

Эффективность и безопасность эскалации и снижения дозы упадацитиниба у взрослых с атопическим дерматитом среднетяжёлой и тяжёлой степени

23 июня 2025 • Gooderham M., Torres T., Imafuku S., et al.

Исследование Flex Up: Гибкая дозировка упадацитиниба при атопическом дерматите

Источник: British Journal of Dermatology (2025). Стратегия «лечение до достижения цели» (EASI 90 к 12-й неделе)

Дизайн исследования (Фаза IIIb/IV)



Эффективность эскалации (15 мг → 30 мг) при недостаточном ответе к 12 нед.

Ответ к 24-й неделе у пациентов, перешедших на 30 мг:



Достигли EASI 90



Достигли EASI 75



Комбинированный ответ (EASI 90 + зуд NRS 0/1)

Выраженный клинический эффект после повышения дозы.



Эффективность снижения (30 мг → 15 мг) при достижении EASI 90 к 12 нед.

Удержание ответа к 24-й неделе после перехода на 15 мг:



Сохранили EASI 90



Сохранили EASI 75



Удерживали комбинированный ответ

Эффективное поддержание ремиссии у большинства «супер-ответчиков».



Влияние на симптомы и качество жизни (к 24-й нед.)



Зуд
NRS 0/1

Группа эскалации: 32,5%.
Группа снижения: 38,0%



КЖ
DLQI 0/1

Группа эскалации: 24,0%.
Группа снижения: 35,4%



Профиль безопасности

- Соответствует известному профилю упадацитиниба.
- Нет новых сигналов за 24 недели.
- Частые НЯ: акне, назофарингит, инфекции ВДП.
- Редкие случаи Herpes Zoster (легкие/средние).
- Нет ВТЭ, злокачественных новообразований, смертельных исходов.



Основные выводы для практикующих врачей

1. Эскалация до 30 мг эффективна (48% достигают EASI 90) при недостаточном ответе на 15 мг за 12 недель.
2. Дезэскалация до 15 мг возможна для поддержания ремиссии у пациентов, достигших глубокого ответа (EASI 90).
3. Стратегия «**Treat-to-Target**» с использованием EASI 90 на 12-й неделе клинически оправдана и безопасна.
4. Продолжение 30 мг при отсутствии ответа к 12 нед. малоэффективно (успех лишь в 29% случаев).
5. Гибкий подход к дозированию не создает новых рисков безопасности.

ОРИГИНАЛ

Efficacy and safety of upadacitinib dose escalation and reduction in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results of a randomized blinded treat-to-target multicentre phase IIIb/IV study (Flex Up)

Br J Dermatol 2025; 193:1101–1111

<https://doi.org/10.1093/bjd/ljaf236>

Предварительная публикация онлайн: 23 июня 2025 г.

Клиническое исследование

Принято к публикации: 16 июня 2025 г.

© Автор(ы) 2025. Опубликовано Oxford University Press от имени Британской ассоциации дерматологов. Это статья открытого доступа, распространяемая на условиях лицензии Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая разрешает неограниченное повторное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии правильного цитирования оригинальной работы.

Авторы

См. оригинал

Резюме

Актуальность. В опорных клинических исследованиях оценивались эффективность и безопасность применения фиксированных доз упадацитиниба 15 мг (УПА 15) и 30 мг (УПА 30) один раз в сутки при атопическом дерматите (АД).

Цели. Оценить эффективность и безопасность эскалации дозы до УПА 30 и снижения дозы до УПА 15 на основании клинического ответа [снижение индекса площади и тяжести экземы на 90% (EASI 90)] через 12 недель лечения у взрослых с АД среднетяжёлой и тяжёлой степени, включенных в рандомизированное слепое многоцентровое исследование фазы IIIb/IV, проводимое в рамках стратегии «лечение до

достижения цели».

Методы. В общей сложности 461 пациент был рандомизирован в соотношении 1:1 для приема пероральных доз УПА 15 (n=229) или УПА 30 (n=232) один раз в сутки в течение 12-недельного двойного слепого периода. На 12-й неделе пациентам группы УПА 15, не достигшим EASI 90, доза была увеличена до УПА 30 (УПА 15/30); пациенты, достигшие \geq EASI 90, продолжили прием УПА 15 (УПА 15/15). Пациенты группы УПА 30, не достигшие EASI 90 на 12-й неделе, продолжили прием УПА 30 (УПА 30/30); пациенты, достигшие \geq EASI 90, получали сниженную дозу УПА 15 (УПА 30/15) в течение 12 дополнительных недель. Первичной конечной точкой эффективности было достижение EASI 90 на 24-й неделе. Результаты представлены описательно в том виде, как они были получены. Проводилась оценка показателей безопасности.

Результаты. На 24-й неделе среди пациентов, которым была проведена эскалация дозы (УПА 15/30), 48,1% [n=64/133; 95% доверительный интервал (CI) 39,6–56,6] достигли EASI 90; среди пациентов, которым была снижена доза (УПА 30/15), 68,5% (n=89/130; 95% CI 60,5–76,4) сохранили EASI 90. Среди пациентов, продолживших прием исходной дозы, 29,3% (n=24/82; 95% CI 19,4–39,1) в группе УПА 30/30 достигли EASI 90, а 74,6% (n=53/71; 95% CI 64,5–84,8) в группе УПА 15/15 сохранили EASI 90. На 24-й неделе 32,5% (n=27/83; 95% CI 22,5–42,6) и 38,0% (n=38/100; 95% CI 28,5–47,5) пациентов в группах УПА 15/30 и УПА 30/15 соответственно достигли оценки 0 или 1 по числовой шкале оценки наиболее выраженного зуда (ЧШОЗ 0/1), а 20,7% (n=17/82; 95% CI 12,0–29,5) и 35,0%

(n=35/100; 95% CI 25,7–44,3) соответственно достигли комбинированного показателя EASI 90 и ЧШОЗ 0/1. На 24-й неделе нежелательные явления, возникшие в период лечения, были зарегистрированы у 43,1% (n=31/72; УПА 15/15), 54,2% (n=78/144; УПА 15/30), 61,5% (n=56/91; УПА 30/30) и 48,9% (n=65/133; УПА 30/15) пациентов. Не было зарегистрировано злокачественных новообразований, подтвержденных венозных тромбоэмболических осложнений или смертельных исходов.

Выводы. Лечение АД среднетяжёлой и тяжёлой степени препаратом УПА 15 или УПА 30 с эскалацией или снижением дозы в зависимости от достижения оптимальной терапевтической цели EASI 90 на 12-й неделе продемонстрировало, что оба подхода способствуют достижению и поддержанию EASI 90 на 24-й неделе. Общие данные по безопасности соответствовали известному профилю безопасности УПА, новых сигналов безопасности выявлено не было.

Краткое изложение для неспециалистов

- Экзема, также известная как атопический дерматит (АД), — это заболевание кожи, вызывающее зуд, покраснение и шелушение. В предыдущих исследованиях проверялась эффективность и безопасность препарата под названием упадацитиниб (сокращенно «УПА») при лечении АД. Испытанные дозы УПА составляли 15 мг и 30 мг.
- В данном исследовании изучалась эффективность и безопасность коррекции дозы УПА у взрослых с АД среднетяжёлой и тяжёлой степени в течение 24 недель. Для этого пациенты были разделены на две группы. Пациенты одной группы принимали более низкую дозу УПА (15 мг). Другая группа принимала более высокую дозу (30 мг).

Все пациенты принимали назначенную дозу УПА ежедневно в течение 12 недель. Если состояние кожи пациента не улучшалось на 90% при приеме начальной дозы, ему либо назначали более высокую дозу, либо он оставался на той же высокой дозе. Если состояние кожи пациента значительно улучшалось, он либо оставался на более низкой дозе, либо переводился с более высокой дозы на более низкую. Через 24 недели примерно у половины пациентов с АД, перешедших с более низкой дозы на более высокую дозу УПА, наблюдалось улучшение состояния кожи на 90%. Большинство пациентов, перешедших с более высокой дозы на более низкую дозу УПА, сохранили хорошее состояние кожи. В обеих группах коррекции дозы у пациентов также наблюдалось улучшение качества жизни. Данные по безопасности соответствовали тому, что уже известно об УПА. Новых проблем с безопасностью обнаружено не было.

- Полученные результаты подтверждают стратегии дозирования утвержденных доз УПА при лечении АД среднетяжёлой и тяжёлой степени. Коррекция дозы помогала достигать и поддерживать цели лечения.

Что уже известно по этой теме?

- Пациенты с атопическим дерматитом (АД) среднетяжёлой и тяжёлой степени часто страдают от сильного зуда и экзематозных поражений кожи.
- Упадацитиниб (УПА; 15 мг и 30 мг) одобрен для лечения АД среднетяжёлой и тяжёлой степени.

Что добавляет это исследование?

- Данное исследование фазы IIIb/IV предоставляет описательные данные об эффективности и безопасности эскалации дозы до УПА 30 мг и снижения дозы до УПА 15 мг на основании клинического ответа, целевым

показателем которого является улучшение Индекса площади и тяжести экземы на 90% после 12 недель начального лечения УПА 15 мг или УПА 30 мг.

Атопический дерматит (АД) — распространенное гетерогенное хроническое рецидивирующее многофакторное воспалительное заболевание, характеризующееся типичной экзематозной морфологией и интенсивным зудом.¹⁻⁴ АД требует длительного лечения. Несмотря на недавние достижения в области терапевтических возможностей, сохраняется потребность в высокоэффективных методах лечения с благоприятным профилем безопасности, позволяющих контролировать признаки и симптомы АД.^{5,6}

Для достижения лучшего консенсуса в отношении более полного контроля экземы группа опытных дерматологов недавно разработала оптимизированные критерии для системной терапии АД, используя модифицированную методологию eDelphi, качественные отзывы пациентов и экспертные рекомендации.⁷ Цели лечения были классифицированы как «умеренные» и «оптимальные», при этом одновременное достижение ≥ 1 оптимального исхода клинического ответа [например, снижение на 90% индекса площади и тяжести экземы (EASI 90)] и ≥ 1 оптимального исхода, сообщаемого пациентом [например, оценка 0 или 1 по числовой шкале оценки наиболее выраженного зуда (ЧШОЗ 0/1)], определяло минимальную активность заболевания. Врачам и пациентам/лицам, осуществляющим уход, следует стремиться к оптимальным целям для улучшения контроля заболевания и исходов для пациентов.

Упацитиниб (УПА) — пероральный селективный и обратимый низкомолекулярный ингибитор янус-киназ, принимаемый один раз в сутки, одобренный для лечения ряда иммуопосредованных воспалительных заболеваний, включая АД.⁸ При АД эффективность и безопасность УПА 15 мг (УПА 15) и 30 мг (УПА 30) при приеме один раз в сутки оценивались в трех опорных исследованиях фазы III (Measure Up 1, Measure Up 2 и AD Up).^{9,10} Две

дозы (УПА 15 и УПА 30 один раз в сутки), изученные в этих исследованиях, были одобрены для лечения АД среднетяжелой и тяжелой степени более чем в 80 странах.¹¹ Эти опорные исследования АД были разработаны с фиксированной схемой приема УПА 15 или УПА 30 без оценки эскалации или снижения дозы.

Целью данного исследования фазы IIIb/IV было предоставление описательных данных об эффективности и безопасности эскалации дозы до УПА 30 и снижения дозы до УПА 15 на основании клинического ответа, целевым показателем которого являлось достижение EASI 90 после 12 недель лечения.

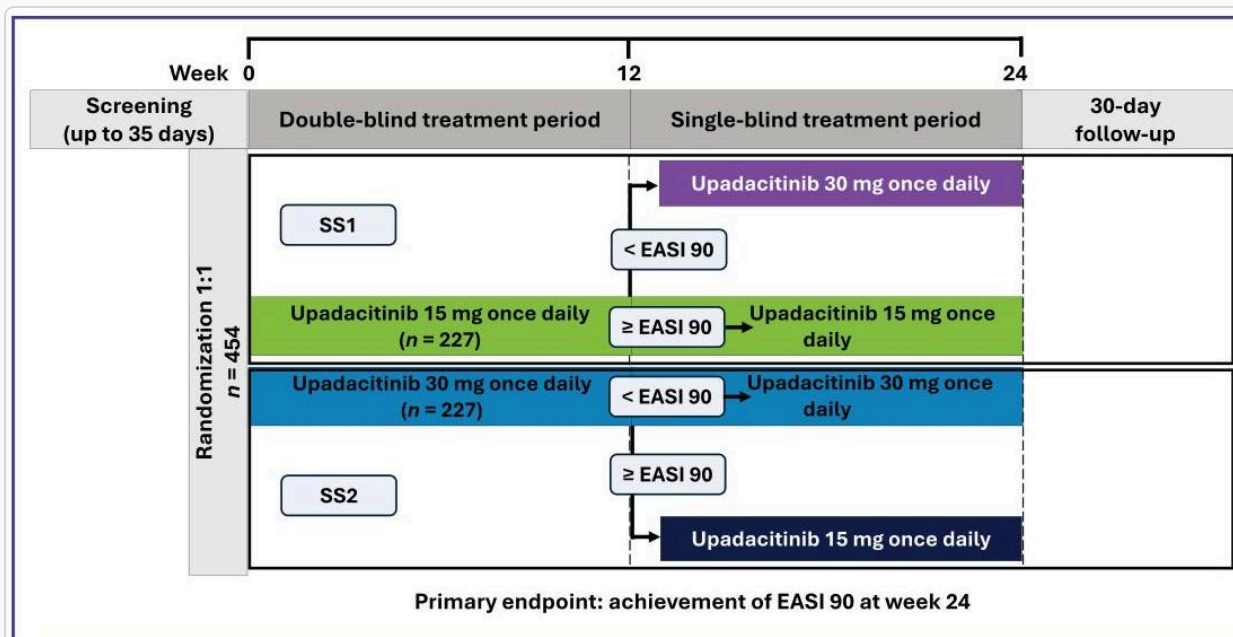
Участники и методы

Дизайн исследования

Flex Up (NCT05507580) — рандомизированное слепое многоцентровое исследование фазы IIIb/IV с гибким дозированием в рамках стратегии «лечение до достижения цели», в котором оценивались эффективность и безопасность двух подходов к лечению монотерапией УПА, основанных на достижении оптимальной клинической цели EASI 90 у взрослых (в возрасте от 18 до <65 лет) с АД среднетяжелой и тяжелой степени, являющихся кандидатами на системную терапию. Исследование состояло из 12-недельного двойного слепого периода и 12-недельного одинарного слепого периода. Длительность лечения в исследовании составила 24 недели.

После 35-дневного периода скрининга пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для включения в подисследование 1 (ПИ1) или подисследование 2 (ПИ2) на исходном уровне. Пациенты в ПИ1 получали пероральные дозы УПА 15 один раз в сутки в течение 12-недельного двойного слепого периода. На 12-й неделе пациентам, достигшим <90% снижения EASI (< EASI 90), доза была увеличена до УПА 30. Пациенты, достигшие $\geq 90\%$ снижения EASI (\geq EASI 90), продолжили получать УПА 15. Пациенты в ПИ2 получали пероральные дозы УПА 30 один раз в

сутки в течение 12-недельного двойного слепого периода. На 12-й неделе пациенты, достигшие



- **Рис. 1. Дизайн исследования Flex Up.** Целевой набор составлял 454 пациента (227 для упадацитиниба 30 мг и 227 для упадацитиниба 15 мг); однако набор был превышен из-за пациентов, находившихся на стадии скрининга в момент закрытия окна набора. EASI 90 — улучшение на 90% индекса площади и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index); SS1 (ПИ1) — подисследование 1; SS2 (ПИ2) — подисследование 2.

Пациенты

В исследование включались взрослые пациенты (в возрасте от 18 до <65 лет) с АД в течение ≥ 3 лет, диагностированным на основании критериев Ханифина и Райки,¹² со среднетяжёлым или тяжёлым течением заболевания, основанным на следующих критериях при исходном визите: EASI ≥ 16 , валидированная Общая оценка исследователя (воИО-АД) ≥ 3 , $\geq 10\%$ площади поверхности тела, поражённой АД, и среднее значение за неделю по шкале ЧШОЗ ≥ 4 . Кандидатами на системное лечение считались те, кто ранее получал системное лечение по поводу АД; те, у кого был неадекватный ответ на топические кортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина или топические ингибиторы фосфодиэстеразы-4; или те, кому топическое лечение было противопоказано по медицинским причинам. Доля пациентов с предшествующим

использованием биологических препаратов для лечения АД была ограничена 50%.

Эффективность

Первичной конечной точкой эффективности исследования было достижение EASI 90 на 24-й неделе. Ключевые вторичные конечные точки эффективности включали достижение 75% или 100% улучшения EASI (EASI 75/EASI 100 соответственно) на 24-й неделе, достижение EASI 75/90/100 на 12-й неделе, одновременное достижение EASI 90 и ЧШОЗ 0/1 (определяемое как минимальная активность заболевания согласно международному консенсусу)⁷ на 12-й и 24-й неделях у пациентов с исходным показателем ЧШОЗ >1, достижение улучшения (т.е. снижения) ЧШОЗ на ≥ 4 балла на 12-й и 24-й неделях у пациентов с исходным показателем ЧШОЗ ≥ 4 , достижение ЧШОЗ 0/1 на 12-й и 24-й неделях у пациентов с исходным показателем

ЧШОЗ >1 и достижение оценки 0 или 1 по Дерматологическому индексу качества жизни (ДИКЖ 0/1) на 12-й и 24-й неделях у пациентов с исходным ДИКЖ >1.

Безопасность

Оценка безопасности проводилась путем мониторинга нежелательных явлений (НЯ), физикального осмотра, измерения жизненно важных показателей и клинических лабораторных исследований. НЯ, возникшие в период лечения, в каждом периоде определялись как те, которые начались или усилились по тяжести после первой дозы исследуемого препарата в каждом периоде и вплоть до минимальной из дат окончания каждого периода и 30 дней после последней дозы исследуемого препарата в каждом периоде.

Статистический анализ

Все первичные и вторичные конечные точки анализировались в популяции пациентов, начавших получать лечение (ITT). Анализ эффективности были обобщены в ITT-популяциях описательно, статистическое тестирование в данном исследовании не проводилось. Популяция ITT ПИ1 в двойном слепом периоде включала всех пациентов, рандомизированных в ПИ1, а популяция ITT ПИ1 в одинарном слепом периоде включала всех пациентов, рандомизированных в ПИ1 на исходном уровне и продолживших участие в одинарном слепом периоде. Популяция ITT ПИ2 в двойном слепом периоде включала всех пациентов, рандомизированных в ПИ2, а популяция ITT ПИ2 в одинарном слепом периоде включала всех пациентов, рандомизированных в ПИ2 на исходном уровне и продолживших участие в одинарном слепом периоде. Дополнительная информация представлена в Таблице S1 (см. вспомогательную информацию).

Категориальные конечные точки были обобщены по количеству и процентам, а также 95%

доверительному интервалу (CI) процента. Непрерывные переменные были обобщены по количеству наблюдений, среднему значению (SD), медиане (диапазону) и 95% CI средних значений. Основным подходом для обобщения эффективности был анализ данных «как наблюдалось». Анализ безопасности были обобщены в двойном слепом периоде, одинарном слепом периоде и по периодам исследования в зависимости от дозировки УПА.

Результаты

Распределение пациентов

В общей сложности 461 пациент был рандомизирован в соотношении 1:1 для получения УПА 15 [n=229; 95 женщин (41,5%), средний возраст (SD) 34,4 (12,1) года] или УПА 30 [n=232; 110 женщин (47,4%), средний возраст (SD) 32,7 (10,8) года] в 12-недельном двойном слепом периоде. Общая частота прекращения приема исследуемого препарата составила 3,9% (n=18/461) в двойном слепом периоде и 6,6% (n=29/440) в одинарном слепом периоде. Общие демографические и исходные характеристики были в целом сопоставимы и сбалансированы между двумя группами лечения (Таблица 1).

Из пациентов, первоначально получавших УПА 15, 94,8% (n=217/229) завершили лечение исследуемым препаратом в двойном слепом периоде; 72 пациента достигли EASI 90 и, таким образом, продолжили прием УПА 15 (УПА 15/15), а 144 пациентам была проведена эскалация дозы до УПА 30 (УПА 15/30) в одинарном слепом периоде. Среди пациентов, первоначально получавших УПА 30, 97,4% (n=226/232) завершили лечение исследуемым препаратом в двойном слепом периоде; 133 пациента достигли EASI 90, и им была снижена доза до УПА 15 (УПА 30/15), а 91 пациент продолжил прием УПА 30 (УПА 30/30) (Таблицы S2, S3; см. вспомогательную информацию).

• Таблица 1. Демографические показатели и исходные характеристики

Показатель	УПА 15 мг (n=229)	УПА 30 мг (n=232)	Все (n=461) ^a
------------	-------------------	-------------------	--------------------------

Показатель	УПА 15 мг (n=229)	УПА 30 мг (n=232)	Все (n=461) ^a
Женский пол	95 (41,5)	110 (47,4)	205 (44,5)
Возраст, годы, среднее (SD)	34,4 (12,1)	32,7 (10,8)	33,5 (11,5)
Возрастная группа, годы			
18–<40	160 (69,9)	175 (75,4)	335 (72,7)
40–<65	69 (30,1)	57 (24,6)	126 (27,3)
Раса			
Белая	155 (67,7)	158 (68,4)	313 (68,0)
Азиатская	67 (29,3)	66 (28,6)	133 (28,9)
Коренные гавайцы/прочие жители островов Тихого океана	2 (0,9)	4 (1,7)	6 (1,3)
Чернокожая/афроамериканская	2 (0,9)	3 (1,3)	5 (1,1)
Несколько рас	2 (0,9)	0	2 (0,4)
Американские индейцы/коренные жители Аляски	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Отсутствующие данные (n)	0	1	1
Латиноамериканское происхождение (испаноязычные/латиноамериканцы)	10 (4,4)	9 (3,9)	19 (4,1)
Масса тела, кг, среднее (SD)	77,1 (17,5)	74,7 (18,1)	75,9 (17,8)
Исходный EASI			
< медианы (23,5)	120 (52,4)	110 (47,4)	230 (49,9)
≥ медианы (23,5)	109 (47,6)	122 (52,6)	231 (50,1)
ППТ, %, среднее (SD)	40,8 (22,2)	44,6 (24,0)	42,7 (23,2)
Исходное значение ВОИО-АД			
3 (умеренная степень)	139 (60,7)	139 (59,9)	278 (60,3)

Показатель	УПА 15 мг (n=229)	УПА 30 мг (n=232)	Все (n=461) ^a
4 (тяжёлая степень)	90 (39,3)	93 (40,1)	183 (39,7)
Предшествующая системная терапия			
Да	144 (62,9)	146 (62,9)	290 (62,9)
Нет	85 (37,1)	86 (37,1)	171 (37,1)
Анамнез системной биологической терапии	30 (13,1)	35 (15,1)	65 (14,1)
EASI, среднее (SD)	26,5 (10,3)	27,7 (11,3)	27,1 (10,8)
ЧШОЗ (среднее за неделю), среднее (SD)	7,3 (1,5)	7,4 (1,3)	7,3 (1,4)
Предшествующее лечение АД			
Да	228 (99,6)	232 (100)	460 (99,8)
Нет ^b	1 (0,4)	0	1 (0,2)
ДИКЖ, среднее (SD)	15,8 (6,4)	16,0 (6,8)	15,9 (6,6)

Данные представлены как n (%) если не указано иное. АД — атопический дерматит; ППТ — площадь поверхности тела; ДИКЖ — дерматологический индекс качества жизни; EASI — Eczema Area and Severity Index (индекс площади и тяжести экземы); УПА — упадациитиниб; вОИО-АД — валидированная общая оценка исследователя при атопическом дерматите; ЧШОЗ — числовая шкала оценки наиболее выраженного зуда (среднее значение за неделю). ^aГруппа «Все УПА» включает пациентов, рандомизированных в группы упадациитиниба 15 мг или 30 мг. ^bПациенты, указанные как не получавшие предшествующего лечения АД, отнесены к таковым из-за отсутствующих данных.

Эффективность

Достижение первичной конечной точки (EASI 90) в подисследовании 1 (начальная доза упадациитиниба 15 мг)

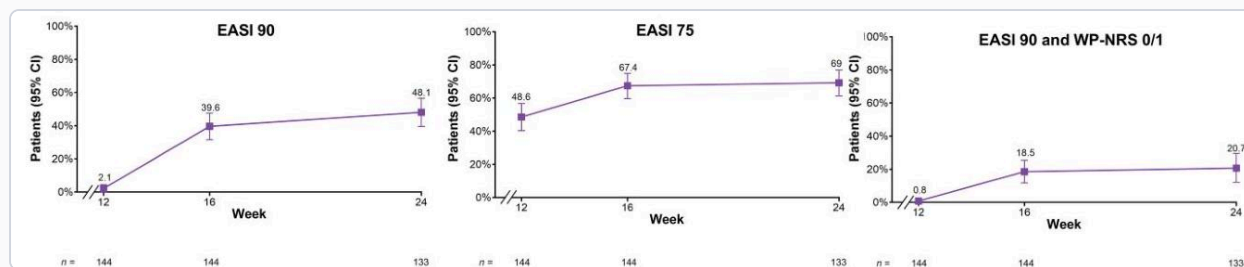
У пациентов, не достигших EASI 90 на фоне приема УПА 15 к 12-й неделе, эскалация дозы до УПА 30 (n=144) в одинарном слепом периоде привела к достижению EASI 90 у 48,1% (n=64/133) пациентов на 24-й неделе (Рис. 2, Таблица 2). У пациентов, достигших EASI 90 на фоне приема УПА 15 к 12-й неделе и оставшихся на УПА 15 в одинарном

слепом периоде, 74,6% (n=53/71) сохранили EASI 90 на 24-й неделе (Рис. 2, Таблица 2).

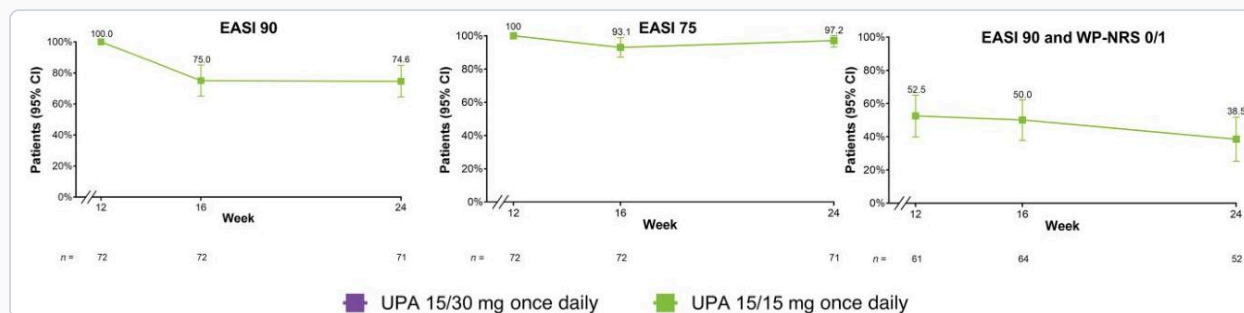
Достижение ключевых вторичных конечных точек в подисследовании 1

Достижение очищения кожи

У пациентов, которым была проведена эскалация дозы с УПА 15 до УПА 30 в одинарном слепом периоде, 69,2% (n=92/133) достигли EASI 75 и 7,5% (n=10/133) достигли EASI 100 на 24-й неделе (Рис. 2, Таблица 2). У пациентов, оставшихся на УПА 15 в одинарном слепом периоде, 97,2% (n=69/71) достигли EASI 75 и 33,8% (n=24/71) достигли EASI 100 на 24-й неделе (Рис. 2, Таблица 2).



• **Рис. 2А.** Группа переключения дозы (УПА 15/30 мг один раз в сутки).



• **Рис. 2В.** Группа продолжения приема дозы (УПА 15/15 мг один раз в сутки).
Общая подпись к Рис. 2: Доля пациентов, достигших улучшения на 75% Индекса площади и тяжести экземы (EASI 75), улучшения на 90% EASI (EASI 90) и одновременного достижения EASI 90 и оценки 0 или 1 по числовой шкале оценки наиболее выраженного зуда (ЧШОЗ 0/1) среди пациентов с исходным показателем ЧШОЗ >1 по визитам исследования в подисследовании 1 с 12-й по 24-ю неделю. В подисследовании 1 пациенты, не достигшие EASI 90 на фоне приема упатацитиниба (УПА) 15 мг один раз в сутки через 12 недель, получали эскалацию дозы на 12-й неделе до УПА 30 мг один раз в сутки. Результаты представлены «как наблюдалось». CI — доверительный интервал; ЧШОЗ — числовая шкала оценки наиболее выраженного зуда.

Достижение комбинированных показателей эффективности в отношении кожи и зуда

У пациентов с ЧШОЗ >1 на исходном уровне, которым была проведена эскалация дозы до УПА 30 в одинарном слепом периоде, 20,7% (n=17/82)

достигли одновременного EASI 90 и ЧШОЗ 0/1 на 24-й неделе (Рис. 2, Таблица 2). У пациентов с ЧШОЗ >1, продолживших прием УПА 15 в одинарном слепом периоде, 38,5% (n=20/52) достигли одновременного EASI 90 и ЧШОЗ 0/1 на 24-й неделе (Рис. 2, Таблица 2).

• **Таблица 2.** Первичная и вторичные конечные точки для подисследования 1

Конечная точка	Период ДС (Н0–Н12) УПА 15 мг (n=229)	Период ОС (Н12–Н24) УПА 15/30 мг (n=144)		Период ОС (Н12–Н24) УПА 15/15 мг (n=72)	
	Н12	Н12	Н24	Н12	Н24

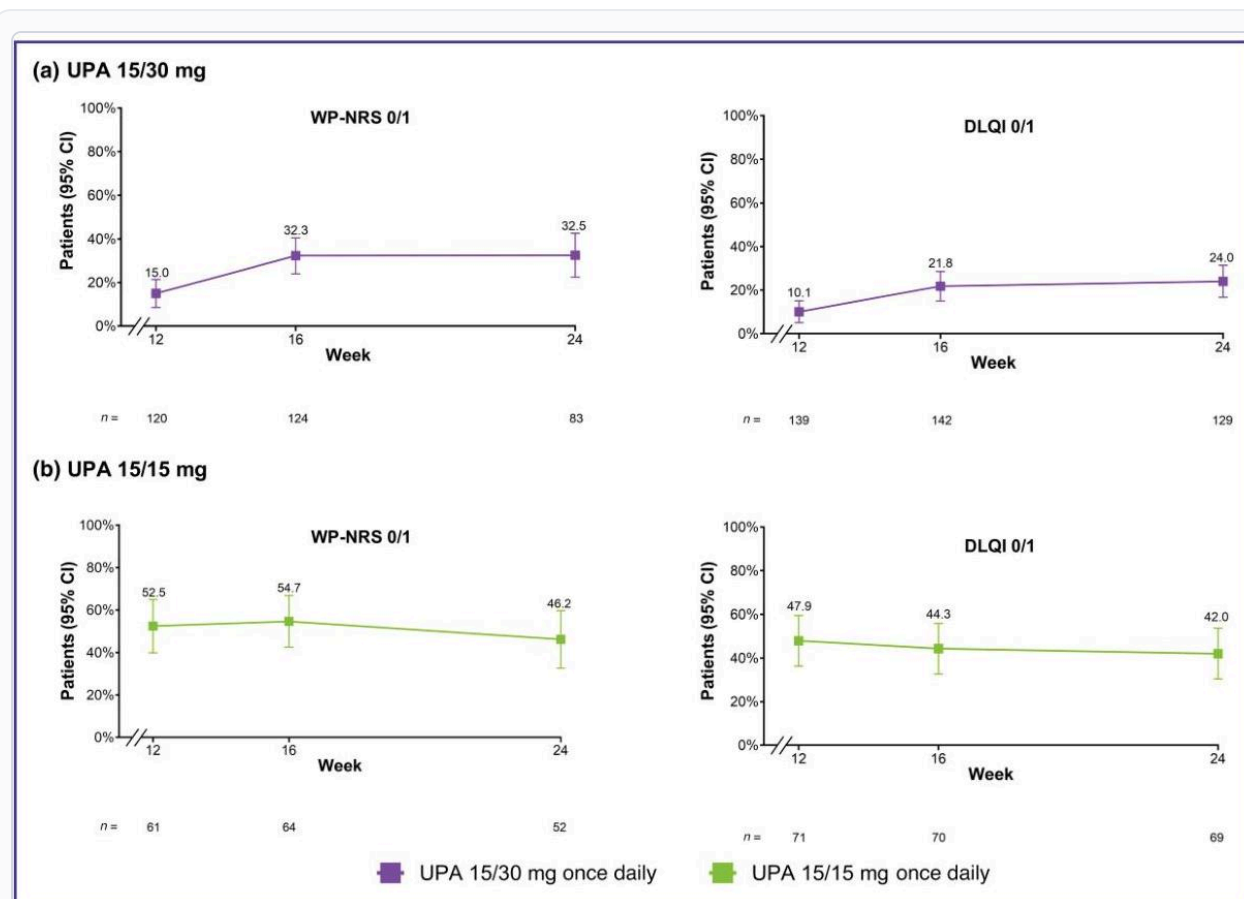
Конечная точка	Период ДС (Н0–Н12) УПА 15 мг (n=229)	Период ОС (Н12–Н24) УПА 15/30 мг (n=144)		Период ОС (Н12–Н24) УПА 15/15 мг (n=72)	
	Н12	Н12	Н24	Н12	Н24
EASI 90	33,8 (27,6–40,0) (n=222)	2,1 (0,0–4,4)	48,1 (39,6–56,6) (n=133)	100 (100,0–100,0)	74,6 (64,5–84,8) (n=71)
EASI 75	64,4 (58,1–70,7) (n=222)	48,6 (40,4–56,8)	69,2 (61,3–77,0) (n=133)	100 (100,0–100,0)	97,2 (93,3–100,0) (n=71)
EASI 100	7,7 (4,2–11,2) (n=222)	0	7,5 (3,0–12,0) (n=133)	23,6 (13,8–33,4)	33,8 (22,8–44,8) (n=71)
EASI 90 + ЧШОЗ 0/1	18,0 (12,5–23,6) (n=183)	0,8 (0,0–2,5) (n=120)	20,7 (12,0–29,5) (n=82)	52,5 (39,9–65,0) (n=61)	38,5 (25,2–51,7) (n=52)
ВОИО-АД 0/1	29,7 (23,7–35,7) (n=222)	8,3 (3,8–12,8)	40,6 (32,3–48,9) (n=133)	75,0 (65,0–85,0)	63,4 (52,2–74,6) (n=71)
Улучшение по ЧШОЗ ≥ 4	53,3 (46,0–60,5) (n=182)	42,0 (33,1–50,9) (n=119)	57,3 (46,6–68,0) (n=82)	77,0 (66,5–87,6) (n=61)	73,1 (61,0–85,1) (n=52)
ЧШОЗ 0/1	27,3 (20,9–33,8) (n=183)	15,0 (8,6–21,4) (n=120)	32,5 (22,5–42,6) (n=83)	52,5 (39,9–65,0) (n=61)	46,2 (32,6–59,7) (n=52)
Улучшение по ДИКЖ ≥ 4	77,5 (71,9–83,1) (n=213)	73,9 (66,6–81,2) (n=138)	82,2 (75,6–88,8) (n=129)	89,9 (82,7–97,0) (n=69)	88,1 (80,3–95,8) (n=67)
ДИКЖ 0/1	22,2 (16,7–27,8) (n=216)	10,1 (5,1–15,1) (n=139)	24,0 (16,7–31,4) (n=129)	47,9 (36,3–59,5) (n=71)	42,0 (30,4–53,7) (n=69)

Данные представлены как % (95% CI) и приведены «как наблюдалось». ДС — двойное слепое; ОС — одинарное слепое; ДИКЖ — дерматологический индекс качества жизни; EASI — Eczema Area and Severity Index (индекс площади и тяжести экземы); EASI 75/90/100 — улучшение EASI на 75%/90%/100%; УПА — упадацитиниб; ВОИО-АД — валидированная общая оценка исследователя при атопическом дерматите; Н — неделя; ЧШОЗ — числовая шкала оценки наи более выраженного зуда.

Достижение исходов, сообщаемых пациентами

У пациентов, которым была проведена эскалация дозы до УПА 30 в одинарном слепом периоде, 57,3% (n=47/82) из тех, у кого исходно ЧШОЗ ≥ 4 , достигли улучшения ЧШОЗ на ≥ 4 балла на 24-й неделе (Таблица 2), 32,5% (n=27/83) из тех, у кого исходно ЧШОЗ >1 , достигли ЧШОЗ 0/1 на 24-й

неделе, и 24,0% из тех, у кого исходно ДИКЖ >1 , достигли ДИКЖ 0/1 на 24-й неделе (Рис. 3, Таблица 2). У пациентов, оставшихся на УПА 15 в одинарном слепом периоде, 73,1% (n=38/52) достигли улучшения ЧШОЗ на ≥ 4 балла на 24-й неделе, 46,2% (n=24/52) достигли ЧШОЗ 0/1 на 24-й неделе, и 42,0% (n=29/69) достигли ДИКЖ 0/1 на 24-й неделе (Рис. 3, Таблица 2).



- **Рис. 3.** Доля пациентов, достигших оценки 0 или 1 по числовой шкале оценки наиболее выраженного зуда (ЧШОЗ 0/1) среди пациентов с исходным показателем ЧШОЗ ≥ 1 и оценки 0 или 1 по Дерматологическому индексу качества жизни (ДИКЖ 0/1) среди пациентов с исходным показателем ДИКЖ ≥ 1 в подисследовании 1 с 12-й по 24-ю неделю. В подисследовании 1 пациенты, не достигшие улучшения на 90% индекса площади и тяжести экземы на фоне приема упатацитиниба (УПА) 15 мг один раз в сутки через 12 недель, получали эскалацию дозы на 12-й неделе до УПА 30 мг один раз в сутки. Результаты представлены «как наблюдалось». CI — доверительный интервал; ЧШОЗ — числовая шкала оценки наиболее выраженного зуда; ДИКЖ — дерматологический индекс качества жизни.

Достижение первичной конечной точки (EASI 90) в подисследовании 2 (начальная доза упатацитиниба 30 мг)

У пациентов, достигших EASI 90 на 12-й неделе, снижение дозы до УПА 15 ($n=133$) в одинарном слепом периоде привело к сохранению EASI 90 у 68,5% ($n=89/130$) на 24-й неделе (Рис. 4, Таблица 3). У пациентов, не достигших EASI 90 на 12-й неделе и продолживших прием УПА 30 в одинарном слепом периоде, 29,3% ($n=24/82$)

достигли EASI 90 на 24-й неделе (Рис. 4, Таблица 3).

Достижение ключевых вторичных конечных точек в подисследовании 2

Достижение очищения кожи

У пациентов, которым была снижена доза до УПА 15 в одинарном слепом периоде, 88,5% ($n=115/130$) достигли EASI 75 и 21,5% ($n=28/130$) достигли EASI 100 на 24-й неделе (Рис. 4, Таблица 3). У пациентов, продолживших прием УПА 30 в

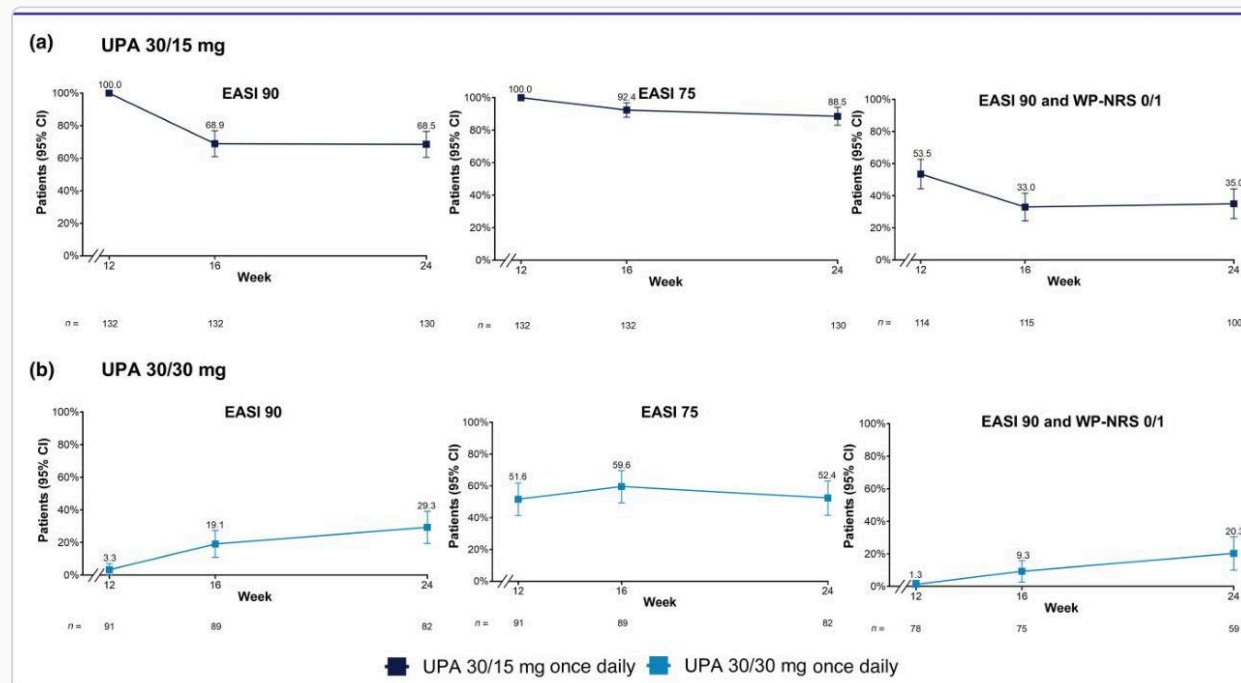
одинарном слепом периоде, 52,4% (n=43/82) достигли EASI 75 и 3,7% (n=3/82) достигли EASI 100 на 24-й неделе (Рис. 4, Таблица 3).

Достижение комбинированных показателей эффективности в отношении кожи и зуда

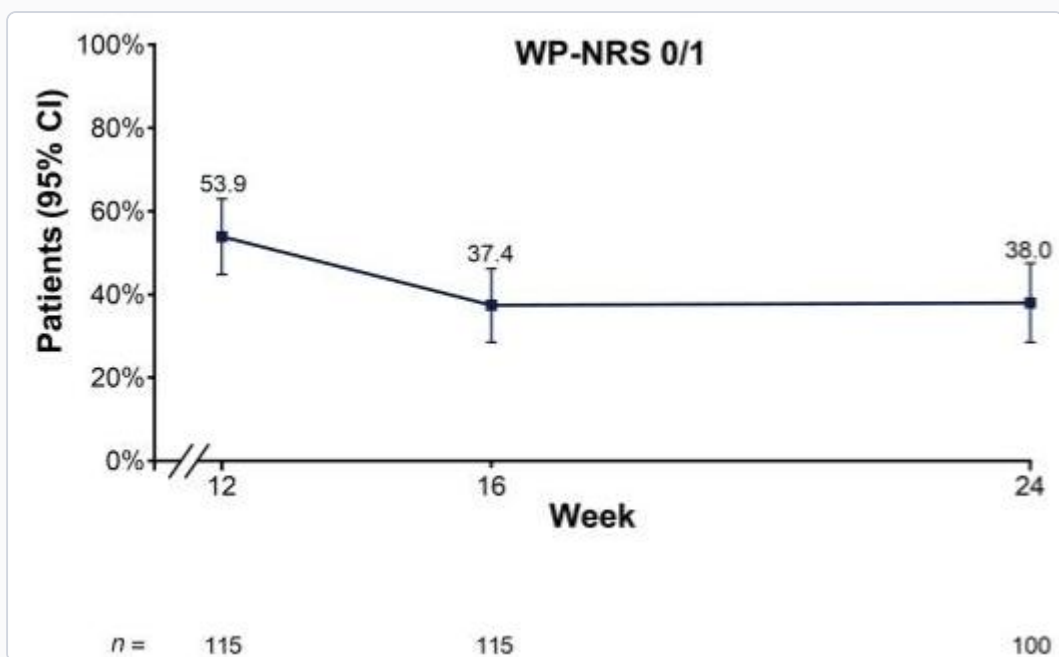
У пациентов с ЧШОЗ >1 на исходном уровне, которым была снижена доза до УПА 15 в одинарном слепом периоде, 35,0% (n=35/100) достигли одновременного EASI 90 и ЧШОЗ 0/1 на 24-й неделе (Рис. 4, Таблица 3). У пациентов, продолживших прием УПА 30 в одинарном слепом периоде, 20,3% (n=12/59) достигли одновременного EASI 90 и ЧШОЗ 0/1 на 24-й неделе (Рис. 4, Таблица 3).

Достижение исходов, сообщаемых пациентами

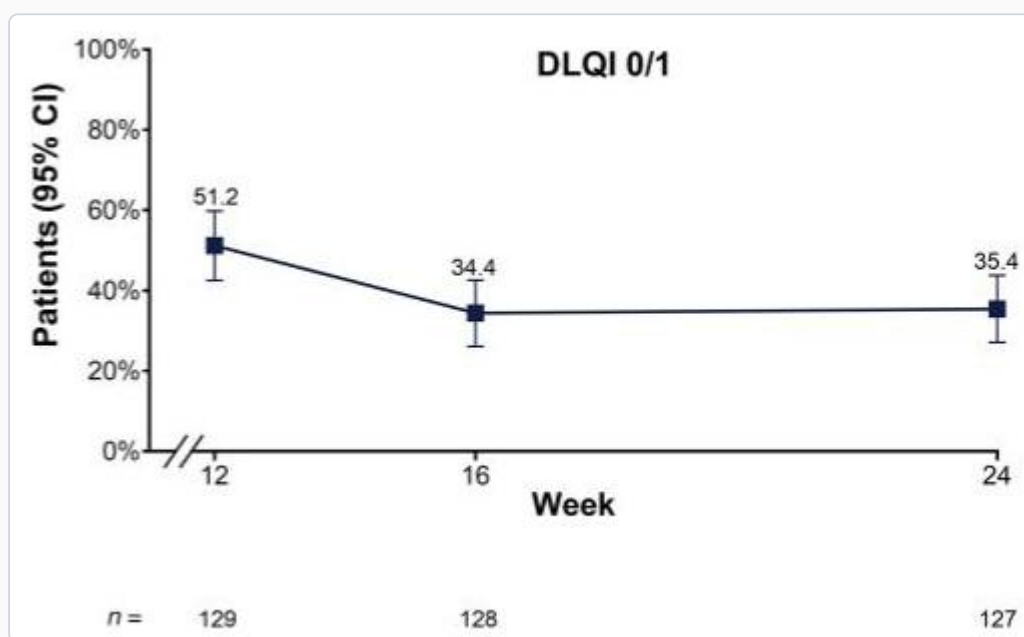
У пациентов, которым была снижена доза до УПА 15 в одинарном слепом периоде, 67,0% (n=67/100) из тех, у кого исходно ЧШОЗ ≥ 4 , достигли улучшения ЧШОЗ на ≥ 4 балла на 24-й неделе (Таблица 3), 38,0% (n=38/100) из тех, у кого исходно ЧШОЗ >1, достигли ЧШОЗ 0/1 на 24-й неделе, и 35,4% (n=45/127) из тех, у кого исходно ДИКЖ >1, достигли ДИКЖ 0/1 на 24-й неделе (Рис. 5 [см. оригинал], Таблица 3). У пациентов, продолживших прием УПА 30 в одинарном слепом периоде, 60,0% (n=36/60) достигли улучшения ЧШОЗ на ≥ 4 балла на 24-й неделе, 28,3% (n=17/60) достигли ЧШОЗ 0/1 на 24-й неделе, и 15,2% (n=12/79) достигли ДИКЖ 0/1 на 24-й неделе (Рис. 5 [см. оригинал], Таблица 3).



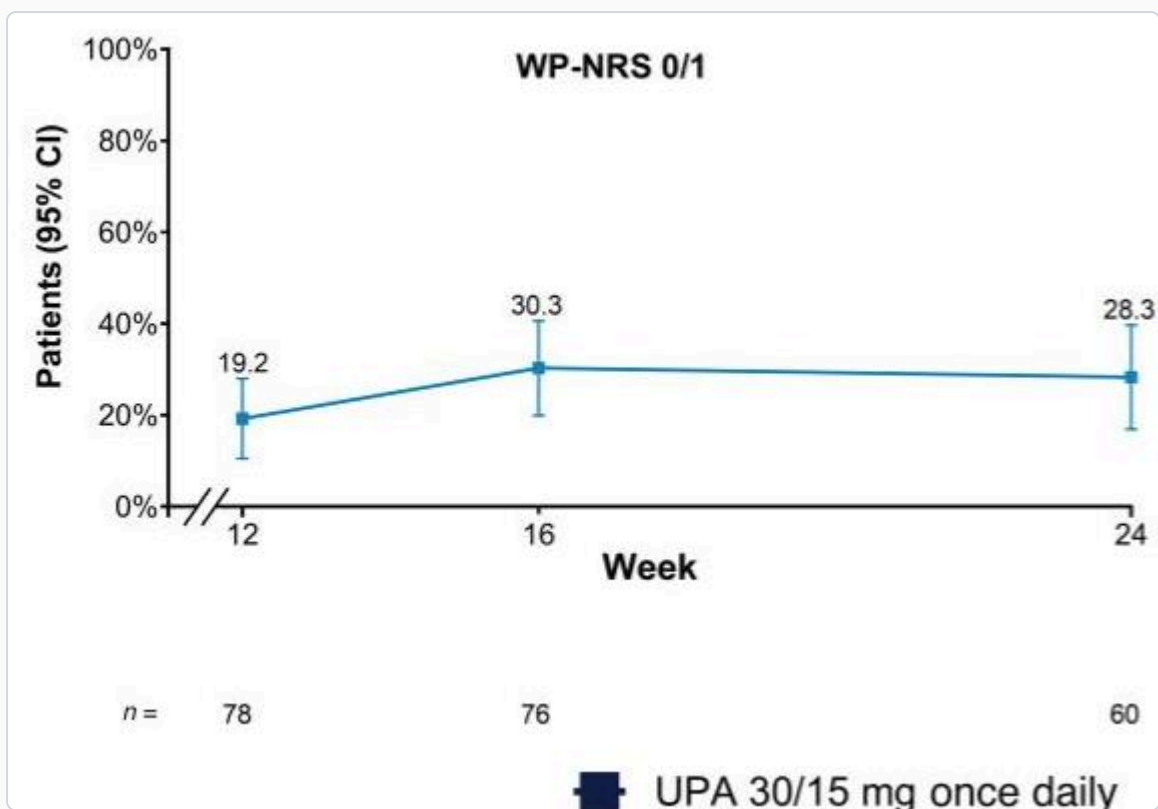
- **Рис. 4.** Доля пациентов, достигших улучшения на 75% Индекса площади и тяжести экземы (EASI 75), улучшения на 90% EASI (EASI 90) и одновременного достижения EASI 90 и оценки 0 или 1 по числовой шкале оценки наиболее выраженного зуда (ЧШОЗ 0/1) среди пациентов с исходным показателем ЧШОЗ >1 по визитам исследования в подисследовании 2 с 12-й по 24-ю неделю. В подисследовании 2 пациенты, достигшие EASI 90 на фоне приема упадацитиниба (УПА) 30 мг один раз в сутки через 12 недель, получали снижение дозы на 12-й неделе до УПА 15 мг один раз в сутки. Результаты представлены «как наблюдалось». CI — доверительный интервал; ЧШОЗ — числовая шкала оценки наиболее выраженного зуда.



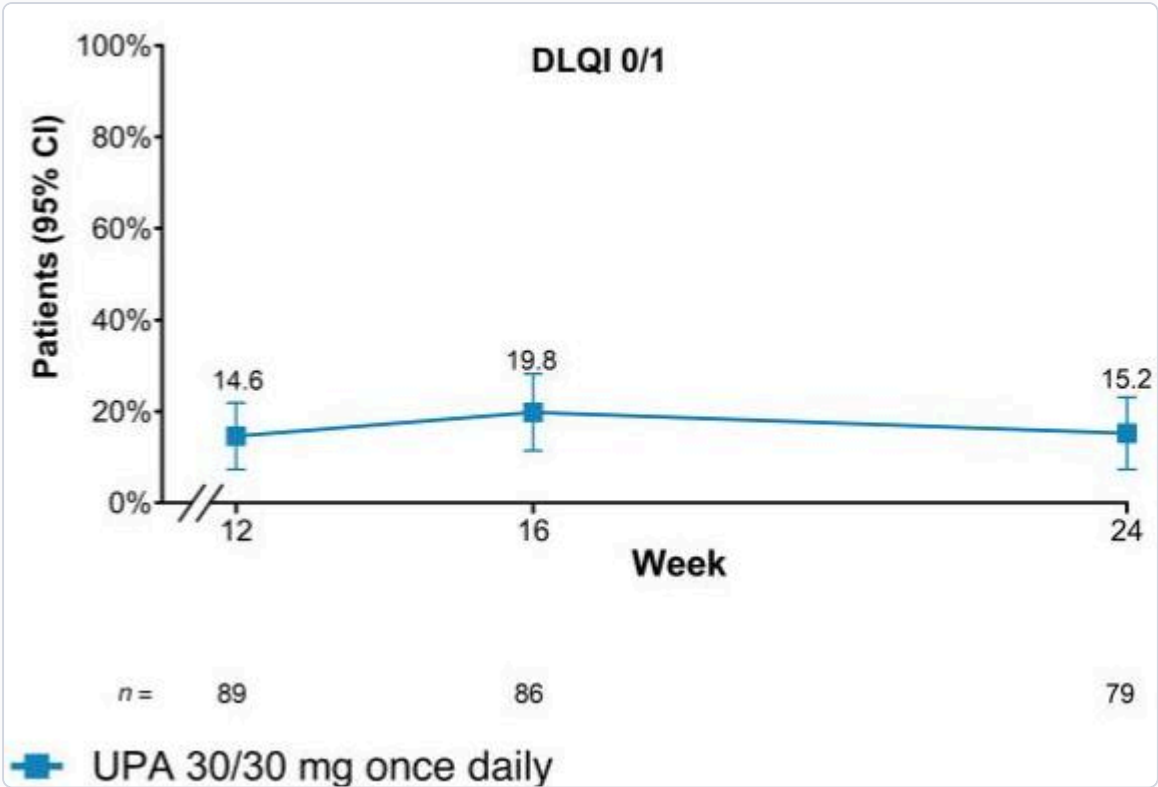
- **Рис. 5А.** Подисследование 2: группа УПА 30/15 мг один раз в сутки — ЧШОЗ 0/1.



- **Рис. 5В.** Подисследование 2: группа УПА 30/15 мг один раз в сутки — ДИКЖ 0/1.



- **Рис. 5С.** Подисследование 2: группа УПА 30/30 мг один раз в сутки — ЧШОЗ 0/1.



• **Рис. 5D.** Подисследование 2: группа УПА 30/30 мг один раз в сутки — ДИКЖ 0/1.

Общая подпись к Рис. 5: Доля пациентов, достигших оценки 0 или 1 по числовой шкале оценки наиболее выраженного зуда (ЧШОЗ 0/1) среди пациентов с исходным показателем ЧШОЗ ≥ 1 , и доля пациентов с оценкой 0 или 1 по Дерматологическому индексу качества жизни (ДИКЖ 0/1) среди пациентов с исходным показателем ДИКЖ ≥ 1 в подисследовании 2 с 12-й по 24-ю неделю. В подисследовании 2 пациентам, достигшим улучшения на 90% индекса площади и тяжести экземы на фоне приема упадацитиниба (УПА) 30 мг один раз в сутки через 12 недель, на 12-й неделе снижали дозу до УПА 15 мг один раз в сутки. Результаты представлены «как наблюдалось». CI — доверительный интервал.

• **Таблица 3.** Первичная и вторичные конечные точки для подисследования 2

Конечная точка	Период ДС (Н0–Н12) УПА 30 мг (n=23 2)	Период ОС (Н12–Н24) УПА 30/15 мг (n=133)		Период ОС (Н12–Н24) УПА 30/30 мг (n=91)	
	Н12	Н12	Н24	Н12	Н24

Данные представлены как % (95% CI) и приведены «как наблюдалось». ДС — двойное слепое; ОС — одинарное слепое; ДИКЖ — дерматологический индекс качества жизни; EASI — Eczema Area and Severity Index (индекс площади и тяжести экземы); EASI 75/90/100 — улучшение EASI на 75%/90%/100%; УПА — упадацитиниб; воИО-АД — валидированная общая оценка исследователя при атопическом дерматите; Н — неделя; ЧШОЗ — числовая шкала оценки наиболее выраженного зуда.

Конечная точка	Период ДС (Н0–Н12) УПА 30 мг (n=232)	Период ОС (Н12–Н24) УПА 30/15 мг (n=133)		Период ОС (Н12–Н24) УПА 30/30 мг (n=91)	
	Н12	Н12	Н24	Н12	Н24
EASI 90	59,9 (53,5–66,3) (n=227)	100,0 (100,0–100,0) (n=132)	68,5 (60,5–76,4) (n=130)	3,3 (0,0–7,0)	29,3 (19,4–39,1) (n=82)
EASI 75	79,3 (74,0–84,6) (n=227)	100,0 (100,0–100,0) (n=132)	88,5 (83,0–94,0) (n=130)	51,6 (41,4–61,9)	52,4 (41,6–63,2) (n=82)
EASI 100	15,9 (11,1–20,6) (n=227)	25,8 (18,3–33,2) (n=132)	21,5 (14,5–28,6) (n=130)	1,1 (0,0–3,2) (n=91)	3,7 (0,0–7,7) (n=82)
EASI 90 + ЧШОЗ 0/1	32,5 (25,9–39,1) (n=194)	53,5 (44,4–62,7) (n=114)	35,0 (25,7–44,3) (n=100)	1,3 (0,0–3,8) (n=78)	20,3 (10,1–30,6) (n=59)
ВОИО-АД 0/1	51,5 (45,0–58,0) (n=227)	81,8 (75,2–88,4) (n=132)	52,3 (43,7–60,9) (n=130)	8,8 (3,0–14,6)	29,3 (19,4–39,1) (n=82)
Улучшение по ЧШОЗ ≥ 4	67,7 (61,1–74,3) (n=195)	81,7 (74,7–88,8) (n=115)	67,0 (57,8–76,2) (n=100)	47,4 (36,4–58,5) (n=78)	60,0 (47,6–72,4) (n=60)
ЧШОЗ 0/1	40,0 (33,1–46,9) (n=195)	53,9 (44,8–63,0) (n=115)	38,0 (28,5–47,5) (n=100)	19,2 (10,5–28,0) (n=78)	28,3 (16,9–39,7) (n=60)
Улучшение по ДИКЖ ≥ 4	88,9 (84,7–93,1) (n=216)	95,2 (91,5–98,9) (n=125)	84,7 (78,3–91,0) (n=124)	81,6 (73,5–89,7) (n=87)	74,0 (64,2–83,8) (n=77)
ДИКЖ 0/1	36,5 (30,2–42,8) (n=222)	51,2 (42,5–59,8) (n=129)	35,4 (27,1–43,8) (n=127)	14,6 (7,3–21,9) (n=89)	15,2 (7,3–23,1) (n=79)

Данные представлены как % (95% CI) и приведены «как наблюдалось». ДС — двойное слепое; ОС — одинарное слепое; ДИКЖ — дерматологический индекс качества жизни; EASI — Eczema Area and Severity Index (индекс площади и тяжести экземы); EASI 75/90/100 — улучшение EASI на 75%/90%/100%; УПА — упадацитиниб; ВОИО-АД — валидированная общая оценка исследователя при atopическом дерматите; Н — неделя; ЧШОЗ — числовая шкала оценки наи более выраженного зуда.

Безопасность

Результаты по безопасности соответствовали известному профилю безопасности УПА, новых сигналов безопасности выявлено не было. Смертельных случаев в исследовании зарегистрировано не было.

Двойной слепой период (недели 0–12)

Доли пациентов с любыми НЯ, возникшими в период лечения, были схожими для УПА 30 (56,5%; n=131/232) и УПА 15 (52,4%; n=120/229) до 12-й недели (Таблица 4). Доли пациентов с серьезными или тяжелыми НЯ были выше для УПА 15 [серьезные НЯ 3,5% (n=8/229); тяжелые НЯ 3,9% (n=9/229)], чем для УПА 30 [серьезные НЯ

0% (n=0/232); тяжелые НЯ 0,4% (n=1/232)] до 12-й недели. Доли пациентов с НЯ, приведшими к прекращению исследуемого лечения, были одинаковыми для обеих групп лечения до 12-й недели [УПА 15 1,7% (n=4/229); УПА 30 1,7% (n=4/232)] (Таблица 4). Наиболее частыми НЯ (у ≥5% пациентов) для обеих групп лечения в двойном слепом периоде были акне и назофарингит (Таблица S4; см. вспомогательную информацию).

В отношении НЯ особого интереса, возникших в период лечения, ни в одной из групп лечения УПА в течение двойного слепого периода не было зарегистрировано злокачественных новообразований, подтвержденных серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), подтвержденных венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ), подтвержденных перфораций желудочно-кишечного тракта, отслойки сетчатки или случаев активного туберкулеза (ТБ) (Таблица S4; см.

вспомогательную информацию). Две серьезные инфекции возникли в группе УПА 15 (рожа, n=1; эпидидимит, n=1); в группе УПА 30 событий зарегистрировано не было. Доля пациентов с оппортунистическими инфекциями (исключая ТБ и опоясывающий герпес) была выше в группе УПА 30 (0,9%; n=2/232), чем в группе УПА 15 (0,4%; n=1/229). Все оппортунистические инфекции представляли собой несерьезные случаи герпетической экземы. Случаи опоясывающего герпеса и нарушений со стороны печени возникли только в группе УПА 30 у 0,9% (n=2/232) и 1,7% (n=4/232) пациентов соответственно (Таблица S5). Четверо из 229 пациентов (1,7%) сообщили о переломах костей в группе УПА 15; в группе УПА 30 таких случаев не было. Хотя два события считались серьезными, ни одно из них не было расценено как связанное с исследуемым препаратом по оценке исследователя. Все события произошли вследствие падения, и ни одно из них не привело к прекращению приема исследуемого препарата.

• Таблица 4. Обзор нежелательных явлений, возникших в период лечения, в двойном слепом периоде

Нежелательные явления (НЯ)	УПА 15 мг (n=229)	УПА 30 мг (n=232)
НЯ	120 (52,4)	131 (56,5)
Серьезное НЯ	8 (3,5)	0
НЯ, приведшее к прекращению исследуемого лечения	4 (1,7)	4 (1,7)
НЯ с обоснованной возможностью связи с исследуемым лечением	51 (22,3)	67 (28,9)
Тяжелое НЯ (степень токсичности по СТCAE ≥3)	9 (3,9)	1 (0,4)
Все случаи смерти	0	0

Данные представлены как n (%). СТCAE — Common Terminology Criteria for Adverse Events; УПА — упадацитиниб.

Одинарный слепой период (недели 12–24)

Подисследование 1 (начальная доза упадацитиниба 15 мг)

Более высокая доля пациентов, которым была проведена эскалация дозы с УПА 15 до УПА 30, сообщила о каких-либо НЯ, возникших в период лечения (54,2%; n=78/144), по сравнению с пациентами, оставшимися на УПА 15 (43,1%; n=37/72), до 24-й недели (Таблица 5). Доля

пациентов с тяжелыми НЯ была выше в группе УПА 15/30 (3,5%; n=5/144), чем в группе УПА 15/15 (2,8%; n=2/72), тогда как доли пациентов с НЯ, приведшими к прекращению исследуемого лечения, были одинаковыми (2,8%; n=2/72 для УПА 15/15 и 2,8%; n=4/144 для УПА 15/30) (Таблица 5). Наиболее часто регистрируемыми НЯ ($y \geq 5\%$ пациентов) были назофарингит, акне, оральная герпес, АД, экзема и инфекция верхних дыхательных путей (Таблица S6; см. вспомогательную информацию).

Что касается НЯ особого интереса, аналогично двойному слепому периоду, не было сообщений о злокачественных новообразованиях, подтвержденных ВТЭ, подтвержденных перфорациях желудочно-кишечного тракта, отслойке сетчатки или активном ТБ. Один случай серьезной инфекции (пиелонефрит) был зарегистрирован в группе УПА 15/30, и ни одного в группе УПА 15/15. Доля пациентов с оппортунистическими инфекциями (исключая ТБ и опоясывающий герпес) была выше в группе УПА 15/30 (2,8%; n=4/144), при отсутствии событий в группе УПА 15/15. Все оппортунистические инфекции представляли собой несерьезные случаи герпетической экземы. Доли пациентов с опоясывающим герпесом были одинаковыми (2,8%) для УПА 15/15 (n=2/72) и УПА 15/30 (n=4/144). Случаи нарушений со стороны печени были зарегистрированы у одного пациента в каждой группе. Двое из 72 пациентов (2,8%) имели перелом кости в группе УПА 15/15 и 2 из 144 пациентов (1,4%) в группе УПА 15/30. Все события были несерьезными, спровоцированными травмой или падением и расцененными исследователем как не имеющие обоснованной возможности связи с исследуемым препаратом; ни одно из них не привело к прекращению приема исследуемого препарата. Один случай подтвержденного МАСЕ (нефатальный инфаркт миокарда) был зарегистрирован в группе УПА 15/15, который был расценен исследователем как не имеющий обоснованной возможности связи с исследуемым препаратом (Таблица S7; см. вспомогательную информацию).

Подисследование 2 (начальная доза упадацинтина 30 мг)

Более высокая доля пациентов сообщила о каких-либо НЯ, возникших в период лечения, в группе УПА 30/30 (61,5%; n=56/91), чем в группе УПА 30/15 (48,9%; n=65/133) до 24-й недели. Одно серьезное НЯ (перелом плечевой кости в результате ДТП) было зарегистрировано в группе УПА 30/15, и ни одного в группе УПА 30/30.

Доля пациентов с тяжелыми НЯ была выше в группе УПА 30/30 (4,4%; n=4/91), чем в группе УПА 30/15 (0,8%; n=1/133), и доля пациентов с НЯ, приведшими к прекращению исследуемого лечения, также была выше в группе УПА 30/30 (2,2%; n=2/91), чем в группе УПА 30/15 (0,8%; n=1/133).

Что касается НЯ особого интереса, ни в одной из групп не было зарегистрировано серьезных инфекций. Один пациент сообщил об оппортунистической инфекции (исключая ТБ и опоясывающий герпес) в группе УПА 30/30 (случай герпетической экземы), и ни одного случая не было зарегистрировано в группе УПА 30/15 (Таблица S7). Доля пациентов с опоясывающим герпесом была выше в группе УПА 30/30 (2,2%; n=2/91), чем в группе УПА 30/15 (1,5%; n=2/133). Случаи нарушений со стороны печени были зарегистрированы у 3 из 133 пациентов в группе УПА 30/15 (2,3%) и у 1 из 91 пациента в группе УПА 30/30 (1,1%).

В целом, случаи опоясывающего герпеса в исследовании были несерьезными и легкой или средней степени тяжести, при этом один случай привел к прекращению приема исследуемого препарата; большинство случаев затрагивало 1–2 дерматома, два случая затрагивали три или более дерматома, и ни один не имел поражения центральной нервной системы, легких или печени. Все случаи нарушений со стороны печени в исследовании представляли собой повышение уровня печеночных ферментов, которое было несерьезным и легкой или средней степени тяжести, при этом ни один случай не привел к прекращению приема исследуемого препарата. Сообщений о случаях лекарственного поражения печени не поступало.

• Таблица 5. Обзор нежелательных явлений, возникших в период лечения, в одинарном слепом периоде

Нежелательные явления (НЯ)	УПА 15/15 мг (n=72)	УПА 15/30 мг (n=144)	УПА 30/15 мг (n=133)	УПА 30/30 мг (n=91)
НЯ	31 (43,1)	78 (54,2)	65 (48,9)	56 (61,5)
Серьёзное НЯ	1 (1,4)	1 (0,7)	1 (0,8)	0
НЯ, приведшее к прекращению исследуемого лечения	2 (2,8)	4 (2,8)	1 (0,8)	2 (2,2)
НЯ с обоснованной в возможностью связи с исследуемым лечением	10 (13,9)	32 (22,2)	24 (18,0)	22 (24,2)
Тяжёлое НЯ (степень токсичности по СТСА E \geq 3)	2 (2,8)	5 (3,5)	1 (0,8)	4 (4,4)
Все случаи смерти	0	0	0	0

Данные представлены как n (%). СТСАЕ — Common Terminology Criteria for Adverse Events; УПА — упадацитиниб.

Обсуждение

Опорные клинические исследования фазы III УПА для лечения АД были разработаны с фиксированной схемой приема УПА 15 мг или УПА 30 мг один раз в сутки.^{9,10} Данное исследование фазы IIIb/IV (Flex Up) восполняет важный пробел в доказательных данных, предоставляя описательные данные об эффективности и безопасности эскалации дозы до УПА 30 и снижения дозы до УПА 15 к 24-й неделе на основании достижения пациентами оптимальной клинической цели (EASI 90) через 12 недель начального лечения УПА. Эти данные предоставляют доказательства для руководства клинической практикой в персонализации терапии путем управления подходами к лечению, в частности, касающимися эскалации или снижения двух одобренных доз УПА (УПА 15 и УПА 30), стремясь к оптимальным целям лечения, которые, как было продемонстрировано, оказывают

значительное влияние на множество аспектов жизни пациентов.¹³

Среди пациентов, получавших начальную дозу УПА 15, 48,1% из тех, кто не достиг EASI 90 через 12 недель в двойном слепом периоде, достигли EASI 90 на 24-й неделе после эскалации дозы до УПА 30. Среди пациентов, получавших начальную дозу УПА 30 и достигших EASI 90 через 12 недель в двойном слепом периоде, 68,5% (n=89/130) и 88,5% (n=115/130) сохранили ответы EASI 90 и EASI 75 соответственно на 24-й неделе после снижения дозы до УПА 15.

В соответствии с рекомендациями «Стремление к высоким целям при экземе/атопическом дерматите» (AHEAD),⁷ в исследовании Flex Up использовалось достижение EASI 90 — оптимальной цели — в качестве первичной конечной точки, а одновременное достижение EASI 90 и ЧШОЗ 0/1 (минимальная активность заболевания) — в качестве цели лечения. Помимо достижения и поддержания EASI 90 при коррекции дозы на основе двух одобренных доз УПА,

исследование также продемонстрировало, что улучшение качества жизни, сообщаемое пациентами (измеряемое с помощью ДИКЖ), было численно выше после эскалации дозы, а также в целом сохранялось после снижения дозы, указывая на надежный контроль заболевания при обоих вариантах коррекции дозы. Кроме того, для пациентов, которым доза была увеличена с УПА 15 до УПА 30, 20,7% (n=17/82) достигли минимальной активности заболевания на 24-й неделе, в то время как 35,0% (n=35/100) пациентов, чья доза была снижена с УПА 30 до УПА 15, сохранили минимальную активность заболевания на 24-й неделе.

Данные по безопасности в течение 24 недель лечения соответствовали известному профилю безопасности УПА. Наиболее часто регистрируемыми НЯ ($\geq 5\%$) были назофарингит, акне, оральный герпес, АД, экзема и инфекция верхних дыхательных путей, что согласовывалось с данными опорных клинических исследований при АД.^{9,10} В данном исследовании не было зарегистрировано злокачественных новообразований, подтвержденных ВТЭ или смертельных исходов.

Данное исследование имело некоторые ограничения. Продолжительность лечения составляла 24 недели, и дизайн исследования включал один цикл эскалации и снижения дозы через 12 недель лечения без оценки дополнительных корректировок дозы, которые могут быть актуальны в клинической практике. Хотя ограничений по расе или этнической принадлежности не было, показатели набора для определенных групп пациентов были низкими ($< 5\%$) и могут ограничивать возможность обобщения результатов; эти показатели соответствовали предыдущим клиническим исследованиям УПА.

При лечении АД среднетяжелой и тяжелой степени начало терапии УПА в дозах 15 мг или 30 мг с коррекцией дозы, основанной на клиническом ответе, измеряемом достижением цели EASI 90 к 12-й неделе, может эффективно поддерживать достижение и сохранение EASI 90 как оптимальной цели лечения до 24-й недели. Общие данные по безопасности соответствуют

установленному профилю безопасности УПА, новых сигналов безопасности выявлено не было.

Благодарности

См. оригинал

Источники финансирования

Компания AbbVie Inc. участвовала в дизайне исследования; проведении исследования; сборе, анализе и интерпретации данных; а также в написании, рецензировании и одобрении данной рукописи для подачи. Все авторы имели доступ к данным; участвовали в разработке, рецензировании и одобрении рукописи; и согласились подать эту рукопись на рассмотрение. Компания AbbVie финансировала исследование для данной работы и предоставила поддержку в написании текста.

Конфликт интересов

См. оригинал

Доступность данных

Компания AbbVie привержена ответственному обмену данными, касающимися клинических исследований, которые она спонсирует. Это включает доступ к анонимизированным данным индивидуального уровня и уровня исследования (наборы данных для анализа), а также к другой информации (например, протоколы, отчеты о клинических исследованиях или планы анализа), при условии, что исследования не являются частью текущей или запланированной нормативной подачи. Это включает запросы на данные клинических исследований для нелицензированных продуктов и показаний. Эти данные клинических исследований могут быть запрошены любыми квалифицированными исследователями, которые занимаются строгими, независимыми научными исследованиями, и будут предоставлены после рассмотрения и одобрения исследовательского предложения, Плана статистического анализа и выполнения Соглашения об обмене данными. Запросы на данные могут быть поданы в любое время после

одобрения в США и Европе и после принятия данной рукописи к публикации. Данные будут доступны в течение 12 месяцев, с возможностью продления. Для получения дополнительной информации о процессе или для подачи запроса посетите следующую ссылку: <https://vivli.org/ourmember/abbvie/>, затем выберите «Home».

Заявление об этике

Независимые этические комитеты или институциональные наблюдательные советы одобрили протокол исследования, форму(ы) информированного согласия и материалы по набору до включения пациентов. Данное клиническое исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Международной конференции по гармонизации, применимыми нормативными актами и Хельсинкской декларацией.

Согласие пациентов

Пациенты предоставили письменное информированное согласие перед скринингом.

Литература

См. оригинал