modifies the repopulation of B cells without altering the clinical efficacy in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2023;20(1):215. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02900-z>.
22. Nasello M, Zancan V, Rinaldi V, Marrone A, Reniè R, Diamant S et al. Clinical and Immunological Impact of Ocrelizumab Extended Interval Dosing in Multiple Sclerosis: A Single-Center, Real-World Experience. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5353. <https://doi.org/10.3390/ijms25105353>.
23. Meng D, Sacco R, Disanto G, Widmer F, Jacober SLS, Gobbi C, Zecca C. Memory B cell-guided extended interval dosing of ocrelizumab in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2024;30(7):857–867. <https://doi.org/10.1177/13524585241250199>.
24. Allen C, Russell M, Pendlebury J, Vollmer B, Moswela O, Raza PT et al. Extended interval dosing of ocrelizumab reduces risk of developing hypogammaglobulinaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(9):e2. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-abn2.26>.
25. Schuckmann A, Steffen F, Zipp F, Bittner S, Pape K. Impact of extended interval dosing of ocrelizumab on immunoglobulin levels in multiple sclerosis. *Med*. 2023;4(6):361–372.e3. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2023.05.001>.
26. Bou Rjeily N, Fitzgerald KC, Mowry EM. Extended interval dosing of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis is not associated with meaningful differences in disease activity. *Mult Scler*. 2024;30(2):257–260. <https://doi.org/10.1177/13524585231208311>.
27. Zanghi A, Ferraro D, Callari G, Valentino P, Granella F, Patti F et al. Ocrelizumab Extended Interval Dosing in Primary Progressive Multiple Sclerosis: An Italian Experience. *Curr Neuroparmacol*. 2024;22(2):339–345. <https://doi.org/10.2174/1570159X22666231002142709>.
28. Бойко АН, Алифирова ВМ, Лукашевич ИГ, Гончарова ЗА, Грешнова ИВ, Заславский ЛГ и др. Эффективность и безопасность двухлетней терапии дивозилимабом у пациентов с рассеянным склерозом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(4):86–96. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412404186>.
Boyko AN, Alifirova VM, Lukashevich IG, Goncharova ZA, Greshnova IV, Zaslavsky LG et al. Long-term efficacy and safety of divozilimab during 2-year 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*. 2024;124(4):86–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202412404186>.
29. Бойко АН, Алифирова ВМ, Лукашевич ИГ, Гончарова ЗА, Грешнова ИВ, Заславский ЛГ 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*. 2023;123(7-2):43–52. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312307243>.
Boyko AN, Alifirova VM, Lukashevich IG, Goncharova ZA, Greshnova IV, Zaslavsky LG 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.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202312307243>.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors: all authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing the data.

Информация об авторах:

Попова Екатерина Валериевна, д.м.н., заведующая межокружным отделением рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ani_retake1@mail.ru

Зейналова Светлана Рустамовна, к.м.н., заместитель главного врача по клинико-экспертной работе, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

Information about the authors:

Ekaterina V. Popova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ani_retake1@mail.ru

Svetlana R. Zeynalova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Clinical Expert Work, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia