

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490122 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.27

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.07.29

(54) ЛЕЧЕНИЕ ЭКЗЕМЫ РУК БАРИЦИТИНИБОМ

(31) 63/203,757

(32) 2021.07.30

(33) US

(86) PCT/US2022/038744

(87) WO 2023/009767 2023.02.02

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:

Гронд Сюзанне, Ридл Элизабет (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатулина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) Способы лечения экземы рук с помощью барицитиниба, включая составы и схемы введения. Количество барицитиниба можно вводить в виде 4 мг таблетки или пилюли, которая включает в себя один или более эксципиентов. Количество барицитиниба можно вводить ежедневно или с какой-либо другой частотой.

202490122

A1

A1

202490122

ЛЕЧЕНИЕ ЭКЗЕМЫ РУК БАРИЦИТИНИБОМ

Настоящее изобретение относится к области медицины. Более конкретно, настоящее изобретение относится к лечению пациентов с атопической экземой рук (ЭР) умеренной или тяжелой степени.

Барицитиниб представляет собой одобренный лекарственный препарат, который принадлежит фармакологическому классу ингибиторов Янус-киназы (JAK). Янус-киназы представляют собой семейство из 4 (четырех) тирозиновых протеинкиназ (JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназа 2 [TYK2]), которые играют роль в трансдукции сигналов цитокинов. Барицитиниб демонстрирует селективность и ингибирование JAK1 и JAK2 при более низкой эффективности в отношении ингибирования JAK3 или TYK2 (Fridman JS, et al.2010, Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050, *J Immunol.* 2010;184(9):5298-5307.) В анализах с изолированными ферментами барицитиниб ингибирует активность JAK1, JAK2, TYK2 и JAK3 с значениями концентрации полумаксимального ингибирования 5,9, 5,7, 53 и > 400 нМ соответственно (см. там же) Янус-киназы представляют собой ферменты, которые передают внутриклеточные сигналы от находящихся на клеточной поверхности рецепторов ряда цитокинов и факторов роста, участвующих в гемопоэзе, воспалении и иммунной функции (например, сигналы интерлейкина [IL]-2, IL-6, IL-12, IL-15, IL-23, интерферонов и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора через семейство JAK). (O'Shea et al., The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention, *Annu Rev Med.* 2015;66:311-28.) В этом внутриклеточном сигнальном пути JAK фосфорилируют и активируют сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции (STAT), которые активируют экспрессию генов в клетке. Барицитиниб модулирует эти сигнальные пути путем частичного ингибирования ферментативной активности JAK1 и JAK2, снижая фосфорилирование и активацию белков STAT и уменьшая воспаление, активацию клеток и пролиферацию ключевых иммунных клеток. (O'Shea et al., JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer, *N Engl J Med. Review* 2013 Jan 10;368(2):161-70).

Атопический дерматит (АД), также известный как атопическая экзема, является распространенным хроническим, рецидивирующим и имеющим выраженные симптомы воспалительным заболеванием кожи. Пациенты с АД могут иметь поражения кожи, которые могут быть острыми, проявляющимися как сочащиеся, образующие корку, эродированные везикулы, папулы или эритематозные бляшки. У пациентов могут также присутствовать подострые изменения кожи, характеризующиеся толстыми и шелушащимися бляшками, или хронические поражения, с лихенифицированными, слегка пигментированными, шелушащимися бляшками (Bieber 2010). Тяжесть заболевания может быть легкой, умеренной или тяжелой, в зависимости от степени воспаления кожи. В клинической практике при оценке тяжести АД учитываются дополнительные признаки, такие как местоположение поражений кожи и влияние зуда на сон и общее качество жизни (QoL). Местоположение поражений кожи считается крайне важным, особенно при поражении открытой и функционально важной области тела, такой как руки. Барицитиниб был протестирован в рамках обширной программы клинических разработок по множеству показаний и в настоящее время одобрен в Европе для лечения ревматоидного артрита (РА) и АД от умеренной до тяжелой степени у взрослых пациентов, которые являются кандидатами на системную терапию.

Атопическая экзема рук (также известная как атопический дерматит рук) представляет собой подтип ЭР, который встречается у пациентов с АД. Как АД в других областях тела, атопическую ЭР можно классифицировать как легкую, умеренную или тяжелую. Учитывая центральную роль рук в повседневной деятельности, атопическая ЭР связана с физическими и психологическими нарушениями и оказывает значительное влияние на психологию, трудовую деятельность и экономику (Veio et al. 2008). Из-за лежащего в основе дефекта кожного барьера при АД протекание атопической ЭР обычно является сильно хроническим и характеризуется рецидивирующими вспышками и часто является рефрактерным к лечению. Протекание заболевания дополнительно осложняется вторичными механическими факторами вследствие открытости этого участка тела. Варианты лечения пациентов с атопической ЭР очень ограничены, и лечение затрудняет неудовлетворительная эффективность и низкая переносимость

доступных системных вариантов лечения. Триггерные факторы для ЭР включают в себя воздействия окружающей среды, такие как холодные или сухие погодные условия и влажность, и профессиональные факторы, включая влажные работы, раздражители и воздействие прямых аллергенов и механических раздражений.

- 5 Следовательно, «избегание триггеров», как правило, представляет собой первое терапевтическое действие для пациентов с ЭР, но многие люди находят его невозможным или неудовлетворительным, поскольку не могут уменьшить влияния, связанные со средой или работой.

У пациентов с ЭР от легкой до умеренной тяжести варианты лечения
10 ограничены средствами местного применения, преимущественно местными кортикостероидами (TCS) и фототерапией. Этих видов терапии, как правило, недостаточно для борьбы с тяжелой, хронической ЭР, что обуславливает применение системного лечения, независимого от площади поверхности
15 тела (BSA), с учетом функциональных нарушений, которые происходят, когда хроническая ЭР ограничивает использование рук. Системные варианты лечения хронической ЭР очень ограничены. Доступные системные способы лечения ассоциируются с неудовлетворительными результатами и побочными эффектами, что ведет к плохому профилю польза/риск. В настоящее время единственной одобренной системной терапией для хронической ЭР в Европе является
20 алитретиноин, который ассоциируется с известными побочными эффектами ретиноидов, особенно при длительном лечении, и, следовательно, его прописывают только в качестве последнего средства. Кроме того, у пациентов с сопутствующим АД этот препарат является нежелательным из-за влияния на кожный барьер и микробиом кожи.

25 Таким образом, все еще имеются большие части популяции пациентов, для которых отсутствуют или имеется недостаточно вариантов лечения ЭР. Это особенно актуально для людей, использующих руки при работе. Такие люди могут не достигать снижения оценки HECSI 75% (как будет описано в настоящем документе). По этим и другим причинам имеется неудовлетворенная потребность в
30 улучшенном лечении ЭР. Такое лечение должно устранять аутоиммунную причину ЭР и, предпочтительно, предотвращать или лечить аутоиммунный ответ, вызывающий ЭР. Кроме того, такое лечение ЭР должно лечить людей, у которых

ЭР запускается факторами среды или работы, с возможностью лечения хронической ЭР. Кроме того, лечение должно охватывать зуд (кожный зуд) и/или боль, связанную с ЭР. Как и в случае всех видов терапии, безопасность и токсичность являются ограничением, поэтому любые улучшенные способы лечения не должны сопровождаться неприемлемыми профилями безопасности и токсичности и должны обеспечивать благоприятный клинический эффект.

В настоящем изобретении предложено терапевтическое средство для лечения ЭР, которое преодолевает одну или более проблем, выявленных выше.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения нуждающегося в лечении ЭР пациента, включающий введение указанному пациенту некоторого количества барицитиниба или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления количество барицитиниба вводят перорально. Например, пероральное введение может включать предоставление пациенту таблетки, которая включает в себя один или более эксципиентов. В дополнительных вариантах осуществления указанная таблетка содержит 4 мг барицитиниба, хотя также можно использовать другие количества барицитиниба.

Дополнительные варианты осуществления включают способ лечения пациента, нуждающегося в лечении одной из форм ЭР, путем введения указанному пациенту некоторого количества барицитиниба или содержащего его фармацевтического состава, причем оценку пациента по шкале HECSI производят на 0 день, потом проводят лечение барицитинибом, а затем снова производят оценку пациента по шкале HECSI (например, через 16 недель и 32 недели, хотя можно использовать другие сроки). В некоторых вариантах осуществления при повторной оценке HECSI показатель HECSI пациента снижается. Пациентов можно оценивать по шкале HECSI еженедельно, раз в две недели или ежемесячно и т. д. В дополнительных вариантах осуществления показатель HECSI повторно оценивают до, во время или после 16 недель лечения барицитинибом. В некоторых вариантах осуществления такое лечение включает введение барицитиниба в суточной дозе (например, 4 мг или в какой-либо другой дозе).

В дополнительных вариантах осуществления оценка HECSI пациента может служить указанием на то, что он должен завершить терапию до 16 или 32 недели.

Другими словами, после изучения пациента через определенный период времени (например, 2 недели, или 4 недели, или 6 недель, или 8 недель, или 10 недель, или 12 недель, или 14 недель, или от 18 недель, или 20 недель, или 22 недель, или 24 недели, или 26 недель, или 28 недель, или 30 недель), врач может определить, что

5 ЭР пациента (измеренная по шкале HEC SI или по какому-либо другому показателю) улучшилась, так что он может прекратить терапию. В других вариантах осуществления пациент и врач могут продолжать использовать лечение (барицитинибом) после 32 недели (например, в течение дополнительных 16 недель, и дополнительных 32 недель, и дополнительных 48 или 64 недель) или

10 неопределенный период времени (или какой-либо другой период времени), заданный пациентом и/или его врачом.

Варианты осуществления могут также включать способ лечения пациента, нуждающегося в лечении одной из форм ЭР, путем введения указанному пациенту некоторого количества барицитиниба или содержащего его фармацевтического

15 состава, причем оценку пациента по шкале HEC SI производят на 0 день, потом проводят лечение барицитинибом, а затем снова производят оценку пациента по шкале HEC SI. В некоторых вариантах осуществления после повторной оценки по шкале HEC SI, показатель HEC SI пациента снижается (например, снижается по меньшей мере на 75%). В некоторых из этих вариантов осуществления показатель

20 HEC SI повторно оценивают до, во время или после 16 недели лечения барицитинибом.

В других вариантах осуществления предложено применение барицитиниба или содержащего его фармацевтического состава при получении лекарственного средства для лечения по меньшей мере одной из форм ЭР. Во многих из этих

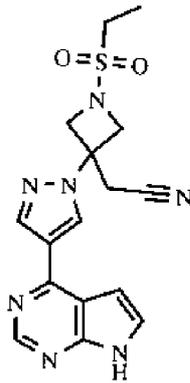
25 вариантов осуществления количество барицитиниба составляет 4 мг. В других вариантах осуществления барицитиниб вводят в форме таблетки.

Кроме того, в настоящем изобретении предложен барицитиниб или фармацевтический состав, содержащий барицитиниб, для применения в лечении ЭР. В некоторых вариантах осуществления изобретения барицитиниб или

30 фармацевтический состав, содержащий барицитиниб, имеет форму таблетки, которая включает в себя один или более эксципиентов.

Настоящие варианты осуществления относятся к применению барицитиниба при получении лекарственного средства для лечения ЭР. При таком применении барицитиниб может быть в форме таблетки, которая включает в себя один или более эксципиентов. Применение также может быть таким, что оценку пациента по шкале HECSI производят на 0 день и повторно оценку проводят после введения барицитиниба, например на 16 неделе. Применение также может быть таким, что барицитиниб вводят ежедневно, например в суточной дозе 4 мг.

Барицитиниб представляет собой ингибитор Янус-киназы (JAK) (и, более конкретно, селективный ингибитор JAK1 и JAK2) с химическим названием {1-(этилсульфонил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил. Барицитиниб имеет следующую структурную формулу:



Дополнительную информацию о барицитинибе, включая способы получения этого соединения, можно найти в патентах США № 8,158,616 и 8,420,629. Дополнительные способы получения барицитиниба представлены в опубликованной заявке на патент США № 2018/0134713.

Барицитиниб является известным лекарственным средством, одобренным в Соединенных Штатах Америки и Европе (и других странах) для лечения ревматоидного артрита и коммерчески доступен под торговой маркой OLUMIANT®. Европейским агентством по лекарственным средствам барицитиниб также был одобрен для лечения атопического дерматита от умеренной до тяжелой степени.

В некоторых юрисдикциях OLUMIANT® доступен в форме таблеток, причем таблетка включает в себя указанное количество барицитиниба и следующие эксципиенты: кроскармеллозу натрия, стеарат магния, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, оксид железа, лецитин (соевый), полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, тальк и диоксид титана.

5 В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения количество барицитиниба, которое применяют для лечения пациента, вводят посредством предоставления пациенту одной или более таблеток OLUMIANT®. Конечно, также можно использовать другие дозированные формы, фармацевтические композиции барицитиниба и т. д.

10 Специалистам в данной области будет понятно, что в других вариантах осуществления можно использовать фармацевтически приемлемую соль барицитиниба. Фармацевтически приемлемые соли известны. В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным соединений согласно настоящему документу, где соединение согласно настоящему документу модифицируют путем получения его кислотных или основных солей. Фармацевтически приемлемые соли и способы их получения хорошо известны в данной области (см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, L.V. Allen, Ed., 22nd Edition, Pharmaceutical Press, 2012). В качестве примера фармацевтически приемлемые соли включают в себя без ограничений соли минеральных или органических кислот основных остатков, например, аминов, соли щелочных металлов или органические соли кислотных остатков, например, карбоновых кислот, и аналогичные соли. Фармацевтически приемлемые соли включают в себя традиционно принятые нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли соединения, описанного в настоящем документе, полученные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Такие традиционные соли включают в себя производные неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и т. п.; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памоевая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая,

2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изэтионовая и т. п. Фармацевтически приемлемые соли представляют собой формы соединений настоящего документа, которые подходят для применения в контакте с тканями человека и животного, не вызывают

5 избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением польза/риск.

Фармацевтически приемлемые соли соединения, описанного в настоящем документе, можно синтезировать обычными химическими способами так, чтобы они содержали основной или кислотный фрагмент. Как правило, такие соли,

10 например, получены посредством взаимодействия свободных кислотных или основных форм этого соединения со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси воды и органического растворителя; по существу предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил

15 см., например, Stahl *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (Wiley-VCH 2nd ed. 2011)).

Используемый в настоящем документе и общеизвестный в данной области термин «доза» относится к количеству барицитиниба, который вводят субъекту. Термины «режим введения» или «режим дозирования», общеизвестные в данной

20 области и используемые взаимозаменяемо в настоящем документе, включают в себя схему лечения для введения совокупности (т. е. группы или последовательности) доз, которые необходимо ввести пациенту в течение периода времени. Настоящее изобретение включает в себя схему введений для лечения ЭР согласно настоящему изобретению. В частности, перед днем, когда пациент

25 получит лечение с помощью барицитиниба (который называется «0 день»), проводят оценку состояния пациента. Эта оценка состояния ЭР пациента может происходить за 5 недель до 0 дня или, в других вариантах осуществления, за 8–35 дней до лечения. В некоторых вариантах осуществления состояние ЭР пациента можно оценивать за 2, или 3, или 4 недели до 0 дня, а затем снова за 1 неделю до 0

30 дня. Можно также использовать другие сроки оценки состояния ЭР пациента. Затем на 0 день оценку можно повторить, и эти данные будут представлять собой «исходный уровень» для дальнейшего сравнения. Такие оценки пациента (и

состояния его ЭР и АД) могут включать определение одного или более из следующих показателей или параметров (каждая из этих оценок описана в настоящем документе):

- оценка пациента по шкале HECSI;
- 5 оценка пациента по шкале EASI;
- оценка зуда и кожной боли у пациента по шкале NRS;
- оценка по шкале vIGA-AD;
- оценка пациента по шкале HADS;
- оценка пациента по шкале DLQI;
- 10 оценка пациента по шкале QOLHEQ;
- оценка пациента по шкале mTLSS;
- оценка пациента по шкале WPAI;
- оценка по шкале ADSS;
- оценка на основе фотографического руководства по оценке тяжести
- 15 хронической ЭР; и/или
- любые дополнительные связанные с пациентом результаты и/или предоставленную пациентом информацию, относящуюся к ЭР.

В дополнение к оценке состояния ЭР пациента (описанной выше), которую проводят до лечения и на 0 день, аналогичные оценки можно проводить после 0

20 дня, например после того, как пациент получит барицитиниб. Такие оценки можно проводить еженедельно или раз в две недели, раз в три или четыре недели, по необходимости. В некоторых вариантах осуществления лечение с помощью барицитиниба длится 16 недель или 32 недели, и специалисту в данной области будет понятно, как часто необходимо оценивать ЭР состояние пациента, когда

25 пациент принимает барицитиниб. Во многих вариантах осуществления посредством оценок будут отслеживать, как происходит улучшение у пациента по различным показателям через 16 недель или более и/или через 32 недели или более.

В некоторых вариантах осуществления пациенты прекратят использование любых видов системного лечения, которое они применяют по поводу ЭР,

30 приблизительно за 4 недели до 0 дня. Такие виды лечения могут включать в себя циклоспорин или системные стероиды (такие как преднизон). Пациент также может прекратить применение любых местных кортикостероидов (TCS) за 1 неделю до 0

дня. В некоторых вариантах осуществления пациент может получать TCS, начиная с 0 дня и во время лечения барицитинибом.

На 0 день пациент начинает получать лечение барицитинибом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления такое введение барицитиниба может происходить ежедневно (или с каким-либо другим заданным интервалом введения) и может происходить в дозе 4 мг барицитиниба (например, путем указания пациенту принимать таблетку 4 мг барицитиниба). В некоторых предпочтительных в настоящее время вариантах осуществления пациенту каждый день в течение 16-недельного периода пациента дают указание принять суточную дозу барицитиниба. Количество барицитиниба может варьироваться. В некоторых вариантах осуществления пациент получает 4 мг в день, в то время как в других вариантах осуществления применяют иные дозы барицитиниба (например, 2 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 20 мг и т. д.), что определяется пациентом и/или его врачом. Барицитиниб можно вводить один раз в день или два раза в день, три раза в день, четыре раза в день и т. д., по мере необходимости. Специалистам в данной области будет понятно, как при необходимости определять подходящие интервалы дозирования, если выбранная схема дозирования включает введение более чем одной дозы в течение одного дня.

Одним из ключевых показателей, которые будут оценивать для определения состояния пациента, является оценка по шкале индекса тяжести экземы рук (HECSI). Как отмечено в данном документе, исходное значение по шкале HECSI может быть получено на 0 день, до того как пациент получит барицитиниб. Кроме того, оценки пациента по шкале HECSI можно получить за дни или недели до 0 дня, поскольку это может предоставить дополнительную информацию. Оценка HECSI для пациента будет систематически измеряться в моменты времени, указанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления у пациентов будет наблюдаться (или у большинства пациентов будет наблюдаться) улучшение значения по шкале HECSI по меньшей мере на 75% на 16 неделе. Это 75% улучшение относительно исходного значения по шкале HECSI иногда называют HECSI75. В других вариантах осуществления у пациентов будет наблюдаться (или у большинства пациентов будет наблюдаться) улучшение значения по шкале HECSI по меньшей мере на 75% на 32 неделе. Конечно,

возможны другие величины улучшения значения по шкале HECSI, например 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% или более 95%.

Оценка по шкале HECSI представляет собой объективную валидированную клиническую шкалу, которая оценивает тяжесть экземы рук на основе клинических признаков. Это валидированная система оценки, обладающая превосходной согласованностью как между данными нескольких наблюдателей, так и в данных одного наблюдателя. Аналогично шкале EASI (описанной ниже), которую используют для оценки общей тяжести заболевания АД по качественной и количественной оценке воспаления кожи, HECSI качественно и количественно оценивает воспаление кожи рук и запястий. Отражая типичные морфологические изменения кожи при АД в других зонах организма (эритема, выделения, везикуляция, сухость, образование папул / инфильтрация и шелушение), HECSI оценивает следующие 6 признаков ЭР, которые перекрываются с типичными изменениями в поражениях АД, оцениваемых EASI (за исключением фиссур, линейных глубоких и болезненных изъязвлений), а также вносят вклад в высокую отягощенность при ЭР: эритема (покраснение), инфильтрация / образование папул, везикуляция, фиссуры, шелушение и отек. Эти признаки оценивали в 5 местоположениях на руках: на кончиках пальцев, пальцах (за исключением кончиков), ладонях рук, тыльных сторонах рук и запястьях. При вычислении оценки HECSI учитывали степень поражения. Общее значение по шкале HECSI находится в диапазоне от 0 до 360, и его рассчитывают путем умножения балла, присвоенного каждому местоположению, на общую сумму интенсивности каждого клинического признака. Это значение рассчитывают путем умножения индекса тяжести (оцениваемого следующим образом: 0 — отсутствует, 1 — слабое, 2 — умеренное и 3 — тяжелое) на площадь поверхности пораженной области с получением композитной оценки.

HECSI первоначально валидировали в 2005 г. исследователь Хелд с коллегами (Held E, Skoet R, Johansen JD, Agner T. The hand eczema severity index (HECSI): a scoring system for clinical assessment of hand eczema. A study of inter-and intraobserver reliability. Br J Dermatol. 2005;152(2):302-307). Оценка HECSI сопоставима с таковой для EASI, которая была подтверждена в аналогичном исследовании в 2001 г. (Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al.; EASI Evaluator

Group. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2001;10(1):11-18.) Для валидации HECSI в 2005 г. в исследование были включены 15 пациентов, страдающих ЭР, а также 12 дерматологов в качестве наблюдателей. При оценке надежности данных разных наблюдателей и данных одного наблюдателя было показано, что надежность оценки для разных наблюдателей была в целом от хорошей до превосходной применительно к общим оценкам HECSI и для отдельных элементов оценки. Было также обнаружено, что надежность данных одного наблюдателя является приемлемой.

С момента валидации оценка HECSI была использована в нескольких исследованиях, проведенных на пациентах с ЭР:

- Lerbaek A, Kyvik KO, Ravn H, et al. Clinical characteristics and consequences of hand eczema—an 8-year follow-up study of a population-based twin cohort. *Contact Dermatitis* 2008;58(4):210-216;
- Bauer A, Lange N, Mattered U, et al. Efficacy of pimecrolimus 1% cream in the long term management of atopic hand dermatitis. A double-blind RCT. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10(6):426-433;
- van Gils RF, Boot CR, Knol DL, et al. The effectiveness of integrated care for patients with hand eczema: results of a randomized, controlled trial. *Contact Dermatitis.* 2012;66(4):197-204;
- Charan UP, Peter CVD, Pulimood SA. Impact of hand eczema severity on quality of life. *Indian Dermatol Online J.* 2013;4(2):102-105;
- Oosterhaven JAF, Voorberg AN, Romeijn GL, et al. Effect of dupilumab on hand eczema in patients with atopic dermatitis: an observational study. *J Dermatol.* 2019;46(8):680-685; и
- Worm M, Bauer A, Elsner P, et al. Efficacy and safety of topical delgocitinib in patients with chronic hand eczema: data from a randomized, double-blind, vehicle-controlled phase II a study. *Br J Dermatol.* 2020;182(5):1103-1110.

Недавно провели исследование чувствительности и интерпретируемости оценки HECSI (Oosterhaven JAF, Schuttelaar MLA. Responsiveness and interpretability of the

Hand Eczema Severity Index. Br J Dermatol. 2020;182(4), 932-939.) В результате оценки в общей сложности 294 пациентов с ЭР на исходном уровне и повторно после 4–12 недель подтвердили хорошую чувствительность оценки HECSI.

Используя «фотографическое руководство для оценки тяжести хронического дерматита рук» в качестве ориентира, Oosterhaven and Schuttelaar (2020) определяли оценку степени тяжести следующим образом:

отсутствует, 0

почти отсутствует, 1–16

умеренное, 17–37

10 тяжелое, 38–116

очень тяжелое, составляет 117 или более.

(Oosterhaven JAF, Schuttelaar MLA. Responsiveness and interpretability of the Hand Eczema Severity Index. Br J Dermatol. 2020;182(4), 932-939.)

15 HECSI75 соответствует улучшению 75% или более по площади руки и степени тяжести. Этот показатель сопоставим с EASI75, который, как правило, считается репрезентативным для клинически значимого улучшения по тяжести и распространению АД (Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, et al. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. Allergy. 2012;67(1):99-106) при клинических исследованиях. В ходе 20 недавно проведенного исследования чувствительности и интерпретируемости HECSI Oosterhaven and Schuttelaar (Oosterhaven JAF, Schuttelaar MLA. Responsiveness and interpretability of the Hand Eczema Severity Index. Br J Dermatol. 2020;182(4), 932-939) предположили, что HECSI75 является необходимым, чтобы 25 отразить истинное клиническое улучшение у пациента. HECSI75 также был выбран в качестве первичной точки отсечки в недавнем исследовании, в котором исследовали влияние дупилумаба на ЭР (Oosterhaven JAF, Voorberg AN, Romeijn GL, et al. Effect of dupilumab on hand eczema in patients with atopic dermatitis: an observational study. J Dermatol. 2019;46(8):680-685.)

30 Помимо оценки HECSI при анализе атопической ЭР можно получать и другие оценки. В некоторых вариантах осуществления получают оценку по шкале mTLSS в рамках исследования состояния ЭР у пациента (что можно делать до 0

дня, на 0 день, в течение всего исследования, на 16-й неделе и/или на 32 неделе). mTLSS означает «модифицированную общую оценку симптомов поражения». mTLSS объединяет оценку степени тяжести поражения ЭР (эритема, отек, шелушение, фиссуры, гиперкератоз/лихенификация, везикулы) с интенсивностью 5 зудя/боли. (См. Bissonnette R, Diepgen TL, Elsner P, et al. Redefining treatment options in chronic hand eczema (CHE). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(suppl 3):1-20.). В этой композитной оценке присваивают каждому компоненту баллы от 0 (легкое) до 3 (тяжелое), что дает максимальную тяжесть заболевания 21. Показатель mTLSS использовали в качестве вторичного конечного показателя в исследованиях, в 10 которых изучали применение алитретиноин при ЭР (Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(10):1198-1204.)

15 В некоторых вариантах осуществления среднее изменение значения по шкале mTLSS будут оценивать по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления это будет включать изменение в диапазоне 2–20 баллов по шкале mTLSS. В других вариантах осуществления изменение значения по шкале mTLSS может составлять 2–15. В других вариантах осуществления изменение значения по шкале mTLSS может составлять 2–12. В других вариантах 20 осуществления изменение значения по шкале mTLSS может находиться в диапазоне 2–10. В других вариантах осуществления, изменение значения по шкале mTLSS может находиться в диапазоне 2–8. В других вариантах осуществления изменение значения по шкале mTLSS может составлять 2–6. В других вариантах 25 осуществления изменение значения по шкале mTLSS может составлять 2–4.

Оценка на основе фотографического руководства по оценке тяжести хронического дерматита рук может быть получена в рамках оценки состояния ЭР у пациента, как описано в данном документе. Фотографическое руководство представляет собой валидированный глобальный инструмент, который измеряет 30 морфологическую тяжесть ЭР по 5-балльной шкале (0 = отсутствует, 1 = почти отсутствует, 2 = умеренное; 3 = тяжелое; 4 = очень тяжелое) с использованием фотографий, представляющих категории тяжести. Было показано, что

фотографическое руководство обладает высоким уровнем надежности для разных оценщиков воспроизводимости повторного тестирования (Coenraads PJ, Van Der Walle H, Thestrup-Pedersen K, et al. Construction and validation of a photographic guide for assessing severity of chronic hand dermatitis. *Br J Dermatol.* 2005;152(2):296-301.).

- 5 The photographic guide was also used as an anchor to define HECSI minimally important change and HECSI severity categories (Oosterhaven JAF, Schuttelaar MLA. Responsiveness and interpretability of the Hand Eczema Severity Index. *Br J Dermatol.* 2020;182(4):932-939.).

В некоторых вариантах осуществления фотографическое руководство может
10 давать пациенту оценку 0 или 1 на 16 неделе. В некоторых вариантах осуществления фотографическое руководство может давать пациенту оценку 0 или 1 на 32 неделе. В некоторых вариантах осуществления фотографическое руководство может давать пациенту оценку 0 или 1 на 4, 8 или 12 неделе. В некоторых вариантах осуществления фотографическое руководство может давать
15 пациенту оценку 0 или 1 на 20, 24 или 28 неделе. В некоторых вариантах осуществления фотографическое руководство может давать пациенту оценку 0 или 1 на момент позже 16 недели или позже 32 недели.

Значение по шкале EASI (индекс площади и тяжести экземы) также можно получать в рамках оценки АД. EASI оценивает степень заболевания в 4 областях
20 тела и измеряет 4 клинических признака, включая эритему, уплотнение / образование папул, эксфолиацию и лихенификацию, каждый по шкале от 0 до 3. EASI обеспечивает максимальную оценку 72. EASI оценивает 2 аспекта АД: степень заболевания и клинические признаки (Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al.; EASI Evaluator Group. The eczema area and severity index (EASI): assessment of
25 reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2001;10(1):11-18.) Как известно в данной области, по шкале EASI пропорциональные площади поверхности тела присвоены четырем областям (10% голове/шее; 30% туловищу; 20% верхним конечностям; и 40% нижним конечностям), а также присваиваются баллы: 0 — отсутствует, 1 — слабое, 2 — умеренное и 3 — тяжелое. Затем получают числовую оценку с
30 использованием умножения указанных выше процентных долей, связанных с площадью поверхности тела, на тяжесть.

В некоторых вариантах осуществления среднее изменение значения по шкале EASI будет оцениваться по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления это будет включать в себя изменение в диапазоне 2–20 баллов по шкале EASI. В других вариантах осуществления изменение значения по шкале EASI может составлять 2–15. В других вариантах осуществления изменение значения по шкале EASI может составлять 2–12. В других вариантах осуществления изменение значения по шкале EASI может находиться в диапазоне 2–10. В других вариантах осуществления изменение значения по шкале EASI может находиться в диапазоне 2–8. В других вариантах осуществления изменение значения по шкале EASI может составлять 2–6. В других вариантах осуществления изменение значения по шкале EASI может составлять 2–4.

В рамках оценки АД также может быть получено значение по шкале валидированной глобальной оценки исследователем атопического дерматита (vIGA-AD). vIGA-AD дает глобальную оценку исследователем общей тяжести АД пациента на основе статической числовой 5-балльной шкалы от 0 (чистая кожа) до 4 (тяжелое заболевание). Оценка основана на общем анализе степени эритемы, образования папул / уплотнения, выделений / образования корок и лихенификации (Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF, et al. The validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD™): the development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2020;83(3):839-846.)

В некоторых вариантах осуществления среднее изменение значения по шкале vIGA-AD будут оценивать по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления это будет включать в себя изменение в диапазоне 2–20 баллов по шкале vIGA-AD. В других вариантах осуществления изменение значения по шкале vIGA-AD может составлять 2–15. В других вариантах осуществления изменение значения по шкале vIGA-AD может составлять 2–12. В других вариантах осуществления изменение значения по шкале vIGA-AD может находиться в диапазоне 2–10. В других вариантах осуществления изменение значения по шкале vIGA-AD может находиться в диапазоне 2–8. В других вариантах осуществления изменение значения по шкале vIGA-AD может составлять 2–6. В других вариантах осуществления изменение значения по шкале vIGA-AD может составлять 2–4.

Ключевые симптомы АД и ЭР, такие как зуд, нарушение сна, боль в коже и помехи для деятельности, являются важным аспектом заболевания, и ценность клинических улучшений в отношении связанного со здоровьем качества жизни (HRQoL) может оцениваться только пациентами. Соответственно, таким образом европейские организации, такие как Институт качества и эффективности в области здравоохранения (IQWiG) Германии и Национальный институт по совершенствованию в области здравоохранения и ухода (NICE) Великобритании, при анализе благоприятных для пациентов эффектов лечения все больше внимания уделяют данным HRQoL, оцениваемым по показателям определяемого пациентом результата (PRO). Таким образом, в рамках оценок, описанных в настоящем документе, также могут быть проведены указанные ниже оценки, включая оценку клинически значимых улучшений по зуду, болям в коже, нарушениям сна и качества жизни, а также оценку благоприятных эффектов в отношении функциональных и психологических аспектов заболевания, которые представляют собой уникальные социальные и терапевтические проблемы для пациентов с ЭР.

Такие PRO-измерения включают в себя опросник «Качество жизни при экземе рук» (QOLHEQ), который оценивает специфичное для ЭР нарушение HRQoL (Ofenloch R, Diepgen T, Weisshaar E, Apfelbacher C. The Quality of Life in hand eczema questionnaire: validation of a new assessment instrument. *Das Gesundheitswesen.* 2013;75(08/09):A233. Он представляет собой контролируемый пациентом инструмент, состоящий из 30 вопросов, относящихся к симптомам, эмоциям, функциональным возможностям, лечению и профилактике. Он был валидирован для национального использования в Японии (Minamoto K, Diepgen TL, Sato K, et al. Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire: Validation of the Japanese version of a disease-specific measure of quality of life for hand eczema patients. *J Dermatol.* 2018;45(11):1301-1305), Германии ((Ofenloch R, Diepgen T, Weisshaar E, Apfelbacher C. The Quality of Life in hand eczema questionnaire: validation of a new assessment instrument. *Das Gesundheitswesen.* 2013;75(08/09):A233) и Нидерландах (Oosterhaven JAF, Ofenloch RF, Schuttelaar MLA. Validation of the Dutch quality of life in hand eczema questionnaire (QOLHEQ). *Br J Dermatol.* 2020b;183(1):86-95), было показано, что он является проверенным, надежным и чувствительным показателем HRQoL у пациентов с ЭР, и, кроме того, он прошел валидацию в разных культурах

(Ofenloch RF, Oosterhaven JA, Susitaival P, et al. Cross-cultural validation of the Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ). *J Invest Dermatol.*

2017;137(7):1454-1460). В недавнем исследовании интерпретируемости было

определено минимально значимое изменение, составляющее 22 балла или выше, и

5 предложено включить QOLHEQ в базовый набор результатов для ЭП (Ofenloch RF,

Weisshaar E, Apfelbacher C. New evidence for construct validity and interpretability of

the German Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ) *Contact*

*Dermatitis.*2020;83(3):189-195; Oosterhaven JAF, Ofenloch RF, Schuttelaar MLA.

Interpretability of the Quality Of Life in Hand Eczema Questionnaire. *J Invest Dermatol.*

10 2020a;140(4):785-790. et al. 2020a).

В некоторых вариантах осуществления среднее изменение значения

QOLHEQ будут оценивать по сравнению с исходным уровнем на 16 неделе, 32

неделе или на других сроках. В некоторых вариантах осуществления это будет

включать изменение в диапазоне 2–20 баллов по шкале QOLHEQ. В других

15 вариантах осуществления изменение значения по шкале QOLHEQ может

составлять 2–15. В других вариантах осуществления изменение значения по шкале

QOLHEQ может составлять 2–12. В других вариантах осуществления изменение

значения по шкале QOLHEQ может находиться в диапазоне 2–10. В других

вариантах осуществления изменение значения по шкале QOLHEQ может

20 находиться в диапазоне 2–8. В других вариантах осуществления изменение

значения по шкале QOLHEQ может составлять 2–6. В других вариантах

осуществления изменение значения по шкале QOLHEQ может составлять 2–4.

Такие PRO-измерения могут также включать в себя оценку

25 дерматологического индекса качества жизни (DLQI). Он представляет собой 10-

элементный, валидированный опросник по качеству жизни, который охватывает 6

сфер, включая симптомы и ощущения, повседневную деятельность, досуг, работу и

школу, личные отношения и лечение. Баллы находятся в диапазоне от 0 до 30,

причем более высокие баллы указывают на более сильное ухудшение качества

30 жизни. Общий балл по шкале DLQI от 0 до 1 считается не оказывающим влияния

на связанное со здоровьем качество жизни пациента (Hongbo Y, Thomas CL,

Harrison MA, et al. Translating the science of quality of life into practice: what do

dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol.* 2005;125(4):659-664), a 4-балльное изменение относительно исходного уровня считается минимальным клинически значимым пороговым различием (Khilji F. Clinical meaning of change in Dermatology Life Quality Index scores [реферат]. *Br J Dermatol.* 2002;147(suppl 62):50. Abstract P-59; Basra M, Salek M, Camilleri L, et al. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology.* 2015;230(1):27-33). Было обнаружено, что оценки DLQI коррелируют с другими показателями в обсервационных исследованиях, что дополнительно устанавливает его конструктивную валидность при ЭР, включая значительную корреляцию с тяжестью заболевания, измеряемой клиницистом согласно HECSI ($p < 0,001$), в европейском исследовании на 416 пациентах с ЭР (Agner T, Andersen KE, Brandao FM, et al. Hand eczema severity and quality of life: a cross-sectional, multicentre study of hand eczema patients. *Contact dermatitis.* 2008;59(1):43-47).

Такие PRO-измерения могут также включать в себя числовую рейтинговую шкалу (NRS) зуда. NRS зуда представляет собой контролируруемую пациентом 11-балльную горизонтальную шкалу от 0 до 10, при этом 0 представляет собой «отсутствие зуда» и 10 представляет «наихудший зуд, который только можно представить». Общая тяжесть зуда у пациента указывается путем выбора числа, которое наилучшим образом описывает наихудший уровень зуда за последние 24 часа (Naegeli AN, Flood E, Tucker J, et al. The Worst Itch Numeric Rating Scale for patients with moderate to severe plaque psoriasis or psoriatic arthritis. *Int J Dermatol.* 2015;54(6):715-722; Kimball AB, Naegeli AN, Edson-Heredia E, et al. Psychometric properties of the Itch Numeric Rating Scale in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2016;175(1):157-162).

В некоторых вариантах осуществления лечение с помощью барицитиниба будет обеспечивать пациенту улучшение по меньшей мере на 2 балла по числовой рейтинговой шкале зуда на 2 неделе, на 4 неделе, на 16 неделе, на 32 неделе или в какой-либо иной срок. В других вариантах осуществления лечение с помощью барицитиниба будет обеспечивать пациенту улучшение по меньшей мере на 4 балла по числовой рейтинговой шкале зуда на 2 неделе, на 4 неделе, на 16 неделе, на 32 неделе или в какой-либо иной срок. В других вариантах осуществления лечение с

помощью барицитиниба будет обеспечивать пациенту улучшение по меньшей мере на 8 баллов по числовой рейтинговой шкале зуда на 2 неделе, на 4 неделе, на 16 неделе, на 32 неделе или в какой-либо иной срок.

5 Такие PRO-измерения могут также включать в себя числовую рейтинговую шкалу (NRS) кожной боли. NRS кожной боли представляет собой контролируруемую пациентом 11-балльную горизонтальную шкалу от 0 до 10, при этом 0 представляет собой «отсутствие боли», а 10 представляет «наихудшую боль, которую только можно представить». Общая тяжесть боли в коже пациента указывается путем
10 выбора числа, которое наилучшим образом описывает наихудший уровень боли в коже за последние 24 часа.

 В некоторых вариантах осуществления лечение с помощью барицитиниба может приводить к улучшению по меньшей мере на 2 балла, по меньшей мере 4 балла, по меньшей мере 6 баллов или по меньшей мере 8 баллов по шкале NRS
15 кожной боли при измерении на одном или более конкретных сроках. Эти сроки могут быть на 2 неделе, 4 неделе, 6 неделе, 8 неделе, 10 неделе, 12 неделе, 14 неделе, 16 неделе, 18 неделе, 20 неделе, 22 неделе, 24 неделе, 26 неделе, 28 неделе, 30 неделе или 32 неделе или в какой-либо другой момент времени.

 Такие PRO-измерения могут также включать в себя оценку по больничной
20 шкале тревожности и депрессии (HADS). HADS представляет собой 14-компонентную шкалу самооценки, которая определяет уровни тревожности и депрессии, которые наблюдались у пациента на предыдущей неделе. В HADS используется 4-балльная шкала Лайкерта (например, от 0 до 3) для каждого
25 вопроса, и она предназначена для возраста от 12 до 65 лет (Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361-370; White D, Leach C, Sims R, et al. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with adolescents. Br J Psychiatry. 1999;175(5):452-454). Баллы по каждой
30 сфере (тревожность и депрессия) могут варьироваться в диапазоне от 0 до 21, при этом более высокие показатели указывают на большую тревожность или депрессию (Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361-370; Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Health Quality Life Outcomes. 2003;1:29).

В некоторых вариантах осуществления лечение барицитинибом может приводить к улучшению показателя HADS по сравнению с исходным уровнем на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% на одном или более конкретном сроке. Эти сроки могут быть на 2 неделе, 4 неделе, 6 неделе, 8 неделе, 10 неделе, 12 неделе, 14 неделе, 16 неделе, 18 неделе, 20 неделе, 22 неделе, 24 неделе, 26 неделе, 28 неделе, 30 неделе или 32 неделе или в какой-либо другой момент времени.

Такие PRO-измерения могут также включать в себя оценку по опроснику по продуктивности работы и нарушениям деятельности — атопический дерматит (WPAI-AD). WPAI-AD регистрирует нарушения, обусловленные АД, в течение последних 7 дней. Шкала WPAI-AD состоит из 6 элементов, сгруппированных в 4 домена. Абсентеизм (пропущенное время работы), презентеизм (нарушения на работе / снижение эффективности на рабочем месте), потеря производительности труда (общие нарушения на работе / абсентеизм плюс презентеизм) и нарушение деятельности. Оценки рассчитывали как процентные доли нарушений (Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993;4(5):353-365), причем более высокие показатели указывают на более высокие нарушения и меньшую производительность.

В некоторых вариантах осуществления лечение барицитинибом может приводить к улучшению показателя WPAI-AD по сравнению с исходным уровнем на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% на одном или более конкретном сроке. Эти сроки могут быть на 2 неделе, 4 неделе, 6 неделе, 8 неделе, 10 неделе, 12 неделе, 14 неделе, 16 неделе, 18 неделе, 20 неделе, 22 неделе, 24 неделе, 26 неделе, 28 неделе, 30 неделе или 32 неделе или в какой-либо другой момент времени.

Такие PRO-измерения могут также включать в себя шкалу сна при атопическом дерматите (ADSS). ADSS представляет собой состоящий из 3 пунктов, контролируемый пациентом опросник, который был разработан для оценки влияния зуда на сон, включающий: сложности с засыпанием, частоту пробуждений в течение последней ночи и сложности с повторным засыпанием. Пациенты оценивают сложности с засыпанием и сложности с повторным засыпанием, пункты

1 и 3 соответственно, с использованием 5-балльной шкалы типа шкалы Лайкерта с вариантами ответов в диапазоне от 0 «совсем не трудно» до 4 «очень трудно».

Пациенты отмечают частоту пробуждений, пункт 2, указывая количество пробуждений каждую ночь, диапазон от 0 до 29 раз. Опросник ADSS нужно
5 заполнять каждый день, и отвечающий вспоминает свой сон «в прошлую ночь». Каждый пункт оценивают по отдельности.

В некоторых вариантах осуществления лечение барицитинибом может приводить к улучшению показателя ADSS по сравнению с исходным уровнем на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% на одном или более конкретных сроках. Эти
10 сроки могут быть на 2 неделе, 4 неделе, 6 неделе, 8 неделе, 10 неделе, 12 неделе, 14 неделе, 16 неделе, 18 неделе, 20 неделе, 22 неделе, 24 неделе, 26 неделе, 28 неделе, 30 неделе или 32 неделе или в какой-либо другой момент времени.

Считается, что от многих побочных эффектов ретиноидов, которые
15 ассоциируются с имеющимися способами терапии ЭР, которые измеряют по одной или более PRO-шкалам (например, сухая кожа, чувствительность к солнцу, покраснение, зуд кожи), можно избавиться после лечения барицитинибом. Соответственно, настоящая терапия обеспечивает улучшение по сравнению с текущим стандартом лечения.

20 Дополнительные оценки могут включать анализ или оценку зуда и боли в коже, в частности на руках, с использованием визуальных аналогичных шкал, поскольку специфичных для рук валидированных шкал в настоящее время не существует.

В настоящем документе термины «индивидуум», «субъект» и «пациент»
25 используются взаимозаменяемо и относятся к человеку, страдающему ЭР. В конкретном варианте осуществления субъект дополнительно характеризуется заболеванием, расстройством или состоянием, при котором может быть полезным снижение биологической активности JAK1 или JAK2.

Как взаимозаменяемо используется в настоящем документе, «лечение» и/или
30 «процесс лечения» и/или «лечить» предназначены для обозначения всех процессов, в которых может происходить замедление, прерывание, купирование, контроль, остановка или изменение прогрессирования расстройства, описанного в настоящем

документе, но не обязательно с указанием на полное устранение всех симптомов расстройства. Лечение, включающее введение барицитиниба по поводу ЭР, включает в себя: (а) ингибирование дальнейшего прогрессирования ЭР, т. е. прекращение его развития; и (b) облегчение ЭР, т. е. обеспечение регрессии ЭР или
5 облегчение ее симптомов или осложнений. Лечение также включает в себя профилактику возникновения ЭР, профилактику вероятности возникновения ЭР и/или уменьшение тяжести ЭР. Лечение также включает в себя предотвращение эпизода или «приступа» ЭР и/или уменьшение вероятности возникновения такого «приступа».

10 В некоторых вариантах осуществления пациент, который получает барицитиниб (например, пациент, который имеет ЭР), не имеет ревматоидного артрита, волчанки или атопического дерматита.

В некоторых вариантах осуществления может быть благоприятным иметь критерии включения и/или исключения для пациентов, получающих барицитиниб
15 для лечения ЭР. Например, в некоторых вариантах осуществления пациент может иметь одну или более из следующих характеристик:

пациент мужского или женского пола в возрасте 18 лет и старше;

пациенты с хронической атопической ЭР от умеренной до тяжелой степени (> 6 месяцев) с оценкой HECSI, которая составляет 17 или более, определяющей
20 умеренную ЭР (Oosterhaven and Schuttelaar 2020, Responsiveness and interpretability of the Hand Eczema Severity Index. Br J Dermatol. 2020;182(4):932-939);

для атопической ЭР — неадекватный ответ или непереносимость, составляющая 1 или более, прием высокоактивных TCS < 6 месяцев до скрининга;

25 АД умеренной до тяжелой степени в течение 12 месяцев или более, определяемый оценкой IGA составляющей 3 или более;

значением BSA 1% или более; и

EASI > 7.

30 В дополнительных вариантах осуществления ключевые критерии включения могут быть следующими:

Пациенты должны иметь АД от умеренной до тяжелой степени, что определяется валидированной оценкой IGA 3 или 4, и быть кандидатами на лечение системными препаратами. Будет добавлен критерий включения, предусматривающий текущий диагноз атопической ЭР. Важно отметить, что пациенты, которые имеют

5 контактный дерматит на руках — это результат известного экзогенного (-ых) триггера (-ов), могут не получить полного полезного эффекта от настоящего лечения, и, таким образом, для них лечение можно не применять. Это ограничит лечение теми пациентами, у которых ЭР приняла хронический характер и у которых только избегание триггера не приводит к разрешению экземы. Кроме того,

10 могут быть также использованы следующие критерии включения: разрешение на то, чтобы приблизительно до 40% популяции испытуемых имели затронутую BSA 10% и менее, и уменьшение исходного показателя отсечки по EASI с 16 до > 7.

В определенных вариантах осуществления ключевые критерии исключения могут

15 быть следующими:

пациенты, которые по мнению исследователя имеют клинически значимый аллергический контактный дерматит рук;

пациенты с подтвержденным воздействием раздражителей, которые, как считается, являются преобладающей причиной имеющейся ЭР;

20 пациенты, которые знают о том, что предстоящие изменения в профессиональной деятельности или стиле жизни могут потенциально повлиять их основное состояние во время исследования.

Было отмечено, что два пациента с ЭР получили успешное лечение барицитинибом (4 мг один раз в день) (F. M. Rosenberg, et al., Baricitinib Treatment of Severe Chronic

25 Hand Eczema: Two Case Reports - 2022 - Contact Dermatitis - Wiley Online Library).

В первом случае у 52-летнего мужчины, который работает строителем, диагностировали тяжелую гиперкератическую ЭР, длящуюся 6 лет. Его анамнез включает астму в детстве, аллергический риноконъюнктивит и не имел случаев АД. Этот пациент имел «тяжелую ЭР» и индекс тяжести экземы рук (HECSI) 55 (тяжелый) в начале лечения. После 16 недель лечения ЭР улучшилась до уровня «почти отсутствует» и оценки HECSI 4. Качество жизни пациента улучшилось «от сильно нарушенного» до «совсем не нарушенного» по опроснику качества жизни при экземе рук (QOLHEQ). Во время лечения барицитинибом продолжали применять смягчители. Барицитиниб хорошо переносился, и побочных эффектов не наблюдалось.

Во втором случае 55-летняя женщина, которая работает администратором, имела тяжелый АД с сопутствующей тяжелой атопической ЭР в течение 5 лет. Ее анамнез включает аллергическую астму, аллергический риноконъюнктивит, пищевые аллергии и кератоконъюнктивит. Она не подвергалась значительным воздействиям раздражителей, и не отмечено клинически значимых контактных аллергий на руках. Этот пациент имел «тяжелую ЭР» и индекс тяжести экземы рук (HECSI) 47 (тяжелый) в начале лечения.

Доза барицитиниба была снижена до 2 мг в день к 12 неделе по запросу пациента из-за хорошего эффекта. После 16 недель лечения ЭР улучшилась до уровня «почти отсутствует» и оценки HECSI 8. Качество ее жизни улучшилось от «умеренно нарушенного» до «совсем не нарушенного» по данным опросника QOLHEQ. Однако она прекратила лечение барицитинибом из-за бактериальной язвы роговицы через 16 недель.

25 **ПРИМЕР 1. Прогностическое исследование in vivo**

Пациенты будут разделены на экспериментальные группы, состоящие из двойных слепых групп терапии плацебо и барицитинибом. Группам терапии барицитинибом будут вводить заданное количество барицитиниба (например, пилюлю или таблетку 4 мг способом, описанным в настоящем документе), в то время как группе плацебо вводят таблетку, которая содержит только плацебо (например, пилюля или таблетка плацебо 4 мг).

В исследовании будет в целом 3 периода, например «период скрининга», «период лечения» и «период последующего наблюдения». Все пациенты проходят каждый из этих периодов.

5 В период скрининга, который имеет место до начала лечения, пациентов оценивают по одному или более из следующего:

оценка пациента по шкале HECSI;

оценка пациента по шкале EASI;

оценка пациента по NRS-шкале зуда;

оценка по шкале vIGA-AD;

10 оценка пациента по шкале HADS;

оценка пациента по шкале HRQoL;

оценка пациента по шкале глобальной оценки исследователем (IGA);

оценка пациента по шкале mTLSS;

оценка пациента по шкале WPAI; и

15 В течение этого периода скрининга, который обычно длится приблизительно 4 недели до 0 дня, пациенты прекращают прием лечения от ЭР (как способ «отмывки» предшествующего лечения). Однако начиная с 1 недели до 0 дня пациенты могут использовать местные кортикостероиды (TCS).

20 На 0 день пациент получает свое первое лечение барицитинибом или плацебо, в зависимости от того, в какую группу его распределили. Однако перед введением барицитиниба или плацебо будут сделаны измерения указанных выше показателей (с особым вниманием к оценке HECSI).

25 В течение периода лечения пациентам будут вводить плацебо или барицитиниб (в зависимости от того, в какую группу их распределили). В некоторых ситуациях рандомизированные пациенты получают первую дозу экспериментального продукта, и у них будут взяты образцы для клинических и фармакокинетических (ФК) анализов через 15 минут и 1 час после введения дозы. Барицитиниб можно вводить ежедневно в течение 16 недель. Клинические оценки
30 и образцы для лабораторных анализов, включая дополнительные образцы для ФК, получают при запланированных посещениях в течение периода лечения. В период лечения, в дополнение к рандомизированному лечению, пациенты также будут

принимать TCS. Повторная оценка параметров пациента (таких как указанные выше измерения) может проводиться в любое время в течение периода лечения.

5 После периода лечения (который может продолжаться, например, 16 недель), пациент переходит в период последующего наблюдения. В течение этого периода показатели пациента снова оценивают (или дополнительно переоценивают), включая оценки, отмеченные выше. Дополнительное лечение может продолжаться в течение еще 16 недель (в общей сложности 32 недели). В течение этого дополнительного 16-недельного периода пациентов с плацебо можно перевести на лечение барицитинибом.

10

ПРИМЕР 2

В сотрудничестве с компанией Davos Biosciences GmbH были проведены клинические исследования с использованием барицитиниба в суточной дозировке 4 мг для лечения ЭР. Фотографические изображения и дополнительные
15 клинические данные демонстрируют, что барицитиниб был эффективным для этого показания.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента, нуждающегося в лечении экземы рук, включающий введение указанному пациенту некоторого количества барицитиниба или его фармацевтической соли или состава.
5
2. Способ по п. 1, в котором количество барицитиниба вводят перорально.
3. Способ по любому из пп. 1–2, дополнительно включающий:
оценку пациента по шкале индекса тяжести экземы рук (HECSI) на 0 день,
10 до введения барицитиниба; и
повторную оценку пациента по шкале HECSI после стадии введения барицитиниба.
4. Способ по п. 3, в котором оценку пациента по шкале HECSI повторно
15 проводят после 16 недель ежедневного введения барицитиниба, причем значение оценки по шкале HECSI, которое получали после 16 недель, по меньшей мере на 75% ниже, чем оценка по шкале HECSI, которую получали на 0 день.
5. Способ по любому из пп. 1–4, дополнительно включающий:
20 оценку пациента по шкале индекса площади и тяжести экземы (EASI) на 0 день; и
повторную оценку пациента по шкале EASI после стадии ежедневного введения барицитиниба в течение 16 недель.
- 25 6. Способ по любому из пп. 1–5, дополнительно включающий:
оценку пациента на 0 день в одном или более из следующих тестов:
оценка пациента по числовой рейтинговой шкале (NRS) зуда;
оценка по шкале валидированной глобальной оценки исследователем
атопического дерматита (vIGA-AD);
30 оценка пациента по шкале оценки по больничной шкале тревожности и депрессии (HADS);

оценка пациента по шкале связанного со здоровьем качества жизни (HRQoL);

оценка пациента по шкале глобальной оценки исследователем (IGA);

оценка пациента по шкале модифицированной общей оценки симптомов поражения (mTLSS);

оценка пациента по шкале опросника по продуктивности работы и нарушениям деятельности (WPAI); и

повторную оценку пациента в этих тестах после стадии ежедневного введения барицитиниба в течение 16 недель.

10

7. Способ по любому из пп. 1–6, в котором суточная доза барицитиниба составляет 4 мг.

15

8. Применение барицитиниба при получении лекарственного средства для лечения экземы рук.

9. Применение барицитиниба при получении таблетки для лечения экземы рук.

20

10. Применение по п. 8 или п. 9, в котором барицитиниб находится в форме таблетки 4 мг, которая включает в себя один или более эксципиентов.

11. Барицитиниб или фармацевтическая соль или состав, содержащие барицитиниб, для применения в лечении экземы рук.

25

12. Барицитиниб или фармацевтическая соль или состав, содержащие барицитиниб, в форме таблетки для применения в лечении экземы рук.

30

13. Барицитиниб или фармацевтическая соль или состав, содержащие барицитиниб, для применения по п. 11 или 12, причем барицитиниб находится в форме таблетки 4 мг, которая включает в себя один или более эксципиентов.

14. Способ по п. 1, в котором перед введением пациент соответствует одному или более из следующих критериев:
оценка HECSI 17 или более,
оценка IGA 3 или более;
5 ЭР, затрагивающая площадь поверхности тела (BSA) 1% или более; и
оценка EASI 7 или более.
15. Способ по п. 1, в котором перед введением пациент соответствует следующему критерию:
10 оценка HECSI 17 или более.
16. Способ по п. 1, в котором перед введением пациент соответствует следующему критерию:
оценка IGA 3 или более.
15
17. Способ по п. 1, в котором перед введением пациент соответствует следующему критерию:
ЭР, затрагивающая BSA 1% или более.
- 20 18. Способ по п. 1, в котором перед введением пациент соответствует следующему критерию:
оценка EASI 7 или более.