

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΈΡΕΥΝΑΣ,  
ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**“Draft a protocol for an RCT for assessing the effectiveness of Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis in adults”**

**«Πρωτόκολλο RCT για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του Dupilumab για την αντιμετώπιση της μέτριας έως σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας στους ενήλικες»**

**Κοφίτσα Κωνσταντίνα**

**AM 00287**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Δοξάνη Χρυσούλα**

**Ζιντζαράς Ηλίας**

**Στεφανίδης Ιωάννης**

**Λάρισα, 2021**

## Περιεχόμενα

|  |    |
|--|----|
| Περίληψη.....  | 3  |
| Summary.....   | 4  |
| Σύνοψη.....  | 5  |
| Synopsis.....  | 6  |
| Συντομογραφίες.....  | 7  |
| 1. Εισαγωγή.....   | 8  |
| 1.1 Υπόβαθρο.....  | 8  |
| 1.2 Υπό μελέτη φάρμακο.....  | 8  |
| 2.1 Υπόθεση.....   | 9  |
| 2.2 Σκοπός.....  | 9  |
| 2.3 Πρωτόκολλο.....  | 9  |
| 3 Μέθοδος.....   | 9  |
| 3.1 Σχεδιασμός και διάρκεια μελέτης.....                             | 9  |
| 3.2 Υπό μελέτη πληθυσμός.....  | 10 |
| 3.2.1 Κριτήρια ένταξης.....  | 10 |
| 3.2.2 Κριτήρια αποκλεισμού.....                                      | 10 |
| 3.3 Πρόωρη απόσυρση συμμετεχόντων.....                               | 10 |
| 3.4 Τυχαιοποίηση.....  | 11 |
| 3.5 Τυφλοποίηση.....   | 11 |
| 3.6 Παρέμβαση.....   | 11 |
| 3.7 Monitoring.....  | 12 |
| 3.8 Follow up.....   | 12 |
| 3.9 Σημεία τερματισμού.....  | 12 |
| Πρωταρχικοί στόχοι.....  | 12 |
| Δευτερεύοντες στόχοι.....  | 12 |
| 3.10 Στατιστική ανάλυση.....   | 12 |
| 3.11 Αξιοπιστία και ποιότητα δεδομένων.....                          | 13 |
| 3.12 Απώλεια δεδομένων.....  | 13 |
| 3.13 Ανεπιθύμητα συμβάντα.....                                       | 13 |
| 3.13.1 Σοβαρότητα του ανεπιθύμητου συμβάντος.....                    | 14 |
| 3.13.2 Σχέση ανεπιθύμητου συμβάντος και ερευνητικής διαδικασίας..... | 14 |
| 3.13.3 Αναφορά ανεπιθύμητου συμβάντος.....                           | 14 |
| 3.14 Υπερδοσολογία.....  | 15 |
| 4 Χρηματοδότηση.....   | 15 |
| 5 Έλεγχος.....   | 16 |
| 6 Ηθική.....   | 16 |
| 6.1 Ορθή κλινική πρακτική.....                                       | 16 |
| 6.2 Απόρρητο και προστασία προσωπικών δεδομένων.....                 | 17 |

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| 6.3 Συναίνεση.....                   | 17 |
| 7 Συμμόρφωση με το πρωτόκολλο.....   | 18 |
| 8 Φύλλα παρακολούθησης ασθενών ..... | 18 |
| 9 Απόσυρση του ερευνητή.....         | 18 |
| Βιβλιογραφικές αναφορές.....         | 19 |

## Περίληψη

Η ατοπική δερματίτιδα αποτελεί μία χρόνια φλεγμονώδη δερματοπάθεια που εμφανίζεται με υποτροπές και υφέσεις. Η μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα χαρακτηρίζεται από βλάβες, που συχνά καλύπτουν μεγάλο τμήμα του σώματος, και συνοδεύονται από έντονο κνησμό, ξηρότητα, ερυθρότητα, οίδημα και ληχεινοποίηση του δέρματος. Ο κνησμός είναι ένα από τα πιο σοβαρά συμπτώματα για τους ασθενείς και ενδέχεται να επηρεάζει την ποιότητα ζωής τους. Η συχνά αναποτελεσματική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και η επιμονή τους σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα, με τις καθιερωμένες θεραπείες οδήγησε στην ανάγκη αναζήτησης θεραπείας που θα εξασφαλίζει παρατεταμένη ύφεση στα συμπτώματα της νόσου χωρίς ταυτόχρονα την εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Την ανάγκη αυτή έρχεται να καλύψει το dupilumab, ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει τη σηματοδότηση της ιντερλευκίνης-4 και ιντερλευκίνης-13, δύο κυτταροκινών που διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην εκδήλωση της φλεγμονώδους αντίδρασης Τύπου 2. Η παρούσα κλινική μελέτη έχει σαν στόχο να ελέγξει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του dupilumab σε ενήλικες ασθενείς με μετρίου ή σοβαρού βαθμού ατοπική δερματίτιδα.

**Λέξεις κλειδιά:** Ατοπική δερματίτιδα, αποτελεσματικότητα, ασφάλεια, dupilumab, δερματοπάθεια, ατοπία, συστηματική θεραπεία

## Summary

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease that is presented with relapses and flares. Moderate to severe atopic dermatitis is characterized by lesions, which often cover a large part of the body and are accompanied by intense itching, dryness, redness, swelling and lichenification of the skin. Itching is one of the most serious symptoms for patients who suffer from atopic dermatitis and may affect their quality of life. The usually ineffective treatment prescribed in patients with moderate to severe atopic dermatitis treated with standard treatment and the persistence of their symptoms, suggests substantial need for a treatment that will ensure a prolonged remission of the symptoms of the disease without the occurrence of serious side effects. Dupilumab is a fully-human monoclonal antibody directed against the interleukin IL-4 receptor  $\alpha$  subunit that blocks signalling of both IL-4 and IL-13, key Th2 cytokines. The present study assessed the efficacy and safety of several dupilumab dose regimens compared with placebo in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis

**Key words:** atopic dermatitis, efficacy, safety, dupilumab, skin disease, skin disease, allergic diseases , systemic treatment

## Σύνοψη

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| <b>Τίτλος</b>               | Μελέτη για την αποτελεσματικότητα του Dupilumab στην θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας στους ενήλικες  |
| <b>Σχεδιασμός μελέτης</b>   | Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμασία (placebo-controlled), διπλά τυφλή-φάσης IIb   |
| <b>Συμμετέχοντες</b>        | Ασθενείς >18 ετών με ατοπική δερματίτιδα και EASI score >12 και αποτυχία θεραπείας με άλλου είδους αγωγή  |
| <b>Μέγεθος δείγματος</b>    | Περίπου 180 ενήλικες ασθενείς (τυχαία κατανομημένοι σε κάθε γκρουπ, 1:1:1:1)  |
| <b>Διάρκεια μελέτης</b>     | 20 εβδομάδες και follow up  |
| <b>Πρωταρχικοί στόχοι</b>   | Βελτίωση του EASI score έως την 20 <sup>η</sup> εβδομάδα  |
| <b>Δευτερεύοντες στόχοι</b> | Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλαμβάνουν βελτίωση του PO-SCORAD score, IGA score και του κνησμού NRS score έως τη 20 <sup>η</sup> εβδομάδα. Μείωση του αριθμού των υποτροπών |
| <b>Παρεμβάσεις</b>          | Υποδόρια χορήγηση 300mg, 200mg ή 100 mg Dupilumab ή εικονικού φαρμάκου κάθε εβδομάδα  |
| <b>Σύγκριση</b>             | Εικονικό φάρμακο  |

## SYNOPSIS

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| <b>Title</b>                | Assessment of efficacy and safety of treatment with Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis                 |
| <b>Study Design</b>         | Phase IIb- Randomized Control Trial (placebo-controlled, double blind)  |
| <b>Study Participants</b>   | Adults (aged>18) diagnosed with moderate-to-severe atopic dermatitis (EASI score>12) not adequately controlled by other treatment |
| <b>Sample Size</b>          | About 180 patients, randomly assigned to each group (1:1:1:1)   |
| <b>Planned Study Period</b> | 20 weeks and follow up  |
| <b>Primary objectives</b>   | Improvement of EASI score from baseline to week 20  |
| <b>Secondary objectives</b> | Improvement of PO-SCORAD score, IGA score and improvement of pruritus – NRS score. Also reduction to the number of relapses       |
| <b>Interventions</b>        | Sc injections of 300mg or 200mg or 100mg Dupilumab or Placebo every week for 20 weeks   |
| <b>Comparator</b>           | Placebo   |

## Συντομογραφίες List of abbreviations

| Term      | Definition                                 |
|-----------|--|
| RCT       | Randomized Control Trial                   |
| EASI      | Eczema Area and Severity Index             |
| IGA       | Investigator's Global Assessment           |
| PO-SCORAD | Patient-Oriented SCORing Atopic Dermatitis |
| NRS       | (peak and pruritus) Numerical Rating Scale |
| Sc        | subcutaneous                               |
| GCP       | Good Clinical Practice                     |
| IEC       | Independent Ethics Committee               |
| IRB       | Institutional Review Board                 |
| SPSS      | Statistical Package for Social Science     |
| ICF       | Informed Consent Form                      |
| (S)AE     | (Serious) Adverse Event                    |
| IP        | Investigational product                    |
| CRF       | Case Report Form                           |



## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### 1.1 Υπόβαθρο

Η ατοπική δερματίτιδα είναι χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης δερματοπάθεια. Εμφανίζεται σε άτομα γενετικά προδιατεθειμένα. Χαρακτηρίζεται από έντονο κνησμό, ξηρότητα και λειχηνοποίηση του δέρματος.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της είναι αποτέλεσμα συνδυασμού γενετικών, περιβαλλοντικών επιδράσεων και διαταραχής του επιδερμικού φραγμού. Η ατοπική δερματίτιδα συνήθως εμφανίζεται στην παιδική ηλικία αλλά τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση της και στην ενήλικη ζωή με σοβαρές συνέπειες στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

Καθώς ο κυρίαρχος μηχανισμός πρόκλησης την νόσου φαίνεται ότι είναι η αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου I και η υψηλή δραστηριοποίηση των Th2 κυττάρων, οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα συχνά εμφανίζουν προδιάθεση και για άλλες διαταραχές όπως αλλεργική ρινίτιδα, άσθμα, χρόνια παραρρινοκολπίτιδα και ρινικούς πολύποδες.

Η νόσος συνήθως εμφανίζεται με εξάρσεις και υφέσεις. Ωστόσο στα άτομα με σοβαρή η μετρίου βαθμού ατοπική δερματίτιδα συχνά απαιτείται χορήγηση αποτελεσματικής θεραπείας για την υποχώρηση των συμπτωμάτων. Ποικίλα θεραπευτικά σχήματα έχουν χρησιμοποιηθεί που έχουν σαν στόχο την αντιμετώπιση της φλεγμονής και την πρόληψη των υποτροπών. Ανάμεσα σε αυτά πρωταρχική θέση κατέχουν τα τοπικά κορτικοστεροειδή που ωστόσο δεν αποδεικνύονται αρκετά αποτελεσματικά σε άτομα με σοβαρή και μέτρια ατοπική δερματίτιδα, ενώ η μακροχρόνια χρήση τους ενέχει τον κίνδυνο για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών όπως ατροφία, υπερμελάγχρωση, υπερτρίχωση κλπ. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις διάφορες συστηματικές θεραπείες όπως συστηματικά χορηγούμενα ανοσοτροποποιητικά (αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη, μυκοφαινόλη κλπ) έχουν επίσης δοκιμαστεί με καλά αποτελέσματα. Η υποτροπή όμως των συμπτωμάτων και η απότομη αύξηση της ενεργότητας της νόσου μετά τη διακοπή τους καθώς και το αμφισβητούμενο προφίλ ασφάλειας τους οδήγησε στην ανάγκη αναζήτησης θεραπείας που θα εξασφαλίζει παρατεταμένη ύφεση στα συμπτώματα της νόσου χωρίς ταυτόχρονα την εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

### 1.2 Πληροφορίες για το υπό μελέτη φάρμακο

Το Dupilumab ένα ανασυνδυασμένο ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα συνδέεται με την υπομονάδα α του IL4 υποδοχέα (IL-4Ra) και αναστέλλει τη σηματοδότηση που προκαλείται από τις Th2 κυτταροκίνες IL4 και IL 13 που αποτελούν σημαντικούς παράγοντες στην παθογένεια της νόσου. Η χρήση του Dupilumab σε πρώιμες μελέτες έδειξε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα με καλό προφίλ ασφάλειας.

## 2.1 Υπόθεση

Η κεντρική υπόθεση της προτεινόμενης μελέτης είναι ότι το ερευνητικό προϊόν θα είναι αποτελεσματικό και καλώς ανεκτό για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων των ασθενών με σοβαρή ή μετρίου βαθμού ατοπική δερματίτιδα. Αυτή η υπόθεση βασίζεται στην υπάρχουσα βιβλιογραφία και την ανέκδοτη κλινική εμπειρία.

## 2.2 Σκοπός

Αυτή η μελέτη είναι απαραίτητη για να παράσχει τεκμηριωμένα επιστημονικά δεδομένα για την αποτελεσματική και ασφαλή χρήση της Δουπιλουμάμπης (Dupilumab) ως θεραπείας για τη σοβαρή έως μέτρια ατοπική δερματίτιδα.

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας θα γίνει με την βελτίωση των συμπτωμάτων συμπεριλαμβανομένου του κνησμού, της ερυθρότητας του δέρματος, της έκτασης της προσβεβλημένης περιοχής, με την βελτίωση ζωής των ασθενών καθώς και με την μείωση του αριθμού των υποτροπών μετά το τέλος της θεραπείας με το υπό μελέτη φάρμακο.

Η αξιολόγηση της ασφάλειας θα γίνει με την αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων και σοβαρά ανεπιθύμητων συμβάντων.

## 2.3 Πρωτόκολλο

Ο σκοπός αυτού του πρωτοκόλλου είναι να περιγράψει με ποιο τρόπο θα διεξαχθεί η κλινική δοκιμή και πως θα διασφαλιστεί η ασφάλεια των συμμετεχόντων στη μελέτη και η ακεραιότητα των δεδομένων που θα συλλεχθούν.

# 3 Μέθοδος

## 3.1 Σχεδιασμός και διάρκεια μελέτης

Η διεξαγωγή τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης (placebo-controlled) διπλά τυφλής μελέτης – φάσης IIb που θα λάβει μέρος σε 35 κέντρα στην Ευρώπη (δημόσια και ιδιωτικά νοσοκομεία και ερευνητικά ινστιτούτα) και θα διαρκέσει από τον Σεπτέμβριο 2021 έως και τον Μάρτιο 2022. Ο αριθμός των ατόμων καθώς και η διάρκεια της μελέτης εκτιμήθηκαν με βάση παλαιότερες δημοσιευμένες μελέτες. Κατά τη διάρκεια της μελέτης θα γίνει αξιολόγηση των συμπτωμάτων των ασθενών καθώς και της ποιότητας ζωής τους που σχετίζεται με την ατοπική δερματίτιδα.

Κατά την πρώτη επίσκεψη των ασθενών θα καταγραφούν και θα αξιολογηθούν τα στοιχεία και τα χαρακτηριστικά τους. Σε αυτά θα συμπεριλαμβάνονται : η ηλικία,

το φύλο, η ένταση και η διάρκεια των συμπτωμάτων, η συχνότητα των υποτροπών, η θεραπεία που έχουν λάβει στο παρελθόν καθώς και η ύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού.

Οι ασθενείς μετά την πρώτη συνάντηση θα επισκέπτονται τις αρμόδιες κλινικές κάθε εβδομάδα μέχρι το τέλος της περιόδου της μελέτης.

### **3.2 Υπό μελέτη πληθυσμός**

Από τους υποψήφιους συμμετέχοντες, πριν την ένταξη τους στη μελέτη, θα συλλέγονται βασικά στοιχεία όπως ηλικία, φύλο, διάρκεια νόσησης, ιστορικό λήψης φαρμάκων κλπ. Τα στοιχεία αυτά θα αξιολογούνται για την επιλογή των κατάλληλων συμμετεχόντων.

#### **3.2.1 Κριτήρια ένταξης**

- Γυναίκες και άντρες > 18 ετών
- με μέτρια ή σοβαρού βαθμού ατοπική δερματίτιδα (EASI score>8, IGA>3)
- ανεπιτυχή θεραπεία με τοπική ή άλλη αγωγή ή αντένδειξη για χορήγηση τοπικής αγωγής
- νόσηση πάνω από 3 χρόνια
- προσβεβλημένη περιοχή >15% της επιφάνειας του σώματος
- συχνή εμφάνιση υποτροπών

#### **3.2.2 Κριτήρια αποκλεισμού**

- Χρόνια λοιμώδη νοσήματα
- Σοβαρές συνοσηρότητες
- Προηγούμενη θεραπεία με dupilumab
- Χορήγηση άλλης θεραπείας για την ατοπική δερματίτιδα λιγότερο από μια βδομάδα πριν την έναρξη της μελέτης.

### **3.3 Πρόωρη απόσυρση συμμετεχόντων**

Οι συμμετέχοντες θα είναι σε θέση να αποσυρθούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης.

- Είτε λόγω εμφάνισης οποιουδήποτε κλινικά ανεπιθύμητου συμβάντος ή οποιασδήποτε ασθένειας που κατά την γνώμη του ερευνητή υποδεικνύει ότι η συνεχιζόμενη συμμετοχή στη μελέτη δεν είναι προς το συμφέρον του ατόμου
- Είτε λόγω απόφασης του ατόμου να αποσυρθεί για οποιονδήποτε λόγο

Τα δεδομένα που έχουν συλλεχθεί πριν την απόσυρση των συμμετεχόντων θα μπορούν να διατηρηθούν με τρόπο που θα εξυπηρετεί τον σκοπό της μελέτης σύμφωνα πάντα με τους κανόνες που θα ορίζονται από το πρωτόκολλο και τα συμπληρωματικά έγγραφα εκτός αν ο συμμετέχων επιθυμεί και την απόσυρση των πληροφοριών που τον αφορούν από την μελέτη.

### 3.4 Τυχαιοποίηση

Η κατανομή των ασθενών σε κάθε γκρουπ θα είναι τυχαία (1:1:1:1) ώστε να λαμβάνουν κάθε εβδομάδα υποδορίως 300 mg ή 200mg ή 100mg dupilumab ή εικονικό φάρμακο. Η τυχαιοποίηση θα πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας ένα κεντρικό υπολογιστικό πρόγραμμα, το οποίο θα επιτρέψει την πλήρη απόκρυψη της ακολουθίας τυχαιοποίησης.

### 3.5 Τυφλοποίηση

Κανείς από τους ασθενείς, τους κύριους ερευνητές και το προσωπικό των ερευνητικών κέντρων δεν θα γνωρίζει ποια ομάδα θα λαμβάνει το εικονικό φάρμακο και ποια την δραστική ουσία. Τα σετ με τα σκεύασματα θα είναι επίσης κωδικοποιημένα και η ετικέτα του κατασκευαστή θα έχει καλυφθεί ή αφαιρεθεί έτσι ώστε να διασφαλίζεται η τυφλοποίηση.

### 3.6 Παρέμβαση

Την πρώτη ημέρα θεραπείας, οι ασθενείς θα λάβουν 300mg ή 100mg ή 200mg dupilumab ή εικονικό φάρμακο υποδορίως ανάλογα με την ομάδα στην οποία ανήκουν. Η χορήγηση των αντίστοιχων σκευασμάτων θα γίνεται μια φορά κάθε εβδομάδα μέχρι την 20<sup>η</sup> εβδομάδα. Τα σκεύασματα θα διανέμονται στους συμμετέχοντες από μέλη της ερευνητικής ομάδας και θα διατηρούνται σύμφωνα με τις οδηγίες του παρασκευαστή.

Στους ασθενείς που θα λάβουν μέρος στη μελέτη, απαγορεύεται η εφαρμογή οποιασδήποτε άλλης θεραπείας για ατοπική δερματίτιδα μέχρι το πέρας αυτής καθώς και μια εβδομάδα πριν την έναρξή της. Καθ' όλη την διάρκεια της

μελέτης οι ασθενείς και οι ερευνητές θα αξιολογούν την σοβαρότητα της ατοπικής δερματίτιδας πχ την ένταση του κνησμού, την έκταση των βλαβών, την ύπαρξη οιδήματος.

### **3.7 Παρακολούθηση συμμετεχόντων (monitoring)**

Όλοι οι συμμετέχοντες θα κληθούν να συμπληρώνουν εβδομαδιαίως ένα απλό ερωτηματολόγιο σχετικά με την πρόοδο τους. Στο ερωτηματολόγιο θα διευκρινίζεται επίσης αν τυχόν έγινε παράλειψη κάποιας δόσης στο διάστημα που προηγήθηκε. Τα δεδομένα που θα συλλέγονται θα καταχωρούνται σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων. Κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης οι αρμόδιοι θα ειδοποιούν τους συμμετέχοντες για την συμπλήρωση του ερωτηματολογίου.

### **3.8 Follow up**

Στην συνέχεια θα ακολουθήσουν 8 εβδομάδες follow up. Κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος οι ασθενείς θα συνεχίσουν να επισκέπτονται τα αντίστοιχα ερευνητικά κέντρα.

### **3.9 Σημεία τερματισμού – Πρωταρχικοί και δευτερεύοντες στόχοι**

Πρωταρχικό σημείο τερματισμού της μελέτης όσον αφορά την αποτελεσματικότητα θα είναι η βελτίωση του EASI score ,που αποτελεί κλίμακα μέτρησης της έκτασης και της σοβαρότητας της ατοπικής δερματίτιδας, μέχρι την τελευταία εβδομάδα θεραπείας. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία θα περιλαμβάνουν βελτίωση του PO-SCORAD score (κλίμακα αυτοαξιολόγησης από τον ασθενή της σοβαρότητας της ατοπικής δερματίτιδας) του IGA score και του κνησμού NRS score έως το πέρας της θεραπείας καθώς και μείωση του αριθμού των υποτροπών

### **3.10 Στατιστική ανάλυση**

Η στατιστική ανάλυση θα γίνει με τη χρήση του προγράμματος IBM SPSS Statistics 26. Θα θεωρήσουμε την βελτίωση του EASI score μετά το πέρας της θεραπείας ως θετική έκβαση και την μη βελτίωση ως αρνητική έκβαση. Θα

εφαρμόσουμε Chi-squared test for trends, θέλοντας να ελέγξουμε και αν υπάρχει trend ανάλογα με την δοσολογία.  
Στην παρούσα μελέτη, το όριο στατιστικής σημαντικότητας θα οριστεί στο 5%.

Η συχνότητα εμφάνισης παρενεργειών και διακοπής θα υπολογιστεί ως το ποσοστό των ασθενών που βίωσαν αυτά τα γεγονότα προς το συνολικό αριθμό των ασθενών.

### **3.11 Αξιοπιστία και ποιότητα δεδομένων**

Η ποιότητα και η ακρίβεια των δεδομένων που θα συλλεχθούν είναι καίριας σημασίας για την ακεραιότητα της κλινικής μελέτης. Τα δεδομένα που θα συλλεχθούν θα καταγράφονται σε ηλεκτρονικές βάσεις συλλογής δεδομένων. Η αξιοπιστία και η ποιότητα τους θα πιστοποιείται από των ερευνητή και θα ελέγχεται από τις αρμόδιες επιτροπές.

### **3.12 Απώλεια δεδομένων**

Θα γίνεται μηνιαία αξιολόγηση για τυχόν απώλεια δεδομένων και επανεκπαίδευση του υπεύθυνου προσωπικού για ελαχιστοποίηση των σφαλμάτων .

### **3.13 Ανεπιθύμητα συμβάντα (ΑΕ)**

Ως ανεπιθύμητο συμβάν θα θεωρείται κάθε δυσάρεστο περιστατικό σε έναν συμμετέχοντα, το οποίο δεν θα έχει απαραίτητα αιτιώδη σχέση με το ερευνητικό φάρμακο. Ένα ανεπιθύμητο συμβάν μπορεί να είναι ένα δυσμενές σύμπτωμα, μια ασθένεια ή μια κατάσταση που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή μετά τη χορήγηση του ερευνητικού προϊόντος (IP) και θεωρείται ότι είτε σχετίζεται με αυτό, είτε όχι. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμπτώματα τα οποία περιγράφονται από τον ίδιο τον ασθενή ή σημεία που μπορεί να παρατηρούνται από τον ερευνητή ή το ιατρικό προσωπικό. Μπορεί όμως και να αφορούν ανωμαλίες σε εργαστηριακές ή απεικονιστικές εξετάσεις και που θα έχουν σαν αποτέλεσμα αλλαγή στην ιατρική προσέγγιση των ασθενών. Ανωμαλίες που υπάρχουν στο screening θα θεωρούνται ανεπιθύμητα συμβάντα μόνο εάν επανεμφανιστούν μετά την ανάλυση ή επιδεινωθούν κατά την περίοδο συλλογής των ανεπιθύμητων συμβάντων .

### 3.13.1 Σοβαρότητα του ανεπιθύμητου συμβάντος

Ο ερευνητής θα αξιολογήσει τη σοβαρότητα όλων των ανεπιθύμητων συμβάντων ήπια, μέτρια, σοβαρά ή πολύ σοβαρά ως εξής:

- Ήπιο: δυσμενές συμβάν ή σύμπτωμα το οποίο είναι εύκολα ανεκτό από τον ασθενή και δεν επηρεάζει τις συνήθειες δραστηριότητες του
- Μέτριο: συμβάν το οποίο προκαλεί κάποια δυσφορία στον ασθενή και επηρεάζει τις συνήθειες δραστηριότητες του
- Σοβαρό: το συμβάν εμποδίζει τον ασθενή να αναλάβει τις συνήθειες δραστηριότητες του και απαιτεί θεραπευτική παρέμβαση ή διακοπή της θεραπείας της μελέτης
- Πολύ σοβαρό: συμβάν απειλητικό για τη ζωή του ασθενούς.

Ένα σοβαρό ή πολύ σοβαρό συμβάν μπορεί να απαιτεί νοσηλεία στο νοσοκομείο ή παράταση της νοσηλείας. Μπορεί επίσης να απειλεί την ακεραιότητα του ασθενούς έχοντας σαν αποτέλεσμα σοβαρή ανικανότητα ή αναπηρία.

### 3.13.2 Σχέση ανεπιθύμητου συμβάντος και ερευνητικής διαδικασίας

- Το ανεπιθύμητο συμβάν σαφώς δεν σχετίζεται με την ερευνητική διαδικασία. Μια άλλη αιτία είναι πιο εύλογο να ευθύνεται ή η χρονική ακολουθία είναι ασυμβίβαστη με την έναρξη του γεγονότος.
- Πιθανώς σχετιζόμενο. Υπάρχει μια λογική χρονική ακολουθία μεταξύ της εμφάνισης του ανεπιθύμητου συμβάντος και την έναρξη της ερευνητικής διαδικασίας. Ωστόσο αυτό θα μπορούσε εύκολα να είναι αποτέλεσμα άλλων παραγόντων.
- Το ανεπιθύμητο συμβάν σχετίζεται εμφανώς με την ερευνητική διαδικασία.

### 3.13.3 Αναφορά ανεπιθύμητου συμβάντος

Κατά την διάρκεια της μελέτης θα γίνεται προσεκτική επιτήρηση για την εμφάνιση τυχόν ανεπιθύμητων συμβάντων. Σε περίπτωση εμφάνισης κάποιου ανεπιθύμητου συμβάντος θα γίνεται λεπτομερής περιγραφή και καταγραφή της έναρξης και λήξης του συμβάντος, της σοβαρότητάς του και της πιθανής συσχέτισης του με το ερευνητικό προϊόν. Επίσης θα δηλώνεται η δράση η οποία θα λαμβάνεται για την

αντιμετώπιση του συμβάντος και θα παρακολουθείται έως ότου επιλυθεί ή σταθεροποιηθεί ενώ θα ενημερώνεται και η αρμόδια ρυθμιστική αρχή.

### **3.14 Υπερδοσολογία**

Ως υπερδοσολογία ορίζεται η τυχαία ή σκόπιμη χορήγηση οποιασδήποτε δόσης προϊόντος θεωρείται ιατρικά υπερβολική. Όλες οι περιπτώσεις υπερδοσολογίας θα καταγράφονται ως ανεπιθύμητα συμβάντα

## **4. Χρηματοδότηση**

Το κόστος διεξαγωγής της κλινικής μελέτης καθώς και το κόστος που θα προκύψει από την εμφάνιση επιπλοκών στην υγεία των συμμετεχόντων θα βαρύνει τον χορηγό.

## **5. Έλεγχος της κλινικής μελέτης**

Η μελέτη θα πραγματοποιηθεί αφού προηγουμένως λάβει θετική γνωμοδότηση από την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας . Θα ελεγχθούν η καταλληλότητα της κλινικής μελέτης και του σχεδιασμού της, το κατά πόσον τα προσδοκώμενα οφέλη για τους ασθενείς υπερτερούν των πιθανών κινδύνων και κατά πόσο τα συμπεράσματα που θα προκύψουν θα είναι ασφαλή. Επίσης θα αξιολογηθούν: ο τρόπος επιλογής των συμμετεχόντων, η επάρκεια του ερευνητή και των συνεργατών του και η καταλληλότητα των εγκαταστάσεων όπου θα πραγματοποιηθεί η μελέτη, η ορθότητα και η πληρότητα των γραπτών πληροφοριών που θα παρέχονται στους συμμετέχοντες και η διαδικασία η οποία θα εφαρμόζεται για την λήψη της συγκατάθεσης τους.

## **6 Ηθικά ζητήματα**

### **6.1 Ορθή κλινική πρακτική- Good Clinical Practice**

Αυτή η μελέτη θα διεξαχθεί σύμφωνα με την διακήρυξη του Ελσίνκι και τους κανόνες ορθής κλινικής πρακτικής - GCP όπως ορίζονται από την International Conference of Harmonization –ICH. Θα τηρηθούν οι αρχές και η νομοθεσία έτσι ώστε να διασφαλιστούν τα δικαιώματα των ασθενών. Επιπλέον ο σχεδιασμός και η εφαρμογή της μελέτης θα διεξαχθεί βάση του παρόντος πρωτοκόλλου. Το



πρωτόκολλο και οι τροποποιήσεις του θα λαμβάνουν πρώτα έγκριση από το IRB/IEC.

Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης ο χορηγός και οι ρυθμιστικές αρχές θα ελέγχουν αν τηρούνται οι κανόνες ορθής κλινικής πρακτικής ενώ ομάδα ανεξάρτητων ερευνητών (data monitoring committee) θα αξιολογεί τα ενδιάμεσα δεδομένα της μελέτης.

Όλα τα έγγραφα της μελέτης θα φυλάσσονται και θα αρχειοθετούνται.

## **6.2 Patient Confidentiality- Απόρρητο και προστασία προσωπικών δεδομένων**

Οι ερευνητές και ο χορηγός θα διατηρήσουν το απόρρητο των ασθενών που θα λάβουν μέρος στη μελέτη τηρώντας τους κανόνες ορθής κλινικής πρακτικής και διατηρώντας την ανωνυμία τους. Στον κάθε ασθενή θα χορηγείται ένας μοναδικός αριθμός αναγνώρισης με βάση τον οποίο θα αναγνωρίζονται στα eCRFs και στα έγγραφα που θα κατατεθούν. Το άτομο που εμπλέκονται στην μελέτη και των οποίων οι αρμοδιότητες απαιτούν πρόσβαση σε προσωπικά δεδομένα θα πρέπει να συμφωνήσουν να διατηρήσουν εμπιστευτική την ταυτότητα των ασθενών της μελέτης. Επίσης δεν θα συλλέγονται και δεν θα δημοσιεύονται ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα τα οποία δεν θα προσφέρουν κάποιο όφελος στη μελέτη. Τα ηλεκτρονικά αρχεία θα αποθηκεύονται και θα προστατεύονται με κωδικό πρόσβασης.

## **6.3 Συναίνεση**

Οι ασθενείς πριν την ένταξη τους στη μελέτη, θα ενημερωθούν επαρκώς για το ρόλο τους σε αυτή, το σχέδιο διεξαγωγής της και τους πιθανούς κινδύνους που μπορεί να προκύψουν, ώστε να λάβουν τεκμηριωμένη απόφαση σχετικά με το αν θα συναινέσουν να συμμετάσχουν ή όχι. Αφού λάβουν όλες τις σχετικές πληροφορίες θα μπορούν να εισέρχονται στη μελέτη μόνο αφού έχουν υπογράψει τη φόρμα συγκατάθεσης. Η συλλογή και η καταγραφή των δεδομένων όπως ορίζεται από το πρωτόκολλο θα γίνεται μετά τη λήψη της ενυπόγραφης συγκατάθεσης τους. Οι ερευνητές πρέπει να διασφαλίσουν ότι σε περίπτωση όπου οι ασθενείς δεν θα είναι σε θέση να δώσουν οι ίδιοι την συγκατάθεσή τους, αυτή θα δίνεται από νόμιμους εκπροσώπους τους οι οποίοι θα είναι επίσης σαφώς και πλήρως ενημερωμένοι για την μελέτη.

## **7. Συμμόρφωση με το πρωτόκολλο**

Η μελέτη θα διεξαχθεί όπως περιγράφεται στο πρωτόκολλο. Ο ερευνητής δεν θα πρέπει να αποκλίνει από το πρωτόκολλο ή να το αλλάξει χωρίς προηγούμενη έγκριση της τροποποίησης από την IRB/IEC. Οποιαδήποτε σημαντική απόκλιση θα πρέπει να τεκμηριώνεται στο CRF

## **8. Φύλλα παρακολούθησης ασθενούς- Case Report Forms**

Ο ερευνητής θα προετοιμάζει και θα διατηρεί τα απαραίτητα δεδομένα για τους ασθενείς. Τα δεδομένα αυτά θα εμπεριέχονται στα CRF και θα περιλαμβάνουν το ιστορικό, πληροφορίες και παρατηρήσεις για τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της μελέτης. Στα CRF θα καταγράφονται και τα ανεπιθύμητα συμβάντα. Τα ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα των ασθενών θα πρέπει να διαφυλάσσονται τηρώντας το απόρρητο. Προς αποφυγή λαθών τα συμπληρωμένα CRF θα ελέγχονται από ορισμένα για το σκοπό αυτό μέλη της ερευνητικής ομάδας. Ο ερευνητής πρέπει επίσης να διατηρεί αντίγραφο των CRF, συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών και των διορθώσεων που έχουν γίνει σε αυτά.

## **9. Απόσυρση του ερευνητή**

Σε περίπτωση που ο ερευνητής θελήσει να αποσυρθεί από την μελέτη θα πρέπει να υποβάλλει έγγραφη ειδοποίηση προς τον Χορηγό εντός εύλογου χρονικού διαστήματος .

## Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Eichenfi eld LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 338–51.
2. Eichenfi eld LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 116-32.
3. Fitzpatrick’s Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. Klaus Wolff. Richard Allen Johnson. Sixth Edition. ISBN 978-0-07-163342-0
4. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1045-60
5. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, et al. Progressive activation of T(H)2/ T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1344-54
6. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The Eczema Area and Severity Index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2001;10:11-8
7. Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy* 2012; 67:99-106.
8. Tetzlaff JM, Chan AW, Kitchen J, Sampson M, Tricco AC, Moher D. Guidelines for randomized clinical trial protocol content: a systematic review. *Syst Rev*. 2012 Sep 24;1:43. doi: 10.1186/2046-4053-1-43. PMID: 23006870; PMCID: PMC3533811.
9. Worm M, Simpson EL, Thaçi D, et al. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial . *JAMA Dermatol*. 2020;156(2):131–143. doi:10.1001/jamadermatol.2019.3617
10. Thaci D, Simpson EL, Beck LA, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* 2016; 387: 40-52.
11. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic

dermatitis (AD) trials: many options, no standards. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74:288-94

12. Simpson EL. Comorbidity in atopic dermatitis. *Curr Dermatol Rep* 2012; 1: 29–38. Phan NQ, Blome C, Fritz F, et al. Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 502-7.
13. Chiamonte MG, Mentink-Kane M, Jacobson BA, et al. Regulation and function of the interleukin 13 receptor alpha 2 during a T helper cell type 2-dominant immune response. *J Exp Med.* 2003;197(6):687-701.
14. Howard TD, Koppelman GH, Xu J, et al. Gene-gene interaction in asthma: IL4RA and IL13 in a Dutch population with asthma. *Am J Hum Genet.* 2002;70(1):230-236.
15. Tanaka Y, Hamano S, Gotoh K, et al. T helper type 2 differentiation and intracellular trafficking of the interleukin 4 receptor-alpha subunit controlled by the Rac activator Dock2. *Nat Immunol.* 2007;8(10):1067-1075
16. Arthur Schafer The Ethics of the Randomized Clinical Trial *N Engl J Med* 1982; 307:719-724
17. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 210–16.
18. Badia X, Mascaro JM, Lozano R. Measuring health-related quality of life in patients with mild to moderate eczema and psoriasis: clinical validity, reliability and sensitivity to change of the DLQI. *Br J Dermatol* 1999; 141: 698-702