

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Олумиант, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Олумиант, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: барицитиниб.

Олумиант, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2 мг барицитиниба.

Олумиант, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 4 мг барицитиниба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Олумиант, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые таблетки светло-розового цвета с гравировкой «Lilly» на одной стороне и «2» на другой стороне.

Олумиант, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые таблетки розового цвета с гравировкой «Lilly» на одной стороне и «4» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению***Ревматоидный артрит*

Лечение активного ревматоидного артрита умеренной или тяжелой степени у взрослых пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на лечение одним или несколькими базисными противоревматическими препаратами.

Барицитиниб может применяться в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом (см. раздел 4.4., раздел 5., подраздел 5.1., а также раздел 4.5., в котором приведены данные по применению барицитиниба с другими препаратами).

Ювенильный идиопатический артрит

Барицитиниб показан для лечения активного ювенильного идиопатического артрита у пациентов в возрасте 2 лет и старше, у которых отмечалась непереносимость или недостаточный ответ на один или несколько стандартных синтетических или

биологических базисных противоревматических препаратов (БПРП) при следующих формах:

- полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (полиартикулярный ревматоидный фактор положительный [RF+] или отрицательный [RF-], расширенный олигоартикулярный),
- энтезит-ассоциированный артрит,
- ювенильный псориатический артрит.

Барицитиниб может применяться в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Атопический дерматит

Лечение атопического дерматита умеренной или тяжелой степени у взрослых пациентов и детей в возрасте 2 лет и старше, которым показана системная терапия.

Очаговая алопеция

Лечение очаговой алопеции тяжелой степени у взрослых пациентов.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID- 19) у госпитализированных взрослых пациентов, нуждающихся в низкопоточной оксигенотерапии или высокопоточной оксигенотерапии/неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ) (см. раздел 5., подраздел 5.1.).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Решение о назначении лекарственного препарата должно быть принято врачом, имеющим опыт лечения заболеваний, для которых показан данный препарат.

Режим дозирования

Барицитиниб следует принимать один раз в сутки в любое время независимо от приема пищи.

Ревматоидный артрит

Рекомендуемая доза барицитиниба составляет 4 мг один раз в сутки. Доза 2 мг один раз в сутки рекомендована пациентам с повышенным риском развития венозной тромбозной (ВТЭ), серьезными нежелательными явлениями со стороны сердечно-сосудистой системы (МАСЕ-Major adverse cardiovascular events), злокачественными новообразованиями, пациентам в возрасте 65 лет и старше, а также пациентам с хроническими или рецидивирующими инфекциями в анамнезе (см. раздел 4.4.). Доза 4 мг один раз в сутки может быть рассмотрена для пациентов, у которых не удастся достичь адекватного контроля над активностью заболевания при применении дозы 2 мг один раз в сутки. Следует рассмотреть назначение препарата в дозе 2 мг один раз в сутки пациентам, которые достигли устойчивого контроля активности заболевания после применения препарата в дозе 4 мг один раз в сутки, и которым можно рекомендовать снижение дозы (см. раздел 5., подраздел 5.1.).

Атопический дерматит

Взрослые

Рекомендуемая доза барицитиниба составляет 4 мг один раз в сутки. Доза 2 мг один раз в сутки рекомендована пациентам с повышенным риском развития ВТЭ, МАСЕ, злокачественными новообразованиями, пациентам в возрасте 65 лет и старше, а также пациентам с хроническими или рецидивирующими инфекциями в анамнезе (см.

раздел 4.4.). Доза 4 мг один раз в сутки может быть рассмотрена для пациентов, у которых не удастся достичь адекватного контроля над активностью заболевания при применении дозы 2 мг один раз в сутки. Следует рассмотреть назначение препарата в дозе 2 мг один раз в сутки пациентам, которые достигли устойчивого контроля активности заболевания после применения препарата в дозе 4 мг один раз в сутки, и которым можно рекомендовать снижение дозы (см. раздел 5., подраздел 5.1.).

Барицитиниб может назначаться в монотерапии или в комбинации с глюкокортикостероидами для местного применения. Совместное применение с глюкокортикостероидами для местного применения может повышать эффективность барицитиниба (см. раздел 5., подраздел 5.1.). В наиболее чувствительных зонах, таких как лицо, шея, интертригинозные области (сгибы суставов, кожные складки) и область гениталий, также можно использовать ингибиторы кальциневрина для местного применения.

В случае, если у пациента нет улучшения через 8 недель после начала лечения, следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии.

Очаговая алопеция

Рекомендуемая доза барицитиниба составляет 4 мг один раз в сутки. Доза 2 мг один раз в сутки рекомендована пациентам с повышенным риском развития ВТЭ, МАСЕ, злокачественными новообразованиями, пациентам в возрасте 65 лет и старше, а также пациентам с хроническими или рецидивирующими инфекциями в анамнезе (см. раздел 4.4.). Доза 4 мг один раз в сутки может быть рассмотрена для пациентов, у которых не удастся достичь адекватного контроля над активностью заболевания при применении дозы 2 мг один раз в сутки. Следует рассмотреть назначение препарата в дозе 2 мг один раз в сутки пациентам, которые достигли устойчивого контроля активности заболевания с помощью дозы 4 мг один раз в сутки и которым можно рекомендовать снижение дозы (см. раздел 5., подраздел 5.1.). После достижения устойчивого ответа рекомендуется продолжать лечение в течение как минимум нескольких месяцев, чтобы избежать рецидива.

Необходимо проводить повторную оценку соотношения пользы и риска лечения через регулярные промежутки времени.

Следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения пациентов, у которых нет признаков терапевтического эффекта после 36 недель лечения.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

Барицитиниб применяется в комбинации с ремдесивиром.

Рекомендуемая доза барицитиниба составляет 4 мг один раз в сутки не более 14 дней, либо до выписки из стационара, в зависимости от того, что случится раньше.

Если нет противопоказаний, рекомендуется проводить профилактику ВТЭ (см. раздел 4.4.).

Начало терапии

Ревматоидный артрит, atopический дерматит и очаговая алопеция

Барицитиниб противопоказан:

- пациентам с абсолютным числом лимфоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$,
- пациентам с абсолютным числом нейтрофилов менее $1 \times 10^9/\text{л}$ или
- пациентам с гемоглобином менее 8 г/дл.

Лечение можно начинать после того, как эти показатели будут выше представленных значений (см. раздел 4.4.).

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

Данные о применении барицитиниба у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$, у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов менее $1 \times 10^9/\text{л}$ или у пациентов с гемоглобином менее 8 г/дл ограничены.

Совместное применение с ингибиторами ОАТЗ

Ревматоидный артрит, atopический дерматит, очаговая алопеция, новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

У пациентов, которые принимают ингибиторы транспортеров органических анионов 3 (ОАТЗ) с сильной ингибирующей активностью (напр., пробенецид), рекомендуемая доза барицитиниба составляет 2 мг один раз в сутки (см. раздел 4.5.).

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

Ревматоидный артрит, atopический дерматит и очаговая алопеция

У пациентов с клиренсом креатинина (КК) от 30 до 60 мл/мин рекомендуемая доза препарата составляет 2 мг один раз в сутки. Пациентам с КК менее 30 мл/мин (почечная недостаточность тяжелой степени) применение барицитиниба противопоказано (см. раздел 5., подраздел 5.2.).

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

У пациентов с КК от 30 до 60 мл/мин рекомендуемая доза препарата составляет 2 мг один раз в сутки.

У пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) от 15 до 30 мл/мин/1,73 м² рекомендуемая доза препарата составляет 2 мг каждые 48 часов. Перед началом применения барицитиниба у пациентов с рСКФ от 15 до 30 мл/мин/1,73 м² следует оценить соотношение потенциальной пользы к возможному риску.

Пациентам с рСКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² (терминальная стадия почечной недостаточности) применение барицитиниба противопоказано.

Нарушение функции печени

У пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Ревматоидный артрит, atopический дерматит и очаговая алопеция

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью применение барицитиниба противопоказано (см. раздел 5., подраздел 5.2.).

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью применение барицитиниба не изучалось.

Пациенты пожилого возраста

Ревматоидный артрит, atopический дерматит и очаговая алопеция

Клинический опыт применения барицитиниба у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничен.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

У пациентов старше 75 лет коррекции дозы не требуется.

Дети

Дети от 0 до 2 лет

Безопасность и эффективность барицитиниба у детей младше 2 лет пока не установлены при показаниях «Ювенильный идиопатический артрит» и «Атопический дерматит». Данные отсутствуют.

Дети от 0 до 18 лет

Безопасность и эффективность барицитиниба у детей младше 18 лет при показаниях «Очаговая алопеция» и «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)» пока не установлены. Данные отсутствуют.

Дети от 2 до 18 лет

Атопический дерматит

Рекомендуемая доза барицитиниба составляет 4 мг один раз в сутки для пациентов с массой тела 30 кг и более. Для пациентов с массой тела менее 30 кг рекомендуемая доза составляет 2 мг один раз в сутки.

Барицитиниб можно применять с местными кортикостероидными препаратами или без них. Можно использовать местные ингибиторы кальциневрина, но их применение следует ограничить чувствительными областями, такими как лицо, шея, области, где могут образоваться опрелости, и области половых органов.

Ювенильный идиопатический артрит

Рекомендуемая доза барицитиниба составляет 4 мг один раз в сутки для пациентов с массой тела 30 кг и более. Для пациентов с массой тела от 10 кг, но менее 30 кг рекомендуемая доза составляет 2 мг один раз в сутки.

Совместное применение с ингибиторами ОАТЗ

У детей, принимающих ингибиторы транспортера органических анионов 3 (ОАТЗ) с сильным ингибирующим потенциалом, такие как пробенецид, рекомендуемая доза барицитиниба должна быть снижена наполовину. Для детей с массой тела менее 30 кг, принимающих сильные ингибиторы ОАТЗ, не существует соответствующей дозировки. Доза для таких пациентов не должна превышать 1 мг один раз в сутки.

Нарушение функции почек

У детей с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин рекомендуемая доза барицитиниба должна быть снижена наполовину. Для детей весом менее 30 кг с умеренным нарушением функции почек не существует соответствующей дозировки. Доза для таких пациентов не должна превышать 1 мг один раз в сутки.

Способ применения

Внутрь.

Альтернативный способ применения для пациентов детского возраста:

Для детей, которые не могут проглотить целые таблетки возможно растворять таблетки в воде. Рекомендуется растворять таблетки целиком исключительно в воде. Следует растворять только то количество таблеток, которое соответствует вводимой дозе.

Если по какой-либо причине вся суспензия не может быть принята, не следует растворять и принимать другую таблетку, а необходимо подождать до следующей запланированной дозы.

Инструкции по растворению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к барицитинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- Беременность (см. раздел 4.6.)
- Почечная недостаточность тяжелой степени с КК менее 30 мл/мин (для показаний «Ревматоидный артрит», «Атопический дерматит» и «Очаговая алопеция»)
- Терминальная стадия почечной недостаточности с рСКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² (для показания «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)»)
- Печеночная недостаточность тяжелой степени
- Активная форма туберкулеза
- Гемоглобин менее 8 г/дл
- Абсолютное число нейтрофилов менее $1 \times 10^9/\text{л}$
- Абсолютное число лимфоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (для показаний «Ревматоидный артрит», «Атопический дерматит» и «Очаговая алопеция»)
- Абсолютное число лимфоцитов менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$ (для показания «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)»)

В случае применения барицитиниба в комбинации с ремдесивиром следует учитывать противопоказания к ремдесивиру.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью препарат следует применять в следующих случаях:

- Возраст старше 75 лет
- Активные, хронические или рецидивирующие инфекции (в т.ч. латентная форма туберкулеза в случае, если адекватная терапия проводилась в течение менее 4-х недель; подозрение на серьезные активные бактериальные, грибковые, вирусные или какие-либо другие инфекции (за исключением COVID-19))
- Активная форма вирусного гепатита В и С
- Одновременное применение живых вакцин
- Факторы риска тромбоза глубоких вен (ТГВ)/тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА)
- Комбинация с биологическими базисными противоревматическими препаратами, биологическими иммуномодуляторами или другими ингибиторами Янус-киназ
- Комбинация с мощными иммунодепрессантами (например, азатиоприном, такролимусом, циклоспорином)
- дивертикулез, в особенности при длительном лечении препаратами, ассоциирующимися с повышенным риском дивертикулита, такими как нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды и опиоиды
- почечная недостаточность с рСКФ от 15 до 30 мл/мин/1,73 м² (для показания «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)»)

Следующим группам пациентов барицитиниб следует назначать только в том случае, если нет подходящих альтернатив лечения:

- пациенты в возрасте 65 лет и старше;

- пациенты с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или другими сердечно-сосудистыми факторами риска в анамнезе (например, курящие пациенты или курившие на протяжении долгого времени в прошлом);
- пациенты с риском развития злокачественных новообразований (например, пациенты, имеющие злокачественные новообразования в текущий момент, либо в анамнезе).

Применение ингибиторов янус-киназ (JAK) у пациентов в возрасте 65 лет и старше

Принимая во внимание повышенный риск МАСЕ, злокачественных новообразований, серьезных инфекций и смертности по различным причинам у пациентов в возрасте 65 лет и старше, и в соответствии с наблюдениями в крупном рандомизированном исследовании тофацитиниба (другого ингибитора JAK), барицитиниб следует использовать у этих пациентов, только если нет подходящих альтернатив лечения.

Инфекции

Сообщалось о серьезных, в том числе летальных инфекциях у пациентов, получавших другие ингибиторы JAK.

Частота развития инфекций, в частности инфекций верхних дыхательных путей, выше при применении барицитиниба, чем при применении плацебо (см. раздел 4.8.). В ходе клинических исследований по показанию «Ревматоидный артрит» (РА) при применении барицитиниба в комбинации с метотрексатом отмечалось увеличение частоты инфекций по сравнению с монотерапией барицитинибом.

У пациентов с активными, хроническими или рецидивирующими инфекциями до начала терапии рекомендуется тщательно оценивать соотношение польза/риск от применения барицитиниба (см. раздел 4.2.). В случае возникновения инфекции следует обеспечить тщательный контроль за состоянием пациента, и, если пациент не отвечает на стандартную терапию, рекомендуется временно прекратить применение барицитиниба. Применение барицитиниба не следует возобновлять до разрешения инфекции.

Касательно применения барицитиниба по показанию «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)» см. подраздел «Новая коронавирусная инфекция (COVID- 19)» текущего раздела.

Следует соблюдать осторожность при лечении пожилых людей и пациентов с сахарным диабетом, поскольку у данной группы пациентов частота развития инфекций выше. У пациентов старше 65 лет барицитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернатив лечения.

Туберкулез

Перед началом применения барицитиниба пациенты должны пройти скрининг на туберкулез. Применение барицитиниба у пациентов с активной формой туберкулеза противопоказано. У пациентов с латентной формой туберкулеза, которые ранее не получали лечение, перед началом терапии барицитинибом необходимо рассмотреть возможность проведения противотуберкулезной терапии.

Отклонения от нормы лабораторных показателей

В ходе клинических исследований по показаниям РА, АД и ОА были зарегистрированы следующие изменения показателей крови: абсолютное число нейтрофилов менее $1 \times 10^9/\text{л}$ и абсолютное число лимфоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, снижение концентрации гемоглобина менее 8 г/дл.

Противопоказано начинать терапию или следует временно прекратить применение препарата в случае снижения числа нейтрофилов менее $1 \times 10^9/\text{л}$, снижения числа лимфоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или снижения концентрации гемоглобина менее 8 г/дл (см.

раздел 4.2.). Касательно применения барицитиниба по показанию «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)» см. подраздел «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)» текущего раздела.

У пожилых пациентов с РА увеличивается риск развития лимфоцитоза. Есть данные о редких случаях развития лимфопролиферативных заболеваний.

Реактивация вирусной инфекции

При проведении клинических исследований были зарегистрированы случаи вирусной реактивации, включая случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса, простого герпеса) (см. раздел 4.8.). В клинических исследованиях по показанию РА случаи опоясывающего герпеса чаще наблюдались у пациентов в возрасте 65 лет и старше, которые ранее получали лечение биологическими и традиционными базисными противоревматическими препаратами. В случае развития у пациента опоясывающего герпеса применение барицитиниба следует временно прекратить до разрешения заболевания.

В соответствии с клиническими рекомендациями перед началом терапии барицитинибом по показаниям «Ревматоидный артрит» (РА), «Атопический дерматит» (АД) и «Очаговая алопеция» (ОА) следует проводить скрининг пациентов для выявления вирусного гепатита. Пациенты с признаками активной формы вирусного гепатита В или С не включались в клинические исследования. Пациенты, у которых обнаруживались антитела к вирусу гепатита С, но не выявлялась РНК вируса гепатита С, были допущены к участию в клинических исследованиях. Также допускалось участие пациентов с антителами к поверхностному антигену вируса гепатита В и антителами к сердцевинному антигену вируса гепатита В, без поверхностного антигена вируса гепатита В; у таких пациентов следует проводить мониторинг экспрессии ДНК вируса гепатита В. При выявлении ДНК вируса гепатита В пациент должен быть направлен к гепатологу, чтобы определить есть ли необходимость в прерывании терапии.

Вакцинация

Отсутствуют данные о реакции на вакцинацию живыми вакцинами у пациентов, принимающих барицитиниб. Не рекомендуется применение живых аттенуированных вакцин во время или непосредственно перед применением барицитиниба. Иммунизацию, особенно пациентам детского возраста, рекомендуется провести в соответствии с текущими рекомендациями до начала лечения барицитинибом.

Липиды

У пациентов, получавших барицитиниб, наблюдалось дозозависимое повышение концентрации липидов в крови (см. раздел 4.8.). В ответ на применение статинов концентрация ЛПНП снижалась до показателей, зафиксированных перед началом терапии. Липидный профиль следует оценивать примерно через 12 недель после начала применения барицитиниба, после чего лечение пациентов следует проводить в соответствии с международными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с гиперлипидемией.

Повышение концентрации трансаминаз печени

У пациентов, получающих барицитиниб, было отмечено дозозависимое повышение концентрации АЛТ и АСТ (см. раздел 4.8.).

При проведении клинических исследований по показаниям РА, АД и ОА было зарегистрировано повышение концентрации АЛТ в 5 раз и более и АСТ в 10 раз и более по сравнению с верхней границей нормы (ВГН). В клинических исследованиях по показанию РА при применении комбинированной терапии с метотрексатом отмечалось увеличение частоты повышения концентрации трансаминаз печени по сравнению с монотерапией

барицитинибом (см. раздел 4.8.).

В случае выявления повышения концентрации АЛТ или АСТ во время обследования пациентов и подозрения на лекарственное поражение печени применение барицитиниба следует временно прекратить до тех пор, пока этот диагноз не будет исключен.

Злокачественные новообразования

Применение иммуномодулирующих лекарственных средств может увеличить риск возникновения злокачественных новообразований, включая риск лимфомы.

Сообщалось о развитии лимфомы и других злокачественных новообразований у пациентов, получавших ингибиторы JAK, включая барицитиниб.

В крупном рандомизированном активно контролируемом исследовании тофацитиниба (другого ингибитора JAK) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше и по крайней мере с одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска в группе тофацитиниба была выявлена более высокая частота злокачественных новообразований, особенно рака легких, лимфомы и немеланомного рака кожи (NMSC), по сравнению с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО).

Пациентам старше 65 лет, курящим пациентам и пациентам, курившим на протяжении долгого времени в прошлом, а также пациентам с другими факторами риска злокачественных новообразований (наличие злокачественного образования в текущий момент или в анамнезе) барицитиниб следует назначать только при отсутствии подходящих альтернатив лечения.

Периодическое обследование кожи рекомендуется всем пациентам, особенно тем, у кого есть факторы риска развития рака кожи.

Венозная тромбоэмболия

В ретроспективном наблюдательном исследовании барицитиниба у пациентов с РА отмечалась более высокая частота развития ВТЭ осложнений по сравнению с пациентами, получавшими ингибиторы ФНО (см. раздел 4.8.).

В крупном рандомизированном активно контролируемом исследовании тофацитиниба (другого ингибитора JAK) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше и по крайней мере с одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска в группе тофацитиниба наблюдалось дозозависимое повышение развития ВТЭ, включая ТГВ и ТЭЛА, по сравнению с ингибиторами ФНО.

У пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний или злокачественных новообразований (см. также подразделы «Серьезные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы» и «Злокачественные новообразования» текущего раздела) барицитиниб следует использовать только в том случае, если нет подходящих альтернатив лечения.

Барицитиниб следует применять с осторожностью также у пациентов с другими известными факторами риска развития ВТЭ, помимо сердечно-сосудистых факторов и злокачественных новообразований. К таким факторам риска относятся ВТЭ в анамнезе, серьезные оперативные вмешательства, иммобилизация, применение комбинированных гормональных контрацептивов или гормонозаместительная терапия, наследственные нарушения свертываемости крови.

В течение терапии барицитинибом следует проводить периодическую переоценку рисков развития ВТЭ.

При подозрении на развитие ВТЭ следует немедленно провести оценку признаков и симптомов ВТЭ и прекратить терапию барицитинибом независимо от принимаемой дозы и

показания.

Серьезные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (MACE)

В ретроспективном наблюдательном исследовании барицитиниба у пациентов с РА наблюдалась более высокая частота нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с пациентами, получавшими ингибиторы ФНО.

В большом рандомизированном активно контролируемом исследовании тофацитиниба (другого ингибитора JAK) у пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше и по крайней мере с одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска в группе тофацитиниба была выявлена более высокая частота MACE, определяемых как сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (ИМ) без летального исхода и инсульт без летального исхода, по сравнению с ингибиторами ФНО.

Таким образом, у пациентов старше 65 лет, у курящих пациентов и пациентов, куривших на протяжении долгого времени в прошлом, а также у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или другими сердечно-сосудистыми факторами в анамнезе барицитиниб следует применять только при отсутствии подходящих альтернатив лечения.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

Барицитиниб по показанию новая коронавирусная инфекция (COVID-19) следует применять в условиях стационара.

При отсутствии противопоказаний рекомендуется проводить профилактику развития ВТЭ (см. раздел 4.2.).

У пациентов с рСКФ от 15 до 30 мл/мин/1,73 м² (тяжелая степень почечной недостаточности) перед началом применения барицитиниба следует оценить соотношение потенциальной пользы к возможному риску.

Данные о применении барицитиниба у пациентов с COVID-19 при любом из далее перечисленных состояний/изменений лабораторных показателей ограничены:

- сопутствующая активная форма туберкулеза, а также латентная форма туберкулеза в случае, если адекватная терапия проводилась в течение менее, чем 4-х недель;
- подозрение на серьезные активные бактериальные, грибковые, вирусные или какие-либо другие инфекции (за исключением COVID-19);
- активная форма гепатита В и С;
- абсолютное число нейтрофилов менее 1×10^9 /л;
- абсолютное число лимфоцитов менее $0,2 \times 10^9$ /л;
- гемоглобин менее 8 г/дл.

Мониторинг лабораторных показателей у пациентов с ревматоидным артритом, атоническим дерматитом и очаговой алопецией

Таблица 1. Лабораторные показатели и руководство по мониторингу:

Лабораторные показатели	Действие	Руководство по мониторингу
Параметры липидного профиля	Лечение пациентов следует проводить в соответствии с международными клиническими	Через 12 недель после начала лечения, а затем в соответствии с международными клиническими

	рекомендациями по ведению пациентов с гиперлипидемией.	рекомендациями по ведению пациентов с гиперлипидемией.
Абсолютное число нейтрофилов	Если число нейтрофилов менее $1 \times 10^9/\text{л}$ следует прекратить применение препарата; если число нейтрофилов будет выше этого значения, лечение можно возобновить.	Перед началом лечения и далее согласно обычному ведению пациентов.
Абсолютное число лимфоцитов	Если число лимфоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ следует прекратить применение препарата; если число лимфоцитов будет выше этого значения, лечение можно возобновить.	
Гемоглобин	При гемоглобине менее 8 г/дл следует прекратить применение препарата; после того, как гемоглобин будет выше этого значения, лечение можно возобновить.	
Трансаминазы печени	При подозрении на лекарственное поражение печени лечение следует временно прекратить.	

Иммунодепрессанты

Не рекомендуется применение барицитиниба в комбинации с биологическими базисными противоревматическими препаратами, биологическими иммуномодуляторами или другими ингибиторами JAK, так как невозможно исключить риск аддитивной иммуносупрессии.

Данных о применении барицитиниба по показанию РА и «Ювенильный идиопатический артрит» (ЮИА) в комбинации с мощными иммунодепрессантами (например, азатиоприном, такролимусом, циклоспорином) недостаточно, поэтому следует соблюдать осторожность при применении таких комбинаций (см. раздел 4.5.).

Применение барицитиниба по показаниям АД и ОА в комбинации с циклоспорином или другими мощными иммунодепрессантами не изучалось и поэтому не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

Аллергические реакции

Сообщалось о случаях гиперчувствительности в пострегистрационном периоде. При появлении серьезных аллергических или анафилактических реакций применение барицитиниба должно быть прекращено немедленно.

Дивертикулит

Во время клинических исследований и в пострегистрационном периоде сообщалось о случаях дивертикулита и гастроинтестинальной перфорации. Следует назначать барицитиниб с осторожностью пациентам с дивертикулезом, в особенности пациентам, находящимся на длительном лечении препаратами, ассоциирующимися с повышенным риском дивертикулита, такими как нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды и опиоиды. При вновь появляющихся абдоминальных признаках и симптомах пациенты должны быть немедленно обследованы для раннего выявления дивертикулита или перфорации желудочно-кишечного тракта.

Гипогликемия у пациентов, получающих противодиабетическую терапию

Были зафиксированы случаи гипогликемии после начала приема ингибиторов JAK, включая барицитиниб, у пациентов, получающих противодиабетическую терапию. В случае возникновения гипогликемии может потребоваться коррекция дозы противодиабетических препаратов.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

Иммунодепрессанты

Взаимодействие с биологическими базисными противоревматическими препаратами, биологическими иммуномодуляторами или другими ингибиторами Янус-киназы (JAK) не изучалось. При проведении клинических исследований по показаниям РА и ЮИА применение барицитиниба в комбинации с мощными иммунодепрессантами, такими как азатиоприн, такролимус или циклоспорин, было ограничено, поэтому невозможно исключить риск аддитивной иммуносупрессии. Применение барицитиниба по показаниям АД и ОА в комбинации с циклоспорином или другими мощными иммунодепрессантами не изучалось и поэтому не рекомендуется (см. раздел 4.4.).

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику барицитиниба

Транспортеры

In vitro барицитиниб является субстратом для транспортеров органических анионов (OAT) 3, Р-гликопротеина (Pgp), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и белков множественной резистентности и выведения токсинов (MATE) 2-К. При проведении фармакологического исследования применение пробенецида (ингибитора OAT3 с сильным ингибирующим действием) приводило к приблизительно двукратному увеличению AUC (0-∞) без изменения t_{max} или C_{max} барицитиниба. Следовательно, у взрослых пациентов, которые принимают ингибиторы OAT3 с сильной ингибирующей активностью, такие как пробенецид, рекомендуемая доза барицитиниба составляет 2 мг один раз в сутки (см. раздел 4.2.), а для пациентов детского возраста должна быть снижена вдвое. Фармакологические исследования с применением ингибиторов OAT3 с меньшей ингибирующей активностью не проводились. Пролекарство лефлуномид быстро превращается в активную форму терифлуномид, который является слабым ингибитором OAT3 и, следовательно, может привести к увеличению экспозиции барицитиниба. Поскольку исследования указанного взаимодействия не проводились, следует соблюдать осторожность при одновременном назначении лефлуномида или терифлуномида с барицитинибом. Сопутствующее применение ингибиторов OAT3 ибупрофена и диклофенака с барицитинибом может привести к увеличению экспозиции барицитиниба. Однако ингибирующая активность ибупрофена и диклофенака в отношении OAT3 не является столь выраженной как у пробенецида, и поэтому не ожидается клинически значимого взаимодействия. Комбинированное применение барицитиниба с циклоспорином (ингибитором Pgp/BCRP) или метотрексатом (субстратом для нескольких транспортеров, включая OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 и MRP4 (белки, ассоциированные с множественной лекарственной резистентностью)) не имело клинически значимого влияния на экспозицию барицитиниба.

Изоферменты цитохрома P450

В условиях *in vitro* барицитиниб является субстратом изофермента цитохрома CYP3A4, хотя менее 10 % всей дозы метаболизируется путем окисления. При проведении фармакологических исследований комбинированное применение барицитиниба с

кетоконазолом (сильным ингибитором CYP3A) не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику барицитиниба. Комбинированное применение барицитиниба с флуконазолом (ингибитором CYP3A/CYP2C19/CYP2C9 с умеренной активностью) или рифампицином (сильным индуктором CYP3A) не приводило к клинически значимым изменениям экспозиции барицитиниба.

Лекарственные препараты, влияющие на pH желудочного сока

Повышение pH желудочного сока при применении омепразола не имело клинически значимого влияния на экспозицию барицитиниба.

Влияние барицитиниба на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Транспортеры

В условиях *in vitro*, барицитиниб в клинически значимых концентрациях не является ингибитором OAT1, OAT2, OAT3, транспортера органических катионов (ОСТ) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 и MATE2-K. Барицитиниб может быть ингибитором ОСТ1, однако в настоящее время нет известных селективных субстратов ОСТ1, для которых можно предсказать клинически значимые взаимодействия. При проведении фармакологических исследований не было выявлено клинически значимых взаимодействий барицитиниба с дигоксином (субстратом Pgp) или метотрексатом (субстратом нескольких транспортеров).

Изоферменты цитохрома P450

При проведении фармакологических исследований комбинированное применение барицитиниба с субстратами CYP3A (симвастатином, этинилэстрадиолом или левоноргестрелом) не было причиной клинически значимых изменений фармакокинетики этих лекарственных препаратов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Было установлено, что каскад реакций JAK/STAT связан с адгезией и поляризацией клеток, что может повлиять на процесс раннего эмбриогенеза. Данных о применении барицитиниба у беременных женщин недостаточно. В исследованиях на животных была продемонстрирована репродуктивная токсичность. Барицитиниб проявлял тератогенное действие у крыс и кроликов. Согласно результатам исследования на животных применение высоких доз барицитиниба может оказывать неблагоприятное влияние на внутриутробное развитие скелета плода.

Применение барицитиниба во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3.). Женщинам детородного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции во время и в течение как минимум 1 недели после лечения. В случае, если пациентка забеременела во время применения барицитиниба, ее необходимо проинформировать о возможном риске для плода.

Лактация

Неизвестно выделяется ли барицитиниб (или его метаболиты) с грудным молоком.

Данные фармакодинамических/токсикологических исследований на животных показали, что барицитиниб выделяется с грудным молоком.

Невозможно исключить риск для новорожденных/младенцев, и поэтому не следует применять барицитиниб в период грудного вскармливания. Необходимо оценить пользу от грудного вскармливания для ребенка и от применения барицитиниба для женщины и принять решение о прекращении либо грудного вскармливания, либо применения барицитиниба.

Фертильность

Результаты исследований на животных показывают, что применение барицитиниба может снизить женскую фертильность во время лечения. Влияния барицитиниба на сперматогенез не наблюдалось.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Барицитиниб не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении барицитиниба являются: повышение ЛПНП, инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, простой герпес и инфекции мочевыводящих путей. У пациентов с ревматоидным артритом нечасто регистрировались случаи развития тяжелой пневмонии и тяжелого опоясывающего герпеса.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены нежелательные реакции с частотой: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Представленные данные по нежелательным реакциям основаны на сводных данных клинических исследований и пострегистрационного наблюдения и являются обобщенными для показаний ревматоидный артрит, атопический дерматит и очаговая алопеция (если не указано иное). В том случае, если частота встречаемости нежелательной реакции по одному из показаний (включая COVID-19) существенно отличается, данные указаны в сносках.

Таблица 2. Нежелательные реакции:

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей	Опоясывающий лишай ^b Простой герпес Гастроэнтерит Инфекция мочевыводящих путей Пневмония ^d Фолликулит ^h	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Тромбоцитоз > 600×10^9 клеток/л ^{a, d}	Нейтропения < 1×10^9 клеток/л ^{a, g}
Нарушения со стороны иммунной системы			Отек лица, крапивница

Нарушения метаболизма и питания	Гиперхолестеринемия ^a		Гипертриглицеридемия ^a
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль	
Нарушения со стороны сосудов			Тромбоз глубоких вен ^{b, g}
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Тромбоэмболия легочной артерии ^{f, g}
Желудочно-кишечные нарушения		Тошнота ^d Боль в животе ^d	Дивертикулит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышенный уровень АЛТ $\geq 3 \times \text{ВГН}^{a, d, g}$	Повышенный уровень АСТ $\geq 3 \times \text{ВГН}^{a, c, g}$
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь Акне ^c	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение уровня КФК $> 5 \times \text{ВГН}^{a, c}$	Повышение массы тела

^a Включает изменения, обнаруженные во время лабораторного мониторинга (см. текст ниже).

^b Частота встречаемости опоясывающего герпеса и тромбоза глубоких вен основана на клинических исследованиях ревматоидного артрита.

^c В клинических исследованиях ревматоидного артрита частота акне и повышения уровня и креатинфосфокиназы $> 5 \times \text{ВГН}$ была нечастой.

^d В клинических исследованиях атопического дерматита у взрослых тошнота и повышение АЛТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$ были нечастыми. В клинических исследованиях очаговой алопеции боль в животе была нечастой. В клинических исследованиях атопического дерматита и очаговой алопеции у взрослых пневмония и тромбоцитоз $> 600 \times 10^9$ клеток/л были нечастыми.

^e В клинических исследованиях очаговой алопеции повышение АСТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$ было нечастым.

^f Частота тромбоэмболии лёгочной артерии основана на данных клинических исследованиях ревматоидного артрита и атопического дерматита у взрослых.

^g У пациентов, получавших барицитиниб в ходе клинических исследований по показанию COVID-19 такие нежелательные реакции как повышение АЛТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$, АСТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$, встречались очень часто, а такие нежелательные реакции как легочная эмболия, тромбоз глубоких вен и нейтропения $< 1 \times 10^9/\text{л}$ встречались часто.

^h Фолликулит наблюдался в клинических исследованиях очаговой алопеции. Обычно он локализовался в области волосистой части головы, в которой происходило возобновление роста волос.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

В клинических исследованиях по показанию РА у пациентов, ранее не получавших лечение, в течение 52 недель частота случаев развития тошноты была выше при применении комбинированной терапии метотрексатом и барицитинибом (9,3 %) по сравнению с монотерапией метотрексатом (6,2 %) или барицитинибом (4,4 %). Согласно сводным

данным клинических исследований по показаниям РА, АД и ОА чаще всего тошнота наблюдалась в течение первых 2 недель лечения.

Случаи развития боли в животе обычно были легкими, боль была кратковременной, не связанной с инфекционными или воспалительными желудочно-кишечными расстройствами и не приводила к прерыванию лечения.

Инфекции

Согласно сводным данным клинических исследований по показаниям РА, АД и ОА большинство инфекций были легкой или умеренной степени тяжести. В исследованиях, включавших обе дозировки барицитиниба, инфекции встречались у 31,0 % пациентов, получавших барицитиниб в дозе 4 мг, у 25,7 % пациентов, получавших барицитиниб в дозе 2 мг и у 26,7 % пациентов, получавших плацебо. В исследованиях по показанию РА частота развития инфекций была выше у пациентов, получавших барицитиниб в комбинации с метотрексатом, чем у пациентов получавших барицитиниб в режиме монотерапии. У пациентов с РА опоясывающий герпес встречался часто, у пациентов с АД — очень редко, у пациентов с ОА — нечасто. В клинических исследованиях по показанию АД кожные инфекции, требующие применения антибиотиков, развивались реже в группе барицитиниба, чем в группе плацебо.

Частота серьезных инфекций при применении барицитиниба была сходной с таковой при применении плацебо. При длительном применении препарата частота развития серьезных инфекций не менялась. Общая частота серьезных инфекций в клинических исследованиях по показаниям РА, АД и ОА составляла 3,2, 2,1 и 0,8 на 100 пациенто-лет соответственно. У пациентов с РА тяжелые случаи пневмонии и опоясывающего герпеса встречались нечасто.

Повышение концентрации трансаминаз печени

В клинических исследованиях длительностью более 16 недель наблюдалось дозозависимое повышение концентрации АЛТ и АСТ. Повышение средней концентрации АЛТ/АСТ оставалось стабильным с течением времени. Большинство случаев повышения уровня печеночных трансаминаз в 3 раза или более по сравнению с ВГН протекало бессимптомно и носило временный характер.

У пациентов с РА применение барицитиниба в комбинации с потенциально гепатотоксическими лекарственными средствами, такими как метотрексат, приводило к увеличению частоты повышения концентрации трансаминаз печени.

Повышение концентрации липидов

Согласно сводным данным клинических исследований по показаниям РА, АД и ОА терапия барицитинибом являлась причиной дозозависимого повышения концентрации общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП. Изменений в соотношении ЛПНП/ЛПВП не наблюдалось. Повышение концентрации липидов наблюдалось на 12 неделе после начала терапии и сохранялось в дальнейшем, в том числе и при проведении долгосрочного исследования по показанию РА. У пациентов с АД и ОА увеличение средних показателей общего холестерина и ЛПНП наблюдалось вплоть до 52-й недели. В клинических исследованиях по показанию РА применение барицитиниба было связано с дозозависимым повышением концентрации триглицеридов. В клинических исследованиях по показаниям АД и ОА повышения концентрации триглицеридов не наблюдалось.

Повышенная концентрация ЛПНП снижалась до исходных значений (зафиксированных до начала клинического исследования) в ответ на применение статинов.

Креатинфосфокиназа (КФК)

Терапия барицитинибом являлась причиной дозозависимого повышения концентрации КФК. Повышение средней концентрации КФК наблюдалось на четвертой неделе терапии и в дальнейшем сохранялось на уровне, превышавшем исходный. Для всех показаний большинство случаев повышения концентрации КФК более чем в 5 раз по сравнению с ВГН были временными и не требовали прекращения лечения.

Подтвержденных случаев рабдомиолиза в клинических исследованиях зарегистрировано не было.

Нейтропения

Снижение среднего числа нейтрофилов наблюдалось на четвертой неделе терапии и в дальнейшем сохранялось на уровне, ниже исходного. Не было выявлено четкой связи между нейтропенией и возникновением серьезных инфекций. Однако в случае снижения абсолютного числа нейтрофилов до менее $1 \times 10^9/\text{л}$ в ходе клинического исследования лечение прекращали.

Тромбоцитоз

Отмечались случаи дозозависимого повышения среднего количества тромбоцитов, при этом с течением времени показатели оставались неизменными на уровне выше исходного.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

В плацебо контролируемых исследованиях доля пациентов, у которых развились инфекции, составила 12,6 % в группе барицитиниба по сравнению с 14,5 % в группе плацебо.

Случаи венозной тромбоэмболии (ВТЭ), развившейся на фоне терапии, были зафиксированы у 3,3 % пациентов в группе барицитиниба по сравнению с 2,8 % в группе плацебо.

О развитии ТЭЛА и ТГВ сообщалось у 1,4 % и 1,5 % пациентов в группе барицитиниба по сравнению с 0,9 % и 1,3 % пациентов в группе плацебо.

Случаи снижения концентрации нейтрофилов и повышения концентрации тромбоцитов (тромбоцитоз) встречались чаще в группе барицитиниба, чем в группе плацебо (2,2 % и 8,2 % в группе барицитиниба по сравнению 1,9 % и 4,3 % в группе плацебо).

Дети

Ювенильный идиопатический артрит

В общей сложности 220 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет подверглись воздействию любой дозы барицитиниба в программе клинических испытаний ювенильного идиопатического артрита, что составляет 326 пациенто-лет воздействия.

У пациентов детского возраста, получавших барицитиниб в плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном периоде отмены в клиническом исследовании ювенильного идиопатического артрита ($n=82$), головная боль развивалась очень часто (11 %), нейтропения <1000 клеток/ мм^3 часто (2,4 %) и легочная эмболия часто (1,2 %).

Атопический дерматит у детей

Оценка профиля безопасности основывается на данных клинического исследования барицитиниба у пациентов детского возраста и подростков с атопическим дерматитом, в котором 466 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет получили любую дозу барицитиниба. В целом, профиль безопасности у этих пациентов был сопоставим с наблюдаемым у взрослых. Нейтропения ($<1 \times 10^9$ клеток/ л) встречалась чаще (1,7 %) по сравнению со взрослыми.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А.Иманова, д. 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

В ходе клинических исследований разовые дозы до 40 мг и многократные дозы до 20 мг в сутки в течение 10 дней не оказывали токсического воздействия на взрослых пациентов. Не было выявлено никакой специфической токсичности. Данные фармакокинетического исследования применения однократной дозы 40 мг у здоровых добровольцев показывают, что более 90 % вводимой дозы выводится из организма в течение 24 часов.

Симптомы

В случае передозировки рекомендуется следить за наличием у пациента признаков и симптомов нежелательных реакций.

Лечение

В случае развития нежелательных реакций необходимо проводить соответствующее лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы Янус-ассоциированной киназы (JAK)

Код АТХ: L04AF02

Механизм действия

Барицитиниб является селективным и обратимым ингибитором Янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2). В исследованиях было показано, что барицитиниб ингибирует активность JAK1, JAK2, тирозинкиназы-2 и JAK3 со значениями IC50 (концентрация полумаксимального

ингибирования) 5,9; 5,7; 53 и >400 нМ, соответственно.

Янус-киназы (JAK) представляют собой ферменты, которые трансдуцируют внутриклеточные сигналы от клеточных рецепторов ряда цитокинов и факторов роста, участвующих в процессах гемопоэза, воспаления и иммунного ответа. В рамках внутриклеточного сигнального пути Янус-киназы фосфорилируют и активируют STAT (транспортёры сигнала и активаторы транскрипции), которые в свою очередь активируют экспрессию гена в клетке. Барицитиниб модулирует эти сигнальные каскады реакций, частично ингибируя ферментативную активность JAK1 и JAK2, тем самым уменьшая фосфорилирование и активацию STAT.

Барицитиниб был идентифицирован как ингибитор членов семейства нечувствительных киназ (Numb-associated kinase) с высоким сродством к AP2-ассоциированной протеинкиназе 1 (AAK1) – 8,2 нМ, BMP-2-индуцибельной киназе (BIKE) – 20 нМ и G-ассоциированной киназе (GAK) – 120 нМ. Киназы AAK1 и GAK участвуют в проникновении вируса SARS-CoV-2 (COVID-19) в клетки человека.

Фармакодинамические эффекты

Ингибирование фосфорилирования STAT3, индуцированного интерлейкином-6

Приём барицитиниба здоровыми добровольцами приводил к дозозависимому ингибированию фосфорилирования STAT3, индуцированного интерлейкином-6, с максимальным ингибированием через 2 часа после приёма барицитиниба и возвращением к исходным показателям через 24 часа.

Иммуноглобулины

Через 12 недель после начала приёма барицитиниба средние значения IgG, IgM и IgA в сыворотке крови снижались и оставались стабильно сниженными, по меньшей мере, в течение 104 недель. У большинства пациентов изменения значений иммуноглобулинов находились в пределах диапазона нормальных значений.

У ограниченного числа пациентов, госпитализированных с COVID-19 средней или тяжелой степени и получавших барицитиниб, были повышены антитела (IgG) к антигенам S1/S2 вируса COVID-19.

Лимфоциты

В течение 1 недели после начала приёма барицитиниба среднее абсолютное число лимфоцитов увеличивалось, однако к 24-й неделе возвращалось к исходным значениям и в дальнейшем оставалось стабильным в течение, по меньшей мере, 104 недель. У большинства пациентов изменения числа лимфоцитов находились в пределах диапазона нормальных значений.

C-реактивный белок

У пациентов с ревматоидным артритом снижение концентрации сывороточного C-реактивного белка (СРБ) наблюдалось уже через 1 неделю после начала применения барицитиниба и оставалось сниженным в течение всего периода приема препарата.

Креатинин

Применение барицитиниба по показаниям ревматоидный артрит и атопический дерматит приводило к повышению концентрации креатинина в сыворотке крови в среднем на 3,8 мкмоль/л через 2 недели после начала лечения. Это может быть связано с ингибированием секреции креатинина барицитинибом в почечных канальцах. Следовательно, оценка скорости клубочковой фильтрации на основе определения концентрации креатинина в сыворотке крови может быть несколько снижена без фактического снижения функции почек или возникновения нежелательных реакций со

стороны почек. У пациентов с очаговой алопецией средний уровень креатинина в сыворотке крови с течением времени продолжал повышаться. Применение барицитиниба по показаниям атопический дерматит и очаговая алопеция приводило к снижению концентрации цистатина С (данный показатель наряду с концентрацией креатинина используется для оценки клубочковой фильтрации) на 4-й неделе лечения. В дальнейшем концентрация цистатина С не снижалась.

Модели кожи in vitro

В лабораторной модели человеческой кожи, обработанной провоспалительными цитокинами (IL-4, IL-13, IL-31), барицитиниб снижал экспрессию pSTAT3 в эпидермальных кератиноцитах, а также усиливал экспрессию филагрина – белка, играющего роль в обеспечении барьерной функции кожи и патогенезе атопического дерматита.

Биомаркеры COVID-19

Барицитиниб снижает концентрацию цитокинов и биомаркеров, вовлеченных в развитие инфекции COVID-19, включая IL-6, IFN- γ , MCP-3, CXCL10, IL-10, MCP-2, CCL19, PTX3, и IL-27. При этом барицитиниб повышает концентрацию маркеров (включая CCL17, GDF2, и SCF), которые у пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени снижены.

Вакцинация

Влияние барицитиниба на гуморальный ответ после введения неживых вакцин (инактивированной пневмококковой вакцины или инактивированной противостолбнячной вакцины) было изучено в клиническом исследовании у 106 пациентов с ревматоидным артритом, принимавших барицитиниб в дозах 2 мг и 4 мг. Большинство пациентов (n = 94), участвовавших в исследовании, принимали барицитиниб в комбинации с метотрексатом. Результаты исследования показали, что адекватный иммунный ответ (IgG) развивался у 68 % (95% ДИ: 58,4%, 76,2%) пациентов после введения пневмококковой вакцины и у 43,1 % (95% ДИ: 34%, 52,8%) пациентов после введения противостолбнячной вакцины.

Клиническая эффективность и безопасность

Ревматоидный артрит

Эффективность и безопасность применения барицитиниба оценивались в четырех мультицентровых рандомизированных двойных слепых исследованиях III фазы. В исследованиях принимали участие пациенты от 18 лет и старше с активным ревматоидным артритом средней или тяжелой степени. Диагноз ставился на основании критериев ACR/EULAR 2010 (таблица 3). На исходном уровне требовалось наличие не менее 6 болезненных и 6 опухших суставов. Все пациенты, завершившие исследования, отвечали критериям включения в долгосрочное расширенное исследование на срок до 7 лет продолжения лечения.

Таблица 3. Краткий обзор клинического исследования

Наименование исследования (продолжительность)	Популяция (кол-во)	Группы лечения	Краткий обзор ключевых показателей исхода
RA-BEGIN (52 недели)	Ранее не получавшие МТТ ¹ (584)	• Барицитиниб 4 мг 1 р/сут • Барицитиниб 4 мг 1 р/сут + МТТ • МТТ	• Первичная конечная точка: ACR20 на неделе 24 • Физическая функция (HAQ-DI) • Рентгенологическое прогрессирование (mTSS)

			Низкая активность заболевания и ремиссия (SDAI)
RA-BEAM (52 недели)	Не ответившие на МТТ ² (1305)	- Барицитиниб 4 мг 1 p/сут - Адалимумаб 40 мг п/к 1 p/2 нед - Плацебо У всех пациентов фоновая терапия МТТ	- Первичная конечная точка: ACR20 на неделе 12 - Физическая функция (HAQ-DI) - Рентгенологическое прогрессирование (mTSS) - Низкая активность заболевания и ремиссия (SDAI) - Утренняя тугоподвижность суставов
RA-BUILD (24 недели)	Не ответившие на тБПРП ³ (684)	- Барицитиниб 4 мг 1 p/сут - Барицитиниб 2 мг 1 p/сут - Плацебо На фоне тБПРП⁵, если при включении в исследование пациент находился на стабильном лечении тБПРП	- Первичная конечная точка: ACR20 на неделе 12 - Физическая функция (HAQ-DI) - Низкая активность заболевания и ремиссия (SDAI) - Рентгенологическое прогрессирование (mTSS) - Утренняя тугоподвижность суставов
RA-BEACON (24 недели)	Не ответившие на ФНО ⁴ (527)	- Барицитиниб 4 мг 1 p/сут - Барицитиниб 2 мг 1 p/сут - Плацебо На фоне тБПРП⁵	- Первичная конечная точка: ACR20 на неделе 12 - Физическая функция (HAQ-DI) - Низкая активность заболевания и ремиссия (SDAI)

Сокращения: 1 p/сут — один раз в сутки; 1 p/2 нед — один раз в 2 недели; п/к — подкожно; ACR — Американская коллегия ревматологии; SDAI — упрощенный индекс активности заболевания; HAQ-DI — индекс нетрудоспособности по опроснику оценки состояния здоровья; mTSS — общая оценка по шкале Шарпа в модификации Ван дер Хейде.

¹ Пациенты, получившие менее 3 доз метотрексата (МТТ), ранее не получавшие другие традиционные или биологические БПРП

² Пациенты с неадекватным ответом на метотрексат (+/- другие тБПРП), ранее не получавшие биологические препараты.

³ Пациенты с неадекватным ответом или непереносимостью ≥ 1 тБПРП, ранее не получавшие биологические препараты.

⁴ Пациенты с неадекватным ответом или непереносимостью ≥ 1 бБПРП, включая по меньшей мере один ингибитор ФНО

⁵ Наиболее распространенные сопутствующие тБПРП включали МТТ, гидроксихлорохин, лефлуномид и сульфасалазин

Клинический ответ

Во всех исследованиях доля пациентов, достигших ответа к 12-й неделе по критериям ACR20, ACR50 и ACR70 была значимо выше в группе барицитиниба (4 мг один раз в сутки) по сравнению с группами плацебо, метотрексата и адалимумаба (таблица 4). У пациентов, принимавших барицитиниб, более выраженный клинический ответ наблюдался уже на первой неделе терапии. При этом поддержание устойчивого ответа по критериям ACR20,

ACR50 и ACR70 было продолжительным и сохранялось как минимум 2 года, включая долгосрочное расширенное исследование.

Лечение барицитинибом в дозе 4 мг в монотерапии или в комбинации с традиционными базисными противоревматическими препаратами приводило к значимому улучшению всех показателей ACR, включая число болезненных и припухших суставов, оценку пациентом и врачом общего состояния пациента, результаты по HAQ-DI (опросник оценки состояния здоровья), оценку боли и концентрацию С-реактивного белка (СРБ) по сравнению с плацебо, метотрексатом или адалимумабом.

Не было выявлено значимых различий в эффективности и безопасности между подгруппами, определенными по типам сопутствующих БПРП, применяемых в комбинации с барицитинибом.

Ремиссия и снижение активности заболевания

В группе барицитиниба (доза 4 мг) значительно большее число пациентов по сравнению с группами метотрексата и плацебо достигли к 12 и 24 неделе ремиссии (упрощенный индекс активности заболевания $SDAI \leq 3,3$, индекс активности болезни Крона $CDAI \leq 2,8$) или снижения активности заболевания или ремиссии (индекс активности заболевания DAS28-ESR или $DAS28-hsCRP \leq 3,2$ и DAS28-ESR или $DAS28-hsCRP < 2,6$) (таблица 4).

Более высокие показатели ремиссии по сравнению с плацебо наблюдались уже на 4-й неделе терапии. Ремиссия и низкая активность заболевания сохранялись в течение, по меньшей мере, 2-х лет. Данные долгосрочного расширенного исследования с последующим 6-летним наблюдением демонстрируют устойчиво низкие показатели соотношения активность заболевания/ремиссия.

Таблица 4. Ответ, ремиссия и физическая функция

Исследование	RA-BEGIN			RA-BEAM			RA-BUILD			RA-BEACON		
	Пациенты, ранее не получавшие МТТ			Пациенты без ответа на МТТ			Пациенты без ответа на тБПРП			Пациенты без ответа на ФНО		
Лечение группа	МТТ	БАРИ 4 мг	БАРИ 4 мг + Метотрексат	ПБО	БАРИ 4 мг	АДА 40 мг 1 р/2 нед	ПБО	БАРИ 2 мг	БАРИ 4 мг	ПБО	БАРИ 2 мг	БАРИ 4 мг
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20:												
Неделя 12	59%	79%***	77%***	40%	70%***†	61%***	39%	66%***	62%***	27%	49%***	55%***
Неделя 24	62%	77%**	78%***	37%	74%***†	66%***	42%	61%***	65%***	27%	45%***	46%***
Неделя 52	56%	73%***	73%***		71%††	62%						
ACR50:												
Неделя 12	33%	55%***	60%***	17%	45%***††	35%***	13%	33%***	34%***	8%	20%**	28%***
Неделя 24	43%	60%**	63%***	19%	51%***	45%***	21%	41%***	44%***	13%	23%*	29%***
Неделя 52	38%	57%***	62%***		56%†	47%						
ACR70:												

Неделя 12	16%	31%***	34%***	5%	19%****†	13%**	3%	18%***	18%***	2%	13%***	11%**
Неделя 24	21%	42%***	40%***	8%	30%****†	22%***	8%	25%***	24%***	3%	13%***	17%***
Неделя 52	25%	42%***	46%***		37%	31%						
DAS28-hsCRP ≤ 3,2:												
Неделя 12	30%	47%***	56%***	14%	44%****†	35%***	17%	36%***	39%***	9%	24%***	32%***
Неделя 24	38%	57%***	60%***	19%	52%***	48%***	24%	46%***	52%***	11%	20%*	33%***
Неделя 52	38%	57%***	63%***		56%†	48%						
SDAI ≤ 3,3:												
Неделя 12	6%	14%*	20%***	2%	8%***	7%***	1%	9%***	9%***	2%	2%	5%
Неделя 24	10%	22%**	23%***	3%	16%***	14%***	4%	17%***	15%***	2%	5%	9%**
Неделя 52	13%	25%**	30%***		23%	18%						
CDAI ≤ 2,8:												
Неделя 12	7%	14%*	19%***	2%	8%***	7%**	2%	10%***	9%***	2%	3%	6%
Неделя 24	11%	21%**	22%**	4%	16%***	12%***	4%	15%***	15%***	3%	5%	9%*
Неделя 52	16%	25%*	28%**		22%	18%						
Минимальная клинически значимая разница HAQ-DI (снижение балла HAQ-DI ≥ 0,30):												
Неделя 12	60%	81%***	77%***	46%	68%***	64%***	44%	60%***	56%**	35%	48%*	54%***
Неделя 24	66%	77%*	74%	37%	67%****†	60%***	37%	58%***	55%***	24%	41%***	44%***
Неделя 52	53%	65%*	67%**		61%	55%						

Примечание: доля ответивших на лечение в каждую временную точку на основе числа пациентов, которые первоначально были рандомизированы на лечение (N). Пациенты, которые прекратили терапию или получили резервную терапию, считались не ответившими на лечение.

Сокращения: АДА — адалимумаб; БАРИ — барицитиниб; МТТ — метотрексат; ПБО — плацебо

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ по сравнению с плацебо (по сравнению с метотрексатом для исследования RA-BEGIN)

†† $p \leq 0,05$; ††† $p \leq 0,01$; †††† $p \leq 0,001$ по сравнению с адалимумабом

Рентгенографическая оценка ответа на лечение

Влияние барицитиниба на прогрессирование структурного повреждения суставов оценивали рентгенографически в исследованиях RA-BEGIN, RA-BEAM и RA-BUILD и оценивали по модифицированной шкале Шарпа (mTSS), включая ее компоненты, с использованием балльной оценки эрозии и балльной оценки сужения суставной щели.

Лечение барицитинибом в дозе 4 мг приводило к статистически значимому снижению прогрессирования структурных повреждений суставов (таблица 5). Результаты анализа значений балльных оценок эрозии и сужения суставной щели соответствовали общим результатам исследования. Доля пациентов без рентгенографических признаков прогрессирования (изменения модифицированного общего счета Шарпа $mTSS \leq 0$) на 24 и 52 неделях исследования была значимо выше при применении барицитиниба по сравнению с плацебо.

Таблица 5. Рентгенографические изменения

Исследование	RA-BEGIN			RA-BEAM			RA-BUILD		
	Пациенты, ранее не получавшие МТТ			Пациенты без ответа на МТТ			Пациенты без ответа на тБПРП		
Группа лечения	МТ	БАРИ 4 мг	БАРИ 4 мг + Метотрексат	ПБО ^а	БАРИ 4 мг	АДА 40 мг 1 р/2 нед	ПБО	БАРИ 2 мг	БАРИ 4 мг
Оценка по модифицированной шкале Шарпа (mTSS), среднее изменение по сравнению с исходным уровнем:									
Неделя 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Неделя 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Доля пациентов без рентгенографического прогрессирования^б:									
Неделя 24	68%	76%	81%**	70%	81%***	83%***	74%	72%	80%
Неделя 52	66%	69%	80%**	70%	79%**	81%**			

Сокращения: АДА — адалимумаб; БАРИ — барицитиниб; МТТ — метотрексат; ПБО — плацебо

^а Данные группы плацебо на неделе 52 получены с использованием линейной экстраполяции

^б Отсутствие прогрессирования определяется как изменение по шкале mTSS ≤ 0.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ по сравнению с плацебо (по сравнению с метотрексатом для исследования RA-BEGIN)

Влияние на качество жизни и общее состояние здоровья

Лечение барицитинибом в дозе 4 мг в качестве монотерапии или в комбинации с тБПРП приводило к значительному улучшению физического состояния (HAQ-DI) и снижению боли (визуальная аналоговая шкала 0-100) по сравнению со всеми препаратами сравнения (плацебо, метотрексат, адалимумаб). Улучшения наблюдались уже на 1-й неделе, и в исследованиях RA-BEGIN и RA-BEAM они сохранялись до 52 недель.

В исследованиях RA-BEAM и RA-BUILD лечение барицитинибом в дозе 4 мг привело к значительному уменьшению средней продолжительности и тяжести утренней скованности суставов по сравнению с плацебо или адалимумабом, что оценивалось при помощи ежедневно заполняемых электронных дневников пациентов.

Во всех исследованиях пациенты, получавшие барицитиниб, сообщали об улучшении качества жизни, отмечаемом пациентами, на основании краткой формы (36) обследования состояния здоровья (SF-36) оценки физического компонента и утомляемости согласно опроснику «Функциональная оценка терапии хронических заболеваний - оценка утомляемости» (FACIT-F).

Барицитиниб 4 мг в сравнении с 2 мг

Различия в эффективности между дозами 4 мг и 2 мг были наиболее заметны в популяции пациентов, не ответивших на бБПРП (RA-BEACON), в которой статистически значимое улучшение критериев ACR, таких как количество опухших суставов, количество болезненных суставов и СОЭ, наблюдалось в группе барицитиниба 4 мг по сравнению с плацебо на 24 неделе, но не в группе барицитиниба 2 мг по сравнению с плацебо. Кроме того, как в исследовании RA-BEACON, так и в исследовании RA-BUILD терапевтический

эффект проявлялся быстрее, и величина эффекта, как правило, была больше в группах, получавших дозу 4 мг, по сравнению с дозой 2 мг.

В долгосрочном расширенном исследовании пациенты из исследований RA-BEAM, RA-BUILD и RA-BEACON, которые достигли устойчивой низкой активности заболевания или ремиссии ($\text{CDAI} \leq 10$) после по меньшей мере 15 месяцев лечения барицитинибом в дозе 4 мг один раз в сутки, были повторно рандомизированы в соотношении 1:1 двойным слепым способом для продолжения лечения в дозе 4 мг один раз в сутки или снижения дозы до 2 мг один раз в сутки. У большинства пациентов сохранялась низкая активность заболевания или ремиссия на основе оценки CDAI :

- Неделя 12: 451/498 (91%) пациентов, продолжающих принимать дозу 4 мг, по сравнению с 405/498 (81%) пациентов, у которых дозу снизили до 2 мг ($p \leq 0,001$)
- Неделя 24: 434/498 (87%) пациентов, продолжающих принимать дозу 4 мг, по сравнению с 372/498 (75%) пациентов, у которых дозу снизили до 2 мг ($p \leq 0,001$)
- Неделя 48: 400/498 (80%) пациентов, продолжающих принимать дозу 4 мг, по сравнению с 343/498 (69%) пациентов, у которых дозу снизили до 2 мг ($p \leq 0,001$)
- Неделя 96: 347/494 (70%) пациентов, продолжающих принимать дозу 4 мг, по сравнению с 297/496 (60%) пациентов, у которых дозу снизили до 2 мг ($p \leq 0,001$)

Большинство пациентов, которые потеряли статус низкой активности заболевания или ремиссии после снижения дозы, смогли восстановить контроль над заболеванием после возвращения к дозе 4 мг.

Атопический дерматит у взрослых

Эффективность и безопасность применения барицитиниба в монотерапии или в комбинации с глюкокортикостероидами для местного применения оценивались в трех рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях III фазы длительностью 16 недель (BREEZE-AD1, -AD2 и -AD7). В исследованиях принимали участие 1568 пациентов от 18 лет и старше с атопическим дерматитом умеренной и тяжелой степени (балл общей оценки исследователя (IGA score) ≥ 3 , индекс площади поражения и степени тяжести экземы (EASI score) ≥ 16 и площадь пораженной поверхности тела (BSA involvement) $\geq 10\%$), у которых в анамнезе отмечались непереносимость или отсутствие адекватного ответа на лечение препаратами для местного применения. Пациентам было разрешено получать резервное лечение (которое включало местную или системную терапию), с этого момента они считались не ответившими на лечение. На исходном уровне исследования BREEZE-AD7 все пациенты получали сопутствующую местную терапию кортикостероидами, и пациентам было разрешено использовать местные ингибиторы кальциневрина. Все пациенты, которые завершили эти исследования, отвечали критериям включения в долгосрочное расширенное исследование (BREEZE AD-3) на срок до 4 лет продолженного лечения.

Кроме того, в одном рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании III фазы BREEZE-AD4 длительностью 52 недели (участвовало 463 пациента) была оценена эффективность барицитиниба в комбинации с глюкокортикостероидами для местного применения у пациентов с атопическим дерматитом умеренной и тяжелой степени с выявленной непереносимостью, отсутствием эффективности либо с наличием противопоказаний к лечению циклоспорином для приема внутрь.

Характеристики исходного уровня

В плацебо-контролируемых исследованиях фазы III (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 и -AD4) во всех группах лечения 37% составляли женщины, 64% — представители европеоидной расы, 31% — азиаты и 0,6% — чернокожие, а средний возраст составлял 35,6 года. В этих

исследованиях у 42–51% пациентов исходный уровень IGA составлял 4 (атопический дерматит тяжелой степени), а 54–79% пациентов ранее получали системное лечение atopического дерматита. Средняя оценка EASI на исходном уровне составляла от 29,6 до 33,5, усредненная на исходном уровне еженедельная оценка по числовой рейтинговой шкале зуда (NRS) составляла от 6,5 до 7,1, средний дерматологический индекс качества жизни на исходном уровне (DLQI) составлял от 13,6 до 14,9, а средняя оценка по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) на исходном уровне составляла от 10,9 до 12,1.

Клинический ответ

16-недельные исследования монотерапии (BREEZE-AD1, -AD2) и комбинации с МКС (BREEZE-AD7)

Значимо большая доля пациентов, рандомизированных в группу барицитиниба в дозе 4 мг, достигла ответа IGA 0 или 1 (первичный результат), EASI75 или улучшения на ≥ 4 балла по шкале зуда NRS по сравнению с плацебо на неделе 16 (таблица 6). На рисунке 1 показано среднее процентное изменение оценки EASI относительно исходного уровня до недели 16.

Значимо большая доля пациентов, рандомизированных в группу барицитиниба в дозе 4 мг, достигла оценки ≥ 4 по шкале зуда NRS по сравнению с плацебо (в течение первой недели лечения для BREEZE-AD1 и AD2 и уже на 2 неделе для BREEZE-AD7; $p < 0,002$).

Эффекты лечения в подгруппах (масса тела, возраст, пол, раса, тяжесть заболевания и предшествующее лечение, включая иммунодепрессанты) соответствовали результатам в общей исследуемой популяции.

Таблица 6. Эффективность барицитиниба на неделе 16 (ППА^a)

	Монотерапия						Комбинация с МКС		
Исследование	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Лечение Группа	ПБО	БАРИ 2 мг	БАРИ 4 мг	ПБО	БАРИ 2 мг	БАРИ 4 мг	ПБО+ МКС	БАРИ 2 мг+ МКС	БАРИ 4 мг+ МКС
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 или 1 % ответивших на лечение ^{b, c}	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, % ответивших на лечение ^c	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
Шкала зуда NRS (улучшение ≥ 4 балла), % ответивших на лечение ^{c, d}	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

БАРИ — барицитиниб; ПБО — плацебо

* статистически значимо по сравнению с плацебо без поправки на множественность; ** статистически значимо по сравнению с плацебо с поправкой на множественность.

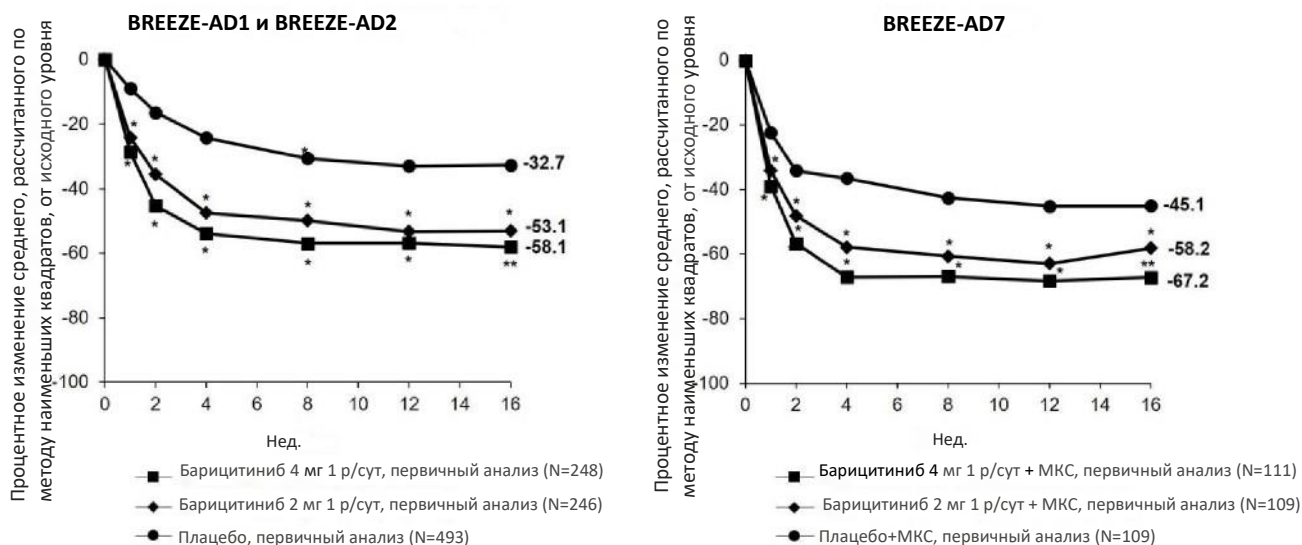
^a Популяция полного анализа (ППА), включая всех рандомизированных пациентов.

^b Ответивший на лечение определялся как пациент с IGA 0 или 1 («чистый» или «почти чистый») со снижением ≥ 2 баллов по шкале 0-4 IGA.

^c Определение пациентов, не ответивших на лечение: пациенты, которые получали резервное лечение, или пациенты с отсутствующими данными, считались не ответившими на лечение.

^d Результаты в подгруппе пациентов, подходящих для оценки (пациенты с оценкой по шкале зуда NRS ≥ 4 на исходном уровне).

Рисунок 1. Среднее процентное изменение EASI (ППА) по сравнению с исходным уровнем^a



LS — метод наименьших квадратов; * статистически значимо по сравнению с плацебо без поправки на множественность; ** статистически значимо по сравнению с плацебо с поправкой на множественность.

^a Популяция полного анализа (ППА), включая всех рандомизированных пациентов. Данные, собранные после резервной терапии или после полного прекращения приема лекарственного препарата, считались отсутствующими. Средние, рассчитанные по методу наименьших квадратов, взяты из анализа модели смешанных эффектов для повторных измерений (MMRM).

Сохранение эффекта

Для оценки сохранения эффекта при поддерживающей терапии 1398 пациентов, участвовавшие в трех 16-недельных исследованиях BREEZE-AD1 (N = 566), BREEZE-AD2 (N = 540) и BREEZE-AD7 (N = 292) (двух с применением монотерапии барицитинибом и одном с применением комбинированной терапии с глюкокортикостероидами для местного применения) и получавшие в них барицитиниб, были включены в долгосрочное расширенное исследование BREEZE-AD3. Данные доступны до 4 лет (216 недель) общего периода лечения. Результаты долгосрочного исследования свидетельствуют о том, что в случае наличия ответа на начальном этапе терапии (IGA 0, 1 или 2) при поддерживающей терапии барицитинибом эффект сохраняется.

Снижение дозы

В долгосрочном расширенном исследовании BREEZE-AD3 пациенты с чистой, почти чистой кожей или легкой формой заболевания (т.е. IGA 0, 1 или 2), получавшие барицитиниб в дозе 4 мг один раз в день, были повторно рандомизированы на 52-й неделе для продолжения приема 4 мг один раз в день или снижения дозы до 2 мг один раз в день. Среди пациентов, которые снизили дозу до 2 мг, у 37 % наблюдался ответ с IGA 0, 1 или 2, а у 52 % — ответ EASI75 на 200-й неделе. У 47 % пациентов в этой группе на 52-й неделе наблюдалось улучшение по шкале NRS на 4 балла, а у 40 % было это улучшение на 68-й неделе. Доля пациентов с рецидивом (IGA $\geq$ 3) была ниже в подгруппе пациентов с чистой или почти чистой кожей (IGA 0 или 1) в начале снижения дозы. У большинства пациентов, у которых после снижения дозы наблюдался рецидив (IGA $\geq$ 3), контроль над заболеванием восстановился после повторного приема барицитиниба в дозе 4 мг.

Качество жизни/состояние по оценке пациентов

Барицитиниб в дозе 4 мг как в монотерапии (BREEZE-AD1 и BREEZE-AD2), так и в комбинации с глюкокортикостероидами для местного применения (BREEZE-AD7) к

16 неделе в значительной степени улучшал состояние по оценке пациентов, включая уменьшение зуда NRS, улучшение сна (ADSS), болезненность кожи (шкала болезненности кожи NRS), качество жизни (DLQI) и симптомы тревоги и депрессии (HADS), которые не были скорректированы на множественность, по сравнению с плацебо (см. таблицу 7).

Таблица 7. Качество жизни/исход заболевания по результатам опроса пациентов в результате монотерапии барицитинибом и комбинации барицитиниба с МКС на 16 неделе (ППА) ^a

Исследование	Монотерапия						Комбинация с МКС		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Группа лечения	ПБО	БАРИ 2 мг	БАРИ 4 мг	ПБО	БАРИ 2 мг	БАРИ 4 мг	ПБО+ МКС	БАРИ 2 мг+ МКС	БАРИ 4 мг+ МКС
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
ADSS, пункт 2: ≥ 2 пункта улучшение, % ответивших на лечение ^{c,d}	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Изменение болезненности кожи (NRS), среднее (ст. ош.) ^b	-0,84 (0,24)	-1,58 (0,29)	-1,93** (0,26)	-0,86 (0,26)	-2,61** (0,30)	-2,49** (0,28)	-2,06 (0,23)	-3,22* (0,22)	-3,73* (0,23)
Изменение DLQI, среднее (ст. ош.) ^b	-2,46 (0,57)	-4,30* (0,68)	-6,76* (0,60)	-3,35 (0,62)	-7,44* (0,71)	-7,56* (0,66)	-5,58 (0,61)	-7,50* (0,58)	-8,89* (0,58)
Изменение HADS, среднее (ст. ош.) ^b	-1,22 (0,48)	-3,22* (0,58)	-3,56* (0,52)	-1,25 (0,57)	-2,82 (0,66)	-3,71* (0,62)	-3,18 (0,56)	-4,75* (0,54)	-5,12* (0,54)

БАРИ — барицитиниб; ПБО — плацебо

* статистически значимо по сравнению с плацебо без поправки на множественность; ** статистически значимо по сравнению с плацебо с поправкой на множественность.

^a Популяция полного анализа (ППА), включая всех рандомизированных пациентов.

^b Показанные результаты представляют собой изменение среднего, рассчитанного по методу наименьших квадратов, относительно исходного уровня (ст. ош.). Данные, собранные после резервной терапии или после полного прекращения приема лекарственного препарата, считались отсутствующими. Средние, рассчитанные по методу наименьших квадратов, взяты из анализа модели смешанных эффектов для повторных измерений (MMRM).

^c ADSS, пункт 2: количество ночных пробуждений из-за зуда.

^d Определение пациентов, не ответивших на лечение: пациенты, которые получали резервное лечение, или пациенты с отсутствующими данными считались не ответившими на лечение. Результаты в подгруппе пациентов, подходящих для оценки (пациенты с оценкой по шкале ADSS, пункт 2 ≥ 2 на исходном уровне).

Клинический ответ у пациентов с выявленной непереносимостью, отсутствием эффективности либо с наличием противопоказаний к лечению циклоспорином (исследование BREEZE-AD4)

Всего было включено 463 пациента с неэффективностью ($n = 173$), непереносимостью ($n = 75$) или противопоказаниями ($n = 126$) к приему циклоспорина для перорального применения. Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигших EASI-75 на неделе 16. Первичные и некоторые из наиболее важных вторичных конечных точек на неделе 16 приведены в таблице 8.

Таблица 8: эффективность барицитиниба в комбинации с МКС^a на 16 неделе в исследовании BREEZE-AD4 (ППА)^b

Исследование	BREEZE-AD4		
	ПБО ^a	БАРИ 2 мг ^a	БАРИ 4 мг ^a
N	93	185	92
EASI-75, % ответивших на лечение ^c	17,2	27,6	31,5**
IGA 0 или 1 % ответивших на лечение ^{c, e}	9,7	15,1	21,7*
Шкала зуда NRS (улучшение $\geq$ 4 балла), % ответивших на лечение ^{c, f}	8,2	22,9*	38,2**
Изменение DLQI, среднее (ст. ош.) ^d	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

БАРИ — барицитиниб; ПБО — плацебо

* статистически значимо по сравнению с плацебо без поправки на множественность; ** статистически значимо по сравнению с плацебо с поправкой на множественность.

^a Все пациенты получали сопутствующую местную терапию кортикостероидами, и пациентам было разрешено использовать местные ингибиторы кальциневрина.

^b Популяция полного анализа (ППА), включая всех рандомизированных пациентов.

^c Определение пациентов, не ответивших на лечение: пациенты, которые получали резервное лечение, или пациенты с отсутствующими данными, считались не ответившими на лечение.

^d Данные, собранные после резервной терапии или после полного прекращения приема лекарственного препарата, считались отсутствующими. Средние, рассчитанные по методу наименьших квадратов, взяты из анализа модели смешанных эффектов для повторных измерений (MMRM).

^e Ответивший на лечение определялся как пациент с IGA 0 или 1 («чистый» или «почти чистый») со снижением ≥ 2 баллов по шкале 0-4 IGA.

^f Результаты в подгруппе пациентов, подходящих для оценки (пациенты с оценкой по шкале зуда NRS ≥ 4 на исходном уровне).

Доля пациентов, у которых кожа очистилась или почти очистилась (IGA 0 или 1), индекс площади поражения и степени тяжести экземы уменьшился на 75 % (EASI-75) или зуд уменьшился на 4 и более пунктов по числовой оценочной шкале зуда, была значительно больше в группе пациентов, принимавших барицитиниб в дозе 4 мг, по сравнению с группой

плацебо. Все пациенты, принимавшие участие в данном исследовании, находились на сопутствующей терапии глюкокортикостероидами для местного применения и имели возможность использовать ингибиторы кальциневрина для местного применения.

Очаговая алопеция

Эффективность и безопасность применения барицитиниба оценивались в двух рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях:

- адаптивное исследование II/III фазы (BRAVE-AA1)
- исследование III фазы (BRAVE-AA2).

Часть фазы III исследования BRAVE-AA1 и исследование фазы III BRAVE-AA2 были рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми и продолжались 36 недель с фазой продления терапии до 200 недель. В обоих исследованиях фазы III пациентов рандомизировали в группу плацебо, группу барицитиниба 2 мг или группу барицитиниба 4 мг в соотношении 2:2:3.

В исследовании участвовало 1200 взрослых пациентов (мужчины в возрасте от 18 до 60 лет, а также женщины в возрасте от 18 до 70 лет) с текущим эпизодом тяжелой алопеции (выпадение волос на $\geq 50\%$ волосистой части головы) продолжительностью более 6 месяцев. Пациенты с текущим эпизодом продолжительностью 8 лет и более не включались в исследование, если за последние 8 лет на пораженных участках кожи головы не наблюдались эпизоды возобновления роста волос. Тяжесть алопеции у пациентов определялась по шкале SALT (Severity of Alopecia Tool – Инструмент определения тяжести алопеции) и соответствовала 50–94 пунктам у мужчин (50–94 %-е облысение на волосистой части головы) и 95–100 пунктам у женщин (95–100 %-е облысение на волосистой части головы). В качестве сопутствующей терапии очаговой алопеции были разрешены только финастерид (или другие ингибиторы 5-альфа редуктазы), миноксидил (для приема внутрь или для местного применения) и биматопрост (офтальмологический раствор для ресниц), если доза была стабильной на момент начала исследования.

В обоих исследованиях первичным критерием оценки терапии являлась доля пациентов, достигших показателя $SALT \leq 20$ (степень покрытия кожи головы волосиным покровом не менее 80 %) на 36-й неделе. Дополнительно в обоих исследованиях учитывалась оценка пациентом степени облысения на волосистой части головы при помощи 5-балльной шкалы (Scalp Hair Assessment PRO™) и оценка врачом степени алопеции бровей и ресниц с помощью 4-балльной шкалы (ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™, ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™).

Исходные характеристики

В часть фазы исследования III BRAVE-AA1 и в исследование фазы III BRAVE-AA2 было включено 1200 взрослых пациентов. Средний возраст пациентов во всех группах лечения составил 37,5 лет, 61% пациентов — женщины. Средняя продолжительность заболевания очаговой алопецией от начала заболевания и средняя продолжительность текущего эпизода выпадения волос составили 12,2 и 3,9 года, соответственно. Средний балл по шкале SALT во всех исследованиях составил 96 (это соответствует 96% потери волос на голове), и примерно у 44% пациентов была зарегистрирована универсальная алопеция. Во всех исследованиях у 69% пациентов наблюдалась значительная или полная потеря волос бровей на исходном уровне, а у 58% — значительная или полная потеря волос ресниц на исходном уровне на основании оценки ClinRO потери волос бровей и ресниц 2 или 3. Примерно 90% пациентов до начала исследования получали хотя бы один курс лечения алопеции, а 50% — хотя бы один системный иммунодепрессант. О применении разрешенных сопутствующих методов лечения алопеции сообщали только 4,3% пациентов во время исследований.

Клинический ответ

В обоих исследованиях число пациентов, достигших к 36 неделе значений SALT в 20 и менее пунктов, было значительно больше в группе барицитиниба (4 мг один раз в день) по сравнению с плацебо. При этом в исследовании BRAVE-AA1 показатель SALT снижался к 8 неделе терапии, а в исследовании BRAVE-AA2 к 12 неделе терапии. По большинству вторичных конечных точек наблюдалась устойчивость эффективности (таблица 9). На рисунке 2 показана доля пациентов, достигших $SALT \leq 20$ к 36-й неделе.

Эффекты лечения в подгруппах (пол, возраст, масса тела, pCKФ, раса, географический регион, тяжесть заболевания, текущая продолжительность эпизода очаговой алопеции) соответствовали результатам в общей исследуемой популяции на неделе 36.

Таблица 9. Эффективность барицитиниба до недели 36 для объединенных исследований (объединенная популяция для оценки эффективности на неделе 36^a)

	BRAVE-AA1 (часть фазы III исследования фазы II/III) и BRAVE-AA2 (исследование фазы III), объединенные данные*		
	Плацебо N = 345	Барицитиниб 2 мг N = 340	Барицитиниб 4 мг N = 515
SALT ≤ 20 на нед. 36	4,1%	19,7%**	34,0%**
SALT ≤ 20 на нед. 24	3,2%	11,2%	27,4%**
Показатель ClinRO потери волос бровей 0 или 1 балл на неделе 36 с улучшением на ≥ 2 балла относительно исходного уровня ^b	3,8%	15,8%	33,0%**
Показатель ClinRO потери волос ресниц 0 или 1 балл на неделе 36 с улучшением на ≥ 2 балла относительно исходного уровня ^b	4,3%	12,0%	33,9%**
Изменение оценки домена «Эмоции» опросника Skindex16, адаптированного для очаговой алопеции, среднее (ст. ош.) ^c	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)
Изменение оценки домена «Функционирование» опросника Skindex16, адаптированного для очаговой алопеции, среднее (ст. ош.) ^c	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

ClinRO — исходы, отмечаемые клиницистами; ст. ош. — стандартная ошибка

^a Объединенная популяция для оценки эффективности на неделе 36: все пациенты, включенные в часть фазы III исследования BRAVE-AA1 и исследование BRAVE-AA2.

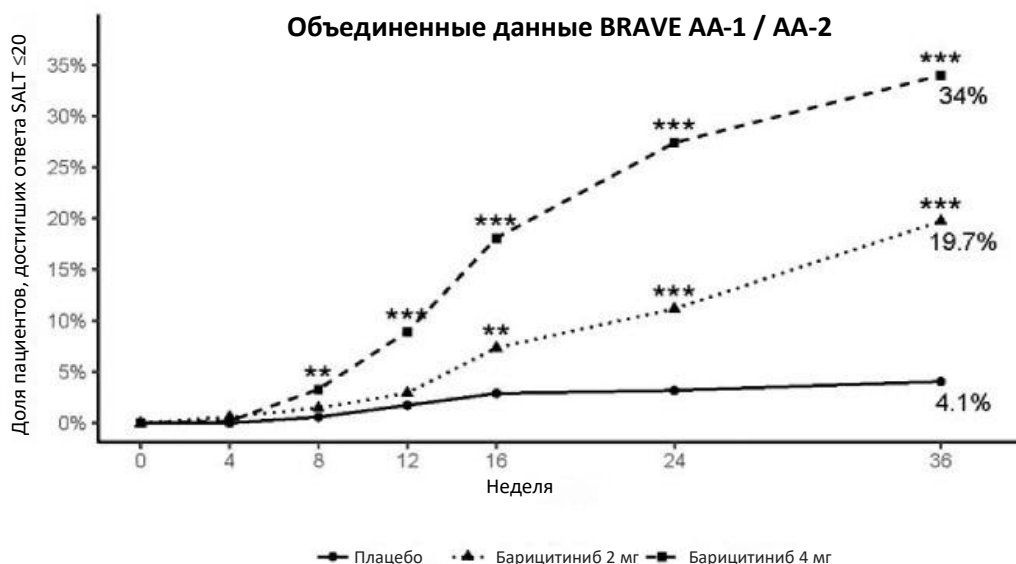
* Результаты объединенного анализа соответствуют результатам отдельных исследований

** Статистически значимо с поправкой на множественность в схеме графического тестирования в рамках каждого отдельного исследования.

^b Количество пациентов с показателем ClinRO потери волос бровей ≥ 2 на исходном уровне: 236 (плацебо), 240 (барицитиниб 2 мг), 349 (барицитиниб 4 мг). Количество пациентов с показателем ClinRO потери волос ресниц ≥ 2 на исходном уровне: 186 (плацебо), 200 (барицитиниб 2 мг), 307 (барицитиниб 4 мг). Для обоих показателей ClinRO используется 4-балльная шкала ответа в диапазоне от 0 (отсутствие выпадения волос) до 3 (отсутствие волос на бровях/ресницах).

^c Размеры выборки для анализа Skindex16, адаптированного для очаговой алопеции, на неделе 36, составляют n= 256 (плацебо), 249 (барицитиниб 2 мг), 392 (барицитиниб 4 мг).

Рисунок 2: доля пациентов, достигших ответа SALT ≤ 20 до недели 36



p-значение для барицитиниба по сравнению с плацебо $\leq 0,01$; *p-значение для барицитиниба по сравнению с плацебо $\leq 0,001$.

Эффективность к 52 неделе

У пациентов, получавших терапию барицитинибом вплоть до 52-й недели, наблюдался продолжительный ответ на лечение. Показателя SALT ≤ 20 достигли 39 % пациентов, из группы барицитиниба в дозе 4 мг один раз в день к 52-й неделе. Результаты для исходных субпопуляций тяжести заболевания и продолжительности эпизода на неделе 52 соответствовали результатам, которые наблюдались на неделе 36, и результатам в общей исследуемой популяции.

Качество жизни/оценка результатов лечения пациентами

В обоих исследованиях пациенты, получавшие терапию барицитинибом в дозе 4 мг, сообщали об улучшении качества жизни. Оценка проводилась с помощью адаптированной для очаговой алопеции шкалы Скиндекс-16 (по доменам «эмоции» и «функционирование») и с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale, подшкала «тревога»).

Дополнительное исследование снижения дозы

В исследовании BRAVE-AA2 пациенты, получавшие барицитиниб в дозе 4 мг один раз в сутки с момента первоначальной рандомизации и достигшие SALT < 20 на 52 неделе, были повторно рандомизированы двойным слепым способом для продолжения лечения в дозе 4 мг один раз в сутки или снижения дозы до 2 мг один раз в сутки. Результаты показывают, что 96% пациентов, которые продолжали принимать барицитиниб в дозе 4 мг, и 74% пациентов, которые были повторно рандомизированы на прием барицитиниба в дозе 2 мг, сохранили свой ответ на неделе 76.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

Эффективность и безопасность применения барицитиниба оценивались в двух рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях III фазы:

- в исследовании АСТТ-2 оценивали барицитиниб 4 мг в комбинации с ремдесивиром в сравнении с плацебо в комбинации с ремдесивиром;
- в исследовании COV-BARRIER оценивали барицитиниб 4 мг в режиме монотерапии в сравнении с плацебо. Пациенты могли оставаться на стандартной терапии в соответствии с местными рекомендациями.

Исследование АСТТ-2

При включении в исследование, пациентов делили на группы в соответствии с тяжестью заболевания и рандомизировали в соотношении 1:1 в группы барицитиниб + ремдесивир или плацебо + ремдесивир. Пациенты получали терапию по следующей схеме:

- барицитиниб 4 мг или плацебо внутрь один раз в сутки в течение 14 дней или до выписки из стационара;
- ремдесивир в виде внутривенной инфузии в течение 10 дней или до выписки из стационара (200 мг в первый день терапии и далее по 100 мг один раз в сутки).

В исследовании принимали участие 1033 взрослых пациента, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Для оценки тяжести заболевания в начале исследования использовали 8-ми балльную порядковую шкалу Национального института аллергии и инфекционных заболеваний США (NIAID). Среди пациентов, принимавших участие в исследовании:

- 14 % пациентов, не нуждались в оксигенотерапии (4 балла по шкале NIAID);
- 55 % пациентов нуждались в низкопоточной оксигенотерапии (5 баллов);
- 21 % пациентов нуждались в неинвазивной вентиляции легких либо в высокопоточной оксигенотерапии (6 баллов);
- 11 % пациентов нуждались в инвазивной искусственной вентиляции легких или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) (7 баллов).

Средний возраст пациентов, принимавших участие в исследовании, составлял 55 лет (30 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше), 63 % пациентов были мужского пола, 48 % — европеоидной расы, 15 % — негроидной расы и 10 % — азиатского происхождения. Наиболее частыми сопутствующими патологиями были ожирение (56 %), артериальная гипертензия (52 %) и диабет 2-го типа (37 %). Демографические характеристики и перечень сопутствующих заболеваний в группе барицитиниба и группе плацебо были схожими.

Основным первичным критерием оценки эффективности было выздоровление в течение 29 дней после рандомизации. Выздоровление определялось как выписка из больницы (с ограничением активности или без, с необходимостью в оксигенотерапии в домашних условиях или без нее) либо нахождение в стационаре, но без необходимости в оксигенотерапии и в медицинской помощи. По порядковой шкале выздоровление соответствовало 1, 2 или 3 баллам. Среднее время выздоровления для пациентов, принимавших участие в исследовании, составило 7 дней для исследуемой группы (барицитиниб с ремдесивиром) и 8 дней для контрольной группы (плацебо с ремдесивиром).

Наибольшее преимущество от терапии барицитинибом было отмечено у пациентов, нуждающихся в низкопоточной оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких или высокопоточной оксигенотерапии.

У пациентов, не нуждающихся в оксигенотерапии, существенных различий в среднем времени выздоровления между группами барицитиниб + ремдесивир (5 дней) и плацебо + ремдесивир (4 дня) не наблюдалось.

У пациентов, получавших барицитиниб с ремдесивиром, была выше вероятность достижения благоприятного клинического статуса (в соответствии с 8-ми бальной порядковой шкалой) на 15-й день терапии, чем у пациентов, получавших плацебо с ремдесивиром.

Доля смертельных исходов или случаев прогрессии заболевания, приводивших к необходимости неинвазивной вентиляции легких/высокопоточной оксигенотерапии или к инвазивной вентиляции легких к 29 дню наблюдения была ниже в группе пациентов, получавших барицитиниб с ремдесивиром (23 %), по сравнению группой пациентов, получавших плацебо с ремдесивиром (28 %).

Доля пациентов, умерших к 29 дню составила 4,9 % в группе барицитиниба с ремдесивиром по сравнению с 7,8 % в группе плацебо с ремдесивиром. Клиническое преимущество в группе барицитиниба было наиболее выражено у пациентов, нуждающихся в низкопоточной оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких или высокопоточной оксигенотерапии.

Исследование COV-BARRIER

В исследовании COV-BARRIER оценивалась монотерапия барицитинибом 4 мг один раз в сутки в сравнении с плацебо у взрослых госпитализированных пациентов с COVID-19. Пациенты могли оставаться на стандартной терапии в соответствии с местными рекомендациями, включая глюкокортикостероиды, противомаларийные препараты, противовирусные препараты (такие как ремдесивир) и/или азитромицин. Наиболее частыми вариантами фоновой терапии были следующие:

- глюкокортикостероиды (79,3 % пациентов, из них 91,3 % получали дексаметазон);
- ремдесивир (18,9 % пациентов).

В исследовании принимали участие 1525 взрослых пациентов, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Для оценки тяжести заболевания в начале исследования использовали 8-ми балльную порядковую шкалу NIAID. Среди пациентов, принимавших участие в исследовании:

- 12,3 % пациентов, не нуждались в оксигенотерапии (4 балла);
- 63,4 % пациентов нуждались в низкопоточной оксигенотерапии (5 баллов);
- 24,4 % пациентов нуждались в неинвазивной вентиляции легких либо в высокопоточной оксигенотерапии (6 баллов).

Средний возраст пациентов, принимавших участие в исследовании, составлял 58 лет (33 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше), 63 % пациентов были мужского пола, 62 % — европеоидной расы, 5 % — негроидной расы и 12 % — азиатского происхождения. Наиболее частыми сопутствующими патологиями были артериальная гипертензия (48,3 %), ожирение (33,0 %), и диабет 2-го типа (29,4 %). Демографические характеристики и перечень сопутствующих заболеваний в группе барицитиниба и группе плацебо были схожими.

Основным первичным критерием оценки эффективности была доля пациентов с прогрессированием заболевания до неинвазивной вентиляции легких/высокопоточной оксигенотерапии, инвазивной искусственной вентиляции легких (включая ЭКМО) или смерти к 28 дню терапии. Относительно первичного критерия значительных различий между группой барицитиниба и группой плацебо отмечено не было.

Смертность к 28 дню наблюдения среди пациентов, принимавших участие в исследовании, составила 8,1 % в группе барицитиниба и 13,1 % в группе плацебо (относительное снижение — 38,2 %). Наибольшее преимущество от терапии барицитинибом было отмечено у пациентов, нуждающихся в низкотоочной оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких или высокотоочной оксигенотерапии.

У пациентов из группы барицитиниба к 14 дню терапии чаще наблюдалось улучшение клинического статуса по сравнению с пациентами из группы плацебо.

Ювенильный идиопатический артрит

Программа клинической разработки барицитиниба для лечения ювенильного идиопатического артрита состояла из одного завершеного базового исследования фазы III (JUVE-BASIS) и одного продолжающегося долгосрочного открытого дополнительного исследования безопасности (JUVE-X).

JUVE-BASIS представляло собой двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с отменой препарата (DBW) продолжительностью до 44 недель для оценки эффективности и безопасности барицитиниба при его применении один раз в сутки пациентами в возрасте от 2 до 18 лет с ювенильным идиопатическим артритом с недостаточным ответом или непереносимостью по меньшей мере 1 традиционного синтетического БППП или биологического БППП. Исследование включало пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом (положительным по ревматоидному фактору или отрицательным по ревматоидному фактору), олигоартикулярным ювенильным идиопатическим артритом, энтезит-ассоциированным ювенильным идиопатическим артритом и ювенильным псориазическим артритом, как определено согласно критериям Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR). Исследование JUVE-X представляло собой многоцентровое открытое исследование по оценке долгосрочной безопасности и переносимости барицитиниба у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. Пациенты, которые участвовали в исследовании JUVE-BASIS, соответствовали критериям включения в исследование JUVE-X.

В исследовании JUVE-BASIS пациенты получали барицитиниб по открытой схеме один раз в сутки в течение примерно 12 недель от исходного уровня. Пациенты в возрасте от 2 до 9 лет получали 2 мг в день, а пациенты в возрасте от 9 до 18 лет — 4 мг в день, чтобы достичь воздействия, эквивалентного дозе 4 мг для взрослых. На 12-й неделе ответ на лечение (на основе критериев PedACR30) был проанализирован для каждого пациента. Пациенты, достигшие хотя бы ответа PedACR30, были рандомизированы (соотношение 1:1) для получения плацебо или продолжения приема той же дозы барицитиниба в 32-недельной двойной слепой плацебо-контролируемой фазе. Пациентам, которые не достигли PedACR30, была предоставлена возможность включения в исследование JUVE-X.

Первичной конечной точкой оценки эффективности исследования JUVE-BASIS было время до обострения заболевания от начала периода DBW до конца периода DBW.

Исходные характеристики

Всего в исследование JUVE-BASIS включено 220 пациентов. Из них 163 (74,4 %) пациента отвечали критериям рандомизации в период DBW либо на барицитиниб (n=82), либо на плацебо (n=81). Было 144 пациента с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом, 16 с олигоартикулярным ювенильным идиопатическим артритом, 50 с энтезит-ассоциированным ювенильным идиопатическим артритом и 10 с ювенильным псориазическим артритом.

В исследовании JUVE-BASIS средний возраст составлял 13 лет (стандартное отклонение 3,0), и 69,1 % составляли девочки. Количество пациентов в каждой возрастной

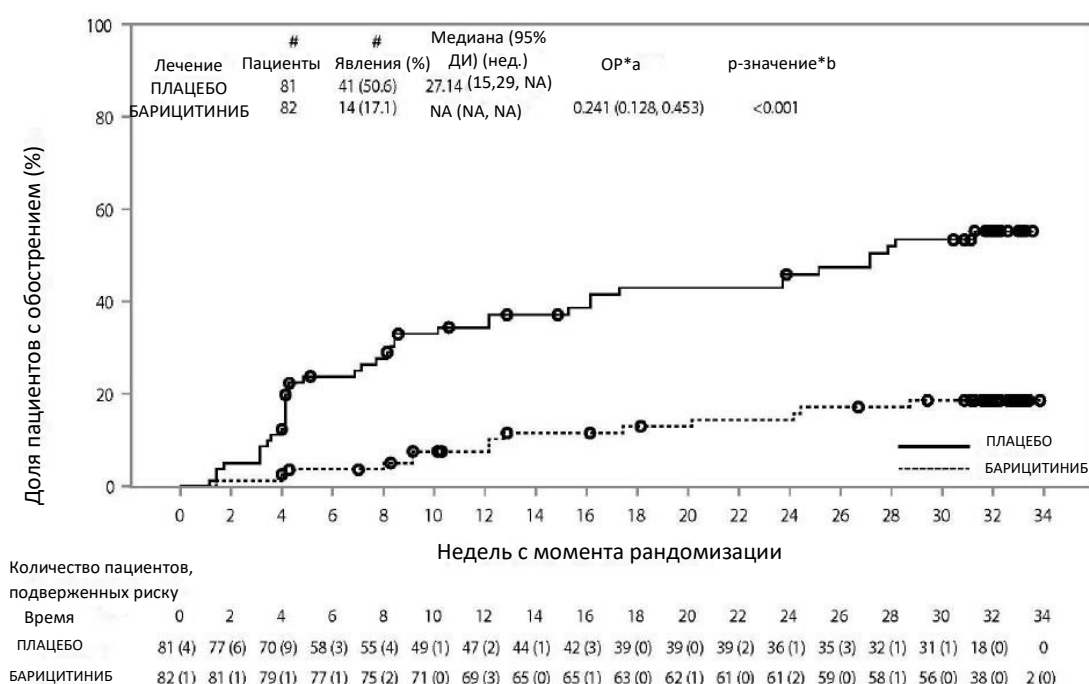
группе было следующим: от 2 до < 6 лет: n=6; от 6 до < 9 лет: n=9; от 9 до < 12 лет: n=30; и от 12 до < 18 лет: n=175.

Среднее время, о котором все пациенты сообщили в исследовании, с момента постановки диагноза ювенильного идиопатического артрита составило 4 года. Использование сопутствующей терапии было одинаковым в группах лечения в период DBW (наиболее распространенными сопутствующими тсБПРП были МТТ, сульфасалазин и лефлуномид). В общей сложности 127 (57,7 %) пациентов получали метотрексат в исходном периоде.

Клинический ответ

В исследовании JUVE-BASIS в группе пациентов, получавших барицитиниб, наблюдалось значительно более длительное время до обострения заболевания по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (рисунок 3). Кроме того, большее количество пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, получавших барицитиниб, достигли значения PedACR 30/50/70/90/100 в течение периода DBW.

Рисунок 3. Время до обострения заболевания в течение периода DBW



ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков; NA — не применимо.

*а ОР: стратификация по категориям ювенильного идиопатического артрита (полиартикулярный и олигоартикулярный артрит по сравнению с энтезит-ассоциированным артритом и ювенильным псориатическим артритом).

*б Р-значение взято из логрангового критерия, стратифицированного по категориям ювенильного идиопатического артрита (полиартикулярный и олигоартикулярный артрит по сравнению с энтезит-ассоциированным артритом и ювенильным псориатическим артритом).

Результаты оценки времени до обострения заболевания и PedACR в целом соответствовали подтипам и фоновым характеристикам ювенильного идиопатического артрита (включая возраст, географию, массу тела, предшествующее применение биологических препаратов, сопутствующее применение метотрексата или кортикостероидов) и соответствовали таковым для всей исследуемой популяции.

Атопический дерматит у детей

Эффективность и безопасность барицитиниба в комбинации с топическими кортикостероидами (ТКС) оценивали в одном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы III продолжительностью 16 недель

(BREEZEAD-PEDS). В исследование были включены 483 пациента с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести, определяемым по баллу IGA ≥ 3 , баллу EASI ≥ 16 и поражению ППТ ≥ 10 %. Соответствующие критериям пациенты были в возрасте от 2 до менее 18 лет с ранее установленным недостаточным ответом или непереносимостью местных лекарственных средств, которые отвечали критериям для назначения системной терапии. Всем пациентам были назначены сопутствующие местные кортикостероиды низкой или средней активности, и пациентам было разрешено использовать местные ингибиторы кальциневрина во время исследования. Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие плацебо или барицитиниб в низкой, средней или высокой дозе (что приводило к эквивалентному воздействию 1 мг, 2 мг или 4 мг у взрослых пациентов с АД, соответственно) в соотношении 1:1:1:1. Исследование включает в себя постоянный долгосрочный продолженный период до 4 лет.

Характеристики исходного уровня

Во всех группах средний возраст составил 12 лет, 72 % — не менее 10 лет, 28 % — менее 10 лет, 50 % — женщины, 76 % — представители европеоидной расы, 15% — азиаты и 3% — чернокожие. Пациенты в возрасте 6 лет и младше составили 14% популяции (6 лет [N=28], 5 лет [N=11], 4 года [N=16], 3 года [N=8], 2 года [N=5]). В этом исследовании у 38 % пациентов исходный уровень IGA составлял 4 (тяжелый атопический дерматит), а 42 % пациентов ранее получали системное лечение атопического дерматита. Исходный средний балл по шкале EASI варьировался от 12,2 до 70,8, базовый недельный средний балл по числовой шкале оценки зуда (NRS) у пациентов в возрасте не менее 10 лет составил 5,5 (SD = 2,6).

Клинический ответ

Статистически значимо большая доля пациентов, рандомизированных в группу барицитиниба в дозе 4 мг, достигла ответа IGA 0 или 1 (первичный результат), EASI75, или улучшения на ≥ 4 балла по шкале зуда NRS по сравнению с плацебо на неделе 16 (таблица 10). На рисунке 4 показана динамика достижения значения IGA 0 или 1.

Эффекты лечения в подгруппах (масса тела, возраст, пол, раса, тяжесть заболевания и предшествующее лечение, включая иммунодепрессанты) соответствовали результатам в общей исследуемой популяции.

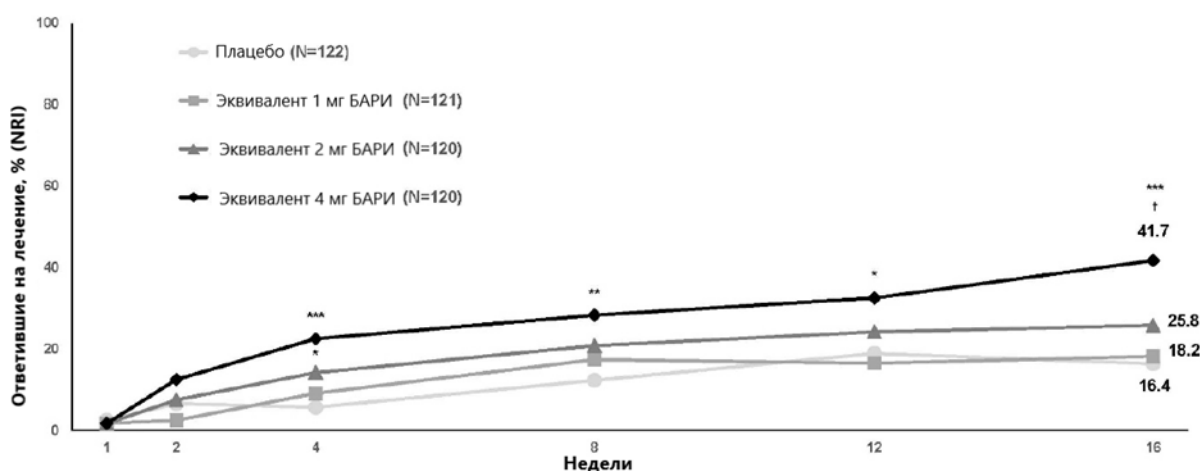
Таблица 10: Эффективность барицитиниба у пациентов детского возраста на неделе 16^a

Исследование	BREEZE-AD-PEDS	
Группа лечения	ПБО	Эквивалент БАРИ 4 мг
N	122	120
IGA 0 или 1, % ответивших на лечение ^{b,c}	16,4	41,7**
EASI75, % ответивших на лечение ^c	32,0	52,5**
Шкала зуда NRS (улучшение ≥ 4 балла), % ответивших на лечение ^{c, d}	16,4	35,5**

БАРИ — барицитиниб; ПБО — плацебо

- * статистически значимо по сравнению с плацебо без поправки на множественность; ** статистически значимо по сравнению с плацебо с поправкой на множественность.
- ^a Популяция в соответствии с назначенным лечением (ITT) (все рандомизированные пациенты)
- ^b Ответивший на лечение определялся как пациент с IGA 0 или 1 («чистый» или «почти чистый») со снижением ≥ 2 баллов по шкале 0-4 IGA.
- ^c Определение пациентов, не ответивших на лечение: пациенты, которые получали резервное лечение, или пациенты с отсутствующими данными, считались не ответившими на лечение.
- ^d Результаты в подгруппе пациентов, подходящих для оценки (пациенты в возрасте ≥ 10 лет с оценкой по шкале зуда NRS ≥ 4 на исходном уровне, экв. БАРИ 4 мг n = 62; экв. БАРИ 2 мг, n = 62; экв. БАРИ 1 мг, n = 63; плацебо, n = 55).

Рисунок 4. Динамика достижения IGA 0 или 1 с улучшением на ≥ 2 балла у пациентов детского возраста.



БАРИ — барицитиниб; NRI — определение пациентов, не ответивших на лечение; NRS — числовая оценочная шкала; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с ПБО (номинальное р-значение; логистический регрессионный анализ); † Статистически значимо с поправкой на множественность

Значимо большая доля пациентов, рандомизированных на получение эквивалентной дозы барицитиниба 4 мг, достигла улучшения ≥ 4 баллов по шкале NRS зуда по сравнению с плацебо уже на неделе 4 (с поправкой на множественность).

Потребность в одновременном применении ТКС была снижена, о чем свидетельствует среднее снижение количества ТКС в граммах для эквивалентной дозы барицитиниба 4 мг по сравнению с плацебо в течение 16 недель и большее среднее количество дней без ТКС для эквивалентной дозы барицитиниба 4 мг (25 дней) по сравнению с плацебо (11 дней) в течение 16 недель.

Пациенты детского возраста

Европейское агентство по лекарственным средствам отсрочило выполнение обязательства о предоставлении результатов исследований применения барицитиниба в одной или более субпопуляциях пациентов детского возраста с хроническим идиопатическим артритом, атопическим дерматитом и очаговой алопецией (сведения о применении у детей см. в разделе 4.2).

Эффективность барицитиниба до 12 мг/день была оценена у 71 пациента с CANDLE (хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и повышенной температурой, n=10), состояниями, связанными с CANDLE (CANDLE-RC, n=9), SAVI (васкулопатия, связанная со стимулятором гена интерферона, с началом в младенчестве,

n=8), ювенильным дермато-миозитом (ЮДМ, n=5) и синдромом Айкарди-Гутьера (АГС, n=39). Общее количество пациенто-лет воздействия (ПЛВ) составило 251. Из-за методологических недостатков нельзя было сделать определенный вывод об эффективности барицитиниба у этих пациентов. Хотя показатели безопасности показали сходство с показаниями для взрослых, частота нежелательных явлений была в целом выше. Было отмечено три случая смерти в популяции АГС; неясно, были ли эти случаи смерти связаны с лечением барицитинибом.

Эффективность и безопасность барицитиниба оценивались у 29 пациентов в возрасте от 2 до < 18 лет с активным увеитом, связанным с ЮИА, или хроническим передним увеитом с положительным результатом на антитела. Пациентам без ответа на МТТ (n = 10) были назначены барицитиниб (n = 5) или адалимумаб (n = 5); пациентам без ответа на тБПРП (n = 19) был назначен барицитиниб. Барицитиниб назначался в дозе 2 мг один раз в день для пациентов в возрасте от 2 до < 9 лет и 4 мг один раз в день для пациентов в возрасте от 9 до < 18 лет, дозировка адалимумаба составляла 20 мг (если < 30 кг) или 40 мг (если ≥ 30 кг) один раз в две недели.

Первичной конечной точкой была доля пациентов с 2-ступенчатым снижением уровня воспаления (клетки передней камеры) в соответствии с критериями SUN (стандартизация номенклатуры увеита) или снижением до нуля к 24 неделе в глазу, наиболее сильно пораженном на исходном уровне. Восемь (33,3 %) пациентов ответили на лечение барицитинибом (7 без ответа на тБПРП и 1 без ответа на МТТ), но соотношение ответа между двумя когортами не показала статистической значимости.

5.2. Фармакокинетические свойства

После перорального приема барицитиниба в диапазоне терапевтических доз наблюдалось дозозависимое увеличение системной экспозиции препарата. Фармакокинетика барицитиниба является линейной по времени.

Абсорбция

После перорального приема барицитиниб быстро всасывается, время достижения максимальной концентрации (t_{max}) составляет приблизительно 1 ч (диапазон 0,5–3,0 ч), абсолютная биодоступность составляет около 79%. Прием пищи приводил к уменьшению экспозиции барицитиниба на 14 %, снижению максимальной концентрации (C_{max}) на 18% и увеличению t_{max} на 0,5 часа. Данные изменения не являются клинически значимыми.

Распределение

Средний объем распределения после внутривенного введения составлял 76 л, что свидетельствовало о распределении барицитиниба в тканях. Приблизительно 50 % барицитиниба связывается с белками плазмы.

Биотрансформация

Метаболизм барицитиниба опосредован изоферментом CYP3A4, при этом биотрансформации подвергается менее 10 % дозы. В плазме крови метаболиты барицитиниба не обнаруживались. Фармакологические исследования показали, что барицитиниб выводится преимущественно в неизменном виде почками (69 %) и через кишечник (15%). Почками выводилось 3 метаболита, через кишечник – 1 метаболит, их количество составляло соответственно около 5 % и 1 % от введенной дозы препарата. В условиях *in vitro* барицитиниб является субстратом для изофермента CYP3A4, транспортера органических анионов (OAT) 3, Р-гликопротеина (Pgp), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и белков множественной резистентности и выведения токсинов 2-К (MATE 2-K). Барицитиниб может быть ингибитором транспортеров органических катионов (OCT) 1 (см. раздел 4.5.). Барицитиниб не является ингибитором OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 и MATE2-K.

Элиминация

Выведение почками посредством клубочковой фильтрации и активной секреции через ОАТЗ, Pgp, BCRP и MATE2-K является основным механизмом клиренса барицитиниба. В ходе фармакологического исследования было выявлено, что приблизительно 75 % вводимой дозы выводилось почками, тогда как только около 20 % выводилось через кишечник.

У пациентов с ревматоидным артритом средний клиренс и период полувыведения составляли в среднем 9,42 л/час и 12,5 часа, соответственно. $C_{\max}$ и AUC (площадь под кривой «концентрация-время») барицитиниба в устойчивом состоянии фармакокинетики у пациентов с ревматоидным артритом были, соответственно, в 1,4 и 2,0 раза выше, чем у здоровых добровольцев.

У пациентов с atopическим дерматитом средний клиренс и период полувыведения составляли в среднем 11,2 л/час и 12,9 часа, соответственно. $C_{\max}$ и AUC барицитиниба в устойчивом состоянии фармакокинетики у пациентов с atopическим дерматитом составляли 0,8 от значений данных показателей у пациентов с ревматоидным артритом.

У пациентов с очаговой алопецией средний клиренс и период полувыведения составляли в среднем 11,0 л/час и 15,8 часа, соответственно. $C_{\max}$ и AUC барицитиниба в устойчивом состоянии фармакокинетики у пациентов с очаговой алопецией составляли 0,9 от значений данных показателей у пациентов с ревматоидным артритом.

У интубированных пациентов с COVID-19, которым барицитиниб вводится через назогастральный зонд, фармакокинетика барицитиниба схожа с таковой у здоровых добровольцев.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Почечная недостаточность

Было показано, что функция почек значительно влияет на экспозицию барицитиниба. Среднее соотношение AUC у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью к AUC у пациентов с нормальной функцией почек составляет 1,41 и 2,22, соответственно. Среднее соотношение $C_{\max}$ у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью к $C_{\max}$ у пациентов с нормальной функцией почек составляет 1,16 и 1,46, соответственно (рекомендации по режиму дозирования приведены в разделе 4.2.).

Печеночная недостаточность

У пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью не было обнаружено клинически значимых изменений в фармакокинетике барицитиниба. Применение барицитиниба у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалось.

Лица пожилого возраста

Возраст 65 лет и старше или 75 лет и старше не влияет на экспозицию барицитиниба ($C_{\max}$ и AUC).

Дети

Фармакокинетика у пациентов детского возраста с ювенильным идиопатическим артритом

Период полувыведения у пациентов детского возраста в возрасте от 2 до менее чем 18 лет составлял от 8 до 9 часов.

Экспозиция у пациентов детского возраста весом <30 кг и ≥ 30 кг: У пациентов <30 кг со средним возрастом 8,1 и диапазоном (2,0–16,0) лет среднее значение и CV% для AUC и $C_{\max}$ составили 381 ч*нг/мл (76%) и 62,1 нг/мл (39%) соответственно. У пациентов ≥ 30 кг со

средним возрастом 14,1 и диапазоном (9,0–17,0) среднее значение и CV% для AUC и $C_{\max}$ составили 438 ч*нг/мл (68%) и 60,7 нг/мл (30%) соответственно.

Экспозиция у пациентов детского возраста весом от 10 до <20 кг и от 20 до <30 кг: у пациентов весом от 10 до <20 кг со средним возрастом 5,1 и диапазоном (2,0–8,0) лет среднее значение и CV% для AUC и $C_{\max}$ составили 458 ч*нг/мл (81%) и 77,6 нг/мл (38%) соответственно. У пациентов весом от 20 до <30 кг со средним возрастом 10,3 и диапазоном (6,0–16,0) среднее значение и CV% для AUC и $C_{\max}$ составили 327 ч*нг/мл (66%) и 51,2 нг/мл (22%) соответственно. *Фармакокинетика у детей с атопическим дерматитом*

Средний терминальный период полувыведения у пациентов детского возраста в возрасте от 2–18 лет составил от 13 до 18 часов.

Экспозиция у пациентов детского возраста весом <30 кг и ≥30 кг: у пациентов весом <30 кг со средним возрастом 6,4 и диапазоном (2,0–11,1) лет среднее значение и CV% для AUC и $C_{\max}$ составили 404 ч*нг/мл (78%) и 60,4 нг/мл (28%) соответственно. У пациентов весом ≥ 30 кг со средним возрастом 13,5 и диапазоном (6,2–17,9) среднее значение и CV% для AUC и $C_{\max}$ составили 529 ч*нг/мл (102%) и 57,0 нг/мл (42%) соответственно.

Экспозиция у пациентов детского возраста весом от 10 до <20 кг и от 20 до <30 кг: У пациентов весом от 10 до <20 кг со средним возрастом 4,8 и диапазоном (2,0–6,9) лет среднее значение и CV% для AUC и $C_{\max}$ составили 467 ч*нг/мл (80%) и 73,4 нг/мл (21%) соответственно. У пациентов весом от 20 до <30 кг со средним возрастом 7,5 и диапазоном (4,8–11,1) среднее значение и CV% для AUC и $C_{\max}$ составили 363 ч*нг/мл (72%) и 52,0 нг/мл (21%) соответственно.

Другие внутренние факторы

Масса, возраст, пол, раса и этническая принадлежность не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику барицитиниба у взрослых пациентов. Среднее влияние массы, пола, расы и этнической принадлежности на фармакокинетические параметры (AUC и $C_{\max}$), как правило, находилось в пределах межиндивидуальной вариабельности. Таким образом, коррекция дозы в зависимости от перечисленных факторов не требуется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Олумиант, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Вспомогательные вещества (интрагранулярные)

Маннитол

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Вспомогательные вещества (экстрагранулярные)

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Оболочка таблетки

Смесь красителей розовая 85G140008

Олумиант, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Вспомогательные вещества (интрагранулярные)

Маннитол
Целлюлоза микрокристаллическая
Кроскармеллоза натрия
Магния стеарат

Вспомогательные вещества (экстрагранулярные)

Целлюлоза микрокристаллическая
Кроскармеллоза натрия
Магния стеарат

Оболочка таблетки

Смесь красителей розовая 85G140009

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в блистер из фольги алюминиевой ламинированной (покрыта термолаком) и пленки из поливинилхлорида/полиэтилена/полихлортрифторэтилена. По 1, 2 или 4 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную. На пачках картонных допускается наличие стикера/стикеров (контроль первого вскрытия).

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

Инструкция по растворению таблеток

- Поместите таблетку целиком в ёмкость с 5–10 мл воды комнатной температуры и осторожно перемешайте для растворения. Растворение может занять от 5 до 10 минут до получения мутной бледно-розовой суспензии. Возможно образование осадка.
- После растворения таблетки снова осторожно перемешайте и немедленно выпейте всю суспензию.
- Промойте емкость 5–10 мл воды комнатной температуры и немедленно выпейте все содержимое.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «Свикс Хэлскеа»

Адрес: 105064, г. Москва, ул. Земляной вал, дом 9

Телефон: +7 495 229 06 61

Адрес электронной почты: russia.info@swixxbiopharma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан

ТОО «Swixx Biopharma (Свикс Биофарма)»

Адрес: 050012, г. Алматы, ул. Жамбыла, дом 100

Телефон: +7 727 355 85 05

Адрес электронной почты: kazakhstan.info@swixxbiopharma.com

Российская Федерация

ООО «Свикс Хэлскеа»

Адрес: 105064, г. Москва, ул. Земляной вал, дом 9

Телефон: +7 495 229 06 61

Адрес электронной почты: russia.info@swixxbiopharma.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(011397)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Олумиант, доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <http://eec.eaeunion.org/> (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC)