



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 131017

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2022 01092	(72) Винахідник(и):	Кулігівські Майкл (US), Сунь Кан (US), Говелл Майкл (US), Вентуранза Мей Грейс І. (US), Лі Джим (US)
(22) Дата подання заявки:	04.09.2020	(73) Володілець (володільці):	ІНСАЙТ КОРПОРЕЙШН, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	16.07.2026	(74) Представник:	Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	62/896,421, 62/897,059, 62/898,873, 62/983,252, 63/020,668	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	Anonymous, "A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ruxolitinib Phosphate Cream Applied Topically to Adults With Atopic Dermatitis", ClinicalTrials.gov, 05.01.2017, pages 1 - 11, Retrieved from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03011892? term=NCT03011892&draw=2&rank=1 US 10004755 B2, 26.06.2018 US 10166191 B2, 01.01.2019 US 9655854 B2, 23.05.2017 US 9603849 B2, 28.03.2017 KIM BRIAN S ET AL, "A Phase 2, Randomized, Dose- Ranging, Vehicleand Active-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ruxolitinib Cream in Adult Patients With Atopic Dermatitis", 12.09.2018, URL: https://investor.incyte.com/static-files/2542d986-6dc5- 4723-badc-a1b7930baff0 Anonymous, "Topical Ruxolitinib Evaluation in Atopic Dermatitis Study 1 (TRuE AD1) - An Efficacy and Safety Study of Ruxolitinib Cream in Adolescents and Adults With Atopic Dermatitis - Tabular View - ClinicalTrials.gov". 19.11.2018. URL: https%3A%2F%2Fclassic.clinicaltrials.gov% 2Fct2%2Fshow%2Frecord%2FNCT03745638%3Fterm% 3DNCT03745638%26draw%3D2%26rank%3D1
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	05.09.2019, 06.09.2019, 11.09.2019, 28.02.2020, 06.05.2020		
(33) Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	21.09.2022, Бюл.№ 38		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	15.07.2026, Бюл.№ 28		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2020/049404, 04.09.2020		

(54) СКЛАД РУКСОЛІТИНІБУ ДЛЯ ЗМЕНШЕННЯ СВЕРБЕЖУ ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ

(57) Реферат:

Винахід стосується зменшення свербіжів у пацієнтів з atopічним дерматитом шляхом місцевого застосування 0,75 або 1,5 % крему руksолітинібу два рази на день.

UA 131017 C2

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕННІ ЗАЯВКИ

Ця заявка виставлена пріоритет за попередньою заявкою США № 62/896 421, поданою 5 вересня 2019 р., попередньою заявкою № 62/897 059, поданою 6 вересня 2019 р., попередньою заявкою № 62/898 873, поданою 11 вересня 2019 р., попередньою заявкою № 62/983 252, поданою 28 лютого 2020 р., та попередньою заявкою США №63/020 668, поданою 6 травня 2020 р., кожна з яких повністю включена в цей документ за допомогою посилання.

ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ

Цей винахід стосується способів зменшення свербіжів у пацієнтів з atopічним дерматитом та лікування пацієнтів з atopічним дерматитом шляхом місцевого застосування крему руксолітинібу, що включає нанесення 0,75 % або 1,5 % крему руксолітинібу двічі на день.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Atopічний дерматит вражає близько 10 % дорослих (Silverberg JI, Hanifin JM. J Allergy Clin Immunol 2013;132:1132-1138) зі зростанням частоти захворюваності, й при цьому лише прямі медичні витрати становлять 3,8 мільярда доларів на рік (Ellis CN, et al. J Am Acad Dermatol 2002;46:361-370). Згідно з нещодавнім проектом "Глобальний тягар хвороб", atopічний дерматит ("AD") у всьому світі є одним із 50 найпоширеніших захворювань і посідає друге місце серед причин тимчасової непрацездатності серед усіх незлоякісних шкірних захворювань (Hay RJ, et al. J Invest Dermatol 2014;134:1527-1534). Незважаючи на успіхи таргетних та численних біологічних методів лікування псоріазу, на даний час існує лише один такий метод лікування AD (Dupixent®).

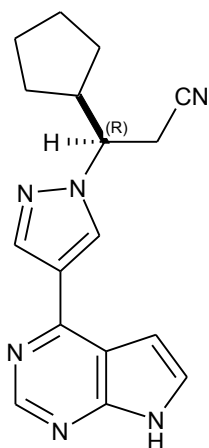
Однією з основних ознак та діагностичним критерієм AD є пруритус (шкірний свербіж). Свербіж викликає розчісування, які, у свою чергу, ще більше пошкоджують шкіру при AD, посилюють захворювання і призводять до розвитку вторинного інфікування. Крім того, нічний свербіж і розчісування можуть призвести до безсоння та погіршення якості життя пацієнтів та їх найближчих родичів, наприклад, батьків дитини з atopічним дерматитом.

Місцева терапія AD обмежується топічними стероїдами, топічними інгібіторами кальциневрину та нещодавно розробленим інгібітором PDE4 (Eucrisa®). Ці препарати мають усі обмеження, пов'язані з рівнем їхньої ефективності, безпекою (особливо під час тривалого застосування) або переносимістю. Місцеве застосування стероїдів також може бути пов'язане з необоротними побічними ефектами, як-от атрофія шкіри або стрії. Застосування системних глюкокортикоїдів та інгібіторів кальциневрину також обмежене через їхні профілі небажаних явищ (АЕ). Якщо місцева терапія виявляється неефективною, іноді застосовують системні імунодепресанти (наприклад, циклоспорин, метотрексат) з дуже варіабельною ефективністю та/або високим ризиком АЕ.

Важливо відзначити, що жоден із доступних на даний час лікарських препаратів прямо не впливає на полегшення свербіжів. Тому необхідні нові підходи до швидкого та ефективного контролю свербіжів у пацієнтів із AD. Як уже згадувалося, свербіж є основною ознакою atopічного дерматиту та симптомом, який безпосередньо веде до високого тягаря хвороби (зниження якості життя) при цьому патологічному стані. Цей винахід спрямований на задоволення цієї та інших потреб.

КОРОТКИЙ ОПИС СУТНОСТІ ВИНАХОДУ

У цьому винаході, окрім іншого, пропонуються способи зменшення свербіжів та лікування пацієнтів з atopічним дерматитом із застосуванням руксолітинібу. руксолітиніб є потужним інгібітором JAK1/JAK2, (R)-3-(4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-3-циклопентилпропаннітрил (INCB018424; руксолітиніб; активний інгредієнт у JAKAFI®), і його фармацевтично прийнятні солі раніше були описані в патенті США № 7598257, який повністю включений в цей документ за допомогою посилання. Руксолітинібу фосфат був описаний у публікації патенту США. № 2008/0312259, яка повністю включена в цей документ шляхом посилання.



руксолітиніб

Наприклад, пропонуються способи лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, при цьому зазначений спосіб включає нанесення на шкіру пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему, що містить руксолітиніб або його фармацевтично прийнятну сіль. В інших прикладах пропонуються способи зменшення свербіж у пацієнта-людини з atopічним дерматитом, що включає нанесення на шкіру пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему, що містить руксолітиніб або його фармацевтично прийнятну сіль, при цьому у пацієнта досягається зниження балу за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем.

У цьому винаході також пропонуються способи зменшення свербіж у пацієнта-людини з atopічним дерматитом, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі,

при цьому у зазначеного пацієнта досягається зниження балу за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем.

У цьому винаході також пропонуються способи зменшення свербіж у пацієнта-людини з atopічним дерматитом, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі,

при цьому у зазначеного пацієнта досягається зниження балу за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем.

У цьому винаході додатково пропонуються способи зменшення свербіж у пацієнта-людини з atopічним дерматитом, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день (2 р/д), при цьому зазначений склад крему містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому у зазначеного пацієнта досягається зниження балу за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем.

У цьому винаході також пропонуються способи зменшення свербіж у пацієнта-людини з atopічним дерматитом, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день (2 р/д), при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому у зазначеного пацієнта досягається зниження балу за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем.

У цьому винаході також пропонуються способи зменшення свербіж у пацієнта-людини з atopічним дерматитом, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день (2 р/д), при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому у зазначеного пацієнта досягається зниження балу за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем.

У цьому винаході додатково пропонуються способи лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 %

(мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі.

У цьому винаході додатково пропонуються способи лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату. У цьому винаході також пропонуються способи зменшення свербіж у пацієнта з atopічним дерматитом, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, що містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому нанесення продовжується щонайменше протягом 8 тижнів (наприклад, протягом 12 тижнів),

при цьому у пацієнта досягається зниження свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 нанесення.

У цьому винаході також пропонуються способи зменшення свербіж у пацієнта-людини з atopічним дерматитом, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, що містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому нанесення продовжується щонайменше протягом 8 тижнів (наприклад, протягом 12 тижнів),

при цьому у пацієнта досягається зниження свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 нанесення.

У цьому винаході додатково пропонуються способи зменшення свербіж у пацієнта з atopічним дерматитом, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, що містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому нанесення триває щонайменше протягом 8 тижнів,

при цьому у пацієнта досягається зниження свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення, і

при цьому пацієнт:

у віці від 18 до 70 років,

має діагноз atopічний дерматит щонайменше 2 роки,

має бал за Загальною оцінкою дослідника від 2 до 3 на скринінгу та вихідному рівні, а також

має площу поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом (виключаючи обличчя та інтертригінозні області) від 3 % до 20 % на початковому рівні.

У цьому винаході додатково пропонуються способи зменшення свербіж у пацієнта з atopічним дерматитом, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, що містить 0,75 % (мас./мас.) або 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому нанесення триває щонайменше протягом 8 тижнів,

при цьому у пацієнта досягається зниження свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення, і

при цьому пацієнт:

є підлітком у віці від ≥ 12 до 17 років включно або чоловіком або жінкою у віці ≥ 18 років;

має AD щонайменше протягом 2 років;

має бал за Загальною оцінкою дослідника від 2 до 3 на вихідному рівні; а також

має % BSA з ураженням AD, за винятком волосистої частини голови, від 3 % до 20 % на вихідному рівні.

У цьому винаході також пропонуються способи зменшення свербіж у пацієнта з atopічним дерматитом, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, що містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому нанесення триває щонайменше протягом 8 тижнів,

при цьому у пацієнта досягається зниження свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного

нанесення, і

при цьому пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем за 8 тижнів після зазначеного нанесення.

У цьому винаході також пропонуються способи зменшення свербіж у пацієнта-людини з атопічним дерматитом, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, що містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руколітінібу фосфату,

при цьому нанесення триває щонайменше протягом 8 тижнів,

при цьому у пацієнта досягається зниження свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення, і

при цьому пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем за 8 тижнів після зазначеного нанесення.

У цьому винаході додатково пропонуються способи зменшення свербіж у пацієнта з атопічним дерматитом, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, що містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руколітінібу фосфату,

при цьому нанесення триває щонайменше протягом 8 тижнів,

при цьому у пацієнта досягається зниження свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення,

при цьому пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем за 8 тижнів після зазначеного нанесення, і

при цьому пацієнт:

у віці від 18 до 70 років,

має діагноз атопічний дерматит щонайменше 2 роки,

має бал за Загальною оцінкою дослідника від 2 до 3 на скринінгу та вихідному рівні, а також

має площу поверхні тіла з ураженням атопічним дерматитом (виключаючи обличчя та інтертригінозні області) від 3 % до 20 % на початковому рівні.

У цьому винаході додатково пропонуються способи зменшення свербіж у пацієнта з атопічним дерматитом, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, що містить 0,75 % (мас./мас.) або 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руколітінібу фосфату,

при цьому нанесення триває щонайменше протягом 8 тижнів,

при цьому у пацієнта досягається зниження свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення,

при цьому пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем за 8 тижнів після зазначеного нанесення, і

при цьому пацієнт:

є підлітком у віці від ≥ 12 до 17 років включно або чоловіком або жінкою у віці ≥ 18 років;

має AD щонайменше протягом 2 років;

має бал за Загальною оцінкою дослідника від 2 до 3 на вихідному, а також

має % BSA з ураженням AD, за винятком волосистої частини голови, від 3 % до 20 % на вихідному рівні.

У цьому винаході також пропонуються способи лікування атопічного дерматиту середнього ступеня тяжкості у пацієнта-людини, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу для місцевого застосування двічі на день, при цьому зазначений склад місцевого застосування містить 0,75 % (мас./мас.) або 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руколітінібу або його фармацевтично прийнятної солі.

У цьому винаході також пропонуються способи лікування атопічного дерматиту від середнього до важкого ступеня тяжкості у пацієнта-людини, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу для місцевого застосування двічі на день, при цьому зазначений склад для місцевого застосування містить 0,75 % (мас./мас.) або 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руколітінібу або його фармацевтично прийнятної солі.

У цьому винаході також пропонуються способи лікування атопічного дерматиту у пацієнта-

людини, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу для місцевого застосування двічі на день, при цьому зазначений склад для місцевого застосування містить 0,75 % (мас./мас.) або 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руколітинібу або його фармацевтично прийнятної солі,

5 при цьому зазначений пацієнт має: індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні; а також

площа поверхні тіла з ураженням атопічного дерматиту ≥ 10 % на вихідному рівні.

У цьому винаході також пропонується склад для місцевого застосування (наприклад, склад крему), що містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руколітинібу або його фармацевтично прийнятної солі, для застосування в будь-якому зі способів, описаних у цьому документі.

У цьому винаході також пропонується склад для місцевого застосування (наприклад, склад крему), що містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руколітинібу або його фармацевтично прийнятної солі, для застосування в будь-якому зі способів, описаних у цьому документі.

У цьому винаході додатково пропонується використання складу для місцевого застосування (наприклад, складу крему), що містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руколітинібу або його фармацевтично прийнятної солі, для виготовлення лікарського засобу для застосування в будь-якому зі способів, описаних у цьому документі.

20 У цьому винаході додатково пропонується використання складу для місцевого застосування (наприклад, складу крему), що містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руколітинібу або його фармацевтично прийнятної солі, для виготовлення лікарського засобу для застосування в будь-якому зі способів, описаних у цьому документі.

ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

25 "RUX" на Фігурах означає руколітиніб фосфат. TAC на фігурах означає триамцинолон.

Фіг. 1 демонструє графік середнього відсоткового покращення порівняно з вихідним рівнем балу EASI при застосуванні носія (2 р/д), триамцинолону (0,1 % 2 р/д) та крему руколітинібу (0,15 % 1 р/д, 0,5 % 1 р/д, 1,5 % 1 р/д та 1,5 % 2 р/д) на тижні 2 (перший стовпець графіка кожного набору), тижні 4 (другий стовпець графіка кожного набору) та тижні 8 (третій стовпець графіка кожного набору). 0,1 % TAC не демонструє стовпець, оскільки TAC вводили тільки протягом 4 тижнів.

Фіг. 2 демонструє графік середнього відсоткового покращення порівняно з вихідним рівнем балу EASI при застосуванні носія (2 р/д), триамцинолону (0,1 % 2 р/д) та крему руколітинібу (1,5 % 2 р/д) на тижні 2 (перший стовпець графіка кожного набору), тижні 4 (другий стовпець графіка кожного набору) та тижні 8 (третій стовпець графіка кожного набору). 0,1 % TAC не демонструє стовпець, оскільки TAC вводили тільки протягом 4 тижнів.

Фіг. 3 демонструє графік відсотка відповідей EASI-75 (покращення EASI щонайменше на 75 % порівняно з вихідним рівнем) при застосуванні носія (2 р/д), триамцинолону (0,1 % 2 р/д) та крему руколітинібу (0,15 % 1 р/д, 0,5 % 1 р/д, 1,5 % 1 р/д та 1,5 % 2 р/д) на тижні 2 (перший стовпець графіка кожного набору), тижні 4 (другий стовпець графіка кожного набору) та тижні 8 (третій стовпець графіка кожного набору). 0,1 % TAC не демонструє стовпець, оскільки TAC вводили тільки протягом 4 тижнів.

Фіг. 4 демонструє графік пропорції відповіді IGA (відповідачем був пацієнт, який досяг бала IGA 0-1 з покращенням на ≥ 2 бали в порівнянні з вихідним рівнем) при застосуванні носія (2 р/д), триамцинолону (0,1 % 2 р/д) та крему руколітинібу (0,15 % 1 р/д, 0,5 % 1 р/д, 1,5 % 1 р/д та 1,5 % 2 р/д) на тижні 2 (перший стовпець графіка кожного набору), тижні 4 (другий стовпець графіка кожного набору) та тижні 8 (третій стовпець графіка кожного набору). 0,1 % TAC не демонструє стовпець, оскільки TAC вводили тільки протягом 4 тижнів.

Фіг. 5 демонструє графік середнього відсоткового покращення порівняно з вихідним рівнем балу EASI для носія, триамцинолону та крему руколітинібу за 12 тижнів. Відкритий період тривав із тижня 8 по тиждень 12, коли застосовували 1,5 % крем руколітинібу.

Фіг. 6 демонструє графік частки відповіді IGA на носій, триамцинолон та крем руколітинібу за 12 тижнів. Відкритий період тривав із тижня 8 по тиждень 12, коли застосовували 1,5 % крем руколітинібу.

55 Фіг. 7 демонструє графік середньої зміни порівняно з вихідним рівнем балу щоденних оцінок свербіжів за шкалою NRS (шкала NRS має діапазон від 0 до 10, де 0 означає відсутність свербіжів, а 10 - максимально можливий свербіж) при застосуванні носія (2 р/д), триамцинолону (0,1 % 2 р/д) та крему руколітинібу (0,15 % 1 р/д, 0,5 % 1 р/д, 1,5 % 1 р/д та 1,5 % 2 р/д) протягом 28 днів.

60 Фіг. 8 демонструє графік середньої зміни порівняно з вихідним рівнем балу щоденних оцінок

свербежу за шкалою NRS при застосуванні носія (2 р/д), триамцинолону (0,1 % 2 р/д) та крему руколітинібу (1,5 % 2 р/д) протягом 28 днів.

Фіг. 9 демонструє графік середнього балу за шкалою NRS при застосуванні носія, триамцинолону та крему руколітинібу за 12 тижнів. Відкритий період тривав із тижня 8 по тиждень 12, коли застосовували 1,5 % крем руколітинібу.

Фіг. 10 демонструє графік середнього відсоткового покращення порівняно з вихідним рівнем загального балу Skindex-16 при застосуванні носія (2 р/д), триамцинолону (0,1 % 2 р/д) та крему руколітинібу (0,15 % 1 р/д, 0,5 % 1 р/д, 1,5 % 1 р/д та 1,5 % 2 р/д) на тижні 2 (перший стовпець графіка кожного набору), тижні 4 (другий стовпець графіка кожного набору) та тижні 8 (третій стовпець графіка кожного набору). 0,1 % ТАС не демонструє стовпець, оскільки ТАС вводили тільки протягом 4 тижнів. ** вказує на $P < 0,01$ порівняно з носієм; *** вказує на $P < 0,001$ порівняно з носієм. † вказує на те, що група ТАС отримувала 0,1 % крем ТАС до 4 тижня, а потім носій.

Фіг. 11 зображує частку учасників, які досягли IGA-TS в період застосування носія в якості контролю на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 для TRuE-AD1 (Дослідження 303) (суцільні стовпці) та TRuE-AD2 (Дослідження 304) (смугасті стовпці) при застосуванні носія, 0,75 % крему руколітинібу 2 р/д та 1,5 % крему руколітинібу 2 р/д (перший стовпець кожного набору являє собою носій, другий стовпець кожного набору являє собою 0,75 % крем руколітинібу 2 р/д і третій стовпець кожного набору являє собою 1,5 % крем руколітинібу).

Фіг. 12 зображує частку учасників, які досягли EASI75 в період застосування носія в якості контролю на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 для TRuE-AD1 (Дослідження 303) (суцільні стовпці) та TRuE-AD2 (Дослідження 304) (смугасті стовпці) при застосуванні 0,75 % крему руколітинібу 2 р/д та 1,5 % крему руколітинібу 2 р/д (перший стовпець кожного набору являє собою носій, другий стовпець кожного набору являє собою 0,75 % крем руколітинібу 2 р/д та третій стовпець кожного набору являє собою 1,5 % крем руколітинібу).

Фіг. 13 зображує частку учасників, які досягли покращення свербежу за шкалою NRS на ≥ 4 бали в період застосування носія в якості контролю на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 для TRuE-AD1 (Дослідження 303) (суцільні стовпці) та TRuE-AD2 (Дослідження 304) (смугасті стовпці) при застосуванні носія, крему руколітинібу 0,75 % 2 р/д і крему руколітинібу 1,5 % 2 р/д для пацієнтів із вихідним свербежем NRS ≥ 4 (перший стовпець кожного набору являє собою носій, другий стовпець кожного набору являє собою 0,75 % крем руколітинібу 2 р/д і третій стовпець кожного набору являє собою 1,5 % крем руколітинібу).

Фіг. 14 зображує середню зміну порівняно з вихідним рівнем балу щоденної оцінки свербежу за шкалою NRS з Дня 1 по День 28 для TRuE-AD1 (Дослідження 303) при застосуванні носія (верхня лінія), 0,75 % крему руколітинібу 2 р/д (середня лінія) та 1,5 % крему руколітинібу 2 р/д (нижня лінія) для пацієнтів із балом свербежу NRS ≥ 4 на вихідному рівні.

Фіг. 15 зображує середню зміну порівняно з вихідним рівнем балу щоденної оцінки свербежу за шкалою NRS з Дня 1 по День 28 для TRuE-AD2 (Дослідження 304) при застосуванні носія (верхня лінія), 0,75 % крему руколітинібу 2 р/д (середня лінія) та 1,5 % крему руколітинібу 2 р/д (нижня лінія) для пацієнтів із балом свербежу NRS ≥ 4 на вихідному рівні.

Фіг. 16 зображує частку учасників, які досягли покращення на ≥ 6 балів за шкалою розладів сну PROMIS (8b) у період застосування носія в якості контролю на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 для TRuE-AD1 (Дослідження 303) (суцільні стовпці) та TRuE-AD2 (Дослідження 304) (смугасті стовпці) при застосуванні носія, крему руколітинібу 0,75 % 2 р/д і крему руколітинібу 1,5 % 2 р/д (перший стовпець кожного набору являє собою носій, другий стовпець кожного набору являє собою 0,75 % крем руколітинібу 2 р/д і третій стовпець кожного набору являє собою 1,5 % крем руколітинібу).

Фіг. 17 зображує частку учасників, які досягли покращення на ≥ 6 балів за шкалою оцінки порушень сну PROMIS (8a) у період застосування носія в якості контролю на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 для TRuE-AD1 (Дослідження 303) (суцільні стовпці) та TRuE-AD2 (Дослідження 304) (смугасті стовпці) при застосуванні носія, крему руколітинібу 0,75 % 2 р/д і крему руколітинібу 1,5 % 2 р/д (перший стовпець кожного набору являє собою носій, другий стовпець кожного набору являє собою 0,75 % крем руколітинібу 2 р/д і третій стовпець кожного набору являє собою 1,5 % крем руколітинібу).

Фіг. 18 демонструє коробчасту діаграму зміни гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем (г/л) у період застосування носія як контроль на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 для TRuE-AD1 (Дослідження 303) при застосуванні носія, крему руколітинібу 0,75 % 2 р/д і крему руколітинібу 1,5 % 2 р/д (перший стовпець кожного набору являє собою носій, другий стовпець кожного набору являє собою 0,75 % крем руколітинібу 2 р/д і третій стовпець кожного набору являє собою 1,5 % крем руколітинібу).

Фіг. 19 демонструє коробчасту діаграму зміни кількості тромбоцитів ($10^9/\text{л}$) порівняно з

вихідним рівнем у період застосування носія в якості контролю на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 для TRuE-AD1 (Дослідження 303) при застосуванні носія, 0,75 % крему руксолітинібу 2 р/д та 1,5 % крему руксолітинібу 2 р/д (перший стовпець кожного набору являє собою носій, другий стовпець кожного набору являє собою 0,75 % крем руксолітинібу 2 р/д і третій стовпець кожного набору являє собою 1,5 % крем руксолітинібу).

Фіг. 20 демонструє коробчасту діаграму зміни гемоглобіну порівняно з вихідним рівнем (г/л) у період застосування носія в якості контролю на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 для TRuE-AD2 (Дослідження 304) при застосуванні носія, 0,75 % крему руксолітинібу 2 р/д і 1,5 % крему руксолітинібу 2 р/д (перший стовпець кожного набору являє собою носій, другий стовпець кожного набору являє собою 0,75 % крем руксолітинібу 2 р/д і третій стовпець кожного набору являє собою 1,5 % крем руксолітинібу).

Фіг. 21 демонструє коробчасту діаграму зміни кількості тромбоцитів ($10^9/\text{л}$) порівняно з вихідним рівнем у період застосування носія в якості контролю на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 для TRuE-AD2 (Дослідження 304) при застосуванні носія, 0,75 % крему руксолітинібу 2 р/д та 1,5 % крему руксолітинібу 2 р/д (перший стовпець кожного набору являє собою носій, другий стовпець кожного набору являє собою 0,75 % крем руксолітинібу 2 р/д і третій стовпець кожного набору являє собою 1,5 % крем руксолітинібу).

Фіг. 22 зображує частку учасників, що досягли IGA-TS у період застосування носія в якості контролю на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 для пацієнтів, які мають площу поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні та індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні як у TRuE-AD1 (Дослідження 303), так і в TRuE-AD2 (Дослідження 304) при застосуванні носія, 0,75 % крему руксолітинібу 2 р/д та 1,5 % крему руксолітинібу 2 р/д (перший стовпець кожного набору являє собою носій, другий стовпець кожного набору являє собою 0,75 % крем руксолітинібу 2 р/д і третій стовпець кожного набору являє собою 1,5 % крем руксолітинібу).

Фіг. 23 зображує частку учасників, які досягли EASI-75 у період застосування носія в якості контролю на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 для пацієнтів, які мають площу поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні та індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні як у TRuE-AD1 (Дослідження 303), так і в TRuE-AD2 (Дослідження 304) при застосуванні носія, 0,75 % крему руксолітинібу 2 р/д та 1,5 % крему руксолітинібу 2 р/д (перший стовпець кожного набору являє собою носій, другий стовпець кожного набору являє собою 0,75 % крем руксолітинібу 2 р/д і третій стовпець кожного набору являє собою 1,5 % крем руксолітинібу).

Фіг. 24 зображує частку учасників, які досягли зниження свербіжу за шкалою NRS на ≥ 4 бали в період застосування носія в якості контролю на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 для пацієнтів, які мають площу поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні, індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні та бал за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжу ≥ 4 на вихідному рівні як у TRuE-AD1 (Дослідження 303), так і в TRuE-AD2 (Дослідження 304) при застосуванні носія, 0,75 % крему руксолітинібу 2 р/д і 1,5 % крему руксолітинібу 2 р/д для пацієнтів із вихідним балом свербіжу за шкалою NRS ≥ 4 (перший стовпець кожного набору являє собою носій, другий стовпець кожного набору являє собою 0,75 % крем руксолітинібу 2 р/д і третій стовпець кожного набору являє собою 1,5 % крем руксолітинібу).

Фіг. 25 зображує середню зміну порівняно з вихідним рівнем щоденних оцінок свербіжу за шкалою NRS з дня 1 по день 28 (пацієнти, які мають вихідний бал свербіжу за шкалою NRS ≥ 4) для об'єднаних досліджень TRuE-AD1 (Дослідження 303) та TRuE-AD2 (Дослідження 304) (верхня лінія (носій), середня лінія (0,75 % крем руксолітинібу 2 р/д) та нижня лінія (1,5 % крем руксолітинібу 2 р/д)).

Фіг. 26 зображує частку пацієнтів, які досягли ослаблення свербіжу за шкалою NRS на ≥ 4 бали з дня 1 по день 7 (пацієнти, які мають вихідний бал свербіжу за шкалою NRS ≥ 4) для об'єднаних досліджень TRuE-AD1 (Дослідження 303) та TRuE-AD2 (Дослідження 304) (перший стовпець (носій), другий стовпець (0,75 % крем руксолітинібу 2 р/д) і третій стовпець (1,5 % крем руксолітинібу 2 р/д)).

Фіг. 27 зображує частку учасників, які досягли IGA-TS в період застосування носія в якості контролю на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 для об'єднаних досліджень TRuE-AD1 (Дослідження 303) та TRuE-AD2 (Дослідження 304) при застосуванні носія, 0,75 % крему руксолітинібу 2 р/д і 1,5 % крему руксолітинібу 2 р/д (перший стовпець кожного набору являє собою носій, другий стовпець кожного набору являє собою 0,75 % крем руксолітинібу 2 р/д і третій стовпець кожного набору являє собою 1,5 % крем руксолітинібу).

Фіг. 28 зображує частку учасників, які досягли EASI-75 у період застосування носія в якості

контролю на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 для об'єднаних досліджень TRuE-AD1 (Дослідження 303) та TRuE-AD2 (Дослідження 304) при застосуванні носія, 0,75 % крему руксолітинібу 2 р/д і 1,5 % крему руксолітинібу 2 р/д (перший стовпець кожного набору являє собою носій, другий стовпець кожного набору являє собою 0,75 % крем руксолітинібу 2 р/д і третій стовпець кожного набору являє собою 1,5 % крем руксолітинібу).

Фіг. 29 зображує частку учасників, які досягли покращення за шкалою оцінки розладів сну PROMIS (8b) ≥ 6 балів у період застосування носія в якості контролю на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 для пацієнтів, які мають бал за шкалою оцінки розладів сну PROMIS (8b) ≥ 6 на початковому рівні, для об'єднаних досліджень TRuE-AD1 (Дослідження 303) та TRuE-AD2 (Дослідження 304) при застосуванні носія, 0,75 % крему руксолітинібу 2 р/д та 1,5 % крему руксолітинібу 2 р/д (перший стовпець кожного набору являє собою носій, другий стовпець кожного набору являє собою 0,75 % крем руксолітинібу 2 р/д і третій стовпець кожного набору являє собою 1,5 % крем руксолітинібу).

Фіг. 30 зображує частку учасників, які досягли покращення на ≥ 6 балів за шкалою оцінки порушень, пов'язаних зі сном, PROMIS (8a) у період застосування носія в якості контролю на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 для пацієнтів, які мають бал за шкалою оцінки порушень, пов'язаних зі сном, PROMIS (8a) ≥ 6 на вихідному рівні, для об'єднаних досліджень TRuE-AD1 (Дослідження 303) та TRuE-AD2 (Дослідження 304) при застосуванні носія, 0,75 % крему руксолітинібу 2 р/д та 1,5 % крему руксолітинібу 2 р/д (перший стовпець кожного набору являє собою носій, другий стовпець кожного набору являє собою 0,75 % крем руксолітинібу 2 р/д і третій стовпець кожного набору являє собою 1,5 % крем руксолітинібу).

Фіг. 31 демонструє графік середнього значення балів EASI у період застосування носія в якості контролю на вихідному рівні, тижні 2, тижні 4 та тижні 8 для об'єднаних досліджень TRuE-AD1 (Дослідження 303) та TRuE-AD2 (Дослідження 304) (верхня лінія (носій), середня лінія (0,75 % крем руксолітинібу 2 р/д) та нижня лінія (1,5 % крем руксолітинібу 2 р/д).

Фіг. 32 демонструє графік зміни середнього балу порівняно з вихідним рівнем за шкалою EASI у період застосування носія в якості контролю на вихідному рівні, тижні 2, тижні 4 та тижні 8 для об'єднаних досліджень TRuE-AD1 (Дослідження 303) та TRuE-AD2 (Дослідження 304) (верхня лінія (носій), середня лінія (1,5 % крем руксолітинібу 2 р/д) та нижня лінія (0,75 % крем руксолітинібу 2 р/д).

Фіг. 33 демонструє графік середньої відсоткової зміни порівняно з вихідним рівнем за шкалою EASI у період застосування носія в якості контролю на вихідному рівні, тижні 2, тижні 4 та тижні 8 для об'єднаних досліджень TRuE-AD1 (Дослідження 303) та TRuE-AD2 (Дослідження 304) (верхня лінія (носій), середня лінія (1,5 % крем руксолітинібу 2 р/д) та нижня лінія (0,75 % крем руксолітинібу 2 р/д).

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС СУТНОСТІ ВИНАХОДУ

У цьому винаході пропонується, крім іншого, спосіб зменшення свербіж у пацієнта з atopічним дерматитом, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі,

при цьому у зазначеного пацієнта досягається зниження балу за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем.

У цьому винаході також пропонується спосіб зменшення свербіж у пацієнта з atopічним дерматитом, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі,

при цьому у зазначеного пацієнта досягається зниження балу за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем.

У цьому винаході додатково пропонується спосіб зменшення свербіж у пацієнта з atopічним дерматитом, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому у зазначеного пацієнта досягається зниження балу за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем.

У цьому винаході додатково пропонується спосіб зменшення свербіж у пацієнта з atopічним дерматитом, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому у зазначеного пацієнта досягається зниження балу за Цифровою рейтинговою

шкалою оцінки свербіжу порівняно з вихідним рівнем.

У деяких варіантах здійснення зазначених способів забезпечує швидке зменшення свербіж у пацієнта.

У цьому винаході додатково пропонується спосіб лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) або 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руколітінібу або його фармацевтично прийнятної солі.

10 У цьому винаході додатково пропонуються способи лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі.

15 У цьому винаході додатково пропонуються способи лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітінібу фосфату.

У цьому винаході додатково пропонується спосіб лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руколітінібу або його фармацевтично прийнятної солі.

У цьому винаході додатково пропонується спосіб лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руколітінібу фосфату.

У деяких варіантах здійснення руксолітинібу або його фармацевтично прийнятна сіль являють собою фосфат руксолітинібу.

У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 0 або 1 балу за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем.

30 У деяких варіантах здійснення пацієнт досягає 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем.

У цьому винаході також пропонується спосіб лікування atopічного дерматиту від легкого до середнього ступеня тяжкості у пацієнта-людини, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу для місцевого застосування двічі на день, при цьому зазначений склад місцевого застосування містить 0,75 % (мас./мас.) або 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі.

У цьому винаході також пропонується спосіб лікування atopічного дерматиту від легкого до середнього ступеня тяжкості у пацієнта-людини, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу для місцевого застосування двічі на день, при цьому зазначений склад місцевого застосування містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі.

У цьому винаході також пропонується спосіб лікування atopічного дерматиту від легкого до середнього ступеня тяжкості у пацієнта-людини, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу для місцевого застосування двічі на день, при цьому зазначений склад місцевого застосування містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі.

У цьому випадку також пропонується спосіб лікування atopічного дерматиту від легкого до середнього ступеня тяжкості у пацієнта-людини, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу для місцевого застосування двічі на день, при цьому зазначений склад місцевого застосування містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітінібу фосфату.

У цьому винаході також пропонується спосіб лікування atopічного дерматиту від легкого до середнього ступеня тяжкості у пацієнта-людини, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу для місцевого застосування двічі на день, при цьому зазначений склад місцевого застосування містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату.

У цьому випадку також пропонується спосіб лікування atopічного дерматиту від легкого до середнього ступеня тяжкості у пацієнта-людини, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) або 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу

[illegible]

бал 0 або 1 за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення; а також у пацієнта досягається покращення на 75 % оцінки індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення. У деяких варіантах здійснення, описаних у попередніх двадцяти абзацах, у пацієнта досягається зменшення свербіжів щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем на тижні 4 зазначеного нанесення; у пацієнта досягається бал 0 або 1 за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 4 зазначеного нанесення; а також у пацієнта досягається покращення на 75 % оцінки індексу площі та тяжкості екземи в порівнянні з вихідним рівнем на тижні 4 зазначеного нанесення. У деяких варіантах здійснення, описаних у попередніх двадцяти абзацах, у пацієнта досягається зменшення свербіжів щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення; у пацієнта досягається бал 0 або 1 за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали в порівнянні з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення; а також у пацієнта досягається покращення на 75 % оцінки індексу площі та тяжкості екземи в порівнянні з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення. У деяких варіантах здійснення, описаних у попередніх двадцяти абзацах, нанесення продовжують протягом щонайменше 4 тижнів. У деяких варіантах здійснення, описаних у попередніх двадцяти абзацах, зазначене нанесення продовжують щонайменше 8 тижнів.

Зазвичай atopічний дерматит від легкого до середнього ступеня тяжкості, середнього ступеня тяжкості та від середнього до важкого ступеня тяжкості визначається FDA, тобто в контексті Загальної оцінки дослідника на початковому рівні (див. визначення IGA вище). Наприклад, пацієнти з легким ступенем тяжкості atopічного дерматиту мають бал 2 за Загальною оцінкою дослідника на початковому рівні; пацієнти із середнім ступенем тяжкості atopічного дерматиту мають бал 3 за Загальною оцінкою дослідника на початковому рівні; та пацієнти з важким ступенем тяжкості atopічного дерматиту мають бал 4 за Загальною оцінкою дослідника на вихідному рівні. Пацієнти з atopічним дерматитом від легкого до середнього ступеня тяжкості мають бал від 2 до 3 за Загальною оцінкою дослідника на вихідному рівні, тоді як пацієнти з atopічним дерматитом від середнього до важкого ступеня тяжкості мають бал від 3 до 4 за Загальною оцінкою дослідника на вихідному рівні.

У деяких варіантах здійснення у пацієнта з atopічним дерматитом від легкого до середнього ступеня тяжкості площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом становить $\geq 10\%$ на вихідному рівні. У деяких варіантах здійснення пацієнта з atopічним дерматитом середнього ступеня тяжкості площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом становить $\geq 10\%$ на вихідному рівні. У деяких варіантах здійснення у пацієнта з atopічним дерматитом від середнього до важкого ступеня тяжкості площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом становить $\geq 10\%$ на вихідному рівні.

У деяких варіантах здійснення у пацієнта з atopічним дерматитом від легкого до середнього ступеня тяжкості площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом становить від 10% до 20% на вихідному рівні... У деяких варіантах здійснення пацієнта з atopічним дерматитом середнього ступеня тяжкості площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом становить від 10% до 20% на вихідному рівні. У деяких варіантах здійснення у пацієнта з atopічним дерматитом від середнього до важкого ступеня тяжкості площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом становить від 10% до 20% на вихідному рівні...

У деяких варіантах здійснення пацієнт з atopічним дерматитом середнього ступеня тяжкості має індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні. У деяких варіантах здійснення пацієнт з atopічним дерматитом від середнього до важкого ступеня тяжкості має індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні.

У деяких варіантах здійснення пацієнт з atopічним дерматитом середнього ступеня тяжкості має бал 3 за Загальною оцінкою дослідника і площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом від 10% до 20% на вихідному рівні...

У деяких варіантах здійснення пацієнт з atopічним дерматитом від середнього до важкого ступеня тяжкості має індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні, площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом $\geq 10\%$ на вихідному рівні та бал від 3 до 4 за Загальною оцінкою дослідника.

У цьому винаході додатково пропонуються способи лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу для місцевого застосування двічі на день, при цьому зазначений склад для місцевого застосування містить $0,75\%$ (мас./мас.) або $1,5\%$ (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолініну або його фармацевтично прийнятної солі,

пацієнта-людини, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому пацієнт має:

- 5 індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні; а також
площа поверхні тіла з ураженням атопічного дерматиту ≥ 10 % на вихідному рівні.

У цьому винаході додатково пропонуються способи лікування атопічного дерматиту у пацієнта-людини, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

- 10 при цьому пацієнт має:
індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні; а також
площа поверхні тіла з ураженням атопічного дерматиту ≥ 10 % на вихідному рівні.

- 15 У деяких варіантах здійснення, описаних у попередніх десяти абзацах, пацієнт має бал 3 за Загальною оцінкою дослідника на вихідному рівні. У деяких варіантах здійснення, описаних у попередніх десяти абзацах, пацієнт має бал від 3 до 4 за Загальною оцінкою дослідника на вихідному рівні. У деяких варіантах здійснення, описаних у попередніх десяти абзацах, пацієнт має свербіж за Цифровою рейтинговою шкалою ≥ 4 бали на вихідному рівні. У деяких варіантах здійснення, зазначених у попередніх десяти абзацах, пацієнт має бал 3 за Загальною оцінкою дослідника на початковому рівні; і має свербіж за Цифровою рейтинговою шкалою ≥ 4 бали на вихідному рівні. У деяких варіантах здійснення, зазначених у попередніх десяти абзацах, пацієнт має бал від 3 до 4 за Загальною оцінкою дослідника на початковому рівні; і має свербіж за Цифровою рейтинговою шкалою ≥ 4 бали на вихідному рівні. У деяких варіантах здійснення, описаних у попередніх десяти абзацах вік пацієнта становить ≥ 12 років. У деяких варіантах здійснення, описаних у попередніх десяти абзацах, пацієнт має в анамнезі атопічний дерматит щонайменше 2 роки. У деяких варіантах здійснення, зазначених у попередніх десяти абзацах, пацієнт має бал 3 за Загальною оцінкою дослідника на вихідному рівні; має в анамнезі атопічний дерматит щонайменше 2 роки; та вік ≥ 12 років. У деяких варіантах здійснення, зазначених у попередніх десяти абзацах, пацієнт має бал від 3 до 4 за Загальною оцінкою дослідника на вихідному рівні; має в анамнезі атопічний дерматит щонайменше 2 роки; та вік ≥ 12 років. У деяких варіантах здійснення, зазначених у попередніх десяти абзацах, пацієнт має бал 3 за Загальною оцінкою дослідника на вихідному рівні; має свербіж за Цифровою рейтинговою шкалою ≥ 4 бали на вихідному рівні; має в анамнезі атопічний дерматит щонайменше 2 роки; та вік ≥ 12 років. У деяких варіантах здійснення, зазначених у попередніх десяти абзацах, пацієнт має одну або більше з таких характеристик: бал 3 За загальною оцінкою дослідника на вихідному рівні; свербіж за Цифровою рейтинговою шкалою ≥ 4 бали на вихідному рівні; атопічний дерматит в анамнезі щонайменше 2 роки; та вік ≥ 12 років. У деяких варіантах здійснення, описаних у попередніх десяти абзацах, у пацієнта досягається зменшення свербіжу щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжу порівняно з вихідним рівнем. У деяких варіантах здійснення, описаних у попередніх десяти абзацах, у пацієнта досягається бал 0 або 1 за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем. У деяких варіантах здійснення, описаних у попередніх десяти абзацах, у пацієнта досягається статистично значуще покращення оцінки індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем. У деяких варіантах здійснення, описаних у попередніх десяти абзацах, у пацієнта досягається покращення на 75 % оцінки індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем. У деяких варіантах здійснення, описаних у попередніх десяти абзацах, у пацієнта досягається зниження свербіжу щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем; а також у пацієнта досягається бал 0 або 1 за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем. У деяких варіантах здійснення, описаних у попередніх десяти абзацах, у пацієнта досягається зменшення свербіжу щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем; а також у пацієнта досягається покращення на 75 % оцінки індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем. У деяких варіантах здійснення, описаних у попередніх десяти абзацах, у пацієнта досягається покращення на 75 % оцінки індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем; а також у пацієнта досягається покращення на 75 % оцінки індексу площі та тяжкості екземи порівняно з

[illegible]

абзацах, зазначене нанесення продовжують протягом щонайменше 4 тижнів. У деяких варіантах здійснення, описаних у попередніх десяти абзацах, зазначене нанесення продовжують протягом щонайменше 8 тижнів.

У деяких варіантах здійснення склад місцевого застосування являє собою склад крему. У деяких варіантах здійснення руксолітинібу або його сіль являють собою фосфат руксолітинібу. У деяких варіантах здійснення зазначений склад містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах здійснення зазначений склад містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах здійснення зазначений склад містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу фосфату руксолітинібу. У деяких варіантах здійснення зазначений склад містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу фосфату руксолітинібу.

У деяких варіантах здійснення у пацієнта досягається зменшення свербіжності щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем. У деяких варіантах здійснення пацієнта досягається зменшення свербіжності щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем, при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4. У деяких варіантах здійснення у пацієнта досягається зменшення свербіжності щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем за 2 тижні після зазначеного нанесення, при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4. У деяких варіантах здійснення у пацієнта досягається зменшення свербіжності щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем за 4 тижні після зазначеного нанесення, при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4. У деяких варіантах здійснення у пацієнта досягається зменшення свербіжності щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем за 8 тижнів після зазначеного нанесення, при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4.

У деяких варіантах здійснення пацієнт:

у віці від 18 до 70 років,

має діагноз atopічний дерматит щонайменше 2 роки,

має бал за Загальною оцінкою дослідника від 2 до 3 на скринінгу та вихідному рівні, а також має BSA з ураженням atopічним дерматитом (виключаючи обличчя та інтертригінозні області) від 3 % до 20 % на вихідному рівні.

У деяких варіантах здійснення пацієнт:

є підлітком у віці від ≥ 12 до 17 років включно або чоловіком або жінкою у віці ≥ 18 років;

має AD щонайменше протягом 2 років;

має бал за Загальною оцінкою дослідника від 2 до 3 на вихідному, а також

має % BSA з ураженням AD, крім волосистої частини голови, від 3 % до 20 % на вихідному рівні.

У деяких варіантах здійснення пацієнт:

є підлітком у віці від ≥ 12 до 17 років включно або чоловіком або жінкою у віці ≥ 18 років;

має AD щонайменше протягом 2 років;

має бал за загальною оцінкою дослідника від 2 до 3 на вихідному рівні;

має % BSA з ураженням AD, крім волосистої частини голови, від 3 % до 20 % на вихідному рівні; і

має щонайменше 1 цільове ураження (яке відображає патологічний стан учасника і не присутній на руках, ногах або геніталіях) розміром близько 10 см² або більше на вихідному рівні.

У деяких варіантах здійснення у пацієнта діагностований atopічний дерматит, що визначено критеріями Hanifin та Rajika.

У деяких варіантах здійснення пацієнт не застосовував місцеве лікування atopічного дерматиту, крім пом'якшувальних засобів, у межах 2 тижнів від вихідного рівня.

У деяких варіантах здійснення пацієнт не застосовував системні імунодепресанти або імуномодулюючі препарати (наприклад, пероральні або ін'єкційні кортикостероїди, метотрексат, циклоспорин, мікофенолату мофетил або азатіоприн) в межах 4 тижнів або 5 періодів напіввиведення від початкового рівня (залежно від того, що довше).

У деяких варіантах здійснення пацієнт не застосовував місцеве лікування atopічного дерматиту, крім пом'якшувальних засобів, у межах 2 тижнів від вихідного рівня; і не застосовував системні імунодепресанти або системні імуномодулюючі препарати в межах 4 тижнів від вихідного рівня.

У деяких варіантах здійснення пацієнт не отримує інших терапевтичних засобів, що

застосовуються для лікування atopічного дерматиту.

У деяких варіантах здійснення пацієнт не отримує системних імунодепресантів або системних імуномодуючих препаратів або засобів для місцевого лікування atopічного дерматиту, крім пом'якшувальних засобів.

5 У деяких варіантах здійснення пацієнт:

(i) не має ознак активної гострої або хронічної інфекції; (ii) не застосовує місцеве лікування atopічного дерматиту (крім пом'якшувальних засобів) у межах 2 тижнів від вихідного рівня; (iii) не застосовує системні імунодепресанти або імуномодуючі препарати (наприклад, пероральні або ін'єкційні кортикостероїди, метотрексат, циклоспорин, мікофенолату мофетил або азатіоприн) в межах 4 тижнів або 5 періодів напіввиведення від початкового рівня (залежно від того, що довше); (iv) не має діагноз іншого дерматологічного захворювання, крім atopічного дерматиту, наявність або лікування якого могло б ускладнити оцінку захворювання; (v) не має в анамнезі інших захворювань, крім дерматологічних порушень, при лікуванні яких може ускладнитися оцінка; (vi) не має на скринінгу ознак цитопенії, яка визначається як кількість лейкоцитів $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофілів $<$ нижньої межі норми, рівень гемоглобіну < 10 г/дл. лімфоцитів $< 0,8 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитів $< 100 \times 10^9/\text{л}$; (vii) не має серйозного порушення функції печінки (клас C за Чайлдом-П'ю) або термінальної стадії ниркової недостатності на діалізі або щонайменше 1 з таких ознак: креатинін сироватки $> 1,5$ мг/дл, аланінамінотрансфераза або аспартатамінотрансфераза $\geq 1,5 \times$ верхня межа норми; (viii) не отримувал сильнодіючих системних інгібіторів цитохрому P450 3A4 або флуконазолу в межах 2 тижнів або 5 періодів напіввиведення, залежно від того, що довше, до візиту на початковому рівні, за винятком місцевих препаратів з обмеженою системною доступністю; i/або (ix) не отримувал інгібітори Янус-кінази, системні або місцеві.

У деяких варіантах здійснення пацієнт:

25 (i) є підлітком у віці від ≥ 12 до 17 років включно або чоловіком або жінкою у віці ≥ 18 років; (ii) має діагноз AD згідно з критеріями Hanifin та Rajka; (iii) має AD в анамнезі щонайменше 2 роки; (iv) має бал від 2 до 3 за Загальною оцінкою дослідника на вихідному рівні; (v) має % BSA з ураженням AD, за винятком волосистої частини голови, від 3 % до 20 % на вихідному рівні; (vi) погодився припинити прийом усіх агентів, які застосовуються для лікування AD, під час введення; та/або (vi) має щонайменше 1 цільове ураження (яке відображає патологічний стан учасника та не присутній на руках, ногах або геніталіях) розміром близько 10 см² або більше на вихідному рівні.

У деяких варіантах здійснення пацієнт:

35 (i) не має нестабільного перебігу AD (спонтанне покращення або швидке погіршення) за визначенням лікаря за 4 тижні до вихідного рівня; (ii) не має супутніх патологічних станів та інших захворювань в анамнезі: (a) імунодефіцит (наприклад, лімфома, синдром набутого імунодефіциту, синдром Віскотта-Олдрича); (b) хронічна або гостра інфекція, що потребує лікування системними антибіотиками, протівірусними, протипаразитарними, протипротозойними або протигрибковими засобами в межах 2 тижнів від вихідного рівня; (c) активна гостра бактеріальна, грибкова або вірусна інфекція шкіри (наприклад, простий герпес, герпес, що оперізує, вітряна віспа) в межах 1 тижня від вихідного рівня; (d) будь-яке інше супутнє шкірне захворювання (наприклад, генералізована еритродермія, така як синдром Нетертона), пігментація або великі рубці, які, на думку дослідника, можуть заважати оцінці уражень AD або поставити під загрозу безпеку учасників; (e) наявність уражень AD тільки на руках або ногах без попереднього анамнезу ураження інших класичних областей ураження, таких як обличчя або складки; (f) інші види екземи; (iii) не має будь-яких серйозних захворювань або клінічних, фізичних або психічних станів, які, на думку дослідника, можуть завадити повноцінній участі у дослідженні, включно з прийомом досліджуваного препарату та здійсненням необхідних візитів у рамках дослідження; становлять значний ризик для учасника; або перешкоджають інтерпретації даних дослідження. Наприклад: (a) клінічно значуще або неконтрольоване захворювання серця, включно з нестабільною стенокардією, гострим інфарктом міокарда в межах 6 місяців від Дня 1 введення досліджуваного препарату, застійною серцевою недостатністю класу III або IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації та аритмією, що вимагає терапії, або неконтрольовану гіпертензію (кров'яний тиск $> 150/90$ мм рт.ст.), якщо це не схвалено клінічним монітором/спонсором; (b) учасники зі злоякісними новоутвореннями в анамнезі за 5 років до включення до цього дослідження, за винятком належним чином пролікованих неметастатичних злоякісних новоутворень; (c) низький рівень гемоглобіну (< 10 г/дл); (d) тяжке захворювання нирок на діалізі (креатинін сироватки > 2 мг/дл); (e) поточне та/або перенесене захворювання печінки, включно з відомим гепатитом B або C, з порушеннями функції печінки або жовчовивідних шляхів; (iv) пацієнт не отримує будь-

який з таких методів лікування протягом зазначеного періоду вимивання до вихідного рівня: (a) 5 періодів напіввиведення або 12 тижнів, залежно від того, що довше - біологічні агенти (наприклад, дупілумаб); (b) 4 тижні - системні кортикостероїди або аналоги адренкортикотропного гормону, циклоспорин, метотрексат, азатіоприн або інші системні імуносупресанти або імунomodуючі засоби (наприклад, мікофенолат або такролімус); (c) 2 тижні - імунізація та седативні антигістамінні препарати, за винятком випадків тривалого стабільного режиму (дозволені неседативні антигістамінні препарати); (d) 1 тиждень - застосування інших місцевих засобів для лікування AD (крім пом'якшувальних засобів), таких як кортикостероїди, інгібітори кальциневрину, кам'яновугільна смола (шампунь), антибіотики, антибактеріальний очищувальний засіб для миття тіла/мило. "Відбілювальні" ванни з розведеним гіпохлоритом натрію дозволені, якщо їх кількість не перевищує 2 ванни на тиждень і їхня частота залишається незмінною протягом усього дослідження; (v) пацієнт раніше не отримував інгібітори JAK, системні або місцеві; (vi) пацієнт не піддавався терапії ультрафіолетовим світлом або тривалому впливу природних або штучних джерел УФ-випромінювання (наприклад, сонячного світла або солярію) в межах 2 тижнів від вихідного рівня та/або не має наміру піддаватися такому впливу під час дослідження, що, на думку дослідника, потенційно може вплинути на AD учасника; (vii) не має позитивних результатів серологічних тестів на скринінгу антитіла до HIV; (viii) не має змін функціональних тестів печінки з такими показниками: АСТ або АЛТ $\geq 2 \times \text{ULN}$; лужна фосфатаза та/або білірубін $> 1,5 \times \text{ULN}$ (непрямий білірубін $> 1,5 \times \text{ULN}$ допускається, якщо білірубін фракціонований, а прямий білірубін $< 35\%$); (ix) пацієнтка не вагітна, не годує грудьми та не планує вагітність; (x) пацієнт не має алкоголізму або наркоманії в анамнезі в межах 1 року до скринінгу або поточного вживання алкоголю або наркотичних засобів, що, на думку дослідника, перешкоджатиме здатності учасника дотримуватись схеми прийому та проводити оцінки у дослідженні; та/або (xi) на даний час пацієнт не отримує лікування або не отримував лікування в межах 30 днів або 5 періодів напіввиведення (залежно від того, що довше) від вихідного рівня іншим досліджуваним лікарським засобом або на даний час пацієнт не є учасником дослідження за протоколом іншого досліджуваного лікарського засобу.

У деяких варіантах здійснення два введення на день здійснюються з інтервалом щонайменше 8 годин.

У деяких варіантах здійснення склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, яка містить зазначений руколітиніб або його фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення зазначений склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, яка містить 1,5 % (мас./мас.) руколітиніб фосфату в перерахунку на вільну основу.

У деяких варіантах здійснення зазначений склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, яка містить 0,75 % (мас./мас.) руколітиніб фосфату в перерахунку на вільну основу.

У деяких варіантах здійснення зазначений склад крему має рН від близько 2,8 до близько 3,9.

У деяких варіантах здійснення зазначений склад крему має рН від близько 2,8 до близько 3,6.

У деяких варіантах здійснення зазначений склад крему являє собою солюбілізований крем.

У деяких варіантах здійснення введення зазначеного складу крему не призводить до статистично значущого зниження рівня гемоглобіну або тромбоцитів. У деяких варіантах здійснення введення зазначеного складу крему не призводить до опіку в місці нанесення. У деяких варіантах здійснення введення зазначеного складу крему не викликає свербіж у місці нанесення.

У деяких варіантах здійснення у пацієнта досягається швидке зменшення свербіж.

У деяких варіантах здійснення у пацієнта досягається статистично значуще зменшення свербіж на день 1 (тобто протягом 12 годин) зазначеного нанесення. У деяких варіантах здійснення у пацієнта досягається статистично значуще зменшення свербіж на день 1 (тобто протягом 12 годин) зазначеного нанесення складу крему, що містить 1,5 % (мас./мас.) руколітинібу або його фармацевтично прийнятної солі...

У деяких варіантах здійснення пацієнта досягається статистично значуще зменшення свербіж за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем на день 2 зазначеного нанесення порівняно з пацієнтом, якому протягом того самого періоду вводили плацебо.

У деяких варіантах здійснення пацієнта досягається статистично значуще зменшення свербіж за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем на день 1 зазначеного нанесення порівняно з пацієнтом, якому протягом того самого періоду вводили плацебо.

зазначеного нанесення.

У деяких варіантах здійснення у пацієнта досягається 0 або 1 бал за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 4 зазначеного нанесення.

5 У деяких варіантах здійснення у пацієнта досягається 0 або 1 бал за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення.

У деяких варіантах здійснення у пацієнта досягається клінічно значуще покращення за шкалою PROMIS Коротка Форма - Розлад сну (8b) з оцінкою протягом 24 годин на тижні 8.

10 У деяких варіантах здійснення пацієнта досягається щонайменше 50 % покращення загального балу Skindex-16 на тижні 2 зазначеного нанесення.

У деяких варіантах здійснення пацієнта досягається щонайменше 60 % покращення загального балу Skindex-16 на тижні 2 зазначеного нанесення.

15 У деяких варіантах здійснення пацієнта досягається щонайменше 50 % покращення загального балу Skindex-16 на тижні 4 зазначеного нанесення.

У деяких варіантах здійснення пацієнта досягається щонайменше 60 % покращення загального балу Skindex-16 на тижні 4 зазначеного нанесення.

20 У деяких варіантах здійснення пацієнта досягається щонайменше 70 % покращення загального балу Skindex-16 на тижні 4 зазначеного нанесення.

У деяких варіантах здійснення пацієнта досягається щонайменше 50 % покращення загального балу Skindex-16 на тижні 8 зазначеного нанесення.

У деяких варіантах здійснення пацієнта досягається щонайменше 60 % покращення загального балу Skindex-16 на тижні 8 зазначеного нанесення.

25 У деяких варіантах здійснення у пацієнта досягається щонайменше 70 % покращення загального балу Skindex-16 на тижні 8 зазначеного нанесення.

У деяких варіантах здійснення пацієнт страждає на atopічний дерматит від легкого до середнього ступеня тяжкості.

У деяких варіантах здійснення нанесення продовжують щонайменше протягом 2 тижнів.

У деяких варіантах здійснення нанесення продовжують щонайменше протягом 4 тижнів.

30 У деяких варіантах здійснення нанесення продовжують щонайменше протягом 8 тижнів.

У деяких варіантах здійснення нанесення продовжують щонайменше протягом 12 тижнів.

У цьому винаході також пропонується спосіб зменшення свербіж у пацієнта з atopічним дерматитом, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, що містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітінібу фосфату,

35 при цьому нанесення продовжують щонайменше протягом 8 тижнів,

при цьому у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 введення.

40 У цьому винаході також пропонується спосіб зменшення свербіж у пацієнта-людини з atopічним дерматитом, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, що містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітінібу фосфату,

45 при цьому нанесення продовжують щонайменше протягом 8 тижнів,

при цьому у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 введення.

50 У цьому винаході також пропонується спосіб зменшення свербіж у пацієнта з atopічним дерматитом, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, що містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітінібу фосфату,

при цьому нанесення триває щонайменше протягом 8 тижнів,

55 при цьому у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 нанесення, і

при цьому пацієнт:

у віці від 18 до 70 років,

має діагноз atopічний дерматит щонайменше 2 роки,

60 має бал за Загальною оцінкою дослідника від 2 до 3 на скринінгу та вихідному рівні, а також

має площу поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом (виключаючи обличчя та інтертригінозні області) від 3 % до 20 % на початковому рівні.

У цьому винаході додатково пропонується спосіб зменшення свербіж у пацієнта з atopічним дерматитом, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, що містить 0,75 % (мас./мас.) або 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому нанесення триває щонайменше протягом 8 тижнів,

при цьому у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 нанесення, і

при цьому пацієнт:

є підлітком у віці від ≥ 12 до 17 років включно або чоловіком або жінкою у віці ≥ 18 років;

має AD щонайменше протягом 2 років;

має бал за Загальною оцінкою дослідника від 2 до 3 на вихідному, а також

має % BSA з ураженням AD, крім волосистої частини голови, від 3 % до 20 % на вихідному рівні.

У цьому винаході також пропонується спосіб зменшення свербіж у пацієнта з atopічним дерматитом, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, що містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому нанесення продовжують щонайменше протягом 8 тижнів,

при цьому у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення, та

при цьому пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення.

У цьому винаході також пропонується спосіб зменшення свербіж у пацієнта з atopічним дерматитом, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, що містить 0,75 % (мас./мас.) або 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому нанесення продовжують щонайменше протягом 8 тижнів,

при цьому у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення, та

при цьому пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем за 8 тижнів після зазначеного нанесення.

У цьому винаході додатково пропонується спосіб зменшення свербіж у пацієнта-людини з atopічним дерматитом, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому нанесення продовжують щонайменше протягом 8 тижнів,

при цьому у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення,

при цьому пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення, та

при цьому пацієнт:

у віці від 18 до 70 років,

має діагноз atopічний дерматит щонайменше 2 роки,

має бал за Загальною оцінкою дослідника від 2 до 3 на скринінгу та вихідному рівні, а також

має BSA з ураженням atopічним дерматитом (виключаючи обличчя та інтертригінозні області) від 3 % до 20 % на вихідному рівні.

У цьому винаході додатково пропонується спосіб зменшення свербіж у пацієнта з atopічним дерматитом, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, що містить 0,75 % (мас./мас.) або 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому нанесення продовжують щонайменше протягом 8 тижнів,
при цьому у пацієнта досягається зменшення свербіжів щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення,

5 при цьому пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем за 8 тижнів після зазначеного нанесення, і при цьому пацієнт:

є підлітком у віці від ≥ 12 до 17 років включно або чоловіком або жінкою у віці ≥ 18 років;

має AD щонайменше протягом 2 років;

10 має бал за Загальною оцінкою дослідника від 2 до 3 на вихідному, а також

має % BSA з ураженням AD, крім волосистої частини голови, від 3 % до 20 % на вихідному рівні.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу пропонується спосіб зменшення свербіжів у пацієнта-людини з atopічним дерматитом, що включає нанесення двічі на день на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, композиції, що містить:

(1) 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату, та

(2) засіб для здійснення дозозалежного проникнення крізь шкіру зазначеного руксолітинібу фосфату., при цьому пацієнт досягає зниження балу свербіжів за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем.

20 В іншому варіанті здійснення цього винаходу пропонується спосіб зменшення свербіжів у пацієнта-людини з atopічним дерматитом, що включає нанесення двічі на день на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, композиції, що містить:

(1) 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату, та

25 (2) засіб для здійснення дозозалежного проникнення крізь шкіру зазначеного руксолітинібу фосфату., при цьому пацієнт досягає зниження балу свербіжів за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем.

У цьому винаході також пропонується спосіб зменшення свербіжів у пацієнта з atopічним дерматитом, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі,

30 при цьому у зазначеного пацієнта досягається зниження балу за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів порівняно з вихідним рівнем.

У цьому винаході також пропонується спосіб зменшення свербіжів у пацієнта з atopічним дерматитом, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі,

при цьому у зазначеного пацієнта досягається зниження балу за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів порівняно з вихідним рівнем.

40 У цьому винаході додатково пропонується спосіб лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) або 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі;

при цьому пацієнт має одну або більше характеристик, вибраних із групи, що складається з:

45 індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні;

площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні;

Бал за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів ≥ 4 на вихідному рівні; а також

бал за Загальною оцінкою дослідника дорівнює щонайменше 3 на вихідному рівні.

50 У цьому винаході також пропонується спосіб лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі;

при цьому пацієнт має одну або більше характеристик, вибраних із групи, що складається з:

індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні;

55 площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні;

бал за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів ≥ 4 на вихідному рівні; а також

бал за Загальною оцінкою дослідника дорівнює щонайменше 3 на вихідному рівні.

60 У цьому винаході додатково пропонується спосіб лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 1,5 % (мас./мас.) у

- перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі;
при цьому пацієнт має одну або більше характеристик, вибраних із групи, що складається з:
індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні;
площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні;
- 5 бал за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж ≥ 4 на вихідному рівні; а також бал за Загальною оцінкою дослідника дорівнює щонайменше 3 на вихідному рівні.
- У цьому винаході додатково пропонується спосіб лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) у
- 10 перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату;
при цьому пацієнт має одну або більше характеристик, вибраних із групи, що складається з:
індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні;
площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні;
бал за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж ≥ 4 на вихідному рівні; а також
- 15 бал за Загальною оцінкою дослідника дорівнює щонайменше 3 на вихідному рівні.
- У цьому винаході додатково пропонується спосіб лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 1,5 % (мас./мас.) у
- 20 перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату;
при цьому пацієнт має одну або більше характеристик, вибраних із групи, що складається з:
індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні;
площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні;
бал за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж ≥ 4 на вихідному рівні; а також
- 25 бал за Загальною оцінкою дослідника дорівнює щонайменше 3 на вихідному рівні.
- У деяких варіантах здійснення пацієнт має одну або більше характеристик, вибраних із групи, що складається з:
індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні;
площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні;
бал за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж ≥ 4 на вихідному рівні;
- 30 бал за загальною оцінкою дослідника ≥ 3 на вихідному рівні;
вік від 12 до 85 років; а також atopічний дерматит в анамнезі щонайменше 2 роки.
- У деяких варіантах здійснення пацієнт має одну або більше характеристик, вибраних із групи, що складається з:
- 35 індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні;
площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні; а також бал за загальною оцінкою дослідника дорівнює 3 на вихідному рівні.
- У деяких варіантах здійснення пацієнт має індекс площі та тяжкості екземи $\geq$ на 16 вихідному рівні.
- 40 У деяких варіантах здійснення пацієнта площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом становить ≥ 10 % на вихідному рівні.
- У деяких варіантах здійснення у пацієнта площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом становить від 10 % до 20 % на вихідному рівні.
- У деяких варіантах здійснення пацієнт має бал ≥ 4 за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж на вихідному рівні.
- 45 У деяких варіантах здійснення пацієнт має бал 3 за Загальною оцінкою дослідника на вихідному рівні.
- У деяких варіантах здійснення пацієнт страждає на atopічний дерматит середнього ступеня тяжкості.
- 50 У деяких варіантах здійснення пацієнт страждає на atopічний дерматит від середнього до важкого ступеня тяжкості.
- У деяких варіантах здійснення пацієнт має індекс площі та тяжкості екземи. ≥ 16 на вихідному рівні та площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні. У деяких варіантах здійснення варіантів винаходу, описаних у цьому абзаці, у пацієнта
- 55 площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом альтернативно становить від 10 % до 20 % на вихідному рівні.
- У деяких варіантах здійснення пацієнт має індекс площі та тяжкості екзем. ≥ 16 на вихідному рівні, площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні та бал ≥ 4 за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж на вихідному рівні. У деяких варіантах
- 60 здійснення варіантів винаходу, описаних у цьому абзаці, у пацієнта площа поверхні тіла з

тіла з ураженням atopічним дерматитом альтернативно становить від 10 % до 20 % на вихідному рівні.

У деяких варіантах здійснення пацієнт має індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні, площу поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні, ≥ 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів на вихідному рівні, досягає зменшення свербіжів щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів порівняно з вихідним рівнем на тижні 2 зазначеного нанесення. У деяких варіантах здійснення варіантів винаходу, описаних у цьому абзаці, у пацієнта площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом альтернативно становить від 10 % до 20 % на вихідному рівні.

У деяких варіантах здійснення пацієнт має індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні, площу поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні, ≥ 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів в порівнянні з вихідним рівнем на тижні 4 зазначеного нанесення. У деяких варіантах здійснення варіантів винаходу, описаних у цьому абзаці, у пацієнта площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом альтернативно становить від 10 % до 20 % на вихідному рівні.

У деяких варіантах здійснення пацієнт має індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні, площу поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні, ≥ 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів на вихідному рівні, досягає зменшення свербіжів щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів в порівнянні з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення. У деяких варіантах здійснення варіантів винаходу, описаних у цьому абзаці, у пацієнта площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом альтернативно становить від 10 % до 20 % на вихідному рівні.

У деяких варіантах здійснення пацієнт має індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні, площу поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні та бал ≥ 3 за Загальною оцінкою дослідника на візиті скринінгу та на візиті вихідного рівня. У деяких варіантах здійснення варіантів винаходу, описаних у цьому абзаці, у пацієнта площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом альтернативно становить від 10 % до 20 % на вихідному рівні.

У деяких варіантах здійснення пацієнт має індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні, площу поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні та 3 за Загальною оцінкою дослідника на візиті скринінгу та на візиті вихідного рівня. У деяких варіантах здійснення варіантів винаходу, описаних у цьому абзаці, у пацієнта площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом альтернативно становить від 10 % до 20 % на вихідному рівні.

У деяких варіантах реалізації пацієнт має характеристики, що включають: індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні; площу поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні; вік від 12 до 85 років; наявність в анамнезі atopічного дерматиту щонайменше 2 роки. У деяких варіантах здійснення зазначені характеристики додатково включають: бал ≥ 3 за Загальною оцінкою дослідника на візиті скринінгу та на візиті вихідного рівня. У деяких варіантах здійснення зазначені характеристики додатково включають: бал 3 за Загальною оцінкою дослідника на візиті скринінгу та на візиті вихідного рівня. У деяких варіантах здійснення зазначені характеристики додатково включають: бал ≥ 4 за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів на вихідному рівні. У деяких варіантах здійснення варіантів винаходу, описаних у цьому абзаці, у пацієнта площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом альтернативно становить від 10 % до 20 % на вихідному рівні.

У цьому винаході додатково пропонуються способи лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому нанесення продовжують щонайменше протягом 8 тижнів,

при цьому у пацієнта досягається зниження свербіжів щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення,

при цьому пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем за 8 тижнів після зазначеного нанесення, і

при цьому пацієнт має одну або більше характеристик, вибраних із групи, що складається з: індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні;

площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні;
 бал за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж ≥ 4 на вихідному рівні;
 бал за Загальною оцінкою дослідника щонайменше 3 на вихідному рівні;
 вік ≥ 12 років; а також

5 atopічний дерматит в анамнезі щонайменше 2 роки.

У цьому винаході додатково пропонуються способи лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

10 при цьому нанесення продовжують щонайменше протягом 8 тижнів,

при цьому у пацієнта досягається зниження свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення,

15 при цьому пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем за 8 тижнів після зазначеного нанесення, і

при цьому пацієнт має характеристики, що включають:

індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні;

площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні;

вік ≥ 12 років; а також

20 atopічний дерматит в анамнезі щонайменше 2 роки.

У цьому винаході додатково пропонуються способи лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

25 при цьому нанесення продовжують щонайменше протягом 8 тижнів,

при цьому у пацієнта досягається зниження свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення,

30 при цьому пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем за 8 тижнів після зазначеного нанесення, і

при цьому пацієнт має характеристики, що включають:

індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні;

площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні;

бал за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж ≥ 4 на вихідному рівні;

35 вік ≥ 12 років; а також

atopічний дерматит в анамнезі щонайменше 2 роки.

У цьому винаході додатково пропонуються способи лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

40 при цьому нанесення продовжують щонайменше протягом 8 тижнів,

при цьому у пацієнта досягається зниження свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення,

45 при цьому пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем за 8 тижнів після зазначеного нанесення, і

при цьому пацієнт має:

індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні;

площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні;

50 бал за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж ≥ 4 на вихідному рівні;

бал за Загальною оцінкою дослідника щонайменше 3 на вихідному рівні;

вік ≥ 12 років; а також

atopічний дерматит в анамнезі щонайменше 2 роки.

У цьому винаході додатково пропонуються способи лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому нанесення продовжують щонайменше протягом 8 тижнів,

60 при цьому у пацієнта досягається зниження свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного

нанесення,

при цьому пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем за 8 тижнів після зазначеного нанесення, і

при цьому пацієнт має:

- 5 індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні;
- площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні;
- бал за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж ≥ 4 на вихідному рівні;
- має бал 3 за Загальною оцінкою дослідника на візиті скринінгу та на візиті вихідного рівня;
- вік ≥ 12 років; а також
- 10 atopічний дерматит в анамнезі щонайменше 2 роки.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу пропонується спосіб лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини з atopічним дерматитом, що включає нанесення двічі на день на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, композиції, що містить:

(1) 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату, та

- 15 (2) засіб для здійснення дозозалежного проникнення крізь шкіру зазначеного руксолітинібу фосфату, при цьому пацієнт досягає успіху у лікуванні IGA.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу пропонується спосіб лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини з atopічним дерматитом, що включає нанесення двічі на день на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, композиції, що містить:

20 (1) 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату, та

(2) засіб для здійснення дозозалежного проникнення крізь шкіру зазначеного руксолітинібу фосфату, при цьому пацієнт досягає EASI-75.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу пропонується спосіб лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини з atopічним дерматитом, що включає нанесення двічі на день на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, композиції, що містить:

25 (1) 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату, та

(2) засіб для здійснення дозозалежного проникнення крізь шкіру зазначеного руксолітинібу фосфату., при цьому пацієнт досягає зниження балу свербіж за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем.

30 В іншому варіанті здійснення цього винаходу пропонується спосіб лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини з atopічним дерматитом, що включає нанесення двічі на день на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, композиції, що містить:

(1) 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату, та

- 35 (2) засіб для здійснення дозозалежного проникнення крізь шкіру зазначеного руксолітинібу фосфату., при цьому пацієнт досягає зменшення свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем.

У цьому винаході додатково пропонуються способи лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 1,5 %

40 (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому нанесення продовжують щонайменше протягом 8 тижнів,

при цьому у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення,

45 при цьому пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем за 8 тижнів після зазначеного нанесення, і

при цьому пацієнт має одну або більше характеристик, вибраних із групи, що складається з:

індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні;

площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні;

50 бал за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж ≥ 4 на вихідному рівні;

має бал ≥ 3 за Загальною оцінкою дослідника на візиті скринінгу та на візиті вихідного рівня;

вік ≥ 12 років; а також

atopічний дерматит в анамнезі щонайменше 2 роки.

У цьому винаході додатково пропонуються способи лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 1,5 %

(мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому нанесення продовжують щонайменше протягом 8 тижнів,

60 при цьому у пацієнта досягається зниження свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного

нанесення,

при цьому пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення, та

при цьому пацієнт має характеристики, що включають:

5 індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні;

площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні;

вік ≥ 12 років; а також

atopічний дерматит в анамнезі щонайменше 2 роки.

10 У цьому винаході додатково пропонуються способи лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому нанесення продовжують щонайменше протягом 8 тижнів,

15 при цьому у пацієнта досягається зниження свербіжущого щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжущого порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення,

при цьому пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем за 8 тижнів після зазначеного нанесення, і

20 при цьому пацієнт має характеристики, що включають:

індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні;

площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні;

бал за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжущого ≥ 4 на вихідному рівні;

вік ≥ 12 років; а також

atopічний дерматит в анамнезі щонайменше 2 роки.

25 У цьому винаході додатково пропонуються способи лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому нанесення продовжують щонайменше протягом 8 тижнів,

30 при цьому у пацієнта досягається зниження свербіжущого щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжущого порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення,

при цьому пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем за 8 тижнів після зазначеного нанесення, і

35 при цьому пацієнт має:

індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні;

площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні;

бал за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжущого ≥ 4 на вихідному рівні;

40 має бал щонайменше 3 за Загальною оцінкою дослідника на візиті скринінгу та на візиті вихідного рівня;

вік ≥ 12 років; а також

atopічний дерматит в анамнезі щонайменше 2 роки.

45 У цьому винаході додатково пропонуються способи лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включають нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому нанесення продовжують щонайменше протягом 8 тижнів,

50 при цьому у пацієнта досягається зниження свербіжущого щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжущого порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення,

при цьому пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем за 8 тижнів після зазначеного нанесення, і

при цьому пацієнт має:

індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні;

55 площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні;

бал за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжущого ≥ 4 на вихідному рівні;

має бал 3 за Загальною оцінкою дослідника на візиті скринінгу та на візиті вихідного рівня;

вік ≥ 12 років; а також

atopічний дерматит в анамнезі щонайменше 2 роки.

60 В іншому варіанті здійснення цього винаходу пропонуються спосіб лікування atopічного

дерматиту у пацієнта-людини з atopічним дерматитом, що включає нанесення двічі на день на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, композиції, що містить:

(1) 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату, та

5 (2) засіб для здійснення дозозалежного проникнення крізь шкіру зазначеного руксолітинібу фосфату, при цьому пацієнт досягає успіху у лікуванні IGA.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу пропонується спосіб лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини з atopічним дерматитом, що включає нанесення двічі на день на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, композиції, що містить:

(1) 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату, та

10 (2) засіб для здійснення дозозалежного проникнення крізь шкіру зазначеного руксолітинібу фосфату, при цьому пацієнт досягає EASI-75.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу пропонується спосіб лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини з atopічним дерматитом, що включає нанесення двічі на день на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, композиції, що містить:

15 (1) 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату, та

(2) засіб для здійснення дозозалежного проникнення крізь шкіру зазначеного руксолітинібу фосфату., при цьому пацієнт досягає зниження балу свербіж за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем.

20 В іншому варіанті здійснення цього винаходу пропонується спосіб лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини з atopічним дерматитом, що включає нанесення двічі на день на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, композиції, що містить:

(1) 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату, та

25 (2) засіб для здійснення дозозалежного проникнення крізь шкіру зазначеного руксолітинібу фосфату., при цьому пацієнт досягає зменшення свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем.

Визначення

У цьому контексті термін "руксолітинібу фосфат" означає сіль фосфорної кислоти руксолітинібу, в якій співвідношення руксолітинібу та фосфорної кислоти становить 1:1.

30 У деяких варіантах здійснення "крем" означає емульсію, напівтверду лікарську форму для нанесення на шкіру.

Коли способи стосуються визначення "на день 2", "на тижні 4", "на тижні 8", "на тижні 12", "протягом 36 годин" або "протягом 12 годин" після введення, це стосується періоду часу після введення першої дози складу крему, коли немає перерви у введенні. Наприклад, якщо спосіб стосується зменшення оцінки свербіж за шкалою NRS порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 у пацієнта, якому вводили склад крему двічі на день, це означає, що оцінку свербіж за шкалою NRS здійснювали за 8 тижнів після нанесення складу крему двічі на день після першої дози складу крему без пропуску днів. Що стосується оцінки свербіж за шкалою NRS, оскільки крем руксолітинібу або носій наносять вранці, а оцінку свербіж за шкалою NRS здійснюють увечері (див. дослідження фази 2 і фази 3 в Прикладах), то термін "в день 1" означає приблизно за 12 годин після введення, "в день 2" означає приблизно за 36 годин після введення, "в день 3" означає приблизно за 2,5 дні після введення, тощо.

У цьому контексті термін "швидке зменшення свербіж" означає статистично значуще зменшення свербіж за шкалою NRS протягом 12 годин (або, як описано в цьому документі, "в день 1") після першого введення крему руксолітинібу порівняно з носієм.

45 Критерії "Hanifin та Rajika" описано у публікації Hanifin JM, Rajika G. "Diagnostic features of atopic dermatitis, « Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1980; 92:44-47, яка повністю включена в цей документ за допомогою посилання.

У цьому контексті термін «% BSA» стосується відсоткової частки загальної площі поверхні тіла, ураженої atopічним дерматитом. Цей показник можна визначити з точністю до 0,1 % ("відбиток руки"), застосовуючи як орієнтир долоню з пальцями як 1 % і великий палець як 0,1 % для областей, ідентифікованих для обробки кремом руксолітинібу на вихідному рівні (за винятком обличчя і інтертригінозних областей, або в альтернативному варіанті, крім волосистої частини голови).

55 У цьому контексті термін "бал свербіж за шкалою NRS" стосується Цифрової рейтингової шкали оцінки свербіж. Оцінка свербіж за шкалою NRS являє собою міру інтенсивності свербіж, яка щоденно повідомляється пацієнтом (спогад за 24 години). Суб'єктів попросять оцінити тяжкість свербіж, який викликає їх AD, обравши число від 0 (свербіж відсутній) до 10 (найсильніший свербіж, який тільки можна собі уявити), яке найкраще описує їх найсильніший рівень свербіж за останні 24 години. В якості необмежувального прикладу пацієнтам може бути виданий портативний пристрій (електронний щоденник, eDiary), на якому можна

записувати інтенсивність свербіжів. Пацієнт може бути проінструктований заповнювати електронний щоденник щовечора.

У цьому контексті термін "EASI" стосується індексу площі та тяжкості екземи. Система оцінки EASI являє собою валідовану систему оцінки захворювання в клінічних дослідженнях (Hanifin JM, et al, Exp Dermatol 2001; 10:11-18). Ступені тяжкості за шкалою EASI є такими: 0 = чиста шкіра; від 0,1 до 1,0 = майже чиста шкіра; від 1,1 до 7,0 = легкий ступінь тяжкості; від 7,1 до 21,0 = середній ступінь тяжкості; від 21,1 до 50,0 = тяжкий ступінь тяжкості; від 50,1 до 72,0 = дуже тяжкий ступінь тяжкості.

У цьому контексті термін "EASI-75" означає покращення на ≥ 75 % індексу площі та тяжкості екземи у пацієнта.

У цьому контексті термін "2 р/д" означає двічі на день.

У цьому контексті термін "1 р/д" означає один раз на день.

У цьому контексті термін "статистично значущий" означає р-значення $<0,05$ (переважно $<0,001$ і найбільш переважно $<0,0001$).

У цьому контексті термін "IGA" стосується Загальної оцінки дослідника. Ступені за шкалою IGA наведені в таблиці нижче:

Ступінь	Тяжкість	Статус
0	Чиста шкіра	Немає запальних ознак АД
1	Майже чиста шкіра	Помітна лише еритема та помітна лише папуляція/інфільтрація
2	Легкий ступінь захворювання	Легка еритема та легка папуляція/інфільтрація
3	Середній ступінь захворювання	Помірна еритема та помірна папуляція/інфільтрація
4	Тяжкий ступінь захворювання	Тяжка еритема та важка папуляція/інфільтрація
5	Дуже тяжкий ступінь захворювання	Дуже важка еритема і дуже важка папуляція/інфільтрація з просочуванням/коркоутворенням

У цьому контексті термін "IGA-TS" означає успіх лікування за Загальною оцінкою дослідника, який являє собою бал IGA, який дорівнює 0 або 1, з покращенням на ≥ 2 бали в порівнянні з вихідним рівнем.

У цьому контексті фраза "фармацевтично прийнятна" означає ті сполуки, матеріали, композиції та/або лікарські форми, які, в межах раціонального клінічного судження, є придатними для застосування в контакт з тканинами людини та тварин. У деяких варіантах здійснення "фармацевтично прийнятний" означає схвалений регуляторним відомством Федерального уряду або урядом штату, або наведений у Фармакопеї США або іншій загальноновизнаній фармакопеї для застосування для тварин, а більш конкретно для людини.

Цей винахід також включає фармацевтично прийнятні солі описаних у цьому документі сполук. У цьому контексті термін "фармацевтично прийнятні солі" стосується похідних описаних сполук, в яких вихідну сполуку модифікують шляхом перетворення існуючого кислотного або основного фрагмента в його сольову форму. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, окрім іншого, солі мінеральних або органічних кислот з основними залишками, як-от аміни; лужні або органічні солі кислотних залишків, як-от карбонові кислоти, тощо. Фармацевтично прийнятні солі за цим винаходом включають нетоксичні солі вихідної сполуки, утворені, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Фармацевтично прийнятні солі за цим винаходу можуть бути синтезовані з вихідної сполуки, яка містить основний або кислотний фрагмент, звичайними хімічними способами. Зазвичай, такі солі можуть бути отримані взаємодією форм цих сполук у вигляді вільної кислоти або основи зі стехіометричною кількістю відповідної основи, або кислоти у воді, або в органічному розчиннику, або в їх суміші; як правило, неводні середовища, такі як етер, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил (MeCN), є бажаними. Переліки придатних солей можна знайти в публікацію Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 та Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), кожна з яких повністю включена в цей документ шляхом посилання. У деяких варіантах здійснення фармацевтично прийнятна сіль являє собою сіль фосфорної кислоти, сіль сірчаної кислоти або сіль малеїнової кислоти.

У цьому контексті термін "PROMIS" стосується Інформаційної системи оцінки результатів, що повідомляються пацієнтами (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, PROMIS®), яка являє собою набір широко застосовуваних і загальноприйнятих вимірювань

результатів, що повідомляються пацієнтами, які були розроблені за допомогою надійних методів розробки оцінки клінічних результатів є психометрично підтвердженими. Вибрані опитувальники PROMIS Коротка Форма - Порушення, пов'язані зі сном (8a) та Коротка Форма - Розлад сну (8b) були модифіковані для щоденного заповнення щоденника з оцінкою протягом

5 24 годин: Коротка Форма - Порушення, пов'язані зі сном (8a) заповнюється ввечері, а Коротка Форма - Розлад сну (8b) заповнюється вранці в період прийому носія в якості контролю.

У цьому контексті термін "мінімальна клінічно значуща відмінність" або "MCID" стосується зниження свербіжів за шкалою NRS на 2-3 бали в порівнянні з вихідним рівнем.

10 У цьому контексті термін "клінічно релевантне покращення" або "CRI" стосується зниження свербіжів за шкалою NRS на ≥ 4 бали порівняно з вихідним рівнем.

У цьому контексті термін "емульгуючий компонент" стосується, в одному аспекті, речовини або сумішей речовин, які підтримують елемент або частинку у зваженому стані в рідкому середовищі. У деяких варіантах здійснення зазначений емульгуючий компонент дозволяє

15 зазначений емульгуючий компонент стосується однієї або більшої кількості неіоногенних поверхнево-активних речовин.

У цьому контексті термін "оклюзійний компонент" стосується гідрофобного агента або суміші гідрофобних агентів, які утворюють оклюзійну плівку на шкірі, яка зменшує трансепідермальну втрату води (TEWL) шляхом запобігання випаровування води з рогового шару.

20 У цьому контексті термін "компонент, що збільшує жорсткість" стосується речовини або суміші речовин, які підвищують в'язкість та/або консистенцію крему або покращують реологічні властивості крему.

У цьому контексті термін "пом'якшувальний компонент" стосується агента, який пом'якшує або заспокоює шкіру або заспокоює подразнену внутрішню поверхню.

25 У цьому контексті термін "стабілізує компонент" стосується речовини або суміші речовин, які покращують стабільність крему та/або сумісність компонентів у кремі. У деяких варіантах здійснення зазначений стабілізує компонент запобігає агломерації емульсії та стабілізує краплі в емульсії олія-у-воді.

У цьому контексті термін "розчинник" являє собою рідку речовину або суміш рідких речовин, здатних розчиняти руксолітиніб (або його сіль) або інші речовини в кремі. У деяких варіантах здійснення зазначений розчинник являє собою рідку речовину або суміш рідких речовин, в яких руксолітиніб або його фармацевтично прийнятна сіль мають прийнятну розчинність. Наприклад, розчинність руксолітинібу (вільна основа) або його фосфатної солі (сіль 1:1) представлена в Таблиці 1. У деяких варіантах здійснення розчинник являє собою речовину або їх суміш, в якій

35 руксолітиніб або його фармацевтично прийнятна сіль (залежно від того, що застосовується) має розчинність щонайменше близько 10 мг/мл або більше, щонайменше близько 15 мг/мл або більше або щонайменше близько 20 мг/мл або більше під час вимірювання, як описано в Прикладі 2.

40 У цьому контексті фраза "протимікробний консервуючий компонент" являє собою речовину або суміш речовин, які інгібують зростання мікроорганізмів у кремі.

У цьому контексті фраза "хелатуючий компонент" стосується сполуки або сумішей сполук, які мають здатність міцно зв'язуватися з іонами металів.

45 У цьому контексті «% за масою емульсії» означає відсоткову концентрацію компонента емульсії в перерахунку на основі "маса/маса". Наприклад, 1 % мас./мас. компонента A = $[(\text{маса компонента A})/(\text{загальна маса емульсії})] \times 100$.

У цьому контексті термін «% за масою емульсії у перерахунку на вільну основу» руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі» означає, що мас./мас. % розраховують на основі маси руксолітинібу у загальній емульсії. Наприклад, "1,5 % мас./мас. у перерахунку на вільну основу" руксолітинібу фосфату означає, що на 100 грамів всього складу в емульсії

50 припадає 1,98 грама руксолітинібу фосфату (що відповідає 1,5 грамів вільної основи, руксолітинібу).

У цьому контексті термін "компонент" може означати одну речовину або суміш речовин.

У цьому контексті термін "жирна кислота" стосується аліфатичної кислоти, яка є насиченою або ненасиченою. У деяких варіантах здійснення жирна кислота перебуває в суміші різних жирних кислот. У деяких варіантах здійснення жирна кислота має в середньому від близько восьми до близько тридцяти атомів карбону. У деяких варіантах здійснення жирна кислота має в середньому від 12 до 20, 14-20 або 16-18 атомів карбону. Придатні жирні кислоти включають, крім іншого, цетилову кислоту, стеаринову кислоту, лауринову кислоту, міристинову кислоту, ерукову кислоту, пальмітинову кислоту, пальмітолеїнову кислоту, капринову кислоту, каприлову

60 кислоту, олеїнову кислоту, лінолеву кислоту, ліноленову кислоту, гідроксистеаринову кислоту,

12-гідроксистеаринову кислоту, цетостеаринову кислоту, ізостеаринову кислоту, сесквіолеїнову кислоту, сескві-9-октадеканову кислоту, сесквіізооктадеканову кислоту, бегенову кислоту, ізобегенову кислоту та арахідонову кислоту або їхні суміші.

У цьому контексті термін "жирний спирт" стосується аліфатичного спирту, який є насиченим або ненасиченим. У деяких варіантах здійснення жирний спирт перебуває в суміші різних жирних спиртів. У деяких варіантах здійснення жирний спирт має в середньому від близько 12 до близько 20, від близько 14 до близько 20 або від близько 16 до близько 18 атомів карбону. Придатні жирні спирти включають, крім іншого, стеариловий спирт, лауриловий спирт, пальмітиловий спирт, цетиловий спирт, каприловий спирт, каприліловий спирт, олеїловий спирт, ліноленіловий спирт, арахідоновий спирт, бегеніловий спирт, ізобегіловий спирт, хіміловий спирт, а також лінолеїловий спирт або їхню суміші.

У цьому контексті термін "поліалкленгліколь", що використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується полімеру, що містить оксиалкціленові мономерні ланки, або співполімеру різних мономерних оксиалкціленових ланок, в якому алкціленова група має від 2 до 6, від 2 до 4, або від 2 до 3 атомів карбону. У цьому контексті термін "карбоніл", який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується групи формули -О-алклен-. У деяких варіантах здійснення поліалкленгліколь являє собою поліетиленгліколь.

У цьому контексті термін "етер сорбітану та жирної кислоти" включає продукти, отримані з сорбітану або сорбітолу та жирних кислот і, необов'язково, ланок поліетиленгліколю, включно з етерами сорбітану та поліетоксильованими етерами сорбітану. У деяких варіантах здійснення етер сорбітану та жирної кислоти являє собою поліетоксильований етер сорбітану.

У цьому контексті термін "естер сорбітану" стосується сполуки або суміші сполук, отриманої в результаті етерифікації сорбіту і щонайменше однієї жирної кислоти. Жирні кислоти, придатні для отримання естерів сорбітану, включають, крім інших, описані в цьому документі. Придатні естери сорбітану включають, крім іншого, серію Span™ (доступну від компанії Uniqema), яка включає Span 20 (монолаурат сорбітану), 40 (монопальмітат сорбітану), 60 (моностеарат сорбітану), 65 (тристеарат сорбітану), 80 (сорбітанмоноолеат) і 85 (сорбітантриолеат). Інші придатні естери сорбітану включають етери, перелічені в публікації R.C. Rowe та P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., яка повністю включена в цей документ за допомогою посилання.

У цьому контексті термін "поліетоксильований естер сорбітану" стосується сполуки або їх суміші, отриманої в результаті етоксильовання естеру сорбітану. Поліоксиетиленова частина сполуки може перебувати між етером жирної кислоти та сорбітановою частиною. У цьому контексті термін "естер сорбітану" стосується сполуки або суміші сполук, отриманої в результаті етерифікації сорбіту і щонайменше однієї жирної кислоти. Жирні кислоти, придатні для отримання естерів поліетоксильованого сорбітану, включають, крім іншого, описані в цьому документі. У деяких варіантах здійснення поліоксиетиленова частина сполуки або суміші містить від близько 2 до близько 200 оксиетиленових ланок. У деяких варіантах здійснення поліоксиетиленова частина сполуки або суміші містить від близько 2 до близько 100 оксиетиленових ланок. У деяких варіантах здійснення поліоксиетиленова частина сполуки або суміші містить від близько 4 до близько 80 оксиетиленових ланок. У деяких варіантах здійснення поліоксиетиленова частина сполуки або суміші містить від близько 4 до близько 40 оксиетиленових ланок. У деяких варіантах здійснення поліоксиетиленова частина сполуки або суміші містить від близько 4 до близько 20 оксиетиленових ланок. Придатні поліетоксильовані естери сорбітану включають, крім іншого, серію Tween™ (доступну від компанії Uniqema), яка включає Tween 20 (POE(20) монолаурат сорбітану), 21 (POE(4) монолаурат сорбітану), 40 (POE(20) сорбітанмонопальмітат), 60 (POE(20) сорбітанмоностеарат), 60K (POE(20) сорбітанмоностеарат), 61 (POE(4) сорбітанмоностеарат), 65 (POE(20) сорбітантристеарат), 80 (POE(20) сорбітанмоноолеат), 80K (POE(20) сорбітанмоноолеат), 81 (POE(5) сорбітанмоноолеат) і 85 (POE(20) сорбітантриолеат). У цьому контексті аббревіатура "POE" стосується поліоксиетилену. Число, що йде за аббревіатурою POE, стосується кількості повторюваних оксиетиленових ланок у сполуці. Інші придатні поліетоксильовані естери сорбітану включають естери поліоксиетилensorбітану та жирних кислот, перелічені в публікації R.C. Rowe та P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., яка повністю включена в цей документ за допомогою посилання. У деяких варіантах здійснення поліетоксильований естер сорбітану являє собою полісорбат. У деяких варіантах здійснення поліетоксильований естер сорбітану являє собою полісорбат 20.

У цьому контексті термін "естери гліцерилу та жирної кислоти" стосуються моно-, ди- або тригліцеридів жирних кислот. Етери гліцерилу та жирної кислоти можуть бути необов'язково заміщені групами сульфонові кислоти або їхніми фармацевтично прийнятними солями.

Придатні жирні кислоти для отримання гліцеридів жирних кислот включають, крім інших, описані в цьому документі. У деяких варіантах здійснення етер гліцерилу і жирної кислоти являє собою моногліцерид жирної кислоти, що містить від 12 до 18 атомів карбону. У деяких варіантах здійснення етер гліцерилу і жирної кислоти являє собою гліцерилстеарат.

5 У цьому контексті термін "тригліцерид" стосується естеру, отриманого з гліцерину та трьох жирних кислот. У деяких варіантах здійснення тригліцериди являють собою тригліцериди з середньою довжиною ланцюга.

У цьому контексті термін "алкіленгліколь" стосується групи формули -О-алкілен-, де алкіленова група має від 2 до 6, від 2 до 4 або від 2 до 3 атомів карбону. У деяких варіантах здійснення алкіленгліколь являє собою пропіленгліколь (1,2-пропандіол).

10 У цьому контексті термін "поліетиленгліколь" стосується полімеру, що містить мономерні ланки етиленгліколю формули -O-CH₂-CH₂-. Придатні поліетиленгліколі можуть мати вільну гідроксильну групу на кожному кінці полімерної молекули або можуть мати одну або більше гідроксильних груп, етерифікованих нижчим алкілом, наприклад, метильну групу. Також
15 придатними є похідні поліетиленгліколей, що мають етерифіковані карбоксильні групи. Поліетиленгліколі, які застосовуються в цьому винаході, можуть бути полімерами з будь-якою довжиною ланцюга або молекулярною масою і можуть включати розгалуження. У деяких варіантах здійснення середня молекулярна маса поліетиленгліколю становить близько від 200 до близько 9000. У деяких варіантах здійснення середня молекулярна маса поліетиленгліколю становить близько від 200 до близько 5000. У деяких варіантах здійснення середня молекулярна маса поліетиленгліколю становить близько від 200 до близько 900. У деяких варіантах здійснення середня молекулярна маса поліетиленгліколю становить близько 400. Придатні поліетиленгліколь включають, крім іншого, поліетиленгліколь-200, поліетиленгліколь-300, поліетиленгліколь-400, поліетиленгліколь-600 і поліетиленгліколь-900. Число після дефісу у
20 назві відноситься до середньої молекулярної маси полімеру.

25 У деяких варіантах здійснення "близько" означає плюс або мінус 10 % значення.

Склад крему

У деяких варіантах здійснення склад крему являє собою емульсію олія-у-воді. У деяких варіантах здійснення склад крему являє собою солюбілізований крем. У деяких варіантах здійснення крем має рН від близько 2,8 до близько 3,6. У контексті рН "близько" відноситься до
30 $\pm 0,3$ (переважно $\pm 0,2$ або більш переважно $\pm 0,1$).

У деяких варіантах здійснення крем містить емульсію олія-у-воді, яка містить 1,5 % (мас./мас.) руксолітинібу фосфату в перерахунку на вільну основу.

У деяких варіантах здійснення крем являє собою емульсію олія-у-воді, як описано в публікації US 2015/0250790, яка повністю включена в цей документ за допомогою посилання. Зокрема, Приклади 3-6 з публікації US 2015/0250790 (і, зокрема, Таблиці 3-5 та супровідний текст) включені в цей документ за допомогою посилання.

У деяких варіантах здійснення масляний компонент присутня в кількості від близько 10 % до близько 40 % за масою емульсії.

40 У деяких варіантах здійснення масляний компонент присутня в кількості від близько 10 % до близько 24 % за масою емульсії.

У деяких варіантах здійснення масляний компонент присутня в кількості від близько 15 % до близько 24 % за масою емульсії.

45 У деяких варіантах здійснення масляний компонент присутня в кількості від близько 18 % до близько 24 % за масою емульсії.

У деяких варіантах здійснення масляний компонент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із петролатумів, жирних спиртів, мінеральних олій, тригліцеридів і силіконових олій.

У деяких варіантах здійснення масляний компонент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із білого петролатуму, цетилового спирту, стеарилового спирту, легкої мінеральної олії, тригліцеридів із середньою довжиною ланцюга і диметикону.

У деяких варіантах здійснення масляний компонент містить оклюзійний компонент.

У деяких варіантах здійснення оклюзійний компонент присутня в кількості від близько 2 % до близько 15 % за масою емульсії.

55 У деяких варіантах здійснення оклюзійний компонент присутня в кількості від близько 5 % до близько 10 % за масою емульсії.

У деяких варіантах здійснення оклюзійний компонент містить одну або більше речовин, вибраних із жирних кислот (наприклад, ланолінової кислоти), жирних спиртів (наприклад, ланолінового спирту), вуглеводневих олій і восків (наприклад, петролатуму), багатоатомних спиртів (наприклад, пропіленгліколю), силіконів (наприклад, диметикону), стеролів (наприклад,

холестерину), рослинного або тваринного жиру (наприклад, олії какао), рослинного воску (наприклад, карнаубського воску) та естеру воску (наприклад, бджолиного воску).

У деяких варіантах здійснення оклюзійний компонент містить одну або більше речовин, вибраних із жирних спиртів ланолінової кислоти, ланолінового спирту, петролатуму, пропіленгліколю, диметикону, холестерину, олії какао, карнаубського воску та бджолиного воску.

У деяких варіантах здійснення оклюзійний компонент містить петролатум.

У деяких варіантах здійснення оклюзійний компонент містить білий петролатум.

У деяких варіантах здійснення масляний компонент містить компонент, що збільшує жорсткість.

У деяких варіантах здійснення компонент, що збільшує жорсткість, присутній у кількості близько від 2 % до близько 8 % за масою емульсії.

У деяких варіантах здійснення компонент, що збільшує жорсткість, присутній у кількості близько від 3 % до близько 6 % за масою емульсії.

У деяких варіантах здійснення компонент, що збільшує жорсткість, присутній у кількості близько від 4 % до близько 7 % за масою емульсії.

У деяких варіантах здійснення компонент, що збільшує жорсткість, містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із жирних спиртів.

У деяких варіантах здійснення компонент, що збільшує жорсткість, містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із C₁₂₋₂₀ жирних спиртів.

У деяких варіантах здійснення компонент, що збільшує жорсткість, містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із C₁₆₋₁₈ жирних спиртів.

У деяких варіантах здійснення компонент, що збільшує жорсткість, містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із цетилового спирту і стеарилового спирту.

У деяких варіантах здійснення масляний компонент містить пом'якшувальний компонент.

У деяких варіантах здійснення пом'якшувальний компонент присутній у кількості від близько 5 % до близько 15 % за масою емульсії.

У деяких варіантах здійснення пом'якшувальний компонент присутній у кількості від близько 7 % до близько 13 % за масою емульсії.

У деяких варіантах здійснення пом'якшувальний компонент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із мінеральних олій і тригліцеридів.

У деяких варіантах здійснення пом'якшувальний компонент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із легкого мінеральної олії і тригліцеридів з середньою довжиною ланцюга.

У деяких варіантах здійснення пом'якшувальний компонент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із легкого мінеральної олії, тригліцеридів із середньою довжиною ланцюга і диметикону.

У деяких варіантах здійснення вода присутня в кількості від близько 35 % до близько 65 % за масою емульсії.

У деяких варіантах здійснення вода присутня в кількості від близько 40 % до близько 60 % за масою емульсії.

У деяких варіантах здійснення вода присутня в кількості від близько 45 % до близько 55 % за масою емульсії.

У деяких варіантах здійснення емульгуючий компонент присутній у кількості від близько 1 % до близько 9 % за масою емульсії.

У деяких варіантах здійснення емульгуючий компонент присутній у кількості від близько 2 % до близько 6 % за масою емульсії.

У деяких варіантах здійснення емульгуючий компонент присутній у кількості від близько 3 % до близько 5 % за масою емульсії.

У деяких варіантах здійснення емульгуючий компонент присутній у кількості від близько 4 % до близько 7 % за масою емульсії.

У деяких варіантах здійснення емульсія містить емульгуючий компонент і компонент, що збільшує жорсткість, при цьому загальна кількість емульгуючого компонента і компонента, що збільшує жорсткість, становить щонайменше близько 8 % за масою емульсії.

У деяких варіантах здійснення емульгуючий компонент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із етерів гліцерилу та жирної кислоти, а також етерів сорбітан і жирної кислоти.

У деяких варіантах здійснення емульгуючий компонент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із гліцерилстеарату та полісорбату 20.

У деяких варіантах здійснення емульсія додатково містить стабілізуючий компонент.

У деяких варіантах здійснення стабілізуючий компонент присутній у кількості від близько 0,05 % до близько 5 % за масою емульсії.

У деяких варіантах здійснення стабілізуючий компонент присутній у кількості від близько 0,1 % до близько 2 % за масою емульсії.

5 У деяких варіантах здійснення стабілізуючий компонент присутній у кількості від близько 0,3 % до близько 0,5 % за масою емульсії.

У деяких варіантах здійснення стабілізуючий компонент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із полісахаридів.

У деяких варіантах здійснення стабілізуючий компонент містить ксантанову камедь.

10 У деяких варіантах здійснення емульсія додатково містить розчинник.

У деяких варіантах здійснення розчинник присутній у кількості від близько 10 % до близько 35 % за масою емульсії.

У деяких варіантах здійснення розчинник присутній у кількості від близько 15 % до близько 30 % за масою емульсії.

15 У деяких варіантах здійснення розчинник присутній у кількості від близько 20 % до близько 25 % за масою емульсії.

У деяких варіантах здійснення розчинник містить одну або більшу кількість речовин, незалежно вибраних із алкіленгліколей та поліалкіленгліколей.

20 У деяких варіантах здійснення розчинник містить одну або більшу кількість речовин, незалежно вибраних із пропіленгліколю та поліетиленгліколю.

У деяких варіантах здійснення емульсія містить:

від близько 35 % до близько 65 % води за масою емульсії;

від близько 10 % до близько 40 % масляного компонента за масою емульсії;

від близько 1 % до близько 9 % емульгуючого компонента за масою емульсії;

25 від близько 10 % до близько 35 % розчинника за масою емульсії;

від близько 0,05 % до близько 5 % стабілізуючого компонента за масою емульсії; а також

від 0,5 % до 1,5 % руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі за масою емульсії у перерахунку на вільну основу.

У деяких варіантах здійснення емульсія містить:

30 від близько 35 % до близько 65 % води за масою емульсії;

від близько 10 % до близько 24 % масляного компонента за масою емульсії;

від близько 1 % до близько 9 % емульгуючого компонента за масою емульсії;

від близько 10 % до близько 35 % розчинника за масою емульсії;

35 від близько 0,05 % до близько 5 % стабілізуючого компонента за масою емульсії; а також

від 0,5 % до 1,5 % руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі за масою емульсії у перерахунку на вільну основу.

У деяких варіантах здійснення емульсія містить:

від близько 40 % до близько 60 % води за масою емульсії;

від близько 15 % до близько 30 % масляного компонента за масою емульсії;

40 від близько 2 % до близько 6 % емульгуючого компонента за масою емульсії;

від близько 15 % до близько 30 % розчинника за масою емульсії;

від близько 0,1 % до близько 2 % стабілізуючого компонента за масою емульсії; а також

від 0,5 % до 1,5 % руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі за масою емульсії у перерахунку на вільну основу.

45 У деяких варіантах здійснення емульсія містить:

від близько 40 % до близько 60 % води за масою емульсії;

від близько 15 % до близько 30 % масляного компонента за масою емульсії;

від близько 2 % до близько 6 % емульгуючого компонента за масою емульсії;

від близько 15 % до близько 24 % розчинника за масою емульсії;

50 від близько 0,1 % до близько 2 % стабілізуючого компонента за масою емульсії; а також

від 0,5 % до 1,5 % руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі за масою емульсії у перерахунку на вільну основу.

У деяких варіантах здійснення емульсія містить:

від близько 45 % до близько 55 % води за масою емульсії;

55 від близько 15 % до близько 24 % масляного компонента за масою емульсії;

від близько 3 % до близько 5 % емульгуючого компонента за масою емульсії;

від близько 20 % до близько 25 % розчинника за масою емульсії;

від близько 0,3 % до близько 0,5 % стабілізуючого компонента за масою емульсії; а також

60 від 0,5 % до 1,5 % руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі за масою емульсії у перерахунку на вільну основу.

- У деяких варіантах здійснення емульсія містить:
 від близько 45 % до близько 55 % води за масою емульсії;
 від близько 15 % до близько 24 % масляного компонента за масою емульсії;
 від близько 4 % до близько 7 % емульгуючого компонента за масою емульсії;
 від близько 20 % до близько 25 % розчинника за масою емульсії;
 від близько 0,3 % до близько 0,5 % стабілізуючого компонента за масою емульсії; а також
 від 0,5 % до 1,5 % руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі за масою емульсії
 у перерахунку на вільну основу.
- У деяких варіантах здійснення:
- масляний компонент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із петролатуму, жирних спиртів, мінеральних олій, тригліцеридів і диметиконів;
 У деяких варіантах здійснення емульгуючий компонент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із етерів гліцерилу та жирної кислоти, а також етерів сорбітан і жирної кислоти;
- розчинний компонент містить одну або більшу кількість речовин, незалежно вибраних із алкіленгліколей та поліалкіленгліколей; а також
 стабілізуючий компонент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із полісахаридів.
- У деяких варіантах здійснення:
- масляний компонент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із білого петролатуму, цетилового спирту, стеарилового спирту, легкої мінеральної олії, тригліцеридів із середньою довжиною ланцюга і диметикону;
 емульгуючий компонент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із гліцерилстеарату та полісорбату 20;
 розчинний компонент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із пропіленгліколю та поліетиленгліколю; а також
 стабілізуючий компонент містить ксантанову камедь.
- У деяких варіантах здійснення емульсія містить:
 від близько 35 % до близько 65 % води за масою емульсії;
 від близько 2 % до близько 15 % оклюзійного компонента за масою емульсії;
 від близько 2 % до близько 8 % компонента, що збільшує жорсткість, за масою емульсії;
 від близько 5 % до близько 15 % пом'якшувального компонента за масою емульсії;
 від близько 1 % до близько 9 % емульгуючого компонента за масою емульсії;
 від близько 0,05 % до близько 5 % стабілізуючого компонента за масою емульсії;
 від близько 10 % до близько 35 % розчинного компонента за масою емульсії; а також
 від 0,5 % до 1,5 % руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі за масою емульсії
 у перерахунку на вільну основу.
- У деяких варіантах здійснення емульсія містить:
 від близько 40 % до близько 60 % води за масою емульсії;
 від близько 5 % до близько 10 % оклюзійного компонента за масою емульсії;
 від близько 2 % до близько 8 % компонента, що збільшує жорсткість, за масою емульсії;
 від близько 7 % до близько 12 % пом'якшувального компонента за масою емульсії;
 від близько 2 % до близько 6 % емульгуючого компонента за масою емульсії;
 від близько 0,1 % до близько 2 % стабілізуючого компонента за масою емульсії;
 від близько 15 % до близько 30 % розчинного компонента за масою емульсії; а також
 від 0,5 % до 1,5 % руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі за масою емульсії
 у перерахунку на вільну основу.
- У деяких варіантах здійснення емульсія містить:
 від близько 45 % до близько 55 % води за масою емульсії;
 від близько 5 % до близько 10 % оклюзійного компонента за масою емульсії;
 від близько 3 % до близько 6 % компонента, що збільшує жорсткість, за масою емульсії;
 від близько 7 % до близько 13 % пом'якшувального компонента за масою емульсії;
 від близько 3 % до близько 5 % емульгуючого компонента за масою емульсії;
 від близько 0,3 % до близько 0,5 % стабілізуючого компонента за масою емульсії;
 від близько 20 % до близько 25 % розчинного компонента за масою емульсії; а також
 від 0,5 % до 1,5 % руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі за масою емульсії
 у перерахунку на вільну основу.
- У деяких варіантах здійснення емульсія містить:
 від близько 45 % до близько 55 % води за масою емульсії;
 від близько 5 % до близько 10 % оклюзійного компонента за масою емульсії;

від близько 4 % до близько 7 % компонента, що збільшує жорсткість, за масою емульсії;
 від близько 7 % до близько 13 % пом'якшувального компонента за масою емульсії;
 від близько 4 % до близько 7 % емульгуючого компонента за масою емульсії;
 від близько 0,3 % до близько 0,5 % стабілізуючого компонента за масою емульсії;
 5 від близько 20 % до близько 25 % розчинного компонента за масою емульсії; а також
 від 0,5 % до 1,5 % руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі за масою емульсії
 у перерахунку на вільну основу.

У деяких варіантах здійснення емульсія містить:
 від близько 45 % до близько 55 % води за масою емульсії;
 10 близько 7 % оклюзійного компонента за масою емульсії;
 від близько 4,5 % до близько 5 % компонента, що збільшує жорсткість, за масою емульсії;
 близько 10 % пом'якшувального компонента за масою емульсії;
 від близько 4 % до близько 4,5 % емульгуючого компонента за масою емульсії;
 близько 0,4 % стабілізуючого компонента за масою емульсії;
 15 близько 22 % розчинника за масою емульсії; а також
 від 0,5 % до 1,5 % руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі за масою емульсії
 у перерахунку на вільну основу.

У деяких варіантах здійснення руксолітиніб або його фармацевтично прийнятна сіль
 являють собою фосфат руксолітинібу.

20 У деяких варіантах здійснення емульсія містить 1,5 % руксолітинібу або його
 фармацевтично прийнятної солі за масою емульсії.

У деяких варіантах здійснення емульсія містить 1,5 % руксолітинібу фосфату за масою
 емульсії.

25 У деяких варіантах здійснення емульсія містить 0,75 % руксолітинібу або його
 фармацевтично прийнятної солі за масою емульсії.

У деяких варіантах здійснення емульсія містить 0,75 % руксолітинібу фосфату за масою
 емульсії.

У деяких варіантах здійснення загальна кількість компонента, що збільшує жорсткість, і
 емульгуючого компонента становить щонайменше близько 8 % за масою емульсії.

30 У деяких варіантах здійснення:
 оклюзійний компонент містить петролатум;
 компонент, що збільшує жорсткість, містить одну або більше речовин, незалежно вибраних
 із одного або більшої кількості жирних спиртів;

35 пом'якшувальний компонент включає одну або більше речовин, незалежно вибраних із
 мінеральних олій і тригліцеридів;

У деяких варіантах здійснення емульгуючий компонент містить одну або більше речовин,
 незалежно вибраних із етерів гліцерилу та жирної кислоти, а також етерів сорбітан і жирної
 кислоти;

40 стабілізуючий компонент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із
 полісахаридів; а також
 розчинник містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із алкіленгліколей та
 поліалкіленгліколей.

45 У деяких варіантах здійснення:
 оклюзійний компонент містить білий петролатум;
 компонент, що збільшує жорсткість, містить одну або більше речовин, незалежно вибраних
 із цетилового спирту і стеарилового спирту;

пом'якшувальний компонент включає одну або більше речовин, незалежно вибраних із
 легкої мінеральної олії, тригліцеридів із середньою довжиною ланцюга та диметикону;

50 емульгуючий компонент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із
 гліцерилстеарату та полісорбату 20;

стабілізуючий компонент містить ксантанову камедь; а також
 розчинник містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із пропіленгліколю та
 поліетиленгліколю.

55 У деяких варіантах здійснення емульсія додатково містить протимікробний консервуючий
 компонент.

У деяких варіантах здійснення протимікробний консервуючий компонент присутній у
 кількості близько 0,05 % до близько 3 % за масою емульсії.

У деяких варіантах здійснення протимікробний консервуючий компонент присутній у
 кількості близько 0,1 % до близько 1 % за масою емульсії.

60 У деяких варіантах здійснення протимікробний консервуючий компонент містить одну або

більше речовин, незалежно вибраних із алкілпарабенів та феноксіетанолу.

У деяких варіантах здійснення протимікробний консервуючий компонент містить одну або більше речовин, незалежно вибраних із метилпарабену, пропілпарабену та феноксіетанолу.

У деяких варіантах здійснення емульсія додатково містить хелатуючий компонент.

5 У деяких варіантах здійснення хелатуючий агент містить едетат динатрію.

Руксолітиніб можна отримати, як описано в патенті США 7598257 і в публікації патенту США № 2009/0181959, які повністю включені в цей документ шляхом посилання. Фосфатну сіль руксолітинібу 1:1 можна отримати, як описано в публікації патенту США № 2008/0312259, яка повністю включена в цей документ шляхом посилання.

10 Слід розуміти, деякі компоненти описаного в цьому документі крему (емульсії) можуть виконувати безліч функцій. Наприклад, ця речовина може діяти як емульгуючий компонент, так і стабілізуючий агент. У деяких таких випадках функцію цього компонента можна вважати єдиною, навіть якщо його властивості можуть допускати безліч функцій. У деяких варіантах здійснення кожен компонент складу містить іншу речовину або суміш речовин.

15 Крім того, слід розуміти, що певні ознаки цього винаходу, які для ясності описані в контексті окремих варіантів здійснення, також можуть бути надані в комбінації в одному варіанті здійснення. Навпаки, різні ознаки цього винаходу, які для стислості описані в контексті одного варіанту здійснення, також можуть бути надані окремо або будь-якій підкомбінації.

Пропонуються такі варіанти здійснення:

20 1. Спосіб зменшення свербіж у пацієнта з atopічним дерматитом, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему два рази на день, при цьому зазначений склад крему містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

25 при цьому у зазначеного пацієнта досягається зниження балу за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем.

2. Спосіб за варіантом здійснення 1, який відрізняється тим, що пацієнт:

у віці від 18 до 70 років,

має діагноз atopічний дерматит щонайменше 2 роки,

має бал за шкалою IGA від 2 до 3 на скринінгу та вихідному рівні, а також

30 має BSA з ураженням atopічним дерматитом (виключаючи обличчя та інтертригінозні області) від 3 % до 20 % на вихідному рівні.

3. Спосіб за варіантом здійснення 1 або 2, який відрізняється тим, що у пацієнта діагностовано atopічний дерматит, що визначено критеріями Hanifin і Rajika.

35 4. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-3, який відрізняється тим, що зазначені два введення на день здійснюються з інтервалом щонайменше 8 годин.

5. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-4, який відрізняється тим, що склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, яка містить 1,5 % (мас./мас.) руксолітинібу фосфату в перерахунку на вільну основу.

40 6. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-5, який відрізняється тим, що склад крему має pH від близько 2,8 до близько 3,6.

7. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-6, який відрізняється тим, що склад крему являє собою солюбілізований крем.

45 8. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-7, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається статистично значуще зменшення свербіж за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем на день 2 зазначеного нанесення порівняно з пацієнтом, якому протягом того самого періоду вводили плацебо.

9. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-8, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 1,5 бала за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем на день 2 зазначеного нанесення.

50 10. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-9, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається статистично значуще зменшення свербіж за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем на тижні 2 зазначеного нанесення порівняно з пацієнтом, якому протягом того самого періоду вводили плацебо.

55 11. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-10, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 3 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем на тижні 2 зазначеного нанесення.

60 12. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-11, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається статистично значуще зменшення свербіж за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем на тижні 4 зазначеного нанесення порівняно з пацієнтом, якому протягом того самого періоду вводили плацебо.

13. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-12, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіжів щонайменше на 3 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів порівняно з вихідним рівнем на тижні 4 зазначеного нанесення.

14. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-13, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається статистично значуще зменшення свербіжів за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення порівняно з пацієнтом, якому протягом того самого періоду вводили плацебо.

15. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-14, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіжів щонайменше на 3 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення.

16. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-15, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіжів щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення.

17. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-16, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіжів щонайменше на 4,5 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів порівняно з вихідним рівнем на тижні 12 зазначеного нанесення.

18. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-17, який відрізняється тим, що зазначене нанесення усуває симптоматику atopічного дерматиту.

19. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-18, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається статистично значуще покращення оцінки індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 4 зазначеного нанесення порівняно з пацієнтом, якому протягом того самого періоду вводили плацебо.

20. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-19, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається статистично значуще покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення порівняно з пацієнтом, якому протягом того самого періоду вводили плацебо.

21. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-20, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 2 зазначеного нанесення.

22. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-21, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 4 зазначеного нанесення.

23. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-22, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення.

24. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-23, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 12 зазначеного нанесення.

25. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-24, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 2 зазначеного нанесення.

26. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-25, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 4 зазначеного нанесення.

27. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-26, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення.

28. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-27, який відрізняється тим, що пацієнт досягає клінічно значущого покращення за шкалою PROMIS Коротка Форма - Розлад сну (8b) з оцінкою протягом 24 годин на тижні 8.

29. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-28, який відрізняється тим, що зазначене нанесення продовжують щонайменше 2 тижні.

30. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-29, який відрізняється тим, що зазначене нанесення продовжують щонайменше 4 тижні.

31. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-30, який відрізняється тим, що зазначене нанесення продовжують щонайменше 8 тижнів.

32. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-31, який відрізняється тим, що зазначене нанесення продовжують щонайменше 12 тижнів.

33. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-32, який відрізняється тим, що пацієнт не отримував місцевого лікування з приводу atopічного дерматиту, крім пом'якшувальних засобів,

в межах 2 тижнів від вихідного рівня; і не приймав системні імунодепресанти або системні імуномодулюючі препарати в межах 4 тижнів від вихідного рівня.

34. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 1-33, який відрізняється тим, що пацієнт не отримує інші терапевтичні засоби, що застосовуються для лікування atopічного дерматиту.

35. Спосіб зменшення свербіж у пацієнта з atopічним дерматитом, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, яка потребує цього, складу крему два рази на день, при цьому зазначений склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, що містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому зазначене нанесення продовжують щонайменше протягом 8 тижнів,

при цьому у пацієнта досягається зниження свербіж щонайменше на 4 бали за шкалою NRS порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення, та

при цьому пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення.

36. Спосіб за варіантом здійснення 35, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення.

37. Спосіб за варіантом здійснення 35 або 36, який відрізняється тим, що пацієнт:

у віці від 18 до 70 років,

має діагноз atopічний дерматит щонайменше 2 роки,

має бал за шкалою IGA від 2 до 3 на скринінгу та вихідному рівні, а також

має BSA з ураженням atopічним дерматитом (виключаючи обличчя та інтертригінозні області) від 3 % до 20 % на вихідному рівні.

38. Спосіб зменшення свербіж у пацієнта з atopічним дерматитом, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему два рази на день, при цьому зазначений склад крему містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі,

при цьому у зазначеного пацієнта досягається зниження балу за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем.

39. Спосіб зменшення свербіж у пацієнта з atopічним дерматитом, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему два рази на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі,

при цьому у зазначеного пацієнта досягається зниження балу за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем.

40. Спосіб за варіантом здійснення 38 або 39, який відрізняється тим, що руксолітиніб або його фармацевтично прийнятна сіль являють собою фосфат руксолітинібу.

41. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 38-40, який відрізняється тим, що пацієнт:

у віці від 18 до 70 років,

має діагноз atopічний дерматит щонайменше 2 роки,

має бал за Загальною оцінкою дослідника від 2 до 3 на скринінгу та вихідному рівні, а також

має BSA з ураженням atopічним дерматитом (виключаючи обличчя та інтертригінозні області) від 3 % до 20 % на вихідному рівні.

42. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 38-41, який відрізняється тим, що у пацієнта діагностовано atopічний дерматит, що визначено критеріями Hanifin і Rajika.

43. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 38-42, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем.

44. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 38-43, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем, при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4.

45. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 38-44, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем за 2 тижні після зазначеного нанесення, при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4.

46. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 38-45, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем за 4 тижні після зазначеного нанесення, при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4.

47. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 38-46, який відрізняється тим, що у пацієнта

тижні 8 зазначеного нанесення.

67. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 38-66, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 12 зазначеного нанесення.

5 68. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 38-67, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 2 зазначеного нанесення.

69. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 38-68, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 4 зазначеного нанесення.

70. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 38-69, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення.

15 71. Спосіб за будь-яким із варіантів реалізації 38-70, який відрізняється тим, що пацієнт досягає клінічно значущого покращення за шкалою PROMIS Коротка Форма - Розлад сну (8b) з оцінкою протягом 24 годин на тижні 8.

72. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 38-71, який відрізняється тим, що зазначене нанесення продовжують щонайменше 2 тижнів.

20 73. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 38-72, який відрізняється тим, що зазначене нанесення продовжують щонайменше 4 тижнів.

74. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 38-73, який відрізняється тим, що зазначене нанесення продовжують щонайменше 8 тижнів.

75. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 38-74, який відрізняється тим, що зазначене нанесення продовжують щонайменше 12 тижнів.

25 76. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 38-75, який відрізняється тим, що пацієнт не отримував місцевого лікування з приводу atopічного дерматиту, крім пом'якшувальних засобів, в межах 2 тижнів від вихідного рівня; і не приймав системні імуносупресанти або системні імунomodulatory препарати в межах 4 тижнів від вихідного рівня.

30 77. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 38-76, який відрізняється тим, що пацієнт не отримує інші терапевтичні засоби, що застосовуються для лікування atopічного дерматиту.

78. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 38-77, який відрізняється тим, що введення зазначеного складу крему не призводить до статистично значущого зниження рівня гемоглобіну або тромбоцитів.

35 79. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 38-78, який відрізняється тим, що введення зазначеного складу крему не призводить до опіку в місці нанесення.

80. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 38-79, який відрізняється тим, що склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, що містить зазначений руксолітиніб або його фармацевтично прийнятну сіль.

40 81. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 38-80, який відрізняється тим, що склад крему має рН від близько 2,8 до близько 3,6.

82. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 38-81, який відрізняється тим, що склад крему являє собою солюбілізований крем.

83. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 38-82, який відрізняється тим, що зазначені два введення на день здійснюються з інтервалом щонайменше 8 годин.

45 84. Спосіб зменшення свербіж у пацієнта з atopічним дерматитом, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, яка потребує цього, складу крему два рази на день, при цьому зазначений склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, що містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату,

при цьому зазначене нанесення продовжують щонайменше протягом 8 тижнів,

50 при цьому у пацієнта досягається зниження свербіж щонайменше на 4 бали за шкалою NRS порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення, та

при цьому пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення.

55 85. Спосіб за варіантом здійснення 84, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення.

86. Спосіб за варіантом здійснення 84 або 85, який відрізняється тим, що пацієнт:

у віці від 18 до 70 років,

має діагноз atopічний дерматит щонайменше 2 роки,

60 має бал за Загальною оцінкою дослідника від 2 до 3 на скринінгу та вихідному рівні, а також

має BSA з ураженням atopічним дерматитом (виключаючи обличчя та інтертригінозні області) від 3 % до 20 % на вихідному рівні.

5 87. Спосіб лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему два рази на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі.

88. Спосіб за варіантом здійснення 87, який відрізняється тим, що руксолітиніб або його фармацевтично прийнятна сіль являють собою фосфат руксолітинібу.

10 89. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-88, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем.

90. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-89, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 2 зазначеного нанесення.

15 91. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-90, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 4 зазначеного нанесення.

20 92. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-91, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення.

93. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-92, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем.

25 94. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-93, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається статистично значуще покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 4 зазначеного нанесення порівняно з пацієнтом, якому протягом того самого періоду вводили плацебо.

30 95. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-94, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається статистично значуще покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення порівняно з пацієнтом, якому протягом того самого періоду вводили плацебо.

96. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-95, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 2 зазначеного нанесення.

35 97. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-96, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 4 зазначеного нанесення.

98. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-97, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення.

40 99. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-98, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 12 зазначеного нанесення.

45 100. Спосіб за будь-яким із варіантів реалізації 87-99, який відрізняється тим, що пацієнт досягає клінічно значущого покращення за шкалою PROMIS Коротка Форма - Розлад сну (8b) з оцінкою протягом 24 годин.

101. Спосіб за будь-яким із варіантів реалізації 87-100, який відрізняється тим, що пацієнт досягає клінічно значущого покращення за шкалою PROMIS Коротка Форма - Розлад сну (8b) з оцінкою протягом 24 годин на тижні 8.

50 102. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-101, який відрізняється тим, що зазначене нанесення продовжують щонайменше 2 тижнів.

103. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-102, який відрізняється тим, що зазначене нанесення продовжують щонайменше 4 тижнів.

104. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-103, який відрізняється тим, що зазначене нанесення продовжують щонайменше 8 тижнів.

55 105. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-104, який відрізняється тим, що зазначене нанесення продовжують щонайменше 12 тижнів.

60 106. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-105, який відрізняється тим, що пацієнт не отримував місцевого лікування з приводу atopічного дерматиту, крім пом'якшувальних засобів, в межах 2 тижнів від вихідного рівня; і не приймав системні імунодепресанти або системні імунomodulatory препарати в межах 4 тижнів від вихідного рівня.

107. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-106, який відрізняється тим, що пацієнт не отримує інші терапевтичні засоби, що застосовуються для лікування atopічного дерматиту.

108. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-107, який відрізняється тим, що зазначені два введення на день здійснюються з інтервалом щонайменше 8 годин.

5 109. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-108, який відрізняється тим, що склад крему являє собою емульсію олія-у-воді, яка містить 0,75 % (мас./мас.) руксолітинібу фосфату в перерахунку на вільну основу.

110. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-109, який відрізняється тим, що склад крему має рН від близько 2,8 до близько 3,6.

10 111. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-110, який відрізняється тим, що склад крему являє собою солюбілізований крем.

112. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-111, який відрізняється тим, що пацієнт: у віці від 18 до 70 років,

має діагноз atopічний дерматит щонайменше 2 роки,

15 має бал за Загальною оцінкою дослідника від 2 до 3 на скринінгу та вихідному рівні, а також має BSA з ураженням atopічним дерматитом (виключаючи обличчя та інтертригінозні області) від 3 % до 20 % на вихідному рівні.

113. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-112, який відрізняється тим, що у пацієнта діагностовано atopічний дерматит, що визначено критеріями Hanifin і Rajika.

20 114. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-113, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіжів щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем.

25 115. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-114, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіжів щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем, при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4.

30 116. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-115, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіжів щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем за 2 тижні після зазначеного нанесення, при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4.

117. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-116, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіжів щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем за 4 тижні після зазначеного нанесення, при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4.

35 118. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-117, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіжів щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем за 8 тижні після зазначеного нанесення, при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4.

40 119. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-118, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається покращення щонайменше на 2 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів порівняно з вихідним рівнем на день 2 зазначеного нанесення.

120. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-119, який відрізняється тим, що введення зазначеного складу крему не призводить до статистично значущого зниження рівня гемоглобіну або тромбоцитів.

45 121. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 87-120, який відрізняється тим, що введення зазначеного складу крему не призводить до опіку в місці нанесення.

122. Спосіб лікування atopічного дерматиту середнього ступеня тяжкості у пацієнта-людини, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу для місцевого застосування два рази на день, при цьому зазначений склад для місцевого застосування містить 0,75 % (мас./мас.) або 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі.

50 123. Спосіб лікування atopічного дерматиту від середнього до важкого ступеня тяжкості у пацієнта-людини, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу для місцевого застосування два рази на день, при цьому зазначений склад для місцевого застосування містить 0,75 % (мас./мас.) або 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі.

55 124. Спосіб лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу для місцевого застосування два рази на день, при цьому зазначений склад для місцевого застосування містить 0,75 % (мас./мас.) або 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його

фармацевтично прийнятної солі,

при цьому пацієнт має:

індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні; а також

площа поверхні тіла з ураженням атопічного дерматиту ≥ 10 % на вихідному рівні.

5 125. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-124, який відрізняється тим, що склад для місцевого застосування являє собою склад крему.

126. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-125, який відрізняється тим, що зазначений склад містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руколітинібу або його фармацевтично прийнятної солі.

10 127. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-125, який відрізняється тим, що зазначений склад містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руколітинібу або його фармацевтично прийнятної солі.

128. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-125, який відрізняється тим, що зазначений склад містить 0,75 % (мас./мас.) руколітинібу фосфату в перерахунку на вільну

15 основу.

129. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-125, який відрізняється тим, що зазначений склад містить 1,5 % (мас./мас.) руколітинібу фосфату в перерахунку на вільну основу.

20 130. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-129, який відрізняється тим, що пацієнт має бал ≥ 4 за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів на вихідному рівні.

131. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-130, який відрізняється тим, що пацієнт має бал 3 за Загальною оцінкою дослідника на вихідному рівні.

132. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-130, який відрізняється тим, що пацієнт має бал від 3 до 4 за Загальною оцінкою дослідника на вихідному рівні.

25 133. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-129, який відрізняється тим, що пацієнт: має бал 3 за Загальною оцінкою дослідника на вихідному рівні, а також має бал ≥ 4 за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів на вихідному рівні.

134. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-129, який відрізняється тим, що пацієнт:

30 має бал за Загальною оцінкою дослідника від 3 до 4 на вихідному рівні, а також має бал ≥ 4 за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів на вихідному рівні.

135. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-134, який відрізняється тим, що пацієнт має вік ≥ 12 років.

136. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-135, який відрізняється тим, що пацієнт має в анамнезі атопічний дерматит щонайменше 2 роки.

35 137. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-129, який відрізняється тим, що пацієнт: має бал 3 за Загальною оцінкою дослідника на вихідному рівні; має атопічний дерматит в анамнезі щонайменше 2 роки; а також має вік ≥ 12 років.

40 138. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-129, який відрізняється тим, що пацієнт: має бал від 3 до 4 за Загальною оцінкою дослідника на вихідному рівні; має атопічний дерматит в анамнезі щонайменше 2 роки; а також має вік ≥ 12 років.

45 139. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-129, який відрізняється тим, що пацієнт: має бал 3 за Загальною оцінкою дослідника на вихідному рівні; має бал ≥ 4 за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів на вихідному рівні; має атопічний дерматит в анамнезі щонайменше 2 роки; а також має вік ≥ 12 років.

50 140. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-129, який відрізняється тим, що пацієнт: має бал від 3 до 4 за Загальною оцінкою дослідника на вихідному рівні; має бал ≥ 4 за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів на вихідному рівні; має атопічний дерматит в анамнезі щонайменше 2 роки; а також має вік ≥ 12 років.

141. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-129, який відрізняється тим, що пацієнт має одну або більше з таких характеристик:

55 бал за Загальною оцінкою дослідника дорівнює 3 на вихідному рівні;

бал за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів ≥ 4 на вихідному рівні;

атопічний дерматит в анамнезі щонайменше 2 роки; а також

вік ≥ 12 років.

60 142. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-129, який відрізняється тим, що пацієнт має одну або більше з таких характеристик:

бал від 3 до 4 за Загальною оцінкою дослідника на вихідному рівні;
бал за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж ≥ 4 на вихідному рівні;
атопічний дерматит в анамнезі щонайменше 2 роки; а також
вік ≥ 12 років.

- 5 143. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-142, який відрізняється тим, що у пацієнта діагностовано atopічний дерматит, що визначено критеріями Hanifin і Rajika.
144. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-143, який відрізняється тим, що зазначене нанесення продовжують щонайменше 2 тижнів.
- 10 145. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-143, який відрізняється тим, що зазначене нанесення продовжують щонайменше 4 тижнів.
146. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-143, який відрізняється тим, що зазначене нанесення продовжують щонайменше 8 тижнів.
147. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-146, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем.
- 15 148. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-146, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 2 зазначеного нанесення.
149. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-146, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 4 зазначеного нанесення.
- 20 150. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-146, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення.
- 25 151. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-150, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем.
152. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-151, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається статистично значуще покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 4 зазначеного нанесення порівняно з пацієнтом, якому протягом того самого періоду вводили плацебо.
- 30 153. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-152, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається статистично значуще покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення порівняно з пацієнтом, якому протягом того самого періоду вводили плацебо.
- 35 154. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-153, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 2 зазначеного нанесення.
155. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-153, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 4 зазначеного нанесення.
- 40 156. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-153, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення.
- 45 157. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-156, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем, при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4.
158. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-156, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем за 2 тижні після зазначеного нанесення, при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4.
- 50 159. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-156, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем за 4 тижні після зазначеного нанесення, при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4.
- 55 160. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-156, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем за 8 тижні після зазначеного нанесення, при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4.
- 60

не отримував місцевого лікування з приводу atopічного дерматиту, крім пом'якшувальних засобів, в межах 2 тижнів від вихідного рівня; і не приймав системні імунодепресанти або системні імуномодулюючі препарати в межах 4 тижнів від вихідного рівня.

173. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-172, який відрізняється тим, що пацієнт не отримувє інші терапевтичні засоби, що застосовуються для лікування atopічного дерматиту.

174. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-173, який відрізняється тим, що зазначені два введення на день здійснюються з інтервалом щонайменше 8 годин.

175. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-174, який відрізняється тим, що склад має рН від близько 2,8 до близько 3,9.

176. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-174, який відрізняється тим, що склад має рН від близько 2,8 до близько 3,6.

177. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-176, який відрізняється тим, що склад являє собою солюбілізований крем.

178. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-177, який відрізняється тим, що введення зазначеного складу не призводить до статистично значущого зниження рівня гемоглобіну або тромбоцитів.

179. Спосіб за будь-яким із варіантів здійснення 122-178, який відрізняється тим, що введення зазначеного складу не призводить до опіку в місці нанесення.

180. Спосіб лікування atopічного дерматиту середнього ступеня тяжкості у пацієнта-людини, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу для місцевого застосування два рази на день, при цьому зазначений склад для місцевого застосування містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі.

181. Спосіб за варіантом здійснення 180, який відрізняється тим, що руксолітиніб або його фармацевтично прийнятна сіль являють собою фосфат руксолітинібу.

182. Спосіб за варіантом здійснення 180, який відрізняється тим, що вік пацієнта 12 років або старше.

183. Спосіб за варіантом здійснення 180, який відрізняється тим, що у пацієнта площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом становить від 10 % до 20 % на вихідному рівні.

184. Спосіб за варіантом здійснення 180, який відрізняється тим, що пацієнт має індекс площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні.

185. Спосіб за варіантом здійснення 180, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали в порівнянні з вихідним рівнем.

186. Спосіб за варіантом здійснення 180, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається 75 % поліпшення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем.

187. Спосіб за варіантом здійснення 180, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіжущого щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем, і при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4.

188. Спосіб за варіантом здійснення 180, який відрізняється тим, що пацієнт: досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем;

досягає зменшення свербіжущого щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем, і при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4; і

досягає 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем.

189. Спосіб за варіантом здійснення 180, який відрізняється тим, що пацієнт: досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 4;

досягає зменшення свербіжущого щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем на тижні 4, і при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4; і

досягає 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 4.

190. Спосіб за варіантом здійснення 180, який відрізняється тим, що пацієнт:

досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 8;

досягає зменшення свербіжущого щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою

порівняно з вихідним рівнем на тижні 8, і при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4; і

досягає 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 8.

5 191. Спосіб за варіантом здійснення 180, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається покращення щонайменше на 2 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжжя порівняно з вихідним рівнем на день 2 зазначеного нанесення.

192. Спосіб за варіантом здійснення 180, який відрізняється тим, що пацієнт досягає клінічно значущого покращення за шкалою PROMIS Коротка Форма - Розлад сну (8b) з оцінкою протягом 10 24 годин на тижні 8.

193. Спосіб за варіантом здійснення 180, який відрізняється тим, що склад являє собою склад крему.

194. Спосіб за варіантом здійснення 193, який відрізняється тим, що склад крему являє собою емульсію олія-у-воді.

15 195. Спосіб за варіантом здійснення 194, який відрізняється тим, що склад крему має рН від близько 2,8 до близько 3,9.

196. Спосіб за варіантом здійснення 195, який відрізняється тим, що введення зазначеного складу не призводить до статистично значущого зниження рівня гемоглобіну або тромбоцитів.

197. Спосіб за варіантом здійснення 196, який відрізняється тим, що введення зазначеного складу не призводить до опіку в місці нанесення.

20 198. Спосіб лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу для місцевого застосування двічі на день, при цьому зазначений склад для місцевого застосування містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітінібу фосфату, при цьому пацієнт:

25 у віці 12 років та старше;

має площу поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом від 10 % до 20 % на вихідному рівні; і

має бал 3 за Загальною оцінкою дослідника на вихідному рівні.

30 199. Спосіб за варіантом здійснення 198, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали в порівнянні з вихідним рівнем.

200. Спосіб за варіантом здійснення 198, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається 75 % поліпшення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем.

35 201. Спосіб за варіантом здійснення 198, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіжжя щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем, і при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4.

202. Спосіб за варіантом здійснення 198, який відрізняється тим, що пацієнт:

40 досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем;

досягає зменшення свербіжжя щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем, і при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4; і

досягає 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем.

45 203. Спосіб за варіантом здійснення 198, який відрізняється тим, що пацієнт:

досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 4;

досягає зменшення свербіжжя щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем на тижні 4, і при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4; і

50 досягає 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 4.

204. Спосіб за варіантом здійснення 198, який відрізняється тим, що пацієнт:

55 досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 8;

досягає зменшення свербіжжя щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем на тижні 8, і при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4; і

60 досягає 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 8.

205. Спосіб за варіантом здійснення 198, який відрізняється тим, що склад являє собою склад крему.

206. Спосіб за варіантом здійснення 205, який відрізняється тим, що склад крему являє собою емульсію олія-у-воді.

5 207. Спосіб зменшення свербіж у пацієнта з atopічним дерматитом, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі;

10 при цьому у зазначеного пацієнта досягається статистично значуще зменшення свербіж щонайменше за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж в порівнянні з вихідним рівнем у межах 36 годин від зазначеного нанесення.

15 208. Спосіб зменшення свербіж у пацієнта з atopічним дерматитом, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі, при цьому у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 1 бал за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж на день 2 зазначеного нанесення.

209. Спосіб за варіантом здійснення 208, який відрізняється тим, що руксолітиніб або його фармацевтично прийнятна сіль являють собою фосфат руксолітинібу.

20 210. Спосіб за варіантом здійснення 208, який відрізняється тим, що у зазначеного пацієнта досягається статистично значуще зменшення свербіж щонайменше за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж порівняно з вихідним рівнем в межах 12 годин від зазначеного нанесення.

25 211. Спосіб за варіантом здійснення 208, який відрізняється тим, що у зазначеного пацієнта досягається поліпшення на 2 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж в межах 12 годин від зазначеного нанесення.

212. Спосіб за варіантом здійснення 208, який відрізняється тим, що у зазначеного пацієнта досягається покращення на 2 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж в межах 36 годин від зазначеного нанесення.

30 213. Спосіб за варіантом здійснення 208, який відрізняється тим, що у зазначеного пацієнта досягається покращення на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж в межах 36 годин від зазначеного нанесення.

35 214. Спосіб за варіантом здійснення 208, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 2 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж на тижні 1 зазначеного нанесення.

215. Спосіб за варіантом здійснення 208, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 3 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж на тижні 3 зазначеного нанесення.

40 216. Спосіб за варіантом здійснення 208, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається мінімальна клінічно значуща відмінність у балах за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж в межах 36 годин від зазначеного введення, при цьому зазначена мінімальна клінічно значуща відмінність у балах за Цифровою рейтинговою шкалою являє собою зниження свербіж на 2-3 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем, при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або
45 перевищує 2.

217. Спосіб за варіантом здійснення 208, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається клінічно релевантне покращення в балах за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж в межах 36 годин від зазначеного введення, при цьому зазначене клінічно релевантне поліпшення в балах за Цифровою рейтинговою шкалою являє собою зниження свербіж на ≥ 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем, при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4.

218. Спосіб за варіантом здійснення 208, який відрізняється тим, що вік пацієнта становить 12 років або більше.

55 219. Спосіб за варіантом здійснення 218, який відрізняється тим, що у зазначеного пацієнта площа поверхні тіла (BSA) з ураженням atopічним дерматитом (за винятком волосистої частини голови) становить від 3 % до 20 % на вихідному рівні.

220. Спосіб за варіантом здійснення 219, який відрізняється тим, що пацієнт має бал від 2 до 3 за Загальною оцінкою дослідника на вихідному рівні.

60 221. Спосіб за варіантом здійснення 220, який відрізняється тим, що пацієнт має діагностований atopічний дерматит щонайменше 2 роки.

222. Спосіб за варіантом здійснення 221, який відрізняється тим, що у пацієнта діагностовано atopічний дерматит згідно з критеріями Hanifin і Rajika.

223. Спосіб за варіантом здійснення 222, який відрізняється тим, що пацієнт не отримував місцевого лікування з приводу atopічного дерматиту, крім пом'якшувальних засобів, у межах 2 тижнів від вихідного рівня.

224. Спосіб за варіантом здійснення 208, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіжів щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів порівняно з вихідним рівнем на тижні 2 зазначеного нанесення.

225. Спосіб за варіантом здійснення 208, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіжів щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів порівняно з вихідним рівнем на тижні 4 зазначеного нанесення.

226. Спосіб за варіантом здійснення 208, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіжів щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення.

227. Спосіб за варіантом здійснення 208, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 2 зазначеного нанесення.

228. Спосіб за варіантом здійснення 208, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 4 зазначеного нанесення.

229. Спосіб за варіантом здійснення 208, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення.

230. Спосіб за варіантом здійснення 208, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 2 зазначеного нанесення.

231. Спосіб за варіантом здійснення 208, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 4 зазначеного нанесення.

232. Спосіб за варіантом здійснення 208, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення.

233. Спосіб за варіантом здійснення 209, який відрізняється тим, що склад крему являє собою емульсію олія-у-воді.

234. Спосіб за варіантом здійснення 233, який відрізняється тим, що склад крему має рН від близько 2,8 до близько 3,6.

235. Спосіб зменшення свербіжів у пацієнта з atopічним дерматитом, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату;

при цьому пацієнт:

у віці 12 років та старше;

має бал за Загальною оцінкою дослідника від 2 до 3 на вихідному рівні;

має площу поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом (за винятком волосистої частини голови) від 3 % до 20 % на вихідному рівні; і

досягає мінімальної клінічно значущої відмінності в балах за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів в межах 36 годин від зазначеного введення, при цьому зазначена мінімальна клінічно значуща відмінність у балах за Цифровою рейтинговою шкалою являє собою зниження свербіжів на 2-3 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем, при цьому пацієнт має вихідний бал ≥ 2 за Цифровою рейтинговою шкалою.

236. Спосіб зменшення свербіжів у пацієнта з atopічним дерматитом, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему двічі на день, при цьому зазначений склад крему містить 1,5 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату;

при цьому пацієнт:

у віці 12 років та старше;

має бал за Загальною оцінкою дослідника від 2 до 3 на вихідному рівні;

має площу поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом (за винятком волосистої частини голови) від 3 % до 20 % на вихідному рівні; і

досягає клінічно релевантного поліпшення в балах за Цифровою рейтинговою шкалою

оцінки свербіж у межах 36 годин від зазначеного введення, при цьому зазначене клінічно релевантне поліпшення в балах за Цифровою рейтинговою шкалою являє собою зниження свербіж на ≥ 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем, при цьому пацієнт має вихідний бал ≥ 4 за Цифровою рейтинговою шкалою.

5 237. Спосіб лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему два рази на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі.

10 238. Спосіб за варіантом здійснення 237, який відрізняється тим, що руксолітиніб або його фармацевтично прийнятна сіль являють собою фосфат руксолітинібу.

239. Спосіб за варіантом здійснення 237, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали в порівнянні з вихідним рівнем.

15 240. Спосіб за варіантом здійснення 237, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 2 зазначеного нанесення.

241. Спосіб за варіантом здійснення 237, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 4 зазначеного нанесення.

20 242. Спосіб за варіантом здійснення 237, який відрізняється тим, що пацієнт досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення.

243. Спосіб за варіантом здійснення 237, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається 75 % поліпшення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем.

25 244. Спосіб за варіантом здійснення 237, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 2 зазначеного нанесення.

30 245. Спосіб за варіантом здійснення 237, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 4 зазначеного нанесення.

246. Спосіб за варіантом здійснення 237, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається 75 % покращення індексу площі та тяжкості екземи порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення.

35 247. Спосіб за варіантом здійснення 237, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем.

40 248. Спосіб за варіантом здійснення 237, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем, і при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4.

249. Спосіб за варіантом здійснення 237, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою на тижні 2 зазначеного нанесення порівняно з вихідним рівнем, і при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4.

45 250. Спосіб за варіантом здійснення 237, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою на тижні 4 зазначеного нанесення порівняно з вихідним рівнем, і при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4.

50 251. Спосіб за варіантом здійснення 237, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається зменшення свербіж щонайменше на 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою на тижні 8 зазначеного нанесення порівняно з вихідним рівнем, і при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4.

55 252. Спосіб за варіантом здійснення 237, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається мінімальна клінічно значуща відмінність у балах за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж у межах 36 годин від зазначеного введення, при цьому зазначена мінімальна клінічно значуща відмінність у балах за Цифровою рейтинговою шкалою являє собою зниження свербіж на 2-3 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем, при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 2.

60 253. Спосіб за варіантом здійснення 237, який відрізняється тим, що у пацієнта досягається

клінічно релевантне покращення в балах за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіжів в межах 36 годин від зазначеного введення, при цьому зазначене клінічно релевантне поліпшення в балах за Цифровою рейтинговою шкалою являє собою зниження свербіжів на ≥ 4 бали за Цифровою рейтинговою шкалою порівняно з вихідним рівнем, при цьому пацієнт має вихідний бал за Цифровою рейтинговою шкалою, що дорівнює або перевищує 4.

254. Спосіб за варіантом здійснення 237, який відрізняється тим, що нанесення продовжують щонайменше 2, 4 або 8 тижнів.

255. Спосіб за варіантом здійснення 237, який відрізняється тим, що вік пацієнта становить 12 років або більше.

256. Спосіб за варіантом здійснення 255, який відрізняється тим, що у пацієнта площа поверхні тіла (BSA) з ураженням atopічним дерматитом (за винятком волосистої частини голови) становить від 3 % до 20 % на вихідному рівні.

257. Спосіб за варіантом здійснення 256, який відрізняється тим, що пацієнт має бал від 2 до 3 за Загальною оцінкою дослідника на вихідному рівні.

258. Спосіб за варіантом здійснення 257, який відрізняється тим, що пацієнт має діагностований atopічний дерматит щонайменше 2 роки.

259. Спосіб за варіантом здійснення 258, який відрізняється тим, що у пацієнта діагностовано atopічний дерматит згідно з критеріями Hanifin і Rajika.

260. Спосіб за варіантом здійснення 259, який відрізняється тим, що пацієнт не застосовував місцевого лікування atopічного дерматиту, крім пом'якшувальних засобів, протягом 2 тижнів від вихідного рівня.

261. Спосіб за варіантом здійснення 238, який відрізняється тим, що склад крему являє собою емульсію олія-у-воді.

262. Спосіб за варіантом здійснення 261, який відрізняється тим, що склад крему являє собою солюбілізований крем.

263. Спосіб за варіантом здійснення 262, який відрізняється тим, що склад крему має рН від близько 2,8 до близько 3,6.

264. Спосіб лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему два рази на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі, при цьому пацієнт:

у віці 12 років та старше;

має бал за Загальною оцінкою дослідника від 2 до 3 на вихідному рівні;

має площу поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом (за винятком волосистої частини голови) від 3 % до 20 % на вихідному рівні; і

досягає 0 або 1 бала за Загальною оцінкою дослідника з покращенням щонайменше на 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення.

265. Спосіб лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, що включає нанесення на шкіру зазначеного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему два рази на день, при цьому зазначений склад крему містить 0,75 % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі, при цьому пацієнт:

у віці 12 років та старше;

має бал за Загальною оцінкою дослідника від 2 до 3 на вихідному рівні;

має площу поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом (за винятком волосистої частини голови) від 3 % до 20 % на вихідному рівні; і

досягає 75 % поліпшення оцінки індексу площі та тяжкості екземи в порівнянні з вихідним рівнем на тижні 8 зазначеного нанесення.

Цей винахід буде описаний більш детально на конкретних прикладах. Наведені нижче приклади пропонуються для ілюстративних цілей і жодним чином не призначені для обмеження винаходу. Фахівці в цій галузі техніки легко розпізнають безліч некритичних параметрів, які можуть бути змінені або модифіковані для отримання по суті тих самих результатів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу пропонуються фармацевтичні композиції, що містять компоненти, зазначені в прикладах складів (наприклад, Приклад 3), при цьому компоненти присутні приблизно у кількостях, зазначених у Таблицях 2-5.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1: Приготування складів крему олія-у-воді руксолітинібу (INCB018424) фосфату

Спочатку, щоб визначити розчинність руксолітинібу (вільна основа) або його фосфатної солі 1:1, приблизно 5 мл потенційного розчинника додавали приблизно до 50 мг API або його солі при кімнатній температурі. Суміші суспендували та обертали на диску. Якщо суміші ставали прозорими розчинами, додавали більше твердого матеріалу. Потім суспензії суспендували

протягом 24 годин. Зразки фільтрували крізь фільтри 0,2 мкм. Рідкі фракції збирали та розбавляли сумішшю вода-метанол/вода 50/50. Концентрації розведених зразків аналізували за допомогою ВЕРХ. Коли вільна основа або сіль були практично нерозчинними, результати розцінювалися як приблизні.

5

Таблиця 1

Потенційний розчинник	Розчинність фосфатної солі (мг/мл)	Розчинність вільної основи (мг/мл)
Вода	2,7	2,0
pH 4, цитратний буфер, 0,1 М	1,5	1,1
pH 6, цитратний буфер, 0,1 М	0,2	0,15
Етанол	7,3	5,5
Ізопропанол	0,6	0,45
Бензиловий спирт	3	2,3
Пропіленгліколь	24	18,2
PEG 200	23	17,4
PEG 300	14	10,6
Гліцерин	11	8,3
Транскутол	10	7,6
Троламін	51	38,6
Вода/PEG 200 (50/50)	23	17,4
Вода/гліцерин (50/50)	21	15,9
Вода/гліцерин/троламін (40/40/20)	18	13,6
Ізопропілміристан	<0,1	0,08
Ізосорбід диметилловий етер	0,4	0,3
Мінеральна олія	<0,1	0,08
Олейловий спирт	0,1	0,08
Диметикон	<0,2	0,15
C ₁₂₋₁₅ спирт бензоат	<0,2	0,15
Каприловий тригліцерид	<0,2	0,15

Склад крему "олія-у-воді" готували для солі фосфорної кислоти руксолітинібу 1:1 у кількості 0,5, 1,0 та 1,5 % за масою складу (еквівалент вільної основи). Склади для туби 15 грам представлені в Таблиці 2 нижче. Склад для трьох концентрацій був ідентичним, за винятком корекції кількості очищеної води залежно від кількості активного інгредієнта. Усі допоміжні речовини, використані у складі, були фармакологічного класу (тобто USP/NF або BP) або були схвалені для використання в препаратах для місцевого застосування.

Кількісні формули для репрезентативних партій крему масою 400 кг з концентрацією 0,5, 1,0 та 1,5 % також представлені в Таблицях 3, 4 і 5, відповідно.

Склади крему типу "олія у воді" синтезували в обсязі або 3,5 кг, або 400 кг згідно з наступною процедурою (при виготовленні партії 3,5 кг, кількості в Таблицях 3-5 були відповідним чином масштабовані). У деякі партії було внесено незначні зміни, пов'язані з масштабуванням, наприклад, розмір посудин для змішування та міксерів. Зазвичай для цього процесу підходять верхньопривідні змішувачі з лопатями з високим та низьким зусиллям зсуву.

Процедура

1. Парабенову фазу готували змішуванням метил-і пропілпарабенів із частиною пропіленгліколю (див. Таблиці 2-5).

2. Потім готували фазу ксантанової камеді шляхом змішування ксантанової камеді з пропіленгліколем (див. Таблиці 2-5).

3. Потім готували олійну фазу шляхом змішування легкої мінеральної олії, гліцерилстеарату, полісорбату 20, білого петролатуму, цетилового спирту, стеарилового спирту, диметикону та тригліцеридів із середньою довжиною ланцюга. Фазу нагрівали до 70-80 °C для плавлення та утворення однорідної суміші.

4. Потім готували водну фазу шляхом змішування очищеної води, поліетиленгліколю та динатрієвої солі EDTA. Фаза нагрівали до 70-80 °C.

5. Водну фазу зі стадії 4, парабенову фазу зі стадії 1 та Приклад 2 (фосфатну сіль API) об'єднували з утворенням суміші.

6. Потім до суміші, отриманої на стадії 5, додавали фазу ксантанової камеді зі стадії 2.
7. Потім масляну фазу зі стадії 3 об'єднували при перемішуванні з високим зусиллям зсуву з сумішшю зі стадії 6 з утворенням емульсії.
8. Потім до емульсії зі стадії 7 додавали феноксиетанол. Змішування продовжували, а потім охолоджували продукт при перемішуванні з малим зусиллям зсуву.

Таблиця 2

ФОРМУЛА		Функція	Відсоток від загальної кількості (% мас./мас.)	Грами/туба
ФАЗА	КОМПОНЕНТ			
Парабен	Пропіленгліколь USP	Розчинник	10,00	1,5
	Метилпарабен NF	Антимікробний консервант	0,10	0,015
	Пропілпарабен NF	Антимікробний консервант	0,05	0,0075
Ксантанова камедь	Пропіленгліколь USP	Розчинник	5,00	0,75
	Ксантанова камедь NF	Суспендуюча, стабілізуюча речовина, речовина, що підвищує в'язкість	0,40	0,06
Олія	Легка мінеральна олія NF	Пом'якшувальна речовина, розчинник	4,00	0,6
	Гліцерилстеарат SE	Емульгатор	3,00	0,45
	Полісорбат 20 NF	Емульгуючий/стабілізуючий агент	1,25	0,1875
	Білий петролатум USP	Оклюзійний агент	7,00	1,05
	Цетиловий спирт NF	Агент, що збільшує жорсткість та покращує консистенцію	3,00	0,45
	Стеариловий спирт NF	Агент, що збільшує жорсткість	1,75	0,2625
	Диметикон 360 NF	Захисний агент для шкіри	1,00	0,15
	Тригліцерид середнього ланцюга NF	Пом'якшувальна речовина, розчинник	5,00	0,75
Водний/Активний	Очищена вода USP	Розчинник	50,24-48,92	7,536-7,338
	Едетат динатрію USP	Хелатуючий агент	0,05	0,0075
	Поліетиленгліколь USP	Розчинник	7,00	1,05
	Приклад 2 *	Активний	0,66-1,98	0,099-0,297
Кінцевий продукт	Феноксиетанол BP	Антимікробний консервант	0,50	0,075
Усього			100,00 %	15

Таблиця 3

Інгредієнт	Кілограми	Відсоток (мас./мас.)
Руксолітинібу фосфат	2,64 (фосфатна сіль) / 2,0 (вільна основа)	0,66 (фосфатна сіль) / 0,5 (вільна основа)
Пропіленгліколь USP	40,0	10,00
Метилпарабен NF	0,4	0,10
Пропілпарабен NF	0,2	0,05
Пропіленгліколь USP	20,0	5,00
Ксантанова камедь NF	1,6	0,40
Легка мінеральна олія NF	16,0	4,00
Гліцерилстеарат SE	12,0	3,00
Полісорбат 20 NF	5,0	1,25
Білий петролатум USP	28,0	7,00
Цетиловий спирт NF	12,0	3,00
Стеариловий спирт NF	7,0	1,75
Диметикон 360 NF	4,0	1,00
Тригліцерид середнього ланцюга NF	20,0	5,00
Очищена вода USP (приблизно)	201	50,25
Едетат динатрію USP	0,2	0,05
Поліетиленгліколь USP	28,0	7,00
Феноксietанол BP	2,0	0,5
Усього (приблизно)	400,0	100

Таблиця 4

Інгредієнт	Кілограми	Відсоток (мас./мас.)
Руксолітинібу фосфат	5,28 (фосфатна сіль) / 4,0 (вільна основа)	1,32 (фосфатна сіль) / 1,00 (вільна основа)
Пропіленгліколь USP	40,0	10,00
Метилпарабен NF	0,4	0,10
Пропілпарабен NF	0,2	0,05
Пропіленгліколь USP	20,0	5,00
Ксантанова камедь NF	1,6	0,40
Легка мінеральна олія NF	16,0	4,00
Гліцерилстеарат SE	12,0	3,00
Полісорбат 20 NF	5,0	1,25
Білий петролатум USP	28,0	7,00
Цетиловий спирт NF	12,0	3,00
Стеариловий спирт NF	7,0	1,75
Диметикон 360 NF	4,0	1,00
Тригліцерид середнього ланцюга NF	20,0	5,00
Очищена вода USP (приблизно)	198,5	49,6
Едетат динатрію USP	0,2	0,05
Поліетиленгліколь USP	28,0	7,00
Феноксietанол BP	2,0	0,5
Усього (приблизно)	400,0	100

Таблиця 5

Інгредієнт	Кілограми	Відсоток (мас./мас.)
Руксолітинібу фосфат	7,92 (фосфатна сіль) / 6,0 (вільна основа)	1,98 (фосфатна сіль) / 1,5 (вільна основа)
Пропіленгліколь USP	40,0	10,00
Метилпарабен NF	0,4	0,10
Пропілпарабен NF	0,2	0,05
Пропіленгліколь USP	20,0	5,00

Таблиця 5

Інгредієнт	Кілограми	Відсоток (мас./мас.)
Ксантанова камедь NF	1,6	0,40
Легка мінеральна олія NF	16,0	4,00
Гліцерилстеарат SE	12,0	3,00
Полісорбат 20 NF	5,0	1,25
Білий петролатум USP	28,0	7,00
Цетиловий спирт NF	12,0	3,00
Стеариловий спирт NF	7,0	1,75
Диметикон 360 NF	4,0	1,00
Тригліцерид середнього ланцюга NF	20,0	5,00
Очищена вода USP (приблизно)	195,5	48,9
Едетат динатрію USP	0,2	0,05
Поліетиленгліколь USP	28,0	7,00
Феноксietанол BP	2,0	0,5
Усього (приблизно)	400,0	100

Більш однорідні партії у великих масштабах (наприклад, 140 кг) можна отримати шляхом поступового додавання руксолітинібу фосфату у водну фазу та подальшого об'єднання з іншими фазами. Так само більш однорідні партії можуть бути отримані при більш повільному охолодженні (наприклад, при застосуванні води кімнатної температури у зовнішній сорочці реактора, а не води більш низької температури).

У Таблиці 5A наведений склад крему з 0,75 % і 1,5 % руксолітинібу, використаний у Прикладі 3.

Таблиця 5A

Компонент	0,75 % крем		1,5 % крем	
	% мас	г на 60 г тубу	% мас	г на 60 г тубу
Руксолітинібу фосфат	0,99 (0,751))	0,594	1,98 (1,50 ^b)	1,188
Пропіленгліколь	15,0	9,00	15,0	9,00
Метилпарабен	0,10	0,06	0,10	0,06
Пропілпарабен	0,05	0,03	0,05	0,03
Ксантанова камедь	0,40	0,24	0,40	0,24
Легка мінеральна олія	4,00	2,40	4,00	2,40
Гліцерилстеарат SE	3,00	1,80	3,00	1,80
Полісорбат 20	1,25	0,75	1,25	0,75
Білий петролатум	7,00	4,20	7,00	4,20
Цетиловий спирт	3,00	1,80	3,00	1,80
Стеариловий спирт	1,75	1,05	1,75	1,05
Диметикон 360	1,00	0,60	1,00	0,60
Тригліцериди із середнім ланцюгом	5,00	3,00	5,00	3,00
Очищена вода	49,91	29,95	48,92	29,36
Динатрію едетат	0,05	0,03	0,05	0,03
Поліетиленгліколь 200	7,00	4,20	7,00	4,20
Феноксietанол	0,50	0,30	0,50	0,30
Усього	100 %	60 мг	100 %	60 мг

Партії були перевірені на стабільність при 25 °C, і було виявлено, що вони стабільні до 24 місяців при pH, що відповідає діапазону pH, описаному вище (див. Таблицю 7, 9, 11, 12, 13, 15, 17 та 19 в патентній публікації США № 2015/0250790, яка повністю включена в цей документ за допомогою посилання). В'язкість складів крему (наприклад, що містять 0,75 % або 1,5 % руксолітинібу фосфату в перерахунку на вільну основу) становила $\geq 17\ 000$ cPs при вивільненні та в'язкість при зберіганні $\geq 10\ 000$ cPs.

Приклад 2: Рандомізоване дослідження фази 2, з діапазоном доз, з носієм і кремом триамцинолону 0,1 % в якості контролю, для оцінки безпеки та ефективності крему руксолітинібу (INCB018424) фосфату, що застосовується місцево у дорослих з atopічним

дерматитом.

Це було рандомізоване контрольоване дослідження із застосуванням носія та активної речовини (крем триамцинолону 0,1 %) у пацієнтів з atopічним дерматитом (AD) легкого та середнього ступеня тяжкості. Дослідження було подвійним засліпленим відносно носія, доз крему руksолітинібу та активного контролю. 307 суб'єктів були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1:1:1:1 для отримання крему руksолітинібу 1,5 % два рази на день, крему руksолітинібу 1,5 % один раз на день, крему руksолітинібу 0,5 % один раз на день, крему руksолітинібу 0,15 % один раз на день, носія два рази на день та активного контролю (крем триамцинолону 0,1 % два рази на день) та стратифіковані за шкалою EASI (≤ 7 і > 7). Руksолітиніб у кремі руksолітинібу був присутній у вигляді фосфату руksолітинібу з відсотковим вмістом у % мас./мас. у перерахунку на вільну основу. Склади крему руksолітинібу являли собою склади крему типу олія-у-воді, приготовлені, як описано в Прикладі 1 (див. також патентну публікацію США № 2015/0250790), яка повністю включена в цей документ за допомогою посилання.

Суб'єкти, які отримували схеми "1 раз на день", наносили крем-носій увечері. Суб'єкти отримували досліджуваний препарат засліплено протягом 8 тижнів. Суб'єкти були рандомізовані для застосування триамцинолону у вигляді крему триамцинолону 0,1 % два рази на день протягом 4 тижнів та крему-носія протягом 4 тижнів, щоб не перевищувати допустиму тривалість застосування триамцинолону.

Крем руksолітинібу 1,5 %, крем руksолітинібу 0,5 % і 0,15 % крем руksолітинібу наносили місцево у вигляді тонкої плівки на уражені ділянки вранці та ввечері не менше ніж за 1 годину до сну. На кожен 1 % BSA (долоня з пальцями), що підлягає обробці досліджуваним лікарським препаратом, використовували приблизно 2 дюйми (5 см) досліджуваного лікарського препарату. Суб'єктам було рекомендовано обмежитись не більше ніж 1 тубою на одне нанесення. У разі застосування на ділянках, що підлягають лікуванню, сонцезахисного крему, косметики або іншого крему, суб'єктів необхідно проінструктувати про те, що перед застосуванням досліджуваного препарату такі ділянки необхідно промити водою з м'яким милом і витерти насухо. У разі лікування місцевими протиінфекційними агентами або іншими місцевими лікарськими препаратами, їх застосування слід уникати протягом щонайменше 1 години до та після нанесення досліджуваного препарату на ділянку. Суб'єктів необхідно попереджати про те, що вони повинні уникати надмірної дії як природного, так і штучного сонячного світла (включно із соляріями, сонячними лампами, тощо), а також слід рекомендувати носити на відкритому повітрі вільний одяг, що захищає від сонця ділянку, який підлягає лікуванню.

Крем-носій за зовнішнім виглядом відповідав кремам руksолітинібу, за винятком того, що він не містив активного лікарського засобу. Крем-носій та крем триамцинолону 0,1 % наносили так само, як і крем руksолітинібу. Лікування кремом триамцинолону 0,1 % протягом 4 тижнів супроводжувалося лікуванням кремом-носієм протягом 4 тижнів. Суб'єкти, що отримували крем руksолітинібу за схемою "1 раз на день", наносили крем-носій увечері.

На тижні 8 суб'єкти, які відповідають критеріям, отримували відкрите лікування кремом руksолітинібу 1,5 % двічі на день протягом 4 тижнів.

Суб'єктам, у яких розвинулися додаткові ділянки з ураженням AD після початку лікування, було дозволено обробляти ці додаткові ділянки (за винятком обличчя та інтертригінозних областей) за умови, що загальна оброблена BSA не перевищувала 20 % і не виникало проблем із безпекою щодо додаткового застосування досліджуваного препарату.

Досліджувана сукупність суб'єктів складалася з чоловіків та жінок віком від 18 до 70 років, у яких був діагнований atopічний дерматит (AD) протягом щонайменше 2 років, із Загальною оцінкою дослідника (IGA) від 2 до 3 та залученою площею поверхні тіла (BSA) (за винятком обличчя та інтертригінозних областей) від 3 % до 20 %.

До дослідження могли бути включені суб'єкти, які відповідають усім таким ключовим критеріям включення: (i) чоловіки та жінки віком від 18 до 70 років включно; (ii) діагноз AD встановлено за критеріями Hanifin та Rajka; (iii) AD в анамнезі протягом щонайменше 2 років; (iv) оцінка IGA від 2 до 3 балів на скринінгу та вихідному рівні; (v) BSA з ураженням AD, за винятком обличчя та інтертригінозних областей, від 3 % до 20 % на скринінгу та вихідному рівні; та (vi) згоду на припинення прийому всіх агентів, які застосовуються для лікування AD від скринінгу до останнього візиту наступного спостереження.

Суб'єкти, які відповідали будь-якому з таких ключових критеріїв невключення, були виключені з дослідження: (i) мають ознаки активної гострої або хронічної інфекції; (ii) застосовують місцеве лікування з приводу AD (крім пом'якшувальних засобів) у межах 2 тижнів від вихідного рівня; (iii) застосовують системні імунодепресанти або імуномодулюючі препарати (наприклад, пероральні або ін'єкційні кортикостероїди, метотрексат, циклоспорин, мікофенолату мофетил, азатіоприн) в межах 4 тижнів або 5 періодів напіввиведення від початкового рівня

(залежно від того, що довше); (iv) мають діагноз іншого дерматологічного захворювання, крім AD, наявність або лікування якого могло б ускладнити оцінку захворювання (наприклад, псоріаз); (v) наявність в анамнезі інших захворювань, крім дерматологічних порушень (наприклад, інші аутоімунні захворювання), при лікуванні яких може ускладнитися оцінка; (vi) наявність на скринінгу ознак цитопенії, яка визначається як кількість лейкоцитів $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофілів $<$ нижньої межі норми, рівень гемоглобіну $< 10 \text{ г/дл.}$ лімфоцитів $< 0,8 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитів $< 100 \times 10^9/\text{л}$; (vii) наявність серйозного порушення функції печінки (клас C за Чайлдом-П'ю) або термінальної стадії ниркової недостатності на діалізі або щонайменше 1 з таких ознак: креатинін сироватки $> 1,5 \text{ мг/дл.}$ аланінамінотрансфераза або аспартатамінотрансфераза $\geq 1,5 \times$ верхня межа норми; (viii) прийом сильнодіючих системних інгібіторів цитохрому P450 3A4 або флуконазолу в межах 2 тижнів або 5 періодів напіввиведення, залежно від того, що довше, до візиту на початковому рівні (дозволені місцеві препарати з обмеженою системною доступністю); і (ix) суб'єкти, які раніше отримували інгібітори Янус-кінази, системні або місцеві (наприклад, руксолітиніб, тофацитиніб, барицитиніб, філготиніб, лестауртиніб або пакритиніб).

Первинним критерієм оцінки у дослідженні було відсоткова зміна бала EASI порівняно з вихідним рівнем на тижні 4 у суб'єктів, отримували 1,5 % крем руксолітинібу два рази на день, порівняно із суб'єктами, які отримували крем-носії два рази на день.

Вторинні критерії оцінки включали середню відсоткову зміну порівняно з вихідним рівнем показника EASI на тижні 4 у суб'єктів, які отримували крем руксолітинібу, порівняно з суб'єктами, які отримували крем-носії два рази на день; середня відсоткова зміна порівняно з вихідним рівнем показника EASI на тижні 4 у суб'єктів, які отримували крем руксолітинібу, порівняно з суб'єктами, які отримували 0,1 % крем триамцинолону два рази на день; середня відсоткова зміна порівняно з вихідним рівнем показника EASI на тижні 2 та на тижні 8; частка суб'єктів, які досягли покращення $\geq 50 \%$ порівняно з вихідним рівнем показника EASI (EASI-50) на тижнях 2, 4 та 8; оцінка відповіді на дозу на основі відсоткової зміни порівняно з вихідним рівнем показника EASI на тижні 4; час досягнення EASI-50; частка суб'єктів, які досягли балу IGA від 0 до 1, які мають покращення ≥ 2 бали порівняно з вихідним рівнем на тижнях 2, 4 та 8; середня зміна бала за Цифровою шкалою оцінки свербіж (NRS) порівняно з вихідним рівнем на тижнях 2, 4 та 8; а також профілі безпеки та переносимості, оцінювані шляхом моніторингу частоти, тривалості та тяжкості небажаних явищ (AE); виконання фізикальних оглядів; збору та аналізу показників життєво важливих функцій; а також збору та оцінки лабораторних даних гематології, біохімії сироватки та аналізу сечі.

Інші вторинні критерії оцінки включали зміну якості життя порівняно з вихідним рівнем на основі шкали Skindex-16 (в цілому, по кожному питанню та зазначеним групам) на тижнях 2, 4, 8, 10 і 12. Skindex-16 (Atherton PJ, et al, Support Care Cancer. 2012 Aug; 20(8): 1729-1735) являє собою шкалу оцінки якості життя з 16 питань, в якій запитується, наскільки суб'єкта турбували різні аспекти стану його шкіри протягом минулого тижня. Пацієнти відповідали на запитання про вплив різних симптомів AD протягом останнього тижня за шкалою від 0 (ніколи не турбували) до 6 (постійно турбували). Пацієнтів оцінювали на вихідному рівні та на тижнях 2, 4, 8, 10 і 12.

РЕЗУЛЬТАТИ

Демографічні дані пацієнтів наведені в Таблиці 6. Вихідні клінічні характеристики наведені у Таблиці 7. Загальний бал за шкалою Skindex-16 на вихідному рівні становив $3,7 \pm 1,3$.

Таблиця 6

Демографічні показники	Усього (N=307)
Вік, медіана (діапазон), років	35,0 (18,0-70,0)
Жінки, n (%)	168 (54,7)
Раса, n (%)	
Білий	172 (56,0)
Темношкірий	85 (27,7)
Азіат	41 (13,4)
Інші	9 (2,9)

Таблиця 7

Клінічні характеристики	Усього (N=307)
BSA, середня $\pm$ SD, %	9,6 $\pm$ 5,4
Вихідний бал за EASI, середнє $\pm$ SD	8,4 $\pm$ 4,7
≤ 7 , n (%)	147 (47,9)
≤ 7 , n (%)	159 (51,8)
Відсутні дані, n (%)	1 (0,3)
Вихідний бал за IGA, n (%)	
2	95 (31)
3	210 (69)
Бал свербіж за NRS, * середнє $\pm$ SD	6,0 $\pm$ 2,1
Тривалість захворювання, медіана (діапазон), років	20,8 (0,1-66,1)
Кількість загострень за останні 12 місяців, середнє $\pm$ SD	7,3 $\pm$ 23,3

На Фігурах продемонстровано результат групи триамцинолону (TAC), яка отримувала 0,1 % крем триамцинолону до тижня 4, а потім носій.

5 Як продемонстровано на Фіг. 1, застосування крему руксолітинібу сприяло значному поліпшенню показників EASI залежно від дози та часу у всіх концентраціях порівняно з контрольним носієм. Як продемонстровано на Фіг. 2, 1,5 % крем руксолітинібу виявив найвищу ефективність серед усіх груп лікування (за всіма критеріями ефективності), у той час як 1,5 % крем руксолітинібу два рази на день продемонстрував не меншу ефективність порівняно з

10 триамцинолоном (TAC) за шкалою EASI (Тижні 2 і 4) з чисельно більш високими показниками поліпшення.

Крім того, все більша кількість пацієнтів досягла EASI-75 (покращення показника EASI не менше ніж 75 % порівняно з вихідним рівнем) залежно від дози і часу (див. Фіг. 3), при цьому більша кількість пацієнтів досягла EASI-75 при застосуванні 1,5 % крему руксолітинібу два рази на день на тижні 4, ніж при застосуванні 0,1 % TAC.

15 Як продемонстровано на Фіг. 4, застосування крему руксолітинібу обумовлювало значне поліпшення відповіді за шкалою IGA (відповідач за шкалою IGA був пацієнтом, який досяг IGA 0-1 з покращенням на ≥ 2 бали порівняно з вихідним рівнем) залежно від дози та часу. Крім того, застосування 1,5 % крему руксолітинібу два рази на день обумовлювало значно більшу кількість відповідачів за шкалою IGA порівняно з носієм на тижнях 4 та 8 (Фіг. 4) і більша відповідь, ніж застосування 0,1 % TAC на тижні 4.

20 Як продемонстровано на Фіг. 5, перехід на 1,5 % крем руксолітинібу два рази на день на тижні 8 був пов'язаний зі значним покращенням показників за шкалою EASI. Аналогічним чином, перехід на 1,5 % крем руксолітинібу два рази на день на тижні 8 асоціювався зі значним покращенням відповіді за шкалою IGA у всіх групах лікування (див. Фіг. 6).

25 Крім того, як продемонстровано на Фіг. 7, крем руксолітинібу асоціювався зі швидким і стійким зменшенням свербіж за шкалою NRS (оцінка за шкалою NRS має діапазон від 0 до 10, де 0 означає відсутність свербіж, а 10 - максимально можливий свербіж). Зокрема, як продемонстровано на Фіг. 8 і в Таблиці 8, при застосуванні 1,5 % крему руксолітинібу два рази на день протягом 36 годин після першого нанесення (тобто, за 2 дні) спостерігалось значне зменшення свербіж за шкалою NRS порівняно з носієм (-1,8 проти 0,2; $p < 0,0001$). Крім того, як продемонстровано на Фіг. 9 і в Таблиці 8, перехід на 1,5 % крем руксолітинібу два рази на день на тижні 8 був асоціювався з додатковим та стійким зменшенням свербіж.

30 Клінічно значуще зменшення свербіж за шкалою NRS спостерігалось в межах 36 годин від першого застосування 1,5 % крему руксолітинібу два рази на день порівняно з носієм (-1,8 проти -0,2; $P < 0,0001$). Зменшення свербіж за шкалою NRS, відзначене в межах перших 2 тижнів лікування кремом руксолітинібу із застосуванням усіх схем, зберігалось протягом подвійного засліпленого періоду. На тижні 4 обидві схеми з 1,5 % кремом руксолітинібу призводили до більш вираженого зменшення свербіж (середня відсоткова зміна порівняно з вихідним рівнем, -64,6 для 1,5 % два рази на день і -54,0 для 1,5 % один раз на день), порівняно з триамцинолоном (-50,3); різниця була статистично значущою для 1,5 % руксолітинібу два рази на день порівняно з триамцинолоном за середньою зміною від вихідного рівня (-4,0 проти -2,5 відповідно; $P = 0,003$). Покращення показників свербіж за шкалою NRS порівняно з вихідним рівнем залежало від схеми лікування: середнє покращення на 68,5 % у пацієнтів, які отримували 1,5 % крем руксолітинібу два рази на день на тижні 8, було значно вищим, ніж у групі, що отримувала носій (17,6 %; $P < 0,0001$).

Серед пацієнтів, що підходять для аналізу CRI (вихідний рівень свербіж за шкалою NRS ≥ 4 ; $n=232$), значно більш висока частка пацієнтів, які приймали крем руксолітинібу, досягла відповіді CRI вже за один день терапії, порівняно з пацієнтами, які отримували носій (рівень відповіді на день 2 для 1,5 % крему руксолітинібу два рази на день порівняно з носієм, 10,5 % проти 2,9 %); частота відповіді на день 4 для 1,5 % крему руксолітинібу два рази на день і носія становила 26,3 % та 2,9 відповідно ($P<0,05$). На тижні 2 значно більша кількість пацієнтів досягла CRI при застосуванні 1,5 % руксолітинібу два рази на день (47,5 %; $P<0,001$), 1,5 % руксолітинібу один раз на день (32,4 %; $P<0,01$) і 0,5 % руксолітинібу один раз на день (25,0 %; $P<0,05$) порівняно з носієм (5,4 %; Фіг. 1). Частота відповіді, що спостерігається при застосуванні 1,5 % крему руксолітинібу два рази на день на тижні 2, також була значно вищою порівняно із застосуванням триамцинолону (19,4 %, $p<0,05$). Сукупні показники захворюваності щодо часу до першої відповіді CRI були значно вищими у всіх групах застосування крему руксолітинібу (логарифмічний ранг $P<0,001$) порівняно з носієм. Більш короткий середній час до першої відповіді був відмічений у групах лікування 1,5 % кремом руксолітинібу два рази на день і один раз на день (8 і 12,5 днів відповідно) порівняно з носієм (відповідь не досягнута).

Так само серед пацієнтів, які підходять для аналізу MCID (початковий показник свербіж NRS ≥ 2 ; $n=272$), більш високі показники MCID спостерігалися вже на день 2 (в межах 36 годин після початку лікування) при застосуванні 1,5 % крему руксолітинібу два рази на день (42,5 %; $P<0,01$) та один раз на день (37,2 %; $P<0,05$) порівняно з носієм (13,6 %); значно більш високі показники MCID також спостерігалися при застосуванні 1,5 % крему руксолітинібу два рази на день порівняно з триамцинолоном на день 2 (20,5 %; $P<0,05$).

Цікавим є той факт, що зменшення свербіж при застосуванні крему руксолітинібу в дослідженні виявилось більш значним при непрямому порівнянні, ніж повідомлялося про покращення у пацієнтів, які отримували дупілумаб у дослідженнях фази 3 для пацієнтів із AD від середнього до тяжкого ступеня тяжкості, хоча вихідні бали свербіж за шкалою NRS були трохи вищими в дослідженнях з дупілумабом (Simpson EL, et al. "Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis," N Engl J Med 2016;375:2335-48).

Показники свербіж за шкалою NRS і бал за шкалою Skindex-16 корелювали на вихідному рівні. Зменшення свербіж позитивно асоціювалося зі зниженням навантаження на якість життя (кореляція Пірсона, 0,67; $P<0,001$).

Таблиця 8

Часовий момент	Середній бал свербіж за шкалою NRS (1,5 % крем руксолітинібу два рази на день)	Зміна середнього балу за шкалою NRS порівняно з вихідним рівнем (1,5 % крем руксолітинібу два рази на день)	Середній бал свербіж за шкалою NRS (носій)	Середній бал свербіж за шкалою NRS (група, яка отримувала плацебо, перейшла на 1,5 % крем руксолітинібу на тижні 8)
Вихідний рівень	5,9		5,7	-
2 тижні	2,3	-3,6	4,9	-
4 тижні	2,1	-3,8	4,7	-
8 тижнів	1,8	-4,1	4,5	-
10 тижнів	1,9	-4	-	2,3
12 тижнів	1,3	-4,6	-	2,4

Значне покращення якості життя було відзначено для всіх схем застосування крему руксолітинібу. Покращення залежали від схеми лікування (Фіг. 10). Середнє відсоткове покращення загальних балів за шкалою Skindex-16 у порівнянні з вихідним рівнем у пацієнтів, які отримували 1,5 % крем руксолітинібу два рази на день, склало 63,5 % на тижні 2 (носій, 10,5 %; $P<0,001$) та 73,2 % на тижні 8 (носій, 19,7 %; $P<0,001$). На тижні 4 середнє відсоткове поліпшення загального балу було значно вищим при застосуванні 1,5 % крему руксолітинібу два рази на день (73,7 %; $P=0,02$) порівняно з триамцинолоном (59,7 %). Показники свербіж за шкалою NRS і бал за шкалою Skindex-16 корелювали на вихідному рівні. Зменшення свербіж позитивно асоціювалося зі зниженням навантаження на якість життя (кореляція Пірсона, 0,67; $P<0,001$).

Як продемонстровано в Таблиці 9 (подвійний засліплений період), крем руксолітинібу добре переносився і не викликав клінічно значущих місцевих реакцій ані в подвійному засліпленому, ані у відкритому періоді. Серйозних небажаних явищ, що виникають в ході лікування (TEAE),

або припинення лікування через TEAE протягом відкритого періоду не було. Усі небажані явища, пов'язані з лікуванням, були легкого або середнього ступеню тяжкості.

Таблиця 9

	Безпека у відкритому періоді в групі початкового лікування					
	Носій два рази на день (n=41)	0,1 % TAG два рази на день (n=40)	0.15 % RUX один раз на день (n=45)	0,5 % RUX один раз на день (n=41)	1,5 % RUX один раз на день (n=42)	1,5 % RUX два рази на день (n=43)
Дні дослідження, медіана (діапазон)	28,0 (0-66,0)	28,0(12,0-380)	290 (10,0-51,0)	28,0(13,0-40,0)	28,0 (20,0-36,0)	84,0(50,0-106,0)
Пацієнти з TEAE, n (%)	6(12,2)	11(27,5)	11(24,2)	8(19,5)	11 (26,2)	17(39,5)
Найбільш розповсюджені						
TEAE* Назофарингіт	1 (2,4)	1 (2,5)	4 (8,9)	1 (2,4)	2(4,8)	4 (9,3)
Інфекція верхніх дихальних шляхів	1 (2,4)	2 (5,0)	0	1 (2,4)	2 (4,8)	1 (2,3)
AD	1 (2,4)	1 (2,5)	0	0	1 (2,4)	1 (2,3)
Головний біль	0	0	1 (2,2)	1 (2,4)	0	2 (4,7)
TEAE. Пов'язані з лікуванням, n (%)	0	0	0	1 (2,4)	1 (2,4)	2 (4,7)

TEAE, небажане явище, що виникло в ході лікування;

* Зустрічається у >1 % від загальної сукупності пацієнтів.

5 Таким чином, крем руксолітинібу продемонстрував поліпшення за шкалою EASI, відповіддю IGA та оцінкою свербіжів NRS залежно від дози та часу. Відповіді на 1,5 % крем руксолітинібу два рази на день у подвійному засліпленому періоді зберігалися у відкритому періоді (на тиждень 12: середнє поліпшення за шкалою EASI на 84,9 % порівняно з вихідним рівнем; 58,5 % тих, які відповіли на лікування за шкалою IGA). У пацієнтів, які перейшли на 1,5 % крем руксолітинібу два рази на день у відкритому періоді, спостерігалися значні покращення. Застосування 1,5 % крему руксолітинібу два рази на день призводило до швидкого та стійкого полегшення свербіжів, яке було значно більше, ніж при застосуванні триамцинолону на Тиждень 4. Нарешті, крем руксолітинібу добре переносився без серйозних TEAE, пов'язаних із досліджуваним препаратом, і жоден пацієнт не припинив лікування через TEAE.

15 Приклад 3. Два подвійні засліплені, рандомізовані, 8-тижневі, контрольовані носієм дослідження фази 3 для оцінки ефективності та безпеки крему руксолітинібу з подальшим довгостроковим продовженням періодом оцінки безпеки у підлітків та дорослих з atopічним дерматитом

20 Було проведено два рандомізовані дослідження із застосуванням носія-контролю (VC) за участю підлітків та дорослих (≥ 12 років) з atopічним дерматитом, яким була показана місцева терапія. У кожному дослідженні було рандомізовано приблизно 600 учасників у співвідношенні 2:2:1 для отримання руксолітинібу у вигляді 0,75 % крему два рази на день, руксолітинібу у вигляді 1,5 % крему два рази на день або крему-носія. Крім того, приблизно 20 % усієї досліджуваної сукупності складали підлітки. Учасники з вихідним балом 2 за шкалою IGA склали 25 % приблизно 25 % від усієї досліджуваної сукупності. Учасники з ураженням AD від 3 % до 20 % BSA та балом IGA від 2 до 3 отримували лікування у засліпленому дослідженні протягом 8 тижнів.

30 Руксолітиніб у кремах присутній у вигляді фосфату руксолітинібу, і його відсотковий вміст становить % (мас./мас.) у перерахунку на вільну основу. Склади крему руксолітинібу являли собою склади крему типу олія-у-воді, приготовлені, як описано в Прикладі 1 (див. Таблицю 5 в патентній публікації США №2015/0250790; крем, що містить 0,75 % руксолітинібу, був приготовлений способом, описаним у Прикладі 1, з поправкою на масу API у складі з водою), яка повністю включена в цей документ шляхом посилання.

35 Для учасників, які відповідали всім критеріям включення до дослідження та жодному з критеріїв невключення, призначали досліджуваний препарат. Ключовими критеріями для учасників, що підходять для 8-тижневого періоду лікування VC, був діагноз AD (згідно з критеріями Hanifin і Rajka) з тривалістю захворювання щонайменше 2 роки, балом IGA від 2 до 3

та залученням %BSA від 3 % до 20 % (виключаючи волосисту частину голови) на скринінгу та вихідному рівні.

Учасникам, у яких з'явилися додаткові ділянки з ураженням AD, було дозволено обробляти ці додаткові ділянки зі схвалення дослідника до тих пір, поки загальна оброблена BSA не перевищувала 20 %, і не виникало проблем із безпекою щодо додаткового застосування досліджуваного препарату. Схвалення на обробку додаткових уражених ділянок необхідно було отримати за телефоном протягом періоду VC, хоча дослідник, на власний розсуд, міг попросити учасника здійснити незапланований візит до дослідницького центру. До тижня 8 учасники продовжували обробляти ділянки шкіри, визначені для лікування на початковому рівні, навіть якщо стан цих ділянок почав покращуватися.

На тижні 8, в момент оцінки первинного критерію ефективності в дослідженні, учасників оцінювали щодо ефективності з урахуванням відсотка учасників, які досягли відповіді на лікування за шкалою IGA. Учасників також оцінювали щодо безпеки та переносимості шляхом моніторингу частоти, тривалості та тяжкості АЕ; виконання фізикальних оглядів; збору та аналізу показників життєво важливих функцій та клінічних/лабораторних оцінок у різні моменти часу в ході дослідження.

Учасникам, оціненим на тижні 8 без будь-яких додаткових побоювань з приводу безпеки, буде запропоновано продовжити участь у дослідженні протягом періоду оцінки довгострокової безпеки (LTS) згідно з тією ж схемою лікування, за винятком учасників, які спочатку отримували носій, при цьому суб'єкти будуть рівною мірою розподілені на тижні 8 в 1 з 2 груп активного лікування. На той час бал за шкалою IGA, необхідний для учасників, щоб увійти в період LTS, становить від 0 до 4. Що стосується %BSA, то необхідної нижньої межі не існує; учасники можуть мати BSA у діапазоні від 0 % до 20 %.

У період LTS учасники будуть здійснювати візити кожні 4 тижні до кінця дослідження (всього 52 тижні). У ході цих візитів дослідники будуть оцінювати ураження AD, щоб підтвердити, чи потрібно учаснику, як і раніше, продовження терапії ($IGA \geq 1$) або він може в іншому випадку увійти (повторно увійти) у цикл спостереження/без лікування ($IGA=0$).

Протягом періоду LTS (тобто після візиту на тижні 8) учасники самостійно оцінюватимуть рецидив AD та оброблятимуть ділянки шкіри з активними змінами AD (не більше 20 % BSA). Якщо ураження зникають між візитами в межах дослідження, учасники припиняють лікування через 3 дні після їх зникнення. Учасники відновлять лікування AD при перших ознаках рецидиву. У випадку, якщо нові ураження перебувають за межами звичайної локалізації та/або більш широко розповсюджуються у порівнянні з вихідним рівнем, учасник повинен зв'язатися з персоналом дослідницького центру для схвалення лікування.

Суб'єкти будуть брати участь у дослідженні тривалістю до 60 тижнів (28 днів скринінгу, 8 тижнів лікування в період VC, 44 тижні лікування в період LTS та 30 (+ 7) днів подальшого спостереження щодо профілю безпеки.

Первинним критерієм оцінки у дослідженні була частка пацієнтів, які досягли IGA-TS на тижні 8. Ключовими вторинними критеріями оцінки у дослідженні були: (i) частка учасників, які досягли EASI-75 на тижні 8; (ii) частка учасників із покращенням оцінки свербіж за шкалою NRS на ≥ 4 бали на тижні 8 порівняно з вихідним рівнем; та (iii) частка учасників із клінічно значущим покращенням за шкалою PROMIS Коротка Форма - Розлад сну (8b) з оцінкою за 24 години на тижні 8.

Інші вторинні критерії оцінки включали такі: (i) частота, тривалість та тяжкість небажаних явищ; виконання та аналіз даних фізикальних оглядів; збір та оцінка показників життєво важливих функцій; збір та оцінка лабораторних даних гематології, біохімії сироватки та аналізу сечі; (ii) частка учасників, які досягли IGA-TS на тижнях 2 та 4; (iii) частка учасників, які досягли бала 0 або 1 за шкалою IGA на кожному візиті; (iv) частка учасників із покращенням на ≥ 4 бали за шкалою оцінки свербіж NRS порівняно з вихідним рівнем на тижнях 2 та 4; (v) частка учасників, які досягли EASI50 на кожному візиті протягом періоду VC; (vi) частка учасників, які досягли EASI75 на тижнях 2 та 4; (vii) частка учасників, які досягли EASI90 на кожному візиті протягом періоду VC; (viii) середня відсоткова зміна балу EASI порівняно з вихідним рівнем на кожному візиті протягом періоду VC; (ix) середня відсоткова зміна балу SCORAD порівняно з вихідним рівнем на кожному візиті протягом періоду VC; (x) зміна показника свербіж за шкалою NRS порівняно з вихідним рівнем на кожному візиті протягом періоду VC; (xi) час для досягнення поліпшення за шкалою оцінки свербіж NRS щонайменше на 2, 3 або 4 бали; (xii) зміна балу за шкалою шкірного болю NRS порівняно з вихідним рівнем на кожному візиті протягом періоду VC; (xiii) частка учасників з клінічно значущим покращенням за опитувальником "PROMIS Коротка Форма - Порушення, пов'язані зі сном (8a)" за 24 години на тижнях 2, 4 та 8; (xiv) зміна порівняно з вихідним рівнем за опитувальником "PROMIS Коротка

Форма - Порушення, пов'язані зі сном (8a)» протягом 24 годин та за опитувальником "Коротка Форма - Розлад сну (8b)» протягом 24 годин на тижнях 2, 4 та 8; (xv) оцінка за опитувальником "PROMIS Коротка Форма - Порушення, пов'язані зі сном (8a)» за 7 днів та за опитувальником "Коротка Форма - Розлад сну (8b)» за 7 днів на тижнях 8, 12, 24 та 52; (xvi) зміна порівняно з вихідним рівнем %BSA з ураженням AD на кожному візиті; (xvii) зміна балу за шкалою POEM порівняно з вихідним рівнем на кожному візиті; (xviii) зміна балу за шкалою DLQI порівняно з вихідним рівнем на тижнях 2, 4, 8, 12, 24 та 52 та при незапланованих візитах; (xix) середній бал PGIC на тижнях 2, 4 та 8; (xx) частка учасників із кожним балом за шкалою PGIC на тижнях 2, 4 та 8; (xxi) частка учасників із балом 1 або 2 за шкалою PGIC на тижнях 2, 4 та 8; (xxii) зміна показника EQ-5D-5L порівняно з вихідним рівнем протягом періоду VC; (xxiii) зміна показника WPAI-SHP v2.0 порівняно з вихідним рівнем на тижнях 2, 4, 8, 12, 24, 36 та 52; (xxiv) мінімальні концентрації руколітинібу у плазмі під час усіх візитів у межах дослідження.

Суб'єкти, які відповідають усім таким ключовим критеріям включення, можуть бути включеними до дослідження: (i) підлітки віком від ≥ 12 до 17 років включно, а також чоловіки та жінки віком ≥ 18 років; (ii) діагноз AD згідно з критеріями Hanifin та Rajka; (iii) AD в анамнезі щонайменше протягом 2 років; (iv) для періоду застосування носія в якості контролю - бал за шкалою IGA від 2 до 3 на скринінгу та вихідному рівні; для довгострокового періоду оцінки безпеки - бал за шкалою IGA від 0 до 4; (v) для періоду застосування носія в якості контролю - %BSA з ураженням AD, за винятком волосистої частини голови, від 3 % до 20 % на скринінгу та вихідному рівні; для довгострокового періоду оцінки безпеки - %BSA з ураженням AD, за винятком волосистої частини голови, від 0 % до 20 %; (vi) згода про припинення прийому всіх агентів, що застосовуються для лікування AD, починаючи від скринінгу та закінчуючи останнім візитом подальшого спостереження; (vi) наявність щонайменше 1 цільового ураження (яке відображає патологічний стан учасника і не присутній на руках, ногах або геніталіях) розміром близько 10 см² або більше на скринінгу та вихідному рівні; (vii) готовність запобігати вагітності або батьківству на основі певних критеріїв; та (viii) здатність розуміти та готовність підписати форму поінформованої згоди або письмову поінформовану згоду від батька (батьків) або законного опікуна та письмову згоду від учасників, коли це можливо.

Суб'єкти, які відповідали будь-якому з таких ключових критеріїв невключення, були виключені з дослідження: (i) учасники з нестабільним перебігом AD (спонтанні покращення або швидкі погіршення), що визначається дослідником за 4 тижні до вихідного рівня; (ii) учасники із супутніми патологічними станами та іншими захворюваннями в анамнезі: (a) імунodefіцит (наприклад, лімфома, синдром набутого імунodefіциту, синдром Віскотта-Олдріча); (b) хронічна або гостра інфекція, що потребує лікування системними антибіотиками, протівірусними, протипаразитарними, протипротозойними або протигрибковими засобами в межах 2 тижнів від вихідного рівня; (c) активна гостра бактеріальна, грибкова або вірусна інфекція шкіри (наприклад, простий герпес, оперізуючий герпес, вітряна віспа) в межах 1 тижня від вихідного рівня; (d) будь-яке інше супутнє шкірне захворювання (наприклад, генералізована еритродермія, така як синдром Нетертона), пігментація або великі рубці, які, на думку дослідника, можуть заважати оцінці уражень AD або поставити під загрозу безпеку учасників; (e) наявність уражень AD тільки на руках або ногах без попереднього анамнезу ураження інших класичних областей ураження, таких як обличчя або складки; (f) інші види екземи; (iii) учасник із будь-якими серйозними захворюваннями або клінічними, фізичними або психічними станами, які, на думку дослідника, можуть завадити повноцінній участі у дослідженні, включно з прийомом досліджуваного препарату та здійсненням необхідних візитів у межах дослідження; становлять значний ризик для учасника; або перешкоджають інтерпретації даних дослідження. Наприклад: (a) клінічно значуще або неконтрольоване захворювання серця, включно з нестабільною стенокардією, гострим інфарктом міокарда в межах 6 місяців від Дня 1 введення досліджуваного препарату, застійною серцевою недостатністю класу III або IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації та аритмією, що вимагає терапії, або неконтрольовану гіпертензію (артеріальний тиск $> 150/90$ мм рт.ст.), якщо це не схвалено клінічним монітором/спонсором; (b) учасники зі злоякісними новоутвореннями в анамнезі за 5 років до включення до цього дослідження, за винятком належним чином пролікованих неметастатичних злоякісних новоутворень; (c) низький рівень гемоглобіну (< 10 г/дл); (d) тяжке захворювання нирок на діалізі (креатинін сироватки > 2 мг/дл); (e) поточне та/або перенесене захворювання печінки, включно з відомим гепатитом B або C, з порушеннями функції печінки або жовчовивідних шляхів; (iv) учасники, які застосовують будь-який з таких методів лікування протягом зазначеного періоду вимивання до вихідного рівня: (a) 5 періодів напіввиведення або 12 тижнів, залежно від того, що довше - біологічні агенти (наприклад, дупілумаб); (b) 4 тижні - системні кортикостероїди або аналоги адренкортикотропного гормону, циклоспорин,

метотрексат, азатиоприн або інші системні імунодепресанти або імуномодулюючі засоби (наприклад, мікофенолат або такролімус); (с) 2 тижні - імунізація та седативні антигістамінні препарати, за винятком випадків тривалого стабільного режиму (дозволені неседативні антигістамінні препарати); (d) 1 тиждень - застосування інших місцевих засобів для лікування AD (крім пом'якшувальних засобів), таких як кортикостероїди, інгібітори кальциневрину, кам'яновугільна смола (шампунь), антибіотики, антибактеріальний очищувальний засіб для миття тіла/мило. "Відбілювальні" ванни з розведеним гіпохлоритом натрію дозволені, якщо їх кількість не перевищує 2 ванни на тиждень і їхня частота залишається незмінною протягом усього дослідження; (v) пацієнт раніше отримував інгібітори JAK, системні або місцеві; (vi) пацієнт піддавався терапії ультрафіолетовим світлом або тривалому впливу природних або штучних джерел УФ-випромінювання (наприклад, сонячного світла або солярію) в межах 2 тижнів від вихідного рівня та/або має намір піддаватися такому впливу під час дослідження, що, на думку дослідника, потенційно може вплинути на перебіг AD у учасника; (vii) пацієнт має позитивні результати серологічних тестів на скринінгу на антитіла до HIV; (viii) пацієнт має зміни функціональних тестів печінки: АСТ або АЛТ $\geq 2 \times \text{ULN}$; лужна фосфатаза та/або білірубін $> 1,5 \times \text{ULN}$ (непрямий білірубін $> 1,5 \times \text{ULN}$ допускається, якщо білірубін фракціонований, а прямий білірубін $< 35 \%$); (ix) вагітні або учасниці, що годують, або ті, хто планує вагітність; (x) алкоголізм або наркоманія в анамнезі в межах 1 року до скринінгу або поточного вживання алкоголю або наркотичних засобів, що, на думку дослідника, буде перешкоджати здатності учасника дотримуватись схеми прийому та проводити оцінки у дослідженні; (xi) в цей час пацієнт отримує лікування або отримував лікування в межах 30 днів або 5 періодів напіввиведення (залежно від того, що довше) від вихідного рівня іншим досліджуваним лікарським засобом або в цей час пацієнт є учасником дослідження за протоколом іншого досліджуваного лікарського засобу; (xii) учасники, які, на думку дослідника, не можуть або навряд чи будуть дотримуватись схем введення та оцінки в дослідженні; (xiii) учасники, поміщені в психіатричну установу на основі постанови, виданої або судовими, або адміністративними органами; (xiv) співробітники компанії спонсора або колеги дослідника або особи, які іншим чином залежать від них.

SCORAD являє собою інструмент для оцінки поширеності та тяжкості (тобто інтенсивності) екземи, який необхідно заповнити до, під час та після початку лікування, щоб визначити, чи лікування було ефективним (Oakley, 2009. <https://www.dermnetnz.org/topics/scorad/>. Accessed November 1, 2018.). Ця оцінка виконувалася під час усіх візитів VC у межах дослідження, починаючи з вихідного рівня. З метою визначення ступеню ураження застосовували "правило 9" або метод відбитка руки для розрахунку ураженої екземи області (A) у відсотках від усього тіла. Бали підсумовували, щоб отримати можливий максимум 100 %. Для визначення інтенсивності було обрано репрезентативна область екземи (цільове ураження див. нижче). Інтенсивність кожної з таких ознак: почервоніння, набряк, просочування/кірки, розчісування, потовщення шкіри (ліхеніфікації), сухість (оцінюється в області, де немає запалення) оцінювалася таким чином: Немає (0); Легка (1); Помірна (2); Тяжка (3). Бали інтенсивності сумуються разом із отриманням "B" (максимальний бал 18). Суб'єктивні симптоми, тобто свербіж і безсоння, оцінюються учасником за візуальною аналоговою шкалою, де "0" означає відсутність свербіжу (або відсутність безсоння), а "10" - найсильніший свербіж (або безсоння), який тільки можна собі уявити. Бали інтенсивності сумуються разом із отриманням "C" (максимальний бал 20). Загальний бал розподілявся приблизно у такій пропорції: 60 % - для інтенсивності та по 20 % - для ступеню тяжкості та суб'єктивних ознак (наприклад, безсоння, тощо) для учасника та розраховувався таким чином: $A/5 + 7B/2 + C$.

Оцінку цільового ураження проводили таким чином. На початковому рівні в якості цільового ураження було обрано ураження, яке є репрезентативним для загальної картини захворювання учасника та підлягає лікуванню досліджуваним лікарським препаратом. Це ураження було ідентифіковане, виміряне та задокументоване у медичній карті учасника при кожному наступному візиті протягом періоду VC. У медичній карті має бути зроблено запис, а на фотографіях, отриманих на вихідному рівні, може бути помічена локалізація цільового ураження. Цільове ураження не має бути на руках, ногах або геніталіях. Цільове ураження мало мати площу близько 10 см² або більше. Найдовший діаметр і вимір, перпендикулярний найдовшому діаметру, вимірювали в міліметрах. Зішкріб шкіри (за допомогою стрічкових дисків), мазки ураженої шкіри щодо *S. aureus*, та вимірювання TEWL проводили на ділянках цільового ураження після того, як були зроблені фотографії та до застосування досліджуваного лікування.

Загальний %BSA з ураженням AD оцінювали при кожному візиті в період VC. Оцінка площі поверхні тіла апроксимували з точністю до 0,1 % за допомогою методу долоні в якості

вимірювального інструменту: долоня плюс 5 пальців, пальці зігнуті разом, а великий палець відведений убік (відбиток руки) як 1 % BSA, а великий палець - як 0,1 % BSA.

Оцінювалися різні результати, що повідомляються пацієнтами, включно з якістю життя (QoL), за допомогою таких інструментів: DQLI (дерматологічний індекс якості життя), PGIC (загальне враження пацієнта про зміну), POEM (Оцінка тяжкості проявів екземи пацієнтом), EQ-5D-5L (EQ-5D являє собою валідований, узагальнений, практичний опитувальник для самостійного заповнення, в якому учасники оцінюють свій поточний стан здоров'я на основі наступних критеріїв: рухливість, догляд за собою, звичайна діяльність, біль/дискомфорт та тривога/депресія), WPAI:SHP (опитувальник продуктивності праці та порушення активності: конкретна проблема зі здоров'ям, версія 2.0), шкала свербіжів NRS, шкала шкірного болю NRS (Цифрова шкала оцінки шкірного болю), PROMIS "Коротка Форма - Порушення, пов'язані зі сном (8a)», а також PROMIS "Коротка Форма - Розлад сну (8b)». Щоб уникнути необ'єктивності у відповідях учасників в опитувальниках, всі ці оцінки були завершені до проведення будь-яких інших оцінок або процедур дослідження у день візиту та до обговорень із дослідником або персоналом дослідницького центру. На візиті вихідного рівня всі результати, про які повідомляли пацієнти, були завершені до першого застосування досліджуваного препарату учасником.

Учасникам видавали роздрукований на папері опитувальник або портативний пристрій (електронний щоденник, eDiary) для щоденної оцінки. Учаснику було доручено заповнювати щоденник у певні моменти часу, необхідні для кожної оцінки, починаючи з дня скринінгу та закінчуючи тижнем 8 або припиненням лікування. Щоденні оцінки проводилися учасниками за допомогою щоденника, починаючи з візиту скринінгу та всіх візитів протягом періоду VC: Учасник оцінював (за останні 24 години) таке: свербіж за шкалою NRS - найсильніший свербіж фіксувався у вечірній час; шкірний біль за шкалою NRS - найсильніший рівень болю фіксувався у вечірній час; опитувальники PROMIS: "Коротка Форма - Порушення, пов'язані зі сном (8a)» заповнювався у вечірній час; "Коротка Форма - Розлад сну (8b)» заповнювався в ранковий час.

Під час усіх візитів до дослідницького центру VC оцінювали таке: EQ-5D-5L - починаючи зі скринінгу; WPAI:SHP - починаючи зі скринінгу; DLQI/CDLQI - починаючи з Дня 1; POEM - починаючи з Дня 1; PGIC - починаючи з Тижня 2.

Протягом періоду LTS оцінювали таке: EQ-5D-5L; WPAI:SHP; DLQI/CDLQI; POEM; PROMIS "Коротка Форма - Порушення, пов'язані зі сном (8a)» та "Коротка Форма - Розлад сну (8b)»:

DLQI являє собою простий валідований опитувальник із 10 питань для вимірювання того, наскільки проблема зі шкірою вплинула на учасника протягом попередніх 7 днів, як зазначено в SoAs (Finlay AY, Khan GK, "Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use," Clin Exp Dermatol 1994;19:210-216.). Учасник віком ≥ 16 років та старше міг відповісти на запитання опитувальника таким чином: (1) дуже сильно вплинула, (2) сильно вплинула, (3) мало вплинула або (4) зовсім не вплинула. Опитувальник аналізували за такими 6 розділами: Симптоми та відчуття (питання 1 та 2); Повсякденна діяльність (питання 3 та 4); Дозвілля (питання 5 та 6); Робота та школа (питання 7); Особисті відносини (питання 8 та 9); Лікування (питання 10).

CDLQI являє собою версію DLQI для молодих людей/дітей, яку заповнювали підлітки віком від ≥ 12 до < 16 років. У цьому опитувальнику наведені пояснення про те, як його заповнювати, і його можна було просто віддати учаснику, якого просили заповнити і який міг попросити допомоги у батька або опікуна. Опитувальник аналізували за такими 6 розділами: Симптоми та відчуття (питання 1 та 2); Дозвілля (питання 4, 5 та 6); Школа або вихідні (питання 7); Особисті відносини (питання 3 та 8); Сон (питання 9); Лікування (питання 10); Загальне враження пацієнта про зміну

PGIC являє собою інструмент для самооцінки учасників, що відображає їх впевненість в ефективності лікування. PGIC являє собою 7-бальну шкалу, що відображає оцінку загального поліпшення учасника, яка фіксується під час візитів до центру протягом періоду VC (Hurst H, Bolton J. "Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures," J Manipulative Physiol Ther 2004;27:26-35). Учасник відповідав на таке запитання: "З моменту початку лікування, яке ви отримали у цьому дослідженні, перебіг вашого atopічного дерматиту в областях, оброблених досліджуванним препаратом: (1) дуже сильно покращилося, (2) значно покращилося, (3) мінімально покращилося, (4) не змінилося, (5) мінімально погіршилося, (6) значно погіршилося і (7) дуже сильно погіршилося.»

POEM являє собою інструмент для оцінки якості життя з 7 питань, в якому запитується, скільки днів учасника турбували різні аспекти стану його шкіри протягом останніх 7 днів, як зазначено в SoA (Charman CR, et al., Arch Dermatol 2004, 140:1513-1519).

EQ-5D-5L: EQ-5D являє собою валідований, узагальнений, практичний опитувальник для

самостійного заповнення, в якому учасники (підлітки та дорослі) оцінюють свій поточний стан здоров'я на основі таких критеріїв (параметрів): рухливість, догляд за собою, звичайна діяльність, біль/дискомфорт та тривога/депресія. 5L означає, що для кожного вимірювання існує 5 рівнів, а саме: відсутність проблем, невеликі проблеми, помірні проблеми, серйозні проблеми та екстремальні проблеми. Під час усіх візитів дослідження в період VC (починаючи зі скринінгу) та під час конкретних візитів LTS (тижні 12, 24, 36, 52 та візит наступного спостереження) учасника просили вказати стан свого здоров'я за останні 7 днів, поставивши галочку поруч із найбільш підходящим твердженням щодо кожного із 5 аспектів. Цифри для 5 аспектів можна об'єднати у 5-значне число, яке описує стан здоров'я учасника (Дослідницький фонд EuroQol). EQ-5D-5L. 2017. <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>. Accessed July 17, 2018).

Опитувальник WPAI:SHP v2.0 являє собою валідований інструмент з 6 пунктів, який заповнюється під час усіх візитів до центру, починаючи зі скринінгу, протягом періоду VC та під час конкретних візитів LTS (Тижні 12, 24, 36, 52 та візит наступного спостереження), який вимірює вплив загального стану здоров'я та конкретних симптомів на продуктивність на роботі та повсякденну діяльність поза роботою протягом останніх 7 днів (Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM, "The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument, " *Pharmacoeconomics* 1993;4:353-365).

Шкала оцінки свербіжів NRS являє собою інструмент для щоденного повідомлення пацієнтом (за 24 години) найгіршого рівня інтенсивності свербіжів. Учасників просили оцінити тяжкість свербіжів, обумовленого AD, обравши число від 0 (свербіж відсутній) до 10 (найсильніший свербіж, який тільки можна собі уявити), який найкраще описує їх найсильніший рівень свербіжів за останні 24 години. Учасникам видавали щоденник, у якому можна було записувати тяжкість свербіжів. Учасники були проінструктовані щодо заповнення щоденника щовечора, починаючи з дня скринінгу до останнього нанесення досліджуваного препарату в період VC.

Шкала шкірного болю NRS являє собою інструмент для щоденного повідомлення пацієнтом (протягом 24 годин) найгіршого рівня інтенсивності болю від 0 (відсутність болю) до 10 (найсильніший біль, який тільки можна собі уявити). Учасників просили про таке: "Оцініть тяжкість болю в результаті змін шкіри при atopічному дерматиті, обравши число, яке найкраще описує ваш найсильніший рівень болю за останні 24 години", як зазначено в SoA.

Учасникам видавали щоденник, у якому щовечора вони записували інтенсивність шкірного болю, оцінюючи найсильніший біль протягом останніх 24 годин. Учасники були проінструктовані щодо заповнення щоденника щовечора, починаючи з дня скринінгу до останнього нанесення досліджуваного препарату в період VC.

PROMIS® (Інформаційна система оцінки результатів, які повідомляються пацієнтами, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) являє собою набір широко застосовуваних та загальноприйнятих вимірювань результатів, які повідомляються пацієнтами, що були розроблені за допомогою надійних методів розробки оцінки клінічних результатів та є психометрично підтвердженими. Вибрані опитувальники PROMIS "Коротка Форма - Порушення, пов'язані зі сном (8a)" та "Коротка Форма - Розлад сну (8b)" були модифіковані для щоденного заповнення щоденника з відповідями за 24 години: "Коротка Форма - Порушення, пов'язані зі сном (8a)" заповнювалася ввечері, а "Коротка Форма - Розлад сну (8b)" заповнювалася вранці протягом періоду VC. Починаючи з тижня 8 і протягом періоду LTS, оцінки проводилися/будуть проводитися за 7 днів і завершуватися в дослідному центрі під час візитів у дослідженні.

PROMIS "Коротка Форма - Порушення, пов'язані зі сном (8a)" заповнювалася ввечері протягом періоду VC. Ця оцінка фокусується на самооцінці сприйняття пильності, сонливості та втоми у звичайні години неспання, а також на передбачуваних функціональних порушеннях під час неспання, асоційованих з проблемами сну або порушенням пильності (Buysse, Sleep 2010;33:781-792). Опитувальник складається з 8 простих питань з 5 пунктами з діапазоном балів від 8 до 40, причому більш високі бали вказують на велику тяжкість порушень, пов'язаних зі сном. У кожному пункті передбачається оцінка учасником серйозності порушення його сну. Період часу, за який збирали інформацію, становив останні 24 години для періоду VC та останні 7 днів для періоду LTS.

Опитувальник "PROMIS Коротка Форма - Розлад сну (8b)" заповнювали вранці під час періоду VC. Ця оцінка являє собою самооцінку сприйняття якості сну, глибини сну і відновлення, асоційованого зі сном. Розлад сну не фокусується на симптомах конкретних порушень сну та не дає суб'єктивної оцінки тривалості сну (наприклад, загальної тривалості сну, часу засинання, тривалості неспання під час сну; Buysse et al 2010). "Коротка Форма - Розлад сну" носить загальний, а не специфічний для захворювання характер. Опитувальник також являє собою шкалу з 5 пунктів із діапазоном балів від 8 до 40, причому більш високі бали вказують на більшу

виразність розладів сну. У кожному пункті передбачається оцінка учасником серйозності розладу його сну. Період часу, за який збирали інформацію, становив останні 24 години для періоду VC та останні 7 днів для періоду LTS.

Результати періоду VC

У дослідженні TRuE-AD1 (Дослідження 303) був рандомізований 631 пацієнт (носій, n=126; 0,75 % два рази на день, n=252; 1,5 % два рази на день, n=253); медіана (діапазон) віку становила 32,0 (12-85) років, 62,0 % пацієнтів були жінками. Сімдесят три пацієнти (11,6 %) припинили участь у дослідженні. У дослідженні TRuE-AD2 (Дослідження 304) було рандомізовано 618 пацієнтів (носій, n=124; 0,75 % два рази на день, n=248; 1,5 % два рази на день, n=246); медіана (діапазон) віку становила 33,0 (12 - 85) років, 61,5 % пацієнтів були жінками. П'ятдесят сім пацієнтів (9,2 %) припинили участь у дослідженні. Повні демографічні дані для TRuE-AD1 та TRuE-AD2 наведені в 10 та 11 відповідно. Середній вихідний бал свербіж за шкалою NRS для об'єднаних вибірок TRuE-AD1 і TRuE-AD2 для носія, сукупностей 0,75 % два рази на день і 1,5 % два рази на день становив 5,15, 5,14 та 5,09 відповідно.

Таблиця 10

Параметри	Усього	Параметри	Усього
Вік		Раса, n (%)	
Середнє значення (SD)	35,2 (18,15)	Білий	431 (68,3)
Медіана (Min-Max)	32 (12-85)	Темношкірий	140 (22,2)
12-17 n(%)	123 (19,5)	Азіат	32 (5,1)
>=18 n(%)	508 (80,5)	Інші	28 (4,5)
Стать n(%)		Область n(%)	
Чоловіки	240 (38)	Північна Америка	440 (69,7)
Жінки	391 (62)	Європа	191 (30,3)
Вихідний бал за IGA n(%)		Вихідний бал за EASI n(%)	
2	152 (24,1)	<=7	318 (50,4)
3	479 (75,9)	7	313 (49,6)

Таблиця 11

Параметри	Усього	Параметри	Усього
Вік		Раса n(%)	
Середнє значення (SD)	36,4 (18,38)	Білий	436 (70,6)
Медіана (Min-Max)	33 (12-85)	Темношкірий	152 (24,6)
12-17 n(%)	122 (19,7)	Азіат	14 (2,3)
>=18 n(%)	496 (80,3)	Інші	16 (2,6)
Стать n(%)		Область n(%)	
Чоловіки	238 (38,5)	Північна Америка	415 (67,2)
Жінки	380 (61,5)	Європа	203 (32,8)
Вихідний бал за IGA n(%)		Вихідний бал за EASI n(%)	
2	160 (25,9)	<=7	302 (48,9)
3	458 (74,1)	>7	316 (51,1)

Сукупність пацієнтів для аналізу ефективності складалася з 631 пацієнта для TRuE-AD1 (всі рандомізовані пацієнти) та 577 пацієнтів для TRuE-AD2 (носій, n=118; 0,75 % два рази на день, n=231; 1,5 % два рази на день, n=228). Усі пацієнти, які отримали ≥ 1 дозу препарату (всі рандомізовані пацієнти), були включені в сукупність пацієнтів для аналізу безпеки в обох дослідженнях.

Узагальнені первинні та основні вторинні критерії оцінки ефективності для TRuE-AD1 (Дослідження 303) та TRuE-AD2 (Дослідження 304) представлені в 12 і 13.

Таблиця 12

	Носій	0,75 % два рази на день	1,5 % два рази на день
N	126	252	253
IGA-TS	15,1 %	50 % **	53,8 % **
EASI75	24,6 %	56,0 % **	62,1 % **
ITCH4	15,4 %	40,4 % **	52,2 % **^
PROMIS6 8b	9,5 %	21 % *	22,3 % *
PROMIS6 8a	13,2 %	20,2 %	21,6 %

** p <0,0001, Рух порівняно з носієм; * p <0,01 Рух порівняно з носієм; ^ p=0,04, 1,5 % два рази на день проти 0,75 % два рази на день

Таблиця 13

	Носій	0,75 % два рази на день	1,5 % два рази на день
N	118	231	228
IGA-TS	7,6 %	39,0 % **	51,3 % **^^
EASI75	14,4 %	51,5 % **	61,8 % **^
ITCH4	16,3 %	42,7 % **	50,7 % **
PROMIS6 8b	19,1 %	20,7 %	25,6 %
PROMIS6 8a	13,5 %	20,0 %	23,1 %

** p <0,0001, Рух порівняно з носієм; * p <0,01 Рух порівняно з носієм; ^ p=0,04, 1,5 % два рази на день проти 0,75 % два рази на день

У дослідженнях TRuE-AD1 і TRuE-AD2, відповідно, значно більше пацієнтів, які отримували крем руксолітинібу, досягли успіху в лікуванні за шкалою IGA (0,75 % два рази на день, 50,0 % та 39,0 %; 1,5 % два рази на день, 53,8 % та 51,3 %) порівняно з носієм (15,1 % та 7,6 %; всі P<0,0001) (Фіг. 11).

Показник EASI-75 був досягнутий у 56,0 % та 51,5 % пацієнтів при застосуванні крему руксолітинібу 0,75 % два рази на день, а також у 62,1 % та 61,8 % при застосуванні 1,5 % два рази на день проти 24,6 % і 14,4 % при застосуванні носія (всі P<0,0001) у дослідженнях TRuE-AD1 та TRuE-AD2 відповідно (Фіг. 12). У дослідженні TRuE-AD1 (Дослідження 303) показники індексу площі та тяжкості екземи зменшувалися з плином часу з чітким розділенням обох груп активного лікування та групи, що отримувала носій, до тижня 2. В об'єднаних дослідженнях TRuE-AD1 (Дослідження 303) та TRuE-AD2 (Дослідження 304) показники індексу площі та тяжкості екземи з плином часу знижувалися з чітким розділенням обох груп активного лікування та групи, яка отримувала носій, до тижня 2 (див. Фіг. 31, 32 і 33).

В обох дослідженнях пацієнти, які застосовували крем руксолітиніб (0,75 % два рази на день або 1,5 % два рази на день), досягли статистично значущого зменшення свербіж (NRS4) порівняно з носієм на тижні 8 (Фіг. 13; цифри вказані для пацієнтів із вихідним свербіжем ≥ 4 за шкалою NRS). На додаток до стійкого зменшення свербіж на тижні 8 у пацієнтів, які застосовували крем руксолітинібу (0,75 % два рази на день або 1,5 % два рази на день), також спостерігалось швидке зменшення свербіж протягом 1-2 днів (Фіг. 14 і Фіг. 15; Таблиця 14 (TRuE-AD1; середній вихідний бал свербіж за шкалою NRS - 6,39, 6,44 та 6,45 для носія, 0,75 % два рази на день та 1,5 % два рази на день, відповідно); Таблиця 15 (TRuE-AD2; вихідний бал свербіж за шкалою NRS - 6,42, 6,38 та 6,38 для носія, 0,75 % два рази на день та 1,5 % два рази на день відповідно); цифри вказані для пацієнтів із вихідним свербіжем ≥ 4 за шкалою NRS).

Таблиця 14

		Середня зміна балу свербіж за шкалою NRS порівняно з вихідним рівнем			
День	Носій	0,75 % два рази на день	p-значення	1,5 % два рази на день	p-значення
N	78	156		161	
1	-0,21	-0,61		-0,60	

2	-0,11	-1,43	<0,0001	-1,66	<0,0001
3	-0,46	-1,81	<0,0001	-2,05	<0,0001
4	-0,38	-2,21	<0,0001	-2,45	<0,0001
5	-0,5	-2,14	<0,0001	-2,66	<0,0001
6	-0,88	-2,20	<0,0001	-2,79	<0,0001
7	-0,88	-2,33	<0,0001	-2,88	<0,0001
14	-1,32	-3,12	<0,0001	-3,66	<0,0001
21	-1,40	-3,38	<0,0001	-4,06	<0,0001
28	-1,49	-3,47	<0,0001	-4,46	<0,0001
35	-1,91	-3,65	<0,0001	-4,73	<0,0001
42	-1,83	-3,51	<0,0001	-4,52	<0,0001
49	-2,22	-3,65	<0,0001	-4,80	<0,0001
56	-2,16	-3,52	<0,0001	-4,64	<0,0001

*р-значення між групою, яка отримувала крем руксолітинібу, і групою, яка отримувала носій

Таблиця 15

Середня зміна балу свербіж за шкалою NRS порівняно з вихідним рівнем					
День	Носій	0,75 % два рази на день	р-значення	1,5 % два рази на день	р-значення
N	80	157		146	
1	-0,10	-0,48	0,0598	-0,60	0,0159
2	-0,10	-1,29	<0,0001	-1,42	<0,0001
3	-0,22	-1,67	<0,0001	-1,82	<0,0001
4	-0,03	-1,90	<0,0001	-2,23	<0,0001
5	-0,33	-1,99	<0,0001	-2,25	<0,0001
6	-0,23	-2,30	<0,0001	-2,27	<0,0001
7	-0,26	-2,41	<0,0001	-2,51	<0,0001
14	-1,22	-3,02	<0,0001	-3,36	<0,0001
21	-1,24	-3,43	<0,0001	-3,65	<0,0001
28	-1,53	-3,52	<0,0001	-3,61	<0,0001
35	-1,59	-3,94	<0,0001	-3,80	<0,0001
42	-1,59	-3,95	<0,0001	-3,87	<0,0001
49	-1,70	-3,94	<0,0001	-3,82	<0,0001
56	-1,77	-3,88	<0,0001	-3,89	<0,0001

*р-значення між групою, яка отримувала крем руксолітинібу, і групою, яка отримувала носій

5 Як у дослідженні TRuE-AD1, так і в TRuE-AD2 значно більше зниження свербіж порівняно з носієм спостерігалось до дня 2 (протягом 12 годин після першого застосування крему руксолітинібу) у пацієнтів, які отримували 1,5 % крем руксолітинібу два рази на день (Таблиця 16 (TRuE-AD1) та Таблиця 17 (TRuE-AD2), виміряну для всієї сукупності пацієнтів). Середній вихідний бал свербіж за шкалою NRS для носія, 0,75 % два рази на день і 1,5 % два рази на день Таблиці 16 становив 5,06, 5,13 та 5,15 відповідно. Середній вихідний бал свербіж за шкалою NRS для носія, 0,75 % два рази на день і 1,5 % два рази на день Таблиці 17 становив 5,25, 5,15 та 5,02 відповідно. До дня 2 (в межах 36 годин від першого застосування крему руксолітинібу) пацієнти досягли значно більшого зменшення свербіж при застосуванні крему руксолітинібу 0,75 % два рази на день в обох дослідженнях.

Таблиця 16

Середня зміна балу свербіж за шкалою NRS порівняно з вихідним рівнем					
День	Носій	0,75 % два рази на день	р-значення	1,5 % два рази на день	р-значення
N	126	252		253	
1	-0,09	-0,41	0,0512	-0,48	0,0161
2	-0,03	-1,12	<0,0001	-1,27	<0,0001
3	-0,09	-1,49	<0,0001	-1,61	<0,0001

4	0,06	-1,33	<0,0001	-1,90	<0,0001
5	-0,16	-1,78	<0,0001	-2,07	<0,0001
6	-0,45	-1,81	<0,0001	-2,18	<0,0001
7	-0,43	-1,93	<0,0001	-2,23	<0,0001
14	-0,78	-2,60	<0,0001	-2,81	<0,0001
21	-0,98	-2,72	<0,0001	-3,08	<0,0001
28	-1,03	-2,81	<0,0001	-3,39	<0,0001
35	-1,32	-2,99	<0,0001	-3,69	<0,0001
42	-1,24	-2,83	<0,0001	-3,44	<0,0001
49	-1,41	-2,98	<0,0001	-3,65	<0,0001
56	-1,51	-2,97	<0,0001	-3,53	<0,0001

*р-значення між групою, яка отримувала крем руксолітинібу, і групою, яка отримувала носій

Таблиця 17

Середня зміна балу свербіжності за шкалою NRS порівняно з вихідним рівнем					
День	Носій	0,75 % два рази на день	р-значення	1,5 % два рази на день	р-значення
N	118	231		228	
1	-0,12	-0,35	0,1713	-0,48	0,0290
2	-0,08	-1,12	<0,0001	-1,21	<0,0001
3	-0,20	-1,42	<0,0001	-1,45	<0,0001
4	-0,02	-1,60	<0,0001	-1,81	<0,0001
5	-0,24	-1,65	<0,0001	-1,84	<0,0001
6	-0,22	-1,94	<0,0001	-1,83	<0,0001
7	-0,24	-2,00	<0,0001	-2,07	<0,0001
14	-0,94	-2,52	<0,0001	-2,75	<0,0001
21	-1,00	-2,79	<0,0001	-2,95	<0,0001
28	-1,09	-2,89	<0,0001	-2,88	<0,0001
35	-1,29	-3,15	<0,0001	-3,10	<0,0001
42	-1,23	-3,21	<0,0001	-3,03	<0,0001
49	-1,40	-3,13	<0,0001	-3,01	<0,0001
56	-1,33	-3,04	<0,0001	-3,17	<0,0001

*р-значення між групою, яка отримувала крем руксолітинібу, і групою, яка отримувала носій

- Об'єднані дані для досліджень TRuE-AD1 і TRuE-AD2 для середньої зміни порівняно з вихідним рівнем щоденного балу свербіжності за шкалою NRS наведені в Таблиці 18 і на Фіг. 25. Значення р демонструють, що відмінності для крему з 0,75 % і 1,5 % руксолітинібу стають значущими до дня 1 (протягом 12 годин). Середня зміна порівняно з вихідним рівнем щоденного балу свербіжності за шкалою NRS на день 1 (в межах 12 годин) для 0,75 % та 1,5 % крему руксолітинібу становить -0,38 та -0,48 відповідно. Середня зміна порівняно з вихідним рівнем щоденного балу свербіжності за шкалою NRS на день 2 (в межах 36 годин) для 0,75 % та 1,5 % крему руксолітинібу становить -1,12 та -1,24 відповідно.

Таблиця 18

Середня зміна щоденного балу свербіжності за шкалою NRS порівняно з вихідним рівнем					
День дослідження	Носій	0,75 % два рази на день	р-значення	1,5 % два рази на день	р-значення
1	-0,10	-0,38	0,0180	-0,48	0,0011
2	-0,06	-1,12	<0,0001	-1,24	<0,0001
3	-0,14	-1,45	<0,0001	-1,53	<0,0001
4	0,02	-1,72	<0,0001	-1,86	<0,0001
5	-0,20	-1,72	<0,0001	-1,96	<0,0001
6	-0,34	-1,87	<0,0001	-2,01	<0,0001

Таблиця 18

7	-0,34	-1,97	<0,0001	-2,15	<0,0001
8	-0,53	-2,09	<0,0001	-2,30	<0,0001
9	-0,53	-2,13	<0,0001	-2,36	<0,0001
10	-0,66	-2,19	<0,0001	-2,39	<0,0001
11	-0,67	-2,17	<0,0001	-2,45	<0,0001
12	-0,75	-2,38	<0,0001	-2,59	<0,0001
13	-0,86	-2,46	<0,0001	-2,67	<0,0001
14	-0,86	-2,56	<0,0001	-2,78	<0,0001
15	-0,91	-2,54	<0,0001	-2,92	<0,0001
16	-1,00	-2,58	<0,0001	-2,97	<0,0001
17	-0,96	-2,63	<0,0001	-2,93	<0,0001
18	-0,94	-2,68	<0,0001	-3,03	<0,0001
19	-1,04	-2,64	<0,0001	-3,09	<0,0001
20	-1,08	-2,66	<0,0001	-3,11	<0,0001
21	-0,99	-2,75	<0,0001	-3,02	<0,0001
22	-1,09	-2,78	<0,0001	-3,18	<0,0001
23	-0,97	-2,74	<0,0001	-3,05	<0,0001
24	-1,01	-2,78	<0,0001	-3,05	<0,0001
25	-1,05	-2,78	<0,0001	-3,17	<0,0001
26	-0,95	-2,79	<0,0001	-3,11	<0,0001
27	-1,06	-2,75	<0,0001	-3,06	<0,0001
28	-1,06	-2,85	<0,0001	-3,16	<0,0001

У пацієнтів із вихідним балом свербіжів ≥ 2 за шкалою NRS кількість відповідей, які досягли поліпшення свербіжів за шкалою NRS на ≥ 2 бали, стала статистично значущою до дня 2 (у межах 36 годин від першого застосування крему руксолітинібу) для пацієнтів, які отримували крем руксолітинібу 0,75 % і 1,5 % два рази на день (Таблиця 19 (TRuE-AD1) та Таблиця 20 (TRuE-AD2)).

Таблиця 19

Учасники, які досягли зниження свербіжів за шкалою NRS на ≥ 2 бали - кількість відповідей на лікування від загальної кількості (%)					
День	Носій	0,75 % два рази на день	p-значення	1,5 % два рази на день	p-значення
1	9 з 96 (9,4 %)	31 з 201 (15,4 %)	0,2030	28 з 207 (13,5 %)	0,4099
2	8 з 95 (8,4 %)	64 з 197 (32,5 %)	<0,0001	78 з 199 (39,2 %)	<0,0001
3	16 з 97 (16,5 %)	72 з 195 (36,9 %)	0,0003	91 з 199 (45,7 %)	<0,0001
4	13 з 95 (13,7 %)	96 з 199 (48,2 %)	<0,0001	105 з 198 (53,0 %)	<0,0001
5	12 з 94 (12,8 %)	92 з 193 (47,7 %)	<0,0001	115 з 198 (58,1 %)	<0,0001
6	22 з 92 (23,9 %)	99 з 192 (51,6 %)	<0,0001	121 з 203 (59,6 %)	<0,0001
7	19 з 93 (20,4 %)	101 з 194 (52,1 %)	<0,0001	116 з 203 (57,4 %)	<0,0001
8	20 з 91 (22,0 %)	108 з 194 (55,7 %)	<0,0001	116 з 200 (58,0 %)	<0,0001
9	23 з 91 (25,3 %)	115 з 188 (61,2 %)	<0,0001	115 з 197 (58,4 %)	<0,0001
10	23 з 90 (25,6 %)	110 з 188 (58,5 %)	<0,0001	123 з 191 (64,4 %)	<0,0001
11	24 з 87 (27,6 %)	110 з 179 (61,5 %)	<0,0001	121 з 187 (64,7 %)	<0,0001
12	24 з 89 (27,0 %)	121 з 188 (64,4 %)	<0,0001	119 з 184 (64,7 %)	<0,0001
13	28 з 91 (30,8 %)	119 з 193 (61,7 %)	<0,0001	129 з 193 (66,8 %)	<0,0001
14	26 з 92 (28,3 %)	124 з 189 (65,6 %)	<0,0001	134 з 196 (68,4 %)	<0,0001

Таблиця 20

Учасники, які досягли зниження свербіжів за шкалою NRS на ≥ 2 бали - кількість відповідей на лікування від загальної кількості (%)					
День	Носій	0,75 % два рази на день	p-значення	1,5 % два рази на день	p-значення
1	4 з 92 (4,3 %)	30 з 174 (17,2 %)	0,0032	22 з 175 (12 %)	0,0447
2	7 з 91 (7,7 %)	51 з 180 (28,3 %)	<0,0001	51 з 172 (29,7 %)	<0,0001
3	12 з 88 (13,6 %)	59 з 174 (33,9 %)	0,0004	64 з 170 (37,6 %)	<0,0001
4	10 з 88 (11,4 %)	59 з 166 (35,5 %)	<0,0001	81 з 172 (47,1 %)	<0,0001
5	12 з 89 (13,5 %)	76 з 172 (44,2 %)	<0,0001	80 з 170 (47,1 %)	<0,0001
6	10 з 87 (11,5 %)	81 з 167 (48,5 %)	<0,0001	82 з 170 (48,2 %)	<0,0001
7	13 з 92 (14,1 %)	89 з 172 (51,7 %)	<0,0001	94 з 175 (53,7 %)	<0,0001
8	13 з 90 (14,4 %)	96 з 174 (55,2 %)	<0,0001	97 з 171 (56,7 %)	<0,0001
9	13 з 84 (15,5 %)	94 з 170 (55,3 %)	<0,0001	88 з 165 (53,3 %)	<0,0001
10	18 з 90 (20,0 %)	93 з 166 (56,0 %)	<0,0001	95 з 165 (57,6 %)	<0,0001
11	17 з 87 (20,2 %)	94 з 174 (54,0 %)	<0,0001	94 з 167 (56,3 %)	<0,0001
12	21 з 90 (23,3 %)	100 з 172 (58,1 %)	<0,0001	104 з 164 (63,4 %)	<0,0001
13	20 з 86 (23,3 %)	100 з 167 (59,9 %)	<0,0001	102 з 166 (61,4 %)	<0,0001
14	24 з 88 (27,3 %)	105 з 170 (61,8 %)	<0,0001	107 з 170 (62,9 %)	<0,0001

5 У пацієнтів із вихідним балом свербіжів ≥ 2 за шкалою NRS кількість відповідей, які досягли поліпшення свербіжів за шкалою NRS на ≥ 2 бали, стала статистично значущою до дня 2 (в межах 36 годин від першого застосування крему руксолітинібу) для пацієнтів, які отримували крем руксолітинібу 0,75 % і 1,5 % два рази на день (Таблиця 21 (TRuE-AD1 та TRuE-AD2)). Різниця між 0,75 % і 1,5 % кремом руксолітинібу порівняно з носієм стала статистично значущою на день 1 (в межах 12 годин).

Таблиця 21

Учасники, які досягли зниження свербіжів за шкалою NRS на ≥ 2 бали - кількість відповідей на лікування від загальної кількості (%)					
День	Носій	0,75 % два рази на день	p-значення	1,5 % два рази на день	p-значення
1	13 з 188 (0,7 %)	61 з 375 (2,7 %)	0,0021	50 з 382 (3,1 %)	0,0300
2	15 з 186 (8,1 %)	115 з 377 (30,5 %)	<0,0001	129 з 371 (34,8 %)	<0,0001
3	28 з 185 (15,1 %)	131 з 369 (35,5 %)	<0,0001	155 з 369 (42,0 %)	<0,0001
4	23 з 183 (12,6 %)	155 з 365 (42,5 %)	<0,0001	186 з 370 (50,3 %)	<0,0001
5	24 з 183 (13,1 %)	168 з 365 (46,0 %)	<0,0001	195 з 368 (53,0 %)	<0,0001
6	32 з 179 (17,9 %)	180 з 359 (50,1 %)	<0,0001	203 з 373 (54,4 %)	<0,0001
7	32 з 185 (17,3 %)	190 з 366 (51,9 %)	<0,0001	210 з 377 (55,7 %)	<0,0001

10

15 У пацієнтів із вихідним балом свербіжів ≥ 4 за шкалою NRS кількість відповідей, які досягли поліпшення свербіжів за шкалою NRS на ≥ 4 бали, стала статистично значущою до дня 4 від першого застосування крему руксолітинібу для пацієнтів, які отримували 0,75 % крем руксолітинібу два рази на день, і до дня 3 від першого застосування крему руксолітинібу у пацієнтів, які отримували 1,5 % крем руксолітинібу два рази на день (Таблиця 22 (TRuE-AD1 та TRuE-AD2 та Фіг. 26)).

Таблиця 22

Учасники, які досягли зниження свербіжів за шкалою NRS на ≥ 4 бали - кількість відповідей на лікування від загальної кількості (%)					
День	Носій	0,75 % два рази на день	p-значення	1,5 % два рази на день	p-значення
1	1 з 144 (0,7 %)	8 з 291 (2,7 %)	0,0807	9 з 288 (3,1 %)	0,1290
2	3 з 145 (2,1 %)	26 з 293 (8,9 %)	0,0042	31 з 277 (11,2 %)	0,0012

Таблиця 22

	Учасники, які досягли зниження свербіжів за шкалою NRS на ≥ 4 бали - кількість відповідей на лікування від загальної кількості (%)				
3	3 з 142 (2,1 %)	38 з 286 (13,3 %)	0,0002	44 з 276 (15,9 %)	<0,0001
4	4 з 142 (2,8 %)	51 з 285 (17,9 %)	<0,0001	64 з 277 (23,1 %)	<0,0001
5	5 з 141 (3,5 %)	55 з 285 (19,3 %)	<0,0001	67 з 275 (24,4 %)	<0,0001
6	8 з 140 (5,7 %)	62 з 279 (22,2 %)	<0,0001	78 з 277 (28,2 %)	<0,0001
7	10 з 142 (7,0 %)	68 з 281 (24,2 %)	<0,0001	86 з 283 (30,4 %)	<0,0001

5 Пацієнти, які отримували 0,75 % і 1,5 % крем руксолітинібу два рази на день, досягали бала 0 або 1 за шкалою IGA до тижня 2 у дослідженні TRuE-AD1. (Таблиця 23). Пацієнти, які отримували 1,5 % крем руксолітинібу два рази на день, досягали бала 0 або 1 за шкалою IGA до тижня 2, а пацієнти, які отримували 0,75 % крем руксолітинібу два рази на день, досягали бала 0 або 1 за шкалою IGA до тижня 4 у дослідженні TRuE-AD2 (Таблиця 24).

Таблиця 23

	Учасники, які досягли бала 0 або 1 за шкалою IGA - кількість відповідей від загальної кількості (%)				
Тиждень	Носій	0,75 % два рази на день	р-значення	1,5 % два рази на день	р-значення
2	8 з 126 (6,3 %)	82 з 252 (32,5 %)	<0,0001	88 з 253 (34,8 %)	<0,0001
4	19 з 126 (15,1 %)	134 з 252 (53,2 %)	<0,0001	139 з 253 (54,9 %)	<0,0001
8	30 з 126 (23,8 %)	148 з 252 (58,7 %)	<0,0001	159 з 253 (62,8 %)	<0,0001

Таблиця 24

	Учасники, які досягли бала 0 або 1 за шкалою IGA - кількість відповідей від загальної кількості (%)				
Тиждень	Носій	0,75 % два рази на день	р-значення	1,5 % два рази на день	р-значення
2	11 з 118 (9,3 %)	56 з 231 (24,2 %)	0,0008	79 з 228 (34,6 %)	<0,0001
4	20 з 118 (16,9 %)	106 з 231 (45,9 %)	<0,0001	120 з 228 (52,6 %)	<0,0001
8	19 з 118 (16,1 %)	118 з 231 (51,1 %)	<0,0001	142 з 228 (62,3 %)	<0,0001

10 Пацієнти, які отримують 0,75 % і 1,5 % крем руксолітинібу два рази на день, досягали EASI90 (Таблиця 25 (TRuE-AD1) та Таблиця 26 (TRuE-AD2). Різниця між 0,75 % і 1,5 % кремом руксолітинібу порівняно з носієм стала статистично значущою до тижня 2.

Таблиця 25

	Учасники, які досягли EASI90 - кількість відповідей від загальної кількості (%)				
Тиждень	Носій	0,75 % два рази на день	р-значення	1,5 % два рази на день	р-значення
2	3 з 126 (2,4 %)	32 з 252 (12,7 %)	0,0008	50 з 253 (19,8 %)	<0,0001
4	5 з 126 (4,0 %)	77 з 252 (30,6 %)	<0,0001	92 з 253 (36,4 %)	<0,0001
8	12 з 126 (9,5 %)	96 з 252 (38,1 %)	<0,0001	112 з 253 (44,3 %)	<0,0001

Таблиця 26

	Учасники, які досягли EASI90 - кількість відповідей від загальної кількості (%)				
Тиждень	Носій	0,75 % два рази на день	р-значення	1,5 % два рази на день	р-значення
2	1 з 118 (0,8 %)	25 з 231 (10,8 %)	0,0004	36 з 228 (15,8 %)	<0,0001
4	3 з 118 (2,5 %)	59 з 231 (25,5 %)	<0,0001	74 з 228 (32,5 %)	<0,0001
8	5 з 118 (4,2 %)	81 з 231 (35,1 %)	<0,0001	99 з 228 (43,4 %)	<0,0001

15

На тижні 8, поліпшення сну за шкалою порушень сну PROMIS (8a) на ≥ 6 балів досягли

21,0 % та 20,7 % пацієнтів, які застосовували 0,75 % крем руксолітинібу два рази на день, та 22,3 % та 25,6 % пацієнтів, які застосовували 1,5 % крем руксолітинібу два рази на день, у дослідженнях TRuE-AD1 та TRuE-AD2 відповідно (Фіг. 16). На тижні 8, поліпшення сну за шкалою PROMIS (8a) на ≥ 6 балів досягли 20,1 % пацієнтів, які застосовували 0,75 % крем руксолітинібу два рази на день, і 22,3 % пацієнтів, які застосовували 1,5 % крем руксолітинібу два рази на день, в об'єднаних дослідженнях TRuE-AD1 (Дослідження 303) та TRuE-AD2 (Фіг. 30). На тижні 8, покращення сну за шкалою розладів сну PROMIS (8a) на ≥ 6 балів досягли 20,2 % та 20,0 % пацієнтів, які застосовували 0,75 % крем руксолітинібу два рази на день, та 21,6 % та 23,1 % пацієнтів, які застосовували 1,5 % крем руксолітинібу два рази на день, у дослідженнях TRuE-AD1 та TRuE-AD2 відповідно (Фіг. 17). На тижні 8, покращення сну за шкалою розладів сну PROMIS (8a) на ≥ 6 балів досягли 20,9 % пацієнтів, які застосовували 0,75 % крем руксолітинібу два рази на день, і 23,8 % пацієнтів, які застосовували 1,5 % крем руксолітинібу два рази на день в об'єднаних дослідженнях TRuE-AD1 (Дослідження 303) та TRuE-AD2 (Дослідження 304) (Фіг. 29).

Що стосується 0,75 % крему руксолітинібу два рази на день, відповіді пацієнтів відповідно до шкали IGA-TS та EASI75 несподівано виявилися кращими на тижнях 2, 4 та 8 порівняно з 1,5 % кремом руксолітинібу один раз на день (з фази 2) (див. Таблиці 27 і 28).

Таблиця 27

Тиждень	Частка пацієнтів, які досягли IGA-TS (%)			
	0,75 % два рази на день ^a	1,5 % один раз на день ^b	1,5 % два рази на день ^a	1,5 % два рази на день ^b
2	30,6	13,5	25,0	8,0
4	38,9	21,2	46,9	38,0
8	50,0	30,8	59,4	48,0

a) Див. Фіг. 22 (результати Фази 3)

b) Див. Фіг. 4 (результати Фази 2)

Таблиця 28

Тиждень	Частка пацієнтів, які досягли EASI75 (%)			
	0,75 % два рази на день ^a	1,5 % один раз на день ^b	1,5 % два рази на день ^a	1,5 % два рази на день ^b
2	36,1	21,2	37,5	30,0
4	63,9	40,4	53,3	56,0
8	75,0	53,8	71,9	64,0

a) Див. Фіг. 23 (результати Фази 3)

b) Див. Фіг. 3 (результати Фази 2)

Загальна частота небажаних явищ, що виникли в ході лікування, в обох дослідженнях за 8 тижнів лікування була зіставною між схемами крему руксолітинібу та носія (0,75 % два рази на день, 29,4 %; 1,5 % два рази на день, 28,9 %, носій, 34,9 % у дослідженні TRuE-AD1, і 0,75 % два рази на день, 29,4 %, 1,5 % два рази на день, 23,6 %; носій, 32,3 % у дослідженні TRuE-AD2). Частота серйозних небажаних явищ була зіставною у всіх групах лікування (0,75 % два рази на день, 0,8 %; 1,5 % два рази на день, 0,6 %; носій, 0,8 %). Клінічно значущих реакцій на місці нанесення, включно з ділянками чутливої шкіри, не спостерігалось. Наприклад, опіки в місці нанесення виникали з порівнянною або меншою частотою, ніж при застосуванні носія (0,75 % два рази на день, 0,0 %; 1,5 % два рази на день, 0,8 %; носій, 1,6 % у дослідженні TRuE-AD1, і 0,75 % два рази на день, 0,8 %, 1,5 % два рази на день, 0,8 %, носій 6,5 % у дослідженні TRuE-AD2). Свербіж у місці нанесення виникав із зіставною або меншою частотою, ніж при застосуванні носія (0,75 % два рази на день, 1,2 %; 1,5 % два рази на день, 0,0 %; носій, 1,6 %). Зміни рівня гемоглобіну (г/л) та тромбоцитів ($10^9/\text{л}$) протягом 8 тижнів були зіставними між групами лікування (0,75 % два рази на день і 1,5 % два рази на день) порівняно з носієм (Фіг. 18-21).

Пацієнти з більш тяжким atopічним дерматитом з більш вираженим ураженням поверхні тіла Вражаюче, але в дослідженнях TRuE-AD1 і TRuE-AD2 було виявлено, що пацієнти з більш тяжким atopічним дерматитом із більш вираженим ураженням поверхні тіла, очевидно, добре

відповідали на крем руксолітинібу для місцевого застосування. Ці пацієнти зазвичай мають площу поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні та показник індексу площі та тяжкості екземи ≥ 16 на вихідному рівні.

Аналіз проводили для пацієнтів у дослідженнях TRuE-AD1 та TRuE-AD2, у яких площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом становила ≥ 10 % на вихідному рівні, а показник індексу площі та тяжкості екземи становив ≥ 16 на вихідному рівні. Із 81 пацієнта в підгрупі, 13 пацієнтів отримували носій, 36 пацієнтів отримували 0,75 % крем руксолітинібу два рази на день і 32 пацієнти отримували 1,5 % крем руксолітинібу два рази на день. 100 % пацієнтів, які отримували носій і 1,5 % крем руксолітинібу два рази на день, на початковому рівні мали бал 3 за шкалою IGA, тоді як серед пацієнтів, які отримували 0,75 % крем руксолітинібу два рази на день, вихідний бал 3 за шкалою IGA мали 33 з 36 пацієнтів, а інші пацієнти мали вихідний бал 2 за шкалою IGA.

Як у дослідженні TRuE-AD1, так і в TRuE-AD2, у пацієнтів, у яких площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом становила ≥ 10 % на вихідному рівні та індекс площі і тяжкості екземи становив ≥ 16 на вихідному рівні, більша кількість пацієнтів, які отримували крем руксолітинібу, досягли успіху в лікуванні за шкалою IGA в період отримання носія в якості контролю на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 (0,75 % два рази на день, 30,6 %, 38,9 % та 50,0 %, 1,5 % два рази на день, 25,0 %, 46,9 % та 59,4 %) порівняно з носієм (0,0 %) (Фіг. 22).

Як у дослідженні TRuE-AD1, так і в TRuE-AD2 більше пацієнтів, які отримували крем руксолітинібу, досягли успіху в лікуванні за шкалою IGA у період отримання носія в якості контролю на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 (0,75 % два рази на день, 19,9 %, 39,1 % та 44,7 %, 1,5 % два рази на день, 26,2 %, 45,1 % та 52,6 %) порівняно з носієм (3,7 %, 6,1 % та 11,5 %) (Фіг. 27).

У дослідженні TRuE-AD1 у пацієнтів з балом 3 за шкалою IGA на вихідному рівні та площею поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом ≥ 10 % на вихідному рівні більше пацієнтів, які отримували крем руксолітинібу, досягли успіху в лікуванні за шкалою IGA в період отримання носія в якості контролю на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 (0,75 % два рази на день, 21,0 %, 42,0 % і 53,0 %; 1,5 % два рази на день, 25,3 %, 50,6 % і 60,9 %) порівняно з носієм (0,0 %, 4,8 % і 14,3 %).

Як у дослідженні TRuE-AD1, так і в TRuE-AD2 для пацієнтів, у яких площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом становила ≥ 10 % на вихідному рівні та індекс площі та тяжкості екземи становив ≥ 16 на початковому рівні, показник EASI-75 був досягнутий у більшій кількості пацієнтів, які отримували 0,75 % крем руксолітинібу два рази на день (36,1 %, 63,9 % і 75,0 % на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 відповідно) та 1,5 % крем руксолітинібу два рази на день (37,5 %, 56,3 % та 71,9 % на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 відповідно) порівняно з носієм (0 %, 7,7 % та 7,7 % на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 відповідно) (Фіг. 23).

Як у дослідженні TRuE-AD1, так і в TRuE-AD2, показник EASI-75 був досягнутий у більшій кількості пацієнтів, які застосовували 0,75 % крем руксолітинібу два рази на день (28,0 %, 47,0 % та 53,8 % на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 відповідно) та 1,5 % крем руксолітинібу два рази на день (33,9 %, 54,7 % та 62,0 % на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 відповідно) порівняно з носієм (4,9 %, 12,3 % та 19,7 % на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 відповідно) (Фіг. 28).

Як у дослідженні TRuE-AD1, так і в TRuE-AD2 для пацієнтів, у яких площа поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом становила ≥ 10 % на вихідному рівні, індекс площі та тяжкості екземи становив ≥ 16 на вихідному рівні та бал за Цифровою рейтинговою шкалою оцінки свербіж становило ≥ 4 на вихідному рівні, у більшій кількості пацієнтів вдалося досягти зменшення свербіж (покращення свербіж за шкалою NRS на ≥ 4 бали), які застосовували 0,75 % крем руксолітинібу два рази на день (23,1 %, 42,3 % та 50 % на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 відповідно) та 1,5 % крем руксолітинібу два рази на день (33,3 %, 66,7 % та 61,1 % на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 відповідно) порівняно з носієм (0 %, 27,3 % та 27,3 % на тижні 2, тижні 4 та тижні 8 відповідно) (Фіг. 24).

Дивно, але ці результати демонструють, що пацієнти з більш важким atopічним дерматитом із більш вираженим ураженням поверхні тіла відповідають на 0,75 % або 1,5 % крем руксолітинібу два рази на добу для місцевого застосування порівняно або навіть краще, ніж пацієнти, які отримували системний біологічний агент, такий як дупілумаб (див порівняння в Таблиці 29; і на Фіг. 22-24). Ці результати особливо вражають, враховуючи, що відповідь на крем руксолітинібу спостерігався вже за 4-8 тижнів, а при застосуванні дупілумабу - за 16 тижнів.

Таблиця 29

	Крем руксолітинібу				Дупілумаб ^{b, c}	
	на тижні 4		на тижні 8		на тижні 16	на тижні 16
Доза	0,75 % два рази на день	1,5 % два рази на день	0,75 % два рази на день	1,5 % два рази на день	300 мг за тиждень	300 мг щотижня
Частка пацієнтів, які досягли IGA-TS	38,9 %	46,9 %	50,0 %	59,4 %	36 %, 38 %	36 %, 37 %
Частка пацієнтів, які досягли EASI-75	63,9 %	75,0 %	56,3 %	71,9 %	44 %, 51 %	48 %, 52 %
Частка пацієнтів, у яких свербіж зменшився на 4 бали за шкалою NRS ^a	42,3 %	50 %	66,7 %	61,1 %	36 %, 41 %	39 %, 40 %

^aПацієнти мали оцінку свербіжу за шкалою NRS ≥ 4 на вихідному рівні.

^bПідшкірно (дослідження Solo1 та Solo2).

^cSimpson EL, et al. "Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis," N Engl J Med 2016;375:2335-48, Table 1.

- Різноманітні модифікації винаходу, на додаток до описаних у цьому документі, будуть очевидні кваліфікованим спеціалістам в цій області з попереднього опису. Такі модифікації також входять в обсяг формули винаходу, що додається. Кожне з посилань, цитованих у цій заявці, включено до цього документу за допомогою посилання у повному обсязі.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Склад для місцевого застосування, який містить 1,5 % (мас./мас.) в перерахунку на вільну основу руксолітинібу фосфату, для застосування в способі лікування atopічного дерматиту середнього ступеня тяжкості у пацієнта-людини, при цьому застосування включає нанесення складу на шкіру вказаного пацієнта-людини два рази на день, при цьому пацієнт:
 - має індекс площі і тяжкості екземи ≥ 16 на початковому рівні;
 - має площу поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом від 10 до 20 % на початковому рівні;
 - має бал 3 за загальною оцінкою дослідника на початковому рівні; і
 - має початковий бал за цифровою рейтинговою шкалою, який дорівнює або перевищує 4.
2. Склад для місцевого застосування за п. 1, який **відрізняється** тим, що пацієнт:
 - є підлітком у віці від ≥ 12 до 17 років включно або чоловіком чи жінкою у віці ≥ 18 років; і
 - має діагностований atopічний дерматит щонайменше 2 роки.
3. Склад для місцевого застосування за будь-яким з пп. 1-2, який **відрізняється** тим, що склад для місцевого застосування являє собою склад крему.
4. Склад крему, який містить 1,5 % (мас./мас.) в перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі, для застосування в способі зменшення свербіжу у пацієнта з atopічним дерматитом, де застосування включає нанесення на шкіру вказаного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему два рази на день;
 - при цьому пацієнт:
 - має індекс площі і тяжкості екземи ≥ 16 на початковому рівні;
 - має площу поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом від 10 до 20 % на початковому рівні;
 - має бал 3 за загальною оцінкою дослідника на початковому рівні; і
 - має початковий бал за цифровою рейтинговою шкалою, який дорівнює або перевищує 4.
5. Склад крему, який містить 0,75 % (мас./мас.) в перерахунку на вільну основу руксолітинібу або його фармацевтично прийнятної солі, для застосування в способі лікування atopічного дерматиту у пацієнта-людини, де застосування включає нанесення на шкіру вказаного пацієнта-людини, який потребує цього, складу крему два рази на день,
 - при цьому пацієнт:
 - має індекс площі і тяжкості екземи ≥ 16 на початковому рівні;

має площу поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом від 10 до 20 % на початковому рівні;
 має бал 3 за загальною оцінкою дослідника на початковому рівні; і
 має початковий бал за цифровою рейтинговою шкалою, який дорівнює або перевищує 4.

6. Склад крему для застосування за п. 4, який **відрізняється** тим, що нанесення продовжують щонайменше 8 тижнів.

7. Склад крему для застосування за п. 4 або 6, який **відрізняється** тим, що пацієнт має вік 12 років і більше.

8. Склад крему для застосування за п. 5, який **відрізняється** тим, що нанесення продовжують щонайменше 8 тижнів.

9. Склад крему для застосування за п. 5 або 8, який **відрізняється** тим, що пацієнт має вік 12 років і більше.

10. Склад для місцевого застосування для лікування atopічного дерматиту середнього ступеня тяжкості у пацієнта-людини, де вказаний склад для місцевого застосування містить 0,75 % (мас./мас.) в перерахунку на вільну основу руколітинібу або його фармацевтично прийнятної солі, і вказаний склад для місцевого застосування призначений для нанесення на шкіру пацієнта-людини два рази на день, де вказаний пацієнт-людина:
 має індекс площі і тяжкості екземи ≥ 16 на початковому рівні;
 має площу поверхні тіла з ураженням atopічним дерматитом від 10 до 20 % на початковому рівні;
 має бал 3 за загальною оцінкою дослідника на початковому рівні; і
 має початковий бал за цифровою рейтинговою шкалою, який дорівнює або перевищує 4.

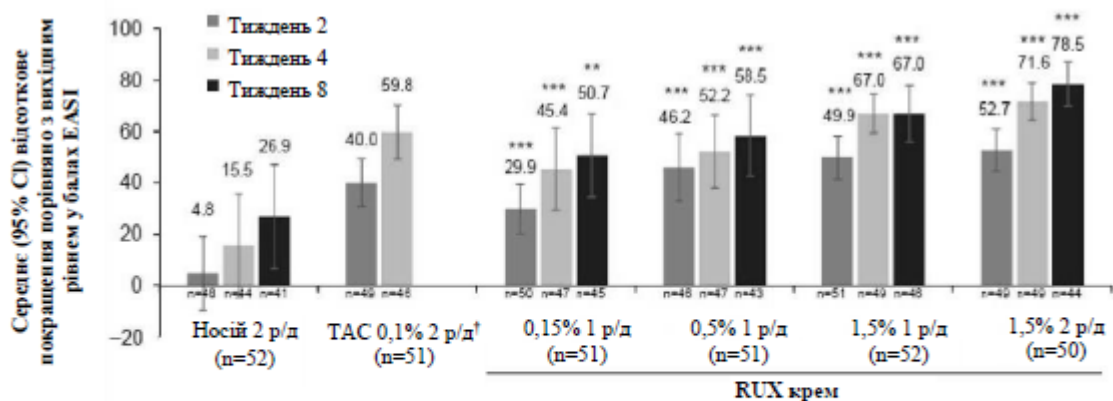
11. Склад для місцевого застосування за п. 10, де нанесення вказаного складу для місцевого застосування проводять протягом щонайменше 8 тижнів.

12. Склад для місцевого застосування за п. 10 або 11, де пацієнт має вік 12 років або старше.

13. Склад для місцевого застосування за будь-яким з пп. 10-12, який **відрізняється** тим, що у пацієнта-людини діагностований atopічний дерматит, що визначено критеріями Hanifin і Rajika.

14. Склад для місцевого застосування за будь-яким з пп. 10-13, який **відрізняється** тим, що пацієнт-людина має діагноз atopічний дерматит щонайменше 2 роки.

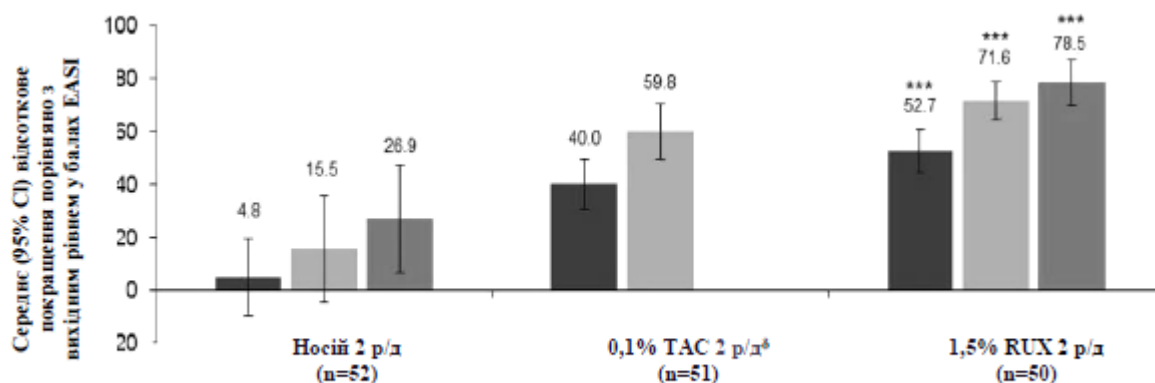
15. Склад для місцевого застосування за будь-яким з пп. 10-14, який **відрізняється** тим, що руколітиніб або його фармацевтично прийнятна сіль являє собою фосфат руколітинібу.



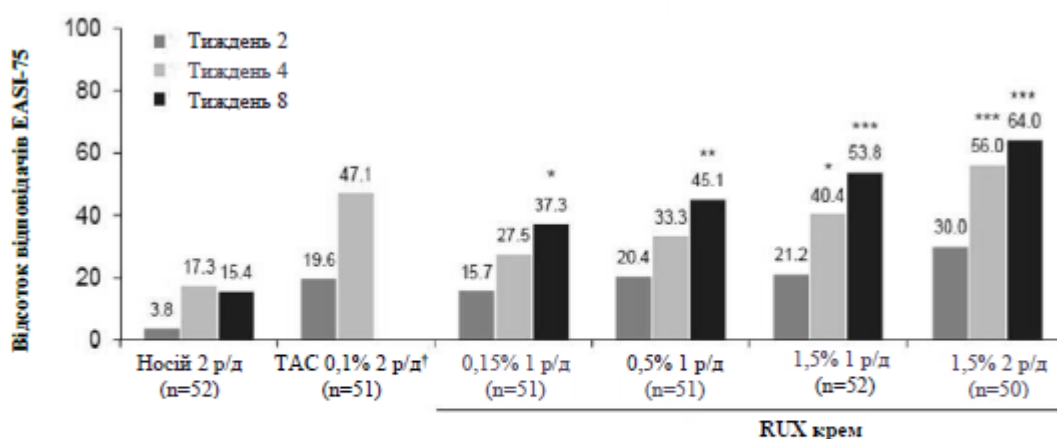
2 р/д, два рази на день; EASI, індекс площі та тяжкості екземи; 1 р/д, один раз на день; RUX, руколітиніб; TAC, активний контроль триампінолону.

*** $P < 0,001$ порівняно з носієм; ** $P < 0,01$ порівняно з носієм; † TAC група отримувала 0,1% крем TAC до тижня 4, а потім носій.

Fig. 1



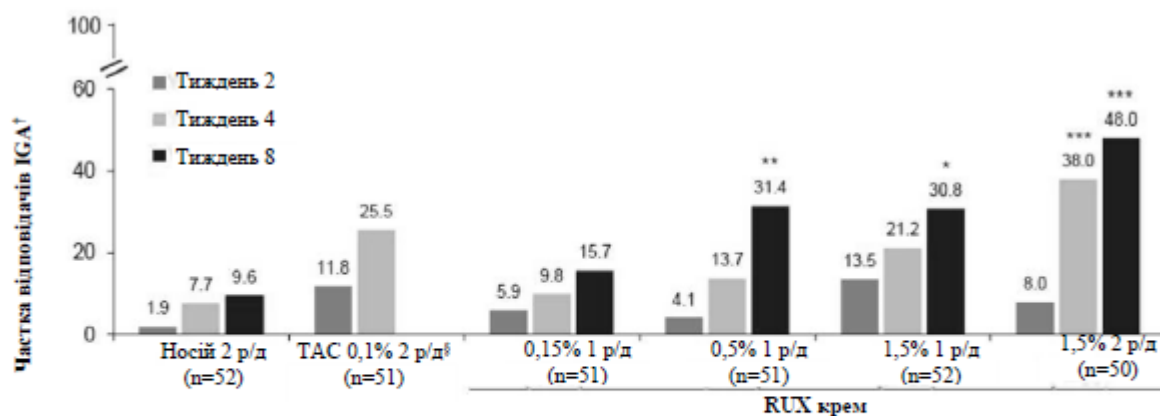
Фіг. 2



2 р/д, два рази на день; EASI, індекс площі та тяжкості екземи; 1 р/д, один раз на день; RUX, руксолітиніб; TAC, активний контроль триамінолону.

*** $P < 0,001$ порівняно з носієм; ** $P < 0,01$ порівняно з носієм; * $P < 0,05$ порівняно з носієм; † TAC група отримувала 0,1% крем TAC до Тижня 4, а потім носій.

Фіг. 3



2 р/д, двічі на день; IGA, Загальна оцінка дослідника; 1 р/д, один раз на день; RUX, руксолітиніб; TAC, активний контроль триамінолону.

*** $P < 0,001$ порівняно з носієм; ** $P < 0,01$ порівняно з носієм; * $P < 0,05$ порівняно з носієм.

† Визначається як пацієнт, який досяг бала 0-1 за шкалою IGA з покращенням на ≥ 2 бали порівняно з вихідним рівнем;

‡ Група TAC отримувала 0,1% крем TAC до Тижня 4, а потім носій.

Фіг. 4

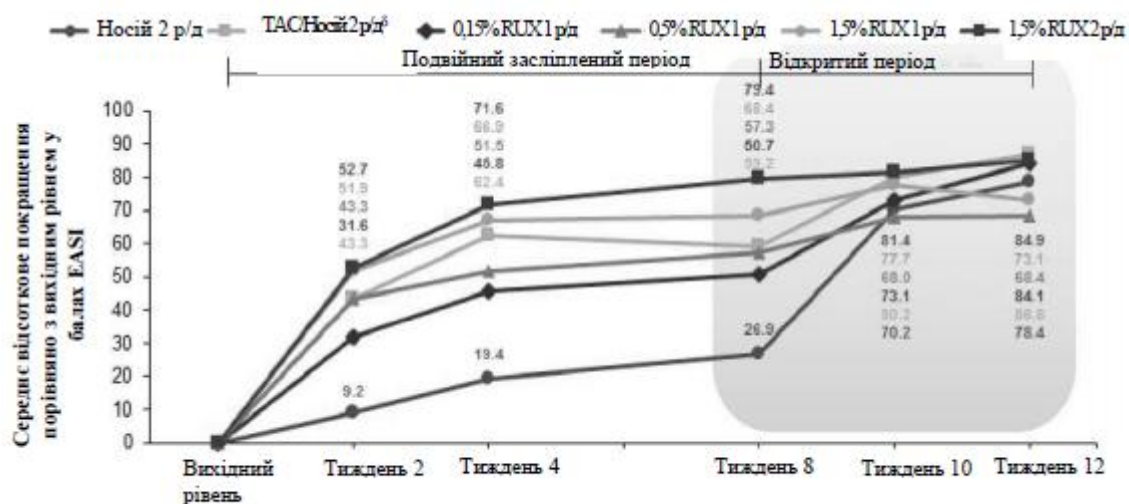


Fig. 5

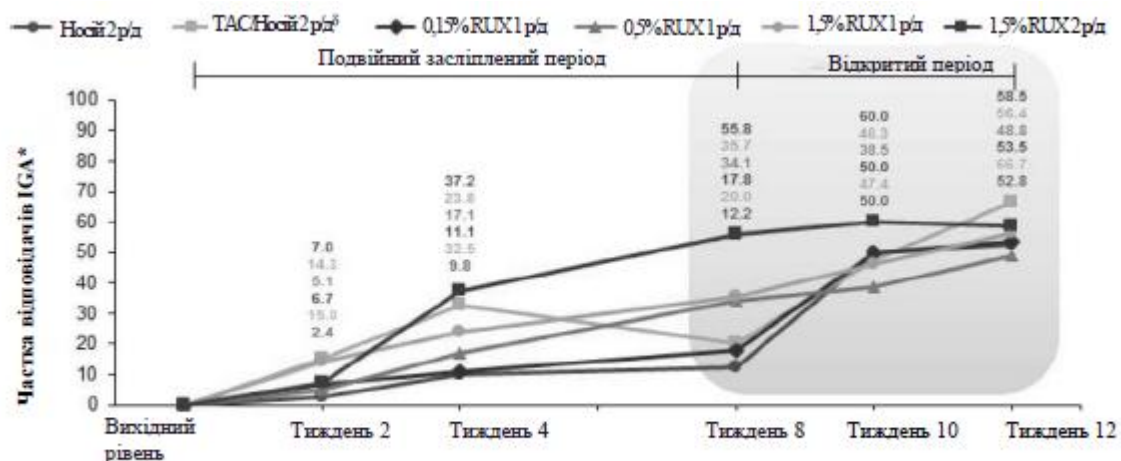


Fig. 6

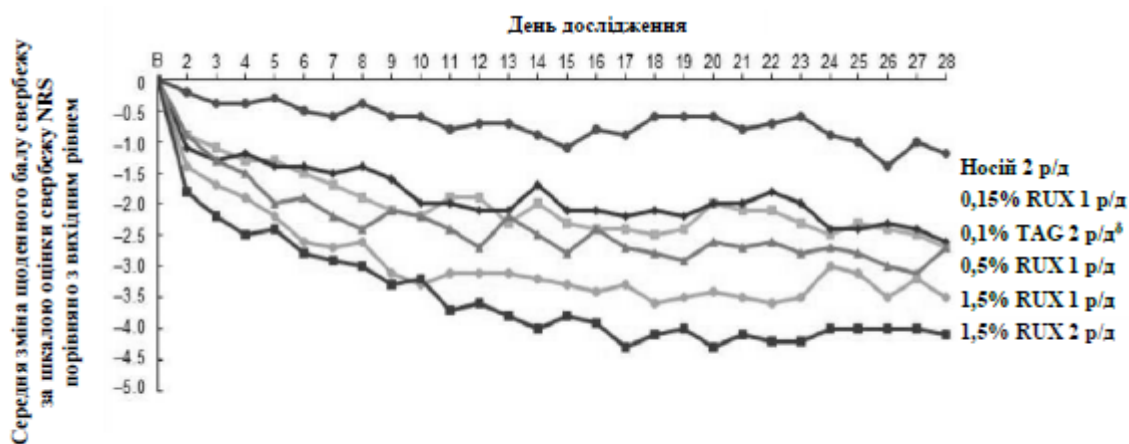
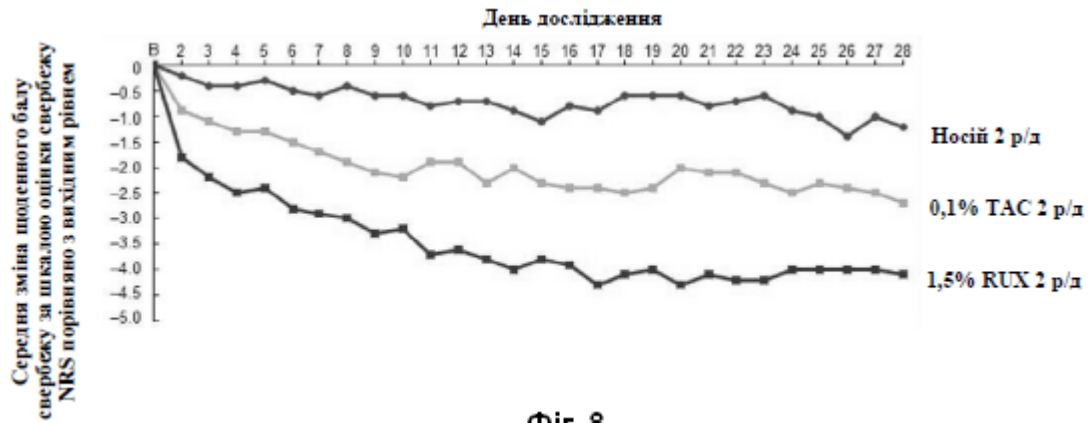
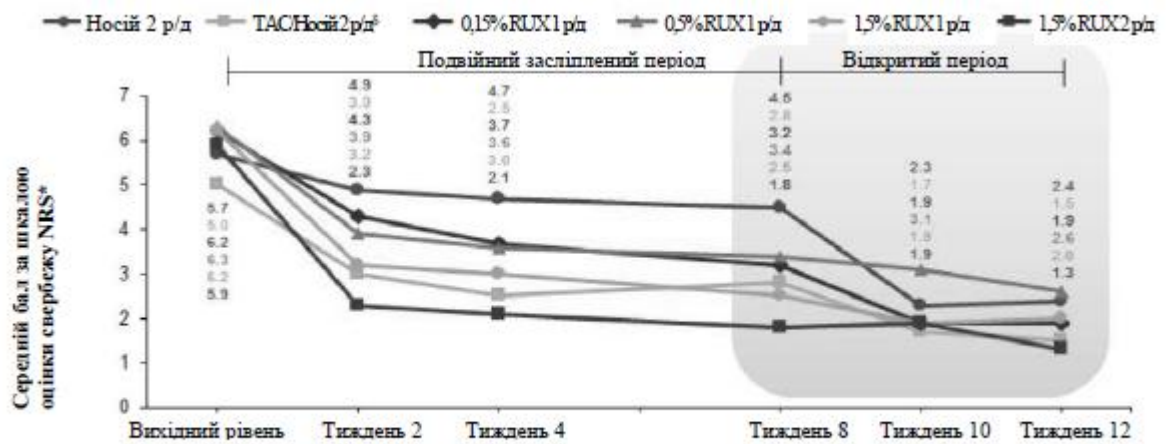


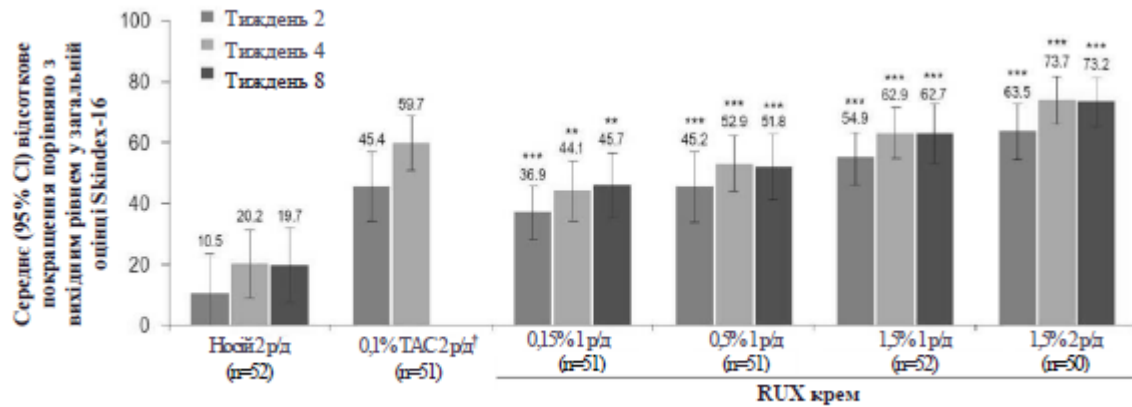
Fig. 7



Фіг. 8



Фіг. 9



Фіг. 10

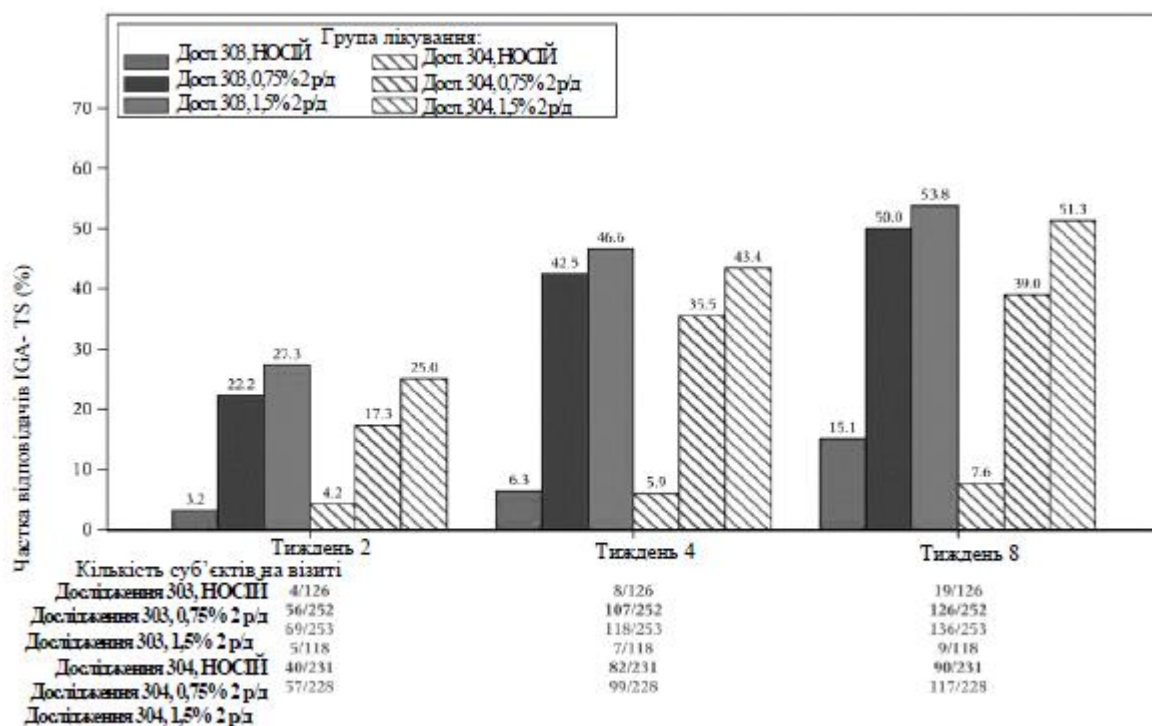


Fig. 11

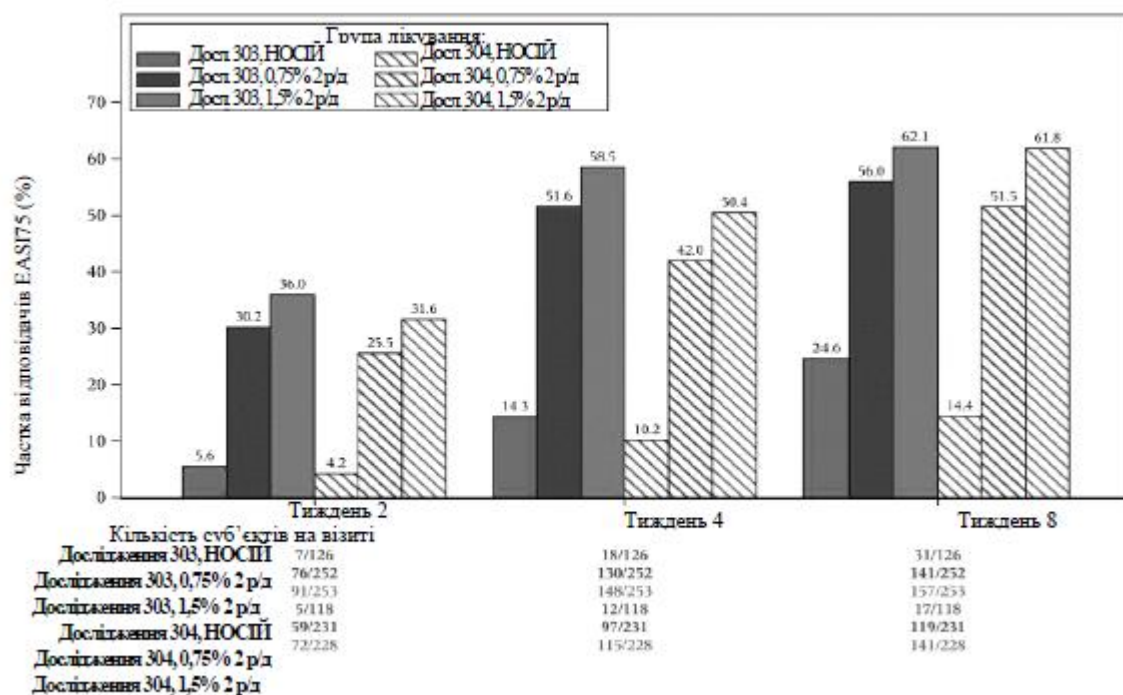
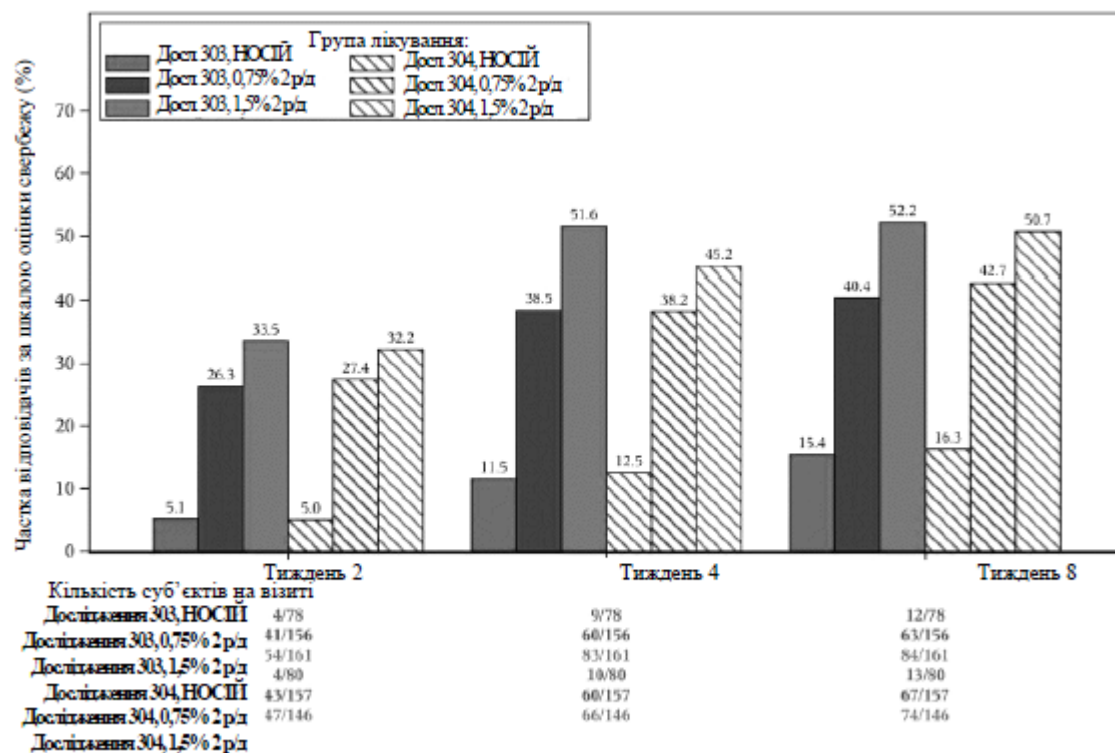
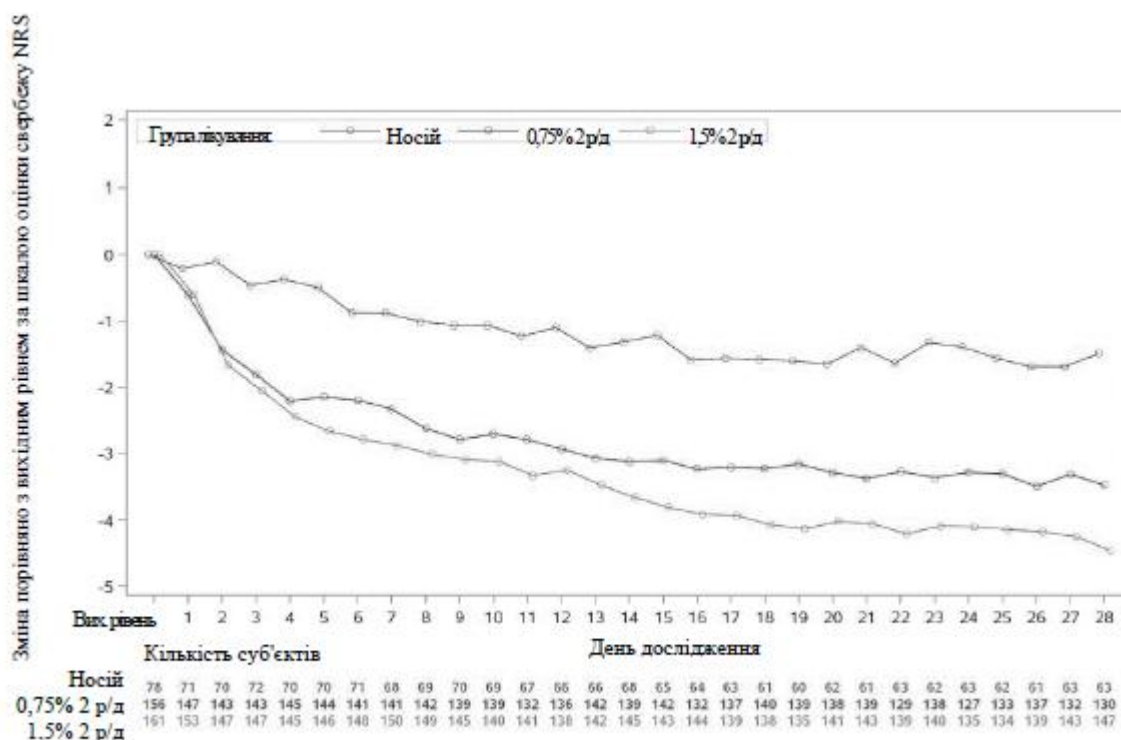


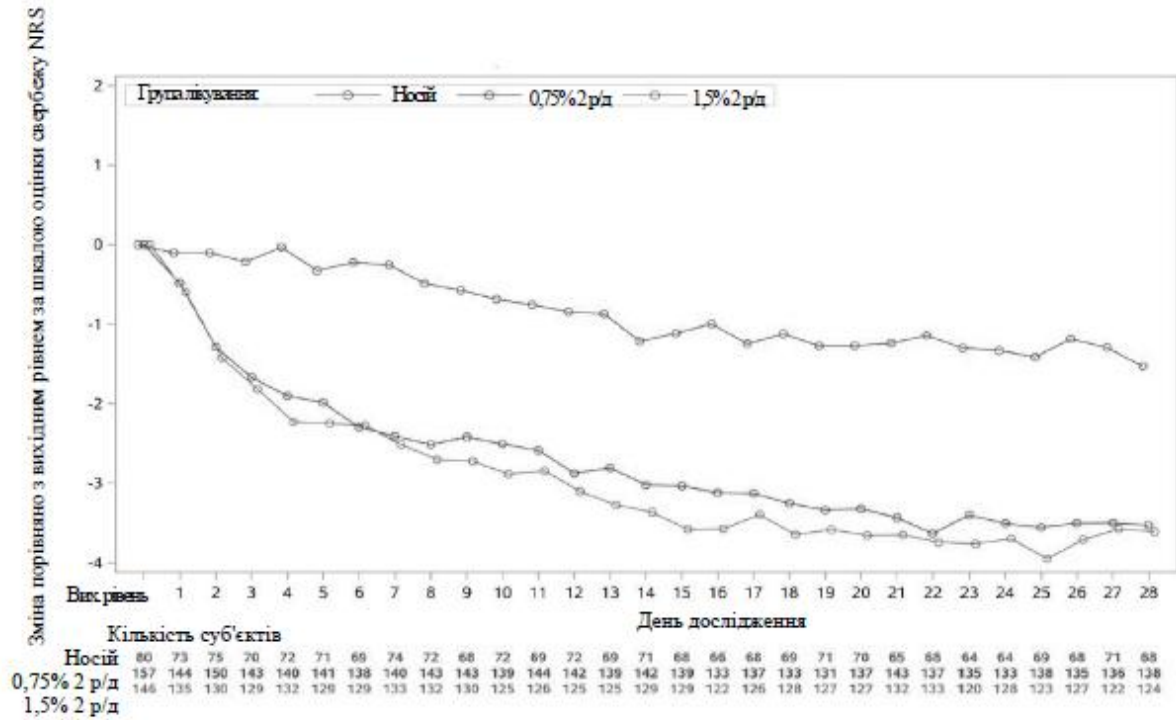
Fig. 12



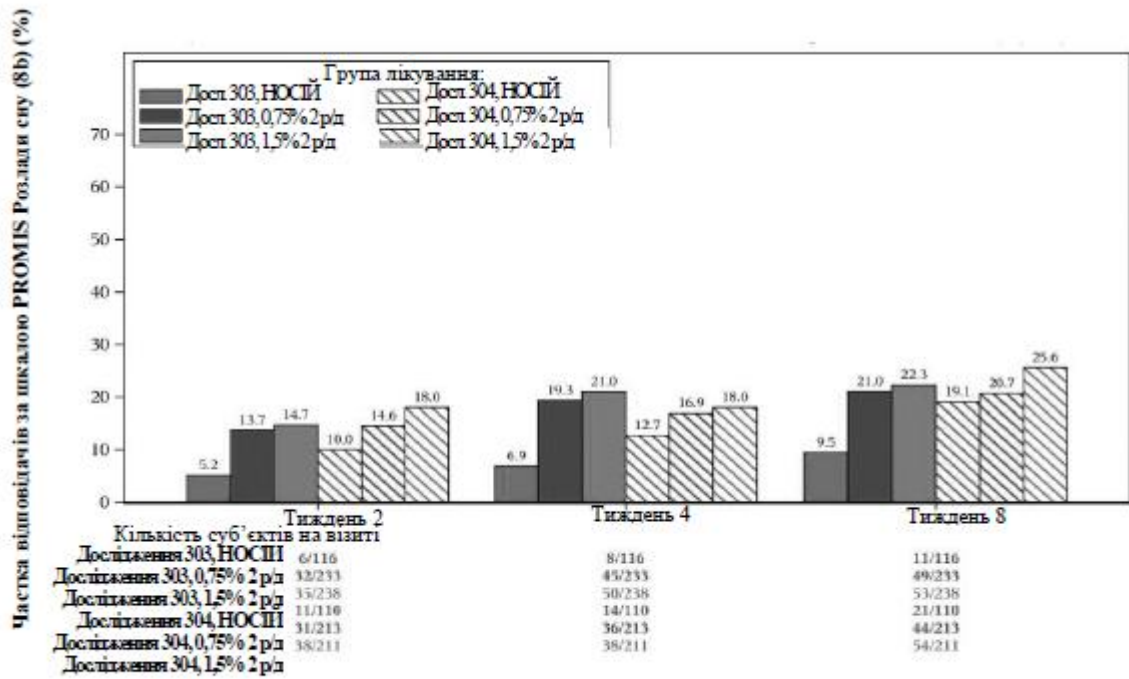
Фіг. 13



Фіг. 14

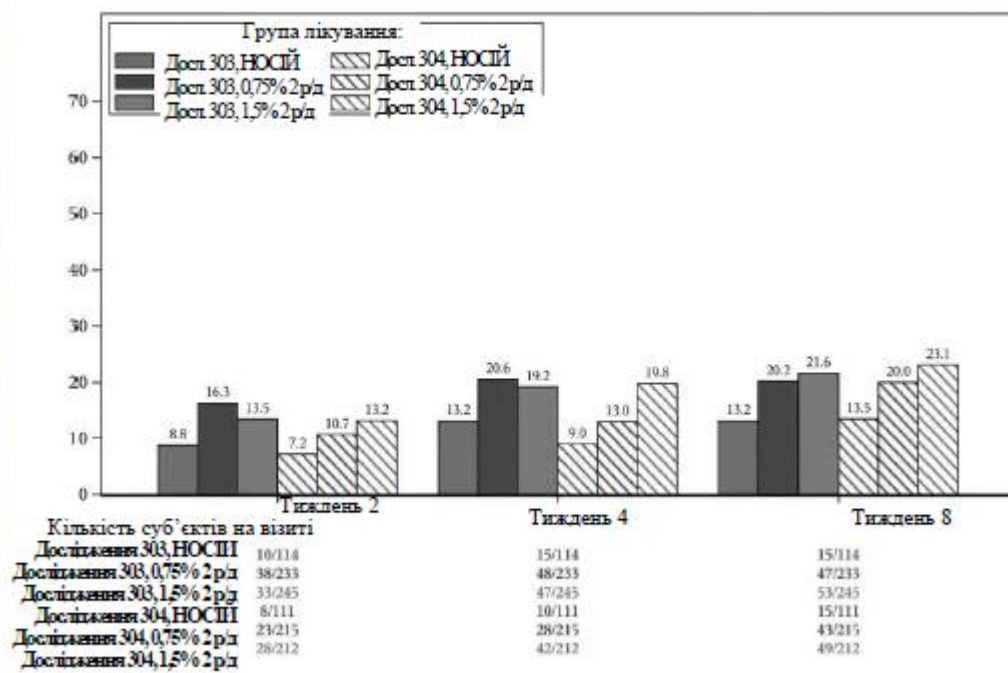


Фіг. 15

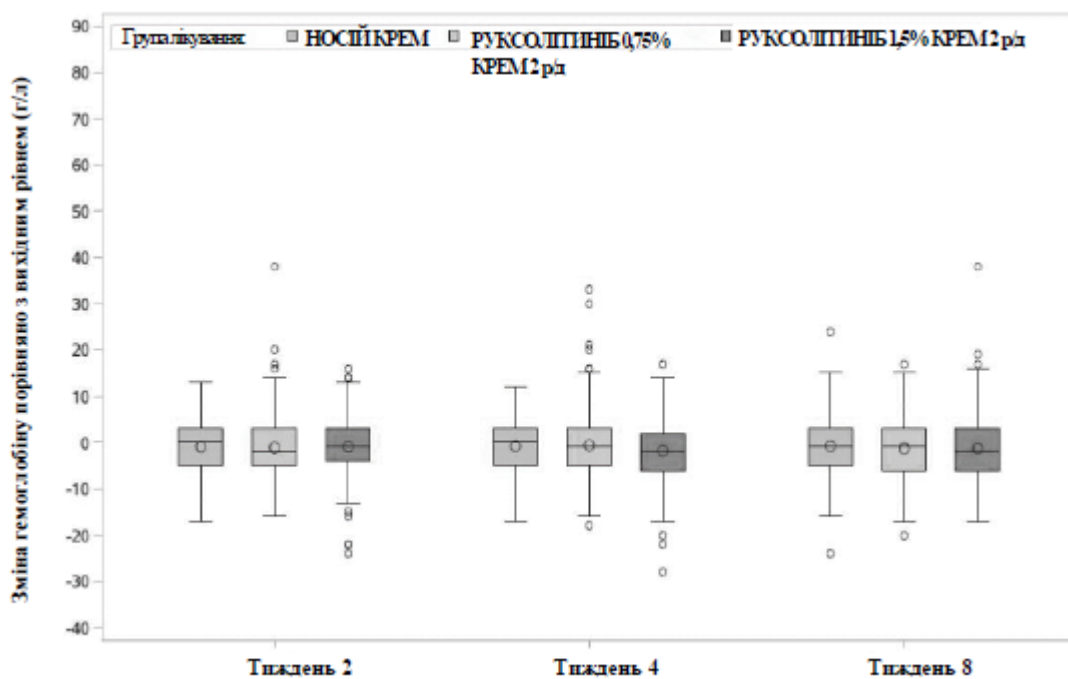


Фіг. 16

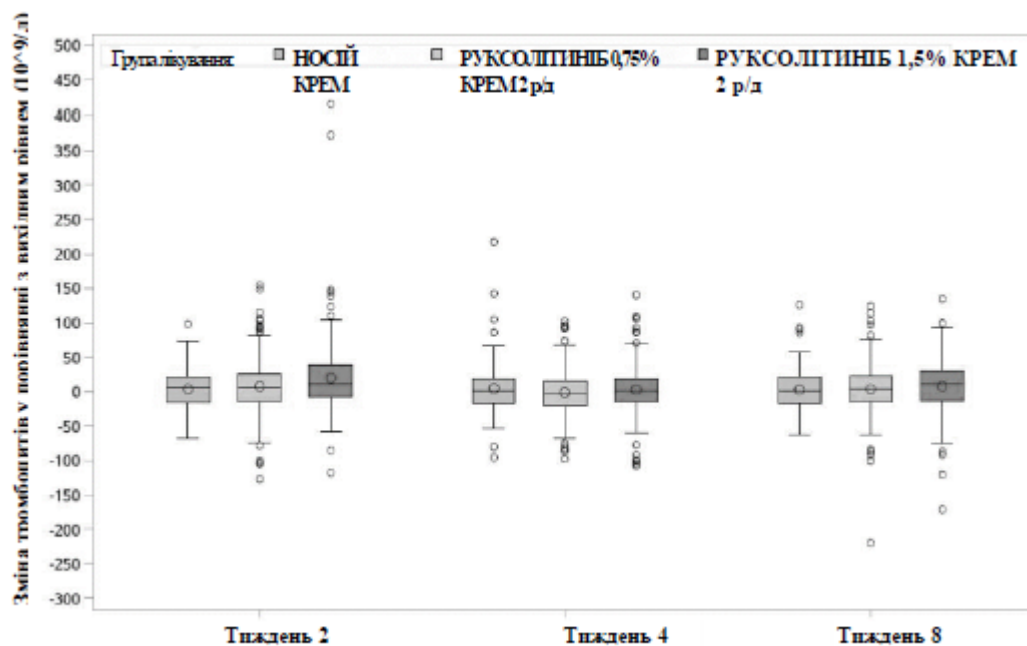
Частка відповідей за шкалою PROMIS порушення, пов'язані зі сном (8a) (%)



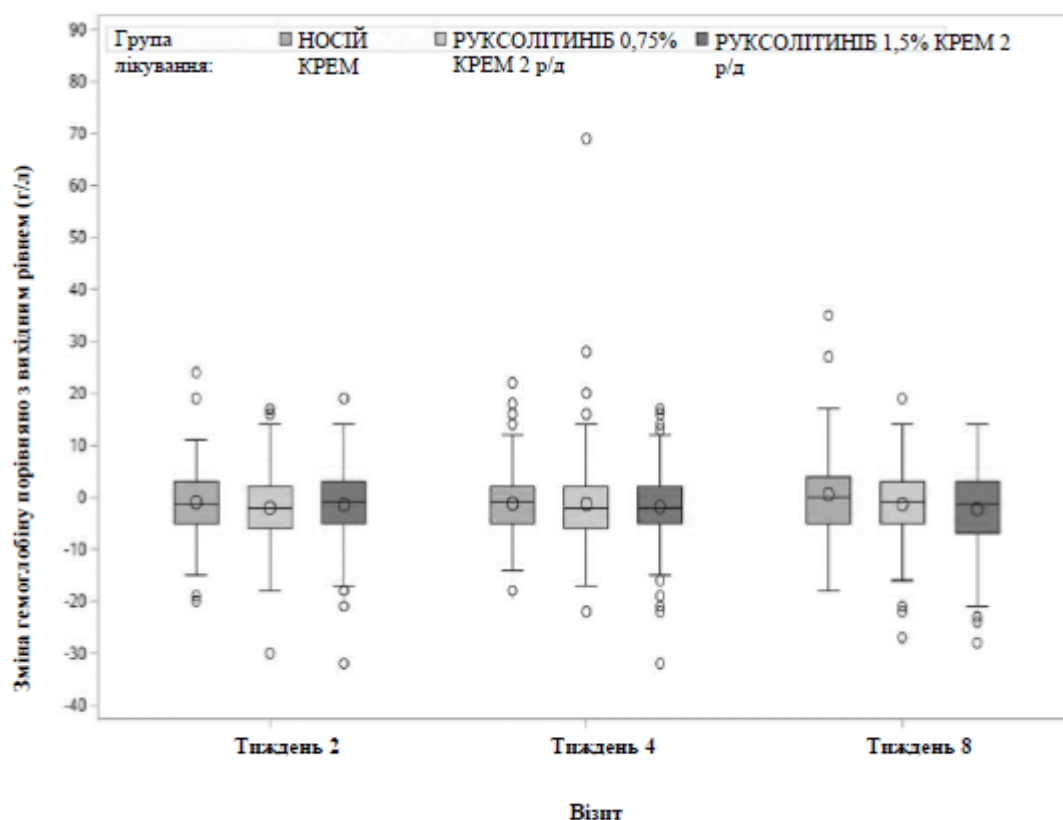
Фіг. 17



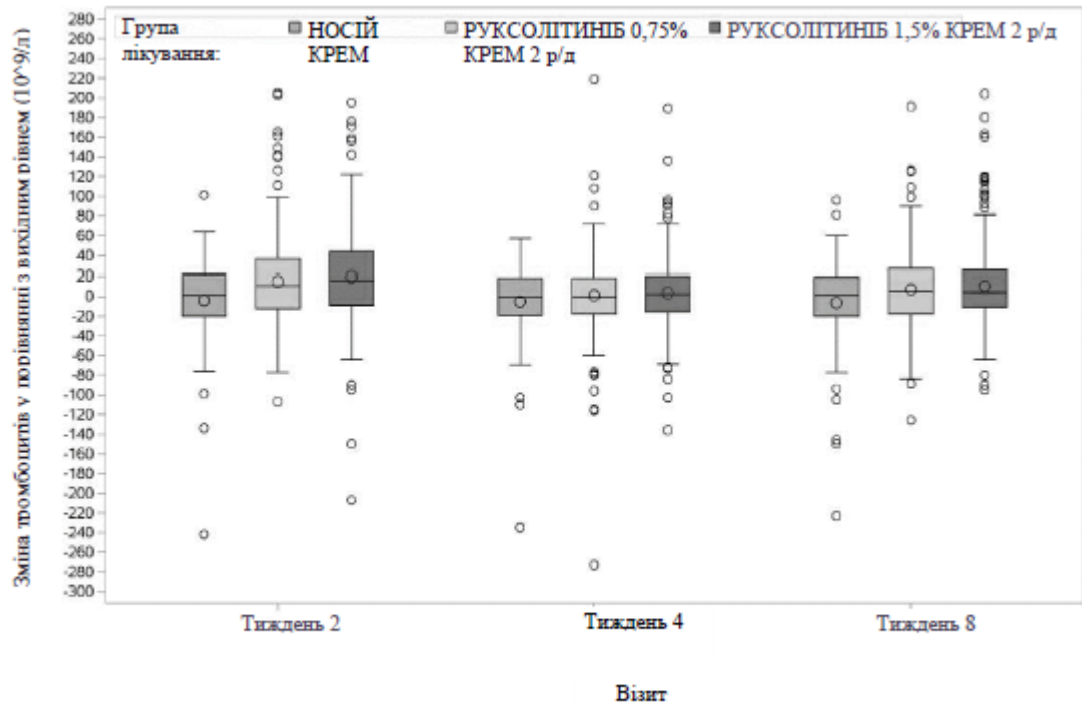
Фіг. 18



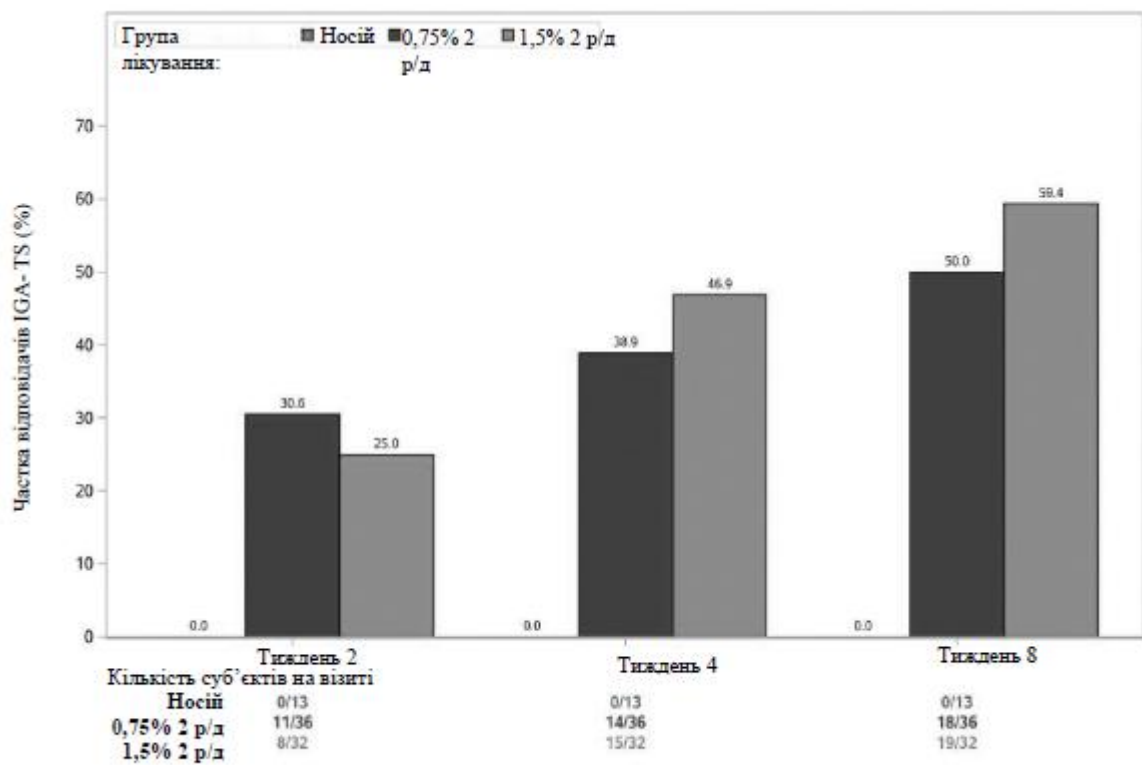
Фіг. 19



Фіг. 20



Фіг. 21



Фіг. 22

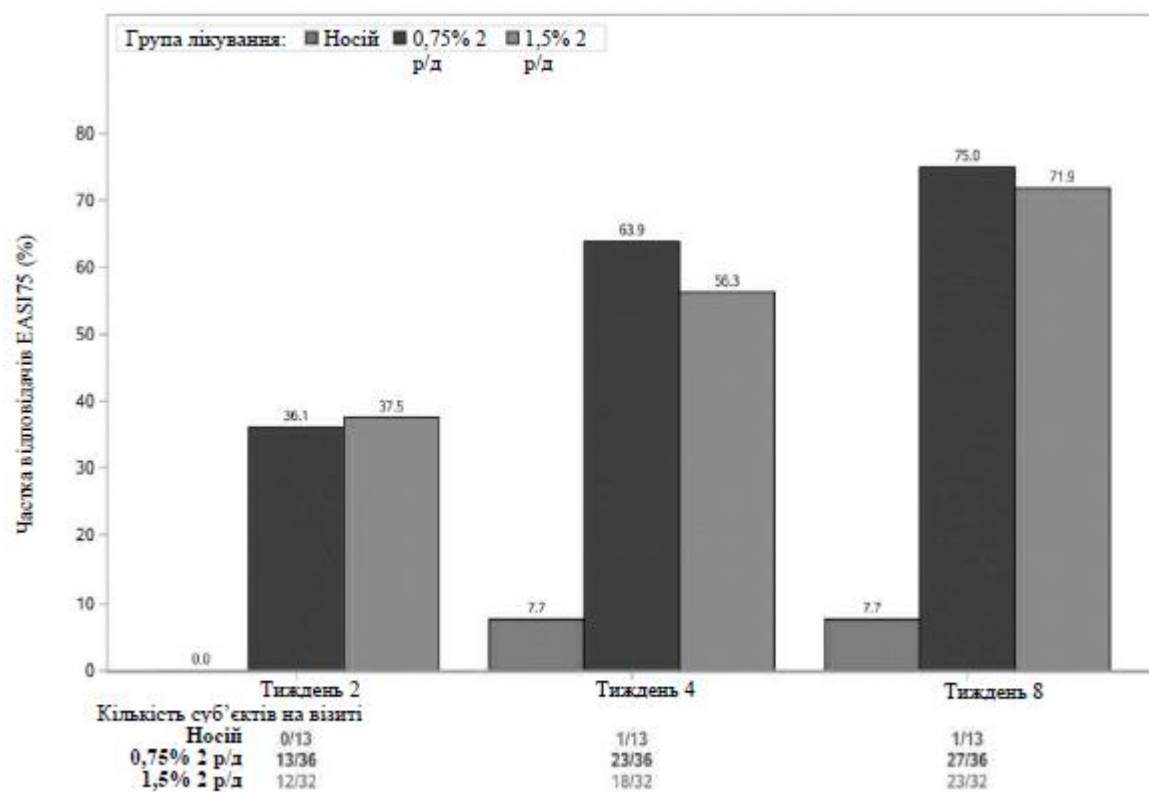


Fig. 23

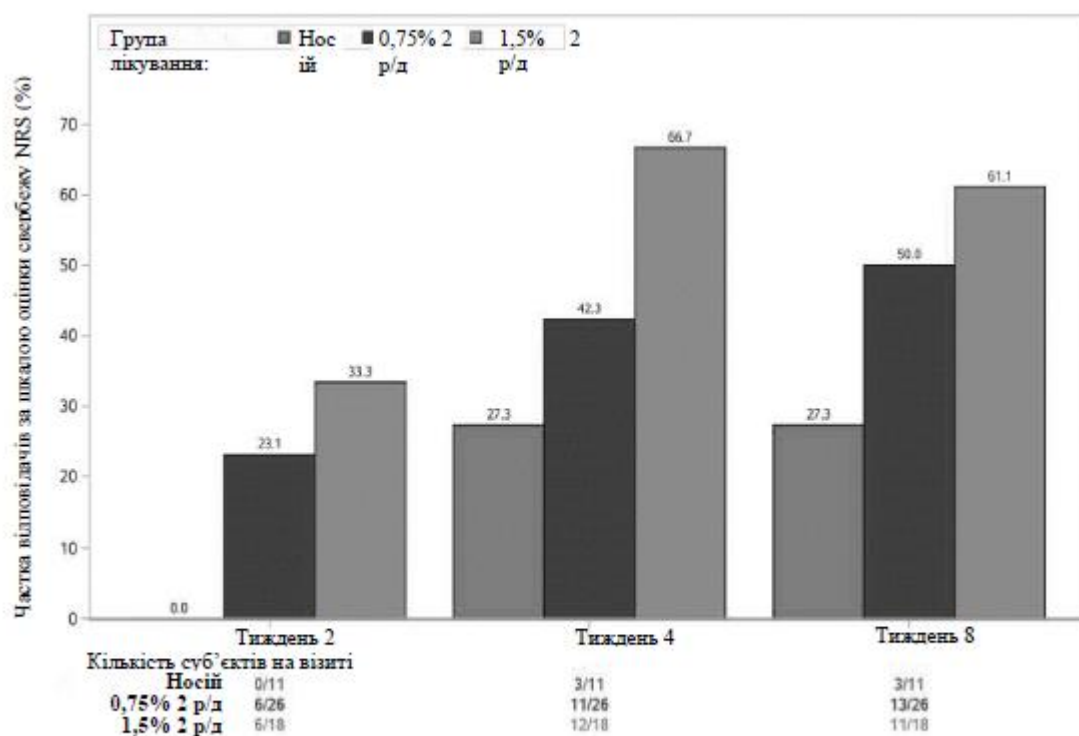


Fig. 24

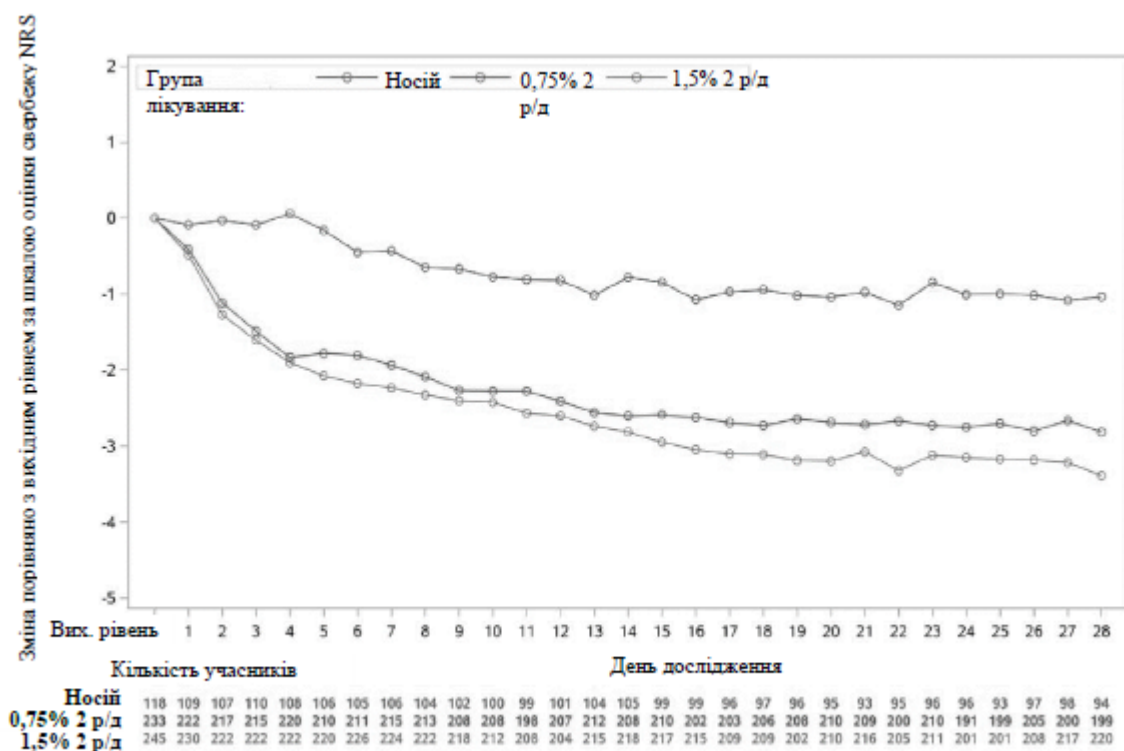


Fig. 25

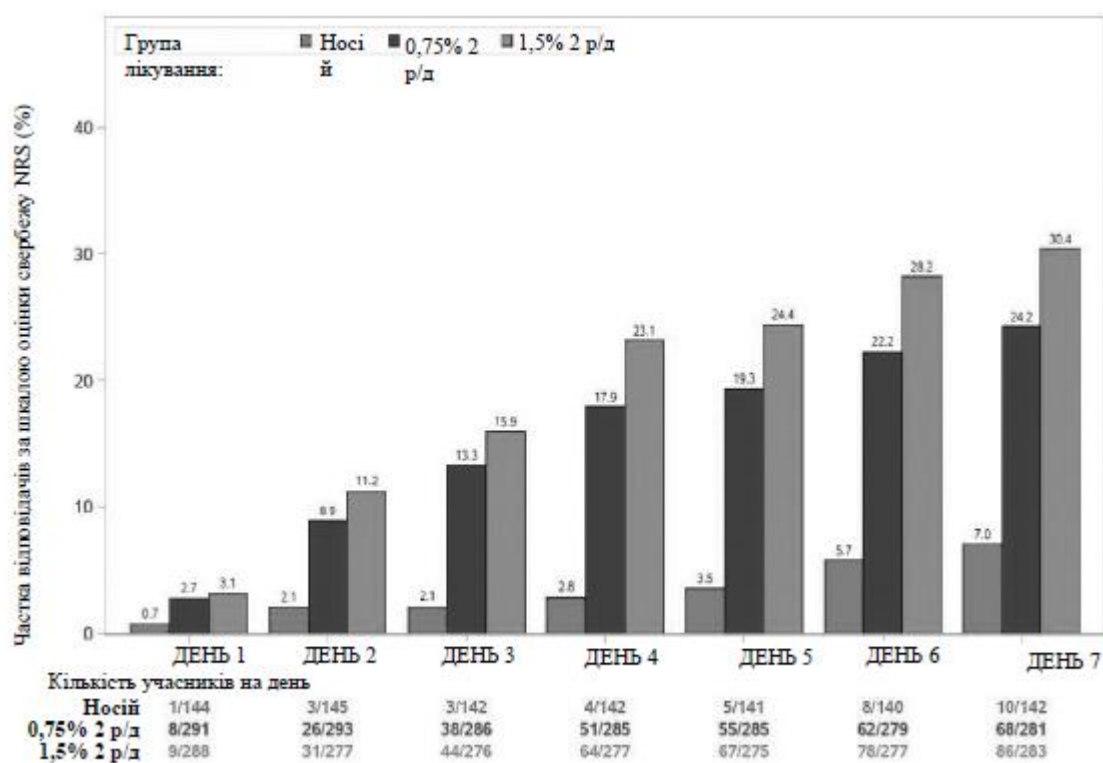
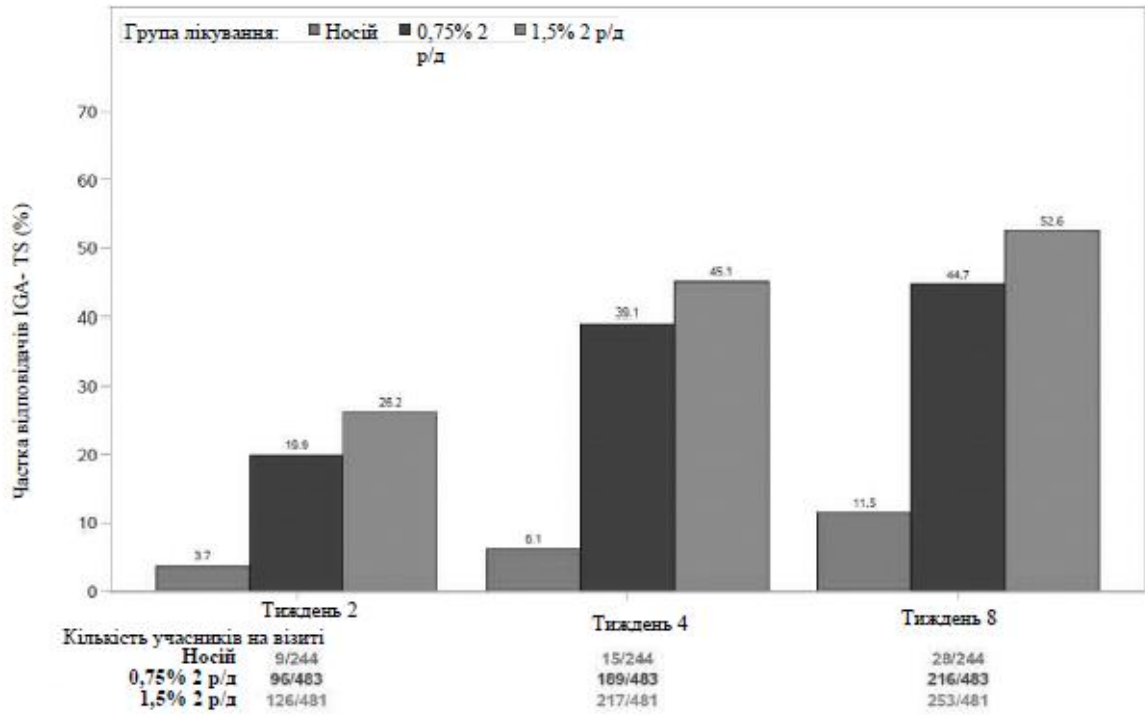
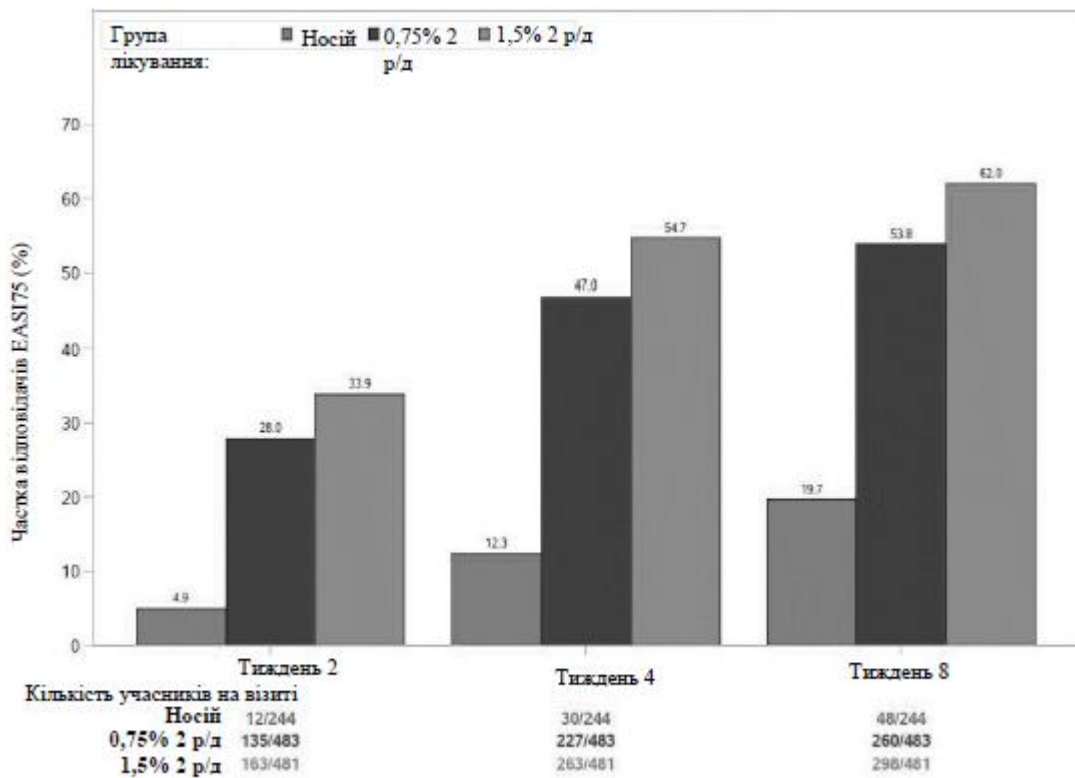


Fig. 26



Фіг. 27



Фіг. 28

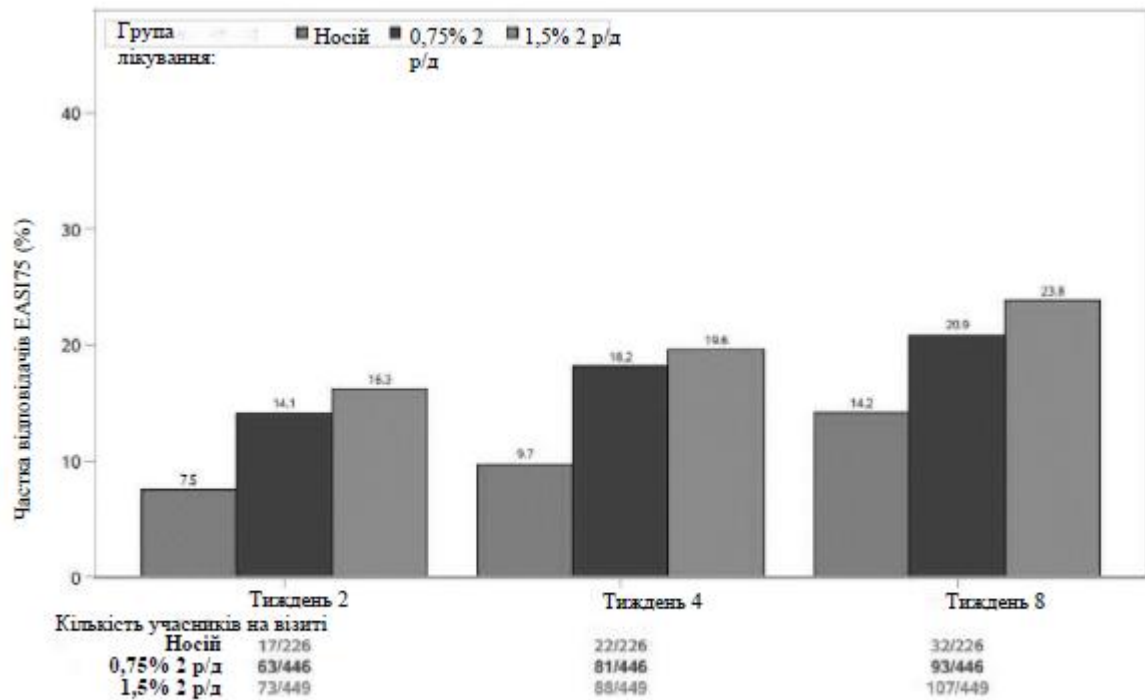


Fig. 29

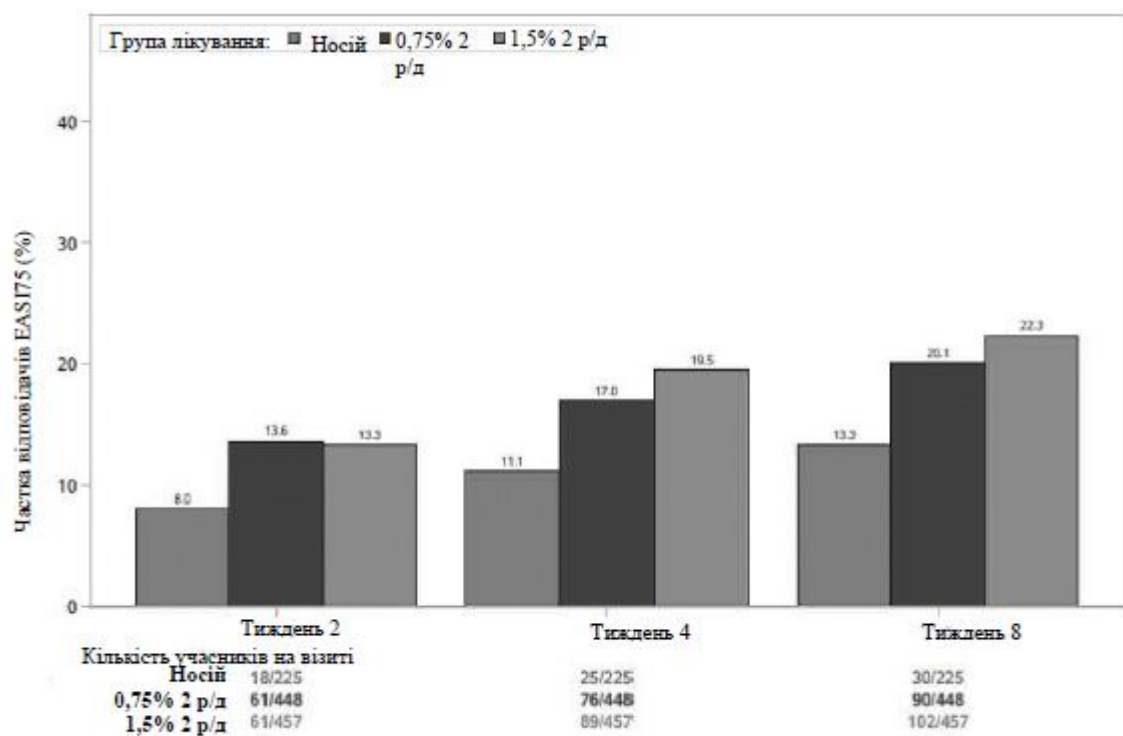
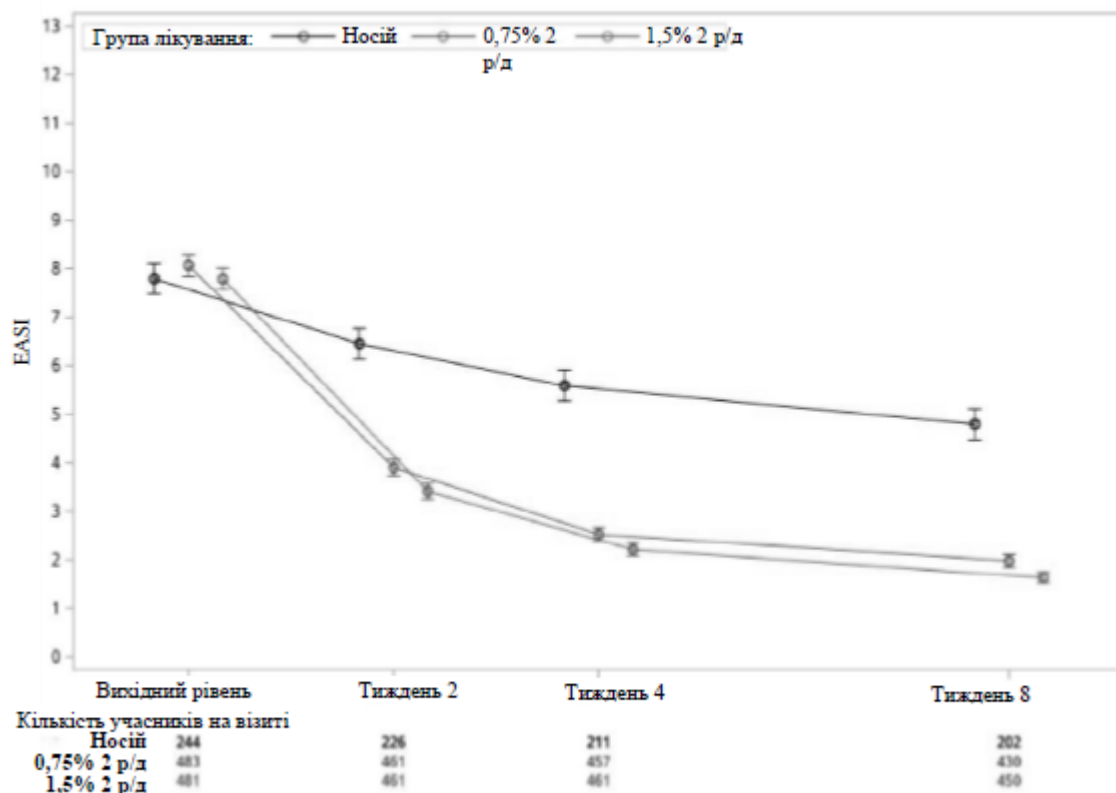
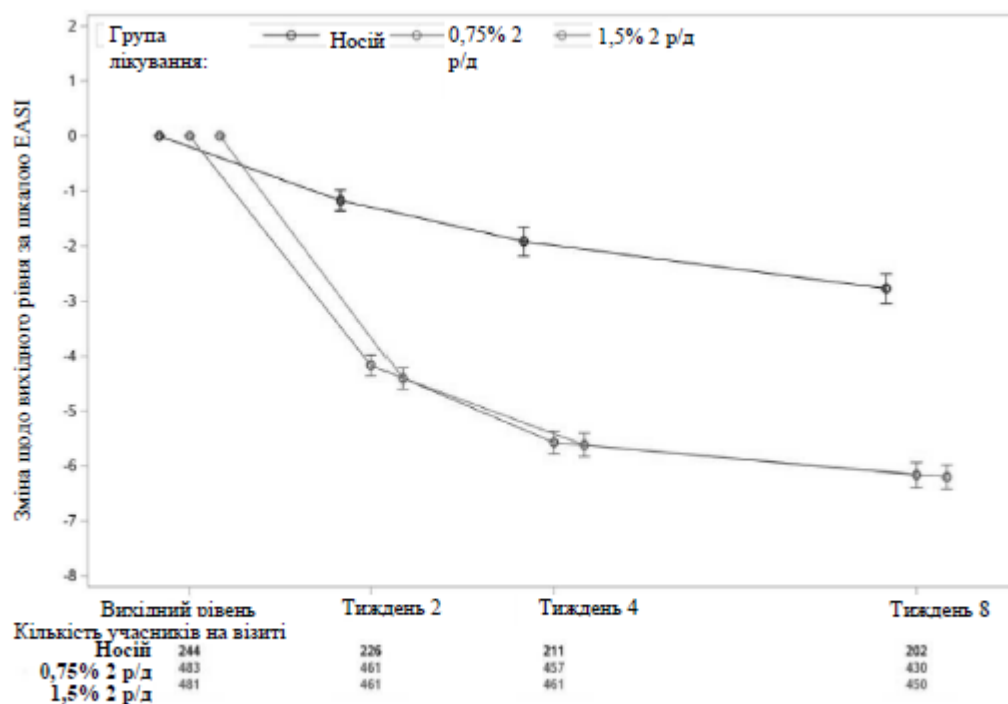


Fig. 30



Фіг. 31



Фіг. 32

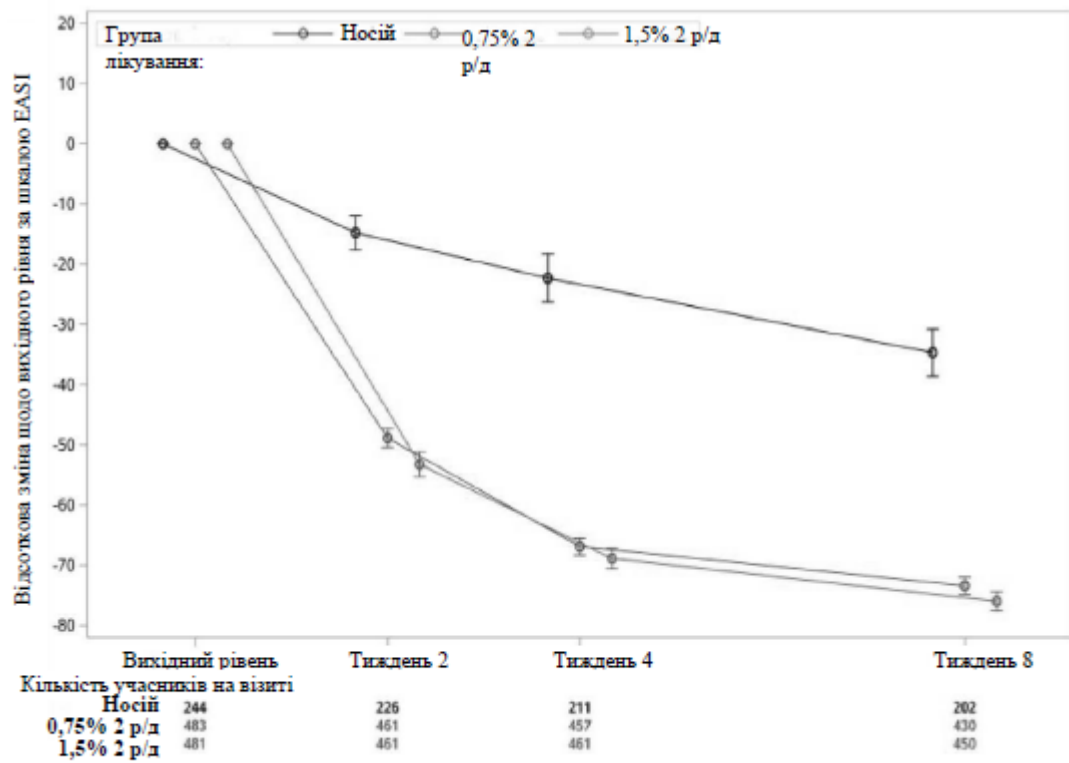


Fig. 33