



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ , ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ)
«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»

**ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ, ΔΙΠΛΑ-ΤΥΦΛΗ, ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΜΕ ΕΙΚΟΝΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΤΗΣ ΜΠΑΡΙΣΙΤΙΝΙΜΠΗΣ, ΕΝΟΣ ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΥ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑ JAK-
ΚΙΝΑΣΗΣ, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΡΙΟΥ ΕΩΣ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΨΩΡΙΑΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ**

A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL FOR ASSESSING THE EFFECTS AND SAFETY
OF BARICITINIB, AN ORAL, SELECTIVE JAK-INHIBITOR, IN PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE PLAQUE-PSORIASIS

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΒΑΤΑΛΑΧΟΥ ΑΝΝΑΣ

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: κ.α Δοξάνη Χρυσούλα
Τριμελής Επιτροπή: Δοξάνη Χρυσούλα, Στεφανίδης Ιωάννης, Ζιντζαράς Ηλίας

ΛΑΡΙΣΑ, ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2022

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ψωρίαση αποτελεί μια χρόνια, αυτοάνοση, υποτροπιάζουσα δερματική νόσος που προσβάλλει εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Πιο συχνή μορφή της νόσου αυτής αποτελεί η ψωρίαση κατά πλάκας που μελετάται στην εν λόγω έρευνα. Η μπαριστινίμη ανήκει σε μία νέα κατηγορία φαρμάκων, τους εκλεκτικούς αναστολείς της JAK-κινάσης, που έχει αποδειχθεί ότι μπορούν να συμβάλουν σημαντικά στη βελτίωση της κλινικής εικόνας ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκας. Η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή για την αξιολόγηση της επίδρασης και της ασφάλειας της μπαριστινίμης σε ασθενείς με μετρίου έως και σοβαρού βαθμού ψωρίαση κατά πλάκας. Κύριος στόχος της μελέτης είναι να ερευνηθεί την αποτελεσματικότητα της μπαριστινίμης στους ασθενείς αυτούς, μέσω αρχικά της επίτευξης PASI75 score. Δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης είναι η αξιολόγηση της ασφάλειας της μπαριστινίμης και η αποτελεσματικότητά της βάσει της μέτρησης των ποσοστών των ασθενών που θα επιτύχουν PASI50 και PASI90 scores αλλά και την μέτρηση των sPGA και DLQI Total scores. Σύνολο 120 ασθενείς θα τυχαιοποιηθούν με αναλογία 1:1 (60 σε κάθε ομάδα) λαμβάνοντας καθημερινά από του στόματος άπαξ 4mg μπαριστινίμης ή το εικονικό φάρμακο για 16 εβδομάδες. Η ανάλυση όλων των ασθενών θα γίνει στην ομάδα που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας την «πρόθεση-για-θεραπεία» (ITT) ανάλυση.

Λέξεις-κλειδιά: μπαριστινίμη, Jak-αναστολείς, ψωρίαση, ψωρίαση κατά πλάκας,

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic, immune-mediated skin disease that is a major issue of public health affecting millions of people worldwide. This study focuses on plaque psoriasis which is the most common type of this disease. Baricitinib belongs to a new category of drugs, the selective JAK-inhibitors. Previous studies have shown that those drugs can improve the clinical condition of these patients significantly. The present study is a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial aiming to evaluate the effects and safety of baricitinib in patients with moderate-to-severe plaque-psoriasis. The primary objective of this study is to evaluate the effects of baricitinib by finding the patients who will reach a PASI75 score. Secondary objectives are to evaluate the safety and the effects of baricitinib by calculating the PASI50, PASI90, sPGA and DLQI scores. 120 patients will be randomized in a 1:1 ratio (60 per group) to oral baricitinib 4mg per day or a matching placebo for 16 weeks. All randomized participants will be included to the analysis of study outcomes according to the intention-to-treat (ITT) analysis.

Keywords: baricitinib, Jak-inhibitors, psoriasis, plaque-psoriasis

ΣΕΛΙΔΑ ΥΠΟΓΡΑΦΩΝ

Η υπογραφή αυτή συνιστά την έγκριση του πρωτοκόλλου και των συνημμένων και βεβαιώνει ότι η συγκεκριμένη μελέτη θα διεξαχθεί σύμφωνα με όλες τις διαδικασίες που καθορίζονται στο παρόν πρωτόκολλο, τις τοπικές, νομικές και κανονιστικές απαιτήσεις και εφαρμογές των Διεθνών κανονισμών και κατευθυντήριων γραμμών της Ορθής Κλινικής Πρακτικής και των Ελληνικών Ρυθμιστικών αρχών. Όλο το αρμόδιο προσωπικό του κέντρου θα πορευτεί βάσει των οδηγιών που παρέχονται στο Εργαστηριακό Εγχειρίδιο για Ερευνητές.

Κύριος κλινικός ερευνητής:

(ονοματεπώνυμο)

(υπογραφή)

(ημερομηνία)

Λοιποί Ερευνητές:

(ονοματεπώνυμο)

(υπογραφή)

(ημερομηνία)

(ονοματεπώνυμο)

(υπογραφή)

(ημερομηνία)

ID Μελέτης: XXX

Χορηγός: XXX

Ημερομηνία:

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ ΟΡΩΝ	1
B. ΣΥΝΟΨΗ	2-3
Γ. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	4-5
1. Επιστημονικό υπόβαθρο	4
2. Οφέλη	4-5
3. Πιθανοί κίνδυνοι	5
Δ. ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ	5-6
1. Κύριο καταληκτικό σημείο	5
2. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία	5-6
3. Στόχοι ασφάλειας	6
Ε. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	6-8
1. Γενικά	6
2. Διάρκεια και τόπος διεξαγωγής	6
3. Διαδικασία τυχαιοποίησης ασθενών	6
4. Διαδικασία τυφλοποίησης μελέτης	7
5. Άρση τυφλοποίησης μελέτης	7
6. Διάγραμμα ροής	7
7. Πρόγραμμα- καθορισμός επισκέψεων	7-8
ΣΤ. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	9
1. Κριτήρια εισαγωγής	9
2. Κριτήρια αποκλεισμού	9
3. Διακοπή θεραπείας/ Απόσυρση ασθενών από τη μελέτη	9
4. Χειρισμός/Αντικατάσταση ασθενών που αποσύρθηκαν	9
Ζ. ΥΠΟ ΜΕΛΕΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ	9-10
1. Εμφάνιση, επισήμανση και τρόπος χορήγησης σκευασμάτων	9
2. Δοσολογικό σχήμα	10
3. Αποθήκευση	10
4. Συγχορηγούμενη θεραπεία/ αλληλεπιδράσεις	10
5. Συμμόρφωση στη θεραπεία	10
Η. ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ	10-13
1. Ορισμός ανεπιθύμητης ενέργειας	10
2. Ορισμός σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας	10-11
3. Ορισμός απροσδόκητης σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας.....	11
4. Ταξινόμηση ανεπιθύμητων ενεργειών	11-12
5. Καταγραφή/ αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών	12
6. Έκθεση σε κήση	12-13
Θ. ΘΕΜΑΤΑ ΗΘΙΚΗΣ	13
1. Κανόνες ηθικής και δεοντολογίας	13
2. Συγκατάθεση μετά από ενημέρωση	13
3. Έλεγχοι/ Αναθεώρηση	13
Ι. ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ/ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	13

ΙΑ. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	14
1. Καθορισμός μεγέθους δείγματος	14
2. Ανάλυση αποτελεσματικότητας	14
3. Ανάλυση ασφάλειας	14
4. Επεξεργασία δεδομένων	14
ΙΒ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	15-16

A. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ ΟΡΩΝ

ALT: Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης
AST: Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
BMI: Body mass index
BRA: Benefit: Risk assessment
CRF: Έντυπο αναφοράς περιστατικού
DLQI: Dermatology Life Quality Index
EMA: European Medicines Agency
FAERS: FDA Adverse Events Reporting System
FDA: America (USA) Food and Drug Administration
GCP: Good Clinical Practice
ICF: Informed Consent Form
ITT: Intention-to-treat Analysis
IL: ιντερλευκίνη
JAK: Janus κινάση
NAFLD: Non-alcoholic fatty liver
PASI: Psoriasis Area and Severity Index
sPGA: static Physician's Global Assessment
STATs: signal transducer and activator of transcription proteins
Th: T- helper cells
TNF: tumor necrosis factor
Th: T- helper cells
TYK2: Tyrosine kinase 2
ULN: το άνω όριο του φυσιολογικού εύρους τιμών
ΑΕ: Ανεπιθύμητη ενέργεια
ΑΠ: Αρτηριακή Πίεση
ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση
ΔΛΔ: Δυσλιπιδαιμία
Ε.Ε.Δ: Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας
Ε.Ο.Φ: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
ΣΑΕ: Σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια
ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης
ΡΑ: Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Β. ΣΥΝΟΨΗ

Τίτλος μελέτης	Τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή για την αξιολόγηση της επίδρασης και της ασφάλειας της μπαριστινίμπης, ενός εκλεκτικού αναστολέα JAK κινάσης, σε ασθενείς με μετρίου έως και σοβαρού βαθμού ψωρίαση κατά πλάκας.
Χορηγός	XXX
ID Μελέτης	XXX
Κλινική φάση	III
Σχεδιασμός	Τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, προοπτική, πολυκεντρική μελέτη (τριών κέντρων), ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο
Σκοπός	Κύριος σκοπός της μελέτης είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της μπαριστινίμπης σε ασθενείς με μετρίου έως και σοβαρού βαθμού ψωρίαση κατά πλάκας, μέσω αρχικά της επίτευξης PASI75 score. Δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης είναι η αξιολόγηση της ασφάλειας της μπαριστινίμπης και η αποτελεσματικότητά της βάσει της μέτρησης των ποσοστών των ασθενών που θα επιτύχουν PASI 50 και PASI90 αλλά και την μέτρηση των sPGA και DLQI Total score.
Διάρκεια μελέτης	Περίοδος στρατολόγησης: 10 μήνες Περίοδος θεραπείας-παρακολούθησης ασθενών: 4 μήνες (16 εβδομάδες) Συνολική διάρκεια: 14 μήνες
Αριθμός ασθενών	60 ασθενείς σε κάθε ομάδα (120 σύνολο)
Τυχαιοποίηση	θα εφαρμοστεί η σταθερή τετραγωνισμένη τυχαιοποίηση με αριθμό μπλοκ 4 και αναλογία 1:1
Καταληκτικά σημεία	<u>Κύριο καταληκτικό σημείο</u> Να καταδειχθεί η διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ως προς το ποσοστό των ασθενών που θα καταφέρει να επιτύχει βελτίωση $\geq 75\%$ από την αρχική τιμή στο Psoriasis Area and Severity Index score (PASI75) μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας. <u>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία:</u> <ul style="list-style-type: none">• Να καταδειχθεί η διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ως προς:<ul style="list-style-type: none">• το ποσοστό των ασθενών που θα επιτύχει static Physician's Global Assessment (sPGA) score 0 ή 1 με μείωση ≥ 2 βαθμούς μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας.• το ποσοστό των ασθενών που θα καταφέρει να επιτύχει βελτίωση 50% ή 90% στο PASI score (PASI 50 και PASI 90) από την αρχική τιμή μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας.

	<ul style="list-style-type: none"> τη βελτίωση του Dermatology Life Quality Index (DLQI) Total Score των ασθενών μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας και σύγκριση αυτού με την αντίστοιχη τιμή της 1^{ης} επίσκεψης (εβδομάδα 0).
Ασφάλεια	Θα αξιολογηθεί η ασφάλεια της μπαρισιτινίμπης μέσω της καταγραφής και της ανάλυσης των ΑΕ και των ΣΑΕ.
Κριτήρια Καταλληλότητας	<p><u>Κριτήρια εισαγωγής</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Άνδρες και γυναίκες ηλικίας 18-75 ετών. Ασθενείς με χρόνια κατά πλάκας ψωρίαση τουλάχιστον 6 μήνες πριν την έναρξη της μελέτης. Ασθενείς με PASI score ≥ 12 και sPGA score ≥ 3, σε κλίμακα 6 μονάδων, κατά την έναρξη της έρευνας. <p><u>Κριτήρια αποκλεισμού</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Εγκυμοσύνη, θηλασμός ή γυναίκες που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη. Θεραπεία με από του στόματος JAK-αναστολέα, βιολογικό παράγοντα ή μονοκλωνικό αντίσωμα τις τελευταίες 8 εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση. Φωτοθεραπεία ή οποιαδήποτε άλλη συστηματική θεραπεία τις τελευταίες 4 εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση. Ασθενείς με ενεργό λοίμωξη, οποιουδήποτε είδους ανοσοκαταστολή ή σοβαρού τύπου καρδιακή ή ηπατική ανεπάρκεια. Ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min. Ασθενείς με τιμή αιμοσφαιρίνης < 8 g/dl. Ασθενείς με απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων $< 0,5 \times 10^9$ κύτταρα/L και απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων $< 1 \times 10^9$ κύτταρα/L.
Υπό μελέτη προϊόν	Μπαρισιτινίμπη 4mg σε μορφή δισκίων επικαλυμμένων με υμένιο, χορηγούμενων από του στόματος, εφάπαξ ημερησίως
Εικονικό φάρμακο	Δισκία πανομοιότυπου χρώματος, υφής, οσμής και εμφάνισης χορηγούμενα κατά τον ίδιο ακριβώς τρόπο
Στατιστική ανάλυση	Για την επεξεργασία όλων των δεδομένων θα χρησιμοποιηθεί η "intention-to-treat analysis" (ITT) και η ανάλυση όλων των ασθενών θα γίνει στην ομάδα που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν. Θα οριστεί ως στάθμη σημαντικότητας το 5% (p -value $< 0,05$). Δεν θα πραγματοποιηθεί ενδιάμεση ανάλυση.

Γ. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Επιστημονικό υπόβαθρο

Η ψωρίαση αποτελεί μια χρόνια αυτοάνοση, φλεγμονώδη δερματική νόσο που συναντάται σε περίπου 125 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως, καθιστώντας την ένα μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας. Υπάρχουν τέσσερις κύριες μορφές με τις οποίες εκδηλώνεται οι οποίες είναι: η ψωρίαση κατά πλάκας, η ανάστροφη ψωρίαση, η φλυκταινώδης και η ερυθροδερμική ψωρίαση. Η ψωρίαση κατά πλάκας, που είναι και η μορφή που μελετάται στην εν λόγω έρευνα, είναι η πιο συχνή μορφή της νόσου αυτής αφού συναντάται σε πάνω από 80% των περιπτώσεων. Χαρακτηρίζεται από καλά οριοθετημένες, ερυθροματώδεις, αποφλοιωτικές πλάκες οι οποίες μπορεί να συνοδεύονται από κνησμό (στις σοβαρότερες μορφές της) και εμφανίζονται συχνότερα στο τριχωτό της κεφαλής, τον κορμό, τη γλουτιαία σχισμή και τις εξωτερικές επιφάνειες του αγκώνα και του γόνατος. Για την εμφάνιση της ψωρίασης έχουν ενοχοποιηθεί τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες (τραυματισμοί δέρματος, λοιμώξεις, φαρμακευτικά σκευάσματα κ.α.) με το γενετικό υπόβαθρο να αποτελεί τον πιο καθοριστικό παράγοντα από αυτούς.

Κάνοντας λόγω για τις συνοσηρότητες της ψωρίασης, πέρα από τη φλεγμονώδη αρθρίτιδα, η οποία για πολλούς αποτελεί εξωδερματική εκδήλωση της ίδιας της νόσου, η ψωρίαση έχει συσχετιστεί με πολλά άλλα νοσήματα και πιο συγκεκριμένα με: σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), δυσλιπιδαιμία (ΔΛΔ), αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (BMI), καρδιαγγειακά συμβάματα (όπως το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου), μη αλκοολική στεατοηπατοπάθεια (NAFLD) αλλά και με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου. Επιπροσθέτως, έχει ενοχοποιηθεί και για προβλήματα άγχους, κατάθλιψης αλλά και για αυτοκτονικό ιδεασμό.

Η παθογένεια της ψωρίασης είναι πολύπλοκη και δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα πλήρως. Έρευνες έχουν δείξει ότι τον κεντρικό ρόλο παίζουν διάφορα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος τα οποία εκκρίνουν κυτταροκίνες (πρωτεΐνες-σηματοδότες) ενεργοποιώντας μια σειρά φλεγμονωδών αντιδράσεων που οδηγούν στις εκδηλώσεις της νόσου. Πιο συγκεκριμένα τα δενδριτικά κύτταρα εκκρίνουν ιντερλευκίνη (IL)-12 και IL-23 ενεργοποιώντας με αυτόν τον τρόπο τα Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα (Th) 1, Th22 και Τ λεμφοκύτταρα που παράγουν IL-17. Αυτά με τη σειρά τους εκκρίνουν IL17, IL22, ιντερφερόνη γ και παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF). Πολλές από αυτές τις κυτταροκίνες διεγείρουν των πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων ο οποίος διαιωνίζει τον κύκλο μιας χρόνιας φλεγμονής.

Πολλές προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, συμπεριλαμβανομένων των IL-22, IL-23, IL-12, IL-16, που εμπλέκονται στην παθογένεια της ψωρίασης δρουν μέσω του μονοπατιού σηματοδότησης και μεταγραφής της Janus κινάσης (JAK). Η οικογένεια των πρωτεϊνών JAK αποτελείται από 4 μέλη: JAK1, JAK2, JAK3 και TYK2 (Tyrosine kinase 2). Οι εκλεκτικοί JAK-αναστολείς αποτελούν μια νέα κατηγορία φαρμάκων που, αποκλείοντας το μονοπάτι της JAK, μπορούν να οδηγήσουν σε μείωση της φλεγμονής, της κυτταρικής ενεργοποίησης και του πολλαπλασιασμού των ανοσοποιητικών κυττάρων. Επί του παρόντος αποτελούν εγκεκριμένη θεραπεία από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), την πολυκυτταραιμία και διάφορες μυελουπερπλαστικές νόσους. Τα τελευταία χρόνια, ωστόσο, η συγκεκριμένη ομάδα φαρμάκων έχει μελετηθεί και χρησιμοποιηθεί και για διάφορες άλλες αυτοάνοσες ασθένειες συμπεριλαμβανομένων και της ψωρίασης. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι JAK- αναστολείς είναι η τοφασιτινίμη, η ρουξολιτινίμη και η μπαριστινίμη η οποία είναι και αυτή που μελετάται στη συγκεκριμένη μελέτη.

2. Οφέλη

Η μπαριστινίμη αποτελεί έναν εκλεκτικό και αναστρέψιμο αναστολέα της JAK1 και JAK2. Οι JAK1 και JAK2 αποτελούν ένζυμα τα οποία δρουν μέσω της ενδοκυττάριας οδού σηματοδότησης, JAK-STAT, ενεργοποιώντας τους ενεργοποιητές της μεταγραφής (STATs) οι οποίοι επάγουν διαδικασίες φλεγμονής και ανοσιακής απάντησης του οργανισμού. Η μπαριστινίμη μέσω της αναστολής της ενζυμικής δράσης

των πρωτεΐνών αυτών οδηγεί στη μείωση της ενεργοποίησης του μονοπατιού JAK-STAT μειώνοντας τη φλεγμονή, την κυτταρική ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων που ευθύνονται για τις εκδηλώσεις της ψωρίασης.

Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της μπαριστινίμπης σε άτομα με μετρίου έως σοβαρού βαθμού ψωρίαση κατά πλάκας έχει πραγματοποιηθεί μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη με 271 άτομα. Σε αυτή φάνηκε ότι η λήψη μπαριστινίμπης για 12 εβδομάδες οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση των PASI και sPGA scores.

3. Πιθανοί κίνδυνοι

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και η ασφάλεια της μπαριστινίμπης έχουν μελετηθεί καλύτερα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) για τους οποίους έχει πάρει και έγκριση από τις FDA και EMA. Σε μελέτη που συγκέντρωσε 3492 ασθενείς με μετρίου έως σοβαρού βαθμού PA που έλαβαν μπαριστινίμπη για σύνολο 6637 ανθρωπο-έτη δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά των περιστατικών θανάτων, σοβαρών λοιμώξεων, ΑΕ που οδηγούν σε διακοπή θεραπείας, κακοηθειών και μείζονων καρδιαγγειακών προβλημάτων μεταξύ των ομάδων μπαριστινίμπης και εικονικού φαρμάκου. Αντιθέτως, λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού, του έρπητα ζωστήρα και του απλού έρπητα) φάνηκε ότι συναντώνται πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν το εν λόγω φάρμακο (36,3%) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (27,9%). Ακόμα, στις ομάδες τις μπαριστινίμπης αναφέρθηκαν περιστατικά εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής, φυματίωσης, λεμφώματος και γαστροεντερικής διάτρησης.

Άλλη μελέτη αναλύει 1598 περιστατικά ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με τη λήψη μπαριστινίμπης από το σύστημα αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών του FDA (FAERS). Τα περισσότερα από αυτά τα περιστατικά αφορούν ηλικίες άνω των 60 και το 74,47% γυναίκες. Οι ΣΑΕ (θάνατοι, συμβάματα απειλητικά για τη ζωή) ανέρχονταν σε 9,76%. Επιβεβαιώνοντας και τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών, οι πιο συχνές ΑΕ ήταν οι λοιμώξεις και οι παρασιτώσεις, με κυρίαρχη αυτή του έρπητα ζωστήρα. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν κάποια περιστατικά ευκαιριακών λοιμώξεων, όπως η πνευμονία από πνευμονοκύστη *Jirovecii*, τα οποία ήταν μη αναμενόμενα. Στις παραγράφους Η.1 έως και Η.4 γίνεται αναλυτική αναφορά, περιγραφή και ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου.

Λαμβάνοντας υπόψιν τα προαναφερόμενα οφέλη άλλα και τους κινδύνους του υπό μελέτη φαρμάκου (benefit:risk assessment/ BRA), το εκτιμώμενο όφελος από τη θεραπεία με την μπαριστινίμπη, η οποία αναμένεται να βελτιώσει τόσο την κλινική εικόνα όσο και την ποιότητα ζωής του κάθε ασθενή, αναμένεται να είναι μεγαλύτερο από τους πιθανούς κινδύνους.

Δ. ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

1. Κύριο καταληκτικό σημείο

Ο κύριος στόχος της μελέτης είναι να καταδειχθεί η διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ως προς το ποσοστό των ασθενών που θα καταφέρει να επιτύχει βελτίωση $\geq 75\%$ από την αρχική τιμή στο Psoriasis Area and Severity Index score (PASI75) μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας.

Το PASI score αποτελεί μια αντικειμενική μέθοδο εκτίμησης της βαρύτητας της ψωρίασης λαμβάνοντας υπόψιν τόσο την έκταση της επιφάνειας του σώματος που καταλαμβάνεται από τη νόσο όσο και τη σοβαρότητα και το βαθμό αποφλοίωσης/απολέπισης, ερυθρήματος, και σκλήρυνσης της πλάκας σε κάθε περιοχή, αποδίδοντας μια βαθμολογία από 0 (απουσία ψωρίασης) έως 72 (η πιο σοβαρή μορφή ψωρίασης).

2. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Οι δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης είναι να καταδειχθεί η διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ως προς:

- το ποσοστό των ασθενών που θα επιτύχει static Physician's Global Assessment (sPGA) score 0 ή 1 με μείωση ≥ 2 βαθμούς μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας.

Το sPGA score αποτελεί ένα score αξιολόγησης από τον κλινικό ιατρό λαμβάνοντας υπόψιν όλες τις περιοχές της ψωρίασης που συμμετέχουν τη δεδομένη χρονική στιγμή κατηγοριοποιώντας τις ανάλογα με την σκλήρυνση, την απολέπιση και το ερύθημα. Η βαθμολογία έχει ως εξής: clear (0), minimal (1), mild (2), moderate (3), severe (4), very severe (5).

- το ποσοστό των ασθενών που θα καταφέρει να επιτύχει βελτίωση 50% ή 90% στο PASI score (PASI 50 και PASI 90) από την αρχική τιμή μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας.
- τη βελτίωση του Dermatology Life Quality Index (DLQI) Total Score των ασθενών μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας και σύγκριση αυτού με την αντίστοιχη τιμή της 1^{ης} επίσκεψης (επίσκεψη αναφοράς).

Το DLQI score αποτελεί ένα ερωτηματολόγιο 10 ερωτήσεων το οποίο αξιολογεί το βαθμό επίδρασης της ψωρίασης στην ποιότητα ζωής του κάθε ασθενή (προσωπικές σχέσεις, δραστηριότητες, δουλεία, σχολείο, καθημερινές δραστηριότητες) την τελευταία εβδομάδα. Κάθε ερώτηση βαθμολογείται από τον ασθενή με 0 έως 3 και στο τέλος βγαίνει ένας βαθμός από το 0 (καμία επίδραση της ψωρίασης στην ποιότητα ζωής του ασθενή) έως το 30 (πολύ μεγάλη επίδραση της ψωρίασης στην ποιότητα ζωής του ασθενή).

3. Στόχοι ασφάλειας

Στη μελέτη αυτή θα γίνει έλεγχος, εκτός της αποτελεσματικότητας της μπαριστινίμπης και της ασφάλειας χορήγησης της. Για το σκοπό αυτό θα γίνει καταγραφή όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) και των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (ΣΑΕ), θα υπολογιστούν τα ποσοστά της συχνότητας εμφάνισής τους και θα μελετηθεί η πιθανή συσχέτισή τους με το υπό μελέτη φαρμακευτικό προϊόν.

Ε. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

1. Γενικά

Η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί μια διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, προοπτική, πολυκεντρική μελέτη που γίνεται προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση αλλά και η ασφάλεια της μπαριστινίμπης σε ασθενείς με μετρίου βαθμού έως και σοβαρή κατά πλάκας ψωρίαση.

2. Διάρκεια και τόπος διεξαγωγής

Η συνολική διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης από τη χρονική περίοδο ελέγχου και διαλογής των συμμετεχόντων (screening) έως και την ολοκλήρωση παρακολούθησης μέχρι και του τελευταίου ασθενή θα είναι 14 μήνες και συγκεκριμένα από 28/02/2022 έως 28/04/2023. Η διαδικασία στρατολόγησης των συμμετεχόντων, η υπογραφή και συμπλήρωση του έντυπου συγκατάθεσης καθώς επίσης και ο έλεγχος των κριτηρίων εισόδου και αποκλεισμού θα διαρκέσει συνολικά 10 μήνες. Η διάρκεια μελέτης και παρακολούθησης του κάθε συμμετέχοντα όπου θα γίνεται η λήψη του υπό μελέτη προϊόντος θα διαρκέσει 16 εβδομάδες. Η μελέτη θα διεξαχθεί στην Α΄ Πανεπιστημιακή κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων του νοσοκομείου Ανδρέας Συγγρός, στην Α΄ Δερματολογική κλινική του Γ.Ν.Θ Ιπποκράτειου- Νοσοκομείου Αφροδισίων και Δερματικών νόσων Θεσσαλονίκης και στην Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

3. Διαδικασία τυχαιοποίησης ασθενών

Όλοι οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού στην Επίσκεψη Αναφοράς θα τυχαιοποιηθούν σε δύο ομάδες (λήψη μπαριστινίμπης 4mg και λήψη εικονικού φαρμάκου) με αναλογία 1:1. Για το σκοπό αυτό θα χρησιμοποιηθεί η μέθοδος σταθερής τετραγωνισμένης τυχαιοποίησης (Permuted- Blocks με μέγεθος κάθε μπλοκ 4) η οποία θα γίνει μέσω ειδικού ηλεκτρονικού προγράμματος. Ο κωδικός τυχαιοποίησης του κάθε ασθενούς που θα φανερώνει και τη θεραπεία του κάθε συμμετέχοντα θα γίνει γνωστός μόνο στο προσωπικό της μελέτης που δε θα τυφλοποιηθεί (υπεύθυνοι προγράμματος τυχαιοποίησης).

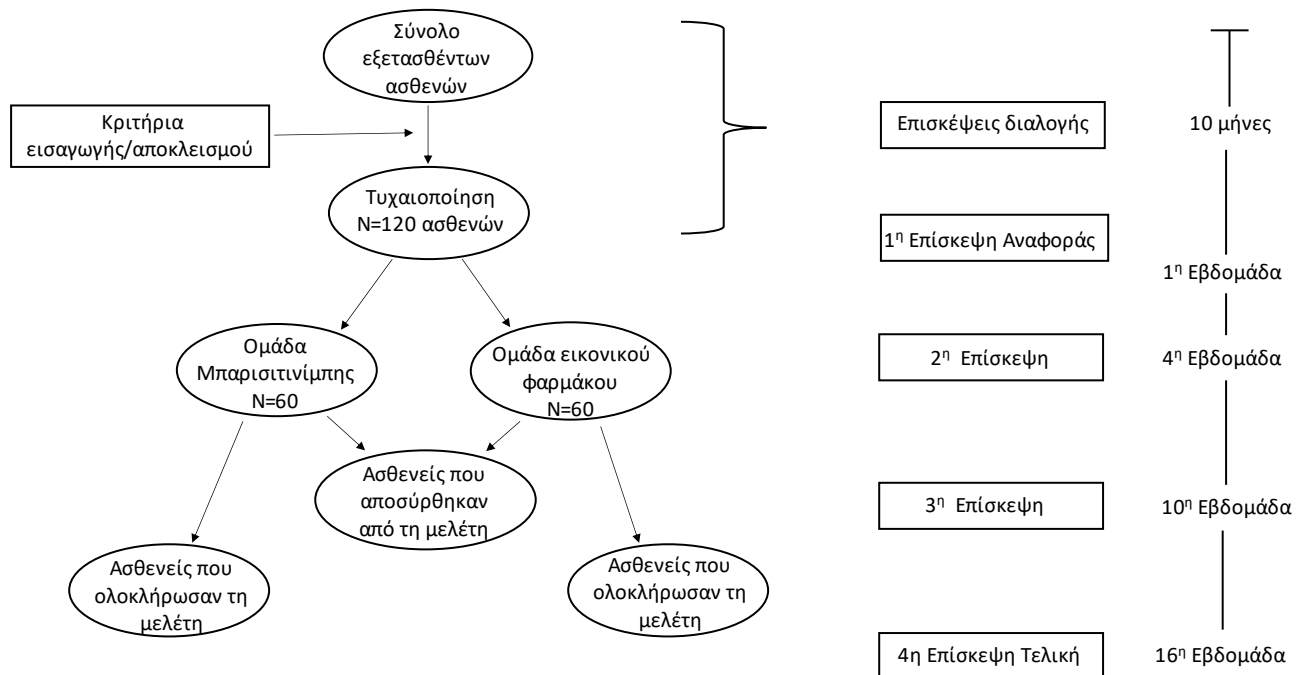
4. Διαδικασία τυφλοποίησης μελέτης

Πρόκειται για μια διπλά-τυφλή μελέτη που σημαίνει ότι τόσο οι ασθενείς όσο και οι κύριοι ερευνητές δε θα γνωρίζουν τον κωδικό τυχαιοποίησης από την τυχαιοποίηση έως την ολοκλήρωση της μελέτης και την καταγραφή όλων των δεδομένων. Το προσωπικό, δηλαδή, της μελέτης που έχει τυφλοποιηθεί θα έχει πρόσβαση αποκλειστικά στον αριθμό του ασθενή και τον αριθμό ταυτοποίησης του φαρμάκου μέχρι να γίνει άρση της τυφλοποίησης. Τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα θα είναι όμοια σε μέγεθος, σχήμα, γεύση, οσμή και επισήμανση.

5. Άρση τυφλοποίησης μελέτης

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η άρση τυφλοποίησης θα γίνει μετά το πέρας της μελέτης. Ωστόσο, σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης (π.χ. σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια) ο ερευνητής έχει το δικαίωμα να αποφασίσει να άρει την τυφλοποίηση του συγκεκριμένου συμμετέχοντα και να ελέγξει την ομάδα θεραπείας στην οποία ανήκει προκειμένου να μπορέσει να επιλύσει το πρόβλημα γρήγορα και με ασφάλεια. Η άρση αυτή θα γίνει από το χορηγό όχι για όλο το προσωπικό της μελέτης που έχει τυφλοποιηθεί αλλά μόνο για τον υπεύθυνο για τα ζητήματα ασφάλειας της μελέτης και για την αναφορά των ΑΕ. Σε περίπτωση ακούσιας άρσης τυφλοποίησης, ο αρμόδιος ερευνητής θα πρέπει να αποφασίσει αν θα γίνει συνέχιση ή διακοπή της υπό μελέτη θεραπείας. Ο λόγος άρσης της τυφλοποίησης θα πρέπει να καταγράφεται στο έντυπο αναφοράς περιστατικού (CRF) μαζί με το όνομα του ασθενούς και την ακριβή ώρα και ημερομηνία του συμβάντος.

6. Διάγραμμα ροής



7. Πρόγραμμα- καθορισμός επισκέψεων

Κάθε επίσκεψη θα πραγματοποιείται στο αντίστοιχο κέντρο και ιατρείο όπου ανήκει ο κάθε ασθενής.

Επισκέψεις διαλογής:

- Θα γίνονται για σύνολο 10 μήνες
- Θα γίνεται η καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων, του πλήρους ιατρικού ιστορικού του κάθε ασθενή (παθολογικό ιστορικό, χειρουργικές επεμβάσεις, νοσηλείες σε νοσοκομείο, έξεις, αλλεργίες, φαρμακευτική θεραπεία κατ' οίκον), της κλινικής του κατάστασης (επισκόπηση/ εξέταση κατά συστήματα: δέρματος, αναπνευστικού, καρδιαγγειακού, γαστρεντερικού, νευρολογικού, μυοσκελετικού), των PASI και sPGA scores
- Θα γίνει έλεγχος της καταλληλότητας του κάθε ασθενή για τη μελέτη (σύμφωνα με το αν πληροί τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού)
- Θα γίνει ενημέρωση του ασθενούς και θα υπογραφούν τα έντυπα συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση (ICF)

1^η επίσκεψη (Επίσκεψη Αναφοράς)

- Θα πραγματοποιηθεί πριν ακριβώς την έναρξη της μελέτης
- Θα γίνει έλεγχος της καταλληλότητας των εγκαταστάσεων και του τρόπου αποθήκευσης των υπό μελέτη σκευασμάτων
- Θα γίνει έλεγχος της επιστημονικής κατάρτισης και της καταλληλότητας όλου του προσωπικού που θα συμμετέχει στην έρευνα [βιογραφικό, πλήρης γνώση του πρωτοκόλλου και της Ορθής Κλινικής Πρακτικής (GCP)]
- Θα γίνει τυχαιοποίηση των ασθενών σε δύο ομάδες (μπαριστινίμπης και εικονικού φαρμάκου) με αναλογία 1:1
- Θα δοθούν σαφείς οδηγίες σχετικά με τη λήψη των σκευασμάτων
- Θα δοθούν οι αντίστοιχοι περιεκτές των φαρμάκων στους συμμετέχοντες
- Θα καταγραφεί και θα αξιολογηθεί η γενική κατάσταση του κάθε συμμετέχοντα [πλήρης κλινική εξέταση κατά συστήματα, καταγραφή ζωτικών σημείων (ΑΠ, παλμική οξυμετρία, συχνότητα αναπνοών, καρδιακή συχνότητα), βάρους, ύψους, BMI]
- Θα γίνει υπολογισμός των PASI, sPGA και DLQI scores για κάθε ασθενή

2^η επίσκεψη

- Θα πραγματοποιηθεί την 4^η εβδομάδα της μελέτης

3^η επίσκεψη

- Θα πραγματοποιηθεί την 10^η εβδομάδα της μελέτης

4^η επίσκεψη (Τελική επίσκεψη)

- Θα πραγματοποιηθεί στο τέλος της 16^{ης} εβδομάδας
- Θα γίνει συλλογή από τον κάθε ασθενή όλων των περιεκτών που τους χορηγήθηκαν μαζί με τα εναπομείναντα δισκία των υπό μελέτη φαρμακευτικών προϊόντων
- Θα γίνει συλλογή όλων των τελικών εγγράφων και του τελικού report της μελέτης από τους κύριους ερευνητές

2^η 3^η και 4^η επίσκεψη

- Θα γίνεται έλεγχος συμμόρφωσης του κάθε ασθενούς στην θεραπεία
- Θα γίνεται έλεγχος της τήρησης του πρωτοκόλλου
- Θα γίνεται καταγραφή και αξιολόγηση όλων ανεπιθύμητων ενεργειών που πιθανόν να προκύψουν
- Θα γίνεται επίλυση τυχών αποριών των συμμετεχόντων ή άλλων προβλημάτων που πιθανόν να προκύψουν κατά τη διεξαγωγή της μελέτης
- Θα καταγράφεται και θα αξιολογείται η γενική κατάσταση του κάθε συμμετέχοντα
- Θα γίνεται υπολογισμός των PASI, sPGA και DLQI scores για κάθε ασθενή

Μη προγραμματισμένη επίσκεψη

Θα πραγματοποιείται σε περίπτωση που κάποιος ασθενής χρειαστεί για οποιοδήποτε λόγο (πχ ΑΕ, ραγδαία επιδείνωση νόσου) να επισκεφθεί τον ιατρό-ερευνητή κατά την περίοδο παρακολούθησής του, εκτός των προγραμματισμένων επισκέψεων. Όλα τα ευρήματα αυτής θα καταγράφονται στο κατάλληλο έντυπο αναφοράς.

ΣΤ. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

1. Κριτήρια εισαγωγής

- Άνδρες και γυναίκες ηλικίας 18-75 ετών
- Ασθενείς με χρόνια κατά πλάκας ψωρίαση τουλάχιστον 6 μήνες πριν την έναρξη της μελέτης
- Ασθενείς με PASI σκορ ≥ 12 και sPGA σκορ ≥ 3 , σε κλίμακα 6 μονάδων, κατά την έναρξη της έρευνας

2. Κριτήρια αποκλεισμού

- Εγκυμοσύνη, θηλασμός ή γυναίκες που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη
- Θεραπεία με από του στόματος JAK-αναστολέα, βιολογικό παράγοντα ή μονοκλωνικό αντίσωμα τις τελευταίες 8 εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση
- Φωτοθεραπεία ή οποιαδήποτε άλλη συστηματική θεραπεία τις τελευταίες 4 εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση
- Ασθενείς με ενεργό λοίμωξη, οποιουδήποτε είδους ανοσοκαταστολή ή σοβαρού τύπου καρδιακή ή ηπατική ανεπάρκεια
- Ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min
- Ασθενείς με τιμή αιμοσφαιρίνης < 8 g/dl
- Ασθενείς με απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων $< 0,5 \times 10^9$ κύτταρα/L και απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων $< 1 \times 10^9$ κύτταρα/L

3. Διακοπή θεραπείας/ Απόσυρση ασθενών από τη μελέτη

Όλοι οι ασθενείς έχουν το δικαίωμα να αποχωρήσουν από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή και για οποιοδήποτε λόγο οικειοθελώς κάνοντας απόσυρση συγκατάθεσης. Επιπλέον, ο ερευνητής έχει δικαίωμα να αποσύρει κάποιον ασθενή από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή. Οι λόγοι απόσυρσης ενός ασθενή μπορεί να είναι: αλλαγή γνώμης του ίδιου του ασθενή, παραβίαση ή απόκλιση από τους κανόνες του Πρωτοκόλλου, εμφάνιση κάποιου ανεπιθύμητου συμβάματος/ ενέργειας η οποία υπάρχει περίπτωση να σχετίζεται με το υπό μελέτη φάρμακο, εμφάνιση συνθηκών κατά τη διάρκεια της μελέτης που περιλαμβάνονται στα κριτήρια αποκλεισμού και, τέλος, απόφαση του ίδιου του ερευνητή αν κρίνει ότι η διακοπή του φαρμάκου είναι προς το καλύτερο συμφέρον του ασθενή.

4. Χειρισμός/Αντικατάσταση ασθενών που αποσύρθηκαν

Θα πρέπει να γίνεται αναλυτική καταγραφή όλων των ασθενών που αποσύρθηκαν από τη μελέτη. Όλα τα στοιχεία και οι λόγοι απόσυρσής τους θα πρέπει να συμπληρώνονται σε ειδικά έντυπα ασθενών. Οι ασθενείς που αποσύρονται από τη μελέτη μετά από το στάδιο της τυχαιοποίησης δεν μπορούν να αντικατασταθούν.

Z. ΥΠΟ ΜΕΛΕΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

1. Εμφάνιση, επισήμανση και τρόπος χορήγησης σκευασμάτων

Η μπαριστινίμη θα δοθεί στους ασθενείς με τη μορφή στρογγυλών, ανοιχτού ροζ χρώματος δισκίων, διαμέτρου 8,5mm τα οποία φέρουν μία εσοχή σε κάθε πλευρά και είναι επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο. Το κάθε δισκίο θα χορηγείται από το στόμα και θα περιέχει 4mg μπαριστινίμης. Το εικονικό φάρμακο θα έχει παρόμοιο σχήμα, μέγεθος, οσμή, χρώμα και επισήμανση με τα δισκία της μπαριστινίμης. Θα χορηγείται από το στόμα και θα είναι επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο.

2. Δοσολογικό σχήμα

Σε κάθε ασθενή θα χορηγείται ένα δισκίο από το στόμα 4mg ή εικονικού φαρμάκου, ανάλογα με την ομάδα στην οποία ανήκει, άπαξ ημερησίως για 16 εβδομάδες. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ή χωρίς τροφή οποιαδήποτε ώρα της ημέρας. Η δοσολογία του φαρμάκου αλλά και η ώρα λήψης του θα πρέπει να είναι σταθερή σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

3. Αποθήκευση

Η αποθήκευση όλων των υπό μελέτη φαρμάκων θα πρέπει να γίνεται σε παρόμοιους περιεκτές, ο καθένας από τους οποίους θα περιέχει 14 δισκία και θα φέρει ειδική ετικέτα με όλες τις απαραίτητες πληροφορίες (συνθήκες αποθήκευσης του ερευνητικού προϊόντος, το μοναδικό σειριακό αριθμό κάθε θεραπείας αλλά καμία πληροφορία σχετικά με την ταυτότητα του ασθενή). Παρότι δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες φύλαξης για το συγκεκριμένο θεραπευτικό προϊόν, η φύλαξη όλων των φαρμάκων θα γίνεται σε ξηρό, σκιερό μέρος και σε θερμοκρασία 12 με 26 βαθμούς Κελσίου.

4. Συγχορηγούμενη θεραπεία/ αλληλεπιδράσεις

Θα πρέπει να γίνεται καταγραφή στο CRF όλων των συγχορηγούμενων και συνταγογραφούμενων φαρμάκων που λαμβάνονται από τους ασθενείς κατά τη διάρκεια συμμετοχής τους στη μελέτη. Όπως έχει ήδη αναφερθεί στα κριτήρια αποκλεισμού της μελέτης (παράγραφος ΣΤ.2), ασθενείς υπό θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, άλλους JAK-αναστολείς ή οποιαδήποτε άλλη συστηματική αγωγή χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ψωρίασης κατά πλάκας, θα πρέπει να αποκλείονται από τη μελέτη. Για τη λήψη οποιουδήποτε άλλου φαρμάκου δεν υπάρχει κάποιος περιορισμός ούτε έχει αναφερθεί κάποια σημαντική αλληλεπίδραση με την μπιρασιτινίμη.

5. Συμμόρφωση στη θεραπεία

Οι τυφλοποιημένοι ερευνητές θα χορηγήσουν τους τυφλοποιημένους περιεκτές φαρμάκων στους ασθενείς καταγράφοντας την ημερομηνία, την ώρα και τον ειδικό αριθμό χορήγησης. Στην τελική επίσκεψη οι ασθενείς θα κληθούν να φέρουν μαζί τους όλους τους περιεκτές που τους χορηγήθηκαν. Ο ερευνητής θα κρίνει τη συμμόρφωση του κάθε ασθενή μέσω των πληροφοριών που θα αντλήσει από τον ίδιο και την καταμέτρηση των δισκίων. Όλα τα φάρμακα χρησιμοποιούμενα ή μη μαζί με τις συσκευασίες τους θα επιστραφούν στο χορηγό και η χορήγηση αυτών θα καταγραφεί στις αντίστοιχες ενότητες του CRF.

Η. ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

1. Ορισμός ανεπιθύμητης ενέργειας

Ο όρος ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ) αναφέρεται σε ένα ανεπιθύμητο/ επιβλαβές γεγονός το οποίο συμβαίνει σε κάποιον συμμετέχοντα που έλαβε το φαρμακευτικό προϊόν (υπάρχει δηλαδή χρονική συσχέτιση με το χορηγούμενο προϊόν) αλλά δεν είναι απαραίτητο να σχετίζεται αιτιολογικά με τη χορηγούμενη θεραπεία. Η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να αποτελεί σύμπτωμα (π.χ. ζάλη, κεφαλαλγία), εργαστηριακό εύρημα (π.χ. αύξηση τιμών τρανσαμινασών, μείωση τιμών λευκών αιμοσφαιρίων), ασθένεια ή κλινικό σημείο (π.χ. αύξηση αρτηριακής πίεσης, ταχυκαρδία).

2. Ορισμός σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας

Ο όρος σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (ΣΑΕ) αναφέρεται στην ΑΕ η οποία έχει ως αποτέλεσμα μία από τις παρακάτω εκβάσεις:

- Θάνατο
- Εκ γενετής ανωμαλία/διαμαρτία

- Κλινική κατάσταση απειλητική για τη ζωή
- Σημαντική/ εμμένουσα αναπηρία
- Νοσηλεία στο νοσοκομείο ή παράταση της ήδη υπάρχουσας νοσηλείας

3. Ορισμός απροσδόκητης σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας

Ως απροσδόκητη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ορίζεται η ΣΑΕ η οποία δεν περιγράφεται στις πληροφορίες ασφάλειας αναφοράς.

4. Ταξινόμηση ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανάλογα με τη βαρύτητά τους:

- Ήπιες: δεν επηρεάζουν τη λειτουργικότητα του συμμετέχοντα/ δεν απαιτούν κάποια θεραπεία
- Μέτριες: επηρεάζουν ελαφρώς τη λειτουργικότητα του συμμετέχοντα/ μπορεί να χρειαστούν θεραπεία
- Σοβαρές: επηρεάζουν σημαντικά τη λειτουργικότητα του συμμετέχοντα/ απαιτούν θεραπεία/μπορεί να οδηγήσουν σε διακοπή θεραπείας και απόσυρση από τη μελέτη

Ανάλογα με τη συσχέτισή του με το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν:

- Σχετιζόμενη: υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να σχετίζεται με το υπό μελέτη φάρμακο
- Μη σχετιζόμενη: υπάρχει μικρή πιθανότητα/ είναι αδύνατον να σχετίζεται με το υπό μελέτη φάρμακο

Ανάλογα με τη συχνότητά τους:

- Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)
- Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
- Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Στον Πίνακα 1 φαίνονται οι καταγεγραμμένες ΑΕ του φαρμάκου (όπως αυτές αναφέρονται στο SPC του φαρμάκου Olumiant, INN-baricitinib: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_el.pdf).

Τα δεδομένα αυτού του πίνακα βασίστηκαν σε κλινικές δοκιμές ή/και από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ατοπική δερματίτιδα. Σύμφωνα με αυτά οι πιο συχνά αναφερθείσες ΑΕ ήταν η αυξημένη LDL χοληστερόλη (25,1 %), οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού (16,7 %), η κεφαλαλγία (4,9 %), ο απλός έρπητας (3,7 %), και οι λοιμώξεις του ουροποιητικού (2,7 %).

Πίνακας 1.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Έρπης ζωστήρας ^β Απλός έρπης, Γαστρεντερίτιδα Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, Πνευμονία ^δ	
Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος		Θρομβοκυττάρωση >600 x 10 ⁹ κύτταρα/l ^{α,δ}	Ουδετεροπενία < 1 x 10 ⁹ κύτταρα/l ^α
Διαταραχές Ανοσοποιητικού συστήματος			Οίδημα του προσώπου, Κνίδωση

Διαταραχές μεταβολισμού και της θρέψης	Υπερχοληστερολαιμία ^α		Υπερτριγλυκεριδαμία ^α
Διαταραχές νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία	
Αγγειακές διαταραχές			Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση
Διαταραχές αναπνευστικού συστήματος, θώρακα και μεσοθωρακίου			Πνευμονική εμβολή
Διαταραχές γαστρεντερικού		Ναυτία ^δ Κοιλιακό άλγος	Εκκολπωματίτιδα
Διαταραχές Ήπατος και χοληφόρων		Αυξημένα επίπεδα ALT ≥ 3 φορές το ULN ^{α,δ}	Αυξημένα επίπεδα AST ≥ 3 φορές το ULN ^α
Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού		Εξάνθημα Ακμή ^γ	
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένα επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης > 5 φορές το ULN ^{α,γ}	Αυξημένο σωματικό βάρος

^α Μεταβολές που ανιχνεύθηκαν κατά τη διάρκεια της εργαστηριακής παρακολούθησης.

^β Η συχνότητα εμφάνισης του έρπητα ζωστήρα βασίζεται σε κλινικές δοκιμές ρευματοειδούς αρθρίτιδας

^γ Σε κλινικές δοκιμές ρευματοειδούς αρθρίτιδας, η συχνότητα εμφάνισης της ακμής και των αυξημένων επιπέδων κρεατινοφωσφοκινάσης > 5 φορές το ULN ήταν όχι συχνή.

^δ Σε κλινικές δοκιμές ατοπικής δερματίτιδας, η συχνότητα εμφάνισης της πνευμονίας, της θρομβοκυττάρωσης > 600 x 10⁹ κύτταρα/l, της ναυτίας και των επιπέδων ALT ≥3 φορές το ULN, ήταν όχι συχνή.

5. Καταγραφή/ αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Κάθε ΑΕ που παρατηρείται από τον ερευνητή ή αναφέρεται από τον ασθενή θα πρέπει να συλλέγεται και να καταγράφεται στο ιατρικό αρχείο του ασθενούς και στη σχετική ενότητα του CRF, όσο αυτός παραμένει ενταγμένος στη μελέτη. Η καταγραφή αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνει το είδος της ΑΕ (σύμπτωμα, κλινικό σημείο κλπ.), την έναρξη και τη λήξη αυτής, το βαθμό βαρύτητάς της και την πιθανή αιτιολογική της συσχέτιση με το φάρμακο. Όλες οι ΑΕ θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής ή συμπτωματικής θεραπείας ή ακόμα αν χρειαστεί και με τη διακοπή του υπό μελέτη προϊόντος. Σε περίπτωση μιας ΣΑΕ, θα πρέπει να γίνεται αναφορά αυτής ανεξαρτήτως αιτιολογικής συσχέτισης με το υπό μελέτη φάρμακο και να καταγράφεται στη σχετική ενότητα του CRF. Επιπλέον, είναι σημαντικό να γίνεται άμεση ενημέρωση εντός 24 ωρών του χορηγού από τον ερευνητή.

6. Έκθεση σε κύηση

Όπως έχει ήδη αναφερθεί στους αποκλεισμούς της μελέτης (παράγραφος ΣΤ.2) οι γυναίκες που βρίσκονται σε κύηση ή που προγραμματίζουν να τεκνοποιήσουν δεν επιτρέπεται να λάβουν συμμετοχή στη μελέτη. Σε περίπτωση που κάποια ασθενής μείνει έγκυος, ακούσια, κατά τη διάρκεια της μελέτης θα πρέπει να γίνει άμεση διακοπή της θεραπείας και απόσυρση της ασθενούς από τη μελέτη. Επιπροσθέτως, είναι απαραίτητο να γίνεται μηνιαία

παρακολούθηση και καταγραφή της κατάστασής της, καθώς και οποιουδήποτε ανεπιθύμητου συμβάματος συμβεί κατά τη διάρκεια της κύησης, μέχρι το πέρας αυτής.

Θ. ΘΕΜΑΤΑ ΗΘΙΚΗΣ

1. Κανόνες ηθικής και δεοντολογίας

Η μελέτη αυτή θα διεξαχθεί βάσει των αρχών ηθικής και δεοντολογίας που περιγράφονται στη Διακήρυξη του Helsinki και βάσει των αρχών και των οδηγιών της Ορθής Κλινικής Πρακτικής (GCP) υπό την εποπτεία των αρμόδιων κρατικών αρχών (Ε.Ο.Φ- Ε.Ε.Δ). Η Ορθή Κλινική Πρακτική, που αποτελεί ένα σύνολο απαραίτητων πράξεων που πρέπει να τηρούνται κατά τη διάρκεια της μελέτης, διασφαλίζει τα δικαιώματα, την ακεραιότητα και την ασφάλεια των συμμετεχόντων σύμφωνα πάντα με τις αρχές που ορίζονται στην Διακήρυξη του Helsinki.

2. Συγκατάθεση μετά από ενημέρωση

Ο κάθε ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται εκτενώς από τον κύριο ερευνητή σχετικά με όλους τους πιθανούς κινδύνους της μελέτης, τα οφέλη, τις μεθόδους καθώς επίσης και τον σκοπό αυτής. Ο κύριος ερευνητής υποχρεούται να χρησιμοποιεί πρακτικό και πλήρως κατανοητό για τον ασθενή λεξιλόγιο. Ο ασθενής θα πρέπει να γνωρίζει ότι έχει δικαίωμα οποιαδήποτε στιγμή να αποχωρήσει από τη μελέτη και ότι θα πρέπει να υποβάλει υπογεγραμμένη τη συγκατάθεσή του [έντυπο έγγραφης συγκατάθεσης- Informed Consent Form (ICF)] πριν την έναρξη της μελέτης. Σε περίπτωση που ο ίδιος ο ασθενής αδυνατεί να δώσει συγκατάθεση, θα πρέπει αυτή να δίνεται από έναν νομικά αποδεκτό αντιπρόσωπό του. Πριν την υποβολή της θα υπάρχει ο απαραίτητος χρόνος επεξεργασίας από τον ασθενή όλων των πληροφοριών και η δυνατότητα εκπόνησης οποιασδήποτε ερώτησης. Η υπογεγραμμένη, αυθεντική συγκατάθεση (ICF) θα αποθηκευτεί στα έγγραφα της μελέτης ενώ ένα αντίγραφο αυτής θα δοθεί στον ασθενή.

3. Έλεγχοι/ Αναθεώρηση

Πριν την έναρξη της μελέτης, η ανεξάρτητη Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας (Ε.Ε.Δ) θα ελέγξει το πρωτόκολλο αυτής, το έγγραφο έγγραφης συγκατάθεσης του κάθε ασθενή, μαζί με όλα τα έγγραφα και τις μεθόδους που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη λήψη της, καθώς επίσης και την επιστημονική επάρκεια και κατάρτιση των ερευνητών της μελέτης και την καταλληλότητα των εγκαταστάσεων όπου αυτή διεξάγεται. Κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης, ο ερευνητής θα πρέπει να ενημερώνει τις αρμόδιες κρατικές αρχές για όλες τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που συμβαίνουν στους συμμετέχοντες ή οποιοδήποτε άλλο ζήτημα ασφάλειας των ασθενών ή διεξαγωγής της μελέτης προκύψει.

I. ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ/ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Οι ερευνητές θα είναι υπεύθυνοι για την ακρίβεια, την εγκυρότητα, την πληρότητα και την φύλαξη των δεδομένων σε ασφαλές σημείο, καθώς επίσης και για την καταγραφή αυτών στο CRF. Πρόσβαση στα δεδομένα της μελέτης θα έχει ο χορηγός, οι κύριοι και οι δευτερεύοντες ερευνητές. Μετά την ολοκλήρωση της μελέτης ο φάκελος που θα περιέχει όλα τα δεδομένα θα αποθηκευτεί και θα μεταφερθεί στο γενικό αρχείο, όπως ακριβώς ορίζεται από το CRF.

ΙΑ. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

1. Καθορισμός μεγέθους δείγματος

Για να γίνει ο υπολογισμός του μεγέθους του δείγματος και να αξιολογήσουμε έτσι την αποτελεσματικότητα της μπαρισιτινίμπης συγκριτικά με το placebo θα χρησιμοποιηθεί η Power Analysis. Λαμβάνοντας υπόψη τη βιβλιογραφία, οι ασθενείς που θα λάβουν το placebo αναμένεται να πετύχουν βελτίωση PASI 75 στις 16 εβδομάδες περίπου 10% ενώ αυτοί που θα λάβουν τα 4 mg μπαρισιτινίμπης περίπου 35%. Για επίπεδο σημαντικότητας 5% και ισχύ 90% κάνοντας τους υπολογισμούς για να ανιχνευτεί η διαφορά $\Delta=25\%$ θα χρειαστούν τουλάχιστον 54 ασθενείς σε κάθε ομάδα. Υπολογίζοντας ένα 10% απώλειας/ απόσυρσης ασθενών κατά τη διάρκεια της έρευνας θα γίνει τυχαιοποίηση 120 ασθενών (60 σε κάθε ομάδα).

2. Ανάλυση αποτελεσματικότητας

Περιλαμβάνει τον πρωταρχικό και τους δευτερεύοντες στόχους της μελέτης που περιγράφονται στις παραγράφους Δ.1 και Δ.2 (Κύριο καταληκτικό σημείο/ Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία).

3. Ανάλυση ασφάλειας

Τα δεδομένα ασφάλειας όλων των ασθενών που θα πάρουν μέρος στη μελέτη και θα λάβουν τουλάχιστον μία δόση από το υπό μελέτη φαρμακευτικό προϊόν θα καταγραφούν και θα χρησιμοποιηθούν για την ανάλυση της ασφάλειας της μπαρισιτινίμπης.

4. Επεξεργασία δεδομένων

Όλοι οι ασθενείς που θα τυχαιοποιηθούν και θα λάβουν έστω και μία δόση του υπό μελέτη φαρμακευτικού προϊόντος θα συμπεριληφθούν στην ανάλυση των δεδομένων. Για την επεξεργασία όλων των δεδομένων θα χρησιμοποιηθεί η "intention-to-treat analysis" (ITT). Σύμφωνα με αυτή, όλοι οι ασθενείς θα αναλυθούν στην ομάδα θεραπείας που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν ανεξάρτητα με το αν ολοκλήρωσαν και τις 16 εβδομάδες θεραπείας στην ομάδα αυτή. Για τους συμμετέχοντες που δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη, θα χρησιμοποιηθούν τα τελευταία δεδομένα που ελήφθησαν κατά τη διάρκεια αυτής ("last observation carried forward"/LOCF approach).

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων θα χρησιμοποιηθεί το πρόγραμμα SPSS και θα οριστεί ως στάθμη σημαντικότητας το 5% ($p\text{-value} < 0,05$). Για τις μετρήσεις των αντίστοιχων PASI, sPGA, DLQI scores πριν και μετά τη θεραπεία σε κάθε ομάδα θα χρησιμοποιηθεί το t-test για εξαρτημένα δείγματα, σε περίπτωση που τα δεδομένα ακολουθούν κανονική κατανομή, ή η αντίστοιχη μη παραμετρική διαδικασία, Wilcoxon's test, στην περίπτωση που τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. Ο έλεγχος της κανονικότητας θα γίνεται χρησιμοποιώντας τους ελέγχους Shapiro Wilk και Kolmogorov-Smirnov. Ακολούθως, για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων της ομάδας της μπαρισιτινίμπης και του εικονικού φαρμάκου θα χρησιμοποιηθεί το t-test για ανεξάρτητα δείγματα ή η αντίστοιχη μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney U, ανάλογα με την κανονικότητα της κατανομής των δεδομένων. Τέλος, θα γίνει χρήση και του χ^2 -test προκειμένου να γίνει η σύγκριση των ποσοστών βελτίωσης των υπό μελέτη scores στις δύο ομάδες και να εξαχθούν τα τελικά συμπεράσματα.

IB. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Akio Morinobu, JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunol Med*. 2020 Dec;43(4):148-155.
2. Alejandro V Villarino, Yuka Kanno & John J O'Shea. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol* 2017 Mar 22;18(4):374-384.
3. Aniseh Samadi, Saman Ahmad Nasrollahi, Ashkan Hashemi, Mansour Nassiri Kashani & Alireza Firooz. Janus kinase (JAK) inhibitors for the treatment of skin and hair disorders: a review of literature. *J Dermatolog Treat* 2017 Sep;28(6):476-483.
4. Anna Berekmeri, Farrouq Mahmood, Miriam Wittmann, Philip Helliwell. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2018 Sep;14(9):719-730.
5. April W Armstrong, Charlotte Read. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review *JAMA* 2020 May 19;323(19):1945-1960.
6. Esther A Balogh, Arjun M Bashyam, Rima I Ghamrawi, Steven R Feldman. Emerging systemic drugs in the treatment of plaque psoriasis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2020 Jun;25(2):89-100.
7. Farzan Solimani, Katharina Meier and Kamran Ghoreschi. Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology. *Front Immunol* 2019 Dec 3;10:2847.
8. Jack G. Shi, PhD, Xuejun Chen, PhD, Fiona Lee, MS, Thomas Emm, BS, Peggy A. Scherle, PhD, Yvonne Lo, MS, Naresh Punwani, PhD, William V. Williams, MD, and Swamy Yeleswaram, PhD. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2014;54: 1354-1361
9. Josef S. Smolen, Mark C. Genovese, Tsutomu Takeuchi, David L. Hyslop, William L. Macias, Terence Rooney, Lei Chen, Christina L. Dickson, Jennifer Riddle Camp, Tracy E. Cardillo, Taeko Ishii, and Kevin L. Winthrop. Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment. *J Rheumatol* 2019 Jan;46(1):7-18.
10. Junko Takeshita, Sungat Grewal, Sinéad M Langan, Nehal N Mehta, Alexis Ogdie, Abby S Van Voorhees, Joel M Gelfand. Psoriasis and comorbid diseases Implications for management. *J Am Acad Dermatol* 2017 Mar;76(3):377-390.
11. K.A. Papp, M.A. Menter, M. Raman, D. Disch, D.E. Schlichting, C. Gaich, W. Macias, X. Zhang and J.M. Janes. A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2016 Jun;174(6):1266-76.
12. Ling Peng, Kui Xiao, Silvia Ottaviani, Justin Stebbing & Ying-Jie Wang. A real-world disproportionality analysis of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for baricitinib. *Expert Opin Drug Saf* 2020 Nov;19(11):1505-1511.
13. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):205-212
14. N J Korman. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol* 2020 Apr;182(4):840-848.
15. Paolo Gisondi, Anna Chiara Fostini, Irene Foss`a, Giampiero Girolomoni, Giovanni Targhe. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* Jan-Feb 2018;36(1):21-28.

16. Paolo Gisondi , Francesco Bellinato , Giampiero Girolomoni and Cristina Albanesi . Pathogenesis of Chronic Plaque Psoriasis and Its Intersection With Cardio-Metabolic Comorbidities. *Front Pharmacol* 2020 Feb 25;11:117.
17. Piotr Ciechanowicz, Adriana Rakowska, Mariusz Sikora & Lidia Rudnicka. JAK-inhibitors in dermatology: current evidence and future applications. *J Dermatolog Treat* 2019 Nov;30(7):648-658.
18. Rene Westhovens. Clinical efficacy of new JAK inhibitors under development. Just more of the same? *Rheumatology (Oxford)* 2019 Feb 1;58(Suppl 1):i27-i33.
19. Shao-Hsuan Hsu & Tsen-Fang Tsai Evolution of the inclusion/exclusion criteria and primary endpoints in pivotal trials of biologics and small oral molecules for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020 Mar;13(3):211-232.
20. Tsoi LC, Stuart PE, Tian C, et al. Large scale meta-analysis characterizes genetic architecture for common psoriasis associated variants. *Nat Commun.* 2017;8:15382.