



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ (ΠΜΣ) : << ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ
ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ >>

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΙΤΛΟΣ : ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ
ΑΠΡΕΜΙΛΑΣΤΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

TITLE : A STUDY PROTOCOL FOR A CLINICAL TRIAL INVESTIGATING THE EFFECTS
OF APREMILAST ON PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ-ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΒΑΡΣΑΝΗΣ ΑΜ: 00351

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ : ΔΟΞΑΝΗ ΧΡΥΣΟΥΛΑ

ΑΞΙΟΛΟΓΗΤΗΣ: ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΑΞΙΟΛΟΓΗΤΗΣ: ΖΙΝΤΖΑΡΑΣ ΗΛΙΑΣ

ΛΑΡΙΣΑ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2023

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

I. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	2
II.ABSTRACT.....	4
III.ΣΥΝΟΨΗ.....	5
IV.ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	8
1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
1.1Γενικά στοιχεία	9
1.2 Ανοσολογικοί Μηχανισμοί.....	9
1.3 Διάγνωση-Συμπτώματα.....	9
1.4 Αξιολόγηση Συμπτωμάτων.....	10
1.5 Τρόποι Θεραπείας.....	11
1.6 Φάρμακο μελέτης.....	11
2.ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ.....	12
2.1 Σκοπός Μελέτης.....	12
2.2 Μέτρο κύριας έκβασης.....	12
2.3 Μέτρα δευτερεύουσας έκβασης.....	12
3.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	12
3.1 Σχεδιασμός μελέτης.....	12
3.2 Ερευνητικά κέντρα	13
3.3 Διάρκεια μελέτης.....	13
3.4 Πληθυσμός μελέτης.....	13
3.5 Κριτήρια ένταξης.....	13

3.6 Κριτήρια αποκλεισμού.....	13
3.7 Συγχορηγούνται φάρμακα.....	14
3.8 Διαλογή ασθενών.....	14
3.9 Στάδιο παρακολούθησης.....	15
3.10 Διακοπή συμμετοχής.....	15
3.11 Ολοκλήρωση κλινικής μελέτης.....	15
4.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	15
4.1 Υπολογισμός μεγέθους δείγματος.....	15
4.2 Τυχαιοποίηση.....	16
4.3 Στατιστική ανάλυση	16
5.ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ	17
5.1 Ανεπιθύμητα συμβάντα.....	17
6.ΘΕΜΑΤΑ ΗΘΙΚΗΣ.....	17
6.1 Δεοντολογία.....	17
6.2 Εμπιστευτικότητα	17
7.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....	17
8.ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	18

I.ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ατοπική δερματίτιδα είναι μια από τις πιο κοινές χρόνιες, φλεγμονώδεις, μη λοιμώδεις δερματοπάθειες , με επιπολασμό παγκοσμίως περίπου 2% σε ενήλικες. Χαρακτηριστικό

σύμπτωμα αποτελεί ο χρόνιος κνησμός του δέρματος, προκαλώντας συχνά προβλήματα στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι συστηματικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται είτε είναι μη αποτελεσματικές, είτε απαιτούν στενή παρακολούθηση, είτε έχουν πληθώρα ανεπιθύμητων ενεργειών. Αυτό εγείρει την ανάγκη εύρεσης μιας νέας αποτελεσματικής και ασφαλούς συστηματικής θεραπείας της ατοπικής δερματίτιδας. Η απρεμιλάστη είναι ένας αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης 4 (PDE4), που χορηγείται επιτυχώς για την θεραπεία άλλων φλεγμονωδών δερματοπαθειών, όπως η ψωρίαση.

ΣΤΟΧΟΙ

Η κλινική δοκιμή αποσκοπεί στο να εντοπίσει αν η απρεμιλάστη είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής θεραπεία σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Θα πραγματοποιηθεί πολυκεντρική, παράλληλη, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή, όπου θα χορηγηθεί απρεμιλάστη ή placebo 2 φορές την ημέρα (ανά 12ωρο). Η χορήγηση των σκευασμάτων θα γίνει σε αναλογία ασθενών 1-1. Η διάρκεια της κλινικής δοκιμής θα είναι 12 εβδομάδες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το πρωτεύον μέτρο έκβασης είναι το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζουν μείωση του EASI score. Για τη στατιστική ανάλυση θα χρησιμοποιηθεί το λογισμικό SPSS.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έχουν ανάγκη μια αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία/ανακούφιση των συμπτωμάτων τους. Το πρωτόκολλο στοχεύει στο να εντοπίσει αν η απρεμιλάστη μπορεί να επιτελέσει αυτό το ρόλο.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

Ατοπική Δερματίτιδα, Απρεμιλάστη, Placebo, Κλινική Μελέτη, Πρωτόκολλο Μελέτης, EASI

II.ABSTRACT

INTRODUCTION

Atopic Dermatitis is one of the most common chronic, non-infectious, inflammatory dermatoses, currently affecting about 2% of the world's adult population. The most common symptom is chronic pruritus, which affects the quality of life of a lot of patients. Current systematic treatments are either not efficient, require close monitoring or have many adverse effects. Therefore, there arises a need for a new, efficient and safe systematic therapy for atopic dermatitis. Apremilast is an inhibitor of phosphodiesterase 4 (PDE4), which is currently used with efficiency for the treatment of other inflammatory dermatopathies, like psoriasis.

GOALS

The goal of this clinical trial is to identify whether apremilast is an efficient and safe treatment for patients suffering by atopic dermatitis.

METHODS

A multi-center, parallel, double-blind, randomized clinical trial will be conducted. Patients will receive either apremilast or placebo 2 times per day (every 12hours). Patient allocation will be 1-1. The clinical trial will last 12 weeks.

RESULTS

The primary goal is to determine the proportion of patients that have a decrease on EASI score. The statistical analysis will be performed with the aid of SPSS Statistics.

CONCLUSION

Patients suffering from atopic dermatitis need an efficient and safe treatment/relief of their symptoms. The aim of this protocol is to determine whether Apremilast could play that role.

KEY WORDS

III.ΣΥΝΟΨΗ

Τίτλος Μελέτης	Πρωτόκολλο μελέτης για τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή κλινική δοκιμή για τη σύγκριση απρεμιλάστης έναντι placebo στη θεραπεία ασθενών με ατοπική Δερματίτιδα.
Περιγραφή	Πολυκεντρική, παράλληλη, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, placebo-controlled φάσης III κλινική δοκιμή.
Παρέμβαση	Απρεμιλάστη των 40 mg χορηγούμενη 2 φορές την ημέρα, ανά 12ωρο, για διάστημα 12 εβδομάδων.
Έλεγχος	Placebo το οποίο θα είναι μορφολογικά και χρωματικά όμοιο με την απρεμιλάστη και θα χορηγείται 2 φορές την ημέρα, ανά 12ωρο, για διάστημα 12 εβδομάδων.
Στόχος Μελέτης	Ο προσδιορισμός της κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της απρεμιλάστης, σε σύγκριση με το placebo, σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρά συμπτώματα ατοπικής δερματίτιδας για μια δοκιμή διάρκειας 12 εβδομάδων.
Χρονική Διάρκεια Μελέτης	Η ημερομηνία έναρξης της μελέτης είναι η 02/10/2023. Η διάρκεια της είναι 12 εβδομάδες με 4 προγραμματισμένες επισκέψεις, την 1 ^η ημέρα, την 4 ^η εβδομάδα, την 8 ^η εβδομάδα και την 12 ^η εβδομάδα.
Συμμετέχοντες Μελέτης	Ασθενείς 18-65 ετών με μέτρια ή σοβαρή ενεργό συμπτωματολογία ατοπικής δερματίτιδας, που δεν εμπίπτουν σε κάποιο από τα κριτήρια αποκλεισμού.
Πρωτεύον Μέτρο Έκβασης	Το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζουν μείωση στο EASI score στο τέλος της 12 ^{ης} εβδομάδας.
Δευτερεύοντα Μέτρα Έκβασης	• Σύγκριση και των ανεπιθύμητων ενεργειών και ανεπιθύμητων σοβαρών συμβάντων που εμφανίζονται κατά την περίοδο θεραπείας και στις 2 ομάδες. • Σύγκριση του χρόνου που χρειάστηκε για να επιτευχθεί μείωση του EASI score. • Σύγκριση των αλλαγών στην ποιότητα της ζωής των ασθενών μέσω του ερωτηματολογίου DLQI
Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού	Κριτήρια ένταξης

	• Ασθενείς , άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 18-65 ετών με διαγνωσμένη Ατοπική Δερματίτιδα τουλάχιστον 6 μήνες πριν από τη διαλογή των ασθενών. • Ασθενείς που έχουν αντένδειξη να λάβουν συστηματική ή τοπική θεραπεία για Ατοπική Δερματίτιδα ή ασθενείς που έχουν λάβει συστηματική ή τοπική θεραπεία δίχως κλινική ανταπόκριση. • Ασθενείς που κατά τη διαλογή τους έχουν EASI score τουλάχιστον 7.1 • Ασθενείς οι οποίοι έχουν υπογράψει το έντυπο συγκατάθεσης. Κριτήρια αποκλεισμού • Ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από οποιαδήποτε σοβαρή συστηματική νόσο • Ασθενείς με παθολογική ακτινογραφία θώρακος • Ασθενείς με παθολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα • Ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή ενεργή νόσο από κακοήθεια • Ασθενείς με θετική δοκιμασία Mantoux ή ιστορικό ατελώς θεραπευθείσας φυματίωσης • Ασθενείς που έχουν λάβει τοπική ή συστηματική θεραπεία για την ατοπική δερματίτιδα τις τελευταίες 30 ημέρες από την ημέρα 1 της μελέτης (πρώτη επίσκεψη) • Ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με μονοκλωνικό αντίσωμα για τη θεραπεία της Ατοπικής Δερματίτιδας τους τελευταίους 6 μήνες από την ημέρα 1 της μελέτης (πρώτη επίσκεψη) • Ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που επάγουν το κυτόχρωμα P450 (πχ ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοίνη) • Ασθενείς με θετικό αυστραλιανό αντιγόνο έναντι της ηπατίτιδας B ή θετικό antiHBc • Ασθενείς με παρουσία αντισωμάτων έναντι της ηπατίτιδας C κατά τη διαλογή των ασθενών
--	--

	• Ασθενείς με ιστορικό HIV • Ασθενείς έγκυες ή θηλάζουσες • Ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν σε άλλη κλινική φαρμάκου σε διάστημα 30 ημερών από την έναρξη της μελέτης • Ασθενείς οι οποίοι δεν επιθυμούν να υπογράψουν το έντυπο συγκατάθεσης
Συγχωρηγούντα Φάρμακα	Οι ασθενείς θα λαμβάνουν τη συνήθη φαρμακευτική τους αγωγή για άλλα νοσήματα από τα οποία ενδεχομένως να πάσχουν, με την προϋπόθεση να μην εμπίπτουν σε κάποιο κριτήριο αποκλεισμού.
Μέγεθος Δείγματος	Θα συμμετάσχουν συνολικά 520 ασθενείς, 260 ασθενείς δηλαδή σε κάθε σκέλος θεραπείας.
Τυχαιοποίηση	Η τυχαιοποίηση θα γίνει με χρήση λογισμικού γεννήτριας τυχαίων αριθμών η οποία θα διατάσσει τυχαία κάθε ασθενή σε μία από τις δύο ομάδες θεραπείας.
Στατιστική Ανάλυση	Για τη στατιστική ανάλυση θα χρησιμοποιηθεί το λογισμικό SPSS. Όσον αφορά τη σύγκριση των ποσοστών των ατόμων που εμφανίζουν μείωση του EASI score μεταξύ των ομάδων θα χρησιμοποιηθεί το χ^2 -test με 5% στάθμη σημαντικότητας. Θα υπολογιστεί το Odds Ratio και θα προσδιοριστεί το 95% διάστημα εμπιστοσύνης. Για τον υπολογισμό του μέσου χρόνου που χρειάστηκε για να επιτευχθεί μείωση του EASI score ανά ομάδα θα χρησιμοποιηθεί το paired samples t-test για κανονική κατανομή ή το Wilcoxon test αν υπάρχει απόκλιση από την κανονικότητα. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης θα προσδιοριστεί για κάθε ομάδα. Για τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων (ως προς το φύλο, την ηλικία, τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας) θα πραγματοποιηθεί λογιστική παλινδρόμηση. Η σύγκριση των DLQI scores ανά ομάδα θα πραγματοποιηθεί με το paired samples t-test για κανονική κατανομή ή το Wilcoxon test αν υπάρχει απόκλιση από την κανονικότητα. Η σύγκριση των ποσοστών των ατόμων μεταξύ των ομάδων που εμφανίζουν κάποια συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια θα γίνει μέσω του χ^2 -test με 5% στάθμη σημαντικότητας.

IV.ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AE	Adverse Event
AR	Adverse Reaction
AMP	Adenosine Monophosphate
cAMP	Cyclic Adenosine Monophosphate
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczema Area and Severity Index
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICF	Informed Consent Form
ICH	International Conference on Harmonisation
IFN-γ	Interferon γάμμα
IL-4	Interleukin 4
IL-5	Interleukin 5
IL-10	Interleukin 10
IL-12	Interleukin 12
IL-13	Interleukin 13
IL-17	Interleukin 17
IL-23	Interleukin 23
LEKTI	Lympho Epithelial Kazal-Type-Related Inhibitor
PDE-4	Phosphodiesterase-4
SAE	Serious Adverse Event
SPINK5	Serine Peptidase Inhibitor Kazal Type 5
SPSS	Statistical Product and Service Solutions
Th0	T helper cell type 0
Th1	T helper cell type 1
Th2	T helper cell type 2
TNF-α	Tumor Necrosis Factor alpha
TSLP	Thymic Stromal Lymphopoietin

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Γενικά Στοιχεία

Η ατοπική δερματίτιδα είναι μια από τις πιο κοινές χρόνιες, φλεγμονώδεις, μη λοιμώδεις δερματοπάθειες, με επιπολασμό παγκοσμίως περίπου 2% σε ενήλικες και έως και 20% σε παιδιά. Χαρακτηριστικό σύμπτωμα αποτελεί ο κνησμός του δέρματος, οποίος εμφανίζεται με εξάρσεις και υφέσεις, προκαλώντας συχνά προβλήματα στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Η ατοπική δερματίτιδα είναι μια πολυπαραγοντική νόσος, καθώς θεωρείται πως στην παθογένεια της συμβάλλουν τόσο γενετικοί παράγοντες που προκαλούν διαταραχές στο φυσιολογικό φραγμό του δέρματος, όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Γνωστοί γενετικοί παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση ατοπικής δερματίτιδας είναι μεταλλάξεις στο γονίδιο της φλαγγρίνης, μιας δομικής πρωτεΐνης του επιδερμικού φραγμού, καθώς και σε άλλα γονίδια που εκφράζονται στο δέρμα όπως το SPINK5/LEKTI. Περιβαλλοντικοί παράγοντες που ενοχοποιούνται είναι κυρίως η έκθεση σε μικρόβια σε μικρή ηλικία, αλλά και η έκθεση στο κάπνισμα, η παχυσαρκία και η καθιστική ζωή. Αξίζει να αναφερθεί ότι η αλλεργία/ατοπία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας του οποίου ο βαθμός συσχέτισης τόσο με την εμφάνιση όσο και με την έξαρση συμπτωμάτων ατοπικής δερματίτιδας είναι υπό έρευνα, παρόλα αυτά θεωρείται ως ο κυριότερος προδιαθεσικός παράγοντας εμφάνισης ατοπικής δερματίτιδας.

1.2 Ανοσολογικοί Μηχανισμοί

Πλήθος κυταροκινών και σηματοδοτικών μορίων εμπλέκονται στην έκφραση της ατοπικής δερματίτιδας. Η ανοσολογική απόκριση χαρακτηρίζεται ως διφασική. Πιο συγκεκριμένα, κατά την οξεία φάση της φλεγμονής κυριαρχεί η ανοσολογική απόκριση η οποία επάγεται από Th2 και περιλαμβάνει τα μόρια IL-4, IL-13, TSLP. Αντίθετα στη χρόνια φάση της φλεγμονής κυριαρχεί ανοσολογική απόκριση η οποία επάγεται από Th1/Th0 με κύρια μόρια IFN-γ, IL-12, IL-5.

1.3 Διάγνωση-Συμπτώματα

Η διάγνωση της ατοπικής δερματίτιδας γίνεται κατά βάση με την κλινική εξέταση του δέρματος σε συνδυασμό με την τυπική συμπτωματολογία που τη χαρακτηρίζει. Σπανίως, απαιτείται βιοψία μιας ύποπτης βλάβης του δέρματος προς επιβεβαίωση της διάγνωσης. Για τη διάγνωση της ατοπικής δερματίτιδας χρησιμοποιούνται τα κριτήρια κατά Hannifin-Rajka, τα οποία είναι :

Κύρια

- Η παρουσία κνησμού
- Λειχηνοποίηση των πτυχών (στους ενήλικες)

- Η χρόνια ή υποτροπιάζουσα δερματίτιδα
- Το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό ατοπίας

Δευτερεύοντα

- Ξηρότητα δέρματος
- Αυξημένα επίπεδα IgE στον ορό
- Πρώιμη εμφάνιση (σε μικρή ηλικία)
- Αυξημένη ευαισθησία σε δερματικές λοιμώξεις
- Χειλίτιδα
- Μη ειδική δερματίτιδα χεριών/ποδιών
- Κνησμός μετά την εφίδρωση
- Δυσανεξία σε τροφές
- Υποτροπιάζουσα επιπεφυκίτιδα
- Πτυχές Dennie-Morgan
- Πορεία νόσου επηρεαζόμενη από περιβαλλοντικούς και συναισθηματικούς παράγοντες
- Περιθυλακική υπερκεράτωση
- Πτυχές τραχήλου
- Λευκός δερμογραφισμός

1.4 Αξιολόγηση Συμπτωμάτων

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι για να αξιολογηθεί η βαρύτητα των συμπτωμάτων ατοπικής δερματίτιδας. Ένας από αυτούς είναι το EASI (Eczema Area and Severity Index) score. Σύμφωνα με το EASI αρχικά επισκοπείται και βαθμολογείται (από το 1 έως το 6) το ποσοστό προσβολής από ατοπική δερματίτιδα ξεχωριστά σε 4 περιοχές : κεφαλή/τράχηλος , άνω άκρα, κορμός/ράχη και κάτω άκρα. Έπειτα αξιολογείται η παρουσία και η βαρύτητα των εξής συμπτωμάτων στις 4 προαναφερθείσες περιοχές : ερύθημα, οίδημα, απολέπιση και λειχηνοποίηση και αποδίδεται μια βαθμολογία από το 0 έως το 3. Το τελικό EASI score

προκύπτει από κατάλληλο πολλαπλασιασμό και έχει εύρος τιμών από 0 έως 72. Τιμές EASI score από 7.1 έως 21 υποδεικνύουν μέτριας βαρύτητας νόσο ενώ από 21.1 και άνω υποδεικνύουν σοβαρή νόσο.

Παράλληλα, είναι εξίσου σημαντικό να αξιολογείται και η επίδραση που έχει η ατοπική δερματίτιδα στην καθημερινότητα των ασθενών. Αυτό καθίσταται δυνατό μέσω του ερωτηματολογίου DLQI (Dermatology Life Quality Index). Σε αυτό περιλαμβάνονται συνήθως 10 απλές ερωτήσεις κλειστού τύπου που αφορούν την επίδραση της δερματολογικής νόσου στην καθημερινή ζωή των ασθενών. Το εύρος τιμών του είναι από 0 έως 30, όπου ως 0 θεωρείται ότι η νόσος δεν έχει καμία επίδραση στη ζωή των ασθενών ενώ ως 30 θεωρείται ότι η νόσος έχει πολύ μεγάλη επίδραση στη ζωή των ασθενών.

1.5 Τρόποι Θεραπείας

Η αντιμετώπιση της ατοπικής δερματίτιδας περιλαμβάνει τόσο τοπικές όσο και συστηματικές θεραπείες. Η κλασική τοπική θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας περιλαμβάνει τοπικούς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, δηλαδή τοπικά κορτικοστεροειδή και τους αναστολείς καλσινευρίνης τακρόλιμους και πιμεκρόλιμους. Η θεραπεία στοχεύει στην αντιμετώπιση των εξάρσεων της νόσου, αλλά και στο μακροχρόνιο έλεγχο της νόσου με πρόληψη των εξάρσεων της νόσου ή παράταση του χρόνου μεταξύ των εξάρσεων. Οι κλασικές συστηματικές θεραπείες έχουν ένδειξη στη θεραπεία της σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας και περιλαμβάνουν την κυκλοσπορίνη, τη μεθοτρεξάτη και την αζαθειοπρίνη. Η κυκλοσπορίνη συστήνεται ως 1^η γραμμής συστηματική θεραπεία της ατοπικής θεραπείας σε παιδιά και ενήλικες. Τέλος, έχουν αναπτυχθεί και νεότερες θεραπείες με μονοκλωνικά αντισώματα με κυριότερο εκπρόσωπο το dupilumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που δρα αναστέλλοντας την κοινή υπομονάδα α του υποδοχέα του IL-4.

1.6 Φάρμακο Μελέτης

Η απρεμιλάστη είναι ένας αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης 4 (PDE4). Η PDE4 είναι ένα ενδοκυττάριο ένζυμο που βρίσκεται σε πολλά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Υδρολύει την cAMP σε AMP. Η αναστολή της από την απρεμιλάστη έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της cAMP στα κύτταρα. Η αύξηση αυτή οδηγεί σε μείωση της έκφρασης των μεσολαβητών που προάγουν την φλεγμονή (IL-17, IL-23, TNF-α) και αύξηση της έκφρασης των μεσολαβητών που καταστέλλουν την φλεγμονή (IL-10). Η απρεμιλάστη έχει λάβει έγκριση από τον FDA για την θεραπεία της ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας και της νόσου Behcet σε ασθενείς με αφθώδη στοματικά έλκη.

2.ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ

2.1 Σκοπός Μελέτης

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η σύγκριση και ο προσδιορισμός της κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της απρεμιλάστης , σε σύγκριση με placebo , σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρά συμπτώματα ατοπικής δερματίτιδας για μια κλινική δοκιμή διάρκειας 12 εβδομάδων .

2.2 Μέτρο κύριας έκβασης

Το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζουν μείωση στο EASI score στο τέλος της 12^{ης} εβδομάδας.

2.3 Δευτερεύοντα μέτρα έκβασης

- Σύγκριση και των ανεπιθύμητων ενεργειών και ανεπιθύμητων σοβαρών συμβάντων που εμφανίζονται κατά την περίοδο θεραπείας και στις 2 ομάδες.
- Σύγκριση του χρόνου που χρειάστηκε για να επιτευχθεί μείωση του EASI score.
- Σύγκριση των αλλαγών στην ποιότητα της ζωής των ασθενών μέσω του ερωτηματολογίου DLQI

3.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

3.1 Σχεδιασμός Μελέτης

Θα πραγματοποιηθεί πολυκεντρική, παράλληλη, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, placebo-controlled φάσης III κλινική δοκιμή, όπου θα συγκρίνεται η κλινική αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χορήγησης απρεμιλάστης έναντι placebo σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα. Οι ασθενείς θα κατανεμηθούν τυχαία σε δύο παράλληλες ομάδες σε αναλογία 1-1. Η μια ομάδα θα λαμβάνει 40mg απρεμιλάστης 2 φορές την ημέρα, ανά 12ωρο, για 12 εβδομάδες, ενώ η άλλη ομάδα θα λαμβάνει εικονικό φάρμακο 2 φορές την ημέρα, ανά 12ωρο, για 12 εβδομάδες. Θα πραγματοποιηθούν συνολικά 4 επισκέψεις, την 1^η ημέρα, την 4^η εβδομάδα, την 8^η εβδομάδα και την 12^η εβδομάδα. Σε κάθε επίσκεψη θα πραγματοποιείται κλινική εξέταση, προσδιορισμός του EASI score, συμπλήρωση του ερωτηματολογίου DLQI και προσδιορισμός τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών.

3.2 Ερευνητικά Κέντρα

Η μελέτη θα πραγματοποιηθεί στις 8 πανεπιστημιακές δερματολογικές κλινικές της Ελλάδας, σε Αθήνα, Θεσσαλονίκη, Πάτρα, Ιωάννινα, Λάρισα, Ηράκλειο και Αλεξανδρούπολη.

3.3 Διάρκεια Μελέτης

Η προγραμματισμένη διάρκεια της μελέτης είναι 12 εβδομάδες.

3.4 Πληθυσμός Μελέτης

Οι συμμετέχοντες θα είναι ασθενείς 18-65 ετών με μέτρια ή σοβαρή ενεργό συμπτωματολογία ατοπικής δερματίτιδας.

3.5 Κριτήρια Ένταξης

- Ασθενείς , άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 18-65 ετών με διαγνωσμένη ατοπική δερματίτιδα τουλάχιστον 6 μήνες πριν από τη διαλογή των ασθενών.
- Ασθενείς που έχουν αντένδειξη να λάβουν συστηματική ή τοπική θεραπεία για ατοπική δερματίτιδα ή ασθενείς που έχουν λάβει συστηματική ή τοπική θεραπεία δίχως κλινική ανταπόκριση.
- Ασθενείς που κατά τη διαλογή τους έχουν EASI score τουλάχιστον 7.1
- Ασθενείς οι οποίοι έχουν υπογράψει το έντυπο συγκατάθεσης.

3.6 Κριτήρια Αποκλεισμού

- Ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από οποιαδήποτε σοβαρή συστηματική νόσο
- Ασθενείς με παθολογική ακτινογραφία θώρακος
- Ασθενείς με παθολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα
- Ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή ενεργή νόσο από κακοήθεια

- Ασθενείς με θετική δοκιμασία Mantoux ή ιστορικό ατελώς θεραπευθείσας φυματίωσης
- Ασθενείς που έχουν λάβει τοπική ή συστηματική θεραπεία για την Ατοπική Δερματίτιδα τις τελευταίες 30 ημέρες από την ημέρα 1 της μελέτης (πρώτη επίσκεψη)
- Ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με μονοκλωνικό αντίσωμα για τη θεραπεία της Ατοπικής Δερματίτιδας τους τελευταίους 6 μήνες από την ημέρα 1 της μελέτης (πρώτη επίσκεψη)
- Ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που επάγουν το κυτόχρωμα P450 (πχ ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυντοίνη)
- Ασθενείς με θετικό αυστραλιανό αντιγόνο έναντι της ηπατίτιδας Β ή θετικό antiHBc
- Ασθενείς με παρουσία αντισωμάτων έναντι της ηπατίτιδας C κατά τη διαλογή των ασθενών
- Ασθενείς με ιστορικό HIV
- Ασθενείς έγκυες ή θηλάζουσες
- Ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν σε άλλη κλινική φαρμάκου σε διάστημα 30 ημερών από την έναρξη της μελέτης
- Ασθενείς οι οποίοι δεν επιθυμούν να υπογράψουν το έντυπο συγκατάθεσης

3.7 Συγχορηγούνται φάρμακα

Οι ασθενείς θα λαμβάνουν τη συνήθη φαρμακευτική τους αγωγή για άλλα νοσήματα από τα οποία ενδεχομένως να πάσχουν, με την προϋπόθεση να μην εμπίπτουν σε κάποιο κριτήριο αποκλεισμού. Ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που επάγουν το κυτόχρωμα P450 (πχ ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυντοίνη) εξαιρέθηκαν από τη μελέτη καθώς η συγχορήγηση τους με την απρεμιλάστη θα μείωση τη δραστικότητα της τελευταίας.

3.8 Διαλογή ασθενών

Οι ασθενείς θα προσέλθουν σε μια από τις Πανεπιστημιακές Δερματολογικές κλινικές και θα πραγματοποιείται κλινική εξέταση, καταγραφή του πλήρους ιστορικού του ασθενούς και καταγραφή του EASI score. Εφόσον οι ασθενείς πληρούν τα κριτήρια ένταξης και δεν εμπίπτουν σε κάποιο από τα κριτήρια αποκλεισμού, ενημερώνονται για την κλινική μελέτη και τους προσφέρετε η συμμετοχή σε αυτή. Εφόσον υπάρχει ενδιαφέρον από τη μεριά του ασθενούς, λαμβάνει ένα έντυπο πληροφοριών που επεξηγεί τις διαδικασίες της μελέτης και κανονίζεται νέα συνάντηση στην κλινική για περαιτέρω συζήτηση αναφορικά με τη

μελέτη. Καταγράφονται όλοι οι συμμετέχοντες αλλά και οι απορριφθέντες, καθώς και η αιτιολογία απόρριψής των. Κατά την νέα συνάντηση πραγματοποιείται εκ νέου συζήτηση και επιλύονται τυχόν απορίες σχετικά με τη μελέτη. Στη συνέχεια, οι ασθενείς καλούνται να υπογράψουν το έντυπο συγκατάθεσης της μελέτης (ICF). Το έντυπο συγκατάθεσης πρέπει να έχει υπογραφεί πριν από την έναρξη της μελέτης.

3.9 Φάση παρακολούθησης

Τριάντα ημέρες πριν την έναρξη της μελέτης καταγράφονται τυχόν αλλαγές στο ιστορικό των συμμετεχόντων καθώς και πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Απαραίτητη προϋπόθεση για να ξεκινήσει η φάση παρακολούθησης είναι να έχει προηγηθεί υπογραφή του έντυπου συγκατάθεσης από τους συμμετέχοντες.

3.10 Διακοπή συμμετοχής

Κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής οι συμμετέχοντες έχουν δικαίωμα να αποσυρθούν από αυτή, οποιαδήποτε στιγμή το επιθυμούν. Παράλληλα οι συμμετέχοντες έχουν δικαίωμα να αποσύρουν και τη συγκατάθεσή τους για συμμετοχή στη μελέτη εξ ολοκλήρου. Ο κύριος ερευνητής έχει επίσης το δικαίωμα να αποσύρει κάποιον συμμετέχοντα από την μελέτη. Σε αμφότερες τις περιπτώσεις , οι λόγοι που αποσύρεται κάποιος συμμετέχων από την μελέτη καταγράφονται.

3.11 Ολοκλήρωση κλινικής μελέτης

Η μελέτη ολοκληρώνεται την 12η εβδομάδα , μετά και το πέρας της εξέτασης και του τελευταίου συμμετέχοντα.

4.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 Υπολογισμός μεγέθους δείγματος

Η βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση της απρεμιλάστης στην ατοπική δερματίτιδα είναι αρκετά περιορισμένη. Παρόλα αυτά μια φάσης II κλινική μελέτη του 2018 (Eric L. Simpson et al, reference 23) που μελετούσε την επίδραση της απρεμιλάστης σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έδειξε ότι η χορήγηση 40 mg απρεμιλάστης οδήγησε σε βελτίωση του EASI score κατά 26,5% (p2) , αποτέλεσμα που ήταν στατιστικά σημαντικό. Όσον αφορά τη μελέτη μας ορίζουμε ότι θα έχει Power 80% , με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%

και μια διαφορά τουλάχιστον $\Delta = 10\%$ μεταξύ της θεραπείας με απρεμιλάστη και placebo. Επομένως $p_1 = p_2 - 10\% = 16,5\%$, $p_2 = 26,5$

Έχουμε λοιπόν :

$$n \geq (p_1 \times (1-p_1) + p_2 \times (1-p_2)) / \Delta^2 \times (1.96+0.84)^2$$

$$n \geq (0.165 \times 0.835 + 0.265 \times 0.735) / 0.01 \times 7.84$$

Άρα $n \geq 260$ ασθενείς σε κάθε ομάδας θεραπείας. Συνολικά δηλαδή απαιτείται ένα δείγμα περίπου 520 ασθενών.

4.2 Τυχαιοποίηση

Η τυχαιοποίηση θα γίνει με χρήση λογισμικού γεννήτριας τυχαίων αριθμών η οποία θα διατάσσει τυχαία κάθε ασθενή σε μία από τις δύο ομάδες θεραπείας. Απώτερος σκοπός της τυχαιοποίησης είναι η εξάλειψη συστηματικών σφαλμάτων.

4.3 Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση θα χρησιμοποιηθεί το λογισμικό SPSS. Όσον αφορά τη σύγκριση των ποσοστών των ατόμων που εμφανίζουν μείωση του EASI score μεταξύ των ομάδων θα χρησιμοποιηθεί το χ^2 -test με 5% στάθμη σημαντικότητας. Θα υπολογιστεί το Odds Ratio και θα προσδιοριστεί το 95% διάστημα εμπιστοσύνης. Για τον υπολογισμό του μέσου χρόνου που χρειάστηκε για να επιτευχθεί μείωση του EASI score ανά ομάδα θα χρησιμοποιηθεί το paired samples t-test για κανονική κατανομή ή το Wilcoxon test αν υπάρχει απόκλιση από την κανονικότητα. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης θα προσδιοριστεί για κάθε ομάδα. Για τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων (ως προς το φύλο, την ηλικία, τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας) θα πραγματοποιηθεί λογιστική παλινδρόμηση. Η σύγκριση των DLQI scores ανά ομάδα θα πραγματοποιηθεί με το paired samples t-test για κανονική κατανομή ή το Wilcoxon test αν υπάρχει απόκλιση από την κανονικότητα. Η σύγκριση των ποσοστών των ατόμων μεταξύ των ομάδων που εμφανίζουν κάποια συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια θα γίνει μέσω του χ^2 -test με 5% στάθμη σημαντικότητας. Στη στατιστική ανάλυση που αφορά τη σύγκριση των ποσοστών των ατόμων που εμφανίζουν μείωση του EASI score και του DLQI score μεταξύ των ομάδων θα ληφθούν υπόψιν μόνο όσοι ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Αντίθετα, στη στατιστική ανάλυση των ανεπιθύμητων ενεργειών θα ληφθούν υπόψιν όσοι ασθενείς έχουν λάβει έστω και μια δόση απρεμιλάστης.

5.ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

5.1 Ανεπιθύμητα συμβάντα

Ως AE (Adverse Event)ορίζουμε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να εμφανίσει κάποιος από τους συμμετέχοντες , χωρίς να υπάρχει υποχρεωτικά αιτιολογική συσχέτιση με τη χορήγηση της απρεμιλάστης. Ως AR (Adverse Reaction) ορίζουμε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να εμφανίσει κάποιος από τους συμμετέχοντες , η οποία θεωρούμε ότι πιθανώς να οφείλεται στη χορήγηση του φαρμάκου. Τέλος ως SAE (Serious Adverse Event) ορίζουμε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να οδηγήσει είτε στο θάνατο του ασθενούς, είτε να είναι απειλητική για τη ζωή του ασθενούς, είτε να οδηγήσει στη νοσηλεία του, είτε να του προκαλέσει εμμένουσα ή/και μόνιμη αναπηρία. Όλα τα παραπάνω ανεπιθύμητα συμβάντα θα αρχίσουν να καταγράφονται από την ημέρα υπογραφής του έντυπου συγκατάθεσης και μέχρι και 30 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της μελέτης.

6.ΘΕΜΑΤΑ ΗΘΙΚΗΣ

6.1 Δεοντολογία

Η κλινική μελέτη θα διεξαχθεί σύμφωνα με τους κανόνες ορθής κλινικής πρακτικής (ICH GCP). Επιπλέον η ασφάλεια των συμμετεχόντων διασφαλίζεται μέσω της συμμόρφωσης με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι.

6.2 Εμπιστευτικότητα

Τα προσωπικά δεδομένα , το ιστορικό των ασθενών και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδεχομένως εμφάνισαν οι ασθενείς είναι πλήρως εμπιστευτικά. Όλα τα έγγραφα της μελέτης και τα έντυπα συγκατάθεσης αρχειοθετούνται και αποθηκεύονται για όσο χρόνο προβλέπεται από την αντίστοιχη νομοθεσία.

7.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ατοπική δερματίτιδα είναι μια νόσος με εξάρσεις και υφέσεις η οποία επηρεάζει την καθημερινότητα πολλών ασθενών. Οι συστηματικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται είναι είτε μη αποτελεσματικές, είτε απαιτούν στενή παρακολούθηση, είτε έχουν πληθώρα ανεπιθύμητων ενεργειών. Το πρωτόκολλο αυτής της μελέτης στοχεύει στο να εντοπίσει αν η απρεμιλάστη μπορεί να αποτελέσει μια ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή συμπτωματολογία ατοπικής δερματίτιδας.

8.ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Sophie Nutten; Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Ann Nutr Metab* 1 April 2015; 66 (Suppl. 1): 8–16.
2. Weidinger, S., Beck, L.A., Bieber, T. *et al.* Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 4, 1 (2018).
3. Ahn C, Huang W. Clinical Presentation of Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:39-46.
4. Jon M. Hanifin, Wenelia Baghoomian, Erin Grinich, Yael A. Leshem, Michael Jacobson, and Eric Lawrence Simpson. The Eczema Area and Severity Index—A Practical Guide. *Dermatitis*. Jun 2022. 187-192.
5. Shetty NS, Lunge S, Sardesai VR, Dalal AB. A Cross-Sectional Study Comparing Application of Hanifin and Rajka Criteria in Indian Pediatric Atopic Dermatitis Patients to that of Other Countries. *Indian Dermatol Online J.* 2022 Dec 29;14(1):32-37.
6. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994 May;19(3):210-6.
7. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, Vestergaard C, Seneschal J, Werfel T, Cork MJ, Kunz B, Fölster-Holst R, Trzeciak M, Darsow U, Szalai Z, Deleuran M, von Kobyletzki L, Barbarot S, Heratizadeh A, Gieler U, Hijnen DJ, Weidinger S, De Raeve L, Svensson Å, Simon D, Stalder JF, Ring J; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Dec;34(12):2717-2744.
8. Bieber, T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov* 21, 21–40 (2022).
9. Schneider S, Li L, Zink A. The new era of biologics in atopic dermatitis: a review. *Dermatol Pract Concept.* 2021;11(4)e2021144.
10. Volf EM, Au SC, Dumont N, Scheinman P, Gottlieb AB. A phase 2, open-label, investigator-initiated study to evaluate the safety and efficacy of apremilast in subjects with recalcitrant allergic contact or atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2012 Mar;11(3):341-6.
11. Schafer PH, Parton A, Capone L, Cedzik D, Brady H, Evans JF, Man HW, Muller GW, Stirling DI, Chopra R. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal.* 2014 Sep;26(9):2016-29.
12. Samrao A, Berry TM, Goreshi R, Simpson EL. A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol.* 2012 Aug;148(8):890-7. doi: 10.1001/archdermatol.2012.812.

13. Papp K, Cather JC, Rosoph L, Sofen H, Langley RG, Matheson RT, Hu C, Day RM. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Aug 25;380(9843):738-46. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60642-4. Epub 2012 Jun 29.
14. Guttman-Yassky E, Krueger JG, Lebwohl MG. Systemic immune mechanisms in atopic dermatitis and psoriasis with implications for treatment. *Exp Dermatol*. 2018 Apr;27(4):409-417. doi: 10.1111/exd.13336. Epub 2017 May 9.
15. Padda IS, Bhatt R, Parmar M. Apremilast. 2023 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
16. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 16;22(8):4130.
17. Santamaria-Babí LF. Atopic Dermatitis Pathogenesis: Lessons From Immunology. *Dermatol Pract Concept*. 2022 Jan 1;12(1):e2022152.
18. Vilsbøll, A.W., Kragh, N., Hahn-Pedersen, J. *et al*. Mapping Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores to EQ-5D utility scores using data of patients with atopic dermatitis from the National Health and Wellness Study. *Qual Life Res* 29, 2529–2539 (2020).
19. Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1353-7.
20. Bakker DS, Ariens LFM, Giovannone B, Hijnen D, Delemarre EM, Knol E, Nierkens S, de Bruin-Weller MS, Thijs JL, Drylewicz J. EASI p-EASI: Predicting disease severity in atopic dermatitis patients treated with dupilumab using a combination of serum biomarkers. *Allergy*. 2020 Dec;75(12):3287-3289.
21. Grinich EE, Schmitt J, Küster D, Spuls PI, Williams HC, Chalmers JR, Thomas KS, Apfelbacher C, Prinsen CAC, Furue M, Stuart B, Carter B, Simpson EL. Standardized reporting of the Eczema Area and Severity Index (EASI) and the Patient-Oriented Eczema Measure (POEM): a recommendation by the Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) Initiative. *Br J Dermatol*. 2018 Aug;179(2):540-541.
22. Mease PJ, Hatemi G, Paris M, Cheng S, Maes P, Zhang W, Shi R, Flower A, Picard H, Stein Gold L. Apremilast Long-Term Safety Up to 5 Years from 15 Pooled Randomized, Placebo-Controlled Studies of Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Behçet's Syndrome. *Am J Clin Dermatol*. 2023 Sep;24(5):809-820.
23. Simpson EL, Imafuku S, Poulin Y, Ungar B, Zhou L, Malik K, Wen HC, Xu H, Estrada YD, Peng X, Chen M, Shah N, Suarez-Farinas M, Pavel AB, Nogales K, Guttman-Yassky E. A Phase 2 Randomized Trial of Apremilast in Patients with Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2019 May;139(5):1063-1072. doi: 10.1016/j.jid.2018.10.043.

