|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-BRC (L041048) |
| **МНН:** | Барицитиниб |
| **Торговое название** | БАРИЦИТИНИБ |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Лечение ревматоидного артрита умеренной и тяжелой степени у взрослых пациентов. Лечение атопического дерматита умеренной или тяжелой степени у взрослых пациентов. Лечение очаговой алопеции тяжелой степени у взрослых пациентов. Лечение новой коронавирусной инфекции у госпитализированных взрослых пациентов. |
| **Идентификационный номер протокола исследования:** | CL041048154 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 30 ноября 2022 г. |
| **Дата окончания сбора данных** | 21 ноября 2022 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Никольская Мария Викторовна**  Руководитель отдела медицинской документации Департамента доклинической и клинической разработки МД АО «Р-Фарм»  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, 111, к1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, моб.: +7 (921) 327-35-73.  Эл. почта: mv.nikolskaya@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc120288094)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5](#_Toc120288095)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 6](#_Toc120288096)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 9](#_Toc120288097)

[РЕЗЮМЕ 10](#_Toc120288098)

[1. ВВЕДЕНИЕ 13](#_Toc120288099)

[1.1. Химическое название 13](#_Toc120288100)

[1.2. Международное непатентованное название 13](#_Toc120288101)

[1.3. Торговое название 13](#_Toc120288102)

[1.4. Активные ингредиенты 13](#_Toc120288103)

[1.5. Фармакологическая группа 13](#_Toc120288104)

[1.6. Код по АТХ 13](#_Toc120288105)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 13](#_Toc120288106)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 13](#_Toc120288107)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 16](#_Toc120288108)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 18](#_Toc120288109)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 20](#_Toc120288110)

[Список литературы 20](#_Toc120288111)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 23](#_Toc120288112)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 23](#_Toc120288113)

[2.1.1. Химическая формула 23](#_Toc120288114)

[2.1.2. Структурная формула 23](#_Toc120288115)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 24](#_Toc120288116)

[2.2. Лекарственная форма 24](#_Toc120288117)

[2.2.1. Название лекарственной формы 24](#_Toc120288118)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 24](#_Toc120288119)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 24](#_Toc120288120)

[2.2.4 Форма выпуска 27](#_Toc120288121)

[2.3 Правила хранения и обращения 28](#_Toc120288122)

[2.3.1 Условия хранения и транспортировки 28](#_Toc120288123)

[2.3.2. Срок годности 28](#_Toc120288124)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 28](#_Toc120288125)

[Список литературы 28](#_Toc120288126)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 28](#_Toc120288127)

[Введение и резюме 28](#_Toc120288128)

[3.1 Доклиническая фармакология 31](#_Toc120288129)

[3.1.1. Механизм действия 31](#_Toc120288130)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 32](#_Toc120288131)

[3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro* 32](#_Toc120288132)

[3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo* 33](#_Toc120288133)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 33](#_Toc120288134)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 34](#_Toc120288135)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 34](#_Toc120288136)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 34](#_Toc120288137)

[3.2.1. Всасывание 34](#_Toc120288138)

[3.2.2. Распределение 35](#_Toc120288139)

[3.2.3. Связывание с белками плазмы 36](#_Toc120288140)

[3.2.4. Метаболизм 36](#_Toc120288141)

[3.2.5. Выведение 37](#_Toc120288142)

[3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 38](#_Toc120288143)

[3.3. Токсикологические исследования 38](#_Toc120288144)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 38](#_Toc120288145)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 39](#_Toc120288146)

[3.3.3. Генотоксичность 42](#_Toc120288147)

[3.3.4. Канцерогенность 42](#_Toc120288148)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 43](#_Toc120288149)

[3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 44](#_Toc120288150)

[3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность 44](#_Toc120288151)

[3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие 44](#_Toc120288152)

[3.3.5.4. Ювенильная токсичность 45](#_Toc120288153)

[3.3.6. Местная переносимость 45](#_Toc120288154)

[3.3.7. Токсикокинетика 45](#_Toc120288155)

[3.3.8. Прочие исследования 46](#_Toc120288156)

[3.3.8.1. Фототоксичность 47](#_Toc120288157)

[3.3.8.2. Иммунотоксичность 47](#_Toc120288158)

[3.3.8.3. Токсичность метаболитов 47](#_Toc120288159)

[3.3.8.4. Токсичность примесей 47](#_Toc120288160)

[Список литературы 47](#_Toc120288161)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 47](#_Toc120288162)

[Введение и резюме 47](#_Toc120288163)

[4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека 49](#_Toc120288164)

[4.1.1. Фармакокинетика 49](#_Toc120288165)

[4.1.2. Фармакодинамика у человека 54](#_Toc120288166)

[4.1.2.1. Первичная фармакодинамика и механизм действия 54](#_Toc120288167)

[4.1.2.2. Вторичная фармакодинамика 55](#_Toc120288168)

[4.1.2.3. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 55](#_Toc120288169)

[4.2. Безопасность и эффективность 55](#_Toc120288170)

[4.2.1. Клиническая эффективность 55](#_Toc120288171)

[4.2.1.1. Ревматоидный артрит 55](#_Toc120288172)

[4.2.1.2. Атопический дерматит 66](#_Toc120288173)

[4.2.1.3. Очаговая алопеция 71](#_Toc120288174)

[4.2.1.4. COVID-19 73](#_Toc120288175)

[4.3.2. Клиническая безопасность 75](#_Toc120288176)

[4.3.2.1. Безопасность пациентов с ревматоидным артритом 76](#_Toc120288177)

[4.3.2.2. Безопасность пациентов с очаговой алопецией 87](#_Toc120288178)

[4.3.2.3. Безопасность пациентов с атопическим дерматитом 97](#_Toc120288179)

[4.3.2.4. Безопасность пациентов с COVID-19 99](#_Toc120288180)

[4.3.2.5. Степень воздействия на пациентов 100](#_Toc120288181)

[4.3.2.6. Объединенные данные по безопасности 101](#_Toc120288182)

[4.3.2.7. Безопасность, связанная с лекарственными взаимодействиями и другими взаимодействиями 103](#_Toc120288183)

[4.3.2.8. Прерывание терапии в связи с нежелательными явлениями 103](#_Toc120288184)

[4.3.3. Пострегистрационный опыт применения 103](#_Toc120288185)

[Список литературы 106](#_Toc120288186)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 107](#_Toc120288187)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 107](#_Toc120288188)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 110](#_Toc120288189)

[5.3. Инструкции для исследователя 115](#_Toc120288190)

[5.3.1. Показания к применению 115](#_Toc120288191)

[5.3.2. Противопоказания 116](#_Toc120288192)

[5.3.3. С осторожностью 116](#_Toc120288193)

[5.3.4. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 116](#_Toc120288194)

[5.3.5. Способ применения и дозы 117](#_Toc120288195)

[5.3.6. Применение у особых групп пациентов 118](#_Toc120288196)

[5.3.7. Побочное действие 119](#_Toc120288197)

[5.3.8. Передозировка 120](#_Toc120288198)

[5.3.9. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 121](#_Toc120288199)

[5.3.10. Особые указания 122](#_Toc120288200)

[5.3.11. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 126](#_Toc120288201)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 127](#_Toc120288202)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 30 ноября 2022 г. Брошюры исследователя по препарату DT-BRC (МНН: барицитиниб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг и 4 мг (получатель РУ: АО «Р-Фарм», Россия; производитель: АО «ОРТАТ», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Олумиант® (МНН: барицитиниб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг, 4 мг (владелец РУ: Эли Лилли Восток С.А., Швейцария; производитель: Лилли дель Карибе, Инк., Пуэрто-Рико).

**Заявляемые показания:**

* Лечение ревматоидного артрита умеренной и тяжелой степени у взрослых пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на лечение одним или несколькими базисными противоревматоидными препаратами. Барицитиниб может применяться в виде монотерапии или в комбинированной терапии с метотрексатом.
* Лечение атопического дерматита умеренной или тяжелой степени у взрослых пациентов.
* Лечение очаговой алопеции тяжелой степени у взрослых пациентов.
* Лечение новой коронавирусной инфекции у госпитализированных взрослых пациентов, нуждающихся в низкопоточной оксигенотерапии или высокопоточной оксигенотерапии/неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ).

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  Филон Ольга Владимировна  Директор Департамента доклинической и клинической разработки  Медицинской дирекции  АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| ААК1 | АР2-ассоциированной протеинкиназе 1 |
| ACR | критерии ревматоидного артрита, разработанные Американской коллегии ревматологов |
| АСРА | антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду |
| ACR20/50/70 | улучшение на 20/50/70% по данным критерия Американского колледжа ревматологии |
| ADA | адалимумаб |
| AUC | площадь под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация–время» |
| AUCτ,ss | площадь под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация–время» в течение интервала дозирования в равновесном состоянии () |
| BCRP | белок устойчивости к раку молочной железы |
| ВIКЕ | ВМР-2-индуцибельной киназа |
| BSA | площадь поверхности тела |
| CaMK2d | кальций/кальмодулинзависимая протеинкиназа |
| CaMK2g | кальций/кальмодулинзависимая протеинкиназа II ℽ |
| ССL19 | воспалительный белок макрофагов 3β |
| CDAI | клинический индекс активности болезни |
| CL | клиренс |
| CL/F | клиренс при внесосудистом введении |
| Cmax | максимальная концентрация |
| Cmaxss | максимальная концентрация в плазме во время интервала дозирования в равновесном состоянии |
| COVID-19 | новая коронавирусная инфекция |
| CYP | цитохром Р450 |
| DAS28-hsCRP | показатель активности заболевания в 28 суставах с помощью высокочувствительного анализа С-реактивного белка |
| DLQI | дерматологический индекс качества жизни |
| EASI | индекс площади и тяжести экземы |
| EULAR | критерии ревматоидного артрита Европейской антиревматической лиги |
| GАК | G-ассоциированная киназа |
| G-CSF | гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор |
| HADS | шкала депрессии |
| Hb | гемоглобин |
| HLA | лейкоцитарный антиген человек |
| Ht | гематокрит |
| IGA | шкала тяжести атопического дерматита |
| JAK1 и JAK2 | янус-киназа 1 и 2 |
| IC50 | медианная ингибирующая концентрация |
| Ig | иммуноглобулин |
| IL | интерлейкин |
| INF | интерферон |
| LD50 | медианная летальная доза |
| MACE | серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события |
| MATE | мультирезистентный и токсина экструзии белок |
| МСР-1, МСР-2, МСР-3 | хемотаксический белок моноцитов 1, 2, 3 |
| MHRD | максимальная рекомендуемая человеку доза |
| mTSS | модифицированная общая оценка Sharp |
| NK | натуральные киллеры |
| NOAEL | доза, не оказывающая наблюдаемого нежелательного эффекта |
| NOEL | уровень отсутствия наблюдаемого воздействия |
| Numb-associated kinase | члены семейства нечувствительных киназ |
| NRS | числовая шкала оценки зуда |
| OAT1 | транспортер органических анионов 1 |
| OATP1B1, OATP1B3 | ингибиторы полипептидов 1B1 и 1B3, переносящих органические анионы |
| OCT | транспортер органических катионов |
| PBMC | мононуклеарных клеток периферической крови |
| РТХЗ | пентраксин-3 |
| PYE | пациенто-лет воздействия |
| RF | ревматоидный фактор |
| SALT | шкала оценки степени тяжести алопеции |
| SDAI | упрощенный индекс активности болезни |
| SТАТ | транспортеры сигнала и активаторы транскрипции |
| TEAE | нежелательные явления, возникшие во время лечения, нежелательные явления, отсутствовавшие до начала лечения, или уже имеющиеся явления, интенсивность или частота которых ухудшаются после лечения |
| Th17 | Т-хелперные клетки типа 17 |
| TNF | фактор некроза опухоли |
| Tmax | время достижения максимальной концентрации |
| T1/2 | период полувыведения] |
| Vd | объем распределения |
| V/F | объем распределения вещества при внесосудистом введении |
| Vss | объем распределения в равновесном состоянии |
| АД | атопический дерматит |
| АЛТ | аланинминотрансфераза |
| АСТ | аспартатаминотрансфераза |
| ВПН | верхний предел нормы |
| ВТЭ | венозные тромбоэмболии |
| ГГТ | гамма-глутамилтранспептидаза |
| ГИБП | генно-инженерные биологические препараты |
| ГК | глюкокортикостероиды |
| ДИ | доверительный интервал |
| ДНК | дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ЖКТ | желудочно-кишечный тракт |
| ИМТ | индекс массы тела |
| ЛПВП | липопротеиды высокой плотности |
| ЛПНП | липопротеиды низкой плотности |
| ЛПП | лекарственное поражение печени |
| МПД | максимально переносимая доза |
| мРНК | матричная рибонуклеиновая кислота |
| МТХ | метотрексат |
| НЛР | нежелательные лекарственные реакции |
| НМРК | немеланомный рак кожи |
| НПВП | нестероидные противовоспалительные препараты |
| НЯ | нежелательные явления |
| ОА | очаговая алопеция |
| ОИ | оппортунистические инфекции |
| ОРВИ | острая респираторная инфекция |
| ОШ | отношение шансов |
| РА | ревматоидный артрит |
| сБМАРП | синтетические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты |
| СНЯ | серьёзные нежелательные явления |
| СКФ | скорость клубочковой фильтрации |
| ТБ | туберкулез |
| ТГВ | тромбоз глубоких вен |
| ТКС | топические кортикостероиды |
| тсБМАРП | таргетные синтетические БМАРП |
| ТЭЛА | тромбоэмболия легочной артерии |
| ЦНС | центральная нервная система |
| ЭКГ | электрокардиограмма |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 30 ноября 2022 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Барицитиниб является селективным и обратимым ингибитором Янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2), предназначен для приема внутрь при лечении ревматоидного артрита (РА) умеренной и тяжелой степени у взрослых пациентов, атопического дерматита (АД) умеренной или тяжелой степени у взрослых пациентов, очаговой алопеции (ОА) тяжелой степени у взрослых пациентов и новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у госпитализированных взрослых пациентов.

Впервые барицитиниб был одобрен в качестве средства для лечения РА умеренной и тяжелой степени в 2018 г. В России препарат был зарегистрирован в 2018 г. Барицитиниб является препаратом последнего поколения для лечения РА, АД, ОА и COVID-19, обладает обширной доказательной базой. JАК 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 JАК фосфорилируют и активируют SТАТ (транспортеры 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 SТАТ. Барицитиниб ингибирует фосфорилирование SТАТЗ, индуцированную IL-6, снижает концентрацию IgG, IgM и IgA, приводит к увеличению среднего абсолютного число лимфоцитов, снижает С-реактивный белок (у пациентов с РА), приводит к повышению концентрации креатинина. В лабораторной модели человеческой кожи, обработанной провоспалительными цитокинами (IL-4, IL-13, IL-31), барицитиниб снижал экспрессию рSТАТЗ в эпидермальных кератиноцитах, а также усиливал экспрессию филагрина - белка, играющего роль в обеспечении барьерной функции кожи и патогенезе АД. Барицитиниб снижает концентрацию цитокинов и биомаркеров, вовлеченных в развитие инфекции COVID-19, включая IL-6, INF-ℽ, хемотаксический белок моноцитов 2 и 3 (МСР-2, МСР-3), хемокин подсемейства CXC и лиганд рецептора CXCR3 (СХСL10), IL-10, воспалительный белок макрофагов 3β (ССL19), пентраксин-3 (РТХЗ) и IL-27. При этом барицитиниб повышает концентрацию маркеров (включая ССL17, GDF2, и SCE), которые у пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени снижены.

Барицитиниб имеет большую программу клинической разработки, включая опыт клинического пострегистрационного применения, и может использоваться как в виде монотерапии, так и в комбинации. Благодаря высокой эффективности и безопасности, отсутствию негативного воздействия на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и ограничений по применению при патологии печени, барицитиниб заслуженно занимает важную позицию среди препаратов, используемых в лечении РА, ОА, АД и COVID-19.

Для изучения барицитиниба было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства барицитиниба.

Ингибирующая активность барицитиниба для JAK1, JAK2, тирозинкиназы 2 и JAK3 составила IC50 5,7; 5,9; 53 и 400 нмоль/л соответственно. Исследования показали, что барицитиниб, вводимый при ≤ максимальной суточной дозе для человека, может ингибировать опосредованную IL-6/IL-2/IL-12/IL-23 активацию путей JAK1/JAK2-JAK2/STAT в Т-клетках человека, а так же IFN-γ, IL-17, IL-22 и MCP-1. Это вызывает IL-23-опосредованную дифференцировку наивных CD4+ Т-клеток, в Т-хелперные клетки типа 17 (Th17) и IFN-γ. В ходе исследований с использованием мононуклеарных клеток периферической крови человека установили, что барицитиниб ингибирует передачу сигналов цитокинов наиболее сильно в отношении интерферонов и наименее эффективно в отношении цитокинов, зависимых от передачи сигналов IL-10 и JAK1/3, включая IL-4, IL-15 и IL-21; значения IC50 барицитиниба в целом сопоставимы со значениями тофацитиниба для стимуляции IL-6, IL-10, IFN-α и IFN-γ. Барицитиниб является более мощным ингибитором передачи сигналов через гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор по сравнению с тофацитинибом.

На различных моделях артрита введение барицитиниба вызывало дозозависимое снижение клинической тяжести заболевания и снижению показателей заболевания.

Клиническая эффективность барицитиниба была изучена в 4-х регистрационных исследованиях III фазы (JADZ, 52 недели; JADV, 52 недели; JADX, 24 недели; JADW, 24 недели). В общей сложности 3464 пациента получали барицитиниб в исследованиях РА, что составляет 4214,1 пациенто-лет воздействия; 2166 пациентов (62,5%) подвергались воздействию в течение ≥52 недель, а 467 пациентов (13,5%) подвергались воздействию в течение ≥104 недель. В ходе исследования JADZ было показано превосходство при применении только барицитиниба или комбинации барицитиниб+MTX по сравнению с монотерапией MTX. В ходе исследования JADV пациенты в качестве дополнительной терапии к стабильному метотрексату получали: 4 мг барицитиниба, плацебо или адалимумаб (ADA). Первичные анализы показали превосходство барицитиниба как над плацебо, так и над ADA. В ходе исследования JADX прием барицитиниба сопровождался развитием клинически значимых улучшений по сравнению с плацебо в отношении первичной конечной точки, а также в отношении ремиссии, физической функции, усталости, боли и показателей шкал качества жизни пациентов. В исследовании JADW уставили превосходство барицитиниба над плацебо по первичной конечной точке и двум основным вторичным конечным точкам.

Эффективность и безопасность барицитиниба в качестве монотерапии или в комбинации с топическими кортикостероидами в отношении АД оценивались в 3 рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях III фазы, продолжительностью 16 недель (BREEZE-AD1, -AD2 и -AD7). По состоянию на дату окончания сбора данных (31 марта 2021 г.) 1244 пациента получили барицитиниб, общая экспозиция составила 1362 пациенто-года. В ходе исследований по оценке эффективности барицитиниба в лечении АД значительно большая доля пациентов, рандомизированных в группу барицитиниба в дозе 4 мг, достигла улучшения на ≥ 4 баллов по шкале числовой оценки зуда по сравнению с плацебо.

Эффективность и безопасность применения барицитиниба в отношении ОА оценивали в исследовании фазы II/III с адаптивным дизайном (BRAVE-AA1) и в исследовании III фазы (BRAVE-AA2), а также исследование BREEZE-AD4 с участием пациентов с ОА, получавших циклоспорин или с противопоказаниями к нему. В ходе исследований были собраны данные о 2531 пациенте, получавшем барицитиниб в течение 2247 пациенто-лет (средняя продолжительность 310 дней). В ходе исследований по оценке эффективности барицитиниба у пациентов с ОА в обоих исследованиях значительно большая часть пациентов, получавших барицитиниб, достигла ≤ 20 баллов по шкале оценки степени тяжести алопеции на 36-й неделе по сравнению с плацебо. Постоянная эффективность наблюдалась и по большинству вторичных конечных точек.

Эффективность и безопасность применения барицитиниба в отношении COVID-19 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. В ходе данных исследований барицитиниб получили 1280 пациентов. В обоих исследованиях эффективности барицитиниба у пациентов с COVID-19 наибольшее преимущество от терапии барицитинибом было отмечено у пациентов, нуждающихся в низкопоточной оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких или высокопоточной оксигенотерапии.

DT-BRC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой – воспроизведенный препарат барицитиниба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) и дозировке (4 мг) референтному препарату Олумиант® (производитель Лилли дель Карибе, Инк., Пуэрто-Рико; держатель РУ: Эли Лилли Восток С.А., Швейцария), имея отличия в количественном и качественном составе оболочки таблетки. Для доказательства эквивалентности препарата DT-BRC были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Олумиант® (Эли Лилли Восток С.А., Швейцария) в дозировке 4 мг (в двух модельных средах: буферных растворах с рН 1,2 и 6,8, а также в среде по НД (ацетатный буферный раствор рН 4,5). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT- BRC эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Олумиант®, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата барицитиниба позволит снизить цену современной терапии таких социально значимых заболеваний как РА, ОА, АД и COVID-19.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

2-(3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1(этилсульфонил) азетидин-3-ил)ацетонитрил.

## 1.2. Международное непатентованное название

Барицитиниб.

## 1.3. Торговое название

Торговое наименование – БАРИЦИТИНИБ

Внутреннее название - DT-BRC

Код продукта - L041048

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество - барицитиниб.

## 1.5. Фармакологическая группа

Иммунодепрессанты. Cелективные иммунодепрессанты.

## 1.6. Код по АТХ

L04AA37

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

Ревматоидный артрит (РА) - иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов и поражением внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [1,2]. Гетерогенность патогенетических механизмов РА находит свое отражение в существовании широкого спектра фенотипов и эндотипов заболевания, что позволяет рассматривать его не как «одну болезнь», а как клинико-иммунологический синдром [3,4].

При отсутствии эффективной терапии продолжительность жизни у больных РА ниже на 3 года у женщин и на 7 лет у мужчин, в первую очередь, за счет высокого риска развития коморбидных заболеваний - кардиоваскулярной патологии, остеопороза, тяжелых инфекций, интерстициального заболевания легких, онкологических заболеваний [5]. У многих пациентов с РА жизненный прогноз столь же неблагоприятен, как и при лимфогранулематозе, сахарном диабете 2 типа, трехсосудистом поражении коронарных артерий и инсульте. РА вызывает стойкую потерю нетрудоспособности у половины пациентов в течение первых 3-5 лет от начала болезни, а через 20 лет треть пациентов становятся полными инвалидами [1].

Хотя этиология РА неизвестна, риск развития заболевания связан с широким спектром генетических, гормональных и внешнесредовых (курение, загрязнение воздуха, инфекционные агенты) и метаболических (дефицит витамина D, ожирение, низкое потребление полиненасыщенных жирных кислот) факторов, а также нарушениями микробиоты кишечника, ротовой полости и легких. Патогенез РА определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе врожденного и приобретенного иммунитета, которые выявляются задолго до развития клинических симптомов болезни [4,6].

РА является частым и одним из наиболее тяжелых иммуновоспалительных заболеваний человека, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии [6]. Распространённость РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2% [2,7]. По данным официальной статистики, в 2017 году в России зарегистрировано более 300 тысяч пациентов с РА, в то время как по данным Российского эпидемиологического исследования РА страдает около 0,6% от общей популяции [8]. Заболевание встречается во всех возрастных группах, но пик заболеваемости приходится на наиболее трудоспособный возраст – 40–55 лет [6].

Атопический дерматит (АД) – мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [9].

К генетическим факторам развития атопического дерматита относят наличие мутации гена филаггрина в нарушении функции эпидермального барьера при атопическом дерматите, а также семейный анамнез аллергических заболеваний [10]. С дефектами иммунной системы связано развитие воспалительной реакции в коже с участием Т-лимфоцитов. В острую фазу заболевания преобладает Th2-ответ, когда происходит стимуляция Th2-клеток с последующей гиперпродукцией иммуноглобулина (Ig) E; в хроническую – происходит переключение с Th2- на Th1-иммунный ответ [11]. Ключевыми цитокинами, вовлеченными в патофизиологические механизмы атопического дерматита, являются интелейкины (IL) -4, -5, -13, -31 и интерферон (INF)-γ, которым для передачи сигнала требуется участие сигнальной системы JAK1 [12]. Во многих исследованиях описана патогенетическая роль IL-4 в развитии аллерген-специфических IgE-опосредованных реакций при АД, которая заключается в переключении синтеза антител на IgE [13]. Доказана роль аллергии к клещам домашней пыли, энтеротоксинам золотистого стафилококка, плесневым грибам, а также IgE-аутореактивности в механизмах развития заболевания [14].

АД – одно из наиболее распространенных заболеваний (от 20% до 40% в структуре кожных заболеваний), встречающееся во всех странах, у лиц обоего пола и в разных возрастных группах. Распространенность атопического дерматита среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого населения – 2–8% [15]. Согласно данным Федерального статистического наблюдения в 2018 году в Российской Федерации заболеваемость атопическим дерматитом составила 188,2 случая на 100000 населения, а распространенность – 426,3 случая на 100000 всего населения. Среди детей в возрасте до 14 лет заболеваемость атопическим дерматитом составила 774,4 случая на 100000 соответствующего населения, а распространенность – 1589,4 случаев на 100000 всего населения. Заболеваемость атопическим дерматитом среди детей в возрасте от 15 до 17 лет в Российской Федерации составила 374,1 случаев на 100000 соответствующего населения, распространенность – 1134,0 случаев на 100000 соответствующего населения [16].

Очаговая алопеция (ОА) – хроническое органоспецифическое аутоиммунное воспалительное заболевание с генетической предрасположенностью, характеризующееся поражением волосяных фолликулов и иногда ногтевых пластин (у 7–66% пациентов), стойким или временным нерубцовым выпадением волос.

В основе развития заболевания предполагается местный аутоиммунный механизм повреждения волосяного фолликула, который ведёт к нарушению иммунной толерантности клеток, образующих фолликул, и прекращению специфической рецепции из его волосяного сосочка [17].

Предрасположенность к гнездной алопеции является генетически обусловленной. У 10–20% больных имеется семейный анамнез заболевания, а истинная частота заболевания, вероятно, еще выше, так как легкие случаи могут остаться незамеченными. Генетическая предрасположенность имеет полигенную природу. Прослеживается связь гнездной алопеции с определёнными лейкоцитарными антигенами человека (HLA) аллелями II класса, особенно с DQB1\*03 и DRB1\*1104. HLA аллели DQB1\*0301(HLA-DQ7) и DRB1\*1104 (HLA-DR11) могут быть ассоциированы с тотальной и универсальной алопецией. Триггерными факторами заболевания могут являться стрессы, вакцинация, вирусные заболевания, инфекционные заболевания, антибиотикотерапия, наркозы и прочее [18].

Заболеваемость и распространенность ОА зависят от географических и этнических различий, а также от иммуногенетического фона больных. Заболеванию подвержены лица обоего пола. Частота встречаемости гнездной алопеции составляет 0,7–3,8% от обращающихся за помощью к дерматологу больных. Риск возникновения заболевания в течение жизни составляет 1,7%. ОА в равной степени встречается как у мужчин, так и у женщин. Первый очаг облысения появляется у 20% больных в детском возрасте, у 60% больных – в возрасте до 20 лет, у 20% больных - в возрасте старше 40 лет [17].

До 50% больных даже без лечения выздоравливают в течение года (спонтанная ремиссия). При этом у 85% больных отмечается более одного эпизода заболевания. При манифестации ОА до пубертатного возраста вероятность развития тотальной алопеции составляет 50%. При тотальной/универсальной алопеции вероятность полного выздоровления составляет менее 10%.

Прогноз отягощают ранний возраст начала заболевания, его длительность, семейный анамнез, площадь поражения, изменения ногтей, наличие сопутствующей атопии и других аутоиммунных заболеваний [19–21].

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), возбудителем которой является представитель семейства коронавирусы (Coronaviridae) – это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать как животных (их естественных хозяев), так и человека. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний – от легких форм острой респираторной инфекции (ОРВИ) до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС или SARS).

С декабря 2019 г. по март 2020 г. наиболее широкое распространение SARS-CoV-2 получил на территории КНР, в которой подтвержденные случаи заболевания были зарегистрированы во всех административных образованиях. Наибольшее количество заболевших выявлено в Юго-Восточной части КНР с эпицентром в провинции Хубэй (84% от общего числа случаев в КНР). С конца января 2020 г. во многих странах мира стали регистрироваться случаи COVID-19, преимущественно связанные с поездками в КНР. В конце февраля 2020 г. резко осложнилась эпидемиологическая обстановка по COVID-19 в Южной Корее, Иране и Италии, что в последующем привело к значительному росту числа случаев заболевания в других странах мира, связанных с поездками в эти страны. ВОЗ объявила 11 марта 2020 г. о начале пандемии COVID-19 [22].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

***Ревматоидный артрит***

Лечение РА включает в себя [1]:

* противовоспалительную терапию (синтетические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты [сБМАРП], генно-инженерные биологические препараты [ГИБП], тсБМАРП [таргетные синтетические БМАРП], НПВП [нестероидные противовоспалительные препараты], ГК [глюкокортикостероиды]);
* терапию цитостатическими препаратами (метотрексат [МТХ]);
* применение селективными иммунодепрессантами;
* применение противомалярийных препаратов;
* хирургическое лечение: эндопротезирование или артродез суставов рекомендуется при наличии выраженных структурных изменений, сопровождающихся стойкой болью и нарушениями функции суставов [23,24]; Проведение лаважа с использованием артроскопии или синовэктомии рекомендуется пациентам с РА при наличии стойкого синовита сустава и отсутствии эффекта от консервативной терапии [25].

***Атопический дерматит***

Лечение АД включает в себя [9]:

* использование увлажняющих и смягчающих средств (эмоленты) наружно;
* использование топических глюкокортикостероидов, топических ингибиторов калциневрина;
* использование иммунодепрессантов;

*При осложнении АД вторичной инфекцией* [9]:

* антибактериальные препараты для местного применения;
* топические комбинированные препараты, содержащие глюкокортикостероидные средства в сочетании с антибактериальными, антисептическими, противогрибковыми препаратами;
* анилиновые красители;
* системные антибактериальные препараты для лечения рецидивирующей или распространенной бактериальной инфекции;
* системная противовирусная терапия, в случае развития герпетической экземы Капоши;

*При наличии зуда*

* антигистаминные средства системного действия;

*При наличии сенсибилизации*

* аллерген-специфическая иммунотерапия аллергенами клещей домашней пыли [15, 26–29];
* аллергены бытовые в форме раствора для накожного скарификационного нанесения, прик-теста и подкожного введения [26];
* аллергены бытовые в форме суспензии для подкожного введения [30];
* аллергены бытовые в форме капель подъязычных [28,29].

Немедикаментозное лечение АД [9]:

* узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия 311 нм (УФВ диапазон, длина волны 310–315 нм с максимумом эмиссии 311 нм) взрослым и детям старше 7 лет [31,32];
* ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона (УФА-1 диапазон, длина волны 340–400 нм) взрослым [33–36];
* селективная фототерапия (широкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия (диапазон УФВ с длиной волны 280–320 нм) [32].

***Очаговая алопеция***

Лечение ОА включает [18]:

* глюкокортикостероиды;
* системную терапию антиметаболитами;
* системную терапию селективными иммунодепрессантами;
* применение системных и наружных сосудорасширяющих средств;
* применение наружно аналога простагландина F2a (при локализации алопеции в области роста ресниц).

Немедикаментозное лечение ОА [18]:

* ПУВА-терапия;
* узкополосная фототерапия с использованием эксимерного лазера с длиной волны 308 нм;
* внутрикожное введение обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы в кожу волосистой части головы.

***COVID-19***

Лечение COVID-19 включает [22]:

Этиотропное лечение:

* использование препаратов, обладающих прямым противовирусным действием (фавипиравир, молнупиравир, ремдесивир, синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (мерник))[двухцепочечная];
* использование ингибиторов слияния (фузии) (умифеновир);
* использование INF-α;
* использование препаратов моноклональных антител;
* использование плазмы антиковидной;
* препараты иммуноглобулинов человека;

Патогенетическое лечение COVID-19 включает:

* ГИБП и/или ГК;
* использование ингибиторов JAK-киназ;
* антитромботическую терапию;
* антикоагулянтную терапию;
* инфузионную терапию;
* применение экзогенного сурфактанта.

Симптоматическое лечение COVID-19 включает:

* жаропонижающие препараты;
* увлажняющие/элиминационные препараты, назальные деконгенсанты;
* мукоактивные, бронхолитические средства;
* антибактериальную и антимикотическую терапию.

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Впервые барицитиниб был одобрен в качестве средства для лечения РА умеренной и тяжелой степени в 2018 г. В России препарат был зарегистрирован в 2018 г. Барицитиниб является препаратом последнего поколения для лечения РА, АД, ОА и COVID-19, имеет обширную доказательную базу, подтверждающую высокую эффективность.

Современным методом лечения РА является применение как ГИБП так и тсБМАРП. В России для лечения РА зарегистрировано несколько ГИБП: инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаба пэгол, абатацепт, тоцилизумаб, ритуксимаб. ГИБП применяются в виде подкожных инъекций или внутривенных инфузий. В настоящее время все шире применяются тсБМАРП, ингибирующие активность JAK (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб), которые назначаются в виде таблеток, но по действию они близки к ГИБП [1].

Для консервативного лечения АД всем пациентам рекомендуется использовать увлажняющие и смягчающие средства (эмоленты) наружно. Пациентам при атопическом дерматите легкой степени тяжести (с ограниченными высыпаниями) рекомендуется наружная терапия: топическими глюкокортикостероидами и топическими ингибиторами кальциневрина. Пациентам со средней тяжестью течения и тяжелой формой АД рекомендуются топические ингибиторы кальциневрина. В случае наличия выраженной инфильтрации высыпаний пациентам рекомендуется нафталанская нефть. При отсутствии противопоказаний пациентам при АД средней и тяжелой степени тяжести рекомендуются дупилумаб. При тяжелом течении АД у взрослых и при отсутствии противопоказаний рекомендуется циклоспорин и системные глюкокортикостероиды. Рекомендуется при наличии признаков вторичного инфицирования использовать короткими курсами (обычно в течение 1 недели) топические комбинированные препараты, содержащие глюкокортикостероидные средства в сочетании с антибактериальными, антисептическими, противогрибковыми препаратами. Пациентам с зудом для уменьшения интенсивности зуда рекомендуется клемастин [9]. Таким образом, в утвержденных в России клинических рекомендациях по лечению атопического дерматита отсутствуют рекомендации по использованию барицитиниба, в то же время в общей характеристике оригинального лекарственного препарата указана возможность использования барицитиниба для лечения АД у взрослых, включая пациентов старше 75 лет, для лечения хронической и рецидивирующей формы АД. Барицитиниб может применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с глюкокортикостероидами для местного применения [37].

Для консервативного лечения ОА рекомендовано назначение системной терапии глюкокортикостероидами, антиметаболитами, селективными иммунодепрессантами (циклоспорин). При тяжелых формах гнездной алопеции рекомендована системная терапия селективными ингибиторами JAK (тофацитиниб). В стационарную и регрессирующую стадии рекомендовано назначение системных и наружных сосудорасширяющих средств, в том числе миноксидила. При локальной ОА рекомендовано применение клобетазола пропионата. Рекомендовано внутриочаговое введение глюкокортикостероидных препаратов. В стационарную и регрессирующую стадии рекомендовано назначение системных и наружных сосудорасширяющих средств, и топических ингибиторов кальциневрина [18]. Таким образом, рекомендации по использованию барицитиниба в клинических рекомендациях по лечению очаговой алопеции отсутствуют, при этом в Общей характеристике оригинального лекарственного препарата указана возможность использования барицитиниба для лечения ОА у взрослых, включая пациентов 75 лет и старше, а также пациентов с хроническими и рецидивирующими инфекциями. Барицитиниб необходимо принимать до достижения устойчивого контроля активности заболевания, а после достижения устойчивого ответа рекомендуется продолжать лечение в течение как минимум нескольких месяцев, чтобы избежать рецидива [37].

Во временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 рекомендуется для терапии в амбулаторных условиях пациентам с легким течением COVID-19 в качестве дополнительной терапии будесонида (ингаляционно). На амбулаторном этапе при среднетяжелом течении заболевания возможно назначение ингибиторов JAK-киназ (барицитиниба или тофацитиниба или упадацитиниба). В течение первых 7 дней болезни и/или при положительном результате лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2 и/или антигены SARS-CoV-2 терапия ингибиторами JAK проводится в сочетании с этиотропными препаратами (фавипиравиром и интерфероном-альфа), а также с пероральным приемом антикоагулянтов [22].

Благодаря высокой эффективности и безопасности, отсутствию негативного воздействия на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и ограничений по применению при патологии печени, барицитиниб заслуженно занимает важную позицию среди препаратов, используемых в лечении РА, ОА, АД и COVID-19.

DT-BRC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, – воспроизведенный препарат барицитиниба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) и дозировке (4 мг) референтному препарату Олумиант® (производитель Лилли дель Карибе, Инк., Пуэрто-Рико; держатель РУ: Эли Лилли Восток С.А., Швейцария), имея отличия в количественном и качественном составе оболочки таблетки. Для доказательства эквивалентности препарата DT-BRC были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Олумиант® (Эли Лилли Восток С.А., Швейцария) в дозировке 4 мг (в двух модельных средах: буферных растворах с рН 1,2 и 6,8, а также в среде по НД (ацетатный буферный раствор рН 4,5). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-BRC эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Олумиант®. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата DT-BRC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Олумиант® (производитель Лилли дель Карибе, Инк., Пуэрто-Рико; держатель РУ: Эли Лилли Восток С.А., Швейцария), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата барицитиниба позволит снизить цену современной терапии таких социально значимых заболеваний как РА, ОА, АД и COVID-19.

## 1.8. Ожидаемые показания к применению

* Лечение ревматоидного артрита умеренной и тяжелой степени у взрослых пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на лечение одним или несколькими базисными противоревматоидными препаратами. Барицитиниб может применяться в виде монотерапии или в комбинированной терапии с метотрексатом.
* Лечение атопического дерматита умеренной или тяжелой степени у взрослых пациентов.
* Лечение очаговой алопеции тяжелой степени у взрослых пациентов.
* Лечение новой коронавирусной инфекции у госпитализированных взрослых пациентов, нуждающихся в низкопоточной оксигенотерапии или высокопоточной оксигенотерапии/неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ).

## Список литературы

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. 2021.

2. Smolen JS, Aletaha D, Mclnnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet 2016; 22; 388(10055): 2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.

3. McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. 2018; 17(11): 1115-1123. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.001.

4. Mclnnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. Lancet. 2017; 389(10086): 2328-2337. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1.

5. Firestein GS. Kelley and Firestein"s Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. 2016 1115-66.

6. Cutolo M, Kitas GD, van Riel PLCM. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. Semin Arthritis Rheum 2014; 43: 479-488. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.08.004.

7. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018; 32(2): 174-187. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.005.

8. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 г. Статистические материалы, часть IV, Mocквa. 2018. https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbomik-2017-god.

9. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Атопический дерматит. 2020.

10. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat. Genet. 2006; 38: 441–446.

11. McGirtL.Y., Beck L.A. Innate immune defects in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2006; 118: 202–208.

12. Bao L., Zhang H., Chan L.S. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. JAKSTAT. 2013; 2(3) e24137.

13. Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. Expert Rev Clin Immunol. 2017; 13 (5): 425–437.

14. Werfel T., Allam J.P., Biedermann T. et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2016; 138: 336–349.

15. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I.J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32 (5): 657–682.

16. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2018 года. Вестник дерматологии и венерологии. 2019; 95 (4): 8–23.

17. Messenger A.G., McKillop J., Farrant P., McDonagh A.J., Sladden M. British Association of Dermatologists’ guidelines for the management of alopecia areata 2012. British Journal of Dermatology 2012; 166: 916-926.

18. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Гнездная алопеция. 2020.

19. Darwin E., Hirt P., Fertig R. et al. Alopecia Areata: Review of Epidemiology, Clinical Features, Pathogenesis, and New Treatment Options. Int J Trichology. 2018 Mar-Apr; 10(2): 51–60.

20. Strazzulla L.C., Wang E. H. C., Avila L. et al. Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. J Am Acad Dermatol. 2018 Jan;78(1):1-12. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.1141.

21. Alkhalifah A. Alopecia areata update. Dermatol Clin. 2013; 31:93–108. Mohamed Z., Bhouri A., Jallouli A. et al. Alopecia areata treatment with aphototoxic dose of UVA and topical 8-methoxypsoralen. J Eur Acad DermatolVenereol. 2005;19:552-555.

22. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные клинические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 2022.

23. Насонов E.Л. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016; 54(6): 628-640. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-628-640.

24. Kay J, Schoels MM, T, Emery P, Kvien TK, Smolen JS, Breedveld FC; Task Force on the Use of Biosimilars to Treat Rheumatological Diseases. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. Ann Rheum Dis. 2018; 77(2): 165-174. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937.

25. Klint E, Catrina Al, Matt P, et al. Evaluation of arthroscopy and macroscopic scoring. Arthr Res Ther. 2009; 11: R81. doi: 10.1186/ar2714.

26. Bae J.M., Choi Y.Y., Park C.O. et al. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 110–117.

27. Novak N., Bieber T., Hoffmann M. et al. Efficacy and safety of subcutaneous allergenspecific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 925– 931 e4.

28. Qin Y.E., Mao J.R., Sang Y.C., Li W.X. Clinical efficacy and compliance of sublingual immunotherapy with Dermatophagoides farinae drops in patients with atopic dermatitis. Int J Dermatol 2014; 53: 650–655.

29. Liu L., Guo D., Liang Q. et al. The efficacy of sublingual immunotherapy with Dermatophagoides farinae vaccine in a murine atopic dermatitis model. Clin Exp Allergy 2015; 45: 815–822.

30. Ring J. Successful hyposensitization treatment in atopic eczema: results of a trial in monozygotic twins. Br J Dermatol 1982; 107: 597–602.

31. Монахов С. А., Коржачкина Н. Б., Олисова О. Ю. Узковолновая фототерапия 311 нм в лечении больных атопическим дерматитом. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012; 3: 25–27.

32. Pugashetti R., Lim H.W., Koo J. Broadband UVB revisited: is the narrowband UVB fad limiting our therapeutic options? J Dermatolog Treat 2010; 21: 326–330.

33. Tzaneva S., Kittler H., Holzer G. et al. 5-Methoxypsoralen plus ultraviolet (UV) A is superior to medium-dose UVA1 in the treatment of severe atopic dermatitis: a randomized crossover trial. Br J Dermatol 2010; 162: 655–660.

34. Patrizi A., Raone B., Ravaioli G.M. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. Clin Cosmet Investig Dermatol 2015:8 511–520.

35. Pérez-Ferriols A., Aranegui B., Pujol-Montcusí J.A. et al. Phototherapy in atopic dermatitis: a systematic review of the literature. Actas Dermosifiliogr. 2015; 106 (5): 387–401.

36. Dogra S., Mahajan R.; Indian Association of Dermatologists, Venereologists and Leprologists. Phototherapy for atopic dermatitis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2015; 81 (1): 10–15.

37. Summary of product characteristics. Olumiant.

38. Assessment report. Olumiant International non-proprietary name: baricitinib. Procedure No. EMEA/H/C/004085/0000. 2016.

39. Australian Public Assessment Report for Baricitinib. Proprietary Product Name: Olumiant. Sponsor: Eli Lilly Australia Pty Ltd. 2019.

40. U.S. Food and Drug Administration. Drug Approval PackagOLUMIANT® (baricitinib).

41. Assessment report. Olumiant. International non-proprietary name: baricitinib. Procedure No. EMEA/H/C/004085/II/0029/G. 2022.

42. Инструкция по медицинскому применению препарата Олюмиант. 2022.

43. Lin Z, Niu J, Xu Y, Qin L, Ding J, Zhou L. Clinical efficacy and adverse events of baricitinib treatment for coronavirus disease-2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2022 Apr;94(4):1523-1534. doi: 10.1002/jmv.27482. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34846766; PMCID: PMC9015594.

44. Yasuda Y, Hirayama Y, Uemasu K, Arasawa S, Iwashima D, Takahashi KI. Efficacy of the combination of baricitinib, remdesivir, and dexamethasone in hypoxic adults with COVID-19: A retrospective study. Respir Med Res. 2022 May;81:100903. doi: 10.1016/j.resmer.2022.100903. Epub 2022 Mar 19. PMID: 35316675; PMCID: PMC8933643.

45. Thoms BL, Gosselin J, Libman B, Littenberg B, Budd RC. Efficacy of Combination Therapy with the JAK Inhibitor Baricitinib in the Treatment of COVID-19. SN Compr Clin Med. 2022;4(1):42. doi: 10.1007/s42399-022-01121-4. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35079694; PMCID: PMC8776555.

46. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Alatorre-Alexander J, de Cassia Pellegrini R, Estrada V, Som M, Cardoso A, Chakladar S, Crowe B, Reis P, Zhang X, Adams DH, Ely EW; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021 Dec;9(12):1407-1418. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3. Epub 2021 Sep 1. Erratum in: Lancet Respir Med. 2021 Oct;9(10):e102. PMID: 34480861; PMCID: PMC8409066.

47. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Saraiva JFK, Chakladar S, Marconi VC; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 2022 Apr;10(4):327-336. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00006-6. Epub 2022 Feb 3. Erratum in: Lancet Respir Med. 2022 Feb 11;: PMID: 35123660; PMCID: PMC8813065.

48. Bieber T, Thyssen JP, Reich K, Simpson EL, Katoh N, Torrelo A, De Bruin-Weller M, Thaci D, Bissonnette R, Gooderham M, Weisman J, Nunes F, Brinker D, Issa M, Holzwarth K, Gamalo M, Riedl E, Janes J. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Feb;35(2):476-485. doi: 10.1111/jdv.16948. Epub 2020 Oct 6. PMID: 32926462.

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

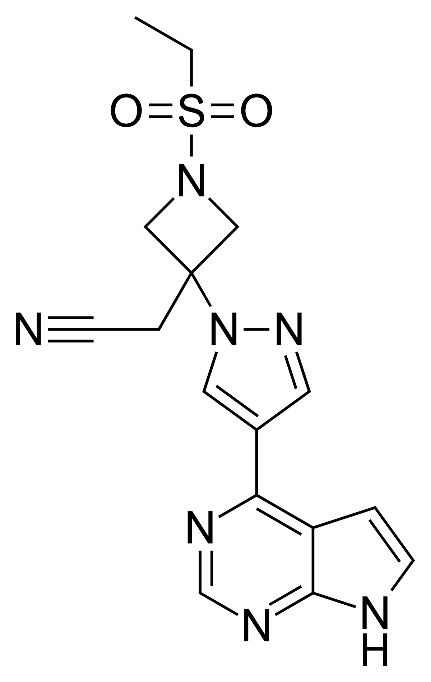
## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1. Химическая формула

C16H17N7O2S

### 2.1.2. Структурная формула

**Рисунок 2-1.** Структурная формула барицитиниба.



**Молекулярная масса:** 371,4 г/моль

### 

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Барицитиниб представляет собой негигроскопичный порошок от белого до практически белого или светло-розового цвета, малорастворимый в 0,1 N HCl и практически нерастворимый в воде. Малорастворим в этаноле и умеренно растворим в ацетоне и тетрагидрофуране. Он классифицируется как вещество класса III БКС. Барицитиниб имеет нехиральную молекулярную структуру. Несколько кристаллических форм барицитиниба в виде свободного основания были обнаружены во время комплексного полиморфного скрининга [38].

### 2.2. Лекарственная форма

#### 2.2.1. Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

#### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-BRC планируется выпускать в единственной дозировке - 4 мг.

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового с коричневатым оттенком цвета.

#### 2.2.3. Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав готовой лекарственной формы препарата DT-BRC в дозировке 4 мг.

| **Компонент** | **Дозировка** |
| --- | --- |
| **4 мг** |
| *Действующее вещество:* | |
| барицитиниб | 4,0 мг |
| *Вспомогательные вещества, входящие в состав таблетки:* | |
| Маннитол 200SD | 50,0 мг |
| МКЦ 200 | 132,0 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 12,0 мг |
| Магния стеарат | 2,0 мг |
| **Масса ядра таблетки:** | **200,0 мг** |
| *Оболочка таблетки:* | |
| Готовое пленочное покрытие  [поливиниловый спирт – 40,0 %; титана диоксид – 21,8 %; макрогол 3350\* – 20,2 %; тальк – 14,8 %; краситель железа оксид желтый – 2,0 %, краситель железа оксид красный – 1,2 %].  \*макрогол с молекулярной массой 3350. | 6,0 мг |
| **Масса таблетки:** | **206,0 мг** |

Препарат DT-BRC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату барицитиниба Олумиант® производства «Лилли дель Крибе Инк.», Пуэрто-Рико (владелец РУ - Эли Лилли Восток С.А., Швейцария), имея минимальные отличия в качественном и количественном составе оболочки таблетки.

В планируемом клиническом исследовании биоэквивалентности будет использоваться дозировка 4 мг. Сопоставление составов DT-BRC (производства АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Олумиант® (производства «Лилли дель Карибе Инк.», Пуэрто-Рико) представлено в табл. 2-2. ниже.

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-BRC (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Олумиант® («Лилли дель Крибе Инк.», Пуэрто-Рико) в дозировке 4 мг.

| **Компонент** | **Дозировка 4 мг** | |
| --- | --- | --- |
| **DT-BRC** | **Олумиант®,** |
| *Действующее вещество:* | |  |
| Барицитиниб | 4,0 мг | 4,0 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Маннитол | 50,0 мг | 50,0 мг |
| Целлюлоза микрокристаллическая | 132,0 мг | 132,0 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 12,0 мг | 12,0 мг |
| Магния стеарат | 2,0 мг | 2,0 мг |
| **Масса ядра таблетки:** | **200,0 мг** | **200,0 мг** |
| *Оболочка таблетки:* | | |
| Смесь красителей розовая 85G140009 |  | 6,0 мг |
| Готовое пленочное покрытие  [поливиниловый спирт – 40,0 %; титана диоксид – 21,8 %; макрогол 3350\* – 20,2 %; тальк – 14,8 %; краситель железа оксид желтый – 2,0 %, краситель железа оксид красный – 1,2 %]. | 6,0 мг |  |
| **Масса таблетки:** | **206,0 мг** | **206,0 мг** |

Для доказательства эквивалентности препарата DT-BRC были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Олумиант® («Лилли дель Крибе Инк.», Пуэрто-Рико) в дозировке 4 мг. Исследование проводили с использованием прибора типа «Лопастная мешалка» в условиях скорости вращения 75 об/мин, температуре 37 ± 0,5 оС и объеме среды – 900 мл.

Для испытания использовали три среды растворения: буферный раствор pH 1,2, ацетатный буферный раствор pH 4,5 (среда по НД) и фосфатный буферный раствор pH 6,8. Анализ проб в точках 5, 10, 15, 20 и 30 мин выполняли методом ВЭЖК.

В результате исследований как исследуемого, так и референтного препарата, во всех средах растворения наблюдалось высвобождение более 85 % действующего вещества в течение 15 минут, что позволило считать кинетику растворения эквивалентной без математической оценки (в соответствии с требованиями Методических указаний Минздравсоцразвития «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» и с «Руководством по экспертизе лекарственных средств»). Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены в таблице 2-3 и на рисунках 2-2 – 2-5.

**Таблица 2-3.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT-BRC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг в сравнении с препаратом Олумиант®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время. мин** | **Количество высвободившегося действующего**  **вещества, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **DT-BRC**  **(серия 011022)** | **Олумиант®**  **(серия D454456)** |
| Буферный раствор с pH 1,2 | 5 | 101 | 102 |
| 10 | 101 | 102 |
| 15 | 101 | 102 |
| 20 | 101 | 102 |
| 30 | 101 | 102 |
| ***фактор подобия f2*** | | **эквивалентно без математической оценки** | |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 (среда НД) | 5 | 71 | 67 |
| 10 | 88 | 81 |
| 15 | 94 | 88 |
| 20 | 96 | 93 |
| 30 | 99 | 97 |
| ***фактор подобия f2*** | | **эквивалентно без математической оценки** | |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 5 | 66 | 64 |
| 10 | 85 | 76 |
| 15 | 91 | 86 |
| 20 | 95 | 91 |
| 30 | 99 | 96 |
| ***фактор подобия f2*** | | **эквивалентно без математической оценки** | |

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT- BRC и Олумиант® в дозировке 4 мг в буферном растворе pH 1.2.

**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT- BRC и Олумиант® в дозировке 4 мг в ацетатном буферном растворе рН 4,5 (среда по НД).

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT- BRC и Олумиант® в дозировке 4 мг в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

### 2.2.4 Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг.

По 28 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена) с контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного. Пачки помещают в групповую упаковку.

Пачки помещают в групповую упаковку.

## 2.3 Правила хранения и обращения

### 2.3.1 Условия хранения и транспортировки

Хранить при температуре не выше 25ºС.

### 2.3.2. Срок годности

24 месяца.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

## Список литературы

1. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов «БАРИЦИТИНИБ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг» производства АО «ОРТАТ», Российская Федерация и «Олумиант®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг» производства «Лилли дель Карибе Инк.», Пуэрто-Рико от 15 ноября 2022 г.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Так как препарат DT-BRC (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат барицитиниба, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату барицитиниба Олумиант®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг (Эли Лилли Восток С.А., Швейцария), имея отличия в количественном и качественном составе оболочки таблетки, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-BRC, были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата барицитиниба. Поскольку лекарственный препарат DT-BRC является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Программа фармакологических исследований барицитиниба включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики и фармакодинамических взаимодействий.

Ингибирующая активность барицитиниба для JAK1, JAK2, тирозинкиназы 2 и JAK3 составила IC50 5,7; 5,9; 53 и 400 нмоль/л соответственно. Исследования показали, что барицитиниб, вводимый при ≤ максимальной суточной дозе для человека, может ингибировать опосредованную IL-6/IL-2/IL-12/IL-23 активацию путей JAK1/JAK2-JAK2/STAT в Т-клетках человека, а так же IFN-γ, IL-17, IL-22 и MCP-1. Это вызывает IL-23-опосредованную дифференцировку наивных CD4+ Т-клеток, в Т-хелперные клетки типа 17 (Th17) и IFN-γ. В ходе исследований с использованием мононуклеарных клеток периферической крови человека установили, что барицитиниб ингибирует передачу сигналов цитокинов наиболее сильно в отношении интерферонов и наименее эффективно в отношении цитокинов, зависимых от передачи сигналов IL-10 и JAK1/3, включая IL-4, IL-15 и IL-21; значения IC50 барицитиниба в целом сопоставимы со значениями тофацитиниба для стимуляции IL-6, IL-10, IFN-α и IFN-γ. Барицитиниб является более мощным ингибитором передачи сигналов через гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор по сравнению с тофацитинибом.

На модели артрита у мышей, индуцированного бычьим коллагеном II типа, введение барицитиниба вызывало дозозависимое снижение клинической тяжести заболевания без влияния на уровень антител к коллагену в сыворотке. На модели артрита у мышей с антителами против коллагена II типа введение барицитиниба приводило к улучшению клинических признаков заболевания на 13% и 56% соответственно по сравнению с контрольной группой. В модели адъювантного артрита у крыс введение барицитиниба приводило к значительному дозозависимому снижению показателей заболевания (≥ 24%) в течение 2 дней после начала лечения.

Барицитиниб не проявлял фармакологически значимых взаимодействий в стандартной валидированной батарее контролируемых клеточных тестов, которая включала широкий спектр рецепторов, ионных каналов и транспортеров.

В ходе исследований фармакологической безопасности регистрировали влияние барицитиниба на двигательную активность у крыс при введении доз превышающих рекомендованные для человека в 23 раза. Риск удлинения интервала QT за счет ингибирования калиевых каналов барицитинибом минимален. В токсикологических исследованиях многократного введения барицитиниба собакам не выявили неблагоприятного воздействия на параметры электрокардиограммы. Не зарегистрировано влияние на функциональную активность дыхательной системы крыс при внутрижелудочном введении барицитиниба.

На основании исследований *in vitro* на клетках Сaco-2 барицитиниб имел кажущийся коэффициент проницаемости в апикально-базальном направлении энтероцитов от низкого до умеренного. Фармакокинетика барицитиниба при внутривенном введении характеризовалась умеренными значениями плазменного клиренса у крыс (1,3–4,4 л/ч\*кг) с более низкими значениями у собак (0,40 л/ч\*кг), обезьян (0,36 л/ч\*кг) и человека (0,21 л/ч\*кг). Объем распределения в равновесном состоянии был умеренным у всех видов со значениями от 1,1 л/кг (обезьяна и человек), 1,4 л/кг у собак до 2,1–6,2 л/кг у крыс. Пероральная биодоступность барицитиниба при введении в составе 0,5% водного раствора метилцеллюлозы была высокой и колебалась от 48% до 54% у собак и крыс, 47–68% у обезьян и 79% у человека. Всасывание при пероральном приеме было относительно быстрым у всех видов. У разных видов барицитиниб связывается с белками *in vitro* и *ex vivo* примерно на 50% (в диапазоне от 33 до 60%). Относительные уровни радиоактивности, связанной с лекарственным средством, у крыс в тканях были следующими: тонкая кишка > корковый слой почек > толстая кишка > печень > кожа > слепая кишка > аорта. Распределение в содержимом кишечника, желчи и моче отражало пути воздействия и основные пути выведения. Низкие концентрации были обнаружены в центральной нервной системе, костях и глазах. Клинически значимое сохранение радиоактивности, связанной с лекарственным средством, не наблюдалось через > 168 ч. Барицитиниб проникает через плаценту. Уровни 14C-барицитиниба в крови плода были примерно в 2,2 раза ниже, чем в крови матери. После однократного внутрижелудочного/перорального введения 14C-барицитиниба, метаболизм *in vivo* был минимальным и что исходное соединение было основным циркулирующим компонентом в плазме, а также основным компонентом, выделяемым как с мочой, так и с фекалиями у всех видов, включая человека.

Биотрансформация барицитиниба у животных (мышь CD1, крыса Sprague-Dawley, новозеландский белый кролик, собака бигль) и человека была представлена ​​моноокислением (М9, М10) и бис-окислением (М22) либо в пиразольном, либо в пиримидиновом кольце, окислительное раскрытие пиррольного кольца (М13, М3, М12) и глюкуронирование (М6). Кроме того, у этих видов также было идентифицировано несколько второстепенных окислительных метаболитов. В плазме животных барицитиниб был основным компонентом у мышей (81–92%), крыс (79–93%), кроликов (95%) и собак (84–96%). Кроме того, в плазме животных было идентифицировано около 9 метаболитов, каждый из которых составлял менее 10%. Эти метаболиты были обнаружены у мышей (М3, М6, М9, М10, М22), крыс (М13), кроликов (М7, М17) и собак (М2).

По данным исследований биоматериалов человека *in vitro*, барицитиниб подвергается ограниченному (от 10 до 16%) окислению, опосредованному изоферментом CYP3A4 цитохрома Р450 (CYP), до 3 основных метаболитов: М3, М4 и М10. Аналогичные результаты наблюдались в моделях биоматериалов, отличных от человека; однако низкие уровни (от 0,1 до 0,6% от исходного) специфического для животных окисленного метаболита (M1) наблюдались в препаратах крыс, собак и обезьян (токсикологические корреляции отсутствуют).

У всех видов барицитиниб выводился в основном в неизмененном виде. Присутствовали межвидовые различия в экскреторных путях (основные пути: люди – моча, грызуны – фекалии, собаки – моча и фекалии).

В ходе исследований на животных установили, что клинически значимые конкурентные взаимодействия между лекарственными средствами маловероятны в следующих транспортных системах: OAT1 (транспортер органических анионов 1), транспортер органических катионов (OCT) 1 и 2, ингибиторы полипептидов 1B1 и 1B3, переносящих органические анионы (OATP1B1, OATP1B3) и мультирезистентный и токсина экструзии белок (MATE) 1. Низкий риск конкурентных взаимодействий возможен в следующих транспортных системах: ОАТ3, Р-гликопротеине и МАТЕ2-К. Установили, что двукратное увеличение AUC происходило при одновременном ингибировании ОАТ3 пробенецидом, что коррелировало со снижением почечного клиренса (CL) барицитиниба на 70%.

В ходе исследований *in vitro* установили низкую вероятность лекарственных взаимодействий барицитиниба с препаратами, ингибирующими изоферменты: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 или CYP1A2.

Токсикологическая программа исследования барицтиниба включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость).

Исследования однократной дозы барицитиниба проводились на мышах, крысах и собаках. Самая высокая нелетальная доза для мышей составила >1200 мг/кг, у крыс самая высокая нелетальная доза составила >600 мг/кг, для собак >40 мг/кг

Исследования токсичности при повторном введении были выполнены на мышах (до 26 недель), крысах (до 90 недель) и собаках (до 39 недель). Токсические эффекты при многократном введении были опосредованы фармакодинамическим действием барицитиниба и включали оппортунистические инфекции у собак (пиодемодекоз, межпальцевая гранулема) и повышение активности трансаминаз печени.

В доклинических исследованиях не было продемонстрировано генотоксичности и канцерогенности барицитиниба (мыши, крысы).

В ходе исследования влияния барицитиниба на фертильность и ранее эмбриональное развитие животных установлены снижение общей способности к спариванию, снижение индекса копуляции самцов, дозозависимую тенденцию к снижению индекса фертильности самцов. Введение барицитиниба также значительно снижало индекс зачатия у самок. У самок крыс наблюдалось уменьшение количества желтых тел и мест имплантации, увеличение предимплантационных потерь, увеличение числа ранних внутриутробных смертей и увеличение комбинированной ранней и поздней внутриутробной смертности.

В исследовании эмбриофетального развития крыс внутрижелудочное введение барицитиниба в течение 6–17 дней беременности вызывало повышение частоты неблагоприятных пороков развития костей конечностей и увеличение частоты развития пороков ребер. Барицитиниб также вызывал искривление седьмого ребра и искривления других ребер плодов. Пероральное введение барицитиниба кроликам не вызывало пороков развития плода, несмотря на наличие материнской смертности.

В исследовании токсичности барицитиниба в отношении пре- и постнатального развития на крысах установили негативное воздействие на животных F1, полученных от материнских особей, получавших барицитиниб. Неблагоприятные эффекты в отношении следующих поколений маловероятны.

Барицитиниб не вызывал раздражения слизистой глаз и местно-раздражающего действия при нанесении на кожу кроликов. В токсикологических исследованиях при однократном или многократном введениях не было выявлено побочных эффектов со стороны ЖКТ. У барицитиниба отсутствует какой-либо фототоксический потенциал.

## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Барицитиниб является селективным и обратимым ингибитором JAK1 и JAK2. В исследованиях было показано, что барицитиниб ингибирует активность JAK1 и JAK2, тирозинкиназы-2 и JAK3 со значениями IC50 5,9; 5,7; 53 и >400 нМ, соответственно.

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 JAK фосфорилируют и активируют SТАТ, 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 SТАТ.

Барицитиниб был идентифицирован как ингибитор numb-associated kinase с высоким сродством к ААК1 - 8,2 нмоль/л, BIКЕ - 20 нмоль/л и GAK - 120 нмоль/л. Киназы ААК1 и GAK участвуют в проникновении вируса SARS-CoV-2 в клетки человека.

### 3.1.2. Первичная фармакодинамика

#### 3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro*

Барицитиниб является селективным и обратимым ингибитором JAK1 и JAK2. Ингибирующая активность барицитиниба для JAK1, JAK2, тирозинкиназы 2 и JAK3 составила IC50 5,7 (соответствует 0,08\*MHRD [максимальная рекомендуемая человеку доза], расчет произведен на основании Cmax [максимальная концентрация]), 5,9 (соответствует 0,08\*MHRD на основании Cmax) и 53 (соответствует 0,7\*MHRD на основании Cmax) соответственно. JAK представляют собой ферменты, которые передают внутриклеточные сигналы от рецепторов с поверхности клетки, для реализации синтеза/ингибирования синтеза ряда цитокинов и факторов роста, участвующих в кроветворении, воспалении и иммунитете. Во внутриклеточном сигнальном пути JAK фосфорилируют и активируют STAT-киназы, которые активируют экспрессию генов внутри клетки. Барицитиниб модулирует эти сигнальные пути путем частичного ингибирования ферментативной активности JAK1 и JAK2, тем самым снижая фосфорилирование и активацию STAT. Барицитиниб, вводимый в MHRD, обладает высоко селективным ингибирующим действием в отношении JAK1 и JAK2, а также обладает некоторой ингибирующей активностью в отношении тирозин киназы 2 и минимально ингибирует JAK3 [1].

В ходе анализа ингибирующей активности барицитиниба установили наличие ингибирующего действия в отношении фитогемагглютинин, цитокинов (IL-2, IL-23, IL-12, IL-6, IL-17, IL-22, IFN-γ), фосфорилирования JAK2/STAT3/STAT5 и активности моноцитов, а так же угнетение синтеза MCP-1 в Т-клетках/мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC)/культурах цельной крови человека. В целом, исследования показали, что барицитиниб, вводимый при ≤ MHRD, может ингибировать опосредованную IL-6/IL-2/IL-12/IL-23 активацию путей JAK1/JAK2-JAK2/STAT в Т-клетках человека, а так же IFN-γ, IL-17, IL-22 и MCP-1. Это вызывает IL-23-опосредованную дифференцировку наивных CD4+ Т-клеток, в Т-хелперные клетки типа 17 (Th17) и IFN-γ [1].

На основании результатов анализов митогенеза в цельной крови *in vitro* собаки были примерно в 2 раза более чувствительны к эффектам барицитиниба по сравнению с людьми и крысами (IC50 человека – 104 нмоль/л, IC50 крысы 128 нмоль/л, IC50 собаки 49 нмоль/л) (данные согласуются с более высокой частотой условно-патогенных вторичных инфекций в токсикологических исследованиях собак при многократном введении). В ходе исследований с использованием РВМС установили, что барицитиниб ингибирует передачу сигналов цитокинов наиболее сильно в отношении интерферонов и наименее эффективно в отношении цитокинов, зависимых от передачи сигналов IL-10 и JAK1/3, включая IL-4, IL-15 и IL-21; значения IC50 барицитиниба в целом сопоставимы со значениями тофацитиниба для стимуляции IL-6, IL-10, IFN-α и IFN-γ (диапазон IC50 барицитиниба от 6 до 246 нмоль/л ≈0,08–3,4\*MHRD); значения IC50 барицитиниба для ингибирования продукции IL-4, IL-5, IL-15, IL-21, IL-6, IFN-α и G-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) составили < 72 нмоль/л. Барицитиниб является более мощным ингибитором передачи сигналов G-CSF по сравнению с тофацитинибом. Наибольшие различия между значениями IC50 барицитиниба и тофацитиниба были для тех цитокинов, которые передают сигналы через комплекс JAK1/3 (IL-4, IL-15 и IL-21; барицитиниб имеет более низкую активность в отношении JAK3 по сравнению с тофацитинибом) [1].

#### 3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo*

У мышей барицитиниб (внутрижелудочно, 10 мг/кг 2 раза в день, что соответствовало ≈ 23\*MHRD) вызывал 50% ингибирование отека уха мыши индуцированного 1-фтор-2,4-динитробензола.

На модели артрита у мышей, индуцированного бычьим коллагеном II типа, введение барицитиниба в дозах, превышающих или ≈ равных 7\*MHRD в течение 16 дней после индукции заболевания, вызывало дозозависимое снижение клинической тяжести (снижение на ≥ 39% по сравнению с контрольной группой) без влияния на уровень антител к коллагену в сыворотке. После введения барицитиниба 2 раза в день в дозе ≈23 \* MHRD регистрировали улучшение общей оценки состояния повреждения суставов на 47% по сравнению с контрольной группой (воспаление, паннус, повреждение кости).

На модели артрита у мышей с антителами против коллагена II типа введение барицитиниба 2 раза в день в дозах ≈2 и 23\*MHRD приводило к улучшению клинических признаков заболевания на 13% и 56% соответственно по сравнению с контрольной группой. Введение барицитиниба в дозах ≈23\*MHRD уменьшало паннус, повреждение костей, повреждение хрящей, признаки воспаления и приводило к улучшению совокупной оценки заболевания на 53% по сравнению с контрольной группой.

В модели адъювантного артрита у крыс введение барицитиниба в дозе около 2, 7 и 23\*MHRD приводило к значительному дозозависимому снижению показателей заболевания (≥ 24%) в течение 2 дней после начала лечения. Введение барицитиниба в дозе 2\*MHRD привело к уменьшению объема лапы на 50% по сравнению с контролем через 2 недели лечения. Введение барицитиниба приводило к значительному дозозависимому подавлению воспаления суставов (уменьшение на ≥ 27%), уменьшению ширины предплюсны (≥ 19%), уменьшению резорбции костей (снижение на ≥ 15%) и восстановлению нормальной рентгенографической архитектуры предплюсны. Барицитиниб в дозе 23\*MHRD в течение 2 недель ингибировал матричную рибонуклеиновую кислоту (мРНК) IFN-γ, IL-12a, IL-17, IL-21 и IL-22 (для каждого цитокина ≥ 55%) в дренирующих лимфатических узлах.

В целом, представленные исследования *in vivo* обеспечили качественное доказательство концепции эффективности, но прямая количественная экстраполяция дозы на человека была затруднена из-за неопределенностей в отношении относительной чувствительности моделей на животных по сравнению с клиническим заболеванием человека [2].

**3.1.3.** **Вторичная фармакодинамика**

Барицитиниб (концентрации ≤ 14\*MHRD) не проявлял фармакологически значимых взаимодействий в стандартной валидированной батарее контролируемых клеточных тестов, которая включала широкий спектр рецепторов, ионных каналов и транспортеров.

Барицитиниб в концентрациях 3\*MHRD селективно ингибировал JAK2 и JAK3, не ингибируя 28 других киназ в РВМС и в лизатах моноцитарных клеточных линий. Он был наиболее активен в отношении JAK1, JAK2 и тирозинкиназы 2 со значениями IC50 от 0,4 до 0,9\*MHRD, имел умеренное сродство к CaMK2d (кальций/кальмодулинзависимая протеинкиназа) и CaMK2g (кальций/кальмодулинзависимая протеинкиназа II ℽ) при 2\*MHRD и имел незначительную активность при ≥ 7\*MHRD для более чем 250 других киназ.

Вторичные фармакологически индуцированные побочные эффекты маловероятны при предложенной величине MHRD барицитиниба [2].

**3.1.4. Фармакологическая безопасность**

Воздействие на двигательную активность (снижение произвольной двигательной активности) наблюдалось только у крыс при дозах барицитиниба >23\*MHRD внутрижелудочно.

Хотя влияние барицитиниба на натриевые (NaV1.5 (SCN5a)) и калиевые (IKS) каналы не оценивалось, было показано, что риск удлинения интервала QT за счет ингибирования калиевых каналов (hERG) барицитинибом минимален (IC50 >1800 \* MHRD). Токсикологические исследования повторных доз у собак при дозах, превышающих 24\*MHRD (расчет на основании AUC [площадь под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация–время»]), не выявили неблагоприятного воздействия на параметры электрокардиограммы (ЭКГ). У собак наблюдались незначительное повышение частоты сердечных сокращений и незначительное преходящее снижение артериального давления, но только при введении супратерапевтических доз (≥ 19\*MHRD).

Не зарегистрировали влияния на функциональную активность дыхательной системы крыс при внутрижелудочном введении барицитиниба в дозах 23\*MHRD (расчет на основании Cmax). Риск нежелательных явлений со стороны дыхательной системы при применении барицитиниба в MHRD низкий [2,3].

**3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Исследований не проводилось.

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

Доклинические исследования абсорбции, распределения, метаболизма и выделения (ADME) проводились на тех же видах и, как правило, на тех же штаммах микроорганизмов, которые использовались в токсикологических исследованиях. Фармакокинетика барицитиниба была исследована при однократном внутривенном или внутрижелудочном/пероральном введении на мышах, крысах, собаках и обезьянах. Токсикокинетику многократных доз исследовали при ежедневном внутрижелудочном введении, что является предполагаемым клиническим путем, у мышей CD-1, мышей Tg-rasH2, крыс Sprague Dawley, собак породы бигль и (беременных) кроликов. Составы, использованные в исследованиях распределения, в целом были такими же, как и в базовых исследованиях токсичности.

**3.2.1. Всасывание**

На основании исследований *in vitro* на клетках Сaco-2 барицитиниб имел кажущийся коэффициент проницаемости в апикально-базальном направлении энтероцитов от низкого до умеренного. При введении меченного барицитиниба регистрировали быстрое всасывание (Tmax [время достижения максимальной концентрации] радиоактивности от 0,75 до 1 ч) после однократного введения мышам, крысам и собакам. Фармакокинетический T1/2 [период полувыведения] радиоактивности у мышей был приблизительно в 5–7 раз ниже, чем у крыс и собак. Небольшая разница по полу в концентрации радиоактивной метки в плазме была зарегистрирована у крыс, при этом T1/2 у самцов был приблизительно в 1,6 раза выше, чем у самок. Фармакокинетические параметры барицитиниба при однократном введении в цельной крови и плазме (AUC0-24, Cmax, Tmax, T½) были сопоставимы для всех видов.

Фармакокинетика барицитиниба при внутривенном введении характеризовалась умеренными значениями плазменного клиренса (CL) у крыс (1,3–4,4 л/ч\*кг) с более низкими значениями у собак (0,40 л/ч\*кг), обезьян (0,36 л/ч\*кг) и человека (0,21 л/ч\*кг). Объем распределения в равновесном состоянии (Vss) был умеренным у всех видов со значениями от 1,1 л/кг (обезьяна и человек), 1,4 л/кг у собак до 2,1–6,2 л/кг у крыс. Кажущийся T1/2 составил 1–3 ч у крыс, 3–6 ч у обезьян и 4–5 ч у собак. Пероральная биодоступность барицитиниба при введении в составе 0,5% водного раствора метилцеллюлозы была высокой и колебалась от 48% до 54% у собак и крыс, 47–68% у обезьян и 79% у человека. Всасывание при пероральном приеме было относительно быстрым у всех видов, при этом Cmax наблюдались примерно через 0,6, 1,0 и 1,6 ч после приема у крыс, собак и обезьян соответственно [2,3].

**3.2.2. Распределение**

Маловероятно, что барицитиниб участвует в межлекарственных взаимодействиях, связанных с реакциями замещения связывания в белках плазмы. У разных видов барицитиниб связывается с белками *in vitro* и *ex vivo* примерно на 50% (в диапазоне от 33 до 60%) [1].

Селективное распределение радиоактивно меченого 14C-барицитиниба в клетки крови не происходило у мышей, крыс или собак после однократного внутрижелудочного/перорального введения с соотношением концентрации радиоактивности в крови и плазме примерно от 0,7 до 1,2 для разных видов (отсутствие значимых гендерных различий).

Барицитиниб быстро всасывался (Tmax в плазме 2 ч) и широко распределялся (Tmax в тканях 2 ч; за исключением толстого кишечника tmax 8 ч). Относительные уровни радиоактивности, связанной с лекарственным средством, у крыс в тканях были следующими: тонкая кишка > корковый слой почек > толстая кишка > печень > кожа > слепая кишка > аорта. Распределение в содержимом кишечника, желчи и моче отражало пути воздействия и основные пути выведения. Низкие концентрации были обнаружены в центральной нервной системе (ЦНС) (распределение в сосудах, а не во внесосудистых нейронах), костях и глазах. Клинически значимое сохранение радиоактивности, связанной с лекарственным средством, не наблюдалось через > 168 ч [1].

После однократного внутрижелудочного введения 14C-барицитиниба в дозе 25 мг/кг беременными самками крыс на 18-й день беременности радиоактивность, измеренная с помощью количественной ауторадиографии всего тела, широко распространялась в материнских тканях, проникала через плаценту и быстро распределялась по тканям плода. Уровни 14C-барицитиниба в крови плода были примерно в 2,2 раза ниже, чем в крови матери. В большинстве тканей матери и во всех тканях плода максимальная концентрация достигалась через 0,5 ч после введения дозы. Плацентарная передача и последующее воздействие на плод связанной с 14C-барицитинибом радиоактивности происходили при умеренных и низких уровнях (до 5080 нг экв 14C-барицитиниба/г) в течение 8 ч после введения дозы. Самые высокие уровни были обнаружены в амниотическом мешке, плаценте, желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и надпочечниках плода. Все концентрации радиоактивности в тканях плода были максимальными, в 3 раза превышающими уровни в крови плода, и были ниже предела количественного определения или не обнаруживались к моменту окончательного отбора проб через 24 ч после введения дозы [2].

После однократного внутрижелудочного введения 25 мг/кг 14C-барицитиниба лактирующим самкам крыс радиоактивность значимо выделялась в молоко. Пиковые концентрации радиоактивности наблюдались через 4 ч после введения дозы в молоке (33600 нг экв. 14C-барицитиниба/г) и через 1 ч после введения дозы в плазме (1900 нг экв. 14C-барицитиниба/г), далее концентрация радиоактивности снизилась до низкого уровня через 24 ч после введения дозы. Концентрация радиоактивности была примерно в 39 и 18 раз выше в молоке, чем в плазме, исходя из значений AUC0-∞ и Cmax соответственно. Средние значения T1/2 радиоактивности в плазме и молоке были одинаковыми (2,6 и 2,7 ч соответственно) [2].

**3.2.3. Связывание с белками плазмы**

Маловероятно, что барицитиниб участвует в межлекарственных взаимодействиях, связанных с реакциями замещения связывания в белках плазмы. У разных видов барицитиниб связывается с белками *in vitro* и *ex vivo* примерно на 50% (в диапазоне от 33 до 60%) [1,3].

**3.2.4. Метаболизм**

Многочисленные доклинические исследования были проведены на мышах, крысах, кроликах и собаках для оценки метаболизма барицитиниба *in vivo*. Эти исследования показывали, что после однократного внутрижелудочного/перорального введения 14C-барицитиниба, метаболизм *in vivo* был минимальным и что исходное соединение было основным циркулирующим компонентом в плазме, а также основным компонентом, выделяемым как с мочой, так и с фекалиями у всех видов, включая человека.

Биотрансформация барицитиниба у животных (мышь CD1, крыса Sprague-Dawley, новозеландский белый кролик, собака бигль) и человека была представлена моноокислением (М9, М10) и бис-окислением (М22) либо в пиразольном, либо в пиримидиновом кольце, окислительное раскрытие пиррольного кольца (М13, М3, М12) и глюкуронирование (М6). Кроме того, у этих видов также было идентифицировано несколько второстепенных окислительных метаболитов. В плазме животных барицитиниб был основным компонентом у мышей (81–92%), крыс (79–93%), кроликов (95%) и собак (84–96%). Кроме того, в плазме животных было идентифицировано около 9 метаболитов, каждый из которых составлял менее 10%. Эти метаболиты были обнаружены у мышей (М3, М6, М9, М10, М22), крыс (М13), кроликов (М7, М17) и собак (М2) [2]..

После однократного внутрижелудочного введения мышам CD-1 радиоактивность, связанная с препаратом, в основном выводилась в неизмененном виде с мочой (15% дозы) и фекалиями (39%). С мочой выводится около 8% в виде метаболитов, из которых больше всего M10 (3%). С калом ~ 23% выводилось в виде 13 метаболитов, самый высокий из которых (7%) представляет собой неизвестный радиоактивный пик.

Как у интактных, так и у крыс с канюлированными желчными протоками исходное лекарственное средство и 9 метаболитов количественно определяли в моче, фекалиях и желчи крыс после однократного внутрижелудочного или внутривенного введения 14C-барицитиниба. После внутрижелудочного введения связанная с препаратом радиоактивность в основном выводилась с калом (40–65% дозы), из которых 40% приходилось на барицитиниб, 0–16% – метаболиты, и примерно 29% дозы - с мочой (17–65% дозы, при этом 20% в качестве исходного соединения и <10% в виде метаболитов), в то время как с желчью выделялось около 18% от дозы (2% в качестве исходного соединения). При этом при внутривенном введении 49% барицитиниба от дозы выводилось с мочой, в виде неизмененного соединения – 35%. Фекалии крыс с канюлированными желчными протоками содержали только неизмененный барицитиниб (11%) при внутривенном введении. Выведение с желчью составило 21% от дозы и содержало 20 метаболитов, включая 2% в виде неизмененного исходного вещества. Профили метаболитов у крыс с канюлированными желчными протоками показали, что выведение с желчью и метаболизм были второстепенными путями CL барицитиниба у крыс.

У собак большая часть однократной пероральной дозы 14C-барицитиниба выводилась в неизмененном виде с мочой (24–34 % дозы) и фекалиями (9–20 %) или в виде метаболитов M2, M13, М3, М4 и М10 (все <10% в моче/кале) [2].

По данным исследований биоматериалов человека *in vitro*, барицитиниб подвергается ограниченному (от 10 до 16%) окислению, опосредованному изоферментом CYP3A4 цитохрома Р450 (CYP), до 3 основных метаболитов: М3, М4 и М10. Аналогичные результаты наблюдались в моделях биоматериалов, отличных от человека; однако низкие уровни (от 0,1 до 0,6% от исходного) специфического для животных окисленного метаболита (M1) наблюдались в препаратах крыс, собак и обезьян (токсикологические корреляции отсутствуют).

В целом профиль метаболитов *in vivo* у животных соответствовал метаболизму человека. Все идентифицированные человеческие метаболиты встречались у животных с фракциями экскреции ≥ уровню человека, за исключением M22. У людей 3,2% от дозы при пероральном приеме выводится с мочой в виде метаболита М22, тогда как у лабораторных животных он присутствует в моче и/или фекалиях в количестве ≤ 0,7% дозы. Ни одно из этих различий не имело явного токсикологического значения [1].

**3.2.5. Выведение**

У всех видов барицитиниб выводился в основном в неизмененном виде. Присутствовали межвидовые различия в экскреторных путях (основные пути: люди – моча, грызуны – фекалии, собаки – моча и фекалии). У животных около 50% общей дозы выводится в неизмененном виде, тогда как у человека – 83,3% [1].

Путь выведения радиоактивности 14C-барицитиниба определяли у мышей, крыс (интактных и с канюлированными желчными протоками) и собак. У всех видов общее восстановление радиоактивности колебалось примерно от 88% до 99%. У мышей при внутрижелудочном введении преобладающим путем выведения был кал (62%), с мочой выводилось 24%. У собак при пероральном введении выведение с мочой (39%) и фекалиями (45%) были одинаковым. У интактных крыс, так и у крыс с канюлированными желчными протоками при внутрижелудочном введении был обнаружен аналогичный профиль экскреции, где 29% экскретировалось с мочой и 53–65% с калом и желчью. После однократного внутривенного введения преобладающим путем выведения была моча (50%), в то время как 21% экскретировалось с желчью и 12% с калом, что свидетельствует о низком уровне кишечной секреции у крыс [2].

**3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

В ходе исследований на животных установили, что клинически значимые конкурентные взаимодействия между лекарственными средствами маловероятны в следующих транспортных системах: OAT1 (транспортер органических анионов 1), транспортер органических катионов (OCT) 1 и 2, ингибиторы полипептидов 1B1 и 1B3, переносящих органические анионы (OATP1B1, OATP1B3) и мультирезистентный и токсина экструзии белок (MATE) 1. Низкий риск конкурентных взаимодействий возможен в следующих транспортных системах: ОАТ3, Р-гликопротеине и МАТЕ2-К. Установили, что двукратное увеличение AUC происходило при одновременном ингибировании ОАТ3 пробенецидом, что коррелировало со снижением почечного CL барицитиниба на 70%.

В ходе исследований *in vitro* установили низкую вероятность лекарственных взаимодействий барицитиниба с препаратами, ингибирующими изоферменты: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 или CYP1A2. Барицитиниб в MHRD, вероятно, не является клинически значимым индуктором CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A [1].

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

При однократном введении у разных видов (мыши, крысы, собаки) максимальная летальная доза превышала максимально протестированные дозы (≥300 \* MHRD, расчет на основании AUC) [1].

При внутрижелудочном введении барицитиниб был умеренно токсичен для здоровых мышей линии CD-1 (клинические признаки: гипотермия и частично закрытые глаза были отмечены после введения доз 350 \* MHRD, расчет на основании AUC). Признаки периферической вазодилатации (эритема ушей, лап и мошонки) возникали у крыс при введении очень высоких доз барицитиниба. Собаки были более чувствительны по сравнению с грызунами с клиническими признаками, возникающими при использовании доз ≥ 15 \* MHRD (клинические признаки: слезотечение, рвота, снижение активности, эритема ушей и тремор/атаксия) [1].

Барицитиниб оказался нетоксичным в исследовании острой кожной токсичности на кроликах (медианная летальная доза [LD50] ≥ 5700 \* MHRD) [1].

Перечень исследований токсичности при однократном введении резюмирован в Таблице 3-1 [2].

**Таблица 3-1.** Исследования токсичности барицитиниба при однократном введении.

| **Вид/пол/количество животных на группу** | **Доза, мг/кг/путь введения** | **Летальная доза/наблюдаемая максимальная нелетальная доза** | **Основные находки в исследовании** |
| --- | --- | --- | --- |
| Мыши/10 каждого пола на группу | 0, 100, 300, 600/ внутрижелудочно | >600 / 600 | 600: гипотермия, окрашивание урогенитальной области |
| Мыши/10 каждого пола на группу | 0, 600, 900, 1200/ внутрижелудочно | >1200 / 1200 | ≥600: розовая окраска мочи  ≥900: окрашивание урогенитальной области |
| Крысы/4–6 животных каждого пола на группу | 0, 50, 100, 200, 400/ внутрижелудочно | >400 / 400 | ≥100: покраснение ушей, лап и семенников  ≥200: самки: выпадение волос  400: самцы: выпадение волос |
| Крысы/6 животных каждого пола на группу | 0, 200, 600/ внутрижелудочно | >600 / 600 | ≥200: покраснение ушей  600: окрашивание лица, передних конечностей, урогенитальной области. |
| Собаки/1 животное каждого пола на группу | 2, 10 /перорально | >10 / 10 | 2: самки: выпячивание мигательной перепонки |
| Собаки/1 животное каждого пола на группу | 5, 10, 20, 40 / перорально | >40 / 40 | ≥5: выпячивание мигательной перепонки, снижение двигательной активности, рвота, отек глаз/слезотечение  ≥10: размягчение кала  ≥20: покраснение ушей  40: атаксия, тремор |

После внутрижелудочного/перорального введения барицитиниба в дозе до 1200 мг/кг мышам, 600 мг/кг крысам и 40 мг/кг собакам летальных исходов не наблюдалось. Барицитиниб хорошо переносился мышами и крысами с в основном неблагоприятными явлениями были розовая окраска мочи и окрашивание урогенитальной области у мышей, покраснение ушей, лап и семенников, и окрашивание морды, передних конечностей и урогенитальной области у крыс. У некоторых крыс при дозе ≥200 мг/кг наблюдалось выпадение волос. У собак барицитиниб переносился хуже, с временным выпячиванием мигательной перепонки, отеком и/или слезотечением глаз, снижением активности, рвотой, размягчением кала, а при дозе 40 мг/кг у одного животного регистрировали атаксию и тремор [2].

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Данные резюмированы в Таблице 3-2 [1].

**Таблица 3-2.** Исследования токсичности барицитиниба при многократном введении.

| **Вид** | **Длительность введения, линия животных** | **Доза, мг/кг/сут** | **AUC0-24** | **Коэффициент экспозиции #** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Мыши | 4 недели, CD 1 | ♂ 10 | 8,53 мкмоль\*ч | ≈ 7 |
| ♂ 75 | 48,5 мкмоль\*ч | ≈37 |
| ♂250 | 164 мкмоль\*ч | ≈126 |
| ♂500 | 191 мкмоль\*ч | ≈147 |
| ♀10 | 8,22 мкмоль\*ч | ≈6 |
| ♀75 | 48,1 мкмоль\*ч | ≈37 |
| ♀250 | 199 мкмоль\*ч | ≈153 |
| ♀500 | 215 мкмоль\*ч | ≈165 |
| 4 недели, дикий тип, CBy6F1-Tg (HRAS) 2jic mice | ♂75 | 14765 нг\*ч/мл | ≈31 |
| ♂150 | 21793 нг\*ч/мл | ≈46 |
| ♂300 | 24030 нг\*ч/мл | ≈50 |
| ♀75 | 21755 нг\*ч/мл | ≈46 |
| ♀150 | 22664 нг\*ч/мл | ≈47 |
| ♀300 | 31271 нг\*ч/мл | ≈65 |
| 4 месяца, CD-1 | ♂10 | 2838 нг\*ч/мл | ≈6 |
| ♂75 | 20057 нг\*ч/мл | ≈42 |
| ♂150 | 49399 нг\*ч/мл | ≈103 |
| ♀10 | 2411 нг\*ч/мл | ≈5 |
| ♀75 | 18497 нг\*ч/мл | ≈39 |
| ♀150 | 35768 нг\*ч/мл | ≈75 |
| 26 недель, гемизиготные RasH2-Tg | ♂15 | 1340 нг\*ч/мл | ≈3 |
| ♂40 | 2030 нг\*ч/мл | ≈4 |
| ♂300 | 26400 нг\*ч/мл | ≈55 |
| ♀10 | 2470 нг\*ч/мл | ≈5 |
| ♀30 | 9160 нг\*ч/мл | ≈19 |
| ♀150 | 37200 нг\*ч/мл | ≈78 |
| Крысы | 1 месяц, SD | ♂2 | 1,24 мкмоль\*ч | ≈1 |
| ♂10 | 7,37 мкмоль\*ч | ≈6 |
| ♂40 | 34,5 мкмоль\*ч | ≈27 |
| ♀2 | 1,34 мкмоль\*ч | ≈1 |
| ♀10 | 7,72 мкмоль\*ч | ≈6 |
| ♀40 | 47,8 мкмоль\*ч | ≈37 |
| 6 месяцев, SD | ♂0,5 | 0,478 мкмоль\*ч | ≈0,4 |
| ♂5 | 3,68 мкмоль\*ч | ≈3 |
| ♂25 | 27,9 мкмоль\*ч | ≈21 |
| ♂100/60 | 114 мкмоль\*ч | ≈88 |
| ♀0,5 | 0,712 мкмоль\*ч | ≈0,5 |
| ♀5 | 5,02 мкмоль\*ч | ≈4 |
| ♀25 | 38,1 мкмоль\*ч | ≈29 |
| ♀100/60 | 95,3 мкмоль\*ч | ≈73 |
| Минимум 90 недель, F344 | ♂1 | 410 нг\*ч/мл | ≈1 |
| ♂3 | 1161 нг\*ч/мл | ≈2 |
| ♂8 | 2874 нг\*ч/мл | ≈6 |
| ♀3 | 1188 нг\*ч/мл | ≈2 |
| ♀8 | 3801 нг\*ч/мл | ≈8 |
| ♀25 | 12964 нг\*ч/мл | ≈27 |
| Собаки, бигль | 1 месяц | ♂0,15 | 0,411 мкмоль\*ч | ≈0,3 |
| ♂0,45 | 1,46 мкмоль\*ч | ≈1 |
| ♂3 | 10,7 мкмоль\*ч | ≈8 |
| ♀0,15 | 0,395 мкмоль\*ч | ≈0,3 |
| ♀0,45 | 1,49 мкмоль\*ч | ≈1 |
| ♀3 | 12,8 мкмоль\*ч | ≈10 |
| 6 месяцев\* | ♂0,25 | 363 нг\*ч/мл | ≈0,8 |
| ♂1/0,75† | 1374 нг\*ч/мл | ≈3 |
| ♂5/2,5●∆ | 5608 нг\*ч/мл | ≈12 |
| ♂20/15/5∆ | 12851 нг\*ч/мл | ≈27 |
| ♀0,25 | 401 нг\*ч/мл | ≈0,8 |
| ♀1/0,75† | 1259 нг\*ч/мл | ≈3 |
| ♀5/2,5●∆ | 7168 нг\*ч/мл | ≈15 |
| ♀20/15/5∆ | 11477 нг\*ч/мл | ≈24 |
| 39 недель | ♂0,25 | 285,3 нг\*ч/мл | ≈0,6 |
| ♂0,5 | 446 нг\*ч/мл | ≈1 |
| ♂3 | 3246 нг\*ч/мл | ≈7 |
| ♂9/6 | 9211 нг\*ч/мл | ≈19 |
| ♀0,25 | 261 нг\*ч/мл | ≈0,5 |
| ♀0,5 | 449 нг\*ч/мл | ≈1 |
| ♀3 | 4085 нг\*ч/мл | ≈9 |
| ♀9/6 | 8238 нг\*ч/мл | ≈17 |
| **Примечание:** # – коэффициент экспозиции AUC0-24 животные: человек; \* – лечение многих животных от демодекоза и связанных с ним оппортунистических вторичных инфекций было потенциальным искажающим фактором в данных токсикокинетических исследований; † – доза была снижена до 0,75 мг/кг/день до конца исследования; ● – доза была снижена до 2,5 мг/кг/день до конца исследования; ∆ – для групп с дозами 5/2,4 мг/кг/день и 20/15/5 мг/кг/день прогрессирующие клинические проявления требовали ранней эвтаназии. | | | | |

У разных видов основные токсикологические эффекты были первично фармакологически опосредованными, так регистрировали негативное воздействие на лейкоциты и органы лимфоидной системы, а также увеличение восприимчивости к инфекциям [1].

Собаки были более восприимчивы к тяжелой оппортунистической инфекции, связанной с введением барицитиниба (преимущественно пиодемодекоз; коррелирует с данными первичной фармакологии *in vitro*, подразумевающими повышенную чувствительность собак к воздействию на путь JAK1/STAT3/IL6, а также более низкий % связывания барицитиниба с белками плазмы) [1].

Негативные эффекты в отношении иммунной системы (различные комбинации неблагоприятной лимфоцитопенической лейкопении и/или истощения лимфоидной ткани и/или гипоцеллюлярности костного мозга) у разных видов наблюдались после подострого или хронического дозирования в дозах в 3–5 раз больше MHRD у мышей; от 21 до 25\*MHRD у крыс; и от 8 до 10\*MHRD у собак. [1].

Панлейкопения (включая нейтропению) была обнаружена только у самок крыс в 1-месячном исследовании после введения дозы 37\*MHRD. Эти результаты согласуются с редкой встречаемостью неблагоприятной нейтропении в клинических исследованиях [1].

Признаки оппортунистических инфекций, связанных с введением барицитиниба, проявлялись при введении крысам и мышам в течение ≥ 3 месяцев (мыши от 39 до 42\*MHRD; крысы от 4 до 21\*MHRD). В 6-месячном исследовании на собаках введение барицитиниба в дозах ≥0,8\*MHRD ассоциировалось с возникновением тяжелого, трудноизлечимого/неизлечимого, прогрессирующего, диссеминированного пиодемодекоза и связанных с ним оппортунистических грибковых и бактериальных инфекций, а также с увеличением заболеваемости (по сравнению с контрольной группой) межпальцевой пиогранулемой. Демодекоз сопровождался обширным воспалением (головной мозг, легкие, почки и желчный пузырь; по мнению исследователей, вторичным). Примечательно, что воспаление легких, связанное с *Pneumocystis carinii*, было обнаружено у 1 из 4 самок собак, получивших дозу 9\*MHRD [1].

Тяжелый, диссеминированный, трудноизлечимый пиодемодекоз также был ключевым результатом после введения собакам дозы ≥ 0,6\*MHRD в течение 9 месяцев и также был связан с повышенной частотой возникновения межпальцевых пиогранулем и пролежней на стопах. [1].

Дозировка барицитиниба 7–9\*MHRD плохо переносилась собаками, несмотря на перерывы в дозировании, из-за клинических признаков, связанных с оппортунистическими вторичными инфекциями [1].

В целом, эти результаты указывают на повышенный риск развития оппортунистических инфекций у лиц с длительным лечением [1].

Повышенная частота возникновения кардиального фиброза наблюдалась у крыс CD-1, получавших барицитиниб в течение 6 месяцев при AUC в 80 раз превышающую AUC пациентов (не имеет клинического значения) [1].

Неблагоприятное повышение уровня ферментов печени в сыворотке, наблюдаемое в 9-месячном исследовании на собаках (увеличение аспартатаминотрансферазы [АСТ], аланинаминотрансферазы [АЛТ] и гамма-глутамилтранспептидазы [ГГТ], в 2–3 раза по сравнению с контрольной группой при дозах 7–17\*MHRD) коррелирует с портальным гепатитом и гиперплазией желчных протоков. Взаимосвязь между воздействием испытуемого препарата и этими эффектами неясна, учитывая наличие смешанной полипрагмазии для лечения демодекоза, включая использование НПВП, которые, как известно, являются гепатотоксичными для собак. Учитывая, что аналогичные результаты не наблюдались у крыс, маловероятно, что гепатотоксичность имеет клиническое значение [1].

Почечная канальцевая кристаллическая нефропатия наблюдалась у мышей, получавших в течение ≥ 1 месяца дозы барицитиниба 65\*MHRD. Неблагоприятные почечные явления не были обнаружены в клинических исследованиях. Эффект, вероятно, специфичен для мышей и вторичен по отношению к их более высокому удельному весу мочи [1].

### 3.3.3. Генотоксичность

Барицитиниб не проявлял генотоксического потенциала при тестировании на стандартной батарее тестов ICH S2 (R1) (тест Эймса, тест на хромосомные аберрации клеток млекопитающих *in vitro* и микроядерный тест *in vivo*) [1].

### 3.3.4. Канцерогенность

В соответствии с требованиями ICH к препаратам, вводимым длительно, исследования канцерогенеза проводились на крысах и мышах (внутрижелудочное введение барицитиниба до достижения максимально переносимой дозы [МПД] в течение 2 лет у крыс и 6 месяцев у трансгенных мышей HRAS). Исследование трансгенных мышей HRAS было подтверждено включением контроля N-метил-N-нитрозомочевины. В ходе исследование установили, что барицитиниб не вызывал увеличения частоты развития неопластических образований [1].

*Мыши*

Максимальная доза барицитиниба в исследовании составила 300 мг/кг/день для самцов на основании >50% подавления количества лимфоцитов в 1-месячном исследовании на мышах RasH2. Максимальная доза для самок составляла 150 мг/кг/день на основании побочных эффектов со стороны почек при дозе 300 мг/кг/день.

Не регистрировали увеличение частоты встречаемости опухолей при введении барицитиниба. В группе положительного контроля наблюдалась выраженная канцерогенная реакция с высокой частотой новообразований, чаще всего гемопоэтических (лимфосаркома), сосудистых (гемангиосаркома), нежелезистых органов желудка (плоскоклеточные) и новообразований кожи/подкожной клетчатки (плоскоклеточные) [2].

*Крысы*

Максимальная доза барицитиниба для самцов составила 8 мг/кг/день и была основана на существенном снижении прибавки массы тела в 6-месячном исследовании. Максимальная доза для самок составляла 25 мг/кг выбрана на основании иммуносупрессии, наблюдаемой в 6-месячном исследовании.

Наблюдалось дозозависимое увеличение выживаемости, которое связывали с более низкой массой тела у животных, получавших барицитиниб. Из-за низкой выживаемости контрольных животных исследование было прекращено после 94-й недели для самцов и в течение 91-й недели для самок. Не наблюдалось увеличения частоты возникновения опухолей, связанного с барицитинибом [2].

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

В ходе исследований репродуктивной и онтогенетической токсичности показали, что путь JAK/STAT участвует в клеточной адгезии, что может влиять на раннее эмбриональное развитие.

В Таблице 3-3 резюмированы данные по проведенным исследованиям [1].

**Таблица 3-3.** Исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности барицитиниба.

| **Вид** | **Тип исследования** | **Доза, мг/кг/сут** | **AUC0-24, нг\*ч/мл** | **Коэффициент экспозиции #** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Крысы | Фертильность | 5 (NOAEL в отношении фертильности самцов и в отношении раннего эмбрионального развития, NOAEL для самок) | ♂1875 | 4 |
| ♀1972 | 4 |
| 15 (NOAEL в отношении фертильности самцов) | ♂5859 | 12 |
| 25 (NOAEL в отношении беременных самок) | ♀11332 | 24 |
| 50 | ♂26870 | 56 |
| 100 | ♀40444 | 85 |
| Эмбриофетальное развитие | 2 (NOAEL в отношении беременных самок и эмбриофетального развития) | 1092 | 2 |
| 10 | 4866 | 10 |
| 40 | 26259 | 55 |
| Пренатальное и постнатальное развитие F0 LD4 | 2 (NOAEL в отношении развития F1) | 840 | 2 |
| 5 | 2110 | 4 |
| 25 (NOAEL F0 ♀) | 10300 | 22 |
| Кролики | Эмбриофетальное развитие (20 день беременности) | 3 | 1096 | 2 |
| 10 (NOAEL в отношении беременных самок и эмбриофетального развития) | 3027 | 6 |
| 30 | 20094 | 42 |
| **Примечание:** NOAEL – доза, не оказывающая наблюдаемого нежелательного эффекта; F0 – поколение животных, которым осуществлялось введение; AUC0-24 – площадь под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация–время» от ноля до 24 ч; # – коэффициент экспозиции AUC0-24 животные: человек; ♀ – самки; ♂ – самцы. | | | | |

#### 3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность

Результаты комбинированного исследования фертильности самцов/самок и раннего эмбрионального развития крыс включали снижение общей способности к спариванию, снижение индекса копуляции самцов (на 30%), дозозависимую тенденцию к снижению индекса фертильности самцов (на 30%) после введения дозы 56\*MHRD. Введение барицитиниба также значительно снижало индекс зачатия у самок (на 30%) и индуцировало дозозависимую тенденцию к снижению индекса зачатия (на 30%) после применения в дозе 85\*MHRD. У самок крыс наблюдалось уменьшение количества желтых тел (на 30%) и мест имплантации (на 50%), увеличение предимплантационных потерь (в 4 раза), увеличение числа ранних внутриутробных смертей (в 15 раз) и увеличение комбинированной ранней и поздней внутриутробной смертности после введения барицитиниба в дозе 85\*MHRD. Уровень отсутствия наблюдаемого воздействия (NOEL) в отношении фертильности и раннего эмбрионального развития составил 4\*MHRD [1].

#### 3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность

В исследовании эмбриофетального развития крыс внутрижелудочное введение барицитиниба в дозе ≥10\*MHRD в течение 6–17 дней беременности вызывало повышение частоты неблагоприятных пороков развития костей конечностей (2/24 при дозе 10 мг/кг/день; 15/24 при дозе 40 мг/кг/день) и увеличение частоты развития пороков ребер (6/24 при дозе 10 мг/кг/день; 3/24 при дозе 40 мг/кг/день). Барицитиниб в высоких дозах (40 мг/кг/день в течение 6–17 дни беременности, 55\*MHRD) также вызывал искривление седьмого ребра и искривления других ребер плодов. Пероральное введение (≤30\*MHRD) кроликам не вызывало пороков развития плода, несмотря на наличие материнской смертности. Однако в группе с высокой дозой (42\*MHRD) было отмечено значительное снижение среднего числа живых плодов (на 7% по сравнению с контрольной группой). Это коррелировало со значительным увеличением среднего числа поздних внутриутробных смертей (в 12 раз по сравнению с контрольной группой) и значительным снижением массы плодов (на 10,9% по сравнению с контрольной группой) [1].

#### 3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие

В исследовании токсичности барицитиниба в отношении пре- и постнатального развития на крысах установили негативное воздействие на животных F1, полученных от материнских особей, получавших барицитиниб в дозах 22\*MHRD. Неблагоприятные эффекты в отношении следующих поколений маловероятны [1].

У самок F1 количество цитотоксических Т-клеток было снижено на 35 день после рождения, а количество Т-хелперов увеличилось к 65 дню. Не было отмечено влияния на репродуктивные параметры в группе F1 или на выживаемость группы F2. NOAEL для поколения F1 составила 2 мг/кг/день [2].

#### 3.3.5.4. Ювенильная токсичность

Нет данных.

### 3.3.6. Местная переносимость

Барицитиниб не вызывал раздражения слизистой глаз на основании результатов теста на помутнение и проницаемость роговицы крупного рогатого скота. Не выявили местно-раздражающего действия барицитиниба при нанесении на кожу кроликов. В токсикологических исследованиях при однократном или многократном введениях не было выявлено побочных эффектов со стороны ЖКТ [1].

### 3.3.7. Токсикокинетика

Токсикокинетические параметры барицитиниба изучены при многократном внутрижелудочном/пероральном введении мышам (введение от 28 до 176 дней), крысам (введение от 28 до 176 дней) и собакам (введение от 1 месяца до 39 недель). Всасывание барицитиниба при внутрижелудочном/пероральном введении было быстрым (Tmax от 0,5 до 2 ч) у всех видов. AUC0-24 и Cmax в некоторых исследованиях были не пропорциональны дозе в диапазоне доз от 3 до 500 мг/кг. В большинстве случаев фармакокинетические различия между полами были небольшими (менее чем в 2 раза для AUC0-24 и Cmax), и накопления в плазме не происходило [2].

Основные токсикокинетические результаты представлены в Таблице 3-4. Коэффициент воздействия животные: человек основаны на AUC у пациентов с РА после многократного приема 4 мг один раз в сутки в течение интервала дозирования в равновесном состоянии (AUCτ,ss) составил 477,6 нг\*ч/мл (из анализа популяционной фармакокинетики исследований II/III фазы) [2].

**Таблица 3-4.** Токсикокинетика барицитиниба в исследованиях с многократным введением.

| **Вид** | **Доза, мг/кг** | **День** | **Сmax животных** | | **AUC0-24, нг\*ч/мл** | | **Животные: человек AUC0-24** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| Мыши | 75 | 1 | 11254 | 9843 | 26037 | 16825 | 55 | 35 |
| 28 | 9360 | 12331 | 18014 | 17865 | 38 | 37 |
| 500 | 1 | 22917 | 23845 | 82455 | 80598 | 173 | 169 |
| 28 | 18200 | 17382 | 70941 | 79855 | 149 | 167 |
| 75 | 1 | 2553 | 8673 | 8482 | 15951 | 18 | 33 |
| 28 | 4857 | 11300 | 14765 | 21755 | 31 | 46 |
| 150 | 1 | 5053 | 8727 | 17846 | 18764 | 37 | 39 |
| 28 | 8483 | 13187 | 21793 | 22664 | 46 | 47 |
| 300 | 1 | 7620 | 10080 | 28831 | 80700 | 60 | 169 |
| 28 | 9323 | 12543 | 24030 | 31271 | 50 | 65 |
| 10 | 1 | 1668 | 1311 | 3194 | 2834 | 6,7 | 5,9 |
| 91 | 1241 | 1025 | 2838 | 2411 | 5,9 | 5,0 |
| 75 | 1 | 12145 | 15265 | 22694 | 27077 | 48 | 57 |
| 91 | 10585 | 10437 | 20057 | 18497 | 42 | 39 |
| 150 | 1 | 17717 | 18905 | 57199 | 52370 | 120 | 110 |
| 91 | 13780 | 13408 | 49399 | 35768 | 103 | 75 |
| Крысы | 2 | 1 | 120 | 103 | 354 | 435 | 0,7 | 0,9 |
| 28 | 148 | 129 | 461 | 498 | 1,0 | 1,0 |
| 40 | 1 | 3673 | 4828 | 10363 | 13445 | 22 | 28 |
| 28 | 4123 | 6834 | 12814 | 17754 | 27 | 37 |
| 0,5 | 1 | 19,0 | 29,8 | 81,0 | 120 | 0,2 | 0,3 |
| 28 | 18,2 | 29,6 | 78,0 | 104 | 0,2 | 0,2 |
| 181 | 39,0 | 73,5 | 178 | 264 | 0,4 | 0,6 |
| 25 | 1 | 2113 | 2830 | 4977 | 10028 | 10 | 21 |
| 28 | 1623 | 2630 | 6983 | 7577 | 15 | 16 |
| 181 | 4234 | 5274 | 10363 | 14151 | 22 | 30 |
| 100/60а | 1 | 6574 | 11625 | 29974 | 38999 | 63 | 82 |
| 28 | 10697 | 9397 | 47542 | 69456 | 100 | 145 |
| 181 | 11848 | 8877 | 42342 | 35396 | 89 | 74 |
| Собаки | 0,45 | 1 | 138 | 131 | 557 | 557 | 1,2 | 1,2 |
| 27 | 118 | 131 | 542 | 553 | 1,1 | 1,2 |
| 3 | 1 | 1010 | 1029 | 4606 | 5014 | 9,6 | 10 |
| 27 | 858 | 947 | 3974 | 4754 | 8,3 | 10 |
| 0,25 | 1 | 76,1 | 70,9 | 333 | 349 | 0,7 | 0,7 |
| 29 | 73,2 | 83,2 | 409 | 479 | 0,9 | 1,0 |
| 182 | 72,8 | 79,1 | 363 | 401 | 0,8 | 0,8 |
| 1/0,75b | 1 | 369 | 320 | 1574 | 1523 | 3,3 | 3,2 |
| 29 | 276 | 220 | 1389 | 1241 | 2,9 | 2,6 |
| 182 | 264 | 240 | 1374 | 1259 | 2,9 | 2,6 |
| 5/2,5c | 1 | 1456 | 1664 | 6686 | 8246 | 14 | 17 |
| 29 | 802 | 977 | 4457 | 5720 | 9 | 12 |
| 154 | 962 | 1293 | 5608 | 7168 | 12 | 15 |
| 20/15/5d | 1 | 4271 | 3825 | 31088 | 23437 | 65 | 49 |
| 29 | 1266 | 1527 | 7094 | 7280 | 15 | 15 |
| 154 | 2173 | 1920 | 12851 | 11477 | 27 | 24 |
| 0,25 | 1 | 49,8 | 52,0 | 242 | 234 | 0,5 | 0,5 |
| 28 | 47,8 | 44,9 | 238 | 250 | 0,5 | 0,5 |
| 269 | 48,0 | 45,3 | 285 | 261 | 0,6 | 0,5 |
| 3 | 1 | 687 | 680 | 2964 | 2997 | 6,2 | 6,3 |
| 28 | 657 | 657 | 2900 | 3049 | 6,1 | 6,4 |
| 231 | 631 | 735 | 3246 | 4085 | 6,8 | 8,6 |
| 9/6e | 1 | 1909 | 1946 | 9620 | 9657 | 20 | 20 |
| 28 | 2893 | 2159 | 19165 | 12257 | 40 | 26 |
| 231 | 1909 | 1586 | 9211 | 8283 | 19 | 17 |
| **Примечание:** а – самцам вводили 100 мг/кг в течение всего исследователя, самкам вводили 100 мг/кг в течение 22–23 дней с последующим перерывом в дозировании на 3–4 дня и вводили 60 мг/кг до конца исследования; b – начиная с 17-го дня, вводимая доза была снижена до 0,75 мг/кг/день до конца исследования; c – начиная с 17-го дня, вводимая доза была снижена до 2,5 мг/кг/день до конца исследования; d – уровень дозы 20 мг/кг вводили в дни 1–3, после чего следовал 3-дневный перерыв во введении. Дозу 15 мг/кг вводили в дни 7–11 с последующим 10-дневным перерывом в дозировании. Введение возобновили на уровне дозы 5 мг/кг на 22-й день и продолжали до конца исследования; e – животные получали 9 мг/кг с 1-го по 50-й день, с перерывом в приеме с 51-го по 57-й день и получали 6 мг/кг до конца исследования. | | | | | | | | |

### 3.3.8. Прочие исследования

Нет данных.

#### 3.3.8.1. Фототоксичность

Основываясь на результатах скринингового анализа фототоксичности поглощения нейтрального красного, у барицитиниба отсутствует какой-либо фототоксический потенциал [1].

#### 3.3.8.2. Иммунотоксичность

Барицитиниб вызывал сильную первичную фармакологически опосредованную иммуносупрессию. В соответствии с клиническими данными у человека повышенный риск инфекции/снижение иммунологического подавления комменсальных организмов был очевиден в токсикологических исследованиях повторных доз (особенно у собак; что согласуется с возможной повышенной чувствительностью этого вида к первичным фармакологическим эффектам барицитиниба) [1].

#### 3.3.8.3. Токсичность метаболитов

Нет данных.

#### 3.3.8.4. Токсичность примесей

Нет данных.

## Список литературы

1. Australian Public Assessment Report for Baricitinib. Proprietary Product Name: Olumiant. Sponsor: Eli Lilly Australia Pty Ltd. 2019.

2. Assessment report. Olumiant International non-proprietary name: baricitinib. Procedure No. EMEA/H/C/004085/0000. 2016.

3. U.S. Food and Drug Administration. Drug Approval PackagOLUMIANT® (baricitinib).

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата DT-BRC таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-BRC производства АО «ОРТАТ», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат барицитиниба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Олумиант®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг (производитель Лилли дель Карибе, Инк., Пуэрто-Рико; держатель РУ: Эли Лилли Восток С.А., Швейцария), которому DT-BRC полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих и качественному составу вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке, имея отличия в количественном и качественном составе оболочки таблетки. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата барицитиниба.

Клиническая эффективность барицитиниба была изучена в 4-х регистрационных исследованиях III фазы (JADZ, 52 недели; JADV, 52 недели; JADX, 24 недели; JADW, 24 недели). В общей сложности 3464 пациента получали барицитиниб в исследованиях РА, что составляет 4214,1 пациенто-лет воздействия; 2166 пациентов (62,5%) подвергались воздействию в течение ≥52 недель, а 467 пациентов (13,5%) подвергались воздействию в течение ≥104 недель.

Эффективность и безопасность барицитиниба в качестве монотерапии или в комбинации с топическими кортикостероидами в отношении АД оценивались в 3 рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях III фазы, продолжительностью 16 недель (BREEZE-AD1, -AD2 и -AD7). По состоянию на дату окончания сбора данных 31 марта 2021 г. 1244 пациента получили барицитиниб, общая экспозиция составила 1362 пациенто-года.

Эффективность и безопасность применения барицитиниба в отношении ОА оценивали в исследовании фазы II/III с адаптивным дизайном (BRAVE-AA1) и в исследовании III фазы (BRAVE-AA2), а также исследование BREEZE-AD4 с участием пациентов с ОА, получавших циклоспорин или с противопоказаниями к нему. В ходе исследований были собраны данные о 2531 пациенте, получавшем барицитиниб в течение 2247 пациенто-лет (средняя продолжительность 310 дней).

Эффективность и безопасность применения барицитиниба в отношении COVID-19 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. В ходе данных исследований барицитиниб получили 1280 пациентов.

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику барицитиниба оценивали в клиническом фармакологическом исследовании JADL и последующих исследованиях II и III фазы. В исследовании JADL (открытое исследование фармакокинетики, фармакодинамически и безопасности однократной дозы барицитиниба 10 и 5 мг) участвовали субъекты с различной степенью почечной недостаточности (легкая, умеренная, тяжелая почечная недостаточность или терминальная стадия почечной недостаточности, требующее гемодиализа). Умеренная печеночная недостаточность, возраст (возрастной диапазон от 19 до 83 лет) и скорость оседания эритроцитов не оказывали клинически значимого влияния на экспозицию барицитиниба Снижение почечного клиренса барицитиниба и увеличение AUC наблюдались при увеличении тяжести почечной недостаточности. У пациентов с CL креатинина от 30 до 60 мл/мин рекомендуемая доза препарата составляет 2 мг один раз в сутки. У пациентов с СКФ от 15 до 30 мл/мин/1,73 м2 рекомендуемая доза препарата составляет 2 мг каждые 48 ч. Перед началом применения барицитиниба у пациентов с СКФ от 15 до 30 мл/мин/1,73 м2 следует оценить соотношение потенциальной пользы к возможному риску. Пациентам с СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м2 (терминальная стадия почечной недостаточности) применение барицитиниба противопоказано.

Клинические исследования барицитиниба у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не проводились.

Фармакокинетика барицитиниба оценивалась у небольшого числа пациентов педиатрического возраста (n=18, средний возраст 12,5 лет, вес 9,2–84,3 кг), получавших препарат в рамках благотворительной программы лечения редких аутовоспалительных заболеваний. Масса тела и функция почек значительно влияли на Vd и CL соответственно, что указывает на необходимость дозирования в зависимости от массы тела и функции почек. Важно отметить, что T1/2 барицитиниба был значительно короче у детей, особенно среди детей с массой тела менее 40 кг, и авторы этого исследования рекомендовали детям принимать барицитиниба от двух до четырех раз в день в зависимости от функции почек.

В ходе исследования JADZ было показано превосходство при применении только барицитиниба или комбинации барицитиниб+MTX по сравнению с монотерапией MTX. В ходе исследования JADV пациенты в качестве дополнительной терапии к стабильному метотрексату включали: 4 мг барицитиниба, плацебо или адалимумаб (ADA). Первичные анализы показали превосходство барицитиниба как над плацебо, так и над ADA. В ходе исследования JADX прием барицитиниба сопровождался развитием клинически значимых улучшений по сравнению с плацебо в отношении первичной конечной точки, а также в отношении ремиссии, физической функции, усталости, боли и показателей шкал качества жизни пациентов. В исследовании JADW уставили превосходство барицитиниба над плацебо по первичной конечной точке и двум основным вторичным точкам.

В ходе исследований по оценке эффективности барицитиниба в лечении АД значительно большая доля пациентов, рандомизированных в группу барицитиниба в дозе 4 мг, достигла улучшения на ≥ 4 баллов по шкале числовой оценки зуда по сравнению с плацебо.

В ходе исследований по оценке эффективности барицитиниба у пациентов с ОА в обоих исследованиях значительно большая часть пациентов, получавших барицитиниб, достигла ≤ 20 баллов по шкале оценки степени тяжести алопеции на 36-й неделе по сравнению с плацебо. Постоянная эффективность наблюдалась и по большинству вторичных конечных точек.

В обоих исследованиях эффективности барицитиниба у пациентов с COVID-19 наибольшее преимущество от терапии барицитинибом было отмечено у пациентов, нуждающихся в низкопоточной оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких или высокопоточной оксигенотерапии.

## 4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека

### 4.1.1. Фармакокинетика

**Всасывание**

У добровольцев после перорального приема барицитиниба уровни Cmax достигаются примерно через 1 ч после приема (0,5–3,0 ч). Абсолютная биодоступность после перорального приема барицитиниба составляет 79±3,94%. В клинической дозе 4 мг Cmax составляет 112 нмоль/л, а AUC0-∞ – 740 нмоль\*ч/л. Внутрииндивидуальная вариабельность AUC и Cmax низкая (<14%), а межиндивидуальная вариабельность умеренная (17-26%) [1].

У субъектов с РА Cmax (≈135 нмоль/л) и AUCτ (≈1200 нмоль\*ч/л) выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Кроме того, клиренс вещества при внесосудистом введении (CL/F) на 46% ниже, а T1/2 на 25% ниже у пациентов с РА по сравнению со здоровыми добровольцами. Межиндивидуальная вариабельность у пациентов с РА выше по сравнению со здоровыми субъектами (41% против 22%) [1].

В исследовании II/III фаза JAHO оценивали фармакокинетику барицитиниба у пациентов с тяжелой ОА (выпадение волос на голове ≥50%). В этом исследовании оценивали фармакокинетику барицитиниба в дозах 1-, 2-, и 4 мг один раз в день в части II фазы и 2- и 4 мг в части III фазы с первичной конечной точкой доли пациентов, достигших оценки степени тяжести алопеции (SALT) ≤20 в 36 недель. В анализ включили в общей сложности 2685 данных о концентрации в плазме от 546 пациентов, получавших барицитиниб, и 725 данных по шкале SALT от 725 пациентов, включенных в исследование JAHO [2].

В Таблице 4-1 резюмированы данные по фармакокинетическим параметрам барицитиниба у пациентов с различной целевой нозологией [2].

**Таблица 4-1.** Фармакокинетические параметры барицитиниба, зарегистрированные у пациентов с очаговой алопецией, атопическим дерматитом и ревматоидным артритом.

| **Параметр** | **Очаговая алопеция** | **Атопический дерматит** | **Ревматоидный артрит** |
| --- | --- | --- | --- |
| CL/F, л/ч | 11.0 (36) | 11.2 (33) | 9.42 (34) |
| V/F, л | 127 (19) | 126 (17) | 108 (19) |
| T1/2, ч | 15.8 (35) | 12.9 (36) | 12.5 (27) |
| AUCτ,ss для дозы 4 мг, нг\*ч/мл | 435 (55) | 415 (50) | 483 (40) |
| Cmaxss для дозы 4 мг, нг/мл | 47.5 (23) | 45.9 (21) | 53.3 (22) |
| **Примечание:** CL/F – клиренс вещества при внесосудистом введении; V/F, л – объем распределения вещества при внесосудистом введении; T1/2, ч – период полувыведения; AUCτ,ss для дозы 4 мг, нг\*ч/мл – площадь под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация–время» во время интервала дозирования в стационарном состоянии; Cmaxss для дозы 4 мг, нг/мл – максимальная концентрация в плазме во время интервала дозирования в равновесном состоянии. | | | |

Расчетное среднее значение CL/F, равное 11,0 л/ч, у пациентов с ОА было аналогично таковому у пациентов с АД (11,2 л/ч) и примерно на 17% выше, чем у пациентов с РА (9,42 л/ч). Вероятно, это было связано с общей лучшей функцией почек у пациентов с ОА и АД по сравнению с пациентами с РА. Медиана исходного уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) была одинаковой у пациентов с ОА (СКФ 106,2 мл/мин/1,73 м2) по сравнению с пациентами с АД (СКФ 108 мл/мин/1,73 м2) и была выше, чем у пациентов с РА (СКФ 90,8 мл/мин/1,73 м2) [2].

Нежирная пища приводила к снижению AUC0-∞ на 14% и снижению Cmax на 11%, что не приводило к значимому влиянию на фармакокинетику барицитиниба. Пища с высоким содержанием жиров снижала AUC на 4–11% и Cmax на 10–18%. Снижение Cmax и AUC считалось клинически не значимым [1].

**Распределение**

Связывание барицитиниба (10 мкмоль/л) с белками плазмы крови определяли *in vitro* методом равновесного диализа в плазме и сыворотке человека. Связывание барицитиниба с белками в плазме крови составляло 49% при 10 мкмоль/л и 50% при 1 мкмоль/л, при этом общая средняя несвязанная доля в плазме составила 50±2%. Связывание барицитиниба с белками в сыворотке составляло 53% при 10 мкмоль/л, 55% при 3 мкмоль/л и 57% при 1 мкмоль/л, при этом общая средняя несвязанная фракция в сыворотке составила 55±3% [1].

Соотношение барицитиниба в крови и плазме *in vitro* не исследовалось. Клиническое исследование JADG показало, что средние отношения AUC0-12 и Cmax для общей радиоактивности в цельной крови к плазме были немного выше единицы (1,14 для AUC и Cmax) [1].

Распределение барицитиниба у человека *in vivo* изучалось в исследовании JAGM после внутривенного введения 4 мкг (13C4D3 15N)-барицитиниба в течение 1,5 ч. Средний объем распределения (Vd) составил 75,7 л (коэффициент вариации 21%), что свидетельствует о распределении барицитиниба в тканях. Средняя масса тела составляла 70 кг, в результате чего Vd составлял 1,08 л/кг. Связывание барицитиниба с белками плазмы составило около 50% и не зависело от концентрации (включая клинически значимые концентрации). Отношение крови к плазме составляет 1,14, а Vd 1,1 л/кг [1].

**Метаболизм**

Биотрансформация барицитиниба у животных (мышь CD1, крыса Sprague-Dawley, новозеландский белый кролик, собака бигль) и человека была представлена моноокислением (М9, М10) и бис-окислением (М22) либо в пиразольном, либо в пиримидиновом кольце, окислительное раскрытие пиррольного кольца (М13, М3, М12) и глюкуронирование (М6) [1].

Исследования *in vitro* показывают, что барицитиниб является субстратом для P-гликопротеина, BCRP (белок устойчивости к раку молочной железы), OAT3 и MATE2-K. Барицитниб не является субстратом для OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OCT1, OCT2 и MATE1.

По данным исследований биоматериалов человека *in vitro*, барицитиниб подвергается ограниченному (от 10 до 16%) окислению, опосредованному изоферментом CYP3A4, до 3 основных метаболитов: М3, М4 и М10. У людей 3,2% от дозы при пероральном приеме выводится с мочой в виде метаболита М22 [3].

**Выведение**

Только барицитиниб был обнаружен в плазме крови человека. Метаболиты составляли 4–7% дозы в моче и ≈1% в фекалиях.

Период полувыведения барицитиниба у здоровых добровольцев составляет 8 ч. Барицитиниб в основном выводится с мочой и преимущественно в виде исходного соединения. Около 20% дозы выводится с фекалиями. Общий CL составляет примерно 17 л/ч, а почечный CL - примерно 13,4 л/ч у здоровых людей [1].

**Линейность фармакокинетики**

Cmax и AUC0-∞ увеличиваются пропорционально дозе у здоровых добровольцев в диапазоне однократных доз от 1 до 30 мг (немного больше в диапазоне доз от 30 до 40 мг).

Кинетика барицитиниба была пропорциональна дозе от 2 до 4 мг. После многократного приема один раз в день равновесное состояние достигалось между второй и третьей дозой. Накопление после многократного введения барицитиниба минимально; коэффициент накопления варьировал от 0,89–1,25-кратного и 1,02–1,24-кратного в зависимости от Cmax и AUC соответственно. Фармакокинетика барицитиниба была предсказуема на основании данных об однократном приеме, что позволяет предположить, что барицитиниб обладает линейной фармакокинетикой во времени [1].

**Фармакокинетика у особых групп пациентов**

***Влияние возраста, массы тела, пола и расы***

На основании ковариантного тестирования значимыми предикторами фармакокинетики барицитиниба были функция почек (по CL/F), масса тела и пол (по V/F). Влияние функции почек на фармакокинетику барицитиниба у пациентов с ОА было сходно с таковым, характерным для пациентов с РА и АД. Хотя ковариаты массы тела и пола были статистически значимы для V/F, размер эффекта был меньше, чем межиндивидуальная вариабельность AUCτ,ss (55%) и Cmax,ss (23%) барицитиниба. Было показано, что пол и раса влияют на фармакокинетику барицитиниба, но не считаются клинически значимыми [2].

***Пациенты с нарушением функции почек***

Умеренная печеночная недостаточность, возраст (возрастной диапазон от 19 до 83 лет) и скорость оседания эритроцитов не оказывали клинически значимого влияния на экспозицию барицитиниба [2].

Снижение почечного клиренса (CL) барицитиниба и увеличение AUC наблюдались при увеличении тяжести почечной недостаточности [2].

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику барицитиниба оценивали в клиническом фармакологическом исследовании JADL и последующих исследованиях II и III фазы. В исследовании JADL (открытое исследование фармакокинетики, фармакодинамически и безопасности однократной дозы барицитиниба 10 и 5 мг) участвовали субъекты с различной степенью почечной недостаточности (легкая, умеренная, тяжелая почечная недостаточность или терминальная стадия почечной недостаточности, требующее гемодиализа) [2].

**Таблица 4-2.** Фармакокинетические параметры барицитиниба у пациентов с различной степенью почечной недостаточности.

|  | **<65 лет (число субъектов/общее число субъектов)** | **65–74 года (число субъектов/общее число субъектов)** | **75–84 (число субъектов/общее число субъектов)** | **85+ (число субъектов/общее число субъектов)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Исследование I фазы JADL | 539/557 (96,8%) | 14 / 557 (2,5%) | 4 / 557 (0,7%) | 0 / 557 (0,0%) |
| Исследования II фазы (JADC, JADA, JADN) | 485 / 571 (84,9%) | 76 / 571 (13,3%) | 10 / 571 (1,8%) | 0 / 571 (0,0%) |
| Исследования III фазы (JADZ, JADV, JADX, JADW) | 2563 / 3100 (82,7%) | 466 / 3100 (15,0%) | 70 / 3100 (2,3%) | 1 / 3100 (<0,1%) |
| Неконтролируемое исследование (JADY) | 2058 / 2534 (81,2%) | 413 / 2534 (16,3%) | 62 / 2534 (2,4%) | 1 / 3100 (<0,1%) |

У пациентов с РА наблюдалось менее выраженное влияние функции почек на экспозицию барицитиниба [2].

У пациентов с CL креатинина от 30 до 60 мл/мин рекомендуемая доза препарата составляет 2 мг один раз в сутки. У пациентов с СКФ от 15 до 30 мл/мин/1,73 м2 рекомендуемая доза препарата составляет 2 мг каждые 48 ч. Перед началом применения барицитиниба у пациентов с СКФ от 15 до 30 мл/мин/1,73 м2 следует оценить соотношение потенциальной пользы к возможному риску. Пациентам с СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м2 (терминальная стадия почечной недостаточности) применение барицитиниба противопоказано [4].

***Пациенты с нарушением функции печени***

Клинические исследования барицитиниба у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не проводились [2].

***Дети***

Фармакокинетика барицитиниба оценивалась у небольшого числа пациентов педиатрического возраста (n=18, средний возраст 12,5 лет, вес 9,2–84,3 кг), получавших препарат в рамках благотворительной программы лечения редких аутовоспалительных заболеваний. Масса тела и функция почек значительно влияли на Vd и CL соответственно, что указывает на необходимость дозирования в зависимости от массы тела и функции почек. Важно отметить, что T1/2 барицитиниба был значительно короче у детей, особенно среди детей с массой тела менее 40 кг, и авторы этого исследования рекомендовали детям принимать барицитиниба от двух до четырех раз в день в зависимости от функции почек [5].

***Беременные и кормящие женщины***

Фармакокинетические параметры у беременных или кормящих грудью женщин в настоящее время не зарегистрировано. Неизвестно, проникает ли барицитиниб через плаценту у человека [2].

***Фармакокинетические лекарственные взаимодействия***

Барицитиниб не является ингибитором CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 и 3A5 в клинически значимых концентрациях. Барицитиниб не является индуктором ядерных рецепторов (AhR, PXR и CAR) при клинически значимых максимальных концентрациях в плазме, воротной вене и кишечнике. Кроме того, барицитиниб не является ингибитором транспортеров P-гликопротеина, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE-1 и MATE2-K в клинически значимых концентрациях. Барицитиниб может быть ингибитором OCT1 при максимальных концентрациях в воротной вене. В клинических исследованиях фармакокинетических взаимодействий изучалась способность барицитиниба влиять на фармакокинетику пероральных контрацептивов (через CYP3A), симвастатина (через CYP3A и OATP1B1) и дигоксина (через P-гликопротеин). Полученные результаты клинических исследований подтверждают данные *in vitro* о том, что барицитиниб не является ингибитором или индуктором CYP3A и не является ингибитором Р-гликопротеина. Одновременное применение с симвастатином приводило к (не значимому клинически) снижению AUC и Cmax симвастатина. Основной механизм действия неизвестен. Барицитиниб не влияет на фармакокинетику метотрексата, часто назначаемого одновременно препарата у пациентов с РА [1].

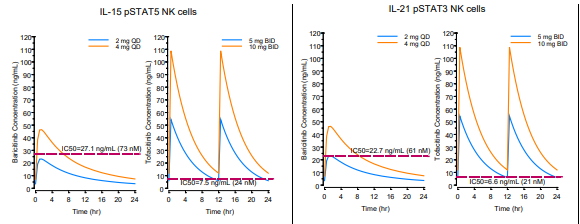
В клинических исследованиях фармакокинетических взаимодействий изучалась способность других препаратов влиять на фармакокинетику барицитиниба. Клинически значимое взаимодействие наблюдалось при совместном применении барицитиниба с пробенецидом (сильным ингибитором ОАТ3). Пролекарство лефлуномид, которое быстро превращается в терифлуномид и терифлуномид, является ингибитором ОАТ3 (экспозиция фуросемида увеличивалась у пациентов, одновременно принимавших терифлуномид и фуросемид). Совместное применение кетоконазола (сильное ингибирование CYP3A), флуконазола (сильное ингибирование CYP2C19 и умеренное ингибирование CYP2C9 и 3A), рифампицина (индуктор через CAR/PXR, среди прочего, CYP3A и P-гликопротеин) и циклоспорина (ингибирование P-гликопротеина) с барицитинибом не приводило к клинически значимым изменения фармакокинетики барицитиниба [1].

### 4.1.2. Фармакодинамика у человека

#### 4.1.2.1. Первичная фармакодинамика и механизм действия

Согласно предоставленным данным, продолжительность воздействия выше IC50 для передачи сигнала, опосредованного обычными цитокинами ℽ-цепи, которые используют гетеродимер JAK1/JAK3, включая IL-15 и IL-21, короче для барицитиниба, чем сообщалось для тофацитиниба, на основе данных *in vitro* с препаратами PBMC здоровых доноров. Следует отметить, что барицитиниб назначают один раз в день, тогда как обычная доза тофацитиниба составляет 5 мг два раза в день при РА [1].

**Рисунок 4-1.** Ингибирование передачи сигналов цитокинов IL-15 и IL-21 барицитинибом и тофацитинибом: продолжительность воздействия сверх расчетных значений IC50 в NK-клетках.

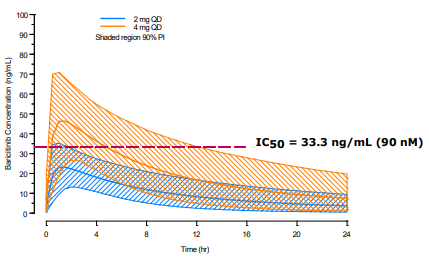


**Примечание:**

слева на каждой панели: барицитиниб 2/4 мг; справа – тофацитиниб. IC50 – медианная ингибирующая концентрация; IL-15 – интерлейкин-15; IL-21 – интерлейкин-21; JAK – янус-киназа; NK – натуральные киллеры; pSTAT3 – фосфо-STAT3; pSTAT5 – фосфо-STAT5; STAT – преобразователи сигналов и активаторы транскрипции. Значение IC50 представляет собой среднее геометрическое для 6 доноров.

Поскольку барицитиниб является ингибитором JAK1/JAK2, а IL-6 передает сигналы через гетеродимер JAK1/JAK2, был разработан анализ активности pSTAT, на основании которого определяли ингибирование синтеза IL-6. Фармакокинетическое моделирование показало, что применение барицитиниба в дозе 4 мг с 12-часовым интервалом в течение 24-часового периода, приведет к тому, что концентрация барицитиниба в сыворотке будет ниже 50% порога ингибирования IL-6 (Рисунок 4-2) [1].

**Рисунок 4-2.** Профили концентрации в плазме от времени при приеме барицитиниба один раз в сутки в течение интервала дозирования в дозах 2 мг и 4 мг по сравнению с IC50 для стимулированного IL-6 образования pSTAT3, оцененного по результатам исследований I фазы (JADF и JADE).



**Примечание:**  
IC50 – медианная ингибирующая концентрация; IL–6 – интерлейкин-6; PI – интервал прогнозирования; QD – один раз в день; baricitinib concentration (ng/ml) – концентрация барицитиниба; time (hr) – время, ч.

Барицитиниб ингибирует индуцированное JAK фосфорилирование STAT3 дозозависимым образом. Максимальное ингибирование фосфорилирования STAT3 происходит через 1–2 ч после введения дозы и совпадает с Cmax. Уровни рSTAT3 возвращались к норме примерно через 24 ч после однократного или многократного приема, даже при приеме в течение 10 дней [1].

#### 4.1.2.2. Вторичная фармакодинамика

Нет данных.

#### 4.1.2.3. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Нет данных.

## 4.2. Безопасность и эффективность

### 4.2.1. Клиническая эффективность

#### 4.2.1.1. Ревматоидный артрит

Эффективность и безопасность барицитиниба в отношении РА оценивали в 4 рандомизированных двойных слепых многоцентровых исследованиях III фазы у взрослых пациентов с активным РА средней и тяжелой степени, диагностированным в соответствии с критериями ACR (критерии ревматоидного артрита, разработанные American College of Rheumatology)/EULAR 2010 (критерии ревматоидного артрита Европейской антиревматической лиги) (Таблица 4-3). Исходно требовалось наличие не менее 6 болезненных и 6 опухших суставов. Все пациенты, завершившие эти исследования, имели право на участие в долгосрочном расширенном исследовании с продолжением лечения до 4 лет [1].

В ходе клинических исследований изучали эффективность и безопасность барицитиниба в трех целевых популяциях пациентов: (1) не принимавшие ранее БМАРП (в качестве первой линии); (2) не реагирующие/не переносящие стандартные БМАРП (в качестве второй линии) и (3) пациенты, не реагирующие на биологические БМАРП (в качестве третьей линии) [6].

Перечень исследований и конечных точек представлен в Таблице 4-3.

**Таблица 4-3.** Перечень регистрационных клинических исследований барицитиниба у пациентов с ревматоидным артритом.

| **Название исследования, длительность** | **Популяция, количество участников** | **Группы пациентов** | **Первичные конечные точки** |
| --- | --- | --- | --- |
| JADZ  (52 недели) | Пациенты, получившие менее 3 доз МТХ; наивный к другим обычным или биологическим БМАРП, n=584 | Барицитиниб 4 мг 1р/сут  Барицитиниб 4 мг 1 р/сут + МТХ | • Первичная конечная точка: ACR20 на 24 неделе.  • Физическая функция (HAQ-DI)  • Рентгенологическое прогрессирование (mTSS)  • Низкая активность заболевания и ремиссия (SDAI) |
| JADV  (52 недели) | Пациенты с неадекватным ответом на МТХ (или другие БМАРП); наивные к биологическим БМАРП, n=1305 | Барицитиниб 4 мг 1р/сут  Адалимумаб 40 мг, подкожно 1 раз в 2 недели  Плацебо  Все пациенты получали МТХ | • Первичная конечная точка: ACR20 на 12 неделе.  • Физическая функция (HAQ-DI)  • Рентгенологическое прогрессирование (mTSS)  • Низкая активность заболевания и ремиссия (SDAI)  • Утренняя скованность в суставах |
| JADX (24 недели) | Пациенты с неадекватным ответом или непереносимостью ≥ 1 БМАРП; наивные к биологическим БМАРП, n=684 | Барицитиниб 4 мг 1р/сут  Барицитиниб 2 мг 1 р/сут  Плацебо  На фоне БМАРП\* при стабильном использовании БМАРП в начале исследования | • Первичная конечная точка: ACR20 на 12 неделе.  • Физическая функция (HAQ-DI)  • Низкая активность заболевания и ремиссия (SDAI)  • Рентгенологическое прогрессирование (mTSS)  • Утренняя скованность в суставах |
| JADW  (24 недели) | Пациенты с неадекватным ответом или непереносимостью ≥ 1 БМАРП; включая по крайней мере один ингибитор TNF (n=527) | Барицитиниб 4 мг 1р/сут  Барицитиниб 2 мг 1 р/сут  Плацебо  Все пациенты получали БМАРП | • Первичная конечная точка: ACR20 на 12 неделе.  • Физическая функция (HAQ-DI)  • Низкая активность заболевания и ремиссия (SDAI) |
| **Примечание:** МТХ – метотрексат; ACR20 – улучшение на 20% по данным критерия Американского колледжа ревматологии; HAQ-DI – анкета оценки состояния здоровья – индекс инвалидности; mTSS – модифицированная общая оценка Sharp; SDAI – упрощенный индекс активности болезни; TNF – фактор некроза опухоли; \* – Наиболее распространенные сопутствующие БМАРП включали метотрексат, гидроксихлорохин, лефлуномид и сульфасалазин. | | | |

Исходные характеристики исследуемых популяций в основных клинических исследованиях резюмированы в Таблице 4-4.

**Таблица 4-4.** Демографические характеристики пациентов с ревматоидным артритом, принявших участие в регистрационных исследованиях.

|  | **JADZ (n=584) MTX-naïve** | **JADV**  **(n=1305)**  **MTX-IR** | **JADX**  **(n=684)**  **cDMARD-IR** | **JADW**  **(n=527)**  **TNF-IR** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Средний возраст | 49,9 (13,4) | 53,3 (12,1) | 51,8 (12,3) | 55,7 (11,0) |
| Возрастные группы | | | | |
| <65 | 501 (85,8) | 1064 (81,5) | 587 (85,8) | 411 (78,0) |
| ≥65 | 83 (14,2) | 241 (18,5) | 97 (14,2) | 116 (22,0) |
| ≥75 | 9 (1,5) | 33 (2,5) | 14 (2,0) | 15 (2,8) |
| Женщины, n (%) | 425 (72,8) | 1008 (77,2) | 560 (81,9) | 431 (81,8) |
| Масса тела, кг | 71,0(19,1) | 70,0 (17,6) | 76,1 (21,8) | 81,9 (21,8) |
| Раса, азиаты | 165 (28,3) | 392 (30,1) | 180 (26,4) | 32 (6,1) |
| Раса, европейцы | 349 (59,8) | 818 (62,7) | 457 (66,9) | 435 (83,0) |
| Географический регион | | | | |
| США/Канада | 121 (20,7) | 105 (8,0) | 204 (29,8) | 234 (44,4) |
| Центральная/Северная Америка или Мексика | 169 (28,9) | 380 (29,1) | 86 (12,6) | 52 (9,9) |
| Азия | 111 (19,0) | 378 (29,0) | 120 (17,6) | 30 (5,7) |
| Евросоюз | 80 (13,7) | 308 (23,6) | 181 (26,5) | 150 (28,5) |
| **Примечание:** MTX-naïve – пациенты, получившие менее 3 доз метотрексата (МТХ); наивные к другим обычным или биологическим БМАРП; БМАРП – базисные противовоспалительные препараты; IR – неадекватный клинический ответ; TNF – фактор некроза опухоли. | | | | |

**Таблица 4-5.** Основные характеристики исходной активности заболевания.

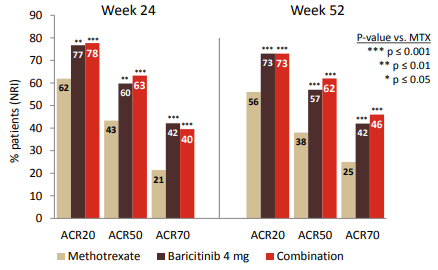
|  | **JADZ (n=584) MTX-naive** | **JADV (n=1305) MTX-IR** | **JADX (n=684) cDMARD-IR** | **JADW (n=527) TNF-IR** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Количество пораженных суставов из 28 | 15,3 (6,9) | 13,9 (6,8) | 13,8 (7,0) | 15,9 (6,9) |
| Количество опухших суставов из 28 | 11,5 (5,7) | 11,1 (5,3) | 9,8 (4,9) | 11,9 (5,8) |
| Оценка пациентом боли (0–100 мм) | 64,0 (22,9) | 60,8 (22,3) | 58,0 (22,1) | 64,3 (21,5) |
| С-реактивный белок (мг/л) | 23,44 (25,98) | 21,14 (21,67) | 16,7 (19,1) | 20,09 (24,19) |
| DAS28-hsCRP | 5,89 (0,97) | 5,73 (0,94) | 5,55 (0,91) | 5,93 (0,95) |
| RF положительный/ACPA отрицательный | 44 (7,5) | 89 (6,8) | 51 (7,5) | 44 (8,4) |
| RF положительный/ACPA положительный | 517 (88,7) | 1102 (84,4) | 470 (68,7) | 341 (64,8) |
| Время от постановки диагноза РА (лет) | 0,2 | 6,3 | 3,5 | 10,7 |
| Текущее использование кортикостероидов (да), n (%) | 206 (35,3) | 766 (58,7) | 346 (50,6) | 304 (57,7) |
| Средняя недельная доза метотрексата  (мг/нед.) | – | 14,8 (4,6) | 16,2 (4,8) | 16,3 (7,7) |
| Количество ранее использовавшихся биологических БМАРП, n (%) |  |  |  |  |
| 0 | 583 (99,8) | 1303 (99,8) | 684 (100,0) | 4 (0,8) |
| 1 | 1 (0,2) | 2 (0,2) | 0 | 221 (41,9) |
| 2 | 0 | 0 | 0 | 160 (30,4) |
| ≥3 | 0 | 0 | 0 | 142 (26,9) |
| **Примечание:** Данные представлены в виде среднего (стандартное отклонение); MTX-naïve – пациенты, получившие менее 3 доз метотрексата (МТХ); наивные к другим обычным или биологическим БМАРП; БМАРП – базисные противовоспалительные препараты; IR – неадекватный клинический ответ; TNF – фактор некроза опухоли; DAS28-hsCRP – показатель активности заболевания в 28 суставах с помощью высокочувствительного анализа С-реактивного белка; RF – ревматоидный фактор; АСРА – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду; РА – ревматоидный артрит. | | | | |

***Результаты исследования JADZ MTX-naive***

Несмотря на то, что целью исследования была проверка гипотезы не меньшей эффективности для первичной конечной точки – ACR20 было показано превосходство при применении только барицитиниба или комбинации барицитиниб+MTX по сравнению с монотерапией MTX.

Также было доказано превосходство барицитиниба в индукции ремиссии заболевания у пациентов, по различным показателям активности заболевания. Статистически значимо большая доля пациентов, получавших барицитиниб в дозе 4 мг, по сравнению с плацебо или МТХ, достигла ремиссии (SDAI ≤ 3,3 и CDAI [клинический индекс активности болезни] ≤ 2,8) или низкой активности заболевания или ремиссии (DAS28-ESR или DAS28-hsCRP≤ 3,2 и DAS28- ESR или DAS28-hsCRP < 2,6) на 12-й и 24-й неделях. Уже на 4-й неделе наблюдались более высокие показатели ремиссии по сравнению с плацебо. Показатели ремиссии и низкой активности заболевания сохранялись не менее 2 лет [1,6].

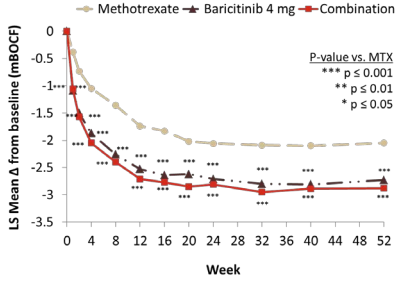
**Рисунок 4-3.** Динамика показателя первичной конечной точки в исследовании JADZ.



**Примечание:**  
ACR20/50/70 – улучшение на 20/50/70% по данным критерия Американского колледжа ревматологии; % patients (NRI) – % пациентов; methotrexate – метатрексат; Baricitinib – барицитиниб; Combination – комбинация препаратов; Week – неделя.

Структурная профилактика была лучше для комбинации барицитиниб+МТХ по сравнению с монотерапией МТХ. Тем не менее, снижение структурных показателей mTSS (модифицированная общая оценка Sharp), которые в целом были небольшими по сравнению с исходным уровнем, было одинаковым при монотерапии барицитинибом и МТХ. Также в ходе исследования показали, статистически значимое снижение значения DAS28-hsCRP на протяжении всего периода исследования (Рисунок 4-4) [1].

**Рисунок 4-4.** Средние уровни DAS28-hsCRP в течение 52 недель в исследовании JADZ.



**Примечание:**  
methotrexate – метатрексат; Baricitinib – барицитиниб; Combination – комбинация препаратов; Week – неделя; LS Mean ∆ from baseline (mBOCF) – метод наименьших квадратов.

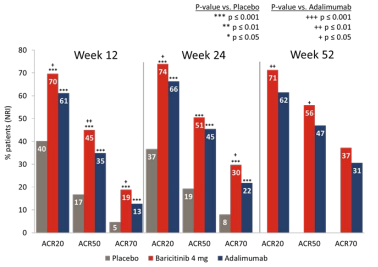
***Результаты исследования JADV MTX-* *IR***

Исследование JADV представляло собой 52-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо- и активно-контролируемое амбулаторное исследование III фазы в параллельных группах, в котором оценивали эффективность и безопасность барицитиниба у 1307 пациентов с неадекватным ответом на МТХ и у которых имелись признаки нарушения функции костной ткани (эрозия сустава). Пациенты должны были продолжать принимать стабильные дозы сопутствующего МТХ во время исследования [1].

Группы лечения в качестве дополнительной терапии к стабильному метотрексату включали: 4 мг барицитиниба один раз в день (52 недели); плацебо (24 недели); 40 мг адалимумаба (ADA) подкожно каждые 2 недели (52 недели) [1].

Первичные анализы показали превосходство барицитиниба 4 мг как над плацебо, так и над ADA. ACR20 на неделе 12 составлял 69,6% для барицитиниба 4 мг, 61,2% для ADA и 40,2% для плацебо (разница с плацебо 29,4 (95% доверительный интервал [ДИ] 23,5; 35,4) и с ADA (8,4 (95%ДИ 1,7; 15,1)). Превосходство барицитиниба над плацебо и ADA было подтверждено также для более строгих конечных точек – ACR50 и ACR70, при этом фармакодинамический эффект барицитиниба сохранялся до 52 недель (рисунки 4-5 и 4-6) [1].

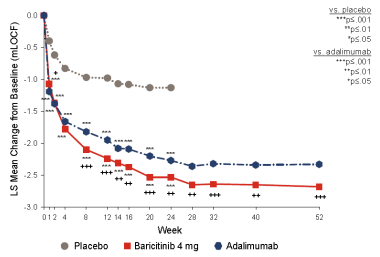
**Рисунок 4-5.** Динамика показателей ACR в ходе исследования JADV.



**Примечание:**  
ACR20/50/70 – улучшение на 20/50/70% по данным критерия Американского колледжа ревматологии; % patients (NRI) – % пациентов; Placebo – плацебо; Baricitinib – барицитиниб; Adalimumab – адалимумаб.

Длительность сохранения эффекта также оценивали по динамике DAS28-hsCRP (Рисунок 4-7). В ходе исследования регистрировали длительный фармакодинамический эффект барицитиниба, сохранявшийся на протяжении 52 недель от начала лечения [1].

**Рисунок 4-7.** Средние показатели DAS28-hsCRP на протяжении 52 недель исследования JADV.



**Примечание:**

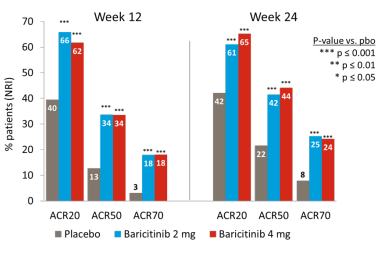
Placebo – плацебо; Baricitinib – барицитиниб; Adalimumab – адалимумаб; week – недели; LS Mean ∆ from baseline (mBOCF) – метод наименьших квадратов.

***Результаты исследования JADX***

Исследование JADX представляло собой 24-недельное рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование III фазы, в котором оценивали эффективность и безопасность у 684 пациентов с активным РА от умеренной до тяжелой степени, несмотря на предшествующее или текущее лечение БМАРП. Пациентам, участвовавшим в этом исследовании, было разрешено продолжать терапию БМАРП во время исследования, если она была начата до начала исследования [1].

Прием барицитиниба в дозе 2 и 4 мг 1 р/сутки сопровождался развитием клинически значимых улучшений по сравнению с плацебо в отношении первичной конечной точки – ACR20/50/70, а также в отношении ремиссии, физической функции (включая утреннюю скованность суставов), усталости, боли и показателей шкал качества жизни пациентов. В отличие от того, что наблюдалось в исследованиях II фазы (исследование подбора дозы), исходы для доз 2 и 4 мг были очень схожими по конечным точкам. Первичная конечная точка – ACR20 на неделе 12 составила 61,7% для барицитиниба 4 мг, 65,9% для барицитиниба 2 мг и 39,5% для плацебо (отличия 22,2% (95%ДИ 13,2; 31,2) и 26,5% (95%ДИ 17,6; 35,3) для 4 мг и 2 мг барицитиниба по сравнению с плацебо соответственно (Рисунок 4-8) [1].

**Рисунок 4-8.** Динамика ACR в исследовании JADX.



**Примечание:**

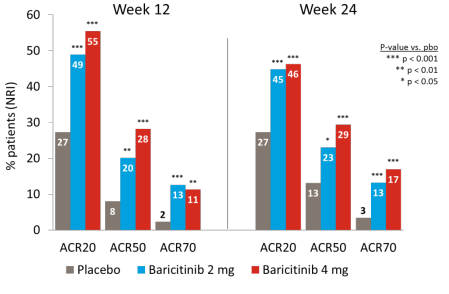
ACR20/50/70 – улучшение на 20/50/70% по данным критерия Американского колледжа ревматологии; Placebo – плацебо; Baricitinib – барицитиниб; % patients (NRI) – % пациентов; week – недели.

***Результаты исследования JADW***

Исследование JADW представляло собой 24-недельное рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование III фазы продолжительностью 24 недели, в котором оценивали эффективность и безопасность барицитиниба у 527 пациентов с активным РА от умеренной до тяжелой степени, ранее получавшими один или несколько биологических препаратов, включая по меньшей мере один ингибитор TNF.

В ходе исследования было уставлено превосходство барицитиниба над плацебо по первичной конечной точке (ACR20) и двум основным вторичным точкам (изменение HAQ-DI и DAS28-hsCRP по сравнению с исходным уровнем). Ответ первичной конечной точки ACR20 на неделе 12 составил 55,4% для барицитиниба 4 мг, 48,9% для барицитиниба 2 мг и 27,3% для плацебо (разница барицитиниб 4 мг по сравнению с плацебо 28,1% [95%ДИ 18,2; 37,9], барицитиниб 2 мг по сравнению с плацебо 21,6 [95%ДИ 11,7; 31,5]). На Рисунке 4-9 представлена динамика ACR20/50/70 в ходе исследования [1].

**Рисунок 4-9.** Динамика ACR в исследовании JADW.



**Примечание:**  
ACR20/50/70 – улучшение на 20/50/70% по данным критерия Американского колледжа ревматологии; Placebo – плацебо; Baricitinib – барицитиниб; % patients (NRI) – % пациентов; week – недели.

В Таблице 4-6 резюмированы данные по рентгенологическим данным пациентов в РА, принимавших участие в регистрационных исследованиях

**Таблица 4-6.** Рентгенологические результаты пациентов с ревматоидным артритом, принимавших участие в регистрационных исследованиях.

| **Исследование** | **JADZ MTX-наивные пациенты** | | | **JADV MTX-IR пациенты** | | | **JADX cDMARD-IR пациенты** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа | MTX | BARI 4 mg | BARI 4 mg + MTX | PBOa | BARI 4 mg | ADA 40 mg Q2W | PBO | BARI 2 mg | BARI 4 mg |
| n | 210 | 159 | 215 | 488 | 487 | 330 | 228 | 229 | 227 |
| Модифицированный общий балл Sharp, среднее изменение по сравнению с исходным уровнем: | | | | | | | | | |
| 24 неделя | 0,61 | 0,39 | 0,29\* | 0,90 | 0,41\*\*\* | 0,33\*\*\* | 0,70 | 0,33\* | 0,15\*\* |
| 52 неделя | 1,02 | 0,80 | 0,40\*\* | 1,80 | 0,71\*\*\* | 0,60\*\*\* | NA | NA | NA |
| Оценка эрозии, среднее изменение по сравнению с исходным уровнем: | | | | | | | | | |
| 24 неделя | 0,47 | 0,33 | 0,26\* | 0,61 | 0,29\*\*\* | 0,24\*\*\* | 0,47 | 0,30 | 0,11\*\* |
| 52 неделя | 0,81 | 0,55 | 0,34\*\* | 1,23 | 0,51\*\*\* | 0,42\*\*\* | NA | NA | NA |
| Показатель сужения суставной щели, среднее изменение по сравнению с исходным уровнем: | | | | | | | | | |
| 24 неделя | 0,14 | 0,06 | 0,03 | 0,29 | 0,12\*\* | 0,10\*\* | 0,23 | 0,03 | 0,04 |
| 52 неделя | 0,21 | 0,25 | 0,06 | 0,58 | 0,21 | 0,19 |  |  |  |
| Доля пациентов без рентгенологического прогрессирования# | | | | | | | | | |
| 24 неделя | 68 % | 76 % | 81%\*\* | 70 % | 81%\*\*\* | 83%\*\*\* | 74% | 72%\* | 80 %\*\* |
| 52 неделя | 66 % | 69 % | 80 %\*\* | 70 % | 79 %\*\* | 81 %\*\* | NA | NA | NA |
| **Примечание:** DMARD – базисные противовоспалительные препараты (БМАРП); IR – неадекватный клинический ответ; АDA – адалимумаб; МТХ – метотрексат; NA – данные не доступны; PBO – плацебо; Q2W – подкожно 1 раз в 2 недели; a – показатели плацебо на 52-й неделе, полученные с использованием линейной экстраполяции, # – отсутствие прогрессирования определяется как изменение модифицированной общей оценки Sharp ≤ 0; \* – уровень статистически значимых отличий р ≤ 0,05; \*\* – уровень статистически значимых отличий р ≤ 0,01; \*\*\* – уровень статистически значимых отличий p ≤ 0,001 по сравнению с плацебо (по сравнению с метотрексатом в исследовании JADZ); † р ≤ 0,05; †† р ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 по сравнению с адалимумабом. | | | | | | | | | |

***Оценка клинического ответа по данным регистрационных исследований***

Во всех исследованиях у пациентов, получавших барицитиниб в дозе 4 мг 1 раз в сутки, наблюдался статистически значимо более высокий ответ ACR20, ACR50 и ACR70 через 12 недель по сравнению с плацебо, метотрексатом или адалимумабом (таблица 4-7). Время до наступления эффективности было быстрым по всем показателям, при этом значительно больший ответ наблюдался уже на 1-й неделе. В дальнейшем наблюдались стойкие ответы, при этом ответы ACR20/50/70 сохранялись в течение как минимум 2 лет, включая долгосрочное расширенное исследование.

Лечение барицитинибом 4 мг, отдельно или в комбинации с cDMARD, привело к значительному улучшению всех отдельных компонентов ACR, включая количество болезненных и опухших суставов, общую оценку пациента и врача, HAQ-DI, оценку боли и уровень ЦРБ, по сравнению с плацебо, метотрексатом или адалимумаб.

Не наблюдалось существенных различий в отношении эффективности и безопасности в подгруппах, определяемых типами сопутствующих DMARD, используемых в комбинации с барицитинибом.

***Оценка достижения ремиссии и снижения активности заболевания по данным регистрационных исследований***

Статистически значимо большая часть пациентов, получавших барицитиниб в дозе 4 мг, по сравнению с плацебо или метотрексатом, достигла ремиссии (SDAI ≤ 3,3 и CDAI ≤ 2,8) или низкой активности заболевания или ремиссии (DAS28-СОЭ или DAS28-вчСРБ ≤ 3,2 и DAS28-СОЭ или DAS28-ЦРБ < 2,6) на 12-й и 24-й неделях (табл. 4-7).

Уже на 4-й неделе наблюдались более высокие показатели ремиссии по сравнению с плацебо. Показатели ремиссии и низкой активности заболевания сохранялись не менее 2 лет.

**Таблица 4-7:** сводные данные об эффективности барицитиниба по результатам регистрационных исследований.

| **Исследование** | **RA-BEGIN (не получавшие MTX)** | | | **RA-BEAM (получавшие MTX)** | | | **RA-BUILD (получавшие cDMARD)** | | | **RA-BEACON (получавшие TNF)** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Группа лечения** | **MTX** | **BARI 4 мг** | **BARI 4 мг + MTX** | **PBO** | **BARI 4 мг** | **ADA 40 мг** | **PBO** | **BARI 2 мг** | **BARI 4 мг** | **PBO** | **BARI 2 мг** | **BARI 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% |  |  |  |  |  |  |
| *HAQ-DI минимальная клинически значимая разница* | | | | | | | | | | | | |
| 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 в каждый момент времени на основе первоначально рандомизированных для лечения (n). Пациенты, прекратившие лечение или получившие спасательную терапию, впоследствии считались не ответившими на лечение. Сокращения: ADA = адалимумаб; BARI = барицитиниб; MTX = метотрексат; PBO = плацебо \* р ≤ 0,05; \*\* р ≤ 0,01; \*\*\* p ≤ 0,001 по сравнению с плацебо (по сравнению с метотрексатом в исследовании RA-BEGIN). † р ≤ 0,05; †† р ≤ 0,01 по сравнению с адалимумабом. | | | | | | | | | | | | |

***Оценка функциональных исходов по данным регистрационных исследовании***

Лечение барицитинибом в дозе 4 мг отдельно или в комбинации с cDMARD приводило к значительному улучшению физической функции (HAQ-DI) и боли (0-100 по визуальной аналоговой шкале) по сравнению со всеми препаратами сравнения (плацебо, метотрексат, адалимумаб). Улучшения наблюдались уже на 1-й неделе и в исследованиях RA-BEGIN и RA-BEAM сохранялись до 52 недель.

В исследованиях RA-BEAM и RA-BUILD лечение барицитинибом в дозе 4 мг приводило к значительному улучшению средней продолжительности и уменьшению тяжести утренней скованности суставов по сравнению с плацебо или адалимумабом, что оценивалось с помощью ежедневных электронных дневников пациентов.

Во всех исследованиях пациенты, принимавшие барицитиниб, сообщали об улучшении как качества жизни согласно оценке по опроснику Health Survey (SF-36) так и о снижении утомляемости согласно оценке функциональной оценки терапии хронических заболеваний по шкале FACIT-F.

***Оценка эффективности терапии барицитинибом в дозе 4 мг против 2 мг***

Различия в эффективности между дозами 4 мг и 2 мг были наиболее заметны в популяции bDMARD-IR (RA-BEACON), в которой для барицитиниба было продемонстрировано статистически значимое улучшение компонентов ACR, таких как количество опухших суставов, количество болезненных суставов и СОЭ для барицитинииба 4 мг по сравнению с плацебо на 24 неделе, но не для барицитиниба 2 мг по сравнению с плацебо. Кроме того, как для исследования RA-BEACON, так и для RA-BUILD, начало действия было более быстрым, а выраженность эффекта, как правило, была больше для групп с дозой 4 мг по сравнению с группой 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 (CDAI ≤ 10) после не менее 15 месяцев лечения барицитинибом в дозе 4 мг один раз в день, были повторно обследованы и рандомизированы в соотношении 1:1 для продолжения приема барицитиниба 4 мг один раз в день или снижения дозы барицитиниба до 2 мг один раз в день. У большинства пациентов сохранялась низкая активность заболевания или ремиссия по шкале CDAI:

• На 12-й неделе: 234/251 (93 %) пациентов, продолжающих прием барицитиниба в дозе 4 мг против 207/251 (82 %) пациентов, снизивших дозу барицитиниба до 2 мг (p ≤ 0,001).

• На 24-й неделе: 163/191 (85 %) пациента, продолжающих принимать барицитиниб в дозе 4 мг против 144/189 (76 %) пациентов, снизивших дозу барицитиниба до 2 мг (p ≤ 0,05).

• На 48-й неделе: 57/73 (78 %) пациентов, продолжающих принимать барицитиниб в дозе 4 мг против 51/86 (59 %) пациента, снизивших дозу барицитиниба до 2 мг (p ≤ 0,05).

Большинство пациентов, которые потеряли низкую активность заболевания или статус ремиссии после снижения дозы, могли восстановить контроль над заболеванием после того, как доза барицитиниба была возвращена к 4 мг.

#### 4.2.1.2. Атопический дерматит

Эффективность и безопасность барицитиниба в качестве монотерапии или в комбинации с топическими кортикостероидами (ТКС) оценивались в 3 рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях III фазы, продолжительностью 16 недель (BREEZE-AD1, -AD2 и -AD7). В исследования были включены 1568 пациентов с АД от умеренной до тяжелой степени, определяемым по шкале Investigator's Global Assessment (IGA) ≥ 3, индексу площади и тяжести экземы (EASI) ≥ 16 и вовлечению площади поверхности тела (BSA) ≥ 10 %. В исследование включили пациентов старше 18 лет, неответчиков на проведенную терапию или имеющих непереносимость местных лекарств. В начале исследования BREEZE-AD7 все пациенты получали сопутствующую терапию ТКС, и пациентам разрешалось использовать местные ингибиторы кальциневрина. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы BREEZE-AD4 оценивалась эффективность барицитиниба в комбинации с ТКС в течение 52 недель у 463 пациентов с АД средней и тяжелой степени с неэффективностью, непереносимостью или противопоказаниями к пероральному лечению циклоспорином. Все пациенты, завершившие эти исследования, имели право участвовать в долгосрочном расширенном исследовании (BREEZE AD-3) на срок до 2 лет непрерывного лечения [6].

В плацебо контролируемых исследованиях III фазы (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 и -AD4) во всех группах лечения 37% были женщинами, 64% – европеоидами, 31% – азиатами и 0,6% – представителями негроидной расы, средний возраст составил 35,6 лет. В этих исследованиях от 42 до 51% пациентов имели исходный IGA 4 (тяжелый АД), а от 54 до 79% пациентов ранее получали системное лечение АД. Исходный средний балл по шкале EASI варьировался от 29,6 до 33,5, исходный еженедельный средний балл по числовой шкале оценки зуда (NRS) варьировал от 6,5 до 7,1, исходный средний дерматологический индекс качества жизни (DLQI) варьировал от 13,6 до 14,9, а исходный средний показатель тревожности и шкала депрессии (HADS) находился в диапазоне от 10,9 до 12,1 [6].

***Результаты исследований BREEZE-AD1, -AD2, -AD7***

В ходе 16-недельной терапии изучали эффективность барицитиниба в качестве монотерапии (BREEZE-AD1, -AD2) или в комбинации с ТКС (BREEZE-AD7). Значительно большая часть пациентов, рандомизированных в группу барицитиниба в дозе 4 мг, достигла ответа IGA 0 или 1 (основной результат), улучшения по шкале EASI75 ≥ 4 балла по сравнению с плацебо на 16-й неделе (Таблица 4-8) [6].

**Таблица 4-8.** Эффективность барицитиниба в исследованиях BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 на 16-й неделе на основании FAS.

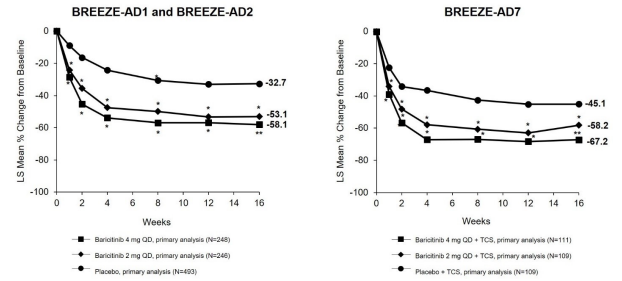
| **Исследование** | **Монотерапия барицитинибом** | | | | | | **Барицитинб + топические глюкокортикостероиды** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **PBO** | **BARI 2 mg** | **BARI 4 mg** | **PBO** | **BARI 2 mg** | **BARI 4 mg** | **PBO+ TCS** | **BARI 2 mg + TCS** | **BARI 4 mg + TCS** |
| Количество участников | 249 | 123 | 125 | 244 | 123 | 123 | 109 | 109 | 111 |
| IGA 0 или 1, % участниковc | 4,8 | 11,4\*\* | 16,8\*\* | 4,5 | 10,6\*\* | 13,8\*\* | 14,7 | 23,9 | 30,6\*\* |
| EASI-75, % участниковc | 8,8 | 18,7\*\* | 24,8\*\* | 6,1 | 17,9\*\* | 21,1\*\* | 22,9 | 43,1\* | 47,7\*\* |
| Itch NRS (≥ 4 баллов), % участниковc,d | 7,2 | 12,0 | 21,5\*\* | 4,7 | 15,1\*\* | 18,7\*\* | 20,2 | 38,1\* | 44,0\*\* |
| **Примечание:** FAS – полная выборка для анализа, включая всех рандомизированных пациентов; IGA – общая оценка исследователя; EASI– площадь экземы и индекс тяжести; Itch NRS – числовая шкала оценки зуда; PBO – плацебо; BARI 2 mg – барицитиниб в дозе 2 мг; BARI 4 mg – барицитиниб в дозе 4 мг; TCS – топические глюкокортикостероиды; b – респондент определялся как пациент с IGA 0 или 1 («чистый» или «почти чистый») со снижением ≥ 2 баллов по шкале 0-4 IGA; c – данные, полученные у пациентов, получивших неотложную терапию или с отсутствующими данными, не учитывались; d – результаты показаны для подгруппы пациентов, подходящих для оценки (пациенты с зудом NRS ≥ 4 на исходном уровне); \* – статистически значимо по сравнению с плацебо без поправки на множественность; \*\* – статистически значимо по сравнению с плацебо с поправкой на множественность. | | | | | | | | | |

Значительно большая доля пациентов, рандомизированных в группу барицитиниба в дозе 4 мг, достигла улучшения на ≥ 4 баллов по шкале NRS по сравнению с плацебо (в течение первой недели лечения в исследовании BREEZE-AD1 и -AD2, и уже на 2-й неделе для BREEZE-AD7, p<0,002) [6].

Эффекты лечения в подгруппах (масса тела, возраст, пол, раса, тяжесть заболевания и предшествующее лечение, включая иммунодепрессанты) соответствовали результатам в общей популяции исследования [6].

На Рисунке 4-10 показано среднее процентное изменение EASI по сравнению с исходным уровнем [6].

**Рисунок 4-10.** Среднее процентное изменение по сравнению с исходным уровнем по шкале EASI для пациентов FAS.



**Примечание:**  
Baricitinib – барицитиниб; Placebo – плацебо; TCS – топические кортикостероиды; QD – 1 раз в день; FAS – полная выборка для анализа, включая всех рандомизированных пациентов; EASI– площадь экземы и индекс тяжести; LS – метод наименьших квадратов; \* статистически значимо по сравнению с плацебо без поправки на множественность; \*\* статистически значимо по сравнению с плацебо с поправкой на множественность. Не учитывались данные, собранные после экстренной терапии или после прекращения приема барицитиниба. Средние значения LS взяты из анализа смешанной модели с повторными измерениями.

***Поддержание ответа***

Для оценки сохранения ответа у 1373 пациентов, получавших барицитиниб в течение 16 недель в исследованиях BREEZE-AD1 (n=541), BREEZE-AD2 (n=540) и BREEZE-AD7 (n=292), соответствовали требованиям для участия в долгосрочной программе (дополнительное исследование BREEZE-AD3). Исследователи располагали данными до 68 недель кумулятивного лечения для пациентов из исследований BREEZE-AD1 и -AD2, и до 32 недель кумулятивного лечения для пациентов из исследования BREEZE-AD7. Сохранением ответа на терапию считали значение IGA 0, 1 или 2 после начала лечения барицитинибом [6].

***Качество жизни/исходы пациентов при атопическом дерматите***

В обоих исследованиях монотерапии (BREEZE-AD1 и BREEZE-AD2) и в исследовании применения комбинации барицитиниба и ТКС (BREEZE-AD7) барицитиниб в дозе 4 мг значительно улучшал исходы, о которых сообщали пациенты, включая значения по шкале NRS, DLQI и HADS через 16 недель по сравнению с плацебо (Таблица 4-9) [6].

**Таблица 4-9.** Качество жизни/исходы, о которых сообщают пациенты, результаты монотерапии барицитинибом и барицитиниба в комбинации с ТКС на 16-й неделе (популяция FAS).

| **Исследование** | **Монотерапия барицитинибом** | | | | | | **Барицитинб+топические глюкокортикостероиды** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **BREEZE-AD1** | | | **BREEZE-AD2** | | | **BREEZE-AD7** | | |
| **PBO** | **BARI 2 mg** | **BARI 4 mg** | **PBO** | **BARI 2 mg** | **BARI 4 mg** | **PBO+ TCS** | **BARI 2 mg+TCS** | **BARI 4 mg+TCS** |
| Количество участников | 249 | 123 | 125 | 244 | 123 | 123 | 109 | 109 | 111 |
| ADSS Item 2 ≥ 2-балльное улучшение % участниковc | 12,8 | 11,4 | 32,7\* | 8,0 | 19,6 | 24,4\* | 30,6 | 61,5\* | 66,7\* |
| Изменение кожной боли NRS, среднее (SE)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 (SE)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 (SE)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) |
| **Примечание:** PBO – плацебо; BARI 2 mg – барицитиниб в дозе 2 мг; BARI 4 mg – барицитиниб в дозе 4 мг; TCS – топические глюкокортикостероиды; FAS – выборка для анализа, включающая всех рандомизированных пациентов; b – представленные результаты представляют собой среднее изменение критерия, рассчитанного методом наименьших квадратов по сравнению с исходным уровнем (данные, полученные у пациентов, получивших экстренную терапию или после прекращения приема барицитиниба, исключались); ADSS – количество ночных пробуждений из-за зуда; с – не учитывались данные, полученные от пациентов не ответивших на лечение; \* – статистически значимо по сравнению с плацебо без поправки на множественность; \*\* статистически значимо по сравнению с плацебо с поправкой на множественность. | | | | | | | | | |

***Результаты исследования BREEZE-AD4 с участием пациентов, получавших циклоспорин или с противопоказаниями к нему***

В исследование включили 463 пациента, из них не ответивших на циклоспорин n=173, с непереносимостью n=75, с противопоказаниями к применению циклоспорина n=126. Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигших EASI-75 на 16-й неделе. Первичные и некоторые из наиболее важных вторичных конечных точек на 16-й неделе обобщены в Таблице 4-10 [6].

**Таблица 4-10.** Эффективность барицитиниба в комбинации с ТКС на 16-й неделе исследования BREEZE-AD4 (популяция FAS).

| **Группа** | **PBOa** | **BARI 2 mga** | **BARI 4 mga** |
| --- | --- | --- | --- |
| Число участников | 93 | 185 | 92 |
| EASI-75, % участников c | 17,2 | 27,6 | 31,5\*\* |
| IGA 0 или 1, % участников c,e | 9,7 | 15,1 | 21,7\* |
| Itch NRS (≥ 4 балльное улучшение), % участников c,f | 8,2 | 22,9\* | 38,2\*\* |
| Изменения по шкале DLQI, среднее (SE)d | -4,95 (0,752) | -6,57 (0,494) | Change in DLQI mean (SE)d |
| **Примечание:** PBO – плацебо; BARI 2 mg – барицитиниб в дозе 2 мг; BARI 4 mg – барицитиниб в дозе 4 мг; TCS – топические глюкокортикостероиды; FAS – выборка для анализа, включающая всех рандомизированных пациентов; IGA – общая оценка исследователя; EASI– площадь экземы и индекс тяжести; Itch NRS – числовая шкала оценки зуда; DLQI – шкала оценки качества жизни; SE – стандартная ошибка; а – все пациенты получали сопутствующую терапию местными кортикостероидами, пациентам было разрешено использовать местные ингибиторы кальциневрина; с – учитывали данные неответчиков (пациенты, получившие неотложную терапию или с отсутствующими данными); d – не включали данные, полученные от пациентов, получивших экстренную терапию или закончивших прием барицитиниба; e – респондент определялся как пациент с IGA 0 или 1 («чистый» или «почти чистый») со снижением ≥ 2 баллов по шкале 0-4 IGA; f – результаты показаны для подгруппы пациентов с зудом NRS ≥ 4 на исходном уровне); \* – статистически значимо по сравнению с плацебо без поправки на множественность; \*\* – статистически значимо по сравнению с плацебо с поправкой на множественность. | | | |

#### 4.2.1.3. Очаговая алопеция

Эффективность и безопасность применения барицитиниба 1 р/день в отношении ОА оценивали в исследовании фазы II/III с адаптивным дизайном (BRAVE-AA1) и в исследовании III фазы (BRAVE-AA2). Часть III фазы исследования BRAVE-AA1 и III фаза исследования BRAVE-AA2 были рандомизированными, двойными слепыми, плацебо контролируемыми, 36-недельными исследованиями с увеличением приема барицитиниба до 200 недель. В обоих исследованиях III фазы пациенты были рандомизированы в группы плацебо, 2 мг или 4 мг барицитиниба в соотношении 2:2:3. В исследование включали мужчин в возрасте от 18 до 60 лет и женщин от 18 до 70 лет с текущим эпизодом тяжелой ОА продолжительностью более 6 месяцев (выпадение волос, охватывающее ≥ 50% волосистой части кожи головы). Пациенты с текущим эпизодом продолжительностью более 8 лет не включались в исследование, если в течение последних 8 лет на пораженных участках кожи головы не наблюдались эпизоды повторного роста. Единственными разрешенными сопутствующими препаратами при ОА были финастерид (или другие ингибиторы 5-альфа-редуктазы), пероральный или местный миноксидил и офтальмологический раствор биматопроста для ресниц, при условии стабильной дозы на момент начала исследования [6].

В обоих исследованиях в качестве основного результата оценивалась доля субъектов, которые достигли ≤20 баллов по шкале SALT (80% или более покрытия кожи головы волосами) на 36-й неделе. Кроме того, в обоих исследованиях оценивалась клиническая оценка роста волос на бровях и ресницах [6].

Часть III фазы исследования BRAVE-AA1 и III фаза исследования BRAVE-AA2 включали 1200 взрослых пациентов. Во всех группах лечения средний возраст составил 37,5 лет, 61% пациентов – женщины. Средняя продолжительность ОА от начала заболевания и средняя продолжительность текущего эпизода выпадения волос составляли 12,2 и 3,9 года соответственно. Медиана оценки SALT в исследованиях составила 96 (это соответствует 96% выпадению волос на голове), и примерно у 44% пациентов была зарегистрирована универсальная алопеция. До начала исследований 69% пациентов имели значительное или полное выпадение бровей, 58% имели значительное или полное выпадение ресниц по шкале для бровей и ресниц с оценкой 2 или 3. Приблизительно 90% пациентов получали по крайней мере одно лечение ОА в какой-то момент до начала исследований и 50% по крайней мере один системный иммунодепрессант. Об использовании разрешенных сопутствующих методов лечения ОА во время исследований сообщили только 4,3% пациентов [6].

***Результаты исследований BRAVE-AA1 и BRAVE-AA2***

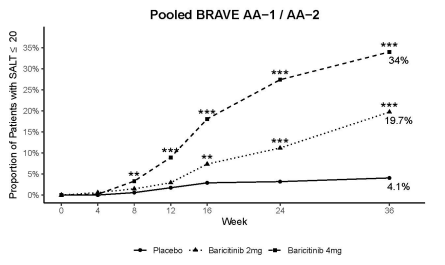
В обоих исследованиях значительно большая часть пациентов, рандомизированно получавших барицитиниб в дозе 4 мг 1 р/сутки, достигла SALT ≤ 20 на 36-й неделе по сравнению с плацебо, начиная с 8-й недели в исследовании BRAVE-AA1 и на 12-й неделе в исследовании BRAVE-AA2. Постоянная эффективность наблюдалась по большинству вторичных конечных точек (Таблица 4-11).

**Таблица 4-11.** Эффективность барицитиниба до 36-й недели для объединенных данных исследований BRAVE-AA1 и BRAVE-AA2.

| **Параметр** | **Объединенные данные\* исследований BRAVE-AA1 (III фаза, часть исследования II/III фазы) и BRAVE-AA2 (исследование III фазы)** | | |
| --- | --- | --- | --- |
| **PBO, n=345** | **BARI 2 mg, n=340** | **BARI 4 mg, n=340** |
| SALT ≤ 20 на 36 неделе | 4,1 % | 19,7 %\*\* | 34,0 %\*\* |
| SALT ≤ 20 на 24 неделе | 3,2 % | 11,2 % | 27,4 %\*\* |
| Показатель клинического ответа для выпадения бровей 0 или 1 на 36 неделе с улучшением на ≥ 2 баллов по сравнению с исходным уровнем а | 3,8 % | 15,8 % | 33,0 %\*\* |
| Показатель клинического ответа для выпадения ресниц 0 или 1 на 36 неделе с улучшением ≥ 2 баллов по сравнению с исходным уровнем а | 4,3 % | 12,0 % | 33,9 %\*\* |
| Изменение шкалы Skindex-16, адаптированном для домена эмоций при ОА, среднее значение (SE)b | -11,33 (1,768) | -19,89 (1,788) | -23,81 (1,488) |
| Изменение функционального домена Skindex-16, адаптированного к ОА, среднее значение (SE)b | -9,26 (1,605) | -13,68 (1,623) | -16,93 (1,349) |
| **Примечание:** ОА – очаговая алопеция; PBO – плацебо; BARI 2 mg – барицитиниб в дозе 2 мг; BARI 4 mg – барицитиниб в дозе 4 мг; SE – стандартная ошибка; а – пациенты с показателем выпадения бровей ≥ 2 на исходном уровне: 236 (плацебо), 240 (барицитиниб 2 мг), 349 (барицитиниб 4 мг); а – пациенты с показателем выпадения ресниц ≥ 2 на исходном уровне: 186 (плацебо), 200 (барицитиниб 2 мг), 307 (барицитиниб 4 мг), в обоих показателях клинического ответа используется 4-балльная шкала ответов от 0, указывающая на отсутствие выпадения волос, до 3, указывающая на отсутствие заметных бровей/ресниц; b – размер выборки для анализа на Skindex-16 (шкала оценки эстетических результатов), адаптированном для очаговой алопеции на 36 неделе, составляет n = 256 (плацебо), 249 (барицитиниб 2 мг), 392 (барицитиниб 4 мг); \* – результаты объединенного анализа соответствуют результатам отдельных исследований; \*\* – статистически значимо с поправкой на множественность графической схемы тестирования в рамках каждого отдельного исследования. | | | |

На Рисунке 4-11 показана доля пациентов, достигших SALT ≤ 20 до 36-й недели [6].

**Рисунок 4-11.** Динамика показателя SALT в ходе 36 недель исследования.



**Примечание:**  
SALT – шкала оценки тяжести алопеции; proportion of patients with SALT ≤20 – пропорция пациентов со значением SALT ≤20; Placebo – плацебо; Baricitinib – барицитиниб; \*\* – статистически значимые отличия в группе барицитиниба по сравнению с плацебо ≤ 0,01; \*\*\* – статистически значимые отличия в группе барицитиниба по сравнению с плацебо ≤ 0,001.

Эффекты лечения в подгруппах (пол, возраст, вес, СКФ, раса, географический регион, тяжесть заболевания, продолжительность текущего эпизода ОА) соответствовали результатам в общей популяции исследования на 36-й неделе [6].

*Эффективность до 52 недели*

Доля пациентов, получавших барицитиниб, достигших SALT ≤ 20, продолжала увеличиваться после 36-й недели, достигнув 39,0% пациентов, принимавших барицитиниб в дозе 4 мг на 52-й неделе, наблюдаемые результаты соответствовали результатам в общей популяции исследования [6].

#### 4.2.1.4. 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 [5,7,8].

***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 (МТАТО). Среди пациентов, принимавших участие в исследовании: 14% пациентов, не нуждались в оксигенотерапии (4 балла по шкале МАПО); 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) [5,9].

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) [5,9].

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-ый 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 [5,9].

***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, противомалярийные 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) [7,10,11].

В исследовании принимали участие 1525 взрослых пациента, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции COVID-19. Для оценки тяжести заболевания в начале исследования использовали 8-ми балльную порядковую шкалу МАТ. 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 низкопоточной оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких или высокопоточной оксигенотерапии.

У пациентов из группы барицитиниба к 14 дню терапии чаще наблюдалось улучшение клинического статуса по сравнению с пациентами из группы плацебо [5,9].

**4.3.2. Клиническая безопасность**

Потенциальные проблемы безопасности, рассмотренные в программе разработки барицитиниба были основаны на (1) проблемах, вытекающих из результатов доклинических токсикологических исследований и (2) потенциальных проблемах, которые основаны на механизме действия барицитиниба.

Проблемами доклинических токсикологических исследований были оппортунистические инфекции, гепатотоксичность. Потенциальных проблемы безопасности, за которыми следили во время клинической разработки, включали инфекции и инвазии, злокачественные новообразования, риски в отношении сердечно-сосудистой системы, риски в отношении мочевыделительной системы, риски в отношении функции печени и лабораторные данные.

В анализ безопасности были включены исследования по оценке эффективности барицитиниба в отношении РА, ОА, АД И COVID-19. Данные по безопасности барицитиниба представлены по каждой нозологии отдельно, также приведены объединенные данные.

В контролируемых клинических исследованиях как монотерапии, так и комбинированной терапии с МТХ, БМАРП или ремдесивиром общая частота нежелательных реакций были аналогичны в группах барицитиниба и плацебо.

#### 4.3.2.1. Безопасность пациентов с ревматоидным артритом

*Характеристики пациентов*

Демографические данные и стадии заболевания приведены в Разделе 4.3.1.1. Пациенты, ранее не получавших БМАРП имели меньше факторов сердечно-сосудистого риска на исходном уровне, таких как диабет, гиперлипидемия и гипертензия, по сравнению с группами пациентов с большей длительностью предыдущего лечения (Таблица 4-12) [1].

**Таблица 4-12.** Сопутствующие заболевания пациентов в основных исследуемых популяциях, зарегистрированные до начала терапии барицитинибом.

| **Исследование** | **JADZ (n=584) MTX-naive** | **JADV (n=1305) MTX-IR** | **JADX (n=684) cDMARD-IR** | **JADW (n=527) TNF-IR** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Сахарный диабет | 8,0 | 8,1 | 9,4 | 13,3 |
| Заболевания ССС (сердечная недостаточность, кардиомиопатия, цереброваскулярная болезнь, ишемическая болезнь сердца) | 3,4 | 4,1 | 6,3 | 5,3 |
| Гипертензия | 22,3 | 33,2 | 37,0 | 45,2 |
| Гиперлипидемия | 12,5 | 13,3 | 17,1 | 25,8 |
| Терапия статинами | 7,2 | 8,5 | 9,9 | 18,2 |
| Почечная недостаточность | 0 | 0 | 0,6 | 1,1 |
| **Примечание:** MTX-naïve – пациенты, получившие менее 3 доз метотрексата (МТХ); наивные к другим обычным или биологическим БМАРП; БМАРП – базисные противовоспалительные препараты; IR – неадекватный клинический ответ; TNF – фактор некроза опухоли. | | | | |

**4.3.2.1.1. Нежелательные явления**

Нежелательные явления (НЯ), возникшие при лечении, в рамках системно-органного класса (классификация MedDRA) барицитиниба и плацебо до 24-й недели представлены в Таблице 4-13 [1].

**Таблица 4-13.** Нежелательные явления, возникающие при лечении барицитинибом в дозе 4 мг и плацебо до 24-й недели (классификация MedDRA).

| **Параметр** | **PBO (n=1070) (PYE=393.8) n (%) [PY]** | **BARI 4-mg (n=997) (PYE=409.4) n (%) [PY]** |
| --- | --- | --- |
| Пациенты с ≥ 1 TEAE | 659 (61,6) [167,3] | 695 (69,7) [169,8] |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | 48 (4,5) [12,2] | 54 (5,4) [13,2] |
| нарушения со стороны сердца | 8 (0,7) [2,0] | 13 (1,3) [3,2] |
| нарушения со стороны сосудов | 35 (3,3) [8,9] | 39 (3,9) [9,5] |
| Врожденные, семейные и генетические нарушения | 0 | 1\* (0,1) [0,2] |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта | 15 (1,4) [3,8] | 21 (2,1) [5,1] |
| Эндокринные нарушения | 4 (0,4) [ 1,0] | 2 (0,2) [0,5] |
| Нарушения со стороны органа зрения | 31 (2,9) [7,9] | 33 (3,3) [8,1] |
| Желудочно-кишечные нарушения | 146 (13,6) [37,1] | 165 (16,5) [40,3] |
| Общие нарушения и реакции в месте введения | 71 (6,6) [18,0] | 51 (5,1) [12,5] |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | 12 (1,1) [3,0] | 18 (1,8) [4,4] |
| Нарушения со стороны иммунной системы | 8 (0,7) [2,0] | 9 (0,9) [2,2] |
| Инфекции и инвазии | 299 (27,9) [75,9] | 362 (36,3) [88,4] |
| Травмы, интоксикации и осложнения процедур | 50 (4,7) [12,7] | 63 (6,3) [15,4] |
| Лабораторные и инструментальные данные | 81 (7,6) [20,6] | 126 (12,6) [30,8] |
| Нарушения метаболизма и питания | 65 (6,1) [16,5] | 91 (9,1) [22,2] |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | 147 (13,7) [37,3] | 122 (12,2) [29,8] |
| Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) | 7 (0,7) [1,8] | 10 (1,0) [2,4] |
| Нарушения со стороны нервной системы | 77 (7,2) [19,6] | 92 (9,2) [22,5] |
| Психические нарушения | 31 (2,9) [7,9] | 27 (2,7) [6,6] |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | 20 (1,9) [5,1] | 26 (2,6) [6,4] |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез | 10 (0,9) [2,5] | 15 (1,5) [3,7] |
| Аменорея | 1 (0,1) [0,3] | 5 (0,6) [1,5] |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | 60 (5,6) [15,2] | 79 (7,9) [19,3] |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | 68 (6,4) [17,3] | 66 (6,6) [16,1] |
| **Примечание:** TEAE – нежелательные явления, возникающие при лечении (нежелательные явления, отсутствовавшие до начала лечения, или уже имеющиеся явления, интенсивность или частота которых ухудшаются после лечения); PBO – плацебо; PYE – воздействие пациенто-лет; PY – пациенто-годы; BARI 4-mg – барицитиниб 4 мг. | | |

Нежелательные явления (НЯ) из первичного анализа (16 недель) были проанализированы на возможные НЛР (нежелательные лекарственные реакции) с использованием следующих критериев:

1) Частота встречаемости у пациентов из группы барицитиниба 4 мг ≥10%

2) Статистически значимая положительная зависимость от дозы в группах лечения барицитинибом.

3) Барицитиниб 4 мг статистически значимо выше, чем плацебо.

4) Отношение шансов Mantel-Haenszel составляет ≥2 для барицитиниба 4 мг по сравнению с плацебо, а частота барицитиниба составляет ≥1%

С использованием этих критериев и клинической медицинской оценки следующие явления были классифицированы как НЛР: тошнота, инфекции верхних дыхательных путей, простой герпес, опоясывающий герпес, акне, повышение уровня креатинфосфокиназы, повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов, повышение функциональных проб печени (АСТ, АЛТ), нейтропения и тромбоцитоз (Таблица 4-14) [1].

**Таблица 4-14.** Идентифицированные риски.

| **Параметр** | **Исследования, оценивающие барицитиниб в дозе 4 мг (6 исследований)** | | **Исследования, оценивающие барицитиниб в дозах 2 и 4 мг (4 исследования)** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **PBO+ cDMARDs n=1070 (%)** | **BARI 4 mg+ cDMARDs n=997 (%)** | **PBO+ cDMARDs n=551 (%)** | **BARI 2 mg+ cDMARDs n=479 (%)** | **BARI 4 mg+ cDMARDs n=479 (%)** |
| *Нежелательные явления* | | | | | |
| Тошнота | 1,6 | 2,8 | 2,0 | 2,7 | 2,9 |
| Инфекции верхних дыхательных путейа | 11,7 | 14,7 | 11,4 | 16,3 | 17,3 |
| Простой герпес b | 0,7 | 1,8 | 0,5 | 0,8 | 0,8 |
| Опоясывающий герпес | 0,4 | 1,4 | 0,4 | 1,0 | 1,9 |
| Акне | 0 | 0,8 | 0 | 0,2 | 1,0 |
| *Лабораторные параметры с* | | | | | |
| Креатфосфокиназа >5 x  ВПН | 0.3 | 0.8 | 0.6 | 0.8 | 1.5 |
| Холестерин ЛПНП ≥3.36 ммоль/л | 10.3 | 33.6 | 11.6 | 20.2 | 28.5 |
| Триглицериды ≥5.65 ммоль/л | 0,5 | 0,4 | 0,8 | 0,9 | 0,2 |
| АЛТ ≥3 x ВПН | 1,0 | 1,4 | 0,4 | 1,7 | 1,3 |
| АСТ ≥3 x ВПН | 0,8 | 0,8 | 0,4 | 1,3 | 1,1 |
| Нейтропения <1 x 109 /л | 0 | 0,3 | 0 | 0,6 | 0,2 |
| Тромбоцитоз >600 x 109 | 1,1 | 2,0 | 1,3 | 1,1 | 2,3 |
| **Примечание:** PBO – плацебо; cDMARDs – синтетические базисные противовоспалительные препараты; BARI – барицитиниб; ЛПНП– липопротеины низкой плотности; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ВПН – верхний предел нормы; а – включает острый синусит, острый тонзиллит, хронический тонзиллит, эпиглоттит, ларингит, назофарингит, боль в ротоглотке, фарингит, фаринготонзиллит, ринит, синобронхит, синусит, тонзиллит, трахеит, инфекции верхних дыхательных путей; b – включает герпетическую экзему, генитальный герпес, простой герпес, простой офтальмологический герпес, лобиальный герпес; c – по оценке измеренных значений в базе данных клинических испытаний. | | | | | |

Следующие НЯ, представляющие интерес, были предварительно определены на основе ранее зарегистрированных событий в исследованиях РА для других БМАРП, включая ингибиторы JAK [1]:

- инфекции (тяжелые инфекции и оппортунистические инфекции, включая туберкулез и опоясывающий герпес);

- злокачественные новообразования;

- изменение уровня липидов;

- серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE, major adverse cardiovascular events) и другие сердечно-сосудистые события;

- нарушение функции почек;

- возможность миелосупрессии (включая гематологические нарушения);

- повышение ферментов печени;

- перфорации ЖКТ.

***Инфекции***

В течение 24 недель лечения с зарегистрированными случаями развития наблюдалась статистически значимая большая доля пациентов, получавших барицитиниб 4 мг, по сравнению с плацебо (36,3% против 27,9% соответственно, отношение шансов (ОШ) 1,4 (95%ДИ 1,2–1,7), р<0,001). Различий между барицитинибом 4 мг и плацебо в доле пациентов с серьезными инфекциями по критериям ICH не было (1,5% против 1,6% соответственно). Частота инфекций умеренно увеличивалась при приеме барицитиниба (32,6% против 38,2% до 24-й недели и 48,5% против 53,4% в долгосрочном исследовании продолжительностью 52 недели для доз 2 мг и 4 мг соответственно). Общая частота инфекций при приеме барицитиниба превышала таковые у активных препаратов сравнения, т.е. метотрексата в исследовании JADZ у пациентов, ранее не получавших БМАРП, и ADA у пациентов с МТХ-IR в исследовании JADV, с небольшой разницей в 3–5%. Частота инфекций была незначительно выше у пациентов, которые предварительно получали более интенсивное лечение БМАРП и другими иммуномодулирующими препаратами, чем пациенты, ранее не получавшие лечения [1].

***Опоясывающий герпес***

В сводном анализе плацебо-контролируемых исследований частота опоясывающего герпеса при приеме барицитиниба в дозе 4 мг по сравнению с плацебо составила 1,8% против 0,4% до 24-й недели (ОШ 4,59, 95%ДИ 1,5; 13,6).Частота возникновения опоясывающего герпеса оставалась стабильной в течение 72 недель, а затем снижалась. По сравнению с историческим контролем других БМАРП, точечная оценка частоты заболеваемости опоясывающим герпесом 3,4 на 100 PY, наблюдаемая для барицитиниба, оказались ниже, в сравнении с тофацитинибом (4,4–5,4 на 100 ч/л), но выше, чем, например, для тоцилизумаба (2,4 на 100 ч/л) [1].

У пациентов, ранее не получавших БМАРП (исследование JADZ), риск опоясывающего герпеса в целом был низким, но примерно в два раза выше для барицитиниба, чем для препарата сравнения (МТХ) на 52-й неделе (МТХ 1,0% [1,17 на 100 ч/л], барицитиниб 4 мг 2,5% 2,78 на 100 ч/л] и барицитиниб + МТХ 2,3% [2,65 на 100 ч/л]) [1].

Пациенты, получавшие более интенсивное предварительное лечение, были более подвержены возникновению опоясывающего герпеса. Самая высокая заболеваемость и фоновый риск наблюдались у пациентов, не отвечающих на биологические БМАРП (исследование JADW), особенно при дозе 4 мг (4,0 % [9,55 на 100 ч/л] при дозе 4 мг барицитиниба и 1,1 % при дозе 2 мг [2,86 на 100 ч/л], что было таким же, как у плацебо (1,1% [3,04 на 100 ч/л]) [1].

Из 141 зарегистрированного случая осложненные или диссеминированные явления были зарегистрированы в 5 случаях: 2 связаны с параличом лицевого нерва и 3 считаются диссеминированными на основании характера поражения дерматома. Около 14% были зарегистрированы как серьёзные нежелательные явления (СНЯ) [1].

***Другие оппортунистические инфекции***

Помимо опоясывающего герпеса и туберкулеза (ТБ), было зарегистрировано десять потенциальных оппортунистических инфекций, включая раневую инфекцию видами кокцидиоидов (1 случай), кандидоз пищевода (5 случаев), пневмоцистную пневмонию (3 случая) и повышение уровня β-D-глюкана в крови (1 случай). Ни один из этих случаев не мог быть подтвержден или считался связанным с лечением при рассмотрении. Сообщение об инфицировании раны кокцидиоидами было расценено исследователем как ошибка сообщения [1].

В исследованиях III фазы РА примерно у 8% рандомизированных пациентов на исходном уровне был диагностирован латентный ТБ. Сообщалось об одном случае ТБ в фазе, контролируемой плацебо/активным компаратором, в исследовании JADX для барицитиниба в дозе 4 мг на 137-й день [1].

Все пациенты с подтвержденным ТБ одновременно получали другие БМАРП, а 4 — кортикостероиды. Все случаи произошли в районах, эндемичных по ТБ (Азия, Южная Африка, Россия, Аргентина). Общее количество частоты возникновения ТБ у пациентов с РА, получавших барицитиниб в дозе 4 мг 1 р/сутки, составил 0,20 событий/100 ч/л, что было ниже по сравнению с активным препаратом сравнения (ADA) в исследовании JADV (0,36 событий/100 ч/л). Пациенты с антителами к поверхностному антигену гепатита В, антителами к сердцевинному антигену вируса гепатита В и без антител к поверхностному антигену гепатита В, также были допущены к участию в исследованиях. При проверки данных субъектов на наличие ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) вируса гепатита В, для барицитиниба и ADA было зарегистрировано аналогичное количество случаев с обнаруживаемой ДНК (0,6% за 52 недели для обоих активных препаратов), и ни одного случая не было зарегистрировано для плацебо (24 недели). Эти случаи не расценивались как активная инфекция гепатита В, поскольку экспрессия ДНК вируса была низкой [1].

Кроме того, сообщалось об одном случае заражения цитомегаловирусом и одном случае заражения вирусом Эпштейна-Барр. Инфекции были легкой-средней степени тяжести [1].

***Злокачественные новообразования***

Для барицитиниба (все дозы, объединенный набор данных) частота злокачественных новообразований (без немеланомного рака кожи [НМРК]) составила 38 случаев и 0,73/100 ч/л (95%ДИ 0,5; 1,0) (актуально на 01 января 2016 г.). Для объединенных данных плацебо, МТХ и ADA показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями без НМРК составили 0,18, 0,48 и 0 на 100 ч/л соответственно. Поскольку группы сравнения были небольшими, а длительность приема плацебо не продолжительной, частоту злокачественных новообразований в группах сравнения невозможно достоверно оценить [1].

При более длительном наблюдении частота злокачественных новообразований без НМРК постепенно увеличивался с 0,47 в течение первых 24 нед до 1,17 на 100 ч/л в период наблюдения 48–72 недель, в дальнейшем показатели заболеваемости, по-видимому, стабилизировались [1].

Наиболее часто сообщалось о раке молочной железы и ЖКТ. Частота возникновения лимфомы составила 0,095 на 100 ч/л воздействия (95%ДИ 0,031; 0,223). Значения не превышают опубликованные фоновые показатели клинических исследований (от 0,02 до 0,21) у пациентов с РА с сопутствующей терапией МТХ или другим сБМАРП (которую принимал каждый из 5 пациентов с лимфомой) (0,04–0,16) или у пациентов с РА с сопутствующей терапией против TNF (0,04–0,34). Вирус Эпштейна-Барр был подтвержден в одном из 5 случаев лимфомы (В-клеточная лимфома в Азии, пациенты предварительно получали МТХ и преднизолон) [1].

Зарегистрирован один случай лимфопролиферативных заболеваний у лиц пожилого возраста. Заболеваемость НМРК составила 0,4 на 100 ч/лет. Показатели заболеваемости оставались стабильными с течением времени (96 недель) [1].

Для других БМАРП сообщалось о частоте заболеваемости 0,17–0,69 на 100 ч/л [1].

***Липиды***

Высокие значения холестерина ЛПНП очень часто регистрировали как при приеме плацебо (11,8%), так и при приеме барицитиниба 4 мг (10,5%) в начале исследования.

Барицитиниб индуцировал значительное увеличение холестерина ЛПНП и холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) по сравнению с исходным уровнем в течение первых 12 недель лечения. При этом соотношение ЛПНП/ЛПВП не изменялось после лечения барицитинибом [1].

Изменение липидов было ниже для препарата сравнения МТХ в исследовании JADZ. Монотерапия барицитинибом в дозе 4 мг вызывала сдвиг уровня холестерина ЛПНП от нормального к высокому у 17,4% пациентов, получавших монотерапию барицитинибом, по сравнению с 5,3% пациентов, получавших монотерапию МТХ. В целом уровни липидов значительно повышались для активного препарата сравнения ADA в исследовании JADV по сравнению с плацебо, но в меньшей степени, чем для барицитиниба. Сообщалось о повышении уровня холестерина ЛПНП (4,14 ммоль/л) на 10,0% для ADA, 24,4% для барицитиниба 4 мг по сравнению с 5,5% для плацебо через 24 недели. Аналогичные скорости прироста холестерина ЛПНП, наблюдаемые для барицитиниба, были зарегистрированы для ингибитора IL-6 тоцилизумаба [1].

Назначение статинов для коррекции гиперлипидемии зарегистрировали у небольшого процента пациентов, получавших барицитиниб в дозе 4 мг (2,5–3,5 % в течение 24 недель), в той же степени, что и плацебо. Эффект терапии статинами был сопоставим между барицитинибом и плацебо [1].

***Риски в отношении сердечно-сосудистой системы***

Барицитиниб не вызывал изменения артериального давления. В исследовании с положительным контролем не наблюдалось признаков удлинения интервала QTc для барицитиниба [1].

Для исследований III фазы барицитиниба был создан независимый внешний комитет для вынесения решений о возможных нежелательных явлениях со стороны сердечно-сосудистой системы. MACE определяли как сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт. Сердечно-сосудистыми событиями считали госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности, серьезную аритмию, реанимацию, внезапную смерть, кардиогенный шок или коронарную реваскуляризацию [1].

Частота возникновения MACE и сердечно-сосудистых событий при применении барицитиниба в целом была ниже, чем у препаратов сравнения плацебо и МТХ [1].

***Риски в отношении мочевыделительной системы***

Барицитиниб вызывал устойчивое повышение уровня креатинина в сыворотке (среднее изменение по сравнению с исходным уровнем: 6,2 мкмоль/л по сравнению с 1,1 для плацебо, 95%ДИ 4,3; 6,0), обратимо после прекращения лечения. По мере повышения уровня креатинина в сыворотке СКФ, рассчитанная на основе креатинина, соответственно снижалась. Барицитиниб в дозе 4 мг также изучался у пациентов с диабетической нефропатией в исследовании JAGQ. Барицитиниб в дозах до 4 мг не оказывал влияния на СКФ при расчете по цистатину С. Кроме того, барицитиниб снижал потерю альбумина с мочой у пациентов с нефропатией. В объединенных анализах число случаев почечных СНЯ было выше для плацебо, чем для барицитиниба в дозе 4 мг [1].

***Риски в отношении функции печени***

В целом барицитиниб индуцировал устойчивое повышение активности трансфераз АЛТ и АСТ, которое сохранялось во время лечения. Пиковые уровни АЛТ и АСТ, превышающие ВГН более чем в 5 раз, составляли менее 1% и, как правило, были преходящими. При этом активность щелочной фосфатазы неуклонно снижалась по сравнению с исходным уровнем. Билирубин оставался стабильным после лечения барицитинибом, и не регистрировали случаев гепатотоксичности. Частота пиковых приращений АЛТ или АСТ была такой же, как и при монотерапии МТХ или ADA [1].

Сообщалось о трех случаях с подозрением на ЛПП (лекарственное поражение печени). Формально эти случаи не соответствовали критериям ЛПП. Ни один из них не был связан с лечением. Считалось, что один случай был связан с холециститом, а другой – с употреблением алкоголя. Один случай желтухи, начавшейся через два дня после приема барицитиниба, с умеренным повышением уровня билирубина (< 2×ВГН), АЛТ > 3 ×ВГН, ГГТ > 10×ВГН, без дополнительных причин (гепатит или употребление алкоголя) закончился выздоровлением после прекращения приема барицитиниба [1].

***Перфорации ЖКТ***

В ходе клинических исследований регистрировали 2 случая (один случай перфорации дивертикула после применения барицитиниба в течение 242 дней и один случай разрыва аппендицита после применения барицитиниба в течение 416 дней). Оба пациента использовали кортикостероиды. В целом, частота в исследуемой популяции (0,05 на 100 ч/л) была ниже, чем обычно сообщается для пациентов с РА (0,17 на 100 ч/л) или тоцилизумаба и тофацитиниба (0,13 на 100 ч/л) [1].

**4.3.2.1.2.** **Серьезные нежелательные явления/смерти/другие значимые события**

СНЯ при приеме барицитиниба по сравнению с плацебо приведены в Таблице 4-15 [1].

**Таблица 4-15.** Серьезные нежелательные явления при приеме барицитиниба 4 мг по сравнению с плацебо (до 24 недели).

| **Параметр** | **PBO (N=1070) (PYE=393.8) n (%) [PY]** | **BARI 4-mg (N=997) (PYE=409.4) n (%) [PY]** |
| --- | --- | --- |
| Пациенты с ≥ 1 СНЯ | 50 (4,7) [12,7] | 53 (5,3) [12,9] |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | 2 (0,2) [0,5] | 4 (0,4) [1,0] (Анемия (3), Лимфоцитоз (1)) |
| Нарушения со стороны сердца | 5 (0,5) [1,3] | 6 (0,6) [1,5] (Ишемическая болезнь сердца (2), инфаркт миокарда (2), стенокардия (1), сердечная недостаточность (1), синусовая брадикардия (1)) |
| Нарушения со стороны сосудов | 3 (0,3) [0,8] | 1 (0,1) [0,2] тромбофлебит (1) |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта | 0 | 2 (0,2) [0,5] (Укачивание (1), позиционное головокружение (1)) |
| Нарушения со стороны органа зрения | 0 | 1 (0,1) [0,2] (катаракта (1)) |
| Желудочно-кишечные нарушения | 4 (0,4) [1,0] | 2 (0,2) [0,5] Язва желудка (1), Паховая грыжа (1) |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | 2 (0,2) [0,5] | 1 (0,1) [0,2] Лекарственное индуцированное поражение печени (1) |
| Инфекции и инвазии | 16 (1,5) [4,1] | 14 (1,4) [3,4] опоясывающий герпес (3), целлюлит (2), инфекция мочевыводящих путей (2), бактериальные инфекции (1), диссеминированный туберкулез (1), эпиглоттит (1), гастроэнтерит (1), вирусный гастроэнтерит (1), инфицирование *Helicobacter* (1), инфекции нижних дыхательных путей (1), пневмония (1), инфекции верхних дыхательных путей (1),  абсцесс вульвы (1) |
| Травмы, интоксикации и осложнения процедур | 3 (0,3) [0,8] | 7 (0,7) [1,7] |
| Лабораторные и инструментальные данные | 1 (0,1) [0,3] | 4 (0,4) [1,0] Повышение АЛТ (1), повышение АСТ (1), повышение щелочной фосфатазы (1), снижение СКФ (1) |
| Нарушения метаболизма и питания | 5 (0,5) [1,3] | 1 (0,1) [0,2] сахарный диабет |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | 10 (0,9) [2,5] | 4 (0,4) [1,0] |
| Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) | 1 (0,1) [0,3] | 1 (0,1) [0,2] рак груди (1) |
| Нарушения со стороны нервной системы | 3 (0,3) [0,8] | 3 (0,3) [0,7] тромбоз базилярной артерии (1), головная боль (1), транзиторная амнезия (1), тромбоз позвоночной артерии (1) |
| Психические нарушения | 4 (0,4) [1,0] | 0 |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | 6 (0,6) [1,5] | 0 |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез | 0 | 1 (0,1) [0,2] Метроррагия (1) |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | 2 (0,2) [0,5] | 5 (0,5) [1,2] аллергический бронхит (1), ХОБЛ (1), плеврит (1), плевритная боль (1), легочная эмболия (1) |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | 1 (0,1) [0,3] | 2 (0,2) [0,5] Аллергический дерматит (1), зудящая сыпь (1) |
| Хирургические и медицинские процедуры | 1 (0,1) [0,3] | 0 |
| **Примечание:** PBO – плацебо; PYE – воздействие пациенто-лет; PY – пациенто-годы; BARI 4-mg – барицитиниб 4 мг; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких. | | |

**4.3.2.1.3.** **Лабораторныеданные**

***Биохимический анализ крови***

Не было значимых изменений в содержании глюкозы, натрия, калия или общего белка. Лечение барицитинибом сопровождалось быстрым повышением уровня креатинфосфокиназы на 80% по сравнению с исходными значениями, которое стабилизировалось примерно через 12 недель лечения. Менее 15 случаев (0,8%) представляли собой значимое увеличение (> 5 x ВГН) по сравнению с 0,2% для плацебо. Риск увеличения активности креатинфосфокиназы увеличивался у пациентов с почечной недостаточностью. Появляющиеся после лечения боль в мышцах чаще отмечались при приеме барицитиниба в дозе 4 мг, чем при приеме плацебо (1,6 [5,5 на 100 ч/л] против 1,1% [4,0 на 100 ч/л] соответственно). Сообщалось об одном случае возможного рабдомиолиза (оценено как несерьезное). Причинно-следственная связь неясна, поскольку у пациента исходно был повышен уровень креатинфосфокиназы (778 ЕД/л), при этом лечение барицитинибом было продолжено [1].

***Клинический анализ крови***

Ввиду фармакодинамического действия барицитиниба (ингибирование JAK, ингибирование сигнального пути для цитокинов и эритропоэтических факторов) гематологические параметры и маркеры миелосупрессии отслеживались на протяжении всех исследований [1].

Барицитиниб в дозе 4 мг вызывал небольшое снижение гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht) и количества эритроцитов по сравнению с исходным уровнем. Средняя разница изменения Hb от исходного уровня для дозы 4 мг составила 0,05 ммоль/мл (95%ДИ -0,01; -0,1, что эквивалентно 0,016–0,16 г/дл) по сравнению с плацебо. Эффекты барицитиниба в дозе 2 и 4 мг были сходными. По сравнению с плацебо частота встречаемости снижения Hb (определяемого как <12 г/дл для женщин и 13,5 г/дл для мужчин) составила 27,5% для барицитиниба 4 мг по сравнению с 24,5% для плацебо (объединенные данные первичного анализа безопасности, 16 недель). Снижение Hb <8 г/дл регистрировали редко (<0,5%), частота отклонения была сопоставима с группами при монотерапии плацебо или МТХ[1].

Первоначальное снижение уровня Hb и эритроцитов было связано с увеличением числа ретикулоцитов, что указывает на компенсаторный механизм, Hb возвращался к исходному уровню через 24 недели. В общей сложности 4 пациента прекратили прием барицитиниба из-за анемии (из 3822 пациентов, получавших барицитиниб). У пациентов, прервавших лечение из-за анемии, Hb возвращался к исходному уровню в течение 28 дней [1].

Барицитиниб вызывал кратковременный прирост тромбоцитов, что не было ассоциировано с явлениями венозного тромбоза [1].

Среднее количество лейкоцитов и, в частности, количество нейтрофилов снижалось по сравнению с исходным вскоре после начала лечения барицитинибом дозозависимым образом. Нейтропения 3 степени (<1,0\*109 кл/л) регистрировалась редко (0,3% при дозе барицитиниба 4 мг) [1].

NK-клетки увеличились в первые две недели, но затем снизились на 20% по сравнению с исходным уровнем и медленно восстановились до исходного уровня на 52-й неделе. Аналогичные эффекты были зарегистрированы для МТХ [1].

В целом введение барицитиниба ассоциировалось с увеличением среднего количества лимфоцитов в течение 1 недели после начала лечения; значения снизились до исходного уровня в интервале от 12 до 24 недель и оставались стабильными. Лимфоцитопения 3-й степени (<0,5\*109 кл/л) была зарегистрирована у 1,9% всех пациентов с РА, принимавших барицитиниб в дозе 4 мг, что соответствует диапазонам, для групп, получавших плацебо или МТХ. Отмечена слабая связь между лимфоцитопенией и инфекциями [1].

При анализе субпопуляций лимфоцитов установили увеличение субпопуляций В-клеток (CD19+/CD20+) на 70–100%. При этом уровень γ-глобулинов немного снизился при приеме барицитиниба, что можно рассматривать как ответ на лечение воспаления. В соответствии с приростом общего количества лимфоцитов, количество CD3+, CD4+ и, в меньшей степени, CD8+, увеличилось от исходного уровня до 24 недели. После этого уровни CD3/4/8 постепенно вернулись к исходному уровню. Отмечалось незначительное снижение Т-хелперных клеток [1].

**4.3.2.1.4.** **Безопасность в особых группах населения**

***Женщины***

В группах, получавших комбинацию барицитниб+МТХ, сообщалось о более частой аменорее в сравнении с плацебо, до 24 недель (1,5 на 100 ч/л по сравнению с 0,3 на 100 ч/л) [1].

***Пожилые***

Программа лечения барицитинибом при РА включала 605 пациентов в возрасте 65 лет и старше, 77 пациентов в возрасте 75 лет и старше и 1 пациента в возрасте старше 85 лет [1].

Инфекции чаще регистрировались у пожилых людей по сравнению с более молодыми субъектами, но аналогичная тенденция была отмечена и для группы плацебо. У пожилых людей старше 65 лет, ранее получавших интенсивное лечение БМАРП, существовал дозозависимый риск развития опоясывающего герпеса. Однако дозозависимая тенденция не была подтверждена у пожилых людей, получавших только синтетические сБМАРП [1].

***Почечная недостаточность***

Поскольку барицитиниб преимущественно выводится почками, для пациентов с почечной недостаточностью рекомендуется более низкая доза – 2 мг. Отмечено, что пациенты с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести исходно имели более высокий риск развития анемии (29,6% для барицитиниба 4 мг и 21,8% для плацебо) [1].

***Иммунологические реакции***

Не было четких признаков реакции гиперчувствительности или реакции фоточувствительности на барицитиниб [1].

***Безопасность, связанная с лекарственными взаимодействиями и другими взаимодействиями***

Одновременное введение пробенецида удваивало экспозицию барицитиниба в плазме крови. Другие ингибиторы ОАТ3, такие как ибупрофен и диклофенак, обладали меньшим ингибирующим потенциалом, чем пробенецид [1].

#### 4.3.2.2. Безопасность пациентов с очаговой алопецией

В ходе анализа безопасности применения барицитиниба у пациентов с тяжелой ОА объединены данные 2 исследований: JAHO (исследование с адаптивным дизайном II и III фазы) и JAIR (исследование III фазы). Популяция безопасности определялась как все пациенты, получившие хотя бы 1 дозу исследуемого препарата. Данные по безопасности включены за 36- и 52-недельный. Побочные эффекты классифицировали на основе версии 23.1 MedDRA. TEAE определяли как событие, которое впервые произошло или регистрировали ухудшение состояния в течение периода анализа. Период анализа определяется как период лечения + до 30 дней после даты последней дозы исследуемого препарата [2].

**4.3.2.2.1.** **Нежелательные явления**

В течение 36-недельного плацебо-контролируемого периода частота TEAE, СНЯ и НЯ, приводящих к окончательному прекращению приема исследуемого препарата, была численно выше в группах барицитиниба по сравнению с плацебо (Таблица 4-16). Большинство TEAE были легкой или средней степени тяжести. Частота TEAE, СНЯ и тяжелых TEAE была самой высокой в группе барицитиниба 4 мг [2].

TEAE, зарегистрированные в ходе изучения безопасности, а также по данным различных анализов, представлены в Таблице 4-17.

**Таблица 4-16.** Нежелательные явления, зарегистрированные в клинических исследованиях эффективности и безопасности барицитиниба у пациентов с очаговой алопецией.

| **Параметр** | **36-недельные плацебо контролируемые исследования** | | | **Расширенный анализ данных\*** | | **All BARI AA#** | **All BARI 2-mg AA&** | **All BARI 4- mg AA^** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **PBO n=371 PYE – 243.2, n’ (%) [IR]** | **BARI 2 mg n=365 PYE – 240.6, n’ (%) [IR]** | **BARI 4 mg n=540 PYE – 363.4, n’ (%) [IR]** | **BARI 2 mg n=365 PYE – 402.1, n’ (%) [IR]** | **BARI 4 mg n=540 PYE – 720.7, n’ (%) [IR]** | **All Doses n=1244 PYE – 1668.4, n’ (%) [IR]** | **BARI 2 mg n=564 PYE – 576.7, n’ (%) [IR]** | **BARI 4 mg n=951 PYE –1079.2, n’ (%) [IR]** |
| Смерть | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| СНЯ | 6 (1,6) [2,5] | 8 (2,2) [3,3] | 14 (2,6) [3,9] | 9 (2,5) [2,1] | 25 (4,6) [3,4] | 54 (4,3) [3,2] | 18 (3,2) [3,0] | 36 (3,8) [3,3] |
| TEAE a | 211 (56,9) [153,1] | 221 (60,5) [160,9] | 341 (63,1) [172,1] | 246 (67,4) [129,5] | 399 (73,9) [132,7] | 872 (70,1) [118,5] | 351 (62,2) [119,0] | 604 (63,5) [115,9] |
| Легкая степень | 122 (32,9) [66,2] | 136 (37,3) [76,2] | 200 (37,0) [75,1] | 132 (36,2) [43,4] | 205 (38,0) [38,9] | 466 (37,5) [38,3] | 198 (35,1) [45,2] | 329 (34,6) [40,6] |
| Средняя степень | 78 (21,0) [36,8] | 79 (21,6) [37,7] | 120 (22,2) [37,7] | 105 (28,8) [30,9] | 162 (30,0) [27,1] | 349 (28,1) [25,2] | 141 (25,0) [28,2] | 230 (24,2) [24,9] |
| Тяжелая степень | 11 (3,0) [4,6] | 6 (1,6) [2,5] | 21 (3,9) [5,8] | 9 (2,5) [2,1] | 32 (5,9) [4,4] | 57 (4,6) [3,4] | 12 (2,1) [2,0] | 45 (4,7) [4,1] |
| Прекращение приема исследуемого препарата из-за НЯ | 6 (1,6) [2,5] | 8 (2,2) [3,3] | 12 (2,2) [3,3] | 9 (2,5) [2,1] | 19 (3,5) [2,6] | 33 (2,7) [1,9] | 10 (1,8) [1,6] | 23 (2,4) [2,1] |
| Исключение из исследования из-за НЯ | 6 (1,6) [2,5] | 8 (2,2) [3,3] | 8 (1,5) [2,2] | 7 (1,9) [1,6] | 18 (3,3) [2,4] | 29 (2,3) [1,7] | 7 (1,2) [1,2] | 22 (2,3) [2,0] |
| **Примечание:** PBO – плацебо; BARI 2 mg – барицитиниб в дозе 2 мг; BARI 4 mg – барицитиниб 4 мг; АА – очаговая алопеция; СНЯ – серьезные нежелательные явления; НЯ – нежелательные явления; IR – уровень заболеваемости; n – количество пациентов в анализируемой популяции; n’ – количество пациентов в указанной категории; PYE – экспозиция пациент-год; PYR – пациенто-годы риска; TEAE – событие, которое впервые произошло или регистрировали ухудшение состояния в течение периода анализа; a – пациенты с множественными случаями одного и того же события учитывались как пациенты с наивысшей степенью тяжести, для которых IR рассчитываются на основе PYR; \* – включены данные от момента рандомизации до даты прекращения сбора данных. Включает всех пациентов, подвергшихся воздействию плацебо, барицитиниба в дозе 2 мг или 4 мг; # – анализ включает данные всех пациентов, подвергшихся воздействию любой дозы барицитиниба в любое время в ходе исследований либо в результате рандомизации, либо в результате смены терапии с плацебо на барицитиниб; & – анализ включает данные пациентов, которые подвергались воздействию барицитиниба в дозе 2 мг в любое время в ходе исследований либо в результате рандомизации, либо в результате смены любой терапии на барицитиниб 2 мг; ^ – анализ включает данные пациентов, которые подвергались воздействию барицитиниба в дозе 4 мг в любое время в ходе исследований, либо в результате рандомизации, либо в результате смены любой терапии на барицитиниб 4 мг. | | | | | | | | |

**Таблица 4-17.** TEAE, зарегистрированные в ходе изучения эффективности и безопасности применения барицитиниба у пациентов с очаговой алопецией.

| **Параметр** | **36-недельные плацебо контролируемые исследования** | | | **Расширенный анализ данных\*** | | **All BARI AA#** | **All BARI 2-mg AA&** | **All BARI 4- mg AA^** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **PBO n=371 PYE=243.2, n’ (%) [IR]** | **BARI 2- mg n=365 PYE=240.6 n’ (%) [IR]** | **BARI 4- mg n=540 PYE = 363.4 n’ (%) [IR]** | **BARI 2- mg n=365 PYE = 402.1 n’ (%) [IR]** | **BARI 4- mg n=540 PYE = 720.7 n’ (%) [IR]** | **PBO n=371 PYE=243.2 n’ (%) [IR]** | **BARI 2- mg n=365 PYE=240.6 n’ (%) [IR]** | **BARI 4- mg n=540 PYE = 363.4 n’ (%) [IR]** |
| Пациенты с ≥1 TEAE | 211 (56,9) [153,1] | 221 (60,5) [160,9] | 341 (63,1) [172,1] | 246 (67,4) [129,5] | 399 (73,9) [132,7] | 872 (70,1) [118,5] | 351 (62,2) [119,0] | 604 (63,5) [115,9] |
| Инфекции и инвазии | 108 (29,1) [55,5] | 118 (32,3) [62,9] | 165 (30,6) [57,3] | 150 (41,1) [51,6] | 227 (42,0) [44,4] | 509 (40,9) [43,3] | 201 (35,6) [45,7] | 334 (35,1) [41,4] |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | 44 (11,9) [19,5] | 45 (12,3) [20,1] | 77 (14,3) [23,1] | 61 (16,7) [16,4] | 122 (22,6) [19,1] | 241 (19,4) [16,3] | 84 (14,9) [15,5] | 162 (17,0) [16,6] |
| Лабораторные и инструментальные данные | 19 (5,1) [7,9] | 26 (7,1) [11,2] | 65 (12,0) [18,9] | 33 (9,0) [8,3] | 81 (15,0) [12,1] | 155 (12,5) [9,9] | 48 (8,5) [8,4] | 111 (11,7) [10,9] |
| Нарушения со стороны нервной системы | 29 (7,8) [12,4] | 28 (7,7) [12,1] | 54 (10,0) [15,8] | 39 (10,7) [9,9] | 75 (13,9) [11,1] | 152 (12,2) [9,7] | 52 (9,2) [9,1] | 101 (10,6) [9,8] |
| Желудочно-кишечные нарушения | 40 (10,8) [17,8] | 41 (11,2) [18,3] | 52 (9,6) [15,2] | 53 (14,5) [14,0] | 72 (13,3) [10,7] | 171 (13,7) [11,2] | 71 (12,6) [12,9] | 101 (10,6) [10,0] |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | 31 (8,4) [13,4] | 27 (7,4) [11,6] | 44 (8,1) [12,6] | 46 (12,6) [11,7] | 68 (12,6) [9,9] | 139 (11,2) [8,7] | 60 (10,6) [10,6] | 82 (8,6) [7,8] |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | 18 (4,9) [7,6] | 20 (5,5) [8,5] | 36 (6,7) [10,2] | 31 (8,5) [7,7] | 48 (8,9) [6,8] | 98 (7,9) [6,0] | 38 (6,7) [6,6] | 60 (6,3) [5,6] |
| **Примечание:** PBO – плацебо; BARI 2 mg – барицитиниб в дозе 2 мг; BARI 4 mg – барицитиниб 4 мг; АА – очаговая алопеция; IR – уровень заболеваемости; n – количество пациентов в анализируемой популяции; n’ – количество пациентов в указанной категории; PYE – экспозиция пациент-год; PYR – пациенто-годы риска; TEAE – событие, которое впервые произошло или регистрировали ухудшение состояния в течение периода анализа; \* – включены данные от момента рандомизации до даты прекращения сбора данных. Включает всех пациентов, подвергшихся воздействию плацебо, барицитиниба в дозе 2 мг или 4 мг; # – анализ включает данные всех пациентов, подвергшихся воздействию любой дозы барицитиниба в любое время в ходе исследований либо в результате рандомизации, либо в результате смены терапии с плацебо на барицитиниб; & – анализ включает данные пациентов, которые подвергались воздействию барицитиниба в дозе 2 мг в любое время в ходе исследований либо в результате рандомизации, либо в результате смены любой терапии на барицитиниб 2 мг; ^ – анализ включает данные пациентов, которые подвергались воздействию барицитиниба в дозе 4 мг в любое время в ходе исследований, либо в результате рандомизации, либо в результате смены любой терапии на барицитиниб 4 мг. | | | | | | | | |

В ходе 36-недельных плацебо контролируемых исследований «распространенные НЯ» чаще всего возникали в группе барицитиниба 4 мг, численно реже в группе 2 мг и меньше всего в группе плацебо. Наиболее распространенные НЯ, которые численно чаще встречались в группах лечения барицитинибом, включали (плацебо, барицитиниб 2 мг, барицитиниб 4 мг): инфекции верхних дыхательных путей (7,0%, 6,6%, 7,6%) и вирусные инфекции верхних дыхательных путей (1,6%, 2,2%, 1,5%), назофарингит (5,1%, 4,4%, 6,9%), головная боль (5,4%, 5,5%, 6,7%), акне (1,1% , 5,8%, 5,6%), увеличение активности креатинфосфокиназы в крови (1,3%, 0,8%, 4,3%), инфекции мочевыводящих путей (1,6%, 3,8%, 3,3%), грипп (1,9%, 1,6%, 2,6%), усталость (1,1%, 0,8%, 2,2%), фолликулит (0,8%, 1,4%, 2,2%), тошнота (1,6%, 2,7%, 2,0%) и вульвовагинальный кандидоз (0%, 2,6%, 1,2%) [2].

**4.3.2.2.2. Серьезные нежелательные явления/смерти/другие значимые события**

В ходе клинических исследований ОА не было зарегистрировано ни одного случая смерти до даты окончания сбора данных. О СНЯ сообщалось в соответствии с рекомендациями ICH E2A (1994) [2].

В течение 36-недельных плацебо-контролируемого периода в группах барицитиниба 2 мг и 4 мг 2,2% и 2,6% пациентов, сообщали по крайней мере об одном СНЯ, по сравнению с 1,6% в группе плацебо. В течение продолжительного периода лечения большинство СНЯ относились к «Травмы, отравления и процедурные осложнения», «Инфекции и инвазии», «Нарушения со стороны сердца» и «Желудочно-кишечные нарушения» [2].

Из категории «Травмы, отравления и процедурные осложнения» переломы были наиболее частыми СНЯ у пациентов, получавших барицитиниб. В ходе плацебо контролируемых исследований зарегистрировано 3 перелома в группе плацебо, у 8 пациентов в группе барицитиниба 2 мг и у 7 пациентов в группе барицитиниба 4 мг. В расширенном наборе данных 11 пациентов, принимавших 2 мг (3,0%) барицитиниба, и 12 пациентов, принимавших 4 мг (2,2%) барицитиниба, сообщили о переломах [2].

Сообщалось о двух случаях пиелонефрита, по одному в каждой группе, получавшей барицитиниб. В наборе данных All BARI (анализ включает данные всех пациентов, подвергшихся воздействию любой дозы барицитиниба в любое время в ходе исследований либо в результате рандомизации, либо в результате смены терапии с плацебо на барицитиниб) регистрировали 6 случаев COVID-19, 3 из них с пневмонией. В расширенном наборе данных СНЯ: дивертикулит (n=1), аппендицит (n=2), перфоративный аппендицит (n=1) и опоясывающего герпеса регистрировали в группе барицитиниба 4 мг. Пневмония, дивертикулит и опоясывающий герпес известны как побочные эффекты барицитиниба, перфорация ЖКТ является важным выявленным риском. В отношении сердечно-сосудистой системы было зарегистрировано 4 СНЯ: желудочковая тахикардия, острый инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, недостаточность аортального клапана в группах барицитиниба и ни одного в группе плацебо. СНЯ со стороны ЖКТ были стеноз желудка, непроходимость желудка в группе барицитиниба 2 мг, кроме трех случаев аппендицита, описанных выше. Со стороны гепатобилиарной системы, в группе плацебо было зарегистрировано одно СНЯ в виде острого холецистита и два в группе барицитиниба с дополнительным СНЯ в виде острого гепатита [2].

Зарегистрировали 2 случая венозных тромботических событий (одна легочная эмболия и один тромбоз глубоких вен), произошедшие после закрытия базы данных, что согласуется с ранее выявленными сведеньями [2].

В группах барицитиниба (анализ включает данные всех пациентов, подвергшихся воздействию любой дозы барицитиниба в любое время в ходе исследований либо в результате рандомизации, либо в результате смены терапии с плацебо на барицитиниб) регистрировали 1 случай В-клеточной лимфомы. Не зарегистрировали ни одного случая ТБ, кандидозных инфекций, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Зарегистрировали СНЯ острого гепатита/острого холецистита (n=3); MACE (n=2, острая инфекция миокарда и застойная сердечная недостаточность); венозные тромботические события (n=2); перфорация ЖКТ (n=1). В группах, получавших барицитиниб, не было СНЯ в виде миелосупрессии или миопатии, включая рабдомиолиз [2].

***Инфекции, в том числе оппортунистические инфекции***

Фармакодинамическое действия барицитиниба может привести к повышенной частоте возникновения инфекций у пациентов. SmPC барицитиниба включает инфекции в разделе «Предупреждения и меры предосторожности». Инфекции верхних дыхательных путей, герпес, гастроэнтерит, инфекции мочевыводящих путей и пневмония относятся к нежелательным реакциям, а серьезные инфекции являются важным потенциальным риском барицитиниба. В клинической программе ОА пациенты не включались в исследование/исключались, если у них были [2]:

• герпетическая экзема в анамнезе за последние 12 месяцев или 2 предыдущих эпизода, или

• текущая или недавняя и/или клинически серьезная вирусная, бактериальная, грибковая или паразитарная инфекция.

Потенциальные оппортунистические инфекции (ОИ) были определены с использованием списка PT MedDRA в соответствии с согласованными рекомендациями по отчетности об ОИ:

• Кандидозные инфекции, поражающие только ротовую полость и глотку, не считались ОИ, за исключением случаев, когда также присутствовали инфекции пищевода или нижележащих отделов ЖКТ;

• Локализованные инфекции опоясывающего герпеса не считались ОИ; только мультидерматомы или диссеминированные инфекции или и то, и другое считались ОИ.

• Активная туберкулезная инфекция, возникшая после лечения, считалась ОИ.

В плацебо-контролируемых исследованиях не регистрировали значимых отличий между группами, получавшими плацебо и барицитиниб, в отношении: частоты возникающих инфекций, серьезности развития инфекционного поражения, необходимости временного прерывания или отказа от приема исследуемого препарата из-за инфекций. Наиболее частыми инфекциями (более чем у 1% пациентов в любой группе приема барицитиниба) являлись: инфекции мочевыводящих путей, фолликулит, бронхит, опоясывающий герпес и кандидозный вульвовагинит. Различия не были статистически значимыми, за исключением кандидозного вульвовагинита. Регистрировали развитие пиелонефрита у пациентов, получавших барицитиниб 2 или 4 мг, и пневмонии COVID-19 (барицитиниб 2 мг), что привело к отмене исследуемого препарата. Опоясывающий герпес был наиболее часто регистрируемой инфекцией, что привело к временному прекращению приема исследуемого препарата у пациентов, получавших барицитиниб, как это предписано протоколом. Один пациент прекратил прием исследуемого препарата из-за инфекции нижних дыхательных путей в группе барицитиниба 2 мг [2].

В течение 36-недельного плацебо контролируемого периода исследований JAHO и JAIR наблюдалась более высокая частота развития фолликулита при применении барицитиниба 2 мг (1,4%,) и барицитиниба 4 мг (2,2%,) по сравнению с плацебо (0,8%,). Большинство случаев фолликулита на коже головы (71%) произошло у пациентов, при повторном росте волос на голове во время события, или волос начинал расти вскоре после развития фолликулита. Большинство (70%) пациентов выздоровели, ни один пациент не прервал или не прекратил прием исследуемого препарата из-за НЯ. Исследователями не установлена связь между приемом барицитиниба и развитием фолликулита, опосредованная иммуносупрессивным действием барицитиниба. Авторы считают, что если бы фолликулит указывал на инфекции, вызванные местной иммуносупрессией, то были бы поражены различные области тела у пациентов, отвечающих и не отвечающих на терапию [2].

В клинических исследованиях по оценке эффективности и безопасности барицитиниба в отношении ОА не зарегистрировано ни подтвержденных ОИ, ни случаев ТБ. Установленный профиль безопасности барицитиниба включает вирусную реактивацию, в том числе реактивацию вируса герпеса и гепатита В в разделе «Предупреждения и меры предосторожности» [2].

***Изменения гематологических параметров***

В ходе исследований по оценке эффективности и безопасности барицитиниба в отношении ОА регистрировали большую частоту встречаемости снижения количества нейтрофилов и лимфоцитов, снижения уровня Hb и повышения количества тромбоцитов при приеме барицитиниба в дозах 4 и 2 мг по сравнению с плацебо. При анализе данных, полученных от всех пациентов, получавших барицитиниб хотя бы 1 раз, 13 пациентов (1%) сообщили о TEAE – анемии, все события были легкой или средней степени тяжести, при этом 3 пациента прервали прием барицитиниба из-за анемии. Вмешивающиеся факторы или альтернативные причины присутствовали у 12 из 13 пациентов с анемией, включая желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, дефицит витамина B12, гемоглобинопатию, анемию и дефицит железа. У нескольких пациенток изначально был низкий Hb, или анемия была связана с вагинальным кровотечением, липосакцией, использованием пенициллина или дисменореей. Хотя низкий уровень Hb и связанные с ним изменения гематологических аналитов наблюдались с большей частотой у пациентов, получавших лечение барицитинибом, по сравнению с плацебо, и чаще у пациентов, получавших барицитиниб в дозе 4 мг, по сравнению с группой, получавшей 2 мг, в большинстве случаев повышение уровня Hb 1 или 2 степени, а среднее снижение по сравнению с исходным уровнем было не значительным и не имело клинического значения [2].

У пациентов с ОА регистрировали повышение среднего уровня холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП и, соответственно, общего холестерина в первые 12 недель лечения барицитинибом. По сравнению с группой плацебо не было различий ни в среднем уровне триглицеридов, ни в проценте категориальных сдвигов для триглицеридов [2].

При анализе данных всех пациентов с ОА, получавших барицитиниб хотя бы 1 раз, было зарегистрировано одно сердечно-сосудистое событие (несостоятельность аортального клапана), МАСЕ отсутствовали [2].

***Венозные тромбоэмболии***

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз глубоких вен (ТГВ) считаются НЛР для барицитиниба, а венозные тромбоэмболии (ВТЭ) представляют собой важный потенциальный риск для барицитиниба. Пациенты с ВТЭ в анамнезе или с высоким риском развития ВТЭ были исключены из клинических исследований эффективности и безопасности барицитиниба в отношении ОА. В ходе клинических исследований по ОА у пациентов, получавших барицитниб в дозе 2 мг, регистрировали ВТЭ (n=2), ТЭЛА (n=1) и ТГВ/ТЭЛА (n=1). Пациентка с ТГВ/ТЭЛА также имела ожирение (ИМТ [индекс массы тела] 35,8) и принимала оральные контрацептивы, другая пациентка с ТЭЛА перенесла COVID-19-ассоциированную пневмонию и острую дыхательную недостаточность, а также имела генетическую предрасположенность (гетерозиготность по протромбиновому гену) [2].

***Изменения креатинфосфокиназы и симптомы, связанные с мышцами***

Повышение креатинфосфокиназы более чем в 5 раз выше ВГН признано НЛР для барицитиниба. В клинических исследованиях барицитиниба при РА и АД не было выявлено связи с мышечными симптомами. В клинических исследованиях по поводу ОА были рассмотрены возникающие при лечении НЯ, связанные повышением креатинфосфокиназы [2].

В плацебо контролируемом периоде процент пациентов с повышением креатинфосфокиназы был выше в группе барицитиниба 2 мг и барицитиниба 4 мг по сравнению с плацебо, также наблюдались дозозависимые различия [2].

В плацебо контролируемом периоде клинических исследований эффективности и безопасности барицитиниба у пациентов с ОА процент и количество пациентов, сообщивших об 1 или более TEAE, потенциально связанных с мышечными симптомами/с сопутствующим повышением креатинфосфокиназы, составили: n=3/0 в группе плацебо, n=3/1 в группе барицитиниба 2 мг, и n=5/3 в группе барицитиниба 4 мг. В группе плацебо из 3 пациентов с сообщенными мышечными симптомами был 1 пациент с рабдомиолизом и нормальным уровнем креатинфосфокиназы. В других группах лечения рабдомиолиза не наблюдалось. В группе барицитиниба в дозе 4 мг у большинства (4/5) пациентов отмечались мышечные спазмы, и у 1 пациента развилась миалгия [2].

***Злокачественные новообразования***

Количество злокачественных новообразований (n=3) и НМРК (n=2) было небольшим у пациентов с ОА, получавших барицитиниб в течение более 104 недель (13%). В плацебо-контролируемом периоде сообщалось об одном случае рака предстательной железы при приеме плацебо и об одном случае В-клеточной лимфомы при приеме барицитиниба в дозе 4 мг [2].

**4.3.2.2.3. Лабораторныеи инструментальныеданные**

В плацебо контролируемом периоде клинических исследований эффективности и безопасности барицитиниба в отношении ОА средние значения АСТ и АЛТ в группе, принимавшей 4 мг барицитиниба, незначительно увеличивались в течение плацебо-контролируемого периода (+2,6 МЕ для АЛТ и +3,1 для АСТ), в то время как медиана оставалась стабильной (+1 МЕ для АЛТ и +2 МЕ для АСТ). Средние и медианные значения в группе 2 мг оставались стабильными и сходными со средними значениями в группе плацебо. Частота повышения АЛТ или АСТ до ≥3 х ВГН и ≥5 х ВГН была ниже в группах барицитиниба, чем в группе плацебо [2].

В плацебо контролируемом периоде клинических исследований эффективности и безопасности барицитиниба в отношении ОА процент пациентов с высоким уровнем сывороточного альбумина был выше в группах барицитиниба по сравнению с группой плацебо: 1,4% в группе плацебо, 3,9% в группе барицитиниба 2 мг и 5,0% в группе барицитиниба 4 мг. Максимальное увеличение сывороточного альбумина по сравнению с исходным уровнем значимо не отличалось от группы плацебо, 0,66 г/л при приеме барицитиниба 2 мг и 0,85 г/л при приеме барицитиниба 4 мг, и не имела клинической значимости [2].

***Артериальное давление***

В клинических исследованиях при терапии ОА частота повышения систолического артериального давления была выше у пациентов, получавших барицитиниб, по сравнению с плацебо без различий в дозах. Артериальная гипертензия возникала с одинаковой частотой при приеме плацебо (2,4%) и барицитиниба 4 мг (2,6%), реже при приеме барицитиниба 2 мг (0,5%). Средние изменения по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших барицитиниб, были небольшими (менее 2 мм рт. ст.) в обеих группах [2].

***Частота сердечных сокращений***

В клинических исследованиях при терапии ОА частота возникновения брадикардии была одинаковой при приеме барицитиниба в дозе 4 мг и плацебо, и ниже при приеме барицитиниба в дозе 2 мг. Тахикардию чаще регистрировали у пациентов, получавших барицитиниб, в сравнении с плацебо. Максимальные средние изменения по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших барицитиниб в обеих дозах, были небольшими (менее 2 ударов в минуту) и не увеличивались по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (2,57 ударов в минуту) [2].

***Масса тела***

В клинических исследованиях при терапии ОА частота потери веса (снижение ≥7%) была выше в группе плацебо по сравнению с группами барицитиниба 2 мг и 4 мг. Аналогичная доля пациентов во всех группах лечения имела прибавку в весе ≥7%. Увеличение массы тела в ходе приема барицитиниба отмечалось с большей частотой в группах барицитиниба 2 мг (1,6%) и 4 мг (0,9%) по сравнению с плацебо (0,3%). Максимальное среднее изменение по сравнению с исходным уровнем составило 1,15 кг при приеме барицитиниба 2 мг и 1,78 кг при приеме барицитиниба 4 мг по сравнению с 0,62 кг при приеме плацебо [2].

**4.3.2.2.4. Безопасность в особых группах населения**

***Возраст***

Возрастные категории были определены как <65 лет и ≥65 лет. Критериями включения в исследование были возраст не менее 18 лет и ≤60 лет для мужчин и ≤70 лет для женщин на момент получения информированного согласия. Всего из 1244 больных было: 1214 (97,6%) больных в возрасте до 65 лет и 30 (2,4%) больных в возрасте 65 лет и старше. Частота возникновения и тяжесть TEAE и СНЯ в возрастной группе старше 65 лет были выше по сравнению с более молодой возрастной группой [2].

Большинство (77%) пациентов в возрастной группе старше 65 лет сообщили о более чем 1 TEAE, наибольшее количество зарегистрированных событий было «инфекций и инвазий». Три пациента в возрастной группе старше 65 лет сообщили о СНЯ, по одному с переломом лодыжки, COVID-19 и желудочковой тахикардией [2].

В ходе клинических исследований с участием пациентов с ОА не было зарегистрировано случаев смерти ни в одной возрастной группе. Частота и тяжесть событий «инфекции и инвазии» и событий гиперлипидемии были выше в возрастной группе старше 65 лет по сравнению с возрастной группой моложе 65 лет [2].

***Функция почек***

В ходе клинических исследований с участием пациентов с ОА только 2 пациента с исходной СКФ от 40 до 60 мл/мин/1,73 м2 были рандомизированы в группу барицитиниба в дозе 4 мг, и эти пациенты получали дозу 2 мг в соответствии с рекомендациями по дозированию [2].

***Другие внутренние и внешние факторы***

Не было отмечено клинически значимых дифференциальных эффектов лечения для общих TEAE ни в одной из подгрупп по полу, расе, этнической принадлежности, исходному весу или исходному ИМТ. Для большинства TEAE частота возникновения слишком мала для значимого сравнения. Не было обнаружено клинически значимых дифференциальных эффектов лечения для TEAE в какой-либо из подгрупп географического региона или для пациентов с предшествующей системной терапией или без нее [2].

***Беременность***

Было показано, что регуляторный путь JAK-STAT участвует в клеточной адгезии и клеточной полярности, что может влиять на раннее эмбриональное развитие. Влияние барицитиниба на развитие плода человека неизвестно; однако исследования на крысах и кроликах показали тератогенность. Выводы о материнской и эмбрио-фетальной токсичности, включая скелетные аномалии при дозах, превышающих максимальную дозу воздействия на человека, указывают на то, что барицитиниб может оказывать неблагоприятное воздействие на развитие костей в период внутриутробного развития. Поскольку пороки развития плода после внутриутробного воздействия являются важным потенциальным риском, а барицитиниб противопоказан во время беременности, женщины и мужчины с репродуктивным потенциалом, включенные в клиническую программу ОА, должны были использовать надежный метод контрацепции во время клинических исследований и в течение как минимум 4 недель после последней дозы исследуемого препарата [2].

По состоянию на 13 февраля 2021 года 6 женщин забеременели во время участия в исследовании ОА. Исходы включали: 1 плановое прерывание беременности, 1 самопроизвольный аборт, 1 замершую беременность и 3 развивающиеся беременности на момент предоставления данных. У партнерш пациентов мужчин, получавших барицитиниб во время участия в исследовании ОА, не было беременностей. При трех преждевременно закончившихся беременностях не было зарегистрировано врожденных аномалий; у двух женщин, перенесших самопроизвольный аборт, имелся предрасполагающий анамнез. Случаев применения барицитиниба во время грудного вскармливания в клинических исследованиях ОА не сообщалось [2].

#### 4.3.2.3. Безопасность пациентов с атопическим дерматитом

Были собраны данные о 2531 пациенте, получавшем барицитиниб в течение 2247 пациенто-лет (средняя продолжительность 310 дней).

На исходном уровне характеристики заболевания и предшествующая терапия АД в анамнезе были сходными между группами барицитиниба и плацебо, а также во всех наборах данных; примерно у 47% пациентов была тяжелая форма АД. В объединенном анализе данных 2531 пациент получил ≥1 разовую дозу барицитиниба, а 42% пациентов принимали барицитиниб ≥1 год; в частности, 14%, 29% и 51% пациентов, получавших барицитиниб в дозах 1 мг, 2 мг и 4 мг соответственно, подвергались воздействию ≥1 года. [12]

**4.3.2.3.1. Нежелательные явления**

В плацебо-контролируемом наборе данных 43%, 49% и 51% пациентов в группах плацебо, 2 мг и 4 мг, соответственно, сообщили о ≥1 TEAE; большинство из них были легкой или средней степени тяжести. Инфекции были наиболее распространенными TEAE, большинство из которых были легкой или средней степени тяжести и были в основном инфекциями верхних дыхательных путей и простым герпесом. В плацебо-контролируемом периоде частота инфекций была выше в группах барицитиниба по сравнению с плацебо, но различий в дозах не отмечалось. Частота СНЯ в группах плацебо, 2 мг и 4 мг составила 2,3%, 1,4% и 2,3% соответственно. В расширенном наборе данных TEAE снижались в обеих дозах барицитиниба. Одна смерть, зарегистрированная при обобщенном анализе данных после более чем 12-месячного лечения барицитинибом, была вызвана желудочно-кишечным кровотечением у пациента, рандомизированного для получения 1 мг в исходном исследовании, затем 4 мг в исследовании длительного приема, и получавшего 2 мг барицитиниба из-за снижения скорости клубочковой фильтрации [2].

**4.3.2.3.2. Нежелательные явления, представляющие особый интерес**

***Инфекции***

Частота серьезных инфекций в плацебо-контролируемом наборе данных была низкой и одинаковой в группах лечения. Наиболее частыми серьезными инфекциями в расширенном наборе данных были герпетическая экзема (n=11), флегмона (n=6) и пневмония (n=3). Сопоставимое количество пациентов в группах плацебо (4,4%) и 2 мг (4,8%) и меньшая доля в группе 4 мг (3,4%) сообщили об инфекциях кожи, требующих лечения антибиотиками. В кластере кожных инфекций более частыми у пациентов, получавших барицитиниб, были фолликулит, флегмона и импетиго [2].

Сообщений о туберкулезе не было. ОИ возникали нечасто, различий между группами не было. В плацебо-контролируемом наборе данных были рассмотрены 2 оппортунистические инфекции: глазная токсоплазмозная инфекция (плацебо) и полидерматомный опоясывающий герпес (2 мг). В расширенном наборе данных все признанные оппортунистические инфекции были опоясывающим герпесом: 2 дополнительно с мультидерматомным опоясывающим герпесом (4 мг); 1 пациент с рецидивом опоясывающего герпеса (2 мг). Доля пациентов, сообщающих о простом герпесе, была выше в группах 4 мг (6,1%) по сравнению с плацебо (2,7%) и 2 мг (3,6%). В расширенном наборе данных простого герпеса уровень заболеваемости составил 10,3 (n=224); 93% были легкой или средней степени тяжести; наиболее распространенными были лабиальный герпес (n=110), простой герпес (n=91) и герпетическая экзема (n=32). Из 43 пациентов с герпетической экземой или ветряной оспой Капоши у большинства (67,5%) заболевание контролировалось плохо (IGA 3 или 4). Эта связь не наблюдалась для начальных эпизодов лабиального герпеса, когда 52,7% пациентов имели IGA 0, 1 или 2 до заражения [2].

***Сердечно-сосудистые события***

Не было сообщений о положительно оцененных MACE или других сердечно-сосудистых событиях в течение плацебо-контролируемого периода. Один инфаркт миокарда был расценен как MACE в группе 2 мг при анализе расширенного набора данных (уровень заболеваемости 0,17); факторы риска включали возраст, историю курения, гипертонию, ожирение, высокий уровень холестерина и ранее существовавший РА. В дополнение к этому пациенту, у 1 пациента в расширенном анализе данных (уровень заболеваемости 0,09), который был рандомизирован в группу плацебо в исходном исследовании и переведен на 2 мг в исследовании длительного приема, был разрыв церебральной аневризмы, который был положительно расценен как геморрагический инсульт. О перфорациях ЖКТ не сообщалось [2].

В течение плацебо-контролируемого периода произошел 1 случай ВТЭ и ТЭЛА у 51-летней женщины, получавшей 4 мг. Факторы риска включали одновременный прием оральных контрацептивов и курение в анамнезе. Пациент прекратил лечение и выздоровел. В расширенном наборе данных регистрировали 1 дополнительный случай ТЭЛА в группе 4 мг (уровень заболеваемости 0,40) у 61-летнего мужчины без явных факторов риска, кроме возраста. Лечение барицитинибом было прекращено, пациент выздоровел. В группе 2 мг расширенного набора данных было 1 событие, расцененное как тромбоз периферических вен [2].

***Злокачественные новообразования***

Ни в группе барицитиниба, ни в плацебо-контролируемых, ни в расширенных наборах данных не было зарегистрировано злокачественных новообразований. В группе плацебо возникло два злокачественных новообразования, отличных от НМРК (уровень заболеваемости 0,66), 1 рак молочной железы и 1 папиллярный рак щитовидной железы. Был 1 НМРК (болезнь Боуэна) у пациента, получавшего плацебо (уровень заболеваемости 0,68). В расширенном наборе данных сообщалось о 5 злокачественных опухолях, отличных от НМРК (уровень заболеваемости 0,22), по 1 пациенту с анапластической крупноклеточной лимфомой Т- и нуль-клеточного типа, В-клеточной лимфомой (симптомы появились во время приема плацебо), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, рак предстательной железы и рак прямой кишки (все 2 мг, кроме пациента с анапластической крупноклеточной лимфомой, который получил 4 мг). В расширенном анализе данных было зарегистрировано 6 НМРК (уровень заболеваемости 0,26): базальноклеточная карцинома (n=3, все 2 мг), болезнь Боуэна (n=2, 4 мг) и кератоакантома (n=1, 4 мг) [2].

***Конъюнктивальные нарушения***

В кластере заболеваний конъюнктивы в плацебо-контролируемом наборе данных 1,6% и 1,2% пациентов в группах 2 мг и 4 мг, соответственно, сообщили о событиях по сравнению с 2,1% в группе плацебо. В расширенном наборе данных уровень заболеваемости были сходными между дозами (2 мг = 4,9; 4 мг = 4,6) и аналогичны в расширенном наборе данных (4,3). Наиболее частыми НЯ были конъюнктивит (41%) и аллергический конъюнктивит (35%) [2].

**4.3.2.3.3. Лабораторные данные**

Повышение сывороточной креатинфосфокиназы по крайней мере до степени 1 (до 2,5x ВГН) было наиболее частым лабораторным изменением и было зарегистрировано у 19,3% и 23,8% пациентов в дозах 2 мг и 4 мг соответственно против 10,3% в группе плацебо; частоты также были выше в группах барицитиниба по сравнению с плацебо для повышения креатинфосфокиназы как минимум до степени 2 и 3. Ни в одном наборе данных не было изменений уровня Hb 3 (<8 мг/дл) или выше при любой дозе барицитиниба. У нескольких пациентов было количество лимфоцитов <500 кл/мм3 или количество нейтрофилов <1000 кл/мм3 [2].

Снижение числа нейтрофилов до <1000 кл/мм3 не было связано с серьезными инфекциями и не приводило к отмене исследуемого препарата. Увеличение количества тромбоцитов до >600x109/л наблюдалось у большего количества пациентов в группах 2 мг (1,2%) и 4 мг (0,6%) по сравнению с плацебо (0%); пропорции были аналогичными в расширенном наборе данных. У большей доли пациентов в группах барицитиниба по сравнению с плацебо было увеличение ЛПНП и ЛПВП; учитывая низкую частоту MACE или сердечно-сосудистых событий, эти данные не указывают на повышенный риск. Во всех наборах данных несколько пациентов имели ≥3x или ≥5x ВГН для АЛТ, и только у 1 пациента в расширенном наборе данных наблюдалось ≥10x ВГН АЛТ. Не было доказательств того, что лечение барицитинибом ассоциировалось с повышенным риском связанных с печенью TEAE или СНЯ, приводящих к временному прерыванию или постоянному прекращению приема исследуемого препарата [2].

#### 4.3.2.4. Безопасность пациентов с COVID-19

Анализы безопасности включали всех случайно распределенных участников, получивших хотя бы одну дозу барицитиниба. НЯ оценивали в ходе 28-дневного периода лечения [11].

В период с 11 июня 2020 г. по 15 января 2021 г. 1630 участников прошли скрининг на соответствие требованиям, и 1525 (93,6%) были случайным образом распределены для получения либо барицитиниба 4 мг один раз в день + стандартная терапия (n=764), либо плацебо плюс + терапия (n=761). Двадцать три (1,5%) участника не получали дозы ни барицитиниба, ни плацебо, либо выбыли из наблюдения до первого контрольного визита и, следовательно, были исключены из анализа безопасности. Из оставшихся 1502 участников 1248 (83,1%) завершили 28-дневный период лечения и 254 (16,9%) прекратили лечение в течение этого периода, из которых 159 (62,6%) умерли [11].

В группе барицитиниба 334 (45%) из 750 участников и 334 (44%) из 752 в группе плацебо имели по крайней мере одно НЯ, возникшее во время лечения, а СНЯ наблюдались у 110 (15%) участников в группе барицитиниба. группе и 135 (18%) в группе плацебо. Наиболее распространенные СНЯ (барицитиниб против плацебо): инфекции и инвазии (n=64 [8.5%] против 74 [9,8]); COVID-19-ассоциированная пневмония 21 [2.8] против 20 [2.7]; септический шок 13 [1,7] против 24 [3,2]; заболевания органов дыхания и средостения 43 [5,7] против 60 [8,0]; острая дыхательная недостаточность 17[2,3] против 29 [3,9]; дыхательная недостаточность 10 [1,3] против 17 [2.3] [11].

Частота смертей, о которых сообщалось, в связи с побочными эффектами (не связанная с прогрессированием заболевания, 12 [2%] участников в группе барицитиниба против 31 [4%] в группе плацебо) и прекращение исследуемого лечения из-за побочных эффектов (56 [7%] против 70 [9%]) были численно ниже в группе барицитиниба, чем в группе плацебо. Серьезные инфекции были зарегистрированы у 64 (9%) участников, получавших барицитиниб, и у 74 (10%) участников, получавших плацебо. Среди участников, принимавших кортикостероиды в начале исследования, серьезные инфекции возникали с одинаковой частотой между группами (58 [10%] из 605 против 63 [11%] из 590 в группах барицитиниба и плацебо соответственно). В группах барицитиниба и плацебо наблюдалось аналогичное распределение подтвержденных случаев венозной тромбоэмболии (20 [3%] против 19 [3%]) и МАСЕ (8 [1%] против 9 [1%]), не регистрировали перфораций ЖКТ [11].

#### 4.3.2.5. Степень воздействия на пациентов

В общей сложности 3464 пациента получали барицитиниб в исследованиях РА, что составляет 4214,1 пациенто-лет воздействия; 2166 пациентов (62,5%) подвергались воздействию в течение ≥52 недель, а 467 пациентов (13,5%) подвергались воздействию в течение ≥104 недель [1].

По состоянию на дату окончания сбора данных 31 марта 2021 г. база данных по безопасности ОА включала 1244 пациента, принимавших барицитиниб в любой дозе. Общая экспозиция составила 1362 пациенто-года. База данных включала 845 (68%) пациентов с кумулятивным приемом барицитиниба в любой дозе не менее 52 недель и 516 (55%) пациентов, принимавших барицитиниб в дозе 4 мг, завершивших курс лечения не менее 52 недель. В общей сложности 28 пациентов получали барицитиниб в дозе 1 мг во время исследования JAHO (II фаза). В общей сложности 564 пациента получали барицитиниб в дозе 2 мг в течение 488,9 ч/л, а 938 пациентов получали барицитиниб в дозе 4 мг в течение 858,9 ч/л. Пациенты с 52-недельным воздействием (не менее 358 дней): 317 пациентов (барицитиниб 2 мг) и 516 пациентов (барицитиниб 4 мг). В анализе безопасности при приеме в течение 36-недель изучали данные 371 пациент, получавшего плацебо, 365 пациентов, получавших барицитиниб в дозе 2 мг, и 540 пациентов, получавших барицитиниб в дозе 4 мг. Около 90% во всех трех группах лечения подвергались воздействию в течение не менее 36 недель и около 87% подвергались воздействию барицитиниба в течение не менее 52 недель [2].

При оценке безопасности применения барицитиниба у пациентов с АД были собраны данные о 2531 пациенте, получавшем барицитиниб в течение 2247 пациенто-лет (средняя продолжительность 310 дней) [2].

В ходе изучения эффективности барицитиниба в отношении COVID-19 в исследование включили 1033 пациента, 516 из которых получали барицитиниб + ремдесивир. В исследовании COV-BARRIER для оценки эффективности монотерапии барицитинибом включили 1525 пациентов, из которых 764 получали барицитиниб + ремдесевир [2].

#### 4.3.2.6. Объединенные данные по безопасности

В объединенных данных клинических исследований РА, АД, ОА большинство инфекций были легкой или средней степени тяжести. В исследованиях, которые включали обе дозы, инфекции были зарегистрированы у 31,0%, 25,7% и 26,7% пациентов в группах 4 мг, 2 мг и плацебо соответственно. В клинических исследованиях РА комбинация с МТХ приводила к увеличению частоты возникновения инфекций по сравнению с монотерапией барицитинибом. Часто возникновения опоясывающего герпеса характеризовалась как «часто» при РА, «очень редко» при АД и «редко» при ОА. В клинических исследования АД при лечении барицитинибом было меньше кожных инфекций, требующих лечения антибиотиками, чем при применении плацебо [2] .

Частота серьезных инфекций при применении барицитиниба была аналогична таковой при применении плацебо. Заболеваемость серьезными инфекциями оставалась стабильной при длительном воздействии. Общая частота развития серьезных инфекций в клинических исследованиях составила 3,2 на 100 пациенто-лет при РА, 2,1 при АД и 0,8 при ОА [2].

Нежелательные явления, вызывающие особый интерес, были выделены на основе установленного профиля безопасности при показаниях для барицитиниба при РА и АД в исследованиях III фазы, данных клинического исследования II фазы барицитиниба при ОА, механизме действия барицитиниба и информации из литературы [2].

Нежелательные явления, вызывающие особый интерес, включают: инфекции, изменения гематологических параметров, повышение липидов, MACE, венозный и артериальный тробмоэмболизм, повышение креатинфосфокиназы и мышечные симптомы, НМРК и злокачественные новообразования, отличные от НМРК, аномальные значения активности печеночных трансаминаз, влияние или нарушение функции почек, перфорация ЖКТ, депрессия и суицидальные наклонности, аллергические реакции или гиперчувствительность и реакции фоточувствительности [2].

В исследованиях по оценке эффективности и безопасности при АД и РА, когда восстановление волосяного фолликула не играет роли, частота фолликулита была одинаковой у пациентов, получавших барицитиниб и плацебо, и не было отмечено дозозависимой реакции [2].

В течение 36-недельного плацебо-контролируемого периода исследований JAHO и JAIR о вульвовагинальном кандидозе и микотических инфекциях чаще сообщалось при применении барицитиниба в дозе 2 мг и барицитиниба в дозе 4 мг по сравнению с плацебо: 0,5% (n=1) против 3,0% (n=7) против 3,0% (n=7). Все пациенты, кроме 1, выздоровели, ни один пациент не прерывал или не прекращал прием исследуемого препарата из-за НЯ. При рассмотрении данных по популяциям больных АД и РА ни у одной пациентки с АД не было зарегистрировано вульвовагинального кандидоза в течение 16-недельного плацебо-контролируемого периода в группах барицитиниба по сравнению с 1 пациенткой в группе плацебо. В течение 16-недельного плацебо-контролируемого периода при РА частота вульвовагинального кандидоза была выше при приеме барицитиниба (2 мг: 0,8%, 4 мг: 0,5%) по сравнению с плацебо (0%), но в целом была низкой. Частота вульвовагинальной грибковой инфекции не была выше при приеме барицитиниба (2 мг: 0,3%, 4 мг: 0,1%) по сравнению с плацебо (0,5%) [2].

***Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE)***

К МАСЕ относились: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт, другие сердечно-сосудистые события (транзиторная ишемическая атака, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, госпитализация по поводу сердечной недостаточности, серьезная аритмия, необходимость реанимационных мероприятий, внезапная смерть, кардиогенный шок и необходимость коронарной реваскуляризации), венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения [2].

В плацебо-контролируемом периоде в группе барицитиниба 2 мг произошел 1 случай MACE [2].

• Сообщение об остром инфаркте миокарда примерно через 9 месяцев после начала лечения барицитинибом в дозе 2 мг. У пациента были множественные факторы риска, такие как текущее употребление табака, ожирение (ИМТ 34 кг/м2 на исходном уровне), гиперхолестеринемия, мерцательная аритмия и артериальная гипертензия (терапия лизиноприлом). На момент начала исследования у пациента был низкий уровень холестерина ЛПВП и высокий уровень триглицеридов. Прием препарата был прерван на 4 дня, пока пациенту выполнялась процедура реваскуляризации коронарных артерий (зарегистрировано как другое сердечно-сосудистое событие), затем прием препарата возобновили. Пациент выздоровел.

Было 2 других сердечно-сосудистых события, оба серьезные аритмии.

• Сообщалось об одном случае желудочковой тахикардии у пациента с ожирением (ИМТ 32 кг/м2 на исходном уровне) через 15 недель после начала приема барицитиниба, почечная недостаточность (СКФ <60 мл/мин/1,73 м2). У пациента в анамнезе: гиперлипидемия и тахикардия, сопутствующий прием фексофенадина. Пациент сообщил о НЯ в виде синусовой тахикардии и учащенного сердцебиения через 9 недель исследования, которые продолжалась во время СНЯ в виде желудочковой тахикардии. Пациент прекратил прием исследуемого препарата из-за СНЯ, а затем прекратил участие в исследовании. Пациент выздоровел.

• Сообщалось об одном случае желудочковой экстрасистолии у пациента с избыточной массой тела через 18 недель после начала лечения барицитинибом в дозе 4 мг. В анамнезе: заболевания сердца отсутствуют. О СНЯ сообщили через 1 неделю после прекращения приема барицитиниба.

***Лабораторные параметры***

Повышение АЛТ и АСТ в 3 и более раз по сравнению с ВГН признается нежелательной реакцией на барицитиниб; при этом гепатотоксичность является важным потенциальным риском для барицитиниба [2].

***Беременность***

В утвержденных ОХЛП по РА и АД барицитиниб противопоказан при беременности.

Беременность являлась критерием для окончательного прекращения приема исследуемого препарата во всех исследованиях барицитиниба.

По состоянию на 13 февраля 2021 г. 56 женщин забеременели, и 11 беременностей были зарегистрированы у партнерш пациентов-мужчин, принимавших участие в клинических исследованиях барицитиниба (РА, АД, ОА) [2].

#### 4.3.2.7. Безопасность, связанная с лекарственными взаимодействиями и другими взаимодействиями

Никаких дополнительных исследований лекарственных взаимодействий в ходе клинических исследований эффективности и безопасности барицитиниба у пациентов с ОА не проводили. Барицитиниб не влияет на ферменты CYP P450 или ингибиторы субстрата CYP3A. Единственное известное клинически значимое взаимодействие для барицитиниба это связь с пробенецидом [2].

#### 4.3.2.8. Прерывание терапии в связи с нежелательными явлениями

Доза 4 мг приводила к увеличению частоты возникновения СНЯ и временному прекращению лечения по сравнению с дозой 2 мг в исследованиях JADX и JADW у пациентов с РА [2].

По сравнению с активными препаратами сравнения монотерапия барицитинибом в целом переносилась так же, как и монотерапия МТХ у пациентов, ранее не получавших БМАРП, за исключением более высокой частоты инфекций (43,3% против 38,1%) и опоясывающего герпеса (2,5% против 1,0%), не в пользу барицитиниба. При этом комбинация барицитиниб+МТХ плохо переносилась пациентами, ранее не получавшими БМАРП, с высокой частотой СНЯ (16,3%), прекращением лечения (10,7%) или перерывами (20%) из-за НЯ, что было в 2 раза выше по сравнению с монотерапией. Барицитиниб в дозе 4 мг также хуже переносился, чем ADA (исследование JADV). Показатель выбывания составил 7,4% против 3,9% для барицитиниба и ADA соответственно через 52 недели [2].

В ходе исследований по оценке эффективности барицитиниба у пациентов с ОА прекращение приема барицитиниба в ходе 3-недельногоплацебо контролируемого периода из-за НЯ потребовалось у 8 (2.2%) пациентов, получавших 2 мг и 12 (2.2), получавших 4 мг. В расширенном анализе данных параметры составили 9 (2.5) и 19 (3.5) для 2 и 4 мг барицитиниба соответственно [2].

### 4.3.3. Пострегистрационный опыт применения

Наиболее частыми побочными реакциями при применении барицитиниба являются повышение уровня холестерина ЛПНП (26,0%), инфекции верхних дыхательных путей (16,9%), головная боль (5,2%), простой герпес (3,2%) и инфекции мочевыводящих путей (2,9%). Серьезная пневмония и тяжелый опоясывающий герпес редко встречались у пациентов с РА [2].

Нежелательные явления перечислены ниже (Таблица 4-18) по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000- <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных). Частоты в Таблице 4-18 основаны на объединенных данных клинических испытаний и/или пострегистрационных данных по РА, признаки АД и ОА, если не указано иное; в тех случаях, когда наблюдаются заметные различия в частоте показаний, они представлены в сносках под таблицей [2].

**Таблица 4-18.** Частота нежелательных явлений, выявленных в ходе контролируемых клинических исследованиях барицитиниба и при пострегистрационном наблюдении.

| **Системно органный класс** | **Очень часто** | **Часто** | **Не часто** |
| --- | --- | --- | --- |
| Инфекции и инвазии | Инфекции верхних дыхательных путей | Простой герпес, опоясывающий герпес, Энтерит, инфекции мочевыделительной системы, пневмонияd, фолликулитg |  |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы |  | Тромбоцитоз >600\*109 кл/л a, d | Нейтропения ˂1\*109 кл/л a |
| Нарушения со стороны иммунной системы |  |  | Отек лица, крапивница |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания | Гиперхолестеринемияa |  | Гиперхолестеринемияa |
| Нарушения со стороны нервной системы |  | Головная боль |  |
| Нарушения со стороны сосудов |  |  | Тромбоз глубоких венb |
| Нарушения со стороны дыхательной системы и органов средостения |  |  | Тромбоз легкихf |
| Желудочно-кишечные нарушения |  | Тошнотаd, боль в животеd | Дивертикулит |
| Гепатобилиарные нарушения |  | АЛТ увеличивается ≥3\*ВГН a, d | АСТ увеличивается ≥3\*ВГН a, e |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани |  | Сыпь, акнеc |  |
| Лабораторные и инструментальные данные |  | Увеличение креатинфосфокиназы >5\*ВГН a, с | Увеличение массы тела |
| **Примечание:** а – Включает изменения, обнаруженные во время лабораторных исследований; b – частота случаев опоясывающего герпеса и тромбоза глубоких вен основана на клинических исследованиях по показанию ревматоидный артрит; с – в клинических исследованиях по показанию ревматоидный артрит случаи развития акне и повышения концентрации креатинфосфокиназы >5хВГН встречались нечасто; d – в клинических исследованиях по показанию атопический дерматит тошнота и повышение АЛТ≥ х 3 ВГН встречались нечасто. В клинических исследованиях по показанию очаговая алопеция боль в животе встречалась нечасто. В клинических исследованиях по показаниям атопический дерматит и очаговая алопеция случаи развития пневмонии и тромбоцитоза >600х109 клеток/л встречались нечасто; e – в клинических исследованиях по показанию очаговая алопеция повышение АСТ≥ х 3 ВГН встречалось часто; f – частота случаев развития легочной эмболии основана на данных исследований по показаниям ревматоидный артрит и атопический дерматит; g – у пациентов, получавших барицитиниб в ходе клинических исследований по показанию COVID-19 такие нежелательные реакции как повышение АЛТ≥ 3 х ВГН, АСТ≥ 3 х ВГН встречались очень часто (>1/10), а такие нежелательные реакции как легочная эмболия, тромбоз глубоких вен и нейтропения <1х109 клеток/л встречались часто (от >1/100 до <1/10). | | | |

Данные о мировых продажах барицитиниба были собраны за совокупный период времени, закончившийся 13 февраля 2021 г. Поскольку данные о продажах доступны только за полные месяцы, данные отражают совокупный период времени, закончившийся 31 января 2021 г. В совокупности по состоянию на 31 января 2021 г., по оценкам, 232 500 пациентов подверглись воздействию барицитиниба и 138 600 PYE. Приблизительно 180 пациентов (0,08%) получали барицитиниб в дозе 1 мг, 60 400 пациентов (26,0%) – барицитиниб в дозе 2 мг и примерно 171 900 пациентов (73,9%) – барицитиниб в дозе 4 мг.

Сообщается, что данные, полученные из пострегистрационных источников, не содержат никакой новой информации. Спонтанные сообщения о НЯ после регистрации соответствуют установленному профилю безопасности барицитиниба.

Большинство случаев ОИ было зарегистрировано у пожилых пациентов, 36,2% – при одновременном применении БМАРП, и 32,3% – при одновременном применении кортикостероидов. Гематологические явления были в основном несерьезными (84,8%) и включали анемию и снижение количества лейкоцитов как наиболее часто сообщаемые явления. Сообщалось о двух серьезных случаях агранулоцитоза [2].

Потенциальные MACE (139 случаев) были зарегистрированы нечасто (коэффициент регистрации 0,06, 0,10 на 100 PYE), при этом 49,0% случаев сообщали об инфаркте миокарда/остром инфаркте миокарда, 28,8% сообщали об инсульте и 22,3% сообщали о смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Большинство событий было у пожилых пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска. ТГВ и ТЭЛА регистрировались нечасто (коэффициент регистрации 0,11, 0,19 на 100 PYE). Из 261 ВТЭ 51,7% были ТЭЛА, 36,8% были ТГВ, а 11,5% сообщали о ТЭЛА и ТГВ. Пять случаев закончились летальным исходом и были зарегистрированы у пожилых пациентов с множественными факторами риска. Большинство пациентов, сообщающих о ВТЭ, имели факторы риска, включая возраст старше 50 лет, наличие ВТЭ в анамнезе, отсутствие подвижности и ожирение. Из зарегистрированных случаев ВТЭ около 58% были у пациентов, получавших барицитиниб в дозе 4 мг, и 21 % – у пациентов, получавших барицитиниб в дозе 2 мг, 21% не сообщали о дозе. О перфорациях ЖКТ сообщалось редко (частота сообщений 0,017%), и большинство сообщений касались перфорации толстой кишки или перитонита. Летальных исходов было 4 (1 перфорация тонкой кишки, 1 перитонит, 1 перфорация кишки и 1 перфорация толстой кишки). О повышении уровня креатинфосфокиназы сообщалось нечасто (коэффициент сообщения 0,08%). Кроме того, было зарегистрировано 4 случая (коэффициент регистрации 0,0017%) рабдомиолиза; однако это не были подтвержденные сообщения. О злокачественных новообразованиях сообщалось нечасто (коэффициент регистрации 0,14%, 0,24 на 100 PYE), чаще всего сообщалось об новообразованиях легких (14,0% случаев злокачественных новообразований), что является известным риском для населения с РА. Другие часто сообщаемые злокачественные новообразования включали новообразования кожи (10,9%), рак молочной железы (9,8%) и лимфому (9,2%). Из всех случаев злокачественных новообразований 11% имели летальные исходы, которые в основном были связаны с прогрессированием злокачественного новообразования или метастазами. О нарушениях со стороны печени сообщалось нечасто (коэффициент регистрации 0,35%), 89,7% были несерьезными, и большинство из них были связаны с повышением уровня АЛТ и АСТ. Зафиксировано 4 летальных случая со следующими нарушениями функции печени: 1 случай гепатоцеллюлярного повреждения и метастазов в печень, 1 случай печеночной недостаточности и печеночной энцефалопатии с наличием в анамнезе гепатита В и положительными антителами, 1 случай печеночной недостаточности у пациента, принимавшего барицитиниб не по назначению и 1 случай портальной гипертензии, злоупотребление алкоголем в анамнезе. Среди этих пациентов, у которых развились печеночные явления, связанное с барицитинибом ЛПП не могло быть ни подтверждено, ни казалось вероятным на основании имеющейся информации [2].

## Список литературы

1. Assessment report. Olumiant International non-proprietary name: baricitinib. Procedure No. EMEA/H/C/004085/0000. 2016.

2. Assessment report. Olumiant. International non-proprietary name: baricitinib. Procedure No. EMEA/H/C/004085/II/0029/G. 2022.

3. Australian Public Assessment Report for Baricitinib. Proprietary Product Name: Olumiant. Sponsor: Eli Lilly Australia Pty Ltd. 2019.

4. Инструкция по медицинскому применению препарата Олюмиант. 2022.

5. Lin Z, Niu J, Xu Y, Qin L, Ding J, Zhou L. Clinical efficacy and adverse events of baricitinib treatment for coronavirus disease-2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2022 Apr;94(4):1523-1534. doi: 10.1002/jmv.27482. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34846766; PMCID: PMC9015594.

6. Summary of product characteristics. Olumiant.

7. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Saraiva JFK, Chakladar S, Marconi VC; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 2022 Apr;10(4):327-336. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00006-6. Epub 2022 Feb 3. Erratum in: Lancet Respir Med. 2022 Feb 11;: PMID: 35123660; PMCID: PMC8813065.

8. Sarah C.J. Jorgensen Christopher L.Y. Tse,Lisa Burry, and Linda D. Dresser. Baricitinib: A Review of Pharmacology, Safety, and Emerging Clinical Experience in COVID-19. Pharmacotherapy 2020;40(8):843–856) doi: 10.1002/phar.2438.

9. Yasuda Y, Hirayama Y, Uemasu K, Arasawa S, Iwashima D, Takahashi KI. Efficacy of the combination of baricitinib, remdesivir, and dexamethasone in hypoxic adults with COVID-19: A retrospective study. Respir Med Res. 2022 May;81:100903. doi: 10.1016/j.resmer.2022.100903. Epub 2022 Mar 19. PMID: 35316675; PMCID: PMC8933643.

10. Thoms BL, Gosselin J, Libman B, Littenberg B, Budd RC. Efficacy of Combination Therapy with the JAK Inhibitor Baricitinib in the Treatment of COVID-19. SN Compr Clin Med. 2022;4(1):42. doi: 10.1007/s42399-022-01121-4. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35079694; PMCID: PMC8776555.

11. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Alatorre-Alexander J, de Cassia Pellegrini R, Estrada V, Som M, Cardoso A, Chakladar S, Crowe B, Reis P, Zhang X, Adams DH, Ely EW; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021 Dec;9(12):1407-1418. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3. Epub 2021 Sep 1. Erratum in: Lancet Respir Med. 2021 Oct;9(10):e102. PMID: 34480861; PMCID: PMC8409066.

12. Bieber T, Thyssen JP, Reich K, Simpson EL, Katoh N, Torrelo A, De Bruin-Weller M, Thaci D, Bissonnette R, Gooderham M, Weisman J, Nunes F, Brinker D, Issa M, Holzwarth K, Gamalo M, Riedl E, Janes J. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Feb;35(2):476-485. doi: 10.1111/jdv.16948. Epub 2020 Oct 6. PMID: 32926462.

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат DT-BRC (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат барицитиниба, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату барицитиниба Олумиант®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг (Эли Лилли Восток С.А., Швейцария), имея отличия в количественном и качественном составе оболочки таблетки, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-BRC, были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата барицитиниба. Поскольку лекарственный препарат DT-BRC является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Программа фармакологических исследований барицитиниба включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики и фармакодинамических взаимодействий.

Ингибирующая активность барицитиниба для JAK1, JAK2, тирозинкиназы 2 и JAK3 составила IC50 5,7; 5,9; 53 и 400 нмоль/л соответственно. Исследования показали, что барицитиниб, вводимый при ≤ максимальной суточной дозе для человека, может ингибировать опосредованную IL-6/IL-2/IL-12/IL-23 активацию путей JAK1/JAK2-JAK2/STAT в Т-клетках человека, а так же IFN-γ, IL-17, IL-22 и MCP-1. Это вызывает IL-23-опосредованную дифференцировку наивных CD4+ Т-клеток, в Т-хелперные клетки типа 17 (Th17) и IFN-γ. В ходе исследований с использованием мононуклеарных клеток периферической крови человека установили, что барицитиниб ингибирует передачу сигналов цитокинов наиболее сильно в отношении интерферонов и наименее эффективно в отношении цитокинов, зависимых от передачи сигналов IL-10 и JAK1/3, включая IL-4, IL-15 и IL-21; значения IC50 барицитиниба в целом сопоставимы со значениями тофацитиниба для стимуляции IL-6, IL-10, IFN-α и IFN-γ. Барицитиниб является более мощным ингибитором передачи сигналов через гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор по сравнению с тофацитинибом.

На модели артрита у мышей, индуцированного бычьим коллагеном II типа, введение барицитиниба вызывало дозозависимое снижение клинической тяжести заболевания без влияния на уровень антител к коллагену в сыворотке. На модели артрита у мышей с антителами против коллагена II типа введение барицитиниба приводило к улучшению клинических признаков заболевания на 13% и 56% соответственно по сравнению с контрольной группой. В модели адъювантного артрита у крыс введение барицитиниба приводило к значительному дозозависимому снижению показателей заболевания (≥ 24%) в течение 2 дней после начала лечения.

Барицитиниб не проявлял фармакологически значимых взаимодействий в стандартной валидированной батарее контролируемых клеточных тестов, которая включала широкий спектр рецепторов, ионных каналов и транспортеров.

В ходе исследований фармакологической безопасности регистрировали влияние барицитиниба на двигательную активность у крыс при введении доз превышающих рекомендованные для человека в 23 раза. Риск удлинения интервала QT за счет ингибирования калиевых каналов барицитинибом минимален. В токсикологических исследованиях многократного введения барицитиниба собакам не выявили неблагоприятного воздействия на параметры электрокардиограммы. Не зарегистрировали влияния на функциональную активность дыхательной системы крыс при внутрижелудочном введении барицитиниба.

На основании исследований *in vitro* на клетках Сaco-2 барицитиниб имел кажущийся коэффициент проницаемости в апикально-базальном направлении энтероцитов от низкого до умеренного. Фармакокинетика барицитиниба при внутривенном введении характеризовалась умеренными значениями плазменного клиренса у крыс (1,3–4,4 л/ч\*кг) с более низкими значениями у собак (0,40 л/ч\*кг), обезьян (0,36 л/ч\*кг) и человека (0,21 л/ч\*кг). Объем распределения в равновесном состоянии был умеренным у всех видов со значениями от 1,1 л/кг (обезьяна и человек), 1,4 л/кг у собак до 2,1–6,2 л/кг у крыс. Пероральная биодоступность барицитиниба при введении в составе 0,5% водного раствора метилцеллюлозы была высокой и колебалась от 48% до 54% у собак и крыс, 47–68% у обезьян и 79% у человека. Всасывание при пероральном приеме было относительно быстрым у всех видов. У разных видов барицитиниб связывается с белками *in vitro* и *ex vivo* примерно на 50% (в диапазоне от 33 до 60%). Относительные уровни радиоактивности, связанной с лекарственным средством, у крыс в тканях были следующими: тонкая кишка > корковый слой почек > толстая кишка > печень > кожа > слепая кишка > аорта. Распределение в содержимом кишечника, желчи и моче отражало пути воздействия и основные пути выведения. Низкие концентрации были обнаружены в центральной нервной системе, костях и глазах. Клинически значимое сохранение радиоактивности, связанной с лекарственным средством, не наблюдалось через > 168 ч. Барицитиниб проникает через плаценту. Уровни 14C-барицитиниба в крови плода были примерно в 2,2 раза ниже, чем в крови матери. После однократного внутрижелудочного/перорального введения 14C-барицитиниба, метаболизм *in vivo* был минимальным и что исходное соединение было основным циркулирующим компонентом в плазме, а также основным компонентом, выделяемым как с мочой, так и с фекалиями у всех видов, включая человека.

Биотрансформация барицитиниба у животных (мышь CD1, крыса Sprague-Dawley, новозеландский белый кролик, собака бигль) и человека была представлена моноокислением (М9, М10) и бис-окислением (М22) либо в пиразольном, либо в пиримидиновом кольце, окислительное раскрытие пиррольного кольца (М13, М3, М12) и глюкуронирование (М6). Кроме того, у этих видов также было идентифицировано несколько второстепенных окислительных метаболитов. В плазме животных барицитиниб был основным компонентом у мышей (81–92%), крыс (79–93%), кроликов (95%) и собак (84–96%). Кроме того, в плазме животных было идентифицировано около 9 метаболитов, каждый из которых составлял менее 10%. Эти метаболиты были обнаружены у мышей (М3, М6, М9, М10, М22), крыс (М13), кроликов (М7, М17) и собак (М2)

По данным исследований биоматериалов человека *in vitro*, барицитиниб подвергается ограниченному (от 10 до 16%) окислению, опосредованному изоферментом CYP3A4 цитохрома Р450 (CYP), до 3 основных метаболитов: М3, М4 и М10. Аналогичные результаты наблюдались в моделях биоматериалов, отличных от человека; однако низкие уровни (от 0,1 до 0,6% от исходного) специфического для животных окисленного метаболита (M1) наблюдались в препаратах крыс, собак и обезьян (токсикологические корреляции отсутствуют).

У всех видов барицитиниб выводился в основном в неизмененном виде. Присутствовали межвидовые различия в экскреторных путях (основные пути: люди – моча, грызуны – фекалии, собаки – моча и фекалии).

В ходе исследований на животных установили, что клинически значимые конкурентные взаимодействия между лекарственными средствами маловероятны в следующих транспортных системах: OAT1 (транспортер органических анионов 1), транспортер органических катионов (OCT) 1 и 2, ингибиторы полипептидов 1B1 и 1B3, переносящих органические анионы (OATP1B1, OATP1B3) и мультирезистентный и токсина экструзии белок (MATE) 1. Низкий риск конкурентных взаимодействий возможен в следующих транспортных системах: ОАТ3, Р-гликопротеине и МАТЕ2-К. Установили, что двукратное увеличение AUC происходило при одновременном ингибировании ОАТ3 пробенецидом, что коррелировало со снижением почечного CL барицитиниба на 70%.

В ходе исследований *in vitro* установили низкую вероятность лекарственных взаимодействий барицитиниба с препаратами, ингибирующими изоферменты: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 или CYP1A2.

Токсикологическая программа исследования барицитиниба включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость).

Исследования однократной дозы барицитиниба проводились на мышах, крысах и собаках. Самая высокая нелетальная доза для мышей составила >1200 мг/кг, у крыс самая высокая нелетальная доза составила >600 мг/кг, для собак >40 мг/кг

Исследования токсичности при повторном введении были выполнены на мышах (до 26 недель), крысах (до 90 недель) и собаках (до 39 недель). Токсические эффекты при многократном введении были опосредованы фармакодинамическим действием барицитиниба и включали оппортунистические инфекции у собак (пиодемодекоз, межпальцевая гранулема) и повышение активности трансаминаз печени.

В доклинических исследованиях не было продемонстрировано генотоксичности и канцерогенности барицитиниба (мыши, крысы).

В ходе исследования влияния барицитиниба на фертильность и ранее эмбриональное развитие животных установили, снижение общей способности к спариванию, снижение индекса копуляции самцов, дозозависимую тенденцию к снижению индекса фертильности самцов. Введение барицитиниба также значительно снижало индекс зачатия у самок. У самок крыс наблюдалось уменьшение количества желтых тел и мест имплантации, увеличение предимплантационных потерь, увеличение числа ранних внутриутробных смертей и увеличение комбинированной ранней и поздней внутриутробной смертности.

В исследовании эмбриофетального развития крыс внутрижелудочное введение барицитиниба в течение 6–17 дней беременности вызывало повышение частоты неблагоприятных пороков развития костей конечностей и увеличение частоты развития пороков ребер. Барицитиниб также вызывал искривление седьмого ребра и искривления других ребер плодов. Пероральное введение барицитиниба кроликам не вызывало пороков развития плода, несмотря на наличие материнской смертности.

В исследовании токсичности барицитиниба в отношении пре- и постнатального развития на крысах установили негативное воздействие на животных F1, полученных от материнских особей, получавших барицитиниб. Неблагоприятные эффекты в отношении следующих поколений маловероятны.

Барицитиниб не вызывал раздражения слизистой глаз, не выявили местно-раздражающего действия барицитиниба при нанесении на кожу кроликов. В токсикологических исследованиях при однократном или многократном введениях не было выявлено побочных эффектов со стороны ЖКТ. У барицитиниба отсутствует какой-либо фототоксический потенциал.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Впервые барицитиниб был одобрен в качестве средства для лечения РА умеренной и тяжелой степени в 2018 г. В России препарат был зарегистрирован в 2018 г. Барицитиниб является препаратом последнего поколения для лечения РА, АД, ОА и COVID-19, имеет обширную доказательную базу, подтверждающую высокую эффективность.

Клинических исследований препарата DT-BRC таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-BRC производства АО «ОРТАТ», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат барицитиниба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Олумиант®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг (производитель Лилли дель Карибе, Инк., Пуэрто-Рико; держатель РУ: Эли Лилли Восток С.А., Швейцария), которому DT-BRC полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих и качественному составу вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке, имея отличия в количественном и качественном составе оболочки таблетки. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата барицитиниба.

Клиническая эффективность при первичной регистрации барицитиниба была изучена в 4 исследованиях III фазы (JADZ, 52 недели; JADV, 52 недели; JADX, 24 недели; JADW, 24 недели). В общей сложности 3464 пациента получали барицитиниб в исследованиях РА, что составляет 4214,1 пациенто-лет воздействия; 2166 пациентов (62,5%) подвергались воздействию в течение ≥52 недель, а 467 пациентов (13,5%) подвергались воздействию в течение ≥104 недель. В ходе исследования JADZ было показано превосходство при применении только барицитиниба или комбинации барицитиниб+MTX по сравнению с монотерапией MTX для первичной конечной точки – ACR20. Также было доказано превосходство барицитиниба в индукции ремиссии заболевания у пациентов, по различным показателям активности заболевания. Статистически значимо большая доля пациентов, получавших барицитиниб в дозе 4 мг, по сравнению с плацебо или МТХ, достигла ремиссии (SDAI ≤ 3,3 и CDAI ≤ 2,8) или низкой активности заболевания или ремиссии (DAS28-ESR или DAS28-hsCRP≤ 3,2 и DAS28- ESR или DAS28-hsCRP < 2,6) на 12-й и 24-й неделях. Уже на 4-й неделе наблюдались более высокие показатели ремиссии по сравнению с плацебо. Показатели ремиссии и низкой активности заболевания сохранялись не менее 2 лет.

В ходе исследования JADV оценивали эффективность и безопасность барицитиниба у 1307 пациентов с неадекватным ответом на МТХ и у которых имелись признаки нарушения функции костной ткани (эрозия сустава). Анализ результатов показал превосходство барицитиниба 4 мг как над плацебо, так и над ADA. ACR20 на неделе 12 составлял 69,6% для барицитиниба 4 мг, 61,2% для ADA и 40,2% для плацебо (разница с плацебо 29,4 (95%ДИ 23,5; 35,4) и с ADA (8,4 (95%ДИ 1,7; 15,1)). Превосходство барицитиниба над плацебо и ADA было подтверждено также для более строгих конечных точек – ACR50 и ACR70, при этом фармакодинамический эффект барицитиниба сохранялся до 52 недель. В исследовании JADXоценивали эффективность и безопасность барицитиниба у 684 пациентов с активным РА от умеренной до тяжелой степени, несмотря на предшествующее или текущее лечение БМАРП. Пациентам, участвовавшим в этом исследовании, было разрешено продолжать терапию БМАРП во время исследования, если она была начата до начала исследования. Прием барицитиниба в дозе 2 и 4 мг 1 р/сутки сопровождался развитием клинически значимых улучшений по сравнению с плацебо в отношении первичной конечной точки – ACR20/50/70, а также в отношении ремиссии, физической функции, усталости, боли и показателей шкал качества жизни пациентов. Первичная конечная точка – ACR20 на неделе 12 составила 61,7% для барицитиниба 4 мг, 65,9% для барицитиниба 2 мг и 39,5% для плацебо (отличия 22,2% (95%ДИ 13,2; 31,2) и 26,5% (95%ДИ 17,6; 35,3) для 4 мг и 2 мг барицитиниба по сравнению с плацебо соответственно. В исследовании JADW оценивали эффективность и безопасность барицитиниба у 527 пациентов с активным РА от умеренной до тяжелой степени, ранее получавшими один или несколько биологических препаратов, включая по меньшей мере один ингибитор TNF. В ходе исследования было уставлено превосходство барицитиниба над плацебо по первичной конечной точке (ACR20) и двум основным вторичным точкам (изменение HAQ-DI и DAS28-hsCRP по сравнению с исходным уровнем). Ответ первичной конечной точки ACR20 на неделе 12 составил 55,4% для барицитиниба 4 мг, 48,9% для барицитиниба 2 мг и 27,3% для плацебо (разница барицитиниб 4 мг по сравнению с плацебо 28,1% [95%ДИ 18,2; 37,9], барицитиниб 2 мг по сравнению с плацебо 21,6 [95%ДИ 11,7; 31,5]).

Эффективность и безопасность барицитиниба в качестве монотерапии или в комбинации с ТКС в отношении АД оценивались в 3 рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях III фазы, продолжительностью 16 недель (BREEZE-AD1, -AD2 и -AD7). По состоянию на дату окончания сбора данных 31 марта 2021 г. 1244 пациента получили барицитиниб, общая экспозиция составила 1362 пациенто-года. В ходе 16-недельной терапии изучали эффективность барицитиниба в качестве монотерапии (BREEZE-AD1, -AD2) или в комбинации с ТКС (BREEZE-AD7). Значительно большая часть пациентов, рандомизированных в группу барицитиниба в дозе 4 мг, достигла ответа IGA 0 или 1 (основной результат), улучшения по шкале EASI75 ≥ 4 балла по сравнению с плацебо на 16-й неделе. Значительно большая доля пациентов, рандомизированных в группу барицитиниба в дозе 4 мг, достигла улучшения на ≥ 4 баллов по шкале NRS по сравнению с плацебо (в течение первой недели лечения в исследовании BREEZE-AD1 и -AD2, и уже на 2-й неделе для BREEZE-AD7, p<0,002). В обоих исследованиях монотерапии (BREEZE-AD1 и BREEZE-AD2) и в исследовании применения комбинации барицитиниба и ТКС (BREEZE-AD7) барицитиниб в дозе 4 мг значительно улучшал исходы, о которых сообщали пациенты, включая значения по шкале NRS, DLQI и HADS через 16 недель по сравнению с плацебо.

Эффективность и безопасность применения барицитиниба в отношении ОА оценивали в исследовании фазы II/III с адаптивным дизайном (BRAVE-AA1) и в исследовании III фазы (BRAVE-AA2), а также исследование BREEZE-AD4 с участием пациентов с ОА, получавших циклоспорин или с противопоказаниями к нему. В ходе исследований были собраны данные о 2531 пациенте, получавшем барицитиниб в течение 2247 пациенто-лет (средняя продолжительность 310 дней). В ходе исследований BRAVE-AA1 и BRAVE-AA2 значительно большая часть пациентов, получавших барицитиниб в дозе 4 мг 1 р/сутки, достигла SALT ≤ 20 на 36-й неделе по сравнению с плацебо, начиная с 8-й недели в исследовании BRAVE-AA1 и на 12-й неделе в исследовании BRAVE-AA2. Постоянная эффективность наблюдалась по большинству вторичных конечных точек. Доля пациентов, получавших барицитиниб, достигших SALT ≤ 20, продолжала увеличиваться после 36-й недели, достигнув 39,0% пациентов, принимавших барицитиниб в дозе 4 мг на 52-й неделе.

Эффективность и безопасность применения барицитиниба в отношении COVID-19 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. В ходе данных исследований барицитиниб получили 1280 пациентов.

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.

В ходе исследования АСТТ-2 установили, что наибольшее преимущество от терапии барицитинибом было отмечено у пациентов, нуждающихся в низкопоточной оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких или высокопоточной оксигенотерапии. У пациентов, получавших барицитиниб с ремдесивиром, была выше вероятность достижения благоприятного клинического статуса (в соответствии с 8-ми бальной порядковой шкалой) на 15-ый 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.

В ходе исследования COV-BARRIER, что наибольшее преимущество от терапии барицитинибом было отмечено у пациентов, нуждающихся в низкопоточной оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких или высокопоточной оксигенотерапии. У пациентов из группы барицитиниба к 14 дню терапии чаще наблюдалось улучшение клинического статуса по сравнению с пациентами из группы плацебо.

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику барицитиниба оценивали в клиническом фармакологическом исследовании JADL и последующих исследованиях II и III фазы. В исследовании JADL (открытое исследование фармакокинетики, фармакодинамически и безопасности однократной дозы барицитиниба 10 и 5 мг) участвовали субъекты с различной степенью почечной недостаточности (легкая, умеренная, тяжелая почечная недостаточность или терминальная стадия почечной недостаточности, требующее гемодиализа). Умеренная печеночная недостаточность, возраст (возрастной диапазон от 19 до 83 лет) и скорость оседания эритроцитов не оказывали клинически значимого влияния на экспозицию барицитиниба Снижение почечного клиренса барицитиниба и увеличение AUC наблюдались при увеличении тяжести почечной недостаточности. У пациентов с CL креатинина от 30 до 60 мл/мин рекомендуемая доза препарата составляет 2 мг один раз в сутки. У пациентов с СКФ от 15 до 30 мл/мин/1,73 м2 рекомендуемая доза препарата составляет 2 мг каждые 48 ч. Перед началом применения барицитиниба у пациентов с СКФ от 15 до 30 мл/мин/1,73 м2 следует оценить соотношение потенциальной пользы к возможному риску. Пациентам с СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м2 (терминальная стадия почечной недостаточности) применение барицитиниба противопоказано.

Клинические исследования барицитиниба у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не проводились.

Фармакокинетика барицитиниба оценивалась у небольшого числа пациентов педиатрического возраста (n=18, средний возраст 12,5 лет, вес 9,2–84,3 кг), получавших препарат в рамках благотворительной программы лечения редких аутовоспалительных заболеваний. Масса тела и функция почек значительно влияли на Vd и CL соответственно, что указывает на необходимость дозирования в зависимости от массы тела и функции почек. Важно отметить, что T1/2 барицитиниба был значительно короче у детей, особенно среди детей с массой тела менее 40 кг, и авторы этого исследования рекомендовали детям принимать барицитиниба от двух до четырех раз в день в зависимости от функции почек.

Наиболее частыми побочными реакциями при применении барицитиниба являются повышение уровня холестерина ЛПНП (26,0%), инфекции верхних дыхательных путей (16,9%), головная боль (5,2%), простой герпес (3,2%) и инфекции мочевыводящих путей (2,9%).

На сегодняшний день барицитиниб является хорошо изученным препаратом группы ингибиторов JAK.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения испытуемого препарата DT-BRC, как и оригинального препарата Олумиант®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований применения барицитиниба у пациентов в монотерапии и при пострегистрационном наблюдении).

Нежелательные явления перечислены ниже (Таблица 5-1) по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000- <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных).

**Таблица 5-1.** Частота нежелательных явлений, выявленных в контролируемых клинических исследованиях барицитиниба.

| **Системно органный класс** | **Очень часто** | **Часто** | **Не часто** |
| --- | --- | --- | --- |
| Инфекции и инвазии | Инфекции верхних дыхательных путей | Простой герпес, опоясывающий герпес, Энтерит, инфекции мочевыделительной системы, пневмонияd, фолликулитg |  |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы |  | Тромбоцитоз >600\*109 кл/л a, d | Нейтропения ˂1\*109 кл/л a |
| Нарушения со стороны иммунной системы |  |  | Отек лица, крапивница |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания | Гиперхолестеринемияa |  | Гиперхолестеринемияa |
| Нарушения со стороны нервной системы |  | Головная боль |  |
| Нарушения со стороны сосудов |  |  | Тромбоз глубоких венb |
| Нарушения со стороны дыхательной системы и органов средостения |  |  | Тромбоз легкихf |
| Желудочно-кишечные нарушения |  | Тошнотаd, боль в животеd | Дивертикулит |
| Гепатобилиарные нарушения |  | АЛТ увеличивается ≥3\*ВГН a, d | АСТ увеличивается ≥3\*ВГН a, e |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани |  | Сыпь, акнеc |  |
| Лабораторные и инструментальные данные |  | Увеличение креатинфосфокиназы >5\*ВГН a, с | Увеличение массы тела |
| **Примечание:** а – Включает изменения, обнаруженные во время лабораторных исследований; b – частота случаев опоясывающего герпеса и тромбоза глубоких вен основана на клинических исследованиях по показанию ревматоидный артрит; с – в клинических исследованиях по показанию ревматоидный артрит случаи развития акне и повышения концентрации креатинфосфокиназы >5хВГН встречались нечасто; d – в клинических исследованиях по показанию атопический дерматит тошнота и повышение АЛТ≥ х 3 ВГН встречались нечасто. В клинических исследованиях по показанию очаговая алопеция боль в животе встречалась нечасто. В клинических исследованиях по показаниям атопический дерматит и очаговая алопеция случаи развития пневмонии и тромбоцитоза >600х109 клеток/л встречались нечасто; e – в клинических исследованиях по показанию очаговая алопеция повышение АСТ≥ х 3 ВГН встречалось часто; f – частота случаев развития легочной эмболии основана на данных исследований по показаниям ревматоидный артрит и атопический дерматит; g – у пациентов, получавших барицитиниб в ходе клинических исследований по показанию COVID-19 такие нежелательные реакции как повышение АЛТ≥ 3 х ВГН, АСТ≥ 3 х ВГН встречались очень часто (>1/10), а такие нежелательные реакции как легочная эмболия, тромбоз глубоких вен и нейтропения <1х109 клеток/л встречались часто (от >1/100 до <1/10). | | | |

Случаев прекращения участия в КИ здоровыми добровольцами по причине развития НЯ при приеме барицитиниба не отмечено.

В настоящем исследовании каждый доброволец получит по 2 приема барицитиниба в разовой дозе 4 мг. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 7 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном применении препарата здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности барицитиниба и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

В исследовании по протоколу № CL041048154 предусмотрено включение здоровых добровольцев как мужского, так и женского пола. Допустимость включения как мужчин, так и женщин подтверждается результатами ранее проводившихся исследований фармакокинетики и с участием здоровых добровольцев[[1]](#footnote-1).С целью обеспечения максимальной безопасности применения барицитиниба у добровольцев женского пола, в рамках настоящего исследования будут учтены критерии, являющиеся противопоказаниями к назначению барицитиниба у женщин, в частности лактация и беременность. Для предотвращения приема барицитиниба беременными женщинами, в исследовании предусмотрено проведение теста на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом на скрининге и перед каждым приемом барицитиниба.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с барицитинибом, в исследовании будет запрещен.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

* Лечение ревматоидного артрита умеренной и тяжелой степени у взрослых пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на лечение одним или несколькими базисными противоревматоидными препаратами. Барицитиниб может применяться в виде монотерапии или в комбинированной терапии с метотрексатом
* Лечение атопического дерматита умеренной или тяжелой степени у взрослых пациентов.
* Лечение очаговой алопеции тяжелой степени у взрослых пациентов.
* Лечение новой коронавирусной инфекции у госпитализированных взрослых пациентов, нуждающихся в низкопоточной оксигенотерапии или высокопоточной оксигенотерапии/неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ).

### 5.3.2. Противопоказания

* Повышенная чувствительность к барицитинибу или к любому вспомогательному веществу препарата
* Беременность и период грудного вскармливания
* Детский возраст до 18 лет
* Почечная недостаточность тяжелой степени с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин (для показаний ревматоидный артрит, атопический дерматит и очаговая алопеция)
* Терминальная стадия почечной недостаточности с СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м2 (для показания COVID-19)
* Печеночная недостаточность тяжелой степени
* Активная форма туберкулеза
* Гемоглобин менее 8 г/дл
* Абсолютное число нейтрофилов менее 1х107 /л
* Абсолютное число лимфоцитов менее 0,5х107 /л (для показаний ревматоидный артрит, атопический дерматит и очаговая алопеция)
* Абсолютное число лимфоцитов менее 0,2х109 /л (для показания COVID-19).

### 5.3.3. С осторожностью

- 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

- Факторы риска ТГВ/ТЭЛА

- Комбинация с биологическими базисными противоревматическими препаратами, биологическими иммуномодуляторами или другими ингибиторами Янус-киназ

- Дивертикулез, в особенности при длительном лечении препаратами, ассоциирующимися с повышенным риском дивертикулита, такими как нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды и опиоиды

- Почечная недостаточность с СКФ от 15 до 30 мл/мин/1,73 м2 (для показания COVID-19).

### 5.3.4. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Беременность**

Было установлено, что каскад реакций JАК/SТАТ 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. 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.

**Грудное вскармливание**

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.

### 5.3.5. Способ применения и дозы

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

Внутрь.

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 подходит для пациентов в возрасте 75 лет и старше, а также может применяться у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. Можно рассматривать 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.

**Атопический дерматит**

Рекомендуемая доза барицитиниба составляет 4 мг один раз в сутки. Доза 2 мг один раз в сутки подходит для пациентов в возрасте 75 лет и старше, а также может применяться у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. 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.

Барицитиниб может назначаться в монотерапии или в комбинации с глюкокортикостероидами для местного применения. Совместное применение с глюкокортикостероидами для местного применения может повышать эффективность барицитиниба

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 может быть рекомендована для пациентов в возрасте 75 лет и старше и пациентов с хроническими или рецидивирующими инфекциями. Доза 2 мг один раз в день также может быть рекомендована для пациентов, которые достигли устойчивого контроля активности заболевания с помощью 4 мг один раз в сутки, и в данном случае возможно снижение дозы. После достижения устойчивого ответа рекомендуется продолжать лечение в течение как минимум нескольких месяцев, чтобы избежать рецидива. Необходимо регулярно 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 венозной тромбоэмболии.

### 5.3.6. Применение у особых групп пациентов

**Пациенты с нарушением функции почек**

***Ревматоидный артрит, атопический дерматит и очаговая алопеция***

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

***COVID-19***

У пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин рекомендуемая доза препарата составляет 2 мг один раз в сутки. У пациентов с СКФ 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 СКФ от 15 до 30 мл/мин/1,73 м2 следует оценить соотношение потенциальной пользы к возможному риску. Пациентам с СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м2 (терминальная стадия почечной недостаточности) применение барицитиниба противопоказано.

**Пациенты с нарушением функции печени**

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

***Ревматоидный артрит, атопический дерматит и очаговая алопеция***

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью применение барицитиниба противопоказано.

***COVID-19***

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью применение барицитиниба не изучалось.

**Пожилые пациенты**

***Ревматоидный артрит, атопический дерматит и очаговая алопеция***

Клинический опыт применения барицитиниба у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничен, поэтому рекомендуемая стартовая доза у пациентов из данной группы составляет 2 мг.

***COVID-19***

У пациентов старше 75 лет коррекции дозы не требуется.

**Дети**

***Ревматоидный артрит, атопический дерматит, очаговая алопеция и COVID-19***

Безопасность и эффективность применения барицитиниба у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

**Утилизация**

Нет данных.

### 5.3.7. Побочное действие

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.

Нежелательные явления перечислены в таблице ниже по системно-органным классам и частоте. Частота определена как: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до<1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (< 1/10 000) и неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным).

*Инфекции и инвазии:* очень часто – инфекция верхних дыхательных путей; часто – опоясывающий герпесb, простой герпес, гастроэнтерит, инфекция мочевыводящих путей, пневмонияd.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* часто – тромбоцитоз >600\*109 клеток/лa,d; нечасто – нейтропения <1\*109 клеток/лa,g.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* нечасто – отек лица, крапивница.

*Нарушения метаболизма и питания:* очень часто – гиперхолистеринемияa, нечасто – гипертриглицеридемияa.

*Нарушения со стороны нервной системы:* часто – головная боль.

*Нарушения со стороны сосудов:* нечасто – тромбоз глубоких венb,g.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения:* нечасто – легочная эмболияf,g.

*Желудочно-кишечные нарушения:* часто – тошнотаd, боль в животеd; нечасто – дивертикулит.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто – повышение концентрации АЛТ >3\*ВГН a,d,g; нечасто – повышение концентрации АСТ >3\*ВГН a,e,g.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* часто – сыпь, акнеc.

*Лабораторные и инструментальные данные:* часто – повышение креатинфосфокиназы >5\*ВГНa,c; нечасто – увеличение массы тела.

**Примечание:**  
a – включает изменения, обнаруженные во время лабораторных исследований.

b – частота случаев опоясывающего герпеса и тромбоза глубоких вен основана на клинических исследованиях по показанию ревматоидный артрит.

c – в клинических исследованиях по показанию ревматоидный артрит случаи развития акне и повышения концентрации креатинфосфокиназы встречались нечасто.

d - в клинических исследованиях по показанию атопический дерматит тошнота и повышение АЛТ встречались нечасто. В клинических исследованиях по показанию очаговая алопеция боль в животе встречалась нечасто. В клинических исследованиях по показаниям атопический дерматит и очаговая алопеция случаи развития пневмонии и тромбоцитоза встречались нечасто.

e - в клинических исследованиях по показанию очаговая алопеция повышение АСТ встречалось часто.

f – частота случаев развития легочной эмболии была основана на данных исследований по показаниям ревматоидный артрит и атопический дерматит.

g – у пациентов, получавших барицитиниб в ходе клинических исследований по показанию COVID-19, такие нежелательные явления как повышение АЛТ, повышение АСТ, тромбоз глубоких вен и нейтропения встречались часто.

### 5.3.8. Передозировка

***Симптомы***

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. 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.

***Лечение***

В случае передозировки рекомендуется следить за наличием у пациента признаков и симптомов нежелательных реакций. В случае развития нежелательных реакций необходимо проводить соответствующее лечение.

### 5.3.9. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

**Фармакодинамические взаимодействия**

***Иммунодепрессанты***

Взаимодействие с биологическими базисными противоревматическими препаратами, биологическими иммуномодуляторами или другими ингибиторами JAK-киназы не изучалось. При проведении клинических исследований по показанию ревматоидный артрит 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 атопический дерматит и очаговая алопеция в комбинации с циклоспорином или другими мощными иммунодепрессантами не изучалось, и поэтому не рекомендуется.

**Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику барицитиниба**

***Транспортеры***

*In vitro* барицитиниб является субстратом для транспортеров органических анионов (ОАТ) 3, Р-гликопротеина, белка резистентности рака молочной железы (ВСRР) и белков множественной резистентности и выведения токсинов (МАТЕ) 2-К. При проведении фармакологического исследования применение пробенецида (ингибитора ОАТЗ с сильным ингибирующим действием) приводило к приблизительно двукратному увеличению АUC0-∞ без изменения Tmax или Сmах барицитиниба. Следовательно, у пациентов, которые принимают ингибиторы ОАТЗ с сильной ингибирующей активностью, такие как пробенецид, рекомендуемая доза барицитиниба составляет 2 мг один раз в сутки. Фармакологические исследования с применением ингибиторов ОАТЗ с меньшей ингибирующей активностью не проводились. Пролекарство лефлуномид быстро превращается в активную форму терифлуномид, который является слабым ингибитором ОАТЗ 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 ОАТЗ ибупрофена и диклофенака с барицитинибом может привести к увеличению экспозиции барицитиниба. Однако ингибирующая активность ибупрофена и диклофенака в отношении ОАТЗ не является столь выраженной как у пробенецида, и поэтому не ожидается клинически значимого взаимодействия. Комбинированное применение барицитиниба с циклоспорином (ингибитором Рер/ВСКР) или метотрексатом (субстратом для нескольких транспортеров, включая ОАТР1В1, ОАТТ, ОАТЗ, ВСКР, МКР2, МКРЗ и МКРА4 (белки, ассоциированные с множественной лекарственной резистентностью)) не имело клинически значимого влияния на экспозицию барицитиниба.

***Изоферменты цитохрома Р450***

В условиях *in vitro* барицитиниб является субстратом изофермента цитохрома СYРЗА4, хотя менее 10% всей дозы метаболизируется путем окисления. При проведении фармакологических исследований комбинированное применение барицитиниба с кетоконазолом (сильным ингибитором СYРЗА4) не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику барицитиниба. Комбинированное применение барицитиниба с флуконазолом (ингибитором СYРЗА/СYР2С19/СYР2С9 с умеренной активностью) или рифампицином (сильным индуктором СYРЗА) не приводило к клинически значимым изменениям экспозиции барицитиниба.

***Лекарственные препараты, влияющие на рН желудочного сока***

Повышение рН 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 ОАТ1, ОАТ2, ОАТЗ, транспортера органических катионов (ОСТ) 2, ОАТР1В1, ОАТР1ВЗ, ВСКР, МАТЕ] и МАТЕ2-К. 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 Р-гликопротеин) или метотрексатом (субстратом нескольких транспортеров).

***Изоферменты цитохрома Р450***

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

### 5.3.10. Особые указания

**Инфекции**

Частота развития инфекций, в частности инфекций верхних дыхательных путей, выше при применении барицитиниба, чем при применении плацебо. В ходе клинических исследований по показанию ревматоидный артрит 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. 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.

**Туберкулез**

Перед началом применения барицитиниба пациенты должны пройти скрининг на туберкулез. Применение барицитиниба у пациентов с активной формой туберкулёза 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 ревматоидный артрит, атопический дерматит и очаговая алопеция были зарегистрированы следующие изменения показателей крови: абсолютное число нейтрофилов менее 1х109 /л и абсолютное число лимфоцитов менее 0,5х107 /л, снижение концентрации гемоглобина менее 8 г/дл. Противопоказано начинать терапию или следует временно прекратить применение препарата в случае снижения числа нейтрофилов менее 1х109 /л, снижения числа лимфоцитов менее 0,5х109 /л или снижения концентрации гемоглобина менее 8 г/дл. У пожилых пациентов с ревматоидным артритом 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. В клинических исследованиях по показанию ревматоидный артрит 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, атопический дерматит и очаговая алопеция 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 и сердцевинному антигенам вируса гепатита В, без поверхностных антигенов 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 рекомендуется провести в соответствии с текущими рекомендациями до начала лечения барицитинибом.

**Липиды**

У пациентов, получавших барицитиниб, наблюдалось дозозависимое повышение концентрации липидов в крови. 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. При проведении клинических исследований по показаниям ревматоидный артрит, атопический дерматит и очаговая алопеция было зарегистрировано повышение концентрации АЛТ в 5 раз и более и АСТ в 10 раз и более по сравнению с ВГН. В клинических исследованиях по показанию ревматоидный артрит при применении комбинированной терапии с метотрексатом отмечалось увеличение частоты повышения концентрации трансаминаз печени по сравнению с монотерапией барицитинибом. 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**

У пациентов с ревматоидным артритом повышается риск возникновения злокачественных новообразований, включая риск лимфомы. Применение иммуномодулирующих лекарственных средств может увеличить риск возникновения злокачественных новообразований, включая риск лимфомы. Клинических данных для оценки частоты возможного возникновения злокачественных новообразований после применения барицитиниба недостаточно. Долгосрочные исследования оценки безопасности продолжаются.

**Тромбоэмболия**

Сообщалось о случаях ТГВ и ТЭЛА у пациентов, получавших барицитиниб. Следует соблюдать осторожность при применении барицитиниба у пациентов с факторами риска ТГВ/ТЭЛА, такими как пожилой возраст, ожирение, ТГВ/ГЭЛА в анамнезе или у пациентов, перенесших оперативное вмешательство и иммобилизацию. При выявлении клинических признаков ТГВ/ТЭЛА применение барицитиниба следует прекратить, немедленно оценить состояние пациента и провести соответствующее лечение.

**COVID-19**

Барицитиниб по показанию новая коронавирусная инфекция (COVID-19) следует применять в условиях стационара. При отсутствии противопоказаний рекомендуется проводить профилактику развития ВТЭ. У пациентов с СКФ 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 1х109/л;

- абсолютное число лимфоцитов менее 0,2х109 /л;

- гемоглобин менее 8 г/дл.

**Таблица 5-2.** Мониторинг лабораторных показателей у пациентов с ревматоидным артритом, атопическим дерматитом и очаговой алопецией. Лабораторные показатели и руководство по мониторингу.

| **Лабораторные показатели** | **Действие** | **Руководство по мониторингу** |
| --- | --- | --- |
| Параметры липидного профиля | Лечение пациентов следует проводить в соответствии с международными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с гиперлипидемией | Через 12 недель после начала лечения, а затем в соответствии с международными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с гиперлипидемией |
| Абсолютное число нейтрофилов | Если число нейтрофилов менее 1\*109 кл/л следует прекратить применение препарата; если число нейтрофилов будет выше этого значения, лечение можно возобновить. | Перед началом лечения и далее согласно обычному ведению пациентом |
| Абсолютное число лимфоцитов | Если число лимфоцитов менее 0,5\*109 кл/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 Янус-киназы, так как невозможно исключить риск аддитивной иммуносупрессии. Данных о применении барицитиниба по показанию ревматоидный артрит в комбинации с мощными иммунодепрессантами (например, азатиоприном, такролимусом, циклоспорином) недостаточно, поэтому следует соблюдать осторожность при применении таких комбинаций.

Применение барицитиниба по показаниям атопический дерматит и очаговая алопеция в комбинации с циклоспорином или другими мощными иммунодепрессантами не изучалось и поэтому не рекомендуется.

**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.

**Вспомогательные вещества**

Оригинальный препарат барицитиниба (Олумиант®) содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну таблетку, то есть практически не содержит натрия.

### 5.3.11. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Барицитиниб является селективным и обратимым ингибитором JAK1 и JAK2. В исследованиях было показано, что барицитиниб ингибирует активность JAK1 и JAK2, тирозинкиназы-2 и JAK3 со значениями IC50 5,9; 5,7; 53 и >400 нМ, соответственно.

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 JAK фосфорилируют и активируют SТАТ, 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 SТАТ.

Исследования показали, что барицитиниб, вводимый при ≤ MRHD, может ингибировать опосредованную IL-6/IL-2/IL-12/IL-23 активацию путей JAK1/JAK2-JAK2/STAT в Т-клетках человека, а так же IFN-γ, IL-17, IL-22 и MCP-1. Это вызывает IL-23-опосредованную дифференцировку наивных CD4+ Т-клеток, в Т-хелперные клетки типа 17 (Th17) и IFN-γ. В ходе исследований с использованием мононуклеарных клеток периферической крови человека установили, что барицитиниб ингибирует передачу сигналов цитокинов наиболее сильно в отношении интерферонов и наименее эффективно в отношении цитокинов, зависимых от передачи сигналов IL-10 и JAK1/3, включая IL-4, IL-15 и IL-21; значения IC50 барицитиниба в целом сопоставимы со значениями тофацитиниба для стимуляции IL-6, IL-10, IFN-α и IFN-γ. Барицитиниб является более мощным ингибитором передачи сигналов через гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор по сравнению с тофацитинибом.

На модели артрита у мышей, индуцированного бычьим коллагеном II типа, введение барицитиниба вызывало дозозависимое снижение клинической тяжести заболевания без влияния на уровень антител к коллагену в сыворотке. На модели артрита у мышей с антителами против коллагена II типа введение барицитиниба приводило к улучшению клинических признаков заболевания на 13% и 56% соответственно по сравнению с контрольной группой. В модели адъювантного артрита у крыс введение барицитиниба приводило к значительному дозозависимому снижению показателей заболевания (≥ 24%) в течение 2 дней после начала лечения.

Барицитиниб не проявлял фармакологически значимых взаимодействий в стандартной валидированной батарее контролируемых клеточных тестов, которая включала широкий спектр рецепторов, ионных каналов и транспортеров.

В ходе исследований фармакологической безопасности регистрировали влияние барицитиниба на двигательную активность у крыс при введении доз превышающих рекомендованные для человека в 23 раза. Риск удлинения интервала QT за счет ингибирования калиевых каналов барицитинибом минимален. В токсикологических исследованиях многократного введения барицитиниба собакам не выявили неблагоприятного воздействия на параметры электрокардиограммы. Не зарегистрировали влияния на функциональную активность дыхательной системы крыс при внутрижелудочном введении барицитиниба.

На основании исследований *in vitro* на клетках Сaco-2 барицитиниб имел кажущийся коэффициент проницаемости в апикально-базальном направлении энтероцитов от низкого до умеренного. Фармакокинетика барицитиниба при внутривенном введении характеризовалась умеренными значениями плазменного клиренса у крыс (1,3–4,4 л/ч\*кг) с более низкими значениями у собак (0,40 л/ч\*кг), обезьян (0,36 л/ч\*кг) и человека (0,21 л/ч\*кг). Объем распределения в равновесном состоянии был умеренным у всех видов со значениями от 1,1 л/кг (обезьяна и человек), 1,4 л/кг у собак до 2,1–6,2 л/кг у крыс. Пероральная биодоступность барицитиниба при введении в составе 0,5% водного раствора метилцеллюлозы была высокой и колебалась от 48% до 54% у собак и крыс, 47–68% у обезьян и 79% у человека. Всасывание при пероральном приеме было относительно быстрым у всех видов. У разных видов барицитиниб связывается с белками *in vitro* и *ex vivo* примерно на 50% (в диапазоне от 33 до 60%). Относительные уровни радиоактивности, связанной с лекарственным средством, у крыс в тканях были следующими: тонкая кишка > корковый слой почек > толстая кишка > печень > кожа > слепая кишка > аорта. Распределение в содержимом кишечника, желчи и моче отражало пути воздействия и основные пути выведения. Низкие концентрации были обнаружены в центральной нервной системе, костях и глазах. Клинически значимое сохранение радиоактивности, связанной с лекарственным средством, не наблюдалось через > 168 ч. Барицитиниб проникает через плаценту. Уровни 14C-барицитиниба в крови плода были примерно в 2,2 раза ниже, чем в крови матери. После однократного внутрижелудочного/перорального введения 14C-барицитиниба, метаболизм *in vivo* был минимальным и что исходное соединение было основным циркулирующим компонентом в плазме, а также основным компонентом, выделяемым как с мочой, так и с фекалиями у всех видов, включая человека.

Биотрансформация барицитиниба у животных (мышь CD1, крыса Sprague-Dawley, новозеландский белый кролик, собака бигль) и человека была представлена моноокислением (М9, М10) и бис-окислением (М22) либо в пиразольном, либо в пиримидиновом кольце, окислительное раскрытие пиррольного кольца (М13, М3, М12) и глюкуронирование (М6). Кроме того, у этих видов также было идентифицировано несколько второстепенных окислительных метаболитов. В плазме животных барицитиниб был основным компонентом у мышей (81–92%), крыс (79–93%), кроликов (95%) и собак (84–96%). Кроме того, в плазме животных было идентифицировано около 9 метаболитов, каждый из которых составлял менее 10%. Эти метаболиты были обнаружены у мышей (М3, М6, М9, М10, М22), крыс (М13), кроликов (М7, М17) и собак (М2)

По данным исследований биоматериалов человека *in vitro*, барицитиниб подвергается ограниченному (от 10 до 16%) окислению, опосредованному изоферментом CYP3A4 цитохрома Р450 (CYP), до 3 основных метаболитов: М3, М4 и М10. Аналогичные результаты наблюдались в моделях биоматериалов, отличных от человека; однако низкие уровни (от 0,1 до 0,6% от исходного) специфического для животных окисленного метаболита (M1) наблюдались в препаратах крыс, собак и обезьян (токсикологические корреляции отсутствуют).

У всех видов барицитиниб выводился в основном в неизмененном виде. Присутствовали межвидовые различия в экскреторных путях (основные пути: люди – моча, грызуны – фекалии, собаки – моча и фекалии).

В ходе исследований на животных установили, что клинически значимые конкурентные взаимодействия между лекарственными средствами маловероятны в следующих транспортных системах: OAT1 (транспортер органических анионов 1), транспортер органических катионов (OCT) 1 и 2, ингибиторы полипептидов 1B1 и 1B3, переносящих органические анионы (OATP1B1, OATP1B3) и мультирезистентный и токсина экструзии белок (MATE) 1. Низкий риск конкурентных взаимодействий возможен в следующих транспортных системах: ОАТ3, Р-гликопротеине и МАТЕ2-К. Установили, что двукратное увеличение AUC происходило при одновременном ингибировании ОАТ3 пробенецидом, что коррелировало со снижением почечного CL барицитиниба на 70%.

В ходе исследований *in vitro* установили низкую вероятность лекарственных взаимодействий барицитиниба с препаратами, ингибирующими изоферменты: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 или CYP1A2.

Токсикологическая программа исследования барицитиниба включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость).

Исследования однократной дозы барицитиниба проводились на мышах, крысах и собаках. Самая высокая нелетальная доза для мышей составила >1200 мг/кг, у крыс самая высокая нелетальная доза составила >600 мг/кг, для собак >40 мг/кг

Исследования токсичности при повторном введении были выполнены на мышах (до 26 недель), крысах (до 90 недель) и собаках (до 39 недель). Токсические эффекты при многократном введении были опосредованы фармакодинамическим действием барицитиниба и включали оппортунистические инфекции у собак (пиодемодекоз, межпальцевая гранулема) и повышение активности трансаминаз печени.

В доклинических исследованиях не было продемонстрировано генотоксичности и канцерогенности барицитиниба (мыши, крысы).

В ходе исследования влияния барицитиниба на фертильность и ранее эмбриональное развитие животных установили, снижение общей способности к спариванию, снижение индекса копуляции самцов, дозозависимую тенденцию к снижению индекса фертильности самцов. Введение барицитиниба также значительно снижало индекс зачатия у самок. У самок крыс наблюдалось уменьшение количества желтых тел и мест имплантации, увеличение предимплантационных потерь, увеличение числа ранних внутриутробных смертей и увеличение комбинированной ранней и поздней внутриутробной смертности.

В исследовании эмбриофетального развития крыс внутрижелудочное введение барицитиниба в течение 6–17 дней беременности вызывало повышение частоты неблагоприятных пороков развития костей конечностей и увеличение частоты развития пороков ребер. Барицитиниб также вызывал искривление седьмого ребра и искривления других ребер плодов. Пероральное введение барицитиниба кроликам не вызывало пороков развития плода, несмотря на наличие материнской смертности.

В исследовании токсичности барицитиниба в отношении пре- и постнатального развития на крысах установили негативное воздействие на животных F1, полученных от материнских особей, получавших барицитиниб. Неблагоприятные эффекты в отношении следующих поколений маловероятны.

Барицитиниб не вызывал раздражения слизистой глаз, не выявили местно-раздражающего действия барицитиниба при нанесении на кожу кроликов. В токсикологических исследованиях при однократном или многократном введениях не было выявлено побочных эффектов со стороны ЖКТ. У барицитиниба отсутствует какой-либо фототоксический потенциал.

Впервые барицитиниб был одобрен в качестве средства для лечения РА умеренной и тяжелой степени в 2018 г. В России препарат был зарегистрирован в 2018 г. Барицитиниб является препаратом последнего поколения для лечения РА, АД, ОА и COVID-19, имеет обширную доказательную базу, подтверждающую высокую эффективность.

Клиническая эффективность при первичной регистрации барицитиниба была изучена в 4 исследованиях III фазы (JADZ, 52 недели; JADV, 52 недели; JADX, 24 недели; JADW, 24 недели). В общей сложности 3464 пациента получали барицитиниб в исследованиях РА, что составляет 4214,1 пациенто-лет воздействия; 2166 пациентов (62,5%) подвергались воздействию в течение ≥52 недель, а 467 пациентов (13,5%) подвергались воздействию в течение ≥104 недель. В ходе исследования JADZ было показано превосходство при применении только барицитиниба или комбинации барицитиниб+MTX по сравнению с монотерапией MTX для первичной конечной точки – ACR20. Также было доказано превосходство барицитиниба в индукции ремиссии заболевания у пациентов, по различным показателям активности заболевания. Статистически значимо большая доля пациентов, получавших барицитиниб в дозе 4 мг, по сравнению с плацебо или МТХ, достигла ремиссии (SDAI ≤ 3,3 и CDAI ≤ 2,8) или низкой активности заболевания или ремиссии (DAS28-ESR или DAS28-hsCRP≤ 3,2 и DAS28- ESR или DAS28-hsCRP < 2,6) на 12-й и 24-й неделях. Уже на 4-й неделе наблюдались более высокие показатели ремиссии по сравнению с плацебо. Показатели ремиссии и низкой активности заболевания сохранялись не менее 2 лет.

В ходе исследования JADV оценивали эффективность и безопасность барицитиниба у 1307 пациентов с неадекватным ответом на МТХ и у которых имелись признаки нарушения функции костной ткани (эрозия сустава). Анализ результатов показал превосходство барицитиниба 4 мг как над плацебо, так и над ADA. ACR20 на неделе 12 составлял 69,6% для барицитиниба 4 мг, 61,2% для ADA и 40,2% для плацебо (разница с плацебо 29,4 (95%ДИ 23,5; 35,4) и с ADA (8,4 (95%ДИ 1,7; 15,1)). Превосходство барицитиниба над плацебо и ADA было подтверждено также для более строгих конечных точек – ACR50 и ACR70, при этом фармакодинамический эффект барицитиниба сохранялся до 52 недель. В исследовании JADXоценивали эффективность и безопасность барицитиниба у 684 пациентов с активным РА от умеренной до тяжелой степени, несмотря на предшествующее или текущее лечение БМАРП. Пациентам, участвовавшим в этом исследовании, было разрешено продолжать терапию БМАРП во время исследования, если она была начата до начала исследования. Прием барицитиниба в дозе 2 и 4 мг 1 р/сутки сопровождался развитием клинически значимых улучшений по сравнению с плацебо в отношении первичной конечной точки – ACR20/50/70, а также в отношении ремиссии, физической функции, усталости, боли и показателей шкал качества жизни пациентов. Первичная конечная точка – ACR20 на неделе 12 составила 61,7% для барицитиниба 4 мг, 65,9% для барицитиниба 2 мг и 39,5% для плацебо (отличия 22,2% (95%ДИ 13,2; 31,2) и 26,5% (95%ДИ 17,6; 35,3) для 4 мг и 2 мг барицитиниба по сравнению с плацебо соответственно. В исследовании JADW оценивали эффективность и безопасность барицитиниба у 527 пациентов с активным РА от умеренной до тяжелой степени, ранее получавшими один или несколько биологических препаратов, включая по меньшей мере один ингибитор TNF. В ходе исследования было уставлено превосходство барицитиниба над плацебо по первичной конечной точке (ACR20) и двум основным вторичным точкам (изменение HAQ-DI и DAS28-hsCRP по сравнению с исходным уровнем). Ответ первичной конечной точки ACR20 на неделе 12 составил 55,4% для барицитиниба 4 мг, 48,9% для барицитиниба 2 мг и 27,3% для плацебо (разница барицитиниб 4 мг по сравнению с плацебо 28,1% [95%ДИ 18,2; 37,9], барицитиниб 2 мг по сравнению с плацебо 21,6 [95%ДИ 11,7; 31,5]).

Эффективность и безопасность барицитиниба в качестве монотерапии или в комбинации с ТКС в отношении АД оценивались в 3 рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях III фазы, продолжительностью 16 недель (BREEZE-AD1, -AD2 и -AD7). По состоянию на дату окончания сбора данных 31 марта 2021 г. 1244 пациента получили барицитиниб, общая экспозиция составила 1362 пациенто-года. В ходе 16-недельной терапии изучали эффективность барицитиниба в качестве монотерапии (BREEZE-AD1, -AD2) или в комбинации с ТКС (BREEZE-AD7). Значительно большая часть пациентов, рандомизированных в группу барицитиниба в дозе 4 мг, достигла ответа IGA 0 или 1 (основной результат), улучшения по шкале EASI75 ≥ 4 балла по сравнению с плацебо на 16-й неделе. Значительно большая доля пациентов, рандомизированных в группу барицитиниба в дозе 4 мг, достигла улучшения на ≥ 4 баллов по шкале NRS по сравнению с плацебо (в течение первой недели лечения в исследовании BREEZE-AD1 и -AD2, и уже на 2-й неделе для BREEZE-AD7, p<0,002). В обоих исследованиях монотерапии (BREEZE-AD1 и BREEZE-AD2) и в исследовании применения комбинации барицитиниба и ТКС (BREEZE-AD7) барицитиниб в дозе 4 мг значительно улучшал исходы, о которых сообщали пациенты, включая значения по шкале NRS, DLQI и HADS через 16 недель по сравнению с плацебо.

Эффективность и безопасность применения барицитиниба в отношении ОА оценивали в исследовании фазы II/III с адаптивным дизайном (BRAVE-AA1) и в исследовании III фазы (BRAVE-AA2), а также исследование BREEZE-AD4 с участием пациентов с ОА, получавших циклоспорин или с противопоказаниями к нему. В ходе исследований были собраны данные о 2531 пациенте, получавшем барицитиниб в течение 2247 пациенто-лет (средняя продолжительность 310 дней). В ходе исследований BRAVE-AA1 и BRAVE-AA2 значительно большая часть пациентов, получавших барицитиниб в дозе 4 мг 1 р/сутки, достигла SALT ≤ 20 на 36-й неделе по сравнению с плацебо, начиная с 8-й недели в исследовании BRAVE-AA1 и на 12-й неделе в исследовании BRAVE-AA2. Постоянная эффективность наблюдалась по большинству вторичных конечных точек. Доля пациентов, получавших барицитиниб, достигших SALT ≤ 20, продолжала увеличиваться после 36-й недели, достигнув 39,0% пациентов, принимавших барицитиниб в дозе 4 мг на 52-й неделе.

Эффективность и безопасность применения барицитиниба в отношении COVID-19 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. В ходе данных исследований барицитиниб получили 1280 пациентов.

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.

В ходе исследования АСТТ-2 установили, что наибольшее преимущество от терапии барицитинибом было отмечено у пациентов, нуждающихся в низкопоточной оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких или высокопоточной оксигенотерапии. У пациентов, получавших барицитиниб с ремдесивиром, была выше вероятность достижения благоприятного клинического статуса (в соответствии с 8-ми бальной порядковой шкалой) на 15-ый 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.

В ходе исследования COV-BARRIER, что наибольшее преимущество от терапии барицитинибом было отмечено у пациентов, нуждающихся в низкопоточной оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции легких или высокопоточной оксигенотерапии. У пациентов из группы барицитиниба к 14 дню терапии чаще наблюдалось улучшение клинического статуса по сравнению с пациентами из группы плацебо.

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику барицитиниба оценивали в клиническом фармакологическом исследовании JADL и последующих исследованиях II и III фазы. В исследовании JADL (открытое исследование фармакокинетики, фармакодинамически и безопасности однократной дозы барицитиниба 10 и 5 мг) участвовали субъекты с различной степенью почечной недостаточности (легкая, умеренная, тяжелая почечная недостаточность или терминальная стадия почечной недостаточности, требующее гемодиализа). Умеренная печеночная недостаточность, возраст (возрастной диапазон от 19 до 83 лет) и скорость оседания эритроцитов не оказывали клинически значимого влияния на экспозицию барицитиниба Снижение почечного клиренса барицитиниба и увеличение AUC наблюдались при увеличении тяжести почечной недостаточности. У пациентов с CL креатинина от 30 до 60 мл/мин рекомендуемая доза препарата составляет 2 мг один раз в сутки. У пациентов с СКФ от 15 до 30 мл/мин/1,73 м2 рекомендуемая доза препарата составляет 2 мг каждые 48 ч. Перед началом применения барицитиниба у пациентов с СКФ от 15 до 30 мл/мин/1,73 м2 следует оценить соотношение потенциальной пользы к возможному риску. Пациентам с СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м2 (терминальная стадия почечной недостаточности) применение барицитиниба противопоказано.

Клинические исследования барицитиниба у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не проводились.

Фармакокинетика барицитиниба оценивалась у небольшого числа пациентов педиатрического возраста (n=18, средний возраст 12,5 лет, вес 9,2–84,3 кг), получавших препарат в рамках благотворительной программы лечения редких аутовоспалительных заболеваний. Масса тела и функция почек значительно влияли на Vd и CL соответственно, что указывает на необходимость дозирования в зависимости от массы тела и функции почек. Важно отметить, что T1/2 барицитиниба был значительно короче у детей, особенно среди детей с массой тела менее 40 кг, и авторы этого исследования рекомендовали детям принимать барицитиниба от двух до четырех раз в день в зависимости от функции почек.

Наиболее частыми побочными реакциями при применении барицитиниба являются повышение уровня холестерина ЛПНП (26,0%), инфекции верхних дыхательных путей (16,9%), головная боль (5,2%), простой герпес (3,2%) и инфекции мочевыводящих путей (2,9%).

На сегодняшний день барицитиниб является хорошо изученным препаратом группы ингибиторов JAK.

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.

За время, прошедшее с момента регистрации препарата Олумиант®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг, 4 мг (производитель Лилли дель Карибе, Инк., Пуэрто-Рико; держатель РУ: Эли Лилли Восток С.А., Швейцария), в открытых источниках не появилось новых данных, изменивших представление о профиле его безопасности, в том числе, не было выявлено каких-либо непредвиденных нежелательных явлений, а полученные данные о частоте и характере нежелательных явлений хорошо согласуются с ранее опубликованными работами.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарата барицитиниба (препарат Олумиант®) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

DT-BRC, таблетки, покрытые пленочной оболочкой – воспроизведенный препарат барицитиниба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) и дозировке (4 мг) референтному препарату Олумиант® (производитель Лилли дель Карибе, Инк., Пуэрто-Рико; держатель РУ: Эли Лилли Восток С.А., Швейцария), имея отличия в количественном и качественном составе оболочки таблетки. Для доказательства эквивалентности препарата DT-BRC были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Олумиант® (Эли Лилли Восток С.А., Швейцария) в дозировке 4 мг (в двух модельных средах: буферных растворах с рН 1,2 и 6,8, а также в среде по НД (ацетатный буферный раствор рН 4,5). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT- BRC эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Олумиант®, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата барицитиниба позволит снизить цену современной терапии ревматоидного артрита, очаговой алопеции, атопического дерматита и COVID-19 и повысить её доступность.

1. Shi, Jack G.; Chen, Xuejun; Lee, Fiona; Emm, Thomas; Scherle, Peggy A.; Lo, Yvonne; Punwani, Naresh; Williams, William V.; Yeleswaram, Swamy (2014). The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers. The Journal of Clinical Pharmacology, 54(12), 1354–1361. doi:10.1002/jcph.354 [↑](#footnote-ref-1)