



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



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

Αξιολόγηση της επίδρασης της τирζεπατίδης στα νεφρικά εκβάματα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφρική νόσο (RENT-DKD): Πρωτόκολλο μιας τυχαιοποιημένης, διπλά-τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο κλινικής δοκιμής.

Effect of tirzepatide on renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic kidney disease (RENT-DKD): Protocol of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΙΔΗ ΑΡΤΕΜΙΟΥ
ΙΑΤΡΟΥ**

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Δοξάνη Χρυσούλα, Στεφανίδης Ιωάννης, Ζιντζαράς Ηλίας

Λάρισα, Σεπτέμβριος 2023

Πρόλογος

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ) «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική» και αφορά στη συγγραφή ενός πρωτοκόλλου μιας παρεμβατικής κλινικής δοκιμής για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της τιρζεπατίδης στα νεφρικά εκβάματα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφρική νόσο.

Με την παρούσα εργασία, ολοκληρώνεται ο κύκλος των μεταπτυχιακών μου σπουδών, που αν και σύντομος υπήρξε καθοριστικός και με εξόπλισε με γνώσεις και γνωριμίες. Από την θέση αυτή θα ήθελα, καταρχάς, να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στα μέλη της τριμελούς επιτροπής για την εκπαίδευση και καθοδήγηση που μου προσέφεραν καθ' όλη την διάρκεια του ΠΜΣ, καθώς και για την ουσιαστική συμβολή τους στη συγγραφή της παρούσας εργασίας. Επίσης, ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στην οικογένειά μου και τους στενούς μου φίλους για την αμέριστη υποστήριξη και την εμπιστοσύνη που δείχνουν στο πρόσωπό μου καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Λάρισα, Σεπτέμβριος 2023

Σελίδα συλλογής υπογραφών

Αξιολόγηση της επίδρασης της τирζεπατίδης στα νεφρικά εκβάματα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφρική νόσο (RENT-DKD): Πρωτόκολλο μιας τυχαιοποιημένης, διπλά-τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο κλινικής δοκιμής.

Οι κάτωθι υπογράφωντες συμφωνούμε με τους όρους και το περιεχόμενο του παρόντος ερευνητικού πρωτοκόλλου. Δηλώνουμε ότι θα διεξάγουμε τη μελέτη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ορθής Κλινικής Πρακτικής και του Διεθνούς Συμβουλίου Εναρμόνισης (ICH E6/GCR) και τον Γενικό Κανονισμό (ΕΕ) για την Προστασία των Προσωπικών Δεδομένων (GDPR 2016/679). Βεβαιώνουμε, επίσης, ότι όλο το αρμόδιο προσωπικό του κέντρου θα υποβληθεί σε κατάλληλη εκπαίδευση και θα διεξάγει τη μελέτη σύμφωνα με τις διαδικασίες και διατάξεις που καθορίζονται από το παρόν πρωτόκολλο, συμπεριλαμβανομένων όλων των δηλώσεων σχετικά με την εμπιστευτικότητα, και σύμφωνα με τις τοπικές νομικές και κανονιστικές απαιτήσεις και εφαρμογές των Διεθνών κανονισμών και κατευθυντηρίων γραμμών της ICH και των Ελληνικών Ρυθμιστικών Αρχών. Το παρόν αποτελεί εγκεκριμένη έκδοση του πρωτοκόλλου.

Κύριος Ερευνητής:
(ονοματεπώνυμο) (υπογραφή) (ημερομηνία)

Επιθεωρητής:
(ονοματεπώνυμο) (υπογραφή) (ημερομηνία)

Χορηγός: (XXXXXX)

ID Μελέτης: (XXXXX)

Ημερομηνία:

Έκδοση πρωτοκόλλου: Έκδοση #1

Σύνοψη - Σελίδα πληροφοριών πρωτοκόλλου

Τίτλος μελέτης	Τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης III για την αξιολόγηση της επίδρασης της τირζεπατίδης στα νεφρικά εκβάματα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και κλινική διάγνωση διαβητικής νεφρικής νόσου.
Σύντομος τίτλος	Τιρζεπατίδη και νεφρικά εκβάματα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφρική νόσο.
Ακρωνύμιο	RENT-DKD (RE Nal outcomes of Tirzepatide in Diabetic Kidney Disease)
Κωδικός μελέτης	NCTXXXXXXX
Χορηγός	XXXXXX
Κλινική φάση μελέτης	Φάση III
Κέντρα διεξαγωγής μελέτης	
Συντονιστικό κέντρο	A' Νεφρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα
Συνεργαζόμενα κέντρα	Νεφρολογικά τμήματα και κλινικές της Ελλάδας και χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης
Σκοποί μελέτης	
Πρωτεύων σκοπός	Να διερευνηθεί αν η τιρζεπατίδη, επιπρόσθετα από τη θεραπεία πρότυπης φροντίδας (standard of care, SoC) και συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, είναι ανώτερη στην καθυστέρηση εξέλιξης της ΧΝΝ, όπως αυτή θα αξιολογηθεί με χρήση του σύνθετου νεφρικού καταληκτικού σημείου που θα αφορά στο χρόνο ως την πρώτη εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας [οριζόμενη ως $eGFR < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ για τουλάχιστον 4 εβδομάδες ή εμφάνιση ΧΝΝ-ΤΣ (υποβολή σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση για τουλάχιστον 90 μέρες ή μεταμόσχευση νεφρού)], παρατεταμένης μείωσης του $eGFR \geq 40\%$ από το baseline (σε 2 διαδοχικές μετρήσεις που απέχουν τουλάχιστον 4 εβδομάδες μεταξύ τους) ή τον θάνατο από νεφρικά αίτια.
Δευτερεύοντες σκοποί	Να διερευνηθεί αν η τιρζεπατίδη, επιπρόσθετα από τη θεραπεία SoC και συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο: 1) καθυστερεί τον ετήσιο ρυθμό έκπτωσης του $eGFR$ (CKD-EPI) ($eGFR$ slope) 2) καθυστερεί το χρόνο ως την πρώτη εμφάνιση του σύνθετου καρδιαγγειακού καταληκτικού σημείου (μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιαγγειακός θάνατος) 3) καθυστερεί τον χρόνο ως την εμφάνιση θανάτου από κάθε αιτία 4) προκαλεί μεγαλύτερη σχετική μείωση του UACR από το baseline
Υπό μελέτη φάρμακο	
Όνομα δραστικής ουσίας	Τιρζεπατίδη (LY3298176)
Δόση	10 mg ανά εβδομάδα (η δόση-στόχος θα επιτυγχάνεται κατόπιν τιτλοποίησης με αύξηση δόσης κατά 2.5mg/εβδομάδα κάθε 4 εβδομάδες)
Οδός χορήγησης	Υποδορίως
Φάρμακο αναφοράς	
Όνομα δραστικής ουσίας	Placebo (εικονικό φάρμακο)
Δόση	Διάλυμα εικονικού φαρμάκου μία φορά ανά εβδομάδα
Οδός χορήγησης	Υποδορίως
Διάρκεια	Ως κλινική δοκιμή με στόχο που βασίζεται σε στόχο συγκέντρωσης ικανού αριθμού περιστατικών (event-driven study), η μελέτη θα ολοκληρωθεί μόλις συλλεγεί ο απαιτούμενος αριθμός πρωτογενών καταληκτικών σημείων. Εκτιμώμενη διάρκεια είναι περίπου 5 έτη. Ωστόσο, η πραγματική διάρκεια της μελέτης θα εξαρτηθεί από τον παρατηρούμενο ρυθμό εκβαμάτων, το ρυθμό στρατολόγησης των ασθενών και τη διάρκεια της περιόδου στρατολόγησης.
Θεραπεία υπόβαθρου	Θεραπεία πρότυπης φροντίδας (SoC) βάσει κατευθυντήριων οδηγιών
Ένδειξη	Διαβητική νεφρική νόσος (ΔΝΝ)
Κριτήρια καταλληλότητας	
Κριτήρια εισαγωγής	1. Άρρενες ή θήλειες ηλικίας ≥ 18 ετών. 2. ΣΔτ2 με βάση τα κριτήρια της Αμερικάνικης Ένωσης Διαβήτη (ADA) με $HbA1c \geq 7\%$ και $< 10\%$. 3. ΔΝΝ με βάση ένα από τα ακόλουθα κριτήρια κατά την επίσκεψη προετοιμασίας και διαλογής: Α. Επίμονη υψηλή αλβουμινουρία ή Β. Επίμονη πολύ υψηλή αλβουμινουρία 4. Ασθενείς υπό σταθερή αγωγή με αΜΕΑ ή ΑΥΑ σε μέγιστη ανεκτή δόση, χωρίς εμφάνιση

Κριτήρια αποκλεισμού	μη-αποδεκτών παρενεργειών, για τουλάχιστον 4 εβδομάδες προ της τυχαιοποίησης. 5. Παροχή έντυπης ενυπόγραφης συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης. 1. Γνωστή μη-διαβητική νεφρική νόσος. 2. Υποβολή σε εξωνεφρική κάθαρση σε χρόνια ή διαλείπουσα ή πρόσφατη βάση λόγω οξείας νεφρικής βλάβης κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από την επίσκεψη διαλογής. 3. HbA1c > 10%. 5. Ιστορικό σοβαρής υπογλυκαιμίας ή ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία εντός 6 μηνών πριν από την επίσκεψη διαλογής. 6. UACR > 5000 mg/g κατά την επίσκεψη προετοιμασίας και διαλογής. 7. Νοσηλεία για έμφραγμα του μυοκαρδίου ή επεισόδιο ασταθούς στηθάγχης ή απορρόθμιση καρδιακής ανεπάρκειας τους τελευταίους 3 μήνες πριν από την επίσκεψη διαλογής. 8. Νοσηλεία για εγκατεστημένο αγγειακό ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο τους τελευταίους 3 μήνες πριν από την επίσκεψη διαλογής. 9. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III-IV σύμφωνα με τα κριτήρια της Καρδιολογικής Εταιρείας της Νέας Υόρκης (NYHA) 10. Προγραμματισμένη επέμβαση επαναγγείωσης στεφανιαίων, καρωτίδων ή/και περιφερικών αρτηριών κατά την επίσκεψη διαλογής. 11. Ιστορικό χρόνιας ή επεισόδιο οξείας παγκρεατίτιδας σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο πριν από την επίσκεψη διαλογής. 12. Ιστορικό διαταραχής γαστρικής κένωσης (π.χ. διαβητική γαστροπάρεση, απόφραξη γαστρικής εξόδου κτλ.) ή λήψης φαρμακευτικής αγωγής που επηρεάζει τη γαστρεντερική κινητικότητα. 13. Ηπατική ανεπάρκεια ταξινομημένη ως Child-Pugh C. 14. Μη ελεγχόμενη και δυνητικά ασταθής διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (παραγωγικού ή μη-παραγωγικού τύπου που απαιτεί άμεση θεραπεία) ή ωχροπάθεια, επιβεβαιωθείσα με βυθοσκόπηση από εξειδικευμένο οφθαλμίατρο εντός των τελευταίων 3 μηνών πριν από την επίσκεψη διαλογής ή κατά την περίοδο μεταξύ επίσκεψη διαλογής και τυχαιοποίησης. 15. Παρουσία ενεργού κακοήθους νεοπλασματος. 16. Ιστορικό ή συγγενείς πρώτου βαθμού με ιστορικό μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς ή/και συνδρόμου πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 2 (MEN2). 17. Επίπεδα καλσιτονίνης ορού $\geq 35\text{ng/mL}$ κατά την επίσκεψη διαλογής. 18. Παρουσία ενεργού ή ανεξέλεγκτης λοίμωξης. 19. Προηγούμενη μεταμόσχευση ή αναμονή σε λίστα για μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου. 20. Γνωστή ή πιθανολογούμενη υπερευαίσθησία στο προϊόν υπό μελέτη ή σε έκδοχα αυτού. 21. Ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή τοξικών ουσιών ή σοβαρής ψυχιατρικής νόσου που κατά την εκτίμηση του ερευνητή ενδέχεται να περιορίσει σημαντικά τη συμμόρφωση με το πρωτόκολλο της μελέτης. 22. Ιστορικό χρήσης ενέσιμης θεραπείας με οποιοδήποτε αγωνιστή υποδοχέων GLP-1 εντός 3 μηνών πριν από την επίσκεψη διαλογής. 23. Ταυτόχρονη χορήγηση αΜΕΑ και ΑΥΑ. 24. Προηγούμενη (έως και 30 ημέρες πριν από την επίσκεψη διαλογής) ή παράλληλη συμμετοχή σε οποιαδήποτε άλλη κλινική δοκιμή εγκεκριμένου ή ερευνητικού φαρμακευτικού προϊόντος. 25. Εγκυμοσύνη ή πρόθεση για εγκυμοσύνη και θηλασμός. 26. Αδυναμία παροχής ενυπόγραφης συγκατάθεσης μετά από κατάλληλη ενημέρωση είτε αδυναμία συμμόρφωσης με τις απαιτήσεις του πρωτοκόλλου.
Σχεδιασμός μελέτης	Τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, κλινική δοκιμή φάσης III και παράλληλων ομάδων παρέμβασης.
Μεθοδολογία	Οι συμμετέχοντες θα τυχαιοποιηθούν να λάβουν θεραπεία με τριζεπατίδη ή εικονικό φάρμακο μία φορά την εβδομάδα με υποδόρια ένεση με τυφλοποιημένο τρόπο. Η δόση έναρξης του φαρμάκου της μελέτης είναι τα 2,5 mg ενιέμενα υποδόρια 1 φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες, κατόπιν 5 mg υποδόρια 1 φορά την εβδομάδα για άλλες 4 εβδομάδες και κατόπιν 7,5 mg υποδόρια 1 φορά την εβδομάδα για άλλες 4 εβδομάδες. Ύστερα τα άτομα θα αρχίσουν να λαμβάνουν τη δόση-στόχος των 10 mg υποδόρια μία φορά την εβδομάδα έως το τέλος της μελέτης. Μείωση της δόσης ή διακοπή του φαρμάκου της μελέτης επιτρέπεται ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης για λόγους ασφαλείας.
Ανεξάρτητη επιτροπή επιτήρησης και ασφάλειας δεδομένων (DMC)	Ναι
Μέγεθος δείγματος	Η συγκεκριμένη κλινική δοκιμή σχεδιάζεται με στόχο συγκέντρωσης ικανού αριθμού περιστατικών (event-driven study). Απαιτείται ένα σύνολο 844 ασθενών που εμφανίζουν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο και μόλις ο απαιτούμενος αριθμός των πρωτογενών καταληκτικών σημείων συλλεγεί, η μελέτη θα ολοκληρωθεί.

Εκτίμηση αποτελεσματικότητας Πρωτεύον καταληκτικό σημείο Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία <i>Επιβεβαιωτικά</i> <i>Διερευνητικά</i>	Σύνθετο νεφρικό καταληκτικό σημείο: Ο χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας [οριζόμενη ως $eGFR < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ για τουλάχιστον 4 εβδομάδες ή εμφάνιση ΧΝΝ-ΤΣ (υποβολή σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση για τουλάχιστον 90 μέρες ή μεταμόσχευση νεφρού)], παρατεταμένης μείωσης του $eGFR \geq 40\%$ από το baseline (σε 2 διαδοχικές μετρήσεις που απέχουν τουλάχιστον 4 εβδομάδες) ή τον θάνατο από νεφρικά αίτια. - Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης του $eGFR$ (CKD-EPI) (total $eGFR$ slope) από το baseline ως το τέλος της μελέτης. - Σύνθετο καρδιαγγειακό καταληκτικό σημείο: Ο χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση μη θανατηφόρου καρδιαγγειακού εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή τον θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια. - Ο χρόνος έως την εμφάνιση θανάτου από κάθε αίτια. - Αλλαγή του UACR από το baseline ως το τέλος της μελέτης. - Ο χρόνος έως την εμφάνιση καθενός από τα επιμέρους στοιχεία του σύνθετου νεφρικού (πρωτογενούς) και του σύνθετου καρδιαγγειακού (επιβεβαιωτικού δευτερογενούς) καταληκτικού σημείου. - Ρυθμός έκπτωσης του $eGFR$ (CKD-EPI) από το baseline έως την εβδομάδα 16 (acute $eGFR$ slope). - Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης του $eGFR$ (CKD-EPI) από την εβδομάδα 16 έως το τέλος της μελέτης (chronic $eGFR$ slope). - Αλλαγή στο $eGFR$ από το baseline. - Αριθμός ατόμων με πτώση UACR $>30\%$ από το baseline σε οποιαδήποτε στιγμή της μελέτης. - Αριθμός ατόμων με πτώση UACR $>50\%$ από το baseline σε οποιαδήποτε στιγμή της μελέτης. - Αλλαγή του βάρους σώματος από το baseline. - Αλλαγή της HbA1c από το baseline. - Αλλαγή της ΣΑΠ από το baseline. - Αλλαγή της ΔΑΠ από το baseline. - Αριθμός σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων. - Αλλαγή στην τελική βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής KDQOL-36 (Kidney Disease Quality of Life).
Χρονικό πλαίσιο για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο	Συμβάντα που θα λάβουν χώρα από την επίσκεψη 1 μέχρι την επίσκεψη κατά το τέλος της μελέτης (EOS) μετά την απόφαση για τερματισμό της μελέτης.
Πλάνο στατιστικής ανάλυσης	Αναφορικά με το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, για τη ελεγχθεί η ανωτερότητα της τριζεπατίδης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, θα χρησιμοποιηθεί η δοκιμασία log-rank με διαστρωμάτωση με βάση το $eGFR$ και την κατηγορία της αλβουμινουρίας στο baseline.

Πίνακας περιεχομένων

Πρόλογος	i
Σελίδα συλλογής υπογραφών	ii
Σύνοψη - Σελίδα πληροφοριών πρωτοκόλλου	iii
Πίνακας περιεχομένων	vi
1. Λίστα συντομογραφιών	viii
2. Περίληψη	ix
3. Εισαγωγή	1
3.1. Επιστημονικό υπόβαθρο και αναδρομή	1
3.1.1. Διαβητική νεφρική νόσος και σύγχρονη αντιμετώπιση	1
3.1.2. Τυρζεπατίδη και ΣΔτ2	2
3.1.2.1. Τυρζεπατίδη και γλυκαιμικός έλεγχος	2
3.1.2.2. Τυρζεπατίδη και επίδραση στο σωματικό βάρος	2
3.1.2.3. Τυρζεπατίδη και επίδραση στην αρτηριακή πίεση και τον λιπιδαιμικό έλεγχο	3
3.1.2.4. Τυρζεπατίδη και καρδιοπροστασία	3
3.1.2.5. Τυρζεπατίδη και νεφροπροστασία	3
3.1.2.6. Τυρζεπατίδη και νεφρικά εκβάματα	4
3.2. Σκεπτικό	5
3.3. Οφέλη και κίνδυνοι	6
3.3.1. Οφέλη	6
3.3.2. Κίνδυνοι	6
4. Σκοποί της μελέτης	7
4.1 Πρωτεύοντες σκοποί	7
4.2 Δευτερεύοντες σκοποί	7
5. Σχεδιασμός της μελέτης	7
5.1. Τύπος μελέτης	7
5.2. Διάρκεια μελέτης	7
5.3. Τυχαιοποίηση	7
5.4. Τυφλοποίηση	8
6. Πληθυσμός της μελέτης	8
6.1. Δεξαμενή ασθενών	8
6.2. Κριτήρια εισαγωγής	8
6.2. Κριτήρια αποκλεισμού	8
7. Παρέμβαση	9
7.1. Περιγραφή παρέμβασης	9
7.1.1. Δοσολογία, χορήγηση και εμφάνιση	10
7.1.2 Δόσεις και θεραπευτικό σχήμα	10
7.1.3. Επισήμανση	10
7.1.4. Τρόπος χορήγησης	10
7.1.5. Παράλειψη δόσης	11
7.1.6. Φύλαξη	11
7.2. Συγχρηματοδοτούμενη θεραπεία	11
7.3. Συμμόρφωση στη θεραπεία	12
7.4. Απόσυρση από την μελέτη	12
8. Αποτελεσματικότητα - Καταληκτικά σημεία	12
8.1. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο	12
8.2. Επιβεβαιωτικά δευτερογενή καταληκτικά σημεία	12
8.3. Άλλα διερευνητικά καταληκτικά σημεία	12
9. Προγραμματισμός και χρονοδιάγραμμα μελέτης	13
9.1. Χρονοδιάγραμμα των διαδικασιών και αξιολογήσεων της μελέτης	13
9.2. Περιγραφή επισκέψεων	13
9.2.1. Επίσκεψη προετοιμασίας (Run-in Visit): 4-16 εβδομάδες πριν την επίσκεψη διαλογής	13
9.2.2. Επίσκεψη διαλογής (Screening Visit): ≤2 εβδομάδες πριν την Επίσκεψη 1	13
9.2.3. Επίσκεψη 1 (τυχαιοποίηση, baseline): Ημέρα 1, Εβδομάδα 0	13
9.2.4. Επίσκεψη 2, 3, 4, 5 (τιτλοποίηση δόσης): Εβδομάδα 4, 8, 12, 16	13
9.2.5. Επίσκεψη 6, 8, 9, 11, 12, κτλ.: Ανά 16 εβδομάδες (εξαιρούνται οι ετήσιες επισκέψεις)	15

9.2.6. Επίσκεψη 7, 10, 13 κτλ.: Ανά έτος	15
9.2.7. Επίσκεψη πρόωρης διακοπής φαρμάκου [Premature Discontinuation (PD) Visit]	15
9.2.8. Επίσκεψη κατά το τέλος της μελέτης [End of study (EOS) Visit]	15
9.2.9. Επίσκεψη μετά τη θεραπεία [Post Treatment (PT) Visit]: 4 εβδομάδες μετά την επίσκεψη EOS.....	16
9.2.10. Μη προγραμματισμένη Επίσκεψη	16
9.3. Διάγραμμα ροής	16
9.4. Αξιολογήσεις της μελέτης	16
9.5. Εργαστηριακές εξετάσεις.....	17
10. Διαχείριση δεδομένων	17
10.1. Συλλογή και καταγραφή δεδομένων	17
10.2. Σύστημα και βάση δεδομένων	17
10.3. Ασφάλεια και πρόσβαση στα δεδομένα.....	17
11. Στατιστική ανάλυση	18
11.1. Ορισμός πληθυσμού ανάλυσης	18
11.2. Μέτρα εκβάσεων - Μεταβλητές / παράμετροι αποτελεσματικότητας	18
11.3. Ενδιάμεση ανάλυση.....	18
11.4. Στατιστικές μέθοδοι ανάλυσης δεδομένων	18
11.5. Υπολογισμός δείγματος	19
11.6. Στατιστικά πακέτα	19
12. Διαδικασίες ελέγχου	19
12.1. Επιτροπή επιτήρησης και ασφάλειας δεδομένων (Data Monitoring Committee, DMC)	19
12.2. Επιτήρηση (Monitoring)	20
12.2. Επιθεώρηση (Auditing).....	20
13. Ασφάλεια.....	20
13.1. Ορισμοί παραμέτρων ασφάλειας	20
13.1.1. Ορισμός ανεπιθύμητων συμβάντων (ΑΣ).....	20
13.1.2. Ορισμός σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων (ΣΑΣ).....	20
13.1.3. Ορισμός εικαζόμενων απροσδόκητων σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων.....	21
13.2. Ταξινόμηση ανεπιθύμητων συμβάντων.....	21
13.2.1 Βαρύτητα	21
13.2.2 Αιτιολογική συσχέτιση	21
13.3. Καταγραφή και παρακολούθηση ανεπιθύμητων συμβάντων	21
13.4. Διαδικασίες αναφοράς ανεπιθύμητων συμβάντων	22
13.5. Κύηση.....	22
13.6. Άρση τυφλοποίησης	22
14. Ηθικά – Δεοντολογικά ζητήματα	23
14.1. Συμμόρφωση με τις ηθικές/δεοντολογικές κατευθυντήριες οδηγίες.....	23
14.2. Πλάνο έγκρισης από ρυθμιστικές και κανονιστικές επιτροπές	23
14.3 Τροποποιήσεις πρωτοκόλλου.....	23
14.4. Συγκατάθεση μετά από ενημέρωση.....	23
14.5. Πολιτική Δημοσιοποίησης.....	23
13.5. Χρηματοδότηση	24
Βιβλιογραφικές Αναφορές	25

1. Λίστα συντομογραφιών

Συντομογραφία	Πλήρες όνομα
ΑΓΓΛΙΚΟΙ ΟΡΟΙ	
ADA	Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία
CI	Διάστημα εμπιστοσύνης
CRF	Έντυπο αναφοράς περιστατικού
DMC	Επιτροπή επιτήρησης και ασφάλειας δεδομένων
eGFR	Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης
GCP	Ορθή κλινική πρακτική
GIP	Γλυκοζο-εξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο πολυπεπτίδιο
GLP-1	Γλουκαγονόμορφο πεπτίδιο-1
GLP-1 RA	Αγωνιστής των υποδοχέων του GLP-1
HbA _{1c}	Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDQOL-36	Kidney Disease Quality of Life-36
NYHA	Καρδιολογική εταιρεία Νέας Υόρκης
SGLT2i	Αναστολέας του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης-2
ΕΛΛΗΝΙΚΟΙ ΟΡΟΙ	
αΜΕΑ	Αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης
ΑΠ	Αρτηριακή πίεση
ΑΣ	Ανεπιθύμητο συμβάν
ΑΥΑ	Αποκλειστής των υποδοχέων αγγειοτενσίνης-II
ΔΑΠ	Διαστολική αρτηριακή πίεση
ΔΜΣ	Δείκτης μάζας σώματος
ΔΝΝ	Διαβητική νεφρική νόσος
ΗΚΓ	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
ΣΑΠ	Συστολική αρτηριακή πίεση
ΣΑΣ	Σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν
ΣΔτ2	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
ΣΡΑΑ	Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης
ΧΝΝ	Χρόνια νεφρική νόσος
ΧΝΝ-ΤΣ	Χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου

2. Περίληψη

Η διαβητική νεφρική νόσος (ΔΝΝ) αποτελεί συχνή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) και κύρια αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ). Η τირζεπατίδη αποτελεί ένα διπλό αγωνιστή των υποδοχέων του γλουκαγονόμορφου πεπτιδίου-1 και του γλυκοζο-εξαρτώμενου ινσουλινοτρόπου πολυπεπτιδίου και έχει εγκριθεί για τη θεραπεία των ασθενών με ΣΔτ2. Πέρα από τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, μειώνει το βάρος σώματος και προσφέρει πιθανά καρδιοπροστατευτικά οφέλη. Παράλληλα, έχει προταθεί πως η τირζεπατίδη έχει και νεφροπροστατευτικές δράσεις. Η παρούσα εργασία αποτελεί ένα πρωτόκολλο τυχαιοποιημένης, διπλά-τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμής (RENT-DKD) που σκοπό έχει την αξιολόγηση της επίδρασης της τირζεπατίδης στα νεφρικά εκβάματα σε ασθενείς με ΣΔτ2 και ΔΝΝ. Ασθενείς με ΣΔτ2, εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης ($eGFR \geq 25 < 60$ mL/min/1,73m² και λόγο αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων ($UACR \geq 30 < 300$ mg/g ή $eGFR \geq 25 < 75$ mL/min/1,73m² και $UACR \geq 300 < 5000$ mg/g θα τυχαιοποιηθούν σε αναλογία 1:1 να λάβουν είτε τირζεπατίδη 10mg είτε εικονικό φάρμακο υποδορίως μία φορά την εβδομάδα, επιπλέον της πρότυπης φροντίδας και αγωγής με μέγιστη ανεκτή δόση ενός αποκλειστή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Το σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο είναι ο χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας ($eGFR < 15$ mL/min/1.73m² για ≥ 4 εβδομάδες ή εμφάνιση ΧΝΝ τελικού σταδίου οριζόμενης ως υποβολή σε εξωνεφρική κάθαρση για ≥ 90 μέρες ή μεταμόσχευση νεφρού), παρατεταμένης μείωσης του $eGFR \geq 40\%$ ή τον θάνατο από νεφρικά αίτια. Η δοκιμή σχεδιάζεται με στόχο συγκέντρωσης ικανού αριθμού περιστατικών και απαιτείται τουλάχιστον 844 ασθενείς με το πρωτογενές καταληκτικό σημείο για να καταδειχτεί μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 20% στην ομάδα της τირζεπατίδης έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Λέξεις-κλειδιά: τირζεπατίδη, χρόνια νεφρική νόσος, διαβητική νεφρική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, νεφρικά εκβάματα τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή

2. Abstract

Diabetic kidney disease (DKD) is a common complication of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and leading cause of chronic kidney disease (CKD). Tirzepatide is a dual agonist of glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptors and is approved for the treatment of patients with T2DM. Apart from improving glycemic control, it reduces body weight and offers potential cardioprotective benefits. In parallel, it has been suggested that tirzepatide also has nephroprotective effects. The present study is a protocol of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial (RENT-DKD) aiming to evaluate the effect of tirzepatide on renal outcomes in patients with T2DM and DKD. Patients with T2DM, estimated glomerular filtration rate ($eGFR \geq 25 < 60$ mL/min/1.73m² and urine albumin/creatinine ratio ($UACR \geq 30 < 300$ mg/g or $eGFR \geq 25 < 75$ mL/min/ 1.73m² and $UACR \geq 300 < 5000$ mg/g will be randomized 1:1 to receive either tirzepatide 10mg or matching placebo subcutaneously once weekly, on top of standard care and treatment with maximum tolerated dose of a renin-angiotensin-aldosterone system blocker. The composite primary endpoint is the time to first occurrence of kidney failure ($eGFR < 15$ mL/min/1.73m² for ≥ 4 weeks or end-stage CKD defined as dialysis for ≥ 90 days or renal transplantation), persistent $\geq 40\%$ reduction in $eGFR$ or death from renal causes. This trial is designed as event-driven and requires at least 844 patients with the primary endpoint to demonstrate a 20% relative risk reduction in the tirzepatide compared to placebo group.

Keywords: tirzepatide, chronic kidney disease, diabetic kidney disease, type 2 diabetes mellitus, renal outcomes, randomized clinical trial

3. Εισαγωγή

3.1. Επιστημονικό υπόβαθρο και αναδρομή

3.1.1. Διαβητική νεφρική νόσος και σύγχρονη αντιμετώπιση

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) αποτελεί μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας, καθώς εμφανίζει υψηλό επιπολασμό (11-13% παγκοσμίως)¹ και ευθύνεται για περίπου 1,5% των θανάτων παγκοσμίως.² Η XNN σχετίζεται με υψηλή καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα,²⁻⁴ καθώς και με αυξημένο κίνδυνο για εξέλιξη σε XNN τελικού σταδίου (XNN-ΤΣ) με ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση.⁵ Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) αποτελεί παγκοσμίως την κύρια αιτία XNN και XNN-ΤΣ,⁶ με περίπου 40% των ασθενών με ΣΔτ2 να αναπτύσσουν διαβητική νεφρική νόσο (ΔΝΝ).⁷ Παρόλα αυτά, μόνο ένα ποσοστό των ασθενών με ΔΝΝ θα υποβληθεί τελικά σε εξωνεφρική κάθαρση, λόγω του υψηλού κινδύνου που εμφανίζουν οι ασθενείς να πεθάνουν από κάποιο μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα πριν να αναπτύξουν XNN-ΤΣ.⁸⁻¹⁰ Πράγματι, η 10ετής θνησιμότητα από κάθε αιτία είναι σχεδόν διπλάσια στους διαβητικούς ασθενείς με ΔΝΝ συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΔΝΝ.¹¹

Οι κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής KDIGO και ADA προτείνουν πολυπαραγοντικές παρεμβάσεις για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης και εξέλιξης της XNN σε ασθενείς με ΣΔτ2.^{12,13} Οι συστάσεις αφορούν σε έλεγχο της υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας, αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο, διαιτητικό περιορισμό της πρόσληψης άλατος, απώλεια βάρους και διακοπή του καπνίσματος.^{12,13} Οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) [αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) ή αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης-II (ΑΥΑ)] αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της φαρμακευτικής αντιμετώπισης της πρωτεϊνουρικής ΔΝΝ εδώ και τουλάχιστον δύο δεκαετίες, ύστερα από τη δημοσίευση κλινικών μελετών που αποτέλεσαν ορόσημα της σύγχρονης νεφρολογίας.^{14,15} Παρά τις αναντίρρητες νεφροπροστατευτικές επιδράσεις των αναστολέων του ΣΡΑΑ, οι ασθενείς αυτοί συνεχίζουν να έχουν υψηλό υπολειπόμενο κίνδυνο εξέλιξης της XNN και εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών.^{16,17} Ο διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ με συγχρόνηση αΜΕΑ και ΑΥΑ είτε με αναστολέα ρενίνης και αΜΕΑ ή ΑΥΑ έχει εγκαταλειφθεί πλήρως, δεδομένου ότι συσχετίστηκε από μεγάλες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με XNN και ΣΔτ2 με υψηλό κίνδυνο υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και καρδιαγγειακής θνησιμότητας.^{18,19} Αντίθετα, οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης-2 (SGLT2i) αποδείχθηκε ότι προσφέρουν νεφρο- και καρδιοπροστασία σε ασθενείς με XNN με ή χωρίς ΣΔ²⁰⁻²³ και συνιστώνται πλέον από τις σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με ΣΔτ2 και εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) ≥ 20 mL/min/1,73 m².^{12,13,24,25} Μάλιστα, η συγχρόνηση SGLT2i μαζί με αΜΕΑ ή ΑΥΑ επιβραδύνει την εξέλιξη της ΔΝΝ επιπροσθέτως κατά περίπου 50% συγκριτικά μόνο με αΜΕΑ ή ΑΥΑ, οδηγώντας σε απώλεια νεφρικής λειτουργίας περί τα 1,8-2 mL/min/έτος.^{26,27}

Ταυτόχρονα, οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν πλέον και την χορήγηση ενός μη-στεροειδικού ανταγωνιστή των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων (φινερενόνη) σε ασθενείς με ΣΔτ2, eGFR ≥ 25 mL/min/1,73 m², UACR ≥ 30 mg/g και $[K^+]_{\text{ορού}} < 4.8$ mmol/L, που όμως δε δύνανται να λάβουν SGLT2i.^{12,13} Κάτι τέτοιο στηρίχθηκε στα ιδιαίτερος ενθαρρυντικά αποτελέσματα των μελετών FIDELIO-DKD²⁸ και FIGARO-DKD,²⁹ που κατέδειξαν σημαντική μείωση των νεφρικών και καρδιαγγειακών εκβαμάτων στους ασθενείς με ΣΔτ2 και μετρίου/σοβαρού βαθμού πρωτεϊνουρική ΔΝΝ. Σημείο συζήτησης παραμένει ως σήμερα η συγχρόνηση SGLT2i και νεότερων ανταγωνιστών των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων, καθώς έχει φανεί από προκαταρκτικά στοιχεία πως οι καρδιο- και νεφροπροστατευτικές τους δράσεις είναι ενδεχομένως συμπληρωματικές. Απάντηση σε αυτό το ερώτημα αναμένεται να δώσουν κλινικές δοκιμές που αυτή τη στιγμή βρίσκονται σε εξέλιξη.³⁰

Επιπρόσθετα, αναφορικά με τη χορήγηση αγωνιστών των υποδοχέων του γλουκαγονόμορφου πεπτιδίου-1 (Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, GLP-1 RA) μακράς δράσης, οι οδηγίες KDIGO 2022 συνιστούν έναν GLP-1 RA με αποδεδειγμένα καρδιαγγειακά οφέλη ως θεραπεία δεύτερης γραμμής για επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου και καρδιοπροστασία σε διαβητικά άτομα με υψηλό κίνδυνο ή

επιβεβαιωμένη καρδιαγγειακή νόσο, που δεν επιτυγχάνουν τον εξατομικευμένο γλυκαιμικό στόχο παρά τη χρήση ή λόγω αδυναμία λήψης μετφορμίνης και SGLT2i.¹² Από την άλλη, η οδηγίες της ADA 2022 συνιστούν είτε ένα GLP-1RA είτε ένα SGLT2i με αποδεδειγμένα καρδιαγγειακά οφέλη στους ασθενείς με επιβεβαιωμένη αθηροσκληρωτική νόσο ή με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών.¹³

Μετα-αναλύσεις από δεδομένα κλινικών δοκιμών που μελέτησαν καρδιαγγειακά πρωτογενή καταληκτικά σημεία, έδειξαν ότι οι GLP-1RAs, πέρα από τις καθιερωμένες καρδιοπροστατευτικές, εμφανίζουν και πιθανές νεφροπροστατευτικές δράσεις. Συγκεκριμένα, φάνηκε πως οι ορισμένοι GLP-1 RAs (λιραγλουίδη, ντουλαγλουτίδη, σεμαγλουτίδη, εφπεγλενατίδη) προκαλούν μείωση στην εμφάνιση νεφρικών δευτερογενών καταληκτικών σημείων (πολύ υψηλή αλβουμινουρία, σημαντική απώλεια νεφρικής λειτουργίας, ΧΝΝ-ΤΣ και θάνατος από νεφρικά αίτια).^{31,32} Αυτά τα προκαταρκτικά στοιχεία οδήγησαν στο σχεδιασμό της μελέτης FLOW με σκοπό να μελετηθεί η επίδραση της σεμαγλουτίδης στα νεφρικά εκβάματα σε ασθενείς με ΣΔτ2 και ΧΝΝ.³³ Η μελέτη αυτή τη στιγμή βρίσκεται σε εξέλιξη και τα αποτελέσματά της αναμένονται. Σε περίπτωση που αποβούν θετικά, πρόκειται να οδηγήσουν σε εκ νέου αναθεώρηση τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.

3.1.2. Τιρζεπατίδη και ΣΔτ2

Τα τελευταία έτη, εκτεταμένο επιστημονικό ενδιαφέρον έχει προσελκύσει μια νέα ομάδα φαρμάκων, που ονομάζονται διπλο-ινκρετίνες (twincrētins), οι οποίες δρουν ως διπλοί αγωνιστές των υποδοχέων του γλυκοζο-εξαρτώμενου ινσουλινοτρόπου πολυπεπτιδίου (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide, GIP) και του GLP-1.³⁴ Ο πρώτος και πλέον γνωστός εκπρόσωπος τους είναι η τιρζεπατίδη, ένα συνθετικό πεπτίδιο 39 αμινοξέων που φέρει ομοιότητες στην αμινοξική του ακολουθία με το GIP, το GLP-1 και την εξενδίνη 4.³⁵ Η τιρζεπατίδη εμφανίζει χρόνο ημίσειας ζωής ~5 ημερών και εξ ου χορηγείται σε εβδομαδιαία βάση μέσω υποδόριας έγχυσης.^{36,37} Οι δόσεις που έχουν χρησιμοποιηθεί σε μεγάλες κλινικές δοκιμές είναι 5mg, 10mg ή 15mg υποδορίως ανά εβδομάδα. Η νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει την φαρμακοκινητική της τιρζεπατίδης, επομένως μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.³⁸

3.1.2.1. Τιρζεπατίδη και γλυκαιμικός έλεγχος

Η τιρζεπατίδη έχει εγκριθεί πρόσφατα στις Η.Π.Α. και την Ε.Ε. ως θεραπευτική επιλογή για τους ενήλικες ασθενείς με μη επαρκώς ελεγχόμενο ΣΔτ2, είτε ως μονοθεραπεία (όταν η χρήση μετφορμίνης αντενδείκνυται) είτε ως συμπληρωματική θεραπεία μαζί με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα.³⁹ Η έγκριση αυτή έλαβε χώρα μετά από τη δημοσίευση των ενθαρρυντικών αποτελεσμάτων που απέφεραν οι μελέτες του προγράμματος SURPASS σε ασθενείς με ΣΔτ2, οι οποίες απέδειξαν κλινικά σημαντικές μειώσεις της HbA_{1c}.⁴⁰⁻⁴⁷ Η μέγιστη συνιστώμενη δόση τιρζεπατίδης (15 mg μία φορά την εβδομάδα) μείωσε τα επίπεδα HbA_{1c} κατά 1,5%–1,6% περισσότερο από το εικονικό φάρμακο όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με ινσουλίνη μακράς δράσης ή ως μονοθεραπεία,^{42,46} κατά 0,5% περισσότερο από 1 mg σεμαγλουτίδης μία φορά την εβδομάδα, κατά 0,9% περισσότερο από την ινσουλίνη degludec και κατά 1,0% περισσότερο από την ινσουλίνη glargine.⁴³⁻⁴⁵

3.1.2.2. Τιρζεπατίδη και επίδραση στο σωματικό βάρος

Παράλληλα, οι παραπάνω μελέτες απέδειξαν και σημαντικές μειώσεις του σωματικού βάρους, δεδομένου οι περισσότεροι ασθενείς που εντάχθηκαν ήταν παχύσαρκοι (μέσος ΔΜΣ=32-34 kg/m²).⁴²⁻⁴⁶ Η μέση απώλεια βάρους μετά από 40 εβδομάδες θεραπείας στην ομάδα των 15 mg τιρζεπατίδης ήταν 8,8 kg (10,2%) περισσότερα από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου δίχως συγχορήγηση ινσουλίνης⁴² και 12,6 kg (13,2%) περισσότερα επί συγχορήγησης ινσουλίνης.⁴⁶ Μάλιστα, 15mg τιρζεπατίδης προκάλεσαν 6.5 kg (6.6%) μεγαλύτερη μέση απώλεια βάρους από ό,τι 1mg σεμαγλουτίδης.⁴³ Τα αποτελέσματα αυτά ενέπνευσαν τις μελέτες SURMOUNT για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της τιρζεπατίδης στην απώλεια βάρους σε υπέρβαρους/παχύσαρκους ασθενείς με ή χωρίς ΣΔτ2.⁴⁸ Η μελέτη SURMOUNT-1 είναι η μόνη που ολοκληρώθηκε και κατέδειξε πως 15mg τιρζεπατίδης οδήγησαν σε 21.2 kg (20.1%) μεγαλύτερη μέση απώλεια βάρους από ό,τι το εικονικό φάρμακο μετά από 72 εβδομάδες

3.1.2.3. Τιρζεπατίδη και επίδραση στην αρτηριακή πίεση και τον λιπιδαιμικό έλεγχο

Εξίσου εντυπωσιακό είναι πως η τιρζεπατίδη προκάλεσε ολιστική βελτίωση πολλών καρδιομεταβολικών παραγόντων στους παραπάνω ασθενείς, καθώς πέρα από την μείωση των επιπέδων HbA_{1c} και γλυκόζης ορού, οδήγησε σε σημαντική μείωση των επιπέδων της ΣΑΠ (κατά 7.2mmHg σε σχέση με το baseline και κατά 6.2mmHg σε σχέση με το εικονικό φάρμακο), των τριγλυκεριδίων, της LDL, VLDL, ολικής χοληστερόλης και των ελεύθερων λιπαρών οξέων.⁴⁹

3.1.2.4. Τιρζεπατίδη και καρδιοπροστασία

Αναφορικά με τα καρδιαγγειακά εκβάματα, δεδομένων των καρδιοπροστατευτικών δράσεων πολλών GLP-1 RAs, σχεδιάστηκε από τα δεδομένα των μελετών SURPASS σε ασθενείς με ΣΔτ2 μια προκαθορισμένη μετα-ανάλυση, η οποία συνδύασε όλες τις δόσεις τιρζεπατίδης (5, 10, 15mg) σε μια ομάδα και όλους τους συγκριτές (comparators) σε μια δεύτερη ομάδα ελέγχου. Οι αναλογίες κινδύνων (hazard ratio, HR) στην ομάδα της τιρζεπατίδης έναντι της ομάδας ελέγχου ήταν 0,80 (95% CI 0,57–1,11) για εμφάνιση μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων (καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη), 0,90 (95% CI 0,50–1,61) για καρδιαγγειακό θάνατο και 0,80 (95% CI 0,51–1,25) για θάνατο από κάθε αιτία. Επομένως, η τιρζεπατίδη δεν αύξησε στατιστικά τον κίνδυνο μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με ΣΔτ2 έναντι των μαρτύρων, ωστόσο βασικός περιορισμός της μετα-ανάλυσης ήταν το γεγονός ότι ομαδοποίησε ποικίλους συγκριτές σε μια ομάδα, οι οποίοι ως γνωστόν έχουν διαφορετική επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Το αν τελικά η τιρζεπατίδη προσφέρει καρδιοπροστατευτικό όφελος εξετάζεται αυτή τη στιγμή από μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε συγκεκριμένους πληθυσμούς. Η ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο μελέτη SUMMIT (NCT04847557) που διεξάγεται σε παχύσαρκους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, αξιολογεί την επίδραση της τιρζεπατίδης στη θνησιμότητα από κάθε αιτία και στα επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας,⁵⁰ ενώ η μελέτη SURPASS-CVOT (NCT04255433) σε ασθενείς με ΣΔτ2 συγκρίνει την επίδραση της τιρζεπατίδης έναντι της ντουλαγλουτίδης στην εμφάνιση μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων.⁵¹

3.1.2.5. Τιρζεπατίδη και νεφροπροστασία

Τα τελευταία χρόνια, έχει προταθεί πως η τιρζεπατίδη εμφανίζει νεφροπροστατευτική δράση και συνεπώς θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ΧΝΝ για να περιοριστούν τα νεφρικά ανεπιθύμητα εκβάματα.^{52–55} Οι ακριβείς νεφροπροστατευτικοί μηχανισμοί δεν είναι γνωστοί, αν και έχουν προταθεί αρκετές θεωρίες. Αυτές βασίζονται κυρίως στις γνώσεις μας για τις ευεργετικές καρδιονεφρικές δράσεις των αμιγών GLP-1 RAs. Ωστόσο, προκλινικές μελέτες προτείνουν ότι υπάρχουν και πιθανές νεφροπροστατευτικές δράσεις του GIP, καθώς το GIP φαίνεται να συμμετέχει σε αρκετούς μηχανισμούς που αφορούν την ανάπτυξη και εξέλιξη της ΔΝΝ.⁵³ Συνεπώς, η τιρζεπατίδη, ως διπλός αγωνιστής των υποδοχέων GLP-1 και GIP αναμένεται να έχει μεγαλύτερα νεφροπροστατευτικά οφέλη από ό,τι οι αμιγείς GLP-1 RAs.

Αναφορικά με την κατανομή των υποδοχέων, οι υποδοχείς του GLP-1 απαντώνται στους νεφρούς (βλ. επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, παρασπειραματικά κοκκώδη κύτταρα, προσπειραματικά αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα),⁵⁶ κάτι που δεν έχει επιβεβαιωθεί στην περίπτωση των υποδοχέων του GIP. Ωστόσο, υποδοχείς του GIP υπάρχουν στον λιπώδη ιστό που εντοπίζεται περίξ ή εντός πολλών οργάνων, συμπεριλαμβανομένων και των νεφρών,⁵⁷ και συνεπώς ενδέχεται αυτοί οι υποδοχείς στο ενδο- και περινεφρικό λίπος να έχουν νεφροπροστατευτική δράση.⁵⁸

Οι πιθανές δράσεις και μηχανισμοί νεφροπροστασίας της τιρζεπατίδης μπορούν να συνοψιστούν ως ακολούθως:

1. *Βελτίωση των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου.* Αφορά σε ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ, της γλυκόζης και των λιπιδίων ορού, σημαντική μείωση του σωματικού βάρους και μείωση της ινσουλινοαντίστασης.

2. *Μείωση της σπειραματικής υπερδιήθησης.* Αυτό πιθανώς οφείλεται στη μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης (λόγω μειωμένης ενεργοποίησης των νευρο-ορμονικών συστημάτων στο πλαίσιο μείωσης της υπεργλυκαιμίας, ελάττωσης της ΑΠ και απώλειας βάρους)⁵⁹ ή/και στην αύξηση της σωληναριοσπειραματικής αρνητικής ανατροφοδότησης [λόγω επαγωγής της εγγύς σωληναριακής νατριούρησης μέσω αναστολής του $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -ανταλλάκτη-3 (NHE3)].⁶⁰
3. *Καταστολή του ΣΡΑΑ.* Αυτή οφείλεται σε μείωση των κυκλοφορούντων επιπέδων της αγγειοτενσίνης ΙΙ (άμεσα ή έμμεσα μέσω αναστολής σύνθεσης ή απελευθέρωσης της ρενίνης) και σε επιπρόσθετη αναστολή των υποδοχέων 1 της αγγειοτενσίνης ΙΙ (AT1-R) μετά την ενεργοποίησή τους (μέσω αποκλεισμού της ενδοκυττάριας σηματοδότησης από τον NF-κΒ).^{56,61}
4. *Μείωση του οξειδωτικού στρες, της ενδονεφρικής και συστηματικής φλεγμονής.* Οι δράσεις αυτές μεσολαβούνται από την ενεργοποίηση των αντιφλεγμονωδών μονοπατιών cAMP/PKA^{62,63} και AMPK/PI3K/Akt,⁶⁴ τη μείωση των προφλεγμονωδών (βλ. IL-6, IL-1β, TNF-α)^{65,66} και προϊνωτικών κυτταροκινών (βλ. TGF-β)⁶⁷ και την αναστολή της ενεργοποίησης, μετανάστευσης και διήθησης των φλεγμονωδών κυττάρων (βλ. μακροφάγων) στους νεφρούς.^{68,69}
5. *Βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.* Αυτή μπορεί να συμβαίνει λόγω μείωσης των αγγειοσυσπαστικών δράσεων της αγγειοτενσίνης ΙΙ⁷⁰ ή/και της ενδοθηλίνης 1⁷¹ στα ενδοθηλιακά κύτταρα και ευόδωση της αγγειοδιαστολής μέσω αύξησης της δραστηριότητας της ενδοθηλιακής συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου.⁷²⁻⁷⁴
6. *Μείωση της νεφρικής υποξίας-ισχαιμίας.* Η δράση αυτή οφείλεται στη βελτίωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας των κυττάρων του νεφρού.⁷⁵

3.1.2.6. Τιρζεπατίδη και νεφρικά εκβάματα

Έως σήμερα, δεν έχει δημοσιευτεί ούτε βρίσκεται σε φάση εξέλιξης κάποια μελέτη που να αξιολογεί την επίδραση της τιρζεπατίδης σε ασθενείς με ΧΝΝ μελετώντας νεφρικά πρωτογενή καταληκτικά σημεία. Ωστόσο, σχετικά (αν και πρόδρομα) στοιχεία μπορούμε να αντλήσουμε από μια post hoc ανάλυση σε προκαθορισμένα νεφρικά καταληκτικά σημεία που διενεργήθηκε από δεδομένα της μελέτης SURPASS-4.^{76,77}

Σε αυτήν την ανάλυση, συγκρίθηκε η τιρζεπατίδη με την ινσουλίνη glargine κατά τη διάρκεια μιας διάμεσης περιόδου παρακολούθησης 85–104 εβδομάδων σε ασθενείς με ΣΔτ2, ΔΜΣ $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Από τους 3045 συνολικά στρατολογηθέντες ασθενείς, 2002 (66%) τυχαιοποιήθηκαν, είτε σε τιρζεπατίδη (n=997, κατανεμημένοι 1:1:1 σε 5, 10 ή 15 mg/εβδομάδα) είτε σε ινσουλίνη glargine (n=1005). Δεν υπήρχαν κριτήρια αποκλεισμού με βάση τον eGFR, το επίπεδο αλβουμινουρίας ή την υποβολή σε εξωνεφρική κάθαρση, αλλά οι λήπτες μοσχευμάτων και οι ασθενείς σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση αποκλείστηκαν. Ο μέσος eGFR ήταν $81,3 \pm 21,1 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, με 342 συμμετέχοντες (17%) να έχουν eGFR $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, και ο διάμεσος UACR ήταν $15,0 \text{ mg/g}$ [IQR=5,0–55,8], με 546 (28%) να εμφανίζουν αλβουμινουρία επιπέδου A2 και 161 (8%) αλβουμινουρία επιπέδου A3. Αναστολείς του ΣΡΑΑ λάμβαναν το 81% και SGLT2i το 25% των συμμετεχόντων.^{76,77}

Οι ασθενείς στην ομάδα της τιρζεπατίδης παρουσίασαν στατιστικά λιγότερα σύνθετα νεφρικά καταληκτικά σημεία (μείωση eGFR $\geq 40\%$ από το baseline, θάνατος από νεφρικά αίτια, ΧΝΝ-ΤΣ ή νεοεμφανιζόμενη μακροαλβουμινουρία με UACR $> 300 \text{ mg/g}$) (HR=0,59, 95% CI:0,43–0,80; P<0,05).⁷⁶ Τα νεφροπροστατευτικά οφέλη της τιρζεπατίδης οφείλονταν κυρίως στη μείωση της νεοεμφανιζόμενης μακροαλβουμινουρίας (HR=0,41, 95% CI:0,26–0,66; P<0,05), τόσο στον συνολικό πληθυσμό όσο και σε ασθενείς με μικροαλβουμινουρία. Είναι ενδιαφέρον ότι η μείωση της νεοεμφανιζόμενης μακροαλβουμινουρίας (και του σύνθετου καταληκτικού σημείου που την περιείχε) ήταν εμφανής σε ασθενείς με και χωρίς λήψη SGLT2i, αν και η διαφορά ήταν στατιστικώς σημαντική μόνο στη δεύτερη περίπτωση. Η νεοεμφανιζόμενη μακροαλβουμινουρία μειώθηκε τόσο σε ασθενείς με baseline μικροαλβουμινουρία (UACR $\geq 30 \text{ mg/g}$) όσο και νορμοαλβουμινουρία ($< 30 \text{ mg/g}$).⁷⁶

Παράλληλα, μελετήθηκε η συνολική κλίση μεταβολής (slope) του eGFR από το baseline έως την 104^η εβδομάδα. Η μέση συνολική κλίση μεταβολής του eGFR (με βάση τον τύπο CKD-EPI) ήταν $-1,4 \pm 0,2$ mL/min/1,73m²/έτος στην ομάδα της τιρζεπατίδης έναντι $-3,6 \pm 0,2$ mL/min/1,73m²/έτος στην ομάδα της ινσουλίνης glargine (διαφορά μεταξύ ομάδων: 2,2, 95% CI:1,6-2,8).⁷⁶ Αυτή η μείωση ήταν μεγαλύτερη σε υψηλότερες δόσεις τιρζεπατίδης και ανεξάρτητη από την αλλαγή στο σωματικό βάρος και στην HbA_{1c}. Σε κάθε περίπτωση, το εύρημα αυτό είναι κλινικώς σημαντικό, δεδομένου ότι κάθε θεραπεία που καθυστερεί την έκπτωση του eGFR κατά 0,5-1,0 mL/min/1,73m²/έτος μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο για νεφρικά εκβάματα, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης XNN-ΤΣ.⁷⁸ Μελετώντας την καμπύλη του eGFR, αντίστοιχα προς τον 3^ο μήνα παρατηρήθηκε μια πρόιμη αναστρέψιμη πτώση στο eGFR σε ασθενείς που λάμβαναν τιρζεπατίδη. Αυτό το εύρημα ήταν σταθερό ανεξάρτητα από τον εάν ο eGFR προσδιορίστηκε με τη βοήθεια της κρεατινίνης ορού (CKD-EPI)⁷⁶ ή της κυστατίνης C (που είναι ανεξάρτητη από τη μυϊκή μάζα).⁷⁷ Η πτώση στο eGFR, αν και ηπιότερη, παρατηρήθηκε επίσης σε ασθενείς υπό SGLT2i. Η αναστρεψιμότητα αυτής της μεταβολής φάνηκε όταν η διακοπή της τιρζεπατίδης οδήγησε σε αύξηση του eGFR. Επιπλέον, σε συμφωνία και με τα σύνθετα καταληκτικά σημεία, η βραδύτερη κλίση μεταβολής του eGFR στην ομάδα της τιρζεπατίδης συγκριτικά με την ομάδα της ινσουλίνης glargine ήταν πιο εκσεσημασμένη σε πληθυσμό με XNN σταδίων G3⁺ από ό,τι με XNN G1–G2 (διαφορά μεταξύ ομάδων: 3,7, 95% CI:2,4-5,1). Επιπρόσθετα, η διατήρηση σταθερού eGFR ήταν περισσότερο εμφανής σε ασθενείς με χαμηλότερο eGFR και παρατηρήθηκε ακόμη και σε ασθενείς με νορμοαλβουμινουρία.⁷⁶ Το εύρημα της οξείας πτώσης του eGFR συμβαίνει με τη χρήση κι άλλων κλασσικών νεφροπροστατευτικών φαρμάκων (π.χ. αναστολείς ΣΡΑΑ, SGLT2i) και σχετίζεται με μακροχρόνια νεφροπροστατευτικά οφέλη.^{79,80}

Τέλος, μελετήθηκαν και οι αλλαγές στην αλβουμινουρία. Η αλβουμινουρία αυξήθηκε από το baseline κατά 37% (95% CI:26%–49%) σε ασθενείς υπό ινσουλίνη glargine, αλλά όχι σε εκείνους που έλαβαν τιρζεπατίδη (-7% , 95% CI: -14% – 1%).⁷⁶ Η επίδραση της τιρζεπατίδης στη αλβουμινουρία ήταν ανεξάρτητη από την αλλαγή στο σωματικό βάρος και στην HbA_{1c} και αθροιστική με αυτή των SGLT2i, ενώ ήταν παρούσα και σε ασθενείς με νορμοαλβουμινουρία. Δυστυχώς, με τη διακοπή της τιρζεπατίδης, ο UACR αυξήθηκε κατά 34%, αν και παρέμεινε πάλι μικρότερος από τον UACR της ομάδας υπό ινσουλίνη glargine.⁷⁶

Συνοπτικά, η τιρζεπατίδη φαίνεται πως μειώνει την αλβουμινουρία, επιβραδύνει την απώλεια της νεφρικής λειτουργίας μειώνοντας την κλίση μεταβολής του eGFR και μειώνει σημαντικά την εμφάνιση νεφρικών εκβαμάτων, ακόμη και σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν SGLT2i. Ωστόσο, η οριστική απάντηση μένει να δοθεί από κατάλληλα σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με πρωτογενή νεφρικά καταληκτικά σημεία.

3.2. Σκεπτικό

Αναφορικά με τις κλινικές μελέτες που αξιολογούν τη χρήση της τιρζεπατίδης σε ασθενείς με XNN, υπάρχει μία μοναδική μελέτη (TREASURE-CKD) που βρίσκεται αυτή τη στιγμή στο στάδιο στρατολόγησης ασθενών.⁸¹ Αυτή η μελέτη αφορά σε υπέρβαρους ή παχυσάρκους ασθενείς με XNN και με ή χωρίς ΣΔτ2 και σκοπεύει να διερευνήσει την επίδραση της τιρζεπατίδης στο βαθμό της νεφρικής οξυγόνωσης, όπως αυτή καθορίζεται μέσω BOLD-MRI (Blood Oxygenation-Level Dependent Magnetic Resonance Imaging). Ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία έχουν οριστεί, μεταξύ άλλων, η αλλαγή από το baseline στον eGFR, στην 24ωρη αποβολή αλβουμίνης ούρων και στο UACR.

Έως σήμερα, η τιρζεπατίδη δεν έχει μελετηθεί σε πληθυσμό με ΣΔτ2 και XNN ως προς την ικανότητά της να προλαμβάνει, να καθυστερεί ή/και να μειώνει την εμφάνιση των νεφρικών εκβαμάτων (εμφάνιση XNN-ΤΣ, θάνατος από νεφρικά αίτια κτλ.). Καμία σχετική μελέτη δεν έχει δημοσιευτεί και κανένα πρωτόκολλο δεν έχει κατατεθεί σε κάποια από τις μεγάλες βάσεις κλινικών μελετών (Clinical Trials, EU Clinical Trials Register). Επομένως, η παρούσα μελέτη θα είναι η πρώτη που θα μελετήσει την επίδραση της τιρζεπατίδης στα νεφρικά εκβάματα σε ασθενείς με ΣΔτ2 και ΔΝΝ.

3.3. Οφέλη και κίνδυνοι

3.3.1. Οφέλη

Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι διαβητικοί ασθενείς με ΧΝΝ εμφανίζουν σημαντικά αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας. Αυτό οφείλεται κυρίως σε καρδιαγγειακές επιπλοκές, αν και η θνησιμότητα από μη-καρδιαγγειακά αίτια είναι επίσης αυξημένη. Η λευκωματουρία και ο eGFR συνδέονται ανεξάρτητα και αθροιστικά με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων, καρδιαγγειακή θνησιμότητα και θνησιμότητα από κάθε αιτία. Παρά την τρέχουσα θεραπεία της ΧΝΝ, βάσει των πρόσφατων κατευθυντήριων οδηγιών, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αυτών των ασθενών παραμένει ιδιαίτερα υψηλός. Συνεπώς, η ανάγκη νέων θεραπειών που μπορούν να μειώσουν την υψηλή καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα και να επιβραδύνουν την εξέλιξη της ΧΝΝ παραμένει ακόμη ιδιαίτερα επιτακτική.

Ο πληθυσμός της μελέτης έχει επιλεγεί έτσι ώστε να περιλαμβάνει άτομα με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης νεφρικών εκβαμάτων. Μετα-αναλύσεις έχουν καταδείξει ότι ασθενείς με πολύ υψηλή αλβουμινουρία εμφανίζουν 3-5 φορές υψηλότερο κίνδυνο για ΧΝΝ-ΤΣ συγκριτικά με ασθενείς με νορμοαλβουμινουρία,^{82,83} τη στιγμή που ασθενείς με ΣΔτ2, πολύ υψηλή αλβουμινουρία και eGFR<60mL/min/1,73m² εμφανίζουν σχεδόν 22πλάσιο κίνδυνο για νεφρικά εκβάματα (θάνατο από νεφρικά αίτια, ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης/μεταμόσχευσης νεφρού ή διπλασιασμό της κρεατινίνης ορού σε επίπεδα >200μmol/L) συγκριτικά με ασθενείς με ΣΔτ2, νορμοαλβουμινουρία και eGFR>90mL/min/1,73m².⁸⁴ Η παρουσία αλβουμινουρίας έχει υψηλή προγνωστική αξία για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάντα και εξέλιξη της ΧΝΝ. Η μείωσή της κατά 30% μειώνει τον κίνδυνο για ΧΝΝ-ΤΣ κατά 23.7% (95% CI:11.4-34.2%),⁸⁵ ενώ μείωσή της κατά 50% μειώνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάντα και για καρδιακή ανεπάρκεια κατά 18% (95% CI:9-25%) και 27% (95% CI, 14-38%) αντίστοιχα.⁸⁶ Τα στοιχεία αυτά σε συνδυασμό με την σημαντική μείωση της αλβουμινουρίας που αναμένεται να επιφέρει η τιρζεπατίδη υποστηρίζουν θετικά τη συμμετοχή των ασθενών με ΣΔτ2 και ΔΝΝ στην παρούσα μελέτη.

3.3.2. Κίνδυνοι

Μέχρι στιγμής, μελέτες έχουν δείξει πως η τιρζεπατίδη είναι ασφαλής και καλώς ανεκτή. Οι ανεπιθύμητες ενέργειές της φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενες, με >50% αυτών να εμφανίζονται στη μέγιστη δοσολογία των 15mg, η οποία και σχετίζεται με το μεγαλύτερο ποσοστό διακοπής του φαρμάκου.⁸⁷ Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσπεψία, ανορεξία, δυσκοιλιότητα, ευαισθησία ή άλγος στην άνω κοιλία), με τις συχνότερες εξ αυτών να είναι η ναυτία και ο έμετος.⁸⁷ Ιδιαίτερη μνεία γίνεται στον κίνδυνο για κλινικά σημαντική υπογλυκαιμία (γλυκόζη αίματος<54mg/dL) ή σοβαρή υπογλυκαιμία (που καθιστά απαραίτητη τη βοήθεια από άλλο άτομο), ειδικά επί συγχορήγησης με σουλφονυλουρίες ή ινσουλίνη.³⁹ Η συγχορήγηση με SGLT2i ή μετορμίνη οδηγεί σπανιότερα σε υπογλυκαιμικά επεισόδια, κυρίως αν συνυπάρχει μειωμένη λήψη τροφής.³⁹ Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, η κόπωση/κακουχία, οι τοπικές αντιδράσεις από το σημείο της ένεσης, η αυξημένη καρδιακή συχνότητα και τα αυξημένα επίπεδα αμυλάσης και λιπάσης ορού.³⁹ Σπανιότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τη χολολιθίαση, τη χολοκυστίτιδα, την οξεία παγκρεατίτιδα και τα αυξημένα επίπεδα καλσιτονίνης ορού. Τέλος, με βάση προκλινικά δεδομένα,⁸⁸ η χρήση της τιρζεπατίδης αντενδείκνυται σε ασθενείς με θετικό ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς και σε άτομα με σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 2 (MEN2).

Όλες οι διαδικασίες του παρόντος πρωτοκόλλου είναι μη-επεμβατικές και καθιερωμένες πρακτικές ρουτίνας στην παρακολούθηση των ασθενών με ΔΝΝ με ή χωρίς καρδιαγγειακή νόσο.

Συμπερασματικά, ο υψηλός κίνδυνος εξέλιξης της ΧΝΝ και εμφάνισης θανατηφόρων ή μη καρδιαγγειακών επιπλοκών στον πληθυσμό-στόχο της μελέτης, σε συνδυασμό με τα ευεργετικά καρδιονεφρικά οφέλη που φαίνεται πως προσφέρει η τιρζεπατίδη, υποστηρίζουν μια θετική αποτίμηση της σχέσης κόστους-οφέλους και δικαιολογούν την συμμετοχή των ασθενών στη μελέτη.

4. Σκοποί της μελέτης

4.1 Πρωτεύοντες σκοποί

Πρωτεύων σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί αν η τιρζεπατίδη, επιπρόσθετα από τη θεραπεία πρότυπης φροντίδας (standard of care, SoC) και συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο:

- είναι ανώτερη στην καθυστέρηση εξέλιξης της ΧΝΝ, όπως αυτή θα αξιολογηθεί με χρήση του σύνθετου νεφρικού καταληκτικού σημείου που θα αφορά στο χρόνο ως την πρώτη εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας [οριζόμενη ως $eGFR < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ για τουλάχιστον 4 εβδομάδες ή εμφάνιση ΧΝΝ-ΤΣ (υποβολή σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση για τουλάχιστον 90 μέρες ή μεταμόσχευση νεφρού)], παρατεταμένης μείωσης του $eGFR \geq 40\%$ από το baseline (σε 2 διαδοχικές μετρήσεις που απέχουν τουλάχιστον 4 εβδομάδες) ή τον θάνατο από νεφρικά αίτια.

4.2 Δευτερεύοντες σκοποί

Δευτερεύοντες σκοποί της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί αν η τιρζεπατίδη, επιπρόσθετα από τη θεραπεία SoC και συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο:

- καθυστερεί τον ετήσιο ρυθμό έκπτωσης του $eGFR$ (CKD-EPI) ($eGFR$ slope)
- καθυστερεί το χρόνο ως την πρώτη εμφάνιση του σύνθετου καρδιαγγειακού καταληκτικού σημείου (μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιαγγειακός θάνατος)
- καθυστερεί τον χρόνο ως την εμφάνιση θανάτου από κάθε αιτία
- προκαλεί μεγαλύτερη σχετική μείωση του UACR από το baseline

5. Σχεδιασμός της μελέτης

5.1. Τύπος μελέτης

Πρόκειται για τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινική δοκιμή φάσης III, που θα αξιολογήσει την επίδραση της τιρζεπατίδης στα νεφρικά εκβάματα σε ασθενείς με ΣΔτ2 και κλινική διάγνωση ΔΝΝ. Λόγω του μεγάλου απαιτούμενου αριθμού ασθενών που πρέπει να στρατολογηθούν στη μελέτη, θα συμπράξουν ερευνητές από πολλαπλά νεφρολογικά τμήματα και κλινικές της Ελλάδας, καθώς και χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

5.2. Διάρκεια μελέτης

Η μελέτη θα ολοκληρωθεί όταν συλλεγεί ο αναγκαίος αριθμός ασθενών με το πρωτογενές καταληκτικό σημείο. Εκτιμάται μια συνολική διάρκεια ≈ 5 ετών, αν και η πραγματική διάρκεια της μελέτης θα εξαρτηθεί από τον παρατηρούμενο ρυθμό συμβάντων και τη διαδικασία στρατολόγησης (βλ. ρυθμός στρατολόγησης νέων ασθενών, διάρκεια συνολικής περιόδου στρατολόγησης).

5.3. Τυχαιοποίηση

Πρόκειται για κλινική δοκιμή με δύο ομάδες θεραπείας, στην οποία η αναλογία τυχαιοποίησης θα είναι 1:1. Για την κατανομή των ασθενών στις δύο ομάδες θα εφαρμοστεί μέθοδος τετραγωνισμένης τυχαιοποίησης (permuted block randomization) με μέγεθος κάθε block ίσο με 4. Οι ασθενείς κατά την επίσκεψη 1 θα κατανέμονται είτε στην ομάδα της τιρζεπατίδης είτε στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου με τη βοήθεια ενός ενιαίου αλγορίθμου τυχαιοποίησης που θα εκτελείται από κεντρικό λογισμικό, κοινό σε όλα τα κέντρα και ελεγμένο ως προς την ορθότητά του από στατιστικό της μελέτης. Ο αλγόριθμος θα αποδίδει το μοναδικό αριθμό ταυτοποίησης του φαρμακευτικού προϊόντος που θα χορηγηθεί στον ασθενή, αλλά όχι τον κωδικό τυχαιοποίησης, ο οποίος δε θα είναι προσβάσιμος στους ερευνητές για λόγους τυφλοποίησης.

5.4. Τυφλοποίηση

Η μελέτη θα έχει σχεδιασμό διπλά-τυφλής κλινικής δοκιμής. Οι συμμετέχοντες, οι ερευνητές και όλο το προσωπικό των κέντρων της μελέτης (με εξαίρεση την DMC) δε θα γνωρίζουν την πραγματική φύση της χορηγούμενης παρέμβασης. Αναφορικά με την τυφλοποίηση, το προσωπικό της μελέτης θα είναι πλήρως τυφλοποιημένο, καθώς θα έχει στη διάθεση του μόνο τον αριθμό ασθενή και τον αριθμό ταυτοποίησης του φαρμάκου της μελέτης, αλλά όχι τον κωδικό τυφλοποίησης. Η τυφλοποίηση θα εξασφαλίζεται καθώς τα δύο σκευάσματα (τιρζεπατίδη και εικονικό φάρμακο) θα είναι πανομοιότυπα σε εμφάνιση, αποθηκευμένα σε προγεμισμένες στυλεοφόρες συσκευές, έτοιμα προς υποδόρια έγχυση. Τα δεδομένα της μελέτης θα παραμείνουν τυφλοποιημένα μέχρι το οριστικό κλείδωμα της βάσης δεδομένων και την εξουσιοδότηση για δημοσίευση των δεδομένων.

Επείγουσα άρση της τυφλοποίησης θα γίνεται σε περίπτωση εμφάνισης ΣΑΣ που απαιτεί την άμεση γνώση της χορηγούμενης παρέμβασης ή σε περίπτωση εγκυμοσύνης. Σε μια τέτοια περίπτωση, ο ερευνητής που θα αποφασίσει να άρει την τυφλοποίηση για το συγκεκριμένο ασθενή, θα πρέπει να καταγράψει την ημερομηνία και το λόγο άρσης της τυφλοποίησης στο κατάλληλο εδάφιο του CRF και να τεκμηριώσει επαρκώς τους λόγους στον χορηγό. Κατόπιν, ο ασθενής θα πρέπει να αποσύρεται οριστικά από τη μελέτη και η χορήγηση του ερευνητικού προϊόντος θα διακόπτεται.

Η τυφλοποίηση δε διατηρείται για το εξουσιοδοτημένο προσωπικό της μελέτης που ασχολείται με τη διαδικασία αναφοράς των ανεπιθύμητων συμβάντων στις αρμόδιες αρχές, καθώς και για τα άτομα της DMC, που θα προβαίνουν κατά τη διάρκεια της μελέτης σε τακτικές αξιολογήσεις ασφάλειας.

6. Πληθυσμός της μελέτης

6.1. Δεξαμενή ασθενών

Οι ασθενείς θα παρακολουθούνται από τα τακτικά εξωτερικά ιατρεία των νεφρολογικών τμημάτων και κλινικών που θα εισέλθουν στη μελέτη ως συνεργαζόμενα κέντρα.

6.2. Κριτήρια εισαγωγής

1. Άρρενες ή θήλειες ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών.
2. Ασθενείς με διάγνωση ΣΔτ2 με βάση τα κριτήρια της ADA¹³ με $HbA_{1c} \geq 7\%$ και $< 10\%$.
3. Ασθενείς με κλινική διάγνωση ΔΝΝ με βάση ένα από τα ακόλουθα κριτήρια κατά την επίσκεψη προετοιμασίας και διαλογής:
 - A. Επίμονη υψηλή αλβουμινουρία: $UACR \geq 30mg/g$ αλλά $< 300mg/g$ σε 2 από τα 3 πρώτα πρωινά δείγματα ούρων με $eGFR \geq 25$ αλλά $< 60mL/min/1,73m^2$ (βάσει CKD-EPI),⁸⁹ ή
 - B. Επίμονη πολύ υψηλή αλβουμινουρία: $UACR \geq 300mg/g$ σε 2 από τα 3 πρώτα πρωινά δείγματα ούρων με $eGFR \geq 25$ αλλά $< 75mL/min/1,73 m^2$ (βάσει CKD-EPI).⁸⁹
4. Ασθενείς υπό σταθερή αγωγή με αΜΕΑ ή ΑΥΑ σε μέγιστη ανεκτή αναγραφόμενη δόση, χωρίς εμφάνιση μη-αποδεκτών παρενεργειών, για τουλάχιστον 4 εβδομάδες προ της τυφλοποίησης (επίσκεψη 1).
5. Παροχή έντυπης ενυπόγραφης συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης.

6.2. Κριτήρια αποκλεισμού

A. Ιατρικές παθήσεις

1. Γνωστή μη-διαβητική νεφρική νόσος.
2. Χρόνια ή διαλείπουσα εξωνεφρική κάθαρση (αιμοκάθαρση, περιτοναϊκή κάθαρση) ή υποβολή σε εξωνεφρική κάθαρση λόγω οξείας νεφρικής βλάβης τους τελευταίους 3 μήνες πριν από την επίσκεψη διαλογής.
3. ΣΔτ1 ή λανθάνων αυτοάνοσος διαβήτης ενηλίκων (LADA).

4. $HbA_{1c} > 10\%$.
5. Ιστορικό σοβαρής υπογλυκαιμίας ή ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία εντός 6 μηνών πριν από την επίσκεψη διαλογής.
6. $UACR \geq 5000\text{mg/g}$ κατά την επίσκεψη προετοιμασίας και διαλογής.
7. Νοσηλεία για έμφραγμα του μυοκαρδίου, επεισόδιο ασταθούς στηθάγχης ή απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας τους τελευταίους 3 μήνες πριν από την επίσκεψη διαλογής.
8. Νοσηλεία για εγκατεστημένο αγγειακό ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο τους τελευταίους 3 μήνες πριν από την επίσκεψη διαλογής.
9. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III-IV κατά NYHA.
10. Προγραμματισμένη επέμβαση επαναγγείωσης στεφανιαίων, καρωτίδων ή/και περιφερικών αρτηριών κατά την επίσκεψη διαλογής.
11. Ιστορικό χρόνιας ή επεισόδιο οξείας παγκρεατίτιδας σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο πριν από την επίσκεψη διαλογής.
12. Ιστορικό διαταραχής γαστρικής κένωσης (π.χ. διαβητική γαστροπάρεση, απόφραξη γαστρικής εξόδου κτλ.) ή λήψης φαρμακευτικής αγωγής που επηρεάζει τη γαστρεντερική κινητικότητα.
13. Ηπατική ανεπάρκεια ταξινομημένη ως Child-Pugh C.
14. Μη ελεγχόμενη και δυνητικά ασταθής διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (παραγωγικού ή μη-παραγωγικού τύπου που απαιτεί άμεση θεραπεία) ή ωχροπάθεια, επιβεβαιωθείσα με βυθοσκόπηση από οφθαλμίατρο εντός των τελευταίων 3 μηνών πριν από την επίσκεψη διαλογής ή κατά την περίοδο μεταξύ επίσκεψη διαλογής και τυχαιοποίησης.
15. Παρουσία ενεργού κακοήθους νεοπλασματος.
16. Ιστορικό ή συγγενείς πρώτου βαθμού με ιστορικό μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς ή/και συνδρόμου πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 2 (MEN2).
17. Επίπεδα καλσιτονίνης ορού $\geq 35\text{ng/mL}$ κατά την επίσκεψη διαλογής.
18. Παρουσία ενεργού ή ανεξέλεγκτης λοίμωξης.
19. Προηγούμενη μεταμόσχευση ή αναμονή σε λίστα προς μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου.
20. Γνωστή ή πιθανολογούμενη υπερευαισθησία στο προϊόν υπό μελέτη ή σε έκδοχα αυτού.
21. Ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή τοξικών ουσιών ή σοβαρή ψυχιατρική νόσος που κατά την εκτίμηση του ερευνητή ενδέχεται να περιορίσει σημαντικά τη συμμόρφωση του ασθενούς.

B. Προηγούμενη/παράλληλη φαρμακευτική αγωγή

1. Ιστορικό χρήσης ενέσιμης θεραπείας με οποιοδήποτε αγωνιστή υποδοχέων GLP-1 εντός 3 μηνών πριν από την επίσκεψη διαλογής.
2. Ταυτόχρονη χορήγηση αΜΕΑ **και** ΑΥΑ κατά την περίοδο προετοιμασίας, την επίσκεψη διαλογής και κατά τη διάρκεια της λήψης του φαρμάκου της μελέτης.

Γ. Άλλα

1. Προηγούμενη (έως και 1 μήνας πριν από την επίσκεψη διαλογής) ή παράλληλη συμμετοχή σε οποιαδήποτε άλλη κλινική δοκιμή εγκεκριμένου ή ερευνητικού φαρμακευτικού προϊόντος.
2. Εγκυμοσύνη ή πρόθεση για εγκυμοσύνη και θηλασμός.
3. Αδυναμία παροχής ενυπόγραφης συγκατάθεσης μετά από κατάλληλη ενημέρωση είτε αδυναμία συμμόρφωσης με τις απαιτήσεις του πρωτοκόλλου.

7. Παρέμβαση

7.1. Περιγραφή παρέμβασης

Πληροφορίες για το φαρμακευτικό προϊόν της μελέτης παρέχονται στον **Πίνακα 1**.

Πίνακας 1: Στοιχεία ερευνητικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Κωδικός προϊόντος	LY3298176
Κοινή ονομασία (Generic name)	Τιρζεπατίδη
Φαρμακοτεχνική μορφή	Ενέσιμο διάλυμα
Διαθέσιμες δόσεις	2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg (όλα εντός 0,5 mL διαλύματος)
Έκδοχα	Φωσφορικό μονόξινο επταϋδρικό νάτριο Χλωριούχο νάτριο Συμπυκνωμένο υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση pH) Ενέσιμο ύδωρ (water for injection)
Συσκευασία	Προγεμισμένη στυλεοφόρος συσκευή
Οδός χορήγησης	Υποδόρια

7.1.1. Δοσολογία, χορήγηση και εμφάνιση

Η τιρζεπατίδη διατίθεται σε φαρμακοτεχνική μορφή 0,5 mL ενέσιμου διαλύματος έτοιμη προς υποδόρια χορήγηση. Το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο ή αχροκίτρινο. Για τους σκοπούς της μελέτης θα παρασχεθεί σε προγεμισμένες στυλεοφόρες (τύπου πέννας) συσκευές προς άμεση χρήση. Η δόση-στόχος που θα χορηγηθεί αφορά σε 10mg τιρζεπατίδης.

Το εικονικό φάρμακο θα παρασχεθεί με τη μορφή προγεμισμένων στυλεοφόρων συσκευών προς υποδόρια έγχυση που θα φέρουν διάλυμα πανομοιότυπου χρώματος, υφής και εμφάνισης με το ερευνητικό προϊόν.

7.1.2 Δόσεις και θεραπευτικό σχήμα

Στην αρχή της μελέτης, προς επίτευξη της δόσης-στόχος των 10mg, θα χρησιμοποιηθεί σχήμα κλιμάκωσης της χορηγούμενης δόσης. Η δόση έναρξης θα είναι 2,5 mg μία φορά την εβδομάδα. Μετά από 4 εβδομάδες, η δόση θα αυξάνεται σε 5 mg μία φορά την εβδομάδα, μετά από άλλες 4 εβδομάδες σε 7,5 mg μία φορά την εβδομάδα και τέλος μετά από άλλες 4 εβδομάδες σε 10 mg μία φορά την εβδομάδα. Κατόπιν, η δόση θα παγιώνεται σε αυτό το επίπεδο μέχρι το πέρας της μελέτης. Μείωση δόσης ή διακοπή του φαρμάκου θα επιτρέπεται ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης για λόγους ασφαλείας.

7.1.3. Επισήμανση

Το κείμενο της ετικέτας κάθε φαρμακευτικού προϊόντος θα συντάσσεται από τον χορηγό, θα αναγράφεται στην ελληνική γλώσσα και θα φέρει όλες τις πληροφορίες που απαιτούνται από τις ισχύουσες οδηγίες. Στις ετικέτες θα αναγράφονται οι συνθήκες αποθήκευσης και η ημερομηνία λήξης, αλλά καμία πληροφορία σχετικά με τον ασθενή, εκτός από το μοναδικό σειριακό αριθμό θεραπείας. Σχετικά με το σύστημα αρίθμησης, σε συμφωνία με τις οδηγίες της ορθής πρακτικής παραγωγής (GMP), όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα θα φέρουν ένα μοναδικό σειριακό αριθμό ταυτοποίησης που θα τα συνδέει με την παρτίδα παραγωγής. Τέτοιες λίστες που συνδέουν τις παρτίδες παραγωγής με τους αριθμούς ταυτοποίησης θα στοιχειοθετούνται και θα ανανεώνονται με ευθύνη του χορηγού.

7.1.4. Τρόπος χορήγησης

Το φαρμακευτικό προϊόν θα χορηγείται με υποδόριες ενέσεις. Οι θέσεις έγχυσης είναι η κοιλιακή χώρα, ο μηρός ή ο άνω βραχίονας. Οι ασθενείς θα εκπαιδεύονται από το προσωπικό του κάθε κέντρου στη χρήση των στυλεοφόρων συσκευών κατά την έναρξη της μελέτης πριν την λήψη της πρώτης δόσης και η εκπαίδευση θα επαναλαμβάνεται στις 4 εβδομάδες, στις 8 εβδομάδες και κατόπιν ετησίως. Η δόση θα χορηγείται σε οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με ή χωρίς γεύματα κι εφόσον συγχρησιμοποιείται με ινσουλίνη, οι θέσεις έγχυσης θα πρέπει να είναι διαφορετικές.

7.1.5. Παράλειψη δόσης

Εάν παραλειφθεί μία δόση, αυτή θα πρέπει να χορηγείται το πολύ εντός 4 ημερών. Εάν έχουν παρέλθει πάνω από 4 ημέρες, η παραληφθείσα δόση δε θα χορηγείται. Η επόμενη προγραμματισμένη δόση θα χορηγείται κανονικά και θα υπάρξει επάνοδος στο πρότερο σχήμα χορήγησης.

7.1.6. Φύλαξη

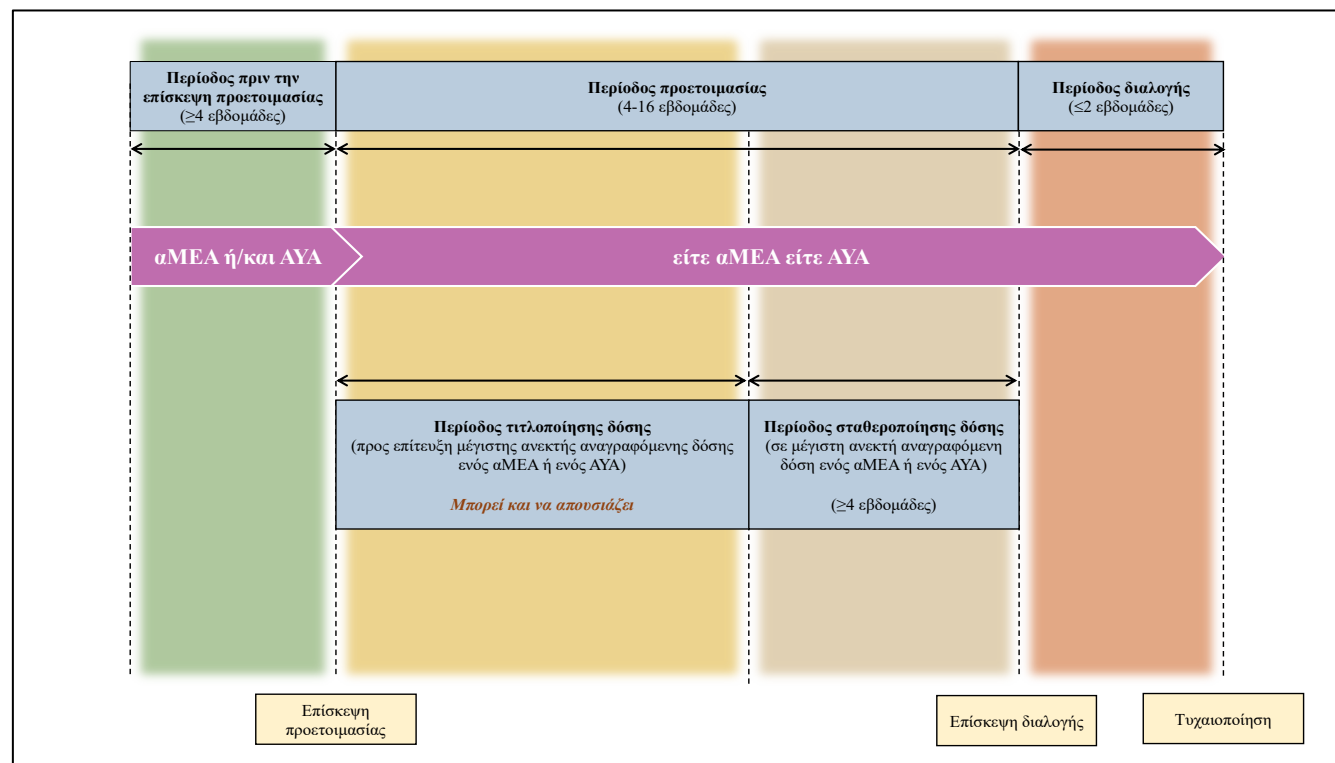
Η τριζεπατίδη πρέπει να φυλάσσεται σε ψυγείο (2–8°C), να μην καταψύχεται και να μην αφαιρείται από την αρχική συσκευασία που την προστατεύει από το φως. Μπορεί να διατηρηθεί εκτός ψυγείου έως και 21 ημέρες, σε θερμοκρασία που δεν ξεπερνά τους 30°C.

7.2. Συγχρηγούμενη θεραπεία

Οι ασθενείς της μελέτης θα λαμβάνουν τη θεραπεία τυπικής φροντίδας που αφορά στη ρύθμιση του ΣΔτ2 και την αντιμετώπιση της ΧΝΝ, όπως αυτές καθορίζονται από τις σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες.^{12,13} Όλα τα συγχρηγούμενα φάρμακα που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της μελέτης θα καταγράφονται από τους ερευνητές στο CRF.

Αναφορικά με τη *χρήση των αναστολέων του ΣΡΑΑ* (βλ. **Εικόνα 1**) θα πρέπει να ισχύουν τα ακόλουθα:

- 1) Για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την επίσκεψη προετοιμασίας, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με έναν αναστολέα του ΣΡΑΑ (*είτε αΜΕΑ ή ΑΥΑ, ή και τους δύο*).
- 2) Από την επίσκεψη προετοιμασίας και σε όλη την περίοδο προετοιμασίας, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία **μόνο** με έναν αΜΕΑ είτε μόνο με έναν ΑΥΑ.
- 3) Για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την επίσκεψη διαλογής, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν τη μέγιστη ανεκτή αναγραφόμενη δόση (όχι μικρότερη από την ελάχιστη αναγραφόμενη δόση) είτε ενός μόνο αΜΕΑ είτε ενός μόνο ΑΥΑ.



Εικόνα 1: Θεραπεία υποβάθρου με αναστολείς του ΣΡΑΑ.

Αναφορικά με τη *χρήση των SGLT2i*, θα επιτρέπεται η συγχρηγήσή τους, δεδομένου πως αποτελούν πλέον θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με ΣΔτ2 και ΧΝΝ.^{12,13}

Όσον αφορά την *λοιπή αντιδιαβητική αγωγή*, οι ασθενείς θα μπορούν να λαμβάνουν παράλληλα αγωγή με από του στόματος αντιδιαβητικά δισκία (συμπεριλαμβανομένου των SGLT2i) ή/και θεραπεία με ινσουλίνη. Ωστόσο, ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με οποιοδήποτε αγωνιστή υποδοχέων GLP-1 εντός 3 μηνών πριν από την επίσκεψη διαλογής θα αποκλείονται από τη μελέτη (βλ. εδάφιο 6.2.B).

7.3. Συμμόρφωση στη θεραπεία

Η χορήγηση των φαρμάκων της μελέτης θα καταγράφεται στο CRF. Οι ερευνητές που θα διανέμουν το φάρμακο της μελέτης στους ασθενείς, θα καταγράφουν την ημερομηνία, την ώρα και τον σειριακό αριθμό ταυτοποίησης. Οι ασθενείς θα πρέπει να προσκομίζουν μαζί τους σε κάθε επίσκεψη όλες τις στυλεοφόρες συσκευές που λαμβάνουν από τους ερευνητές (άδειες ή γεμάτες) καθώς και ένα ημερολόγιο με πληροφορίες σχετικά με τις συνθήκες λήψης του φαρμάκου (ημερομηνία, ώρα, σχόλια κτλ.). Η συμμόρφωση θα εκτιμηθεί από τον ερευνητή μέσω της καταμέτρησης των άδειων συσκευών και διασταύρωση με τις πληροφορίες του ημερολογίου.

7.4. Απόσυρση από την μελέτη

Οι ασθενείς μπορούν να διακόψουν την υπό μελέτη θεραπεία για οποιονδήποτε λόγο, οποιαδήποτε στιγμή. Οι λόγοι για την πρόωμη διακοπή της υπό μελέτη θεραπείας μπορεί να περιλαμβάνουν: απόσυρση συγκατάθεσης του ασθενούς, μη-συμμόρφωση στο πρωτόκολλο της μελέτης, λόγοι ασφαλείας (βλ. ενότητα 12), απόφαση του ερευνητή (π.χ. κρίνει ότι είναι προς όφελος του ασθενούς να αποσυρθεί από τη μελέτη για λόγους διαφορετικούς από την εμφάνιση ΑΣ), κ.ά.

8. Αποτελεσματικότητα - Καταληκτικά σημεία

8.1. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο

- Σύνθετο νεφρικό καταληκτικό σημείο: Ο χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας [οριζόμενης ως $eGFR < 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ για τουλάχιστον 4 εβδομάδες ή εμφάνιση ΧΝΝ-ΤΣ (υποβολή σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση για τουλάχιστον 90 μέρες ή μεταμόσχευση νεφρού)], παρατεταμένης μείωσης του $eGFR \geq 40\%$ από το baseline (σε 2 διαδοχικές μετρήσεις που απέχουν τουλάχιστον 4 εβδομάδες) ή τον θάνατο από νεφρικά αίτια.

8.2. Επιβεβαιωτικά δευτερογενή καταληκτικά σημεία

- Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης του eGFR (CKD-EPI) από το baseline ως το τέλος της μελέτης (total eGFR slope)
- Σύνθετο καρδιαγγειακό καταληκτικό σημείο: Ο χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή τον θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια.
- Ο χρόνος έως την εμφάνιση θανάτου από κάθε αιτία.
- Αλλαγή του UACR από το baseline ως το τέλος της μελέτης.

8.3. Άλλα διερευνητικά καταληκτικά σημεία

- Ο χρόνος έως την εμφάνιση καθενός από τα επιμέρους στοιχεία του σύνθετου νεφρικού (πρωτογενούς) και του σύνθετου καρδιαγγειακού (επιβεβαιωτικού δευτερογενούς) καταληκτικού σημείου.
- Ρυθμός έκπτωσης του eGFR (CKD-EPI) από το baseline έως την εβδομάδα 16 (acute eGFR slope).
- Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης του eGFR (CKD-EPI) από την εβδομάδα 16 έως το τέλος της μελέτης (chronic eGFR slope).
- Αλλαγή στο eGFR από το baseline.

- Αριθμός ατόμων με πτώση UACR>30% από το baseline σε οποιαδήποτε στιγμή της μελέτης.
- Αριθμός ατόμων με πτώση UACR>50% από το baseline σε οποιαδήποτε στιγμή της μελέτης.
- Αλλαγή του βάρους σώματος από το baseline.
- Αλλαγή της HbA_{1c} από το baseline.
- Αλλαγή της ΣΑΠ από το baseline.
- Αλλαγή της ΔΑΠ από το baseline.
- Αλλαγή στην τελική βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής KDQOL-36.

9. Προγραμματισμός και χρονοδιάγραμμα μελέτης

9.1. Χρονοδιάγραμμα των διαδικασιών και αξιολογήσεων της μελέτης

Ο *Πίνακας 2* συνοψίζει το χρονοδιάγραμμα των διαδικασιών και των αξιολογήσεων της μελέτης.

9.2. Περιγραφή επισκέψεων

Τα χρονικά σημεία των επισκέψεων μετρούνται σε εβδομάδες. Αν και το χρονοδιάγραμμα της μελέτης είναι ιδιαίτερα αυστηρό στις προθεσμίες, επιτρέπεται χρονικό παράθυρο ± 1 εβδομάδας για τις επισκέψεις 2, 3, 4, 5 και ± 2 εβδομάδων για τις επισκέψεις 6 και ακολούθως.

9.2.1. Επίσκεψη προετοιμασίας (Run-in Visit): 4-16 εβδομάδες πριν την επίσκεψη διαλογής

Θα λαμβάνεται ενυπόγραφη συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης των συμμετεχόντων και θα διενεργείται έλεγχος καταλληλότητας (κριτήρια εισόδου-αποκλεισμού). Παράλληλα, θα συλλέγονται τα δημογραφικά στοιχεία, το πλήρες ιατρικό ιστορικό, η προηγούμενη και συγχρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, θα διενεργείται κλινική εξέταση, μέτρηση ζωτικών σημείων, σωματομετρικών χαρακτηριστικών, ΗΚΓ 12-απαγωγών και θα λαμβάνεται περιφερικό αίμα και δείγματα ούρων (τυχαίο και 24ώρου) για διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων (με ιδιαίτερη έμφαση σε κρεατινίνη ορού, HbA_{1c}, λεύκωμα ούρων 24ώρου, UACR). Παράλληλα θα ρυθμίζεται η ορθή λήψη ενός αναστολέα του ΣΡΑΑ όπως περιγράφεται στο εδάφιο 7.2 και την *Εικόνα 1*.

9.2.2. Επίσκεψη διαλογής (Screening Visit): ≤ 2 εβδομάδες πριν την Επίσκεψη 1

Θα επαναλαμβάνεται ο έλεγχος καταλληλότητας (κριτήρια εισόδου-αποκλεισμού), θα καταγράφεται εκ νέου η συγχρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, θα διενεργείται κλινική εξέταση, μέτρηση ζωτικών σημείων, σωματομετρικών χαρακτηριστικών, ΗΚΓ 12-απαγωγών και θα λαμβάνεται ξανά περιφερικό αίμα και δείγματα ούρων (τυχαίο και 24ώρου) για διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων. Τέλος θα διενεργείται τεστ κύησης στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.

9.2.3. Επίσκεψη 1 (τυχαιοποίηση, baseline): Ημέρα 1, Εβδομάδα 0

Όλες οι μετρήσεις θα διεξάγονται πριν την πρώτη δόση του φαρμάκου της μελέτης, καθώς θα αποτελούν το baseline των συμμετεχόντων. Θα επαναλαμβάνεται ο έλεγχος καταλληλότητας (κριτήρια εισόδου-αποκλεισμού), θα καταγράφεται η συγχρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, θα διενεργείται κλινική εξέταση, μέτρηση ζωτικών σημείων, σωματομετρικών χαρακτηριστικών, ΗΚΓ 12-απαγωγών, θα λαμβάνεται περιφερικό αίμα και δείγματα ούρων (τυχαίο και 24ώρου) για διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων και θα συμπληρώνεται το ερωτηματολόγιο KDQOL-36. Κατόπιν, θα γίνεται η τυχαιοποίηση και κατανομή στην ομάδα θεραπείας, θα λαμβάνεται ο σειριακός κωδικός θεραπείας και θα διανέμονται στους ασθενείς οι δόσεις που θα λάβουν έως την Επίσκεψη 2. Τέλος, θα εκπαιδεύονται οι ασθενείς στη χρήση των στυλεοφόρων συσκευών και θα χορηγείται η πρώτη δόση του φαρμάκου.

9.2.4. Επίσκεψη 2, 3, 4, 5 (τιτλοποίηση δόσης): Εβδομάδα 4, 8, 12, 16

Σε αυτές τις επισκέψεις θα διενεργείται τιτλοποίηση της δόσης του φαρμάκου της μελέτης προς

Πίνακας 2: Χρονοδιάγραμμα μελέτης

Επίσκεψη	Επίσκεψη προετοιμασίας (Run-in Visit)	Επίσκεψη διαλογής (Screening visit)	Επίσκεψη 1 (baseline)	Επίσκεψη 2, 3, 4, 5 εβδομάδες: Εβδομάδα 4, 8, 12, 16	Επίσκεψη 6, 8, 9, 11, 12 κτλ.	Επίσκεψη 7, 10, 13 κτλ.	Επίσκεψη πρόωρης διακοπής (PD Visit)	Επίσκεψη κατά το τέλος της μελέτης (EOS Visit)	Επίσκεψη μετά την θεραπεία (PT Visit)
Ημέρα / Μήνας	4-16 εβδομάδες πριν τη διαλογή	2 εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση	Ημέρα 1	Κάθε 4 εβδομάδες: Εβδομάδα 4, 8, 12, 16	Κάθε 16 εβδομάδες	Κάθε έτος 7, 10, 13 κτλ.	Μετά την οριστική διακοπή του φαρμάκου	≤4 εβδομάδες από ανακοίνωση λήξης της μελέτης	4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του φαρμάκου
Ενημερωμένη συγκατάθεση	X								
Κριτήρια καταλληλότητας	X	X	X						
Δημογραφικά στοιχεία	X								
Ιστορικό	X								
Συγχρηγούμενη αγωγή	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Τυχαιοποίηση			X						
Διανομή φαρμάκου μελέτης			X	X	X	X			
Τιτλοποίηση δόσης			X	X					
Δόση-στόχος					X	X	X	X	X
Επιστροφή δόσεων φαρμάκου				X	X	X	X	X	
Κλινική εξέταση	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Σωματομετρικά στοιχεία (βάρος, ύψος, περιμετρος μέσης)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ζωτικά σημεία	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HKΓ 12-απαγωγών	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Λήψη αίματος-ούρων για εργαστηριακές εξετάσεις	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Αξιολόγηση καταληκτικών σημείων				X	X	X	X	X	
Αξιολόγηση ΑΣ σχετικά με το φάρμακο της μελέτης				X	X	X	X	X	X
KDQOL-36			X			X	X	X	
Τεστ κύησης		X				X			

επίτευξη της δόσης-στόχος, που θα επιτυγχάνεται από την Επίσκεψη 4. Θα καταγράφεται η συγχρησιμοποιούμενη φαρμακευτική αγωγή, θα διενεργείται κλινική εξέταση, μέτρηση ζωτικών σημείων, σωματομετρικών χαρακτηριστικών, ΗΚΓ 12-απαγωγών και θα λαμβάνεται περιφερικό αίμα και δείγματα ούρων (τυχαίο και 24ώρου) για διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων. Κατόπιν, θα γίνεται αξιολόγηση εμφάνισης κάποιου καταληκτικού σημείου και θα καταγράφονται τυχόν ΑΣ. Επιπλέον, θα επαναλαμβάνεται η εκπαίδευση στη χρήση των στυλεοφόρων συσκευών, θα παραδίδονται από τον ασθενή οι συσκευές (άδειες ή γεμάτες) που είχε λάβει στην προηγούμενη επίσκεψη μαζί με το ημερολόγιο λήψης δόσεων που θα έχει καταρτίσει και, τέλος, θα διανέμονται στους ασθενείς οι δόσεις που θα λάβουν έως την επόμενη επίσκεψη.

9.2.5. Επίσκεψη 6, 8, 9, 11, 12, κτλ.: Ανά 16 εβδομάδες (εξαιρούνται οι ετήσιες επισκέψεις)

Σε αυτές τις επισκέψεις θα καταγράφεται η συγχρησιμοποιούμενη φαρμακευτική αγωγή, θα διενεργείται κλινική εξέταση, μέτρηση ζωτικών σημείων, σωματομετρικών χαρακτηριστικών, ΗΚΓ 12-απαγωγών και θα λαμβάνεται περιφερικό αίμα και δείγματα ούρων (τυχαίο και 24ώρου) για διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων. Κατόπιν, θα γίνεται αξιολόγηση εμφάνισης κάποιου καταληκτικού σημείου και θα καταγράφονται τυχόν ΑΣ. Επιπλέον, θα παραδίδονται από τον ασθενή οι συσκευές (άδειες ή γεμάτες) που είχε λάβει στην προηγούμενη επίσκεψη μαζί με το ημερολόγιο λήψης δόσεων και, τέλος, θα διανέμονται στους ασθενείς οι δόσεις που θα λάβουν έως την επόμενη επίσκεψη.

9.2.6. Επίσκεψη 7, 10, 13 κτλ.: Ανά έτος

Σε αυτές τις επισκέψεις, θα καταγράφεται η συγχρησιμοποιούμενη φαρμακευτική αγωγή, θα διενεργείται κλινική εξέταση, μέτρηση ζωτικών σημείων, σωματομετρικών χαρακτηριστικών, ΗΚΓ 12-απαγωγών, θα λαμβάνεται περιφερικό αίμα και δείγματα ούρων (τυχαίο και 24ώρου) για διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων, θα διενεργείται τεστ κύησης στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και θα συμπληρώνεται το ερωτηματολόγιο KDQOL-36. Κατόπιν, θα γίνεται αξιολόγηση εμφάνισης κάποιου καταληκτικού σημείου και θα καταγράφονται τυχόν ΑΣ. Επιπλέον, θα παραδίδονται από τον ασθενή οι συσκευές (άδειες ή γεμάτες) που είχε λάβει στην προηγούμενη επίσκεψη μαζί με το ημερολόγιο λήψης δόσεων και, τέλος, θα διανέμονται στους ασθενείς οι δόσεις που θα λάβουν έως την επόμενη επίσκεψη.

9.2.7. Επίσκεψη πρόωρης διακοπής φαρμάκου [Premature Discontinuation (PD) Visit]

Εφόσον οι συμμετέχοντες χρειαστεί να διακόψουν πρόωρα την λήψη του φαρμάκου της μελέτης, θα καλούνται σε επίσκεψη αξιολόγησης. Θα καταγράφεται η συγχρησιμοποιούμενη φαρμακευτική αγωγή, θα διενεργείται κλινική εξέταση, μέτρηση ζωτικών σημείων, σωματομετρικών χαρακτηριστικών, ΗΚΓ 12-απαγωγών, θα λαμβάνεται περιφερικό αίμα και δείγματα ούρων (τυχαίο και 24ώρου) για διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων και θα συμπληρώνεται το ερωτηματολόγιο KDQOL-36. Κατόπιν, θα γίνεται αξιολόγηση εμφάνισης κάποιου καταληκτικού σημείου και θα καταγράφονται τυχόν ΑΣ. Τέλος, θα παραδίδονται από τον ασθενή οι συσκευές (άδειες ή γεμάτες) που είχε λάβει στην προηγούμενη επίσκεψη μαζί με το ημερολόγιο λήψης δόσεων.

9.2.8. Επίσκεψη κατά το τέλος της μελέτης [End of study (EOS) Visit]

Από τη στιγμή που το κέντρο της μελέτης ειδοποιηθεί σχετικά με τον τερματισμό της μελέτης, η επίσκεψη EOS θα πρέπει να πραγματοποιηθεί για όλους τους ασθενείς εντός 4 εβδομάδων το πολύ. Θα καταγράφεται η συγχρησιμοποιούμενη φαρμακευτική αγωγή, θα διενεργείται κλινική εξέταση, μέτρηση ζωτικών σημείων, σωματομετρικών χαρακτηριστικών, ΗΚΓ 12-απαγωγών, θα λαμβάνεται περιφερικό αίμα και δείγματα ούρων (τυχαίο και 24ώρου) για διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων και θα συμπληρώνεται το ερωτηματολόγιο KDQOL-36. Κατόπιν, θα γίνεται αξιολόγηση εμφάνισης κάποιου καταληκτικού σημείου και θα καταγράφονται τυχόν ΑΣ. Τέλος, θα παραδίδονται από τον ασθενή οι συσκευές (άδειες ή γεμάτες) που είχε λάβει στην προηγούμενη επίσκεψη μαζί με το ημερολόγιο λήψης δόσεων.

9.2.9. Επίσκεψη μετά τη θεραπεία [Post Treatment (PT) Visit]: 4 εβδομάδες μετά την επίσκεψη EOS

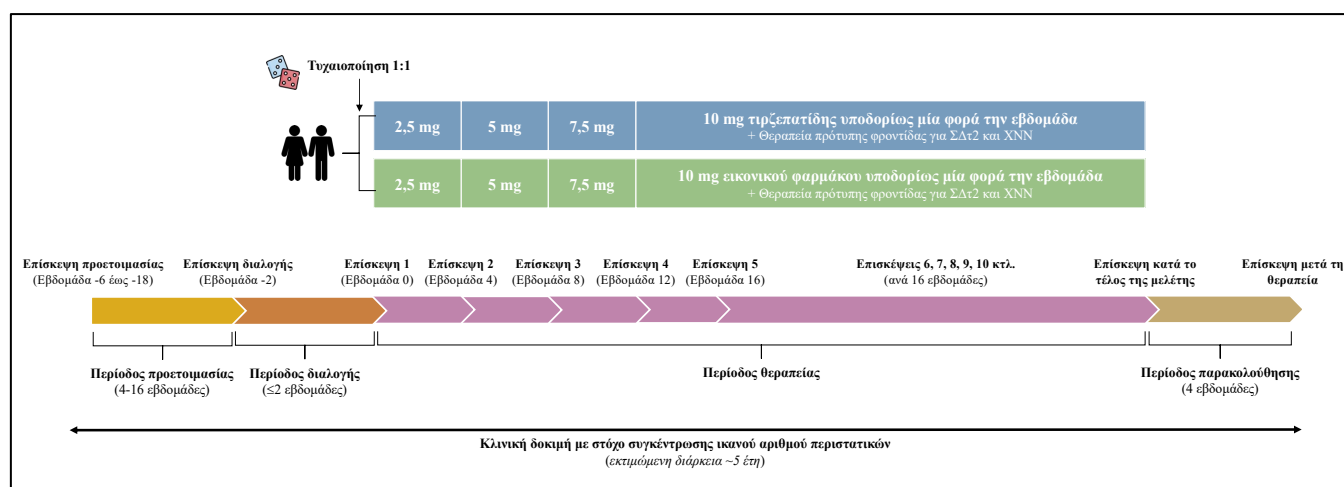
Θα καταγράφεται η συγχωρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, θα διενεργείται κλινική εξέταση, μέτρηση ζωτικών σημείων, σωματομετρικών χαρακτηριστικών, ΗΚΓ 12-απαγωγών, θα λαμβάνεται περιφερικό αίμα και δείγματα ούρων (τυχαίο και 24ώρου) για διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων και θα καταγράφονται τυχόν ΑΣ.

9.2.10. Μη προγραμματισμένη Επίσκεψη

Σε περίπτωση που κάποιος συμμετέχων παρουσιαστούν εκτός των προγραμματισμένων επισκέψεων για οποιονδήποτε λόγο, θα διενεργείται επίσκεψη κατά τα πρότυπα των επισκέψεων 6, 8, 9, 11, 12 (βλ. ενότητα 9.2.5) και θα καταγράφεται ο λόγος που οδήγησε στην ανάγκη αυτής της επίσκεψης (π.χ. ΑΣ).

9.3. Διάγραμμα ροής

Ένα πλήρες διάγραμμα ροής της μελέτης φαίνεται στην **Εικόνα 2**.



Εικόνα 2: Σχεδιασμός – Διάγραμμα ροής της μελέτης RENT-DKD.

9.4. Αξιολογήσεις της μελέτης

1. Καταγραφή δημογραφικών στοιχείων (ηλικία, φύλο, φυλή, εθνικότητα).
2. Λήψη ιατρικού ιστορικού (συννοσηρότητες, χειρουργικές επεμβάσεις, νοσηλίες, αλλεργίες, έξεις/συνήθειες, οικογενειακό ιστορικό, κλπ.).
3. Καταγραφή συγχωρηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής.
4. Κλινική εξέταση κατά συστήματα
5. Καταγραφή σωματομετρικών στοιχείων (βάρος, ύψος, ΔΜΣ, περίμετρος μέσης)
6. Λήψη ζωτικών σημείων (ΑΠ, καρδιακή συχνότητα, παλμική οξυμετρία, συχνότητα αναπνοών, θερμοκρασία). Συγκεκριμένα η μέτρηση της ΑΠ ιατρείου θα γίνεται με πιστοποιημένο ηλεκτρονικό πιεσόμετρο ως ακολούθως. Θα λαμβάνονται τρεις μετρήσεις στο επίπεδο της βραχιονίου αρτηρίας, με μεσοδιάστημα 1-2 λεπτών ανάμεσα σε κάθε μέτρηση, μετά από 10 λεπτά ανάπαυσης στην καθιστή θέση. Η περιχειρίδα θα περιβάλλει τουλάχιστον το 80% της περιφέρειας του βραχίονα και θα καλύπτει τα δύο τρίτα του μήκους του βραχίονα. Η τιμή της ΑΠ που θα καταγράφεται θα είναι η μέση τιμή των 2 τελευταίων μετρήσεων, σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες.
7. ΗΚΓ ηρεμίας 12 απαγωγών.
8. Συμπλήρωση του ερωτηματολογίου KDQOL-36 που εκτιμά την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΝΝ.

9.5. Εργαστηριακές εξετάσεις

Τα δείγματα αίματος και ούρων θα αναλύονται στα εργαστήρια των κατά τόπους κέντρων της μελέτης, τα οποία θα έχουν υποβληθεί σε έλεγχο ποιότητας και ακρίβειας των αποτελεσμάτων τους κατά την επιλογή του κέντρου, πριν την έναρξη της μελέτης. Τα δείγματα θα συλλέγονται και θα αποστέλλονται σύμφωνα με τις οδηγίες των κατά τόπους εργαστηρίων. Πληροφορίες σχετικά με την αναφορά των αποτελεσμάτων, τα φυσιολογικά όρια των εργαστηριακών παραμέτρων, καθώς και τη διαδικασία αποθήκευσης και καταστροφής των δειγμάτων θα εμπεριέχονται σε ένα εργαστηριακό εγχειρίδιο που θα διανεμηθεί στους ερευνητές κάθε κέντρου με ευθύνη του αντίστοιχου εργαστηρίου.

Οι εξετάσεις που θα διενεργηθούν είναι:

1. Συλλογή δειγμάτων φλεβικού αίματος (μετά από 12 ώρες νηστείας) για διενέργεια/προσδιορισμό:
 - a) Αιματολογικών εξετάσεων (WBC, RBC, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, PLT),
 - b) Γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}),
 - c) Εξετάσεων κλινικής βιοχημείας [γλυκόζη, ουρία, κρεατινίνη, eGFR (CKD-EPI), κάλιο, νάτριο, ασβέστιο, φωσφόρος, ουρικό οξύ, CPK, LDH, ολική χοληστερόλη, HDL, LDL, τριγλυκερίδια, SGOT, SGPT, γ-GT, ALP, ολική χολερυθρίνη, λευκωματίνη, CRP].
2. Συλλογή τυχαίου δείγματος ούρων για προσδιορισμό UACR και γενική εξέταση ούρων.
3. Συλλογή ούρων 24ώρου για προσδιορισμό λευκώματος, αλβουμίνης, νατρίου, καλίου, κρεατινίνης, ουρίας.
4. Τεστ κύησης.

10. Διαχείριση δεδομένων

10.1. Συλλογή και καταγραφή δεδομένων

Ο κύριος ερευνητής και οι λοιποί ερευνητές του κάθε κέντρου είναι υπεύθυνοι για την συλλογή και καταγραφή των δεδομένων των ασθενών. Ο κύριος ερευνητής είναι υπεύθυνος για τη διασφάλιση της ορθότητας, της ακρίβειας και της πληρότητας των δεδομένων. Αρχικά, όλα τα δεδομένα θα καταγράφονται με προκαθορισμένο τρόπο και σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς σε χειρόγραφα έντυπα (CRF) και κατόπιν θα καταχωρούνται ηλεκτρονικά σε κατάλληλα διαμορφωμένη βάση δεδομένων (βλ. ενότητα 10.2.). Όλα τα πρωτότυπα έντυπα (CRFs, εργαστηριακές αναφορές κτλ.) θα σκανάρονται και θα αναρτώνται ηλεκτρονικά στο σύστημα συλλογής δεδομένων. Κατόπιν, όλα τα χειρόγραφα έντυπα θα συγκεντρώνονται και θα αρχειοθετούνται στον προσωπικό φάκελο του ασθενούς με ευθύνη του κάθε κέντρου της μελέτης. Τα έντυπα αυτά θα ελέγχονται από τους επιτηρητές κατά τις επισκέψεις τους.

10.2. Σύστημα και βάση δεδομένων

Ο χορηγός θα είναι υπεύθυνος για την ανάπτυξη και προμήθεια κατάλληλου επικυρωμένου ηλεκτρονικού συστήματος συλλογής δεδομένων, το οποίο θα πληροί τις βασικές απαιτήσεις ασφαλείας. Πριν από τη χρήση του συστήματος, θα προηγείται εκπαίδευση των ερευνητών με ευθύνη του χορηγού. Η καταχώρηση των δεδομένων των ασθενών θα γίνεται από τους ερευνητές με χρήση προσωπικών κωδικών σύνδεσης. Τυχόν αλλαγές σε δεδομένα ήδη καταχωρημένα θα μπορούν να γίνουν μέσω του συστήματος πριν από την οριστική αποθήκευση και αποστολή των δεδομένων στη βάση. Τα δεδομένα κατόπιν θα ελέγχονται από εξωτερικό προσωπικό (διαχειριστής δεδομένων) και εφόσον εντοπίζονται ελλείψεις τιμές, σφάλματα καταχώρησης ή ασάφειες θα ειδοποιούνται τα κέντρα για επίλυση του ζητήματος (data query report).

10.3. Ασφάλεια και πρόσβαση στα δεδομένα

Η πρόσβαση στα δεδομένα θα είναι περιορισμένη και θα αφορά στον κύριο ερευνητή, τους λοιπούς ερευνητές καθώς και το χορηγό της μελέτης. Οι προσωπικοί φάκελοι με τα δεδομένα των

ασθενών θα τοποθετούνται σε αριθμητική σειρά και με ευθύνη των ερευνητών θα αποθηκεύονται σε ασφαλές σημείο μέχρι και την πάροδο 3 ετών από την ολοκλήρωση της μελέτης. Κατόπιν, οι φάκελοι θα μεταφέρονται και θα αποθηκεύονται στο γενικό ιατρικό αρχείο, σύμφωνα με τις οδηγίες της GCP.

11. Στατιστική ανάλυση

11.1. Ορισμός πληθυσμού ανάλυσης

Ο πληθυσμός της μελέτης που θα χρησιμοποιηθεί στην στατιστική ανάλυση είναι όσοι ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον μία δόση τυχαιοποιημένου ερευνητικού προϊόντος (τιρζεπατίδη ή εικονικό φάρμακο) και για τους οποίους δεδομένα μετά τη χορήγηση είναι διαθέσιμα. Η ανάλυση των ασθενών θα γίνει σύμφωνα με την αρχή της πρόθεσης για θεραπεία (intention-to-treat analysis). Οι ασθενείς θα αναλυθούν σύμφωνα με τις αρχικά καταταξιμένες ομάδες θεραπείας, ανεξάρτητα από την πραγματική θεραπεία που τελικώς έλαβαν ή την συμμόρφωσή τους με αυτή.

11.2. Μέτρα εκβάσεων - Μεταβλητές / παράμετροι αποτελεσματικότητας

Περιγράφονται ως πρωτεύοντα και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία στην ενότητα 8. Κάθε ένα ορίζεται ως μια μεταβλητή αποτελεσματικότητας.

11.3. Ενδιάμεση ανάλυση

Μια ενδιάμεση ανάλυση σχεδιάζεται όταν τα 2/3 του συνολικά απαιτούμενου αριθμού των πρωτεύοντων καταληκτικών σημείων έχουν ήδη παρατηρηθεί. Η ανάλυση θα διεξαχθεί από μη τυφλοποιημένο εξωτερικά συνεργαζόμενο στατιστικόλόγο, εκτός του προσωπικού της μελέτης, που θα κοινοποιήσει τα αποτελέσματα της ανάλυσης στην DMC. Εάν η ενδιάμεση ανάλυση καταδείξει σαφές όφελος στην ομάδα της τιρζεπατίδης, η επιτροπή μπορεί να προτείνει πρόωρο τερματισμό της μελέτης. Για τους σκοπούς της ανάλυσης, θα χρησιμοποιηθεί ο κανόνας διακοπής Haybittle-Peto, ορίζοντας ως όριο της ενδιάμεσης ανάλυσης τη μείωση κατά 3 τυπικές αποκλίσεις στην ανάλυση του πρωτεύοντος (και του βασικού δευτερογενούς) καταληκτικού σημείου αποτελεσματικότητας (αμφίπλευρος έλεγχος, $z=3$, $p=0,0026$).

11.4. Στατιστικές μέθοδοι ανάλυσης δεδομένων

Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής για κάθε μεταβλητή θα γίνει με τη δοκιμασία Shapiro-Wilk ($n < 50$) ή τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov ($n \geq 50$), αναλόγως του μεγέθους του δείγματος της κάθε μεταβλητής. Οι συνεχείς μεταβλητές θα εκφραστούν ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση ή ως διάμεσος [ενδοτεταρτημοριακό εύρος] αναλόγως της κανονικότητας της κατανομής. Οι κατηγορικές μεταβλητές θα εκφραστούν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες (n, %). Οι βασικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης θα εκτιμηθούν στην περίπτωση συνεχούς μεταβλητής με τη δοκιμασία Student's t-test για ανεξάρτητα δείγματα ή τη δοκιμασία Mann-Whitney U-test, ανάλογα με την κανονικότητα της κατανομής. Στην περίπτωση κατηγορικής μεταβλητής, θα χρησιμοποιηθεί η δοκιμασία χ^2 . Για συγκρίσεις ανάμεσα στην έναρξη και τη λήξη της μελέτης σε κάθε ομάδα, θα χρησιμοποιηθούν στην περίπτωση συνεχούς μεταβλητής η δοκιμασία t-test για εξαρτημένα δείγματα ή η δοκιμασία Wilcoxon's Signed Rank test, ανάλογα με την κανονικότητα της κατανομής και στην περίπτωση κατηγορικής μεταβλητής η δοκιμασία McNemar.

Για την ανάλυση του πρωτογενούς σύνθετου νεφρικού, του δευτερογενούς σύνθετου καρδιαγγειακού και των λοιπών επιβεβαιωτικών και διερευνητικών δευτερογενών καταληκτικών σημείων (βλ. ενότητες 8.1 & 8.2), προκειμένου να ελεγχθεί η ανωτερότητα της τιρζεπατίδης έναντι του εικονικού φαρμάκου, θα χρησιμοποιηθούν στρωματοποιημένα log-rank tests με παράγοντες διαστρωμάτωσης το eGFR (25 έως <45, 45 έως <60, ή $\geq 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$) και την κατηγορία αλβουμινουρίας (υψηλή ή πολύ υψηλή) στο baseline. Προκειμένου να υπολογιστούν οι αναλογίες

κινδύνων και τα αντίστοιχα 95% CI θα κατασκευαστούν διαστρωματοποιημένα μοντέλα αναλογικών κινδύνων κατά Cox. Καμπύλες Kaplan-Meier θα κατασκευαστούν προκειμένου να απεικονισθούν τα αθροιστικά ποσοστά των συμβάντων ανά ομάδα της μελέτης.

Θα χρησιμοποιηθούν μικτά μοντέλα για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (βλ. ANCOVA) ώστε να αναλυθούν οι αλλαγές στο UACR και στο eGFR με την πάροδο του χρόνου, κάνοντας προσαρμογή για την τιμή baseline, την ομάδα της μελέτης, το eGFR στο baseline, την κατηγορία αλβουμινουρίας και την επίσκεψη της μελέτης. Επίσης, θα δημιουργηθούν πίνακες συχνотήτων με τον αριθμό και τον επιπολασμό των ατόμων με σχετική μείωση του UACR και του eGFR κατά $\geq 30\%$, $\geq 40\%$ και $\geq 50\%$ από το baseline. Η ανάλυση θα γίνει για κάθε επίσκεψη και για κάθε διαθέσιμη χρονική στιγμή μετά το baseline, στρωματοποιημένη για κάθε επίπεδο των παραγόντων διαστρωμάτωσης (κατηγορία αλβουμινουρίας και eGFR). Τέλος, ο ετήσιος ρυθμός μεταβολής του eGFR για κάθε ασθενή θα υπολογιστεί προσαρμόζοντας τις διαδοχικές τιμές eGFR των ασθενών σε μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης με ανεξάρτητη μεταβλητή το χρόνο. Η προκύπτουσα ετήσια μεταβολή θα αναλυθεί χρησιμοποιώντας μοντέλο ANCOVA που θα περιλαμβάνει την τιμή baseline, την ομάδα της μελέτης, το eGFR στο baseline και την κατηγορία αλβουμινουρίας ως σταθερές επιδράσεις (fixed effects).

11.5. Υπολογισμός δείγματος

Η συγκεκριμένη κλινική δοκιμή σχεδιάστηκε με στόχο συγκέντρωσης ικανού αριθμού περιστατικών (event-driven study). Θεωρώντας επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5% (two-sided), ένα σύνολο 844 ασθενών που εμφανίζουν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο έχει 90% στατιστική ισχύ να εντοπίσει 20% ελάττωση των σχετικών κινδύνων εμφάνισης του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου στην ομάδα της τριζεπατίδης έναντι του εικονικού φαρμάκου (κάτι που αντιστοιχίζεται σε πραγματική αναλογία κινδύνων $HR=0.8$). Άρα, μόλις ο απαιτούμενος αριθμός των πρωτογενών καταληκτικών σημείων έχει συλλεγεί, η μελέτη θα ολοκληρωθεί.

11.6. Στατιστικά πακέτα

Θα χρησιμοποιηθούν τα στατιστικά πακέτα SPSS version 28.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) και R Project for Statistical Computing version 4.3.1. (Vienna, Austria).

12. Διαδικασίες ελέγχου

12.1. Επιτροπή επιτήρησης και ασφάλειας δεδομένων (Data Monitoring Committee, DMC)

Η συνεχής παρακολούθηση της ασφάλειας κατά τη διεξαγωγή της μελέτης θα διενεργείται από μια εξωτερική και ανεξάρτητη DMC. Ένας ανεξάρτητος και μη-τυφλοποιημένος στατιστολόγος θα διεξάγει την στατιστική ανάλυση δεδομένων ασφαλείας και θα μοιράζεται τα σχετικά αποτελέσματα με την επιτροπή. Η επιτροπή θα αναλάβει την ευθύνη για την ορθή διεξαγωγή της ενδιάμεσης ανάλυσης. Η επιτροπή μπορεί να προτείνει τη συνέχιση, τροποποίηση ή τον πρόωρο τερματισμό της δοκιμής, βασιζόμενη σε δεδομένα που θα αξιολογεί.

Η επιτροπή περιοδικά θα προβαίνει σε ανασκόπηση και αξιολόγηση όλων των δηλωμένων εκβαμάτων και των δεδομένων ασφαλείας της μελέτης με μη-τυφλοποιημένο τρόπο, για να εντοπιστούν έγκαιρα τυχόν απροσδόκητα ζητήματα στα εκβάματα ασφαλείας. Μετά την εξέταση των δεδομένων, η επιτροπή θα συντάσσει γραπτές αναφορές και συστάσεις προς το χορηγό. Εάν εντοπιστούν ζητήματα ασφαλείας, συγκεκριμένες τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου θα δρομολογούνται με βάση τις συστάσεις της επιτροπής. Οι γνωμοδοτήσεις και συστάσεις της επιτροπής θα κοινοποιούνται από το χορηγό το συντομότερο δυνατό στις αρμόδιες αρχές και τις επιτροπές δεοντολογίας.

12.2. Επιτήρηση (Monitoring)

Η πρόοδος της μελέτης θα βρίσκεται υπό αυστηρή επιτήρηση του χορηγού. Ο χορηγός θα είναι υπεύθυνος για τη συμφωνία, τη συνοχή, την ακεραιότητα και την αξιοπιστία των δεδομένων της μελέτης και θα εξασφαλίζει την ορθή διεξαγωγή της μελέτης, σύμφωνα με τις αρχές της GCP και τις λοιπές ισχύουσες κανονιστικές απαιτήσεις, και τον έλεγχο ποιότητας (Quality Control) με τακτικές επιτηρήσεις των κέντρων (κάθε 4-8 εβδομάδες) από κατάλληλα καταρτισμένους επιτηρητές. Οι επιτηρητές (monitors) θα επικοινωνούν και θα συνεργάζονται με το προσωπικό των κέντρων διενεργώντας επισκέψεις (monitoring visits), κατά τις οποίες θα ελέγχεται η τήρηση των διαδικασιών του πρωτοκόλλου, η ύπαρξη πιθανών αποκλίσεων/παραβάσεων του πρωτοκόλλου, η ορθότητα και ο ρυθμός της στρατολόγησης των ασθενών, η ορθότητα/γνησιότητα των εγγράφων, η ορθή αποθήκευση και διανομή των ερευνητικών προϊόντων, η ορθή λειτουργία των συστημάτων, η διασφάλιση της προστασίας και των δικαιωμάτων των συμμετεχόντων και η ακεραιότητα των δεδομένων. Οι ερευνητές θα έχουν συχνή επικοινωνία με τους επιτηρητές και οφείλουν να τους ενημερώνουν άμεσα για οποιαδήποτε εξέλιξη αφορά τη μελέτη.

12.2. Επιθεώρηση (Auditing)

Προκειμένου να αξιολογηθεί αν οι δραστηριότητες και τα αντίστοιχα έγγραφα που σχετίζονται με την κλινική μελέτη διεξάγονται/συμπληρώνονται ορθά και εάν τα δεδομένα συλλέγονται, αναλύονται και αναφέρονται με ακρίβεια και σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης, τις αρχές της GCP και τις ισχύουσες κανονιστικές απαιτήσεις, προβλέπεται η διενέργεια πιθανής συστηματικής και ανεξάρτητης εξέτασης των κέντρων της μελέτης από επιθεωρητές (auditors). Αυτοί θα διεξάγουν πεπερασμένο έλεγχο και θα είναι υπεύθυνοι για την διασφάλιση της ποιότητας (Quality Assurance).

13. Ασφάλεια

13.1. Ορισμοί παραμέτρων ασφάλειας

13.1.1. Ορισμός ανεπιθύμητων συμβάντων (ΑΣ)

Ως ανεπιθύμητο συμβάν (ΑΣ) ορίζεται κάθε απροσδόκητο, ακούσιο και δυσμενές από ιατρικής άποψης συμβάν σε ασθενή ή συμμετέχοντα της μελέτης που λαμβάνει κάποιο ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν. Ως ΑΣ θεωρείται κάθε νέα ανεπιθύμητη ιατρική κατάσταση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας ιατρικής κατάστασης και μπορεί να αφορά σε σύμπτωμα, κλινικό σημείο, ασθένεια ή παθολογικό εύρημα παρακλινικών εξετάσεων. Κάθε ΑΣ δεν είναι απαραίτητο να σχετίζεται χρονικά ή αιτιολογικά με την χορήγηση του ερευνητικού προϊόντος.

13.1.2. Ορισμός σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων (ΣΑΣ)

Ως σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν (ΣΑΣ) ορίζεται κάθε ΑΣ που εμφανίζεται σε οποιαδήποτε φάση της μελέτης και πληροί οποιοδήποτε από τα ακόλουθα κριτήρια:

1. οδηγεί στο θάνατο (ανεξαρτήτως αιτίας),
2. είναι απειλητικό για τη ζωή (συμβάν κατά το οποίο ο συμμετέχων βρίσκεται σε κίνδυνο θανάτου τη στιγμή του συμβάντος και όχι συμβάν το οποίο υποθετικά θα μπορούσε να προκαλέσει θάνατο αν ήταν πιο σοβαρό),
3. απαιτεί νοσηλεία σε νοσοκομείο ή παράταση υφιστάμενης νοσηλείας (εξαιρέσεις: κάθε νοσηλεία που είχε προγραμματιστεί πριν από την λήψη της πρώτης δόσης του φαρμάκου, νοσηλεία που δεν συνδέεται με ΑΣ),
4. οδηγεί σε επίμονη ή σημαντική αναπηρία / ανικανότητα,
5. αφορά σε συγγενή διαμαρτία ή ανωμαλία,
6. είναι κάθε άλλο σοβαρό ή σημαντικό ιατρικό συμβάν σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή.

13.1.3. Ορισμός εικαζόμενων απροσδόκητων σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων

Ως εικαζόμενο απροσδόκητο σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν ορίζεται κάθε ΣΑΣ του οποίου η φύση, η βαρύτητα και το αποτέλεσμα δεν περιλαμβάνονται στο ενημερωτικό φυλλάδιο του ερευνητή και τις πληροφορίες ασφάλειας του ερευνητικού προϊόντος, αλλά αναγνωρίζεται από τον ερευνητή ως σχετιζόμενο με τη χορήγησή του ερευνητικού προϊόντος.

13.2. Ταξινόμηση ανεπιθύμητων συμβάντων

13.2.1 Βαρύτητα

1. *Ήπιο*: συνηθώς παροδικής φύσης συμβάν που δεν παρεμβαίνει ούτε επηρεάζει την καθημερινότητα του ασθενή και απαιτεί ελάχιστη ή καθόλου θεραπεία.
2. *Μέτριο*: επαρκώς ενοχλητικό συμβάν που γίνεται ακόμη ανεκτό από τον ασθενή και επηρεάζει μετρίως την καθημερινότητά του.
3. *Σοβαρό*: μη ανεκτό και αρκετά ενοχλητικό συμβάν, που διαταράσσει ή διακόπτει την συνήθη καθημερινή δραστηριότητα του ασθενή και πιθανόν απαιτεί την χορήγηση θεραπείας. Μπορεί να είναι απειλητικό για την ζωή ή να προκαλεί μόνιμη βλάβη ή αναπηρία.

13.2.2 Αιτιολογική συσχέτιση

Η εκτίμηση της αιτιολογικής σχέσης μεταξύ ενός ΑΣ και του ερευνητικού προϊόντος είναι μια απόφαση που πρέπει να ληφθεί από τον ερευνητή-ιατρό, βάσει όλων των πληροφοριών που είναι διαθέσιμες εκείνη τη στιγμή (χαρακτηριστικά ασθενούς, συνθήκες εμφάνισης, πιθανή ύπαρξη εναλλακτικών αιτιών). Ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι αιτιολογικής συσχέτισης, το ΑΣ θα ορίζεται ως:

1. *Σχετιζόμενο*: υπάρχει μεγάλη πιθανότητα ότι το ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν να προκάλεσε το ΑΣ, καθώς είναι γνωστό ότι αυτό συμβαίνει ή υπάρχει χρονική συσχέτιση.
2. *Μη σχετιζόμενο*: δεν υπάρχει μεγάλη πιθανότητα η χορήγηση του υπό μελέτη φαρμάκου να προκάλεσε το ΑΣ, καθώς υπάρχει μια πιθανότερη εναλλακτική εξήγηση, η συσχέτιση είναι μη-αληθοφανής ή δεν υπάρχει χρονική συσχέτιση.

13.3. Καταγραφή και παρακολούθηση ανεπιθύμητων συμβάντων

Όλα τα ΑΣ (σοβαρά και μη) που αναφέρονται είτε από τον ασθενή είτε παρατηρούνται από τον ερευνητή θα πρέπει να καταγράφονται. Οι ερευνητές είναι υπεύθυνοι για την παρακολούθηση της ασφάλειας των ασθενών της μελέτης και για την ειδοποίηση του χορηγού για οποιοδήποτε συμβάν φαίνεται ασυνήθιστο, ακόμη και αν αυτό το συμβάν μπορεί να θεωρηθεί πως δεν έχει αξία για τον ασθενή.

Η περίοδος παρατήρησης και συλλογής των ΑΣ θα ξεκινά με τη χορήγηση της πρώτης δόσης του ερευνητικού προϊόντος και θα τελειώνει με την τελευταία επίσκεψη παρακολούθησης. Ο ερευνητής είναι υπεύθυνος για την δήλωση και ταξινόμηση των ΑΣ. Προσοχή πρέπει να δίνεται από τον ερευνητή στον ακριβή χρόνο εμφάνισης των ΑΣ, επομένως οι συμμετέχοντες θα πρέπει να παρακολουθούνται και να εξετάζονται στενά και τακτικά από τον ερευνητή. Παράλληλα, τα προκαθορισμένα μέτρα αποτελεσματικότητας, όπως έχουν οριστεί στην ενότητα 8, δεν θα αναφέρονται ως ΑΣ.

Όλα τα ΑΣ θα πρέπει να αντιμετωπίζονται καταλλήλως και να παρακολουθούνται μέχρι την επίλυση ή σταθεροποίησή τους. Η αντιμετώπιση μπορεί να περιλαμβάνει στενότερη παρακολούθηση, χορήγηση φαρμακευτικής ή μη αγωγής και προσωρινή ή οριστική διακοπή της χορηγούμενης θεραπείας, αν αυτό κριθεί απαραίτητο από τον ερευνητή.

Η DMC θα επανεξετάζει περιοδικά και θα αξιολογεί όλα τα δεδομένα ασφάλειας για να εντοπίσει τυχόν αναντιστοιχίες στις παραμέτρους ασφάλειας της μελέτης. Με αυτόν τον τρόπο, η ασφάλεια των ασθενών μπορεί να συνεχίσει να επιτηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, χωρίς να αμφισβητείται η ακεραιότητα της μελέτης. Σε περίπτωση που εντοπιστούν απροσδόκητα ζητήματα ασφάλειας, θα δρομολογηθούν τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου.

13.4. Διαδικασίες αναφοράς ανεπιθύμητων συμβάντων

Όλα τα ΑΣ (σοβαρά και μη) θα καταγράφονται και θα τεκμηριώνονται στο ιατρικό αρχείο του ασθενούς. Για κάθε ΑΣ, θα συλλέγονται τα ακόλουθα στοιχεία: είδος (σύμπτωμα, κλινικό σημείο, ασθένεια, εύρημα παρακλινικής εξέτασης), ημερομηνία εμφάνισης και αποδρομής, βαρύτητα, ΣΑΣ ή όχι, αιτιολογική συσχέτιση με το ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν, θεραπεία, απόσυρση του ασθενούς από την μελέτη, έκβαση. Σε περίπτωση ΣΑΣ, θα καταγράφονται και τα ακόλουθα στοιχεία: περιγραφή ΣΑΣ, ημερομηνίες και διάρκεια νοσηλείας, πιθανή αιτία θανάτου.

Τα ΑΣ θα καταγράφονται στην ειδική ενότητα των ΑΣ του CRF. Αναφορικά με τα ΣΑΣ, όλα τα ΣΑΣ θα πρέπει να αναφέρονται, ανεξαρτήτως αιτιολογικής συσχέτισης με το ερευνητικό προϊόν ή με τις διαδικασίες της μελέτης. Τα ΣΑΣ θα καταγράφονται σε ειδικό έντυπο αναφοράς ΣΑΣ, όπως επίσης και στη σχετική ενότητα των ΑΣ του CRF. Σε περίπτωση παρατήρησης ΣΑΣ, ο ερευνητής ή το προσωπικό της μελέτης θα πρέπει να ενημερώσει το χορηγό ή το νόμιμο εκπρόσωπό του άμεσα ή σε διάστημα μικρότερο από 24 ώρες από τη στιγμή που θα έχει παρατηρηθεί το συμβάν.

Ασθενείς που εμφάνισαν ΑΣ ή/και αποσύρθηκαν από τη μελέτη λόγω αυτής της ΑΣ, θα παρακολουθούνται σε τακτική βάση και θα συντάσσονται ειδικές αναφορές παρακολούθησης με ευθύνη του ερευνητή, οι οποίες κατόπιν θα κοινοποιούνται στον χορηγό.

Ειδοποίηση των ρυθμιστικών επιτροπών και των υπεύθυνων αρχών για όλα τα σχετικά ΑΣ (ΣΑΣ, εικαζόμενα απροσδόκητα ΣΑΣ) θα πραγματοποιείται από τον χορηγό ή/και από τους ερευνητές σύμφωνα με τους ισχύοντες κανονισμούς. Παράλληλα, ο χορηγός επιφορτίζεται με την υποχρέωση ενημέρωσης όλων των κέντρων της μελέτης σε κάθε περίπτωση σχετικού ΑΣ.

13.5. Κύηση

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να έχουν αρνητικό τεστ κύησης (ορού ή ούρων) κατά την επίσκεψη διαλογής και σε ετήσια διαστήματα κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Ο ερευνητής θα πρέπει να αναφέρει στον χορηγό ή το νόμιμο εκπρόσωπό του οποιαδήποτε εγκυμοσύνη εμφανίζεται σε γυναίκα ασθενή της μελέτης. Εάν μια συμμετέχουσα ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της μελέτης, το ερευνητικό προϊόν θα πρέπει να διακοπεί άμεσα. Η κατάσταση υγείας της μητέρας και του εμβρύου θα καταγράφονται σε μηνιαία βάση από τους ερευνητές της μελέτης κατόπιν επικοινωνίας με την εγκυμονούσα μέχρι την ολοκλήρωση ή τον τερματισμό της κύησης. Η τελική έκβαση της εγκυμοσύνης θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά και κάθε συμβάν της μητέρας και του νεογέννητου κατά τον τοκετό θα πρέπει να αναφέρεται. Εάν η έκβαση αφορά ΑΣ (π.χ. θάνατος, συγγενής ανωμαλία, αποβολή, άλλη επιπλοκή που επιφέρει λειτουργική ανικανότητα ή θέτει σε κίνδυνο τη ζωή της μητέρας ή του νεογέννητου) αυτό θα πρέπει να γίνει εντός 24 ωρών. Εάν ένας άντρας ασθενής καταστήσει έγκυο τη σύντροφό του, ο ερευνητής θα πρέπει να ενημερωθεί άμεσα, η κύηση να αναφερθεί στο χορηγό ή το νόμιμο εκπρόσωπό του και να παρακολουθηθεί όπως αναφέρεται προηγουμένως. Για όλες τις αναφορές, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα ίδια έντυπα με αυτά των ΑΣ που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Ο ερευνητής θα πρέπει να τα υποβάλει εντός του ίδιου χρονικού πλαισίου με αυτό ενός ΣΑΣ, δηλαδή εντός 24 ωρών από την ενημέρωση του/της.

13.6. Άρση τυφλοποίησης

Οι περιπτώσεις άρσης τυφλοποίησης συζητήθηκαν ήδη στην ενότητα 5.4. Επιπρόσθετα, σε συμμόρφωση με τους ισχύοντες κανονισμούς, σε περίπτωση εικαζόμενου απροσδόκητου ΣΑΣ (βλ. ενότητα 12.1.3), που σχετίζεται με τη χορηγούμενη θεραπεία, η τυφλοποίηση θα αίρεται πριν την αναφορά στις ρυθμιστικές υγειονομικές αρχές και τις επιτροπές δεοντολογίας.

14. Ηθικά – Δεοντολογικά ζητήματα

14.1. Συμμόρφωση με τις ηθικές/δεοντολογικές κατευθυντήριες οδηγίες

Οι διαδικασίες που περιγράφονται στο παρόν πρωτόκολλο και αφορούν τη διεξαγωγή, την αξιολόγηση και οργάνωση των εγγράφων/τεκμηρίων της κλινικής δοκιμής, έχουν σχεδιαστεί ώστε να διασφαλίζεται ότι τηρούνται οι κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής (Good Clinical Practice, ICH-GCP) και οι κατευθυντήριες αρχές που αναφέρονται λεπτομερώς στη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Παράλληλα, η μελέτη θα πραγματοποιηθεί σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες για τις Κλινικές Μελέτες (EU Clinical Trials Directive, EUCTD) καθώς και τους ισχύοντες τοπικούς νόμους, κανονισμούς και προδιαγραφές. Τέλος, η συλλογή των δεδομένων των συμμετεχόντων θα γίνει σύμφωνα με τις οδηγίες του Γενικού Κανονισμού για την Προστασία των Δεδομένων της Ε.Ε. (General Data Protection Regulation, GDPR).

14.2. Πλάνο έγκρισης από ρυθμιστικές και κανονιστικές επιτροπές

Το πρωτόκολλο της μελέτης θα κατατεθεί προς έγκριση από τις κατά τόπους ανεξάρτητες επιτροπές δεοντολογίας και τα επιστημονικά συμβούλια εγκρίσεων (IECs/IRBs). Στην περίπτωση των ελληνικών κέντρων, έγκριση θα εξασφαλιστεί από την εθνική επιτροπή δεοντολογίας, τα επιστημονικά συμβούλια των νοσοκομειακών μονάδων στα οποία θα ανήκουν τα συμβαλλόμενα κέντρα, καθώς και από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ). Αντίστοιχες διαδικασίες θα τηρηθούν και για τα ευρωπαϊκά κέντρα που θα συμπράξουν στη μελέτη, ανάλογα με τις κρατικές ντιρεκτίβες και νομικές απαιτήσεις ανά περίπτωση. Τέλος, θα κατατεθεί αίτημα έγκρισης του πρωτοκόλλου της κλινικής δοκιμής από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA).

14.3 Τροποποιήσεις πρωτοκόλλου

Κάθε αλλαγή του πρωτοκόλλου θα πρέπει να αιτιολογείται επαρκώς και τυχόν τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου θα υποβάλλονται για έγκριση από τις ανεξάρτητες επιτροπές δεοντολογίας και τα επιστημονικά συμβούλια εγκρίσεων και κατόπιν θα προωθούνται για έγκριση από τον χορηγό της μελέτης. Τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου της μελέτης δεν θα εφαρμόζονται ούτε από τον χορηγό ούτε από τους ερευνητές χωρίς την πρότερη σύμφωνη γνώμη και των δύο μερών. Οποιοσδήποτε αποκλίσεις από το πρωτόκολλο θα πρέπει να εξηγούνται και να τεκμηριώνονται από τους ερευνητές.

14.4. Συγκατάθεση μετά από ενημέρωση

Οι ερευνητές οφείλουν να εφοδιάζουν κάθε συμμετέχοντα στη μελέτη με πλήρεις και επαρκείς πληροφορίες σχετικά με την φύση, το σκοπό, τους πιθανούς κινδύνους και οφέλη της μελέτης. Παράλληλα, οφείλουν να παρέχουν σε κάθε συμμετέχοντα τη δυνατότητα για υποβολή ερωτήσεων και αρκετό χρόνο για να επεξεργαστεί τις πληροφορίες αυτές. Κάθε συμμετέχων πρέπει να ενημερώνεται σαφώς ότι η συμμετοχή του στην μελέτη είναι εθελοντική, ότι έχει το δικαίωμα να μη συμμετάσχει ή να αποχωρήσει ανά πάσα στιγμή και για οποιονδήποτε λόγο από τη μελέτη και πως η απόφασή του δεν θα επηρεάσει καθόλου την παροχή ιατρικής περίθαλψης που θα λάβει στο μέλλον από το κέντρο. Εάν ο συμμετέχων αποφασίσει τελικώς να συμμετάσχει, θα του ζητείται να συμπληρώσει και να υπογράψει με ημερομηνία το έντυπο ενημέρωσης και συγκατάθεσης. Το αυθεντικό υπογεγραμμένο έντυπο θα φυλάσσεται αποθηκευμένο στο κέντρο μέσα στον προσωπικό φάκελο του κάθε συμμετέχοντα και παράλληλα στον ίδιο θα επιδίδεται ένα αντίγραφο του εντύπου. Σε περίπτωση συμμετεχόντων που αδυνατούν να δώσουν συγκατάθεση μετά από ενημέρωση (βλ. αναλφάβητοι), θα εξουσιοδοτείται ένας νομικά αποδεκτός αντιπρόσωπος του ασθενούς ο οποίος θα δίνει τη συγκατάθεση εξ ονόματός του.

14.5. Πολιτική Δημοσιοποίησης

Οι σχετικές με το παρόν πρωτόκολλο πληροφορίες θα δημοσιευτούν από τον χορηγό στην ηλεκτρονική πλατφόρμα Clinical Trials (www.clinicaltrials.gov) και η μελέτη θα λάβει μοναδικό αριθμό

κωδικοποίησης (NCT XXXXXXXXX).

Τα δεδομένα, τα αποτελέσματα καθώς και όλα τα πνευματικά δικαιώματα των δεδομένων και των αποτελεσμάτων που προέρχονται από τη μελέτη θα είναι ιδιοκτησία του χορηγού που θα μπορεί να τα αξιοποιήσει με διάφορους τρόπους, όπως για υποβολή σε κυβερνητικές ρυθμιστικές αρχές ή διαμοιρασμό με άλλους ερευνητές.

Τα αποτελέσματα της μελέτης θα εξεταστούν τόσο από τους ερευνητές, όσο και από τον χορηγό πριν από την δημοσίευσή τους. Τα αποτελέσματα δεν θα ανακοινωθούν ούτε θα κοινοποιηθούν σε τρίτους με κανένα τρόπο μέχρι την υπογραφή συμφωνίας από τον χορηγό. Τα αποτελέσματα της μελέτης θα δημοσιευτούν σε εγνωσμένου διεθνούς κύρους επιστημονικά περιοδικά κατόπιν αξιολόγησης από ομότιμους κριτές (peer review).

13.5. Χρηματοδότηση

Η μελέτη θα χρηματοδοτηθεί από τον χορηγό.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. Remuzzi G, ed. *PLOS ONE*. 2016;11(7):e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765
- Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet*. 2017;389(10075):1238-1252. doi:10.1016/S0140-6736(16)32064-5
- Foley R, Parfrey P, Sarnak M. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(5):S112-S119. doi:10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470
- Go AS. Cardiovascular Disease Consequences of CKD. *Semin Nephrol*. 2016;36(4):293-304. doi:10.1016/j.semnephrol.2016.05.006
- Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019;322(13):1294. doi:10.1001/jama.2019.14745
- Li H, Lu W, Wang A, Jiang H, Lyu J. Changing epidemiology of chronic kidney disease as a result of type 2 diabetes mellitus from 1990 to 2017: Estimates from Global Burden of Disease 2017. *J Diabetes Investig*. 2021;12(3):346-356. doi:10.1111/jdi.13355
- Reutens AT. Epidemiology of Diabetic Kidney Disease. *Med Clin North Am*. 2013;97(1):1-18. doi:10.1016/j.mcna.2012.10.001
- Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primer*. 2015;1(1):15018. doi:10.1038/nrdp.2015.18
- Andrésdóttir G, Jensen ML, Carstensen B, et al. Improved survival and renal prognosis of patients with type 2 diabetes and nephropathy with improved control of risk factors. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1660-1667. doi:10.2337/dc13-2036
- González-Pérez A, Saez M, Vizcaya D, Lind M, García Rodríguez L. Incidence and risk factors for mortality and end-stage renal disease in people with type 2 diabetes and diabetic kidney disease: a population-based cohort study in the UK. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e002146. doi:10.1136/bmjdr-2021-002146
- Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(2):302-308. doi:10.1681/ASN.2012070718
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020;98(4S):S1-S115. doi:10.1016/j.kint.2020.06.019
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of medical care in diabetes–2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1):S1-264.
- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-869. doi:10.1056/NEJMoa011161
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-860. doi:10.1056/NEJMoa011303
- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):2032-2045. doi:10.2215/CJN.11491116
- Sarafidis P, Papadopoulos CE, Kamperidis V, Giannakoulas G, Doumas M. Cardiovascular Protection With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Chronic Kidney Disease: A Milestone Achieved. *Hypertension*. 2021;77(5):1442-1455. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17005
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, et al. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2204-2213. doi:10.1056/NEJMoa1208799
- Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1892-1903. doi:10.1056/NEJMoa1303154
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-334. doi:10.1056/NEJMoa1515920
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233
- Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(2):208-230. doi:10.1093/ndt/gfy407
- De Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022;45(12):3075-3090. doi:10.2337/dci22-0027
- Bakris GL. Major Advancements in Slowing Diabetic Kidney Disease Progression: Focus on SGLT2 Inhibitors. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(5):573-575. doi:10.1053/j.ajkd.2019.05.009
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*. 2019;393(10166):31-39. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X

28. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219-2229. doi:10.1056/NEJMoa2025845
29. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252-2263. doi:10.1056/NEJMoa2110956
30. Green JB, Mottl AK, Bakris G, et al. Design of the COMbination effect of FInerenone and EmpaglifloziN in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR Endpoint study (CONFIDENCE). *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(4):894-903. doi:10.1093/ndt/gfac198
31. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):776-785. doi:10.1016/S2213-8587(19)30249-9
32. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(10):653-662. doi:10.1016/S2213-8587(21)00203-5
33. Rossing P, Baeres FMM, Bakris G, et al. The rationale, design and baseline data of FLOW, a kidney outcomes trial with once-weekly semaglutide in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. Published online January 18, 2023;gfac009. doi:10.1093/ndt/gfad009
34. Rizvi AA, Rizzo M. The Emerging Role of Dual GLP-1 and GIP Receptor Agonists in Glycemic Management and Cardiovascular Risk Reduction. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2022;Volume 15:1023-1030. doi:10.2147/DMSO.S351982
35. Wang L. Designing a Dual GLP-1R/GIPR Agonist from Tirzepatide: Comparing Residues Between Tirzepatide, GLP-1, and GIP. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:1547-1559. doi:10.2147/DDDT.S358989
36. Furihata K, Mimura H, Urva S, Oura T, Ohwaki K, Imaoka T. A phase 1 multiple-ascending dose study of tirzepatide in JAPANESE participants with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(2):239-246. doi:10.1111/dom.14572
37. Feng P, Sheng X, Ji Y, et al. A Phase 1 Multiple Dose Study of Tirzepatide in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Adv Ther*. 2023;40(8):3434-3445. doi:10.1007/s12325-023-02536-8
38. Urva S, Quinlan T, Landry J, Martin J, Loghin C. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of the Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(8):1049-1059. doi:10.1007/s40262-021-01012-2
39. Mounjaro (Tirzepatide) - EPAR - Product information. Published online May 12, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_en.pdf
40. Kadowaki T, Chin R, Ozeki A, Imaoka T, Ogawa Y. Safety and efficacy of tirzepatide as an add-on to single oral antihyperglycaemic medication in patients with type 2 diabetes in Japan (SURPASS J-combo): a multicentre, randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(9):634-644. doi:10.1016/S2213-8587(22)00187-5
41. Inagaki N, Takeuchi M, Oura T, Imaoka T, Seino Y. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(9):623-633. doi:10.1016/S2213-8587(22)00188-7
42. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2021;398(10295):143-155. doi:10.1016/S0140-6736(21)01324-6
43. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-515. doi:10.1056/NEJMoa2107519
44. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2021;398(10300):583-598. doi:10.1016/S0140-6736(21)01443-4
45. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2021;398(10313):1811-1824. doi:10.1016/S0140-6736(21)02188-7
46. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(6):534-545. doi:10.1001/jama.2022.0078
47. Gao L, Lee BW, Chawla M, et al. Tirzepatide versus insulin glargine as second-line or third-line therapy in type 2 diabetes in the Asia-Pacific region: the SURPASS-AP-Combo trial. *Nat Med*. 2023;29(6):1500-1510. doi:10.1038/s41591-023-02344-1
48. le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, et al. Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. *Obes Silver Spring Md*. 2023;31(1):96-110. doi:10.1002/oby.23612
49. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038
50. ClinicalTrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Obesity (SUMMIT) (SUMMIT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04847557. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04847557>.
51. ClinicalTrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Compared With Dulaglutide on Major Cardiovascular Events in Participants With Type 2 Diabetes (SURPASS-CVOT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04255433. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04255433>.
52. Mima A, Gotoda H, Lee R, Murakami A, Akai R, Lee S. Effects of incretin-based therapeutic agents including tirzepatide on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: A systemic review and meta-analysis. *Metab Open*. 2023;17:100236.

doi:10.1016/j.metop.2023.100236

53. Bulum T. Nephroprotective Properties of the Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) and Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists. *Biomedicines*. 2022;10(10):2586. doi:10.3390/biomedicines10102586
54. Bosch C, Carriazo S, Soler MJ, Ortiz A, Fernandez-Fernandez B. Tirzepatide and prevention of chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2023;16(5):797-808. doi:10.1093/ckj/sfac274
55. Solini A. Tirzepatide and kidney function: an intriguing and promising observation. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(11):762-763. doi:10.1016/S2213-8587(22)00258-3
56. Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(10):605-628. doi:10.1038/nrneph.2017.123
57. Finan B, Müller TD, Clemmensen C, Perez-Tilve D, DiMarchi RD, Tschöp MH. Reappraisal of GIP Pharmacology for Metabolic Diseases. *Trends Mol Med*. 2016;22(5):359-376. doi:10.1016/j.molmed.2016.03.005
58. Hammoud SH, AlZaim I, Al-Dhaheri Y, Eid AH, El-Yazbi AF. Perirenal Adipose Tissue Inflammation: Novel Insights Linking Metabolic Dysfunction to Renal Diseases. *Front Endocrinol*. 2021;12:707126. doi:10.3389/fendo.2021.707126
59. Vitale M, Haxhi J, Cirrito T, Pugliese G. Renal protection with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Curr Opin Pharmacol*. 2020;54:91-101. doi:10.1016/j.coph.2020.08.018
60. Crajoinas RO, Oricchio FT, Pessoa TD, et al. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;301(2):F355-363. doi:10.1152/ajprenal.00729.2010
61. Puglisi S, Rossini A, Poli R, et al. Effects of SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists on Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Front Endocrinol*. 2021;12:738848. doi:10.3389/fendo.2021.738848
62. Fujita H, Morii T, Fujishima H, et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int*. 2014;85(3):579-589. doi:10.1038/ki.2013.427
63. Hendarto H, Inoguchi T, Maeda Y, et al. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases. *Metabolism*. 2012;61(10):1422-1434. doi:10.1016/j.metabol.2012.03.002
64. Wang Y, Cai F, Li G, Tao Y. Novel dual glucagon-like peptide-1/ glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor agonist attenuates diabetes and myocardial injury through inhibiting hyperglycemia, inflammation and oxidative stress in rodent animals. *Bioengineered*. 2022;13(4):9184-9196. doi:10.1080/21655979.2022.2051859
65. Szalowska E, Meijer K, Kloosterhuis N, Razaee F, Priebe M, Vonk RJ. Sub-chronic administration of stable GIP analog in mice decreases serum LPL activity and body weight. *Peptides*. 2011;32(5):938-945. doi:10.1016/j.peptides.2011.02.011
66. Ben-Shlomo S, Zvibel I, Varol C, et al. Role of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in adipose tissue inflammation of dipeptidylpeptidase 4-deficient rats: Dipeptidyl Peptidase 4 Deficiency and Inflammation. *Obesity*. 2013;21(11):2331-2341. doi:10.1002/oby.20340
67. Li YK, Ma DX, Wang ZM, et al. The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog liraglutide attenuates renal fibrosis. *Pharmacol Res*. 2018;131:102-111. doi:10.1016/j.phrs.2018.03.004
68. Park CW, Kim HW, Ko SH, et al. Long-term treatment of glucagon-like peptide-1 analog exendin-4 ameliorates diabetic nephropathy through improving metabolic anomalies in db/db mice. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2007;18(4):1227-1238. doi:10.1681/ASN.2006070778
69. Kodera R, Shikata K, Kataoka HU, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2011;54(4):965-978. doi:10.1007/s00125-010-2028-x
70. Mima A, Hiraoka-Yamamoto J, Li Q, et al. Protective effects of GLP-1 on glomerular endothelium and its inhibition by PKC β activation in diabetes. *Diabetes*. 2012;61(11):2967-2979. doi:10.2337/db11-1824
71. Dai Y, Mehta JL, Chen M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelin-1 in endothelial cell by repressing nuclear factor-kappa B activation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013;27(5):371-380. doi:10.1007/s10557-013-6463-z
72. Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 2004;287(6):E1209-E1215. doi:10.1152/ajpendo.00237.2004
73. Zhou SJ, Bai L, Lv L, et al. Liraglutide ameliorates renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats by activating endothelial nitric oxide synthase activity via the downregulation of the nuclear factor- κ B pathway. *Mol Med Rep*. 2014;10(5):2587-2594. doi:10.3892/mmr.2014.2555
74. Koska J, Sands M, Burciu C, et al. Exenatide Protects Against Glucose- and Lipid-Induced Endothelial Dysfunction: Evidence for Direct Vasodilation Effect of GLP-1 Receptor Agonists in Humans. *Diabetes*. 2015;64(7):2624-2635. doi:10.2337/db14-0976
75. Wang C, Li L, Liu S, et al. GLP-1 receptor agonist ameliorates obesity-induced chronic kidney injury via restoring renal metabolism homeostasis. *PloS One*. 2018;13(3):e0193473. doi:10.1371/journal.pone.0193473
76. Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(11):774-785. doi:10.1016/S2213-8587(22)00243-1
77. Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, et al. Effects of Tirzepatide Versus Insulin Glargine on Cystatin C–Based Kidney Function: A SURPASS-4 Post Hoc Analysis. *Diabetes Care*. 2023;46(8):1501-1506. doi:10.2337/dc23-0261
78. Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, et al. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2019;30(9):1735-1745. doi:10.1681/ASN.2019010007

79. Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, et al. An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int.* 2011;80(3):282-287. doi:10.1038/ki.2011.79
80. Oshima M, Jardine MJ, Agarwal R, et al. Insights from CREDENCE trial indicate an acute drop in estimated glomerular filtration rate during treatment with canagliflozin with implications for clinical practice. *Kidney Int.* 2021;99(4):999-1009. doi:10.1016/j.kint.2020.10.042
81. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Overweight or Obesity and Chronic Kidney Disease With or Without Type 2 Diabetes (TREASURE-CKD). <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05536804?cond=ckd&intr=tirzepatide&rank=1>
82. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79(12):1331-1340. doi:10.1038/ki.2010.550
83. Newman DJ, Mattock MB, Dawney ABS, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2005;9(30):iii-vi, xiii-163. doi:10.3310/hta9300
84. Ninomiya T, Perkovic V, De Galan BE, et al. Albuminuria and Kidney Function Independently Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(8):1813-1821. doi:10.1681/ASN.2008121270
85. Heerspink HJL, Kröpelin TF, Hoekman J, de Zeeuw D, Reducing Albuminuria as Surrogate Endpoint (REASSURE) Consortium. Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2015;26(8):2055-2064. doi:10.1681/ASN.2014070688
86. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Albuminuria, a Therapeutic Target for Cardiovascular Protection in Type 2 Diabetic Patients With Nephropathy. *Circulation.* 2004;110(8):921-927. doi:10.1161/01.CIR.0000139860.33974.28
87. Mishra R, Raj R, Elshimy G, et al. Adverse Events Related to Tirzepatide. *J Endocr Soc.* 2023;7(4):bvad016. doi:10.1210/jendso/bvad016
88. Waser B, Beetschen K, Pellegata NS, Reubi JC. Incretin receptors in non-neoplastic and neoplastic thyroid C cells in rodents and humans: relevance for incretin-based diabetes therapy. *Neuroendocrinology.* 2011;94(4):291-301. doi:10.1159/000330447
89. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006