

1 РАЗ  
В 4 НЕДЕЛИ  
300 МГ В/В

**ТИЗАБРИ**  
(натализумаб)

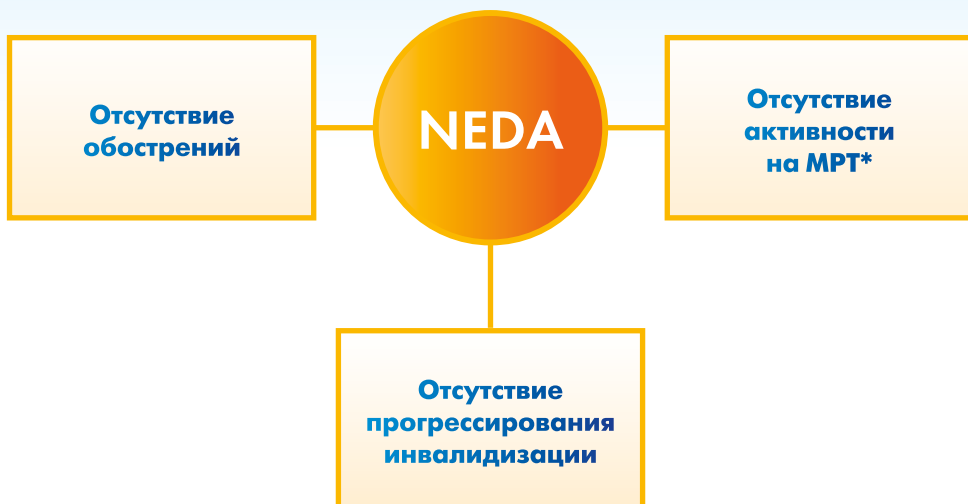


## **ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ рассеянного склероза в вопросах и ответах**

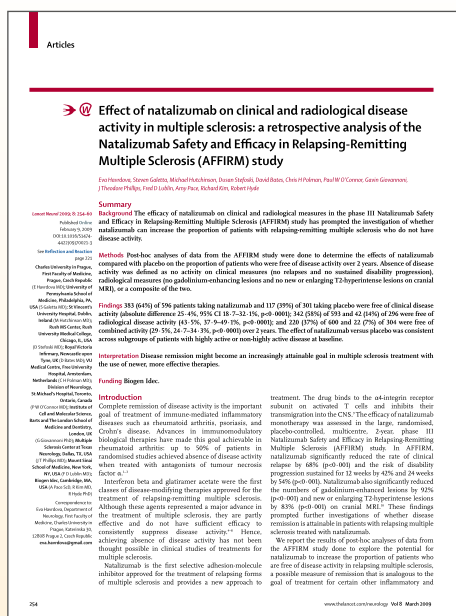
Материал предназначен для специалистов сферы здравоохранения.  
Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

# Как оценить, эффективна ли терапия ПИТРС?

Цель терапии рассеянного склероза – отсутствие клинической и радиологической активности заболевания<sup>1</sup>



Впервые подход к оценке эффективности препарата с точки зрения полного отсутствия признаков активности заболевания был введен в 2009 году при ретроспективном анализе эффективности и безопасности натализумаба в исследовании III фазы AFFIRM в 2009 году<sup>2</sup>



«Пациенты с рассеянным склерозом в статусе NEDA на терапии имеют лучшие исходы, чем пациенты с обострениями заболевания (на клиническом или субклиническом уровне). Поэтому мы призываем специалистов по РС внедрить NEDA в качестве основной цели в терапии ремиттирующего РС» (Giovannoni, 2015)<sup>1</sup>

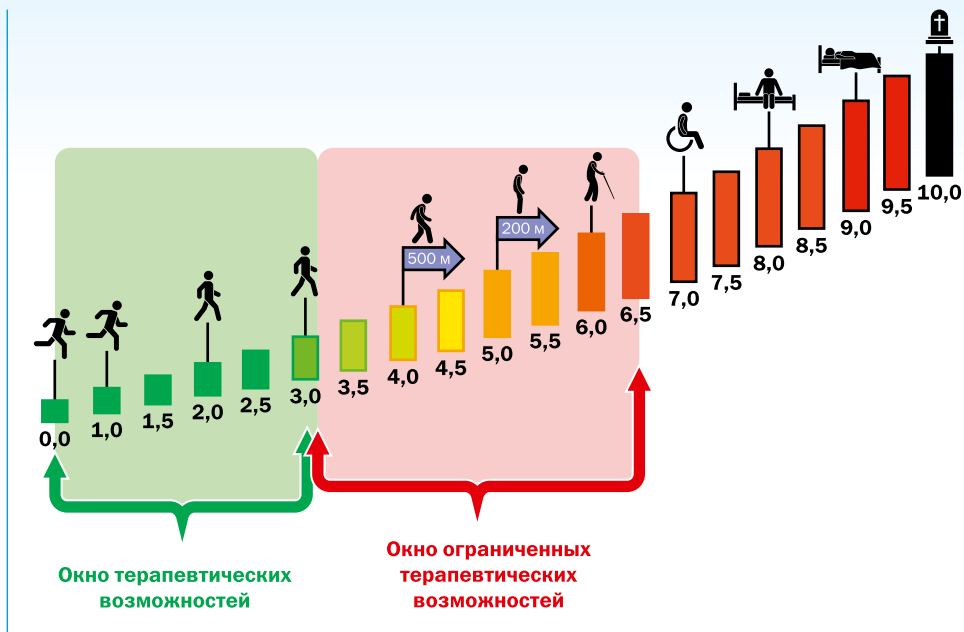
\* Отсутствие новых или увеличивающихся T2 очагов и накапливающихся контраст очагов по данным NEDA (No Evidence of Disease Activity) – отсутствие признаков активности заболевания

ПИТРС = препараты изменяющие течение рассеянного склероза; NEDA = отсутствие клинической и радиологической активности заболевания; MPT = магнитно-резонансная томография; РС = рассеянный склероз

1. Gavin Giovannoni, et al., Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? Multiple Sclerosis and Related Disorders (2015) 4, 329–333
2. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. Lancet Neurol 2009;8:254-260

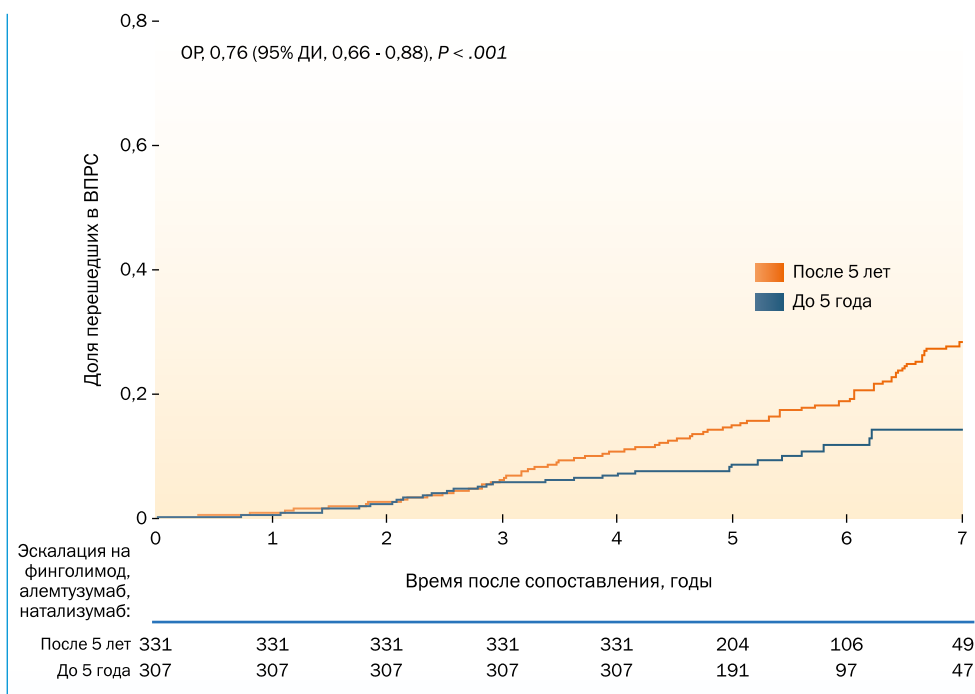
# Когда нужно назначать терапию ПИТРС?

Исходя из значения по шкале EDSS, может ли терапия рассеянного склероза назначаться более эффективно?<sup>1,2</sup>



## Можно ли отсрочить переход ремиттирующего РС в ВПРС?

Раннее назначение высокоэффективных ПИТРС снижает вероятность конверсии в ВПРС\*<sup>3</sup>



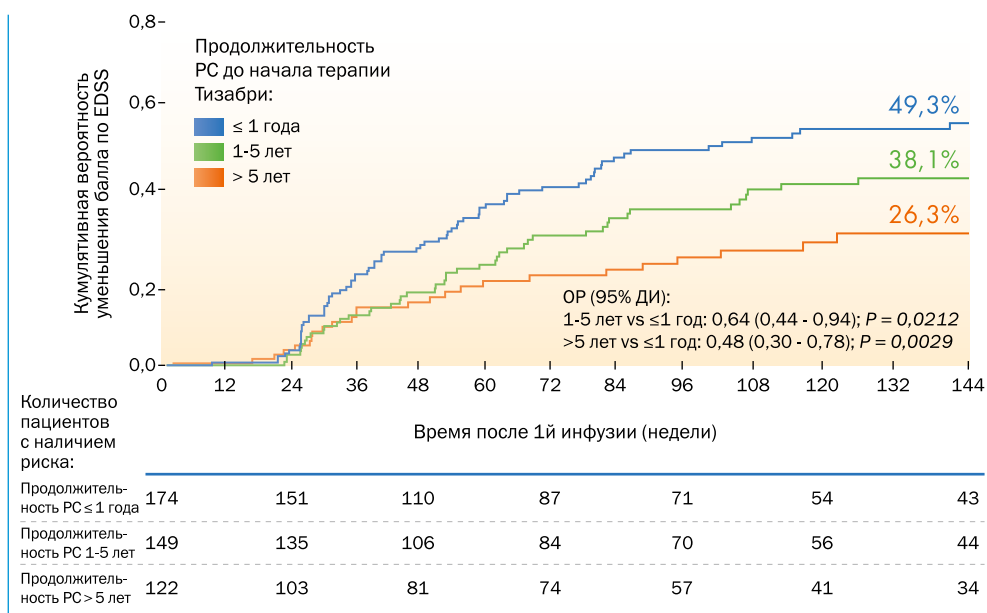
\* В данном исследовании, в группе высокоэффективных ПИТРС натализумаб получали 63% пациентов EDSS = шкала функциональных нарушений (Expanded Disability Status Scale), ПИТРС = препараты изменяющие течение рассеянного склероза; РС = рассеянный склероз; ВПРС = вторично прогрессирующий рассеянный склероз; ГА = глатирамера ацетат; ИФН = интерферон; ОР=отношение рисков; ДИ = доверительный интервал

- Adapted from Leray E et al. Brain. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis 2010;133: 1900-1913
- Adapted from Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444-1452
- Brown, J. William L., et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. JAMA 321.2 (2019): 175-187

# Возможно ли получить уменьшение инвалидизации на фоне терапии ПИТРС? При каких условиях?

Возможно. В частности, у пациентов на терапии Тизабри регресс инвалидизации был более вероятен при начале лечения вскоре после появления симптомов РС<sup>1</sup>

Кумулятивная вероятность регресса инвалидизации, подтвержденного в течение 24 недель в течение 3-х лет терапии натализумабом

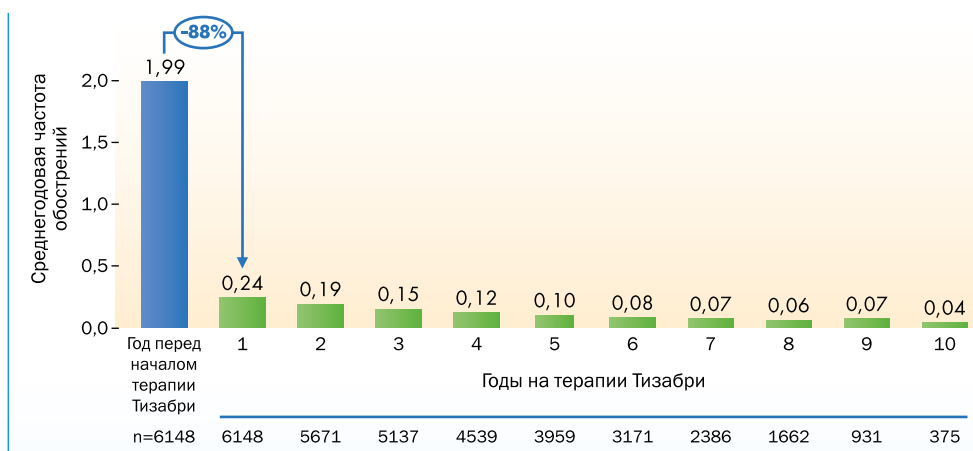


# Возможно ли получить устойчивый эффект, используя один и тот же ПИТРС длительно?

Тизабри – препарат с надежной и устойчивой эффективностью<sup>2</sup>

Данные пациентов, которые лечились в течение длительного периода времени демонстрируют надежную и устойчивую эффективность натализумаба при PPC<sup>2</sup>

Среднегодовая частота обострений у пациентов, получавших Тизабри 10 лет в регистре TOP<sup>3</sup>



ПИТРС = препараты изменяющие течение рассеянного склероза; РС = рассеянный склероз; EDSS = шкала функциональных нарушений (Expanded Disability Status Scale); PPC = ремиттирующий рассеянный склероз

1. Spelman T. et al., In Treatment-Naive Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS), Initiating Natalizumab Earlier Is Associated with Greater Disability Improvement Than Delaying Treatment: Real-World Results from the TYSABRI® Observational Program (TOP) Presented at AAN; April 22–28, 2017; Boston, MA. P350
2. Spelman T et al. Comparably Low Disease Activity During Natalizumab Treatment in Patients Who Remained on or Who Later Discontinued Natalizumab Suggests Limited Attrition Bias in the TYSABRI® Observational ProgramECTRIMS (2019) P1391
3. Kappos L. et al. Real-world Data from over 10 Years in the TYSABRI Observational Program: Long-term Safety and Effectiveness of Natalizumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients. P908 presented atECTRIMS 2018, Berlin

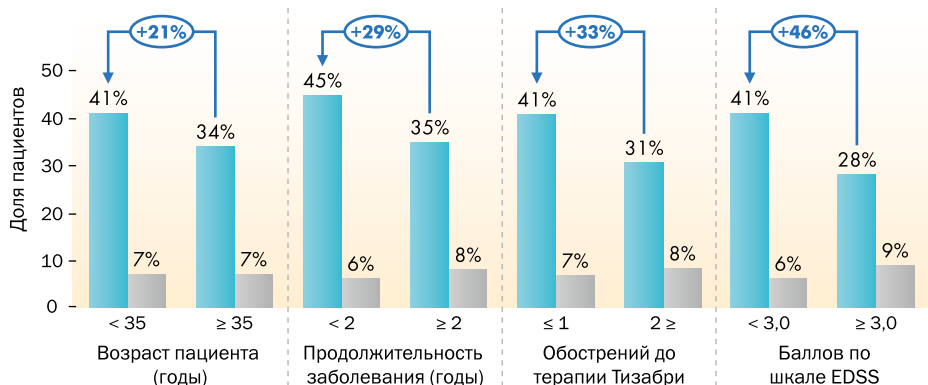
# Влияет ли время начала терапии Тизабри на ее результаты?

Среди пациентов, получавших Тизабри, вероятность получения максимального эффекта от препарата была выше при раннем назначении<sup>1</sup>

**Вероятность NEDA была выше у пациентов:**

- более молодых
- с меньшей продолжительностью заболевания
- с меньшим количеством обострений в предыдущем году
- с более низкими баллами по шкале EDSS

Доля пациентов, достигших NEDA\*, в исследовании AFFIRM



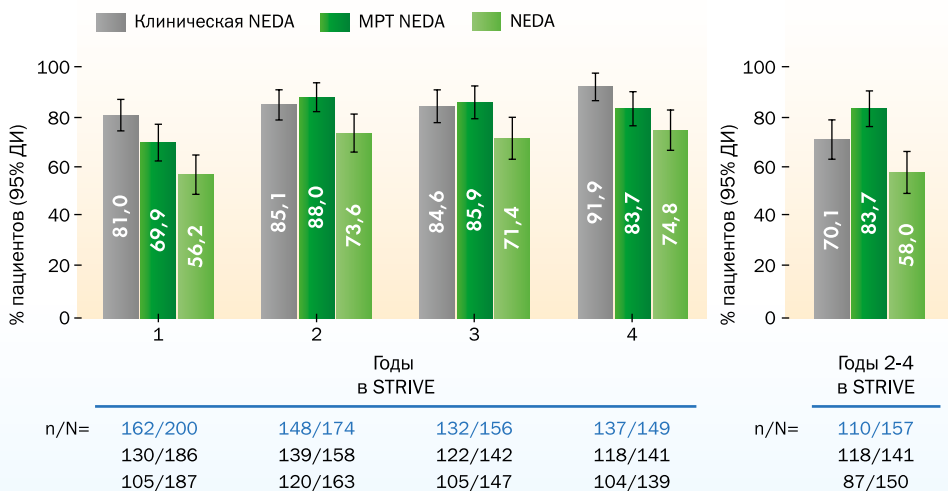
\* Отсутствие обострений, отсутствие устойчивого (12-недельного) прогрессирования инвалидизации, отсутствие Gd+ очагов, отсутствие новых или увеличивающихся гиперинтенсивных очагов в режиме T2; †P < 0,0001; ‡P = 0,0005

# Какими могут быть значения NEDA при продолжении терапии Тизабри более 2-х лет?

У пациентов с длительностью заболевания < 3 лет годовые уровни достижения NEDA были от 71% до 74% со 2 по 4 годы лечения<sup>2</sup>

**STRIVE:** 4-летнее мультицентровое наблюдательное открытое несравнительное исследование натализумаба у пациентов с РС (длительность заболевания < 3 лет)

Уровень достижения NEDA в 1й год терапии был слегка ниже, чем в последующие, что может быть связано с краткосрочной активностью заболевания сразу после начала терапии



NEDA (No Evidence of Disease Activity) – отсутствие признаков активности заболевания

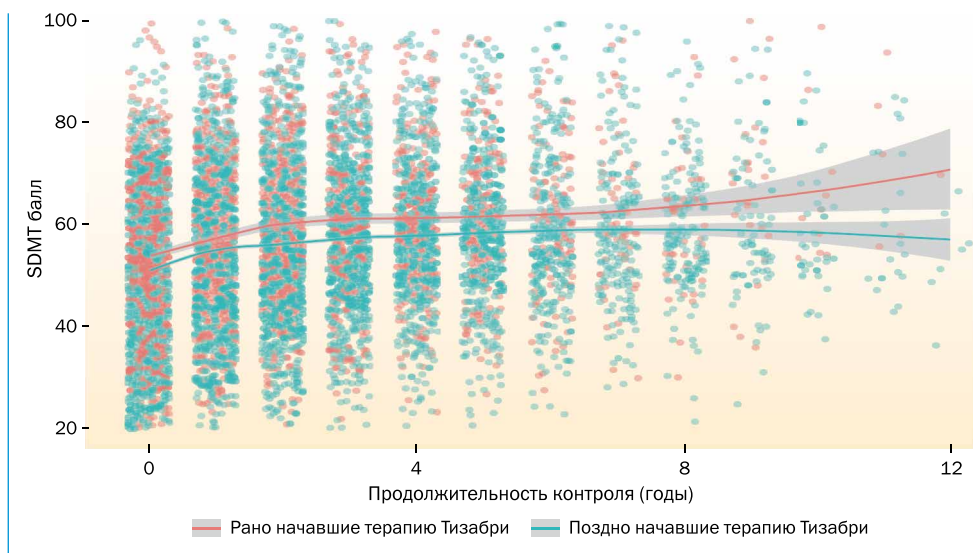
1. Havrdová E et al. Effects of natalizumab treatment on freedom from disease activity by baseline characteristics in AFFIRM; Presented at ECTRIMS; October 2–5, 2013; Copenhagen, Denmark. P519
2. Perumal STRIVE 4-Year Results. Poster ECTRIMS; September 11–13, 2019; Stockholm, Sweden. P1348

# Влияет ли терапия Тизабри на когнитивные функции? Зависит ли результат от времени начала лечения?

По данным Manouchehrinia, терапия Тизабри связана со значительным повышением скорости обработки информации<sup>1</sup>

Раннее начало лечения (3 года от начала заболевания) ассоциировано с лучшими когнитивными исходами в сравнении с поздним началом.

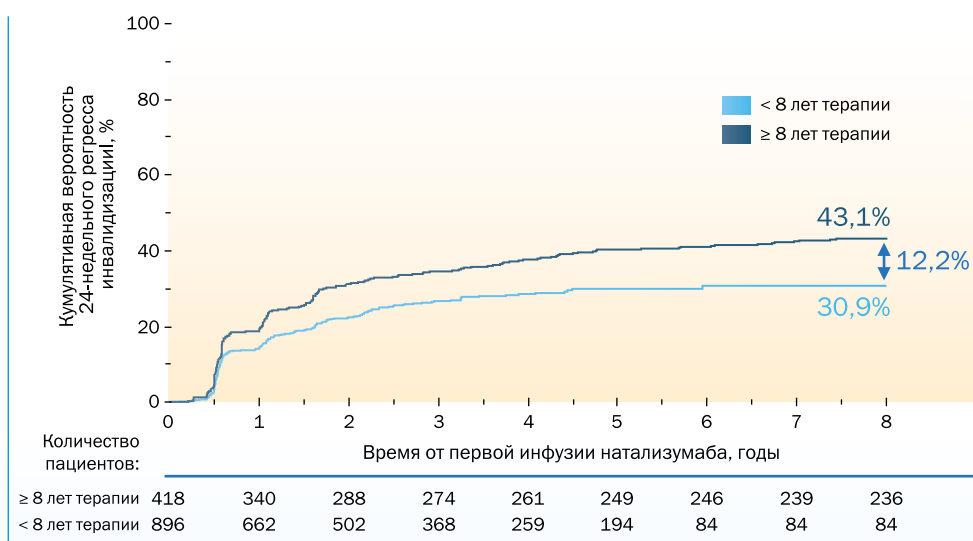
Предполагается, что Тизабри может оказывать защитное действие при потере скорости обработки информации у пациентов с рассеянным склерозом.



## Что происходит при длительном приеме Тизабри?

Согласно анализу Spelman (2019), вероятность регресса инвалидизации выше при длительной терапии Тизабри ( $\geq 8$  лет)<sup>2</sup>

Расчетная кумулятивная вероятность подтвержденного регресса инвалидизации, была выше (43,1%) в когорте терапии Тизабри  $\geq 8$  лет, по сравнению с когортой  $< 8$  лет (30,9%) и общей популяцией (31,1%).



\* На момент включения в исследование

SDMT – тест на сопоставление символов и цифр; Confirmed disability improvement (CDI) - Подтвержденное Улучшение Инвалидизации, СЧО - среднегодовая частота обострений

1. Manouchehrinia et al. Effect of natalizumab on information processing speed in multiple sclerosis: a nationwide phase IV study,ECTRIMS Online Library. Sep 12, 2019; 278220; P1018
2. Spelman T et al. Comparably Low Disease Activity During Natalizumab Treatment in Patients Who Remained on or Who Later Discontinued Natalizumab Suggests Limited Attrition Bias in the TYSABRI® Observational Program ECTRIMS (2019) P1391

# Влияет ли Тизабри на иммунный ответ при вакцинации?

Механизм действия Тизабри не ассоциирован со снижением абсолютного числа лимфоцитов<sup>1</sup>

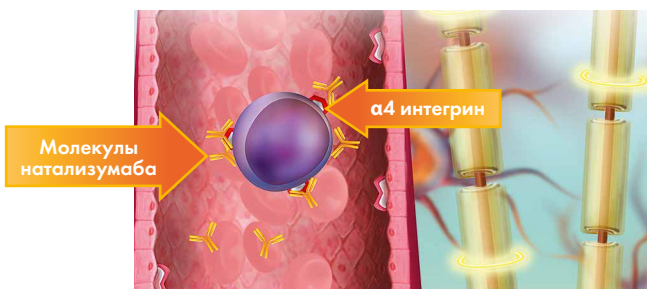
Влияние натализумаба на периферические иммунные клетки обратимо<sup>2</sup>

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тизабри  
Регистрационный номер: ЛСР-008582/10

## «ВЛИЯНИЕ НА ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ:

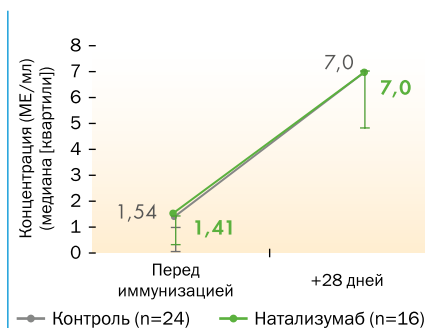
В двухлетних контролируемых клинических исследованиях лечение Тизабри сопровождалось **повышением количества лимфоцитов в циркулирующей крови.**

Повышение количества лимфоцитов, достигает 35-140% по сравнению с исходным значением, но **общее количество клеток остается в нормальных пределах»<sup>1</sup>**



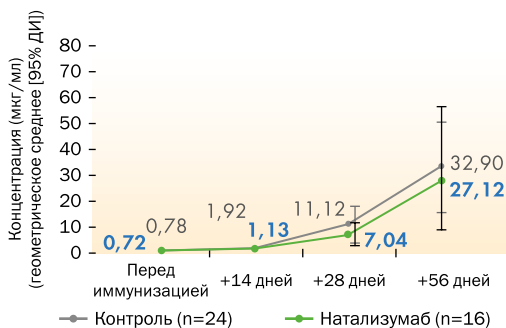
# Терапия Тизабри клинически значимо не влияет на формирование иммунного ответа на вакцинацию<sup>3</sup>

## Уровень антител к столбнячному анатоксину



Adapted from Kaufman et al. 2014

## Уровень антител к ГМФ\*



Контроль	n = 24	n = 24	n = 23	n = 21
Натализумаб	n = 20	n = 20	n = 19	n = 17

Adapted from Kaufman et al. 2014

\* ГМФ – иммуногенный белок, выделенный из моллюска фисуреллы, используемый для оценки иммунного ответа на первичную иммунизацию

ГМФ – гемоцианин моллюска фисуреллы; ДИ – доверительный интервал

# Нужно ли изменять режим терапии Тизабри при вакцинации?

Российские рекомендации по вакцинации пациентов с рассеянным склерозом от COVID-19 (2021)<sup>4</sup>:

«При терапии натализумабом **проводить вакцинацию возможно в любое время, не меняя режима дозирования. Терапия Тизабри не влияет на эффективность вакцинации»**

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тизабри ЛСР-008582/10 от 22.06.2021.
2. Plavina T. et al., Reversibility of the effects of natalizumab on peripheral immune cell dynamics in MS patients. Neurology. 2017 Oct 10;89(15):1584-1593
3. Kaufman M et al. Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis J Neurol Sci. 2014;341(1-2):22-27.
4. Адаптировано по: Хачанова Н.В. Давыдовская М.В. и др. Рекомендации по вакцинации пациентов с рассеянным склерозом от COVID-19. Электронный источник: <https://www.mapcms.ru/upload/iblock/fc9/fc99cc823233b5256af4293617b61870.pdf>. Дата доступа: 11.06.21

# Краткая инструкция по медицинскому применению Тизабри от 22.06.2021

**Регистрационный номер:** ЛСР-008582/10

**Торговое наименование:** Тизабри

**Международное непатентованное наименование (МНН):** натализумаб

**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий

**Фармакотерапевтическая группа:** антитела моноклональные

## **Показания к применению:**

Тизабри показан в качестве препарата, изменяющего течение рассеянного склероза, для монотерапии высокоактивных форм ремиттирующего рассеянного склероза у следующих групп взрослых пациентов:

- Пациентов с активным течением заболевания, несмотря на проведение полного и адекватного курса лечения как минимум 1 препаратом, изменяющим течение рассеянного склероза (исключения указаны в разделе «Особые указания») Или
- Пациентов с быстро прогрессирующим тяжелым ремиттирующим рассеянным склерозом (т. е. перенесших 2 или большее число инвалидирующих обострений в течение года и имеющих 1 и более очаг по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, накапливающий контрастные средства для МРТ, содержащие гадолиний, либо значительное увеличение объема поражения в режиме T2 по сравнению с результатами предыдущей (МРТ)

**Противопоказания:** гиперчувствительность к натализумабу или любому из вспомогательных веществ; прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ); повышенный риск инфекции условно-патогенными микроорганизмами, в т. ч. иммунодефицитные состояния (например, больные, получающие или получавшие иммунодепрессанты, такие как митоксантрон или циклофосфамид, см. также раздел «Особые указания»); одновременное применение с другими препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза; злокачественные новообразования, за исключением базальноклеточного рака кожи; дети и подростки младше 18 лет.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** На основании результатов клинических исследований, проспективного регистра применения препарата во время беременности, данных пострегистрационного наблюдения и имеющихся литературных источников предполагается, что препарат Тизабри не влияет на исходы беременности. В проспективном регистре применения Тизабри содержатся данные о 355 случаях беременности. Частота аномалий соответствует показателям из других регистров беременности у пациентов с рассеянным склерозом. Нет никаких свидетельств специфических особенностей врожденных аномалий развития, связанных с применением Тизабри. В опубликованных литературных данных сообщаются случаи преходящих тромбоцитопении и анемии от легкой до умеренной степени у младенцев, рожденных у женщин, получавших препарат Тизабри в третьем триместре беременности. Поэтому рекомендуется наблюдение данной категории новорожденных на предмет потенциальных гематологических нарушений. Если пациентка забеременеет во время лечения препаратом Тизабри, следует рассмотреть необходимость отмены данного препарата. При оценке соотношения риска и пользы применения препарата Тизабри во время беременности необходимо учитывать клиническое состояние пациентки, а также возможность реактивации заболевания после отмены терапии.

Натализумаб выделяется с грудным молоком. Влияние натализумаба на новорожденных/младенцев неизвестно. Во время терапии препаратом Тизабри кормление грудью необходимо прекратить.

**Способ применения и дозы:** Тизабри 300 мг вводится внутривенно в виде инфузии (после разведения концентрата 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида) 1 раз в 4 недели.

**Побочное действие:** Во время placebo-контролируемого исследования на 1617 больных РС, получавших натализумаб в течение 2 лет (placebo 1135), нежелательные явления, приведшие к досрочному прекращению участия, наблюдались у 5,8% пациентов, получавших натализумаб (и 4,8%, получавших placebo). **НЯ включали: инфекции мочевыводящих путей, назофарингит, крапивницу, гиперчувствительность, головную боль, головокружение, рвоту, тошноту, боль в суставах, озноб, лихорадку, утомляемость.**

Возможно развитие реакции на инфузию, реакции гиперчувствительности, иммуногенности, инфекции, включая ПМЛ и инфекции условно-патогенными микроорганизмами, слепота у небольшого числа пациентов в результате тяжелого течения острого некроза сетчатки, JC-вирусной гранулярно-клеточной нейронитопии, реакции со стороны печени, анемии (в т. ч. гемолитической), злокачественные новообразования, изменение лабораторных показателей (число лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов, ядерных форм эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, эритроцитов). В детской популяции оценка серьезных нежелательных реакций была проведена в мета-анализе 621 ребенка, показавшем отсутствие в указанной популяции новых сигналов безопасности.

**Передозировка:** О случаях передозировки не сообщалось.

**Особые указания:** Применение Тизабри может повысить риск развития ПМЛ. Инфекция, вызванная условно-патогенным JC ДНК полиомавирусом, может привести к смертельному исходу или тяжелой инвалидизации. В связи с наличием риска развития ПМЛ врач и пациент должны в индивидуальном порядке рассмотреть соотношение пользы и риска при лечении препаратом Тизабри. На всем протяжении терапии необходимо регулярное наблюдение за пациентами, кроме того, самих пациентов и осуществляющих уход за ними лиц следует проинформировать о характерных для ПМЛ ранних симптомах и жалобах. Врачу следует обсудить преимущества и риски терапии Тизабри с пациентом и предоставить ему специальную карточку, содержащую важную информацию о безопасности. Тизабри может вызывать реакции гиперчувствительности, в т. ч. серьезные общие реакции. В лечебном учреждении должно быть все необходимое для лечения реакций гиперчувствительности. Безопасность и эффективность Тизабри в сочетании с другими иммуносупрессорами или противоопухолевыми препаратами пока недостаточно установлена. У пациентов, ранее получавших иммунодепрессанты, существует повышенный риск развития ПМЛ. Ухудшение симптомов заболевания или нежелательные реакции на инфузию могут свидетельствовать о выработке антител к натализумабу. За период постмаркетингового наблюдения были зарегистрированы спонтанные серьезные нежелательные явления со стороны печени. Если лечащий врач принимает решение прекратить терапию натализумабом, ему следует помнить, что препарат сохраняется в циркулирующей крови и продолжает оказывать фармакодинамическое действие (например, приводя к лимфоцитозу) приблизительно 12 недель после введения последней дозы. У пациентов с антителами к JC-вирусу, расширенный интервал дозирования препарата Тизабри (средний интервал дозирования около 6 недель) был ассоциирован со снижением риска ПМЛ, по сравнению с утвержденным интервалом дозирования. При применении препарата с расширенным интервалом дозирования рекомендуется соблюдать осторожность, т.к. эффективность при расширенном интервале дозирования не изучена и соответствующее соотношение польза/риск в настоящее время не известно. Для получения более подробной информации следует обратиться к информации для врача и рекомендациям по наблюдению пациентов, получающих препарат натализумаб.

**Влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами:** Исследования влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводилось. Тем не менее при применении препарата Тизабри часто отмечались случаи головокружения, таким образом, пациентам с этой нежелательной реакцией следует воздержаться от вождения автомобиля или работы с механизмами.

**Условия хранения:** Концентрат и готовый к применению раствор: при температуре от 2 до 8°C в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности:** Концентрат: 4 года. Готовый к применению раствор: 8 часов. Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска:** Отпускают по рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения:** Бюген Айдек Лимитед., Великобритания.

Инновэйшн Хаус, 70, Норден Роуд, Мейденхед, Беркшир, SL6 4AY.

**Претензии потребителей направлять по адресу:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2, тел. (495) 755 83 57, факс (495) 755 83 58

**Перед применением обязательно ознакомьтесь с полным текстом инструкции!**

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по адресу: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2, тел. (495) 755 83 57, факс (495) 755 83 58