



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

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών :
Μεθοδολογία βιοϊατρικής έρευνας, βιοστατιστική και κλινική
βιοπληροφορική**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΙΤΛΟΣ:

**«Σχέδιο πρωτοκόλλου τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής
φάσης III για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της
βιλνταγλιπτίνης/μετφορμίνης στην θεραπεία ασθενών με
διαβήτη τύπου II»**

TITLE:

**«Draft a protocol for a superiority phase III RCT for assessing
the effectiveness of vildagliptin/metformin for treating
patients with type 2 diabetes»**

ΜΠΑΡΜΠΟΥΤΗ ΕΥΣΤΑΘΙΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δοξάνη Χρυσούλα (επιβλέπουσα)

Στεφανίδης Ιωάννης

Ζιντζαράς Ηλίας

ΛΑΡΙΣΑ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2019

Τίτλος μελέτης

Τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη, φάσης III για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της βινταγλιπτίνης/μετφορμίνης στη θεραπεία ασθενών που πάσχουν από διαβήτη τύπου II

Αριθμός Πρωτοκόλλου:

Αρχική ημέρα πρωτοκόλλου:

20/9/2019

Οργανισμός:

Πανεπιστημιακό νοσοκομείο Λάρισας

Στοιχεία χορηγού:

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΡΙΣΑΣ
ΜΕΖΟΥΡΛΟ, ΛΑΡΙΣΑ
41110 ΤΘ 1425
+30 (241350) 1000
uhosplar@uhl.gr

Κύριος ερευνητής:

Μπαρμπούτη Ευσταθία

Τοποθεσία:

Ελλάδα

ΣΕΛΙΔΑ ΥΠΟΓΡΑΦΩΝ

Η υπογραφή συνιστά την έγκριση του πρωτοκόλλου και των συνημμένων, παρέχοντας τις απαραίτητες βεβαιώσεις ότι η συγκεκριμένη κλινική μελέτη θα διεξαχθεί με όλες τις διατάξεις του πρωτοκόλλου, συμπεριλαμβανομένων όλων των δηλώσεων σχετικά με την εμπιστευτικότητα και σύμφωνα με τις τοπικές και κανονιστικές απαιτήσεις και εφαρμογές των Διεθνών κανονισμών και κατευθυντήριων οδηγιών της ICH και των Ελληνικών Ρυθμιστικών Αρχών.

Κύριος κλινικός ερευνητής και επιθεωρητής :

Υπογραφή :

Ημερομηνία :

Ονοματεπώνυμο:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II αποτελεί ένα από τα παγκόσμια προβλήματα υγείας. Ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη αυξάνεται συνεχώς. Η θεραπεία πρώτης γραμμής για τον διαβήτη αποτελεί η μετφορμίνη. Η αναποτελεσματική ρύθμιση του όμως οδήγησε στη χρήση νέων αντιδιαβητικών φαρμάκων είτε μόνων τους είτε σε συνδυασμό με μετφορμίνη.

Η βιλνταγλιπτίνη αποτελεί έναν αναστολέα του ενζύμου διπεπτιδυλ-πεπτιδάση-4 η οποία σε συνδυασμό με τη μετφορμίνη υπόσχεται καλύτερη θεραπεία των ατόμων που πάσχουν από διαβήτη.

Κύριος στόχος της μελέτης είναι να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της βιλνταγλιπτίνης/μετφορμίνης στη μείωση του ποσοστού της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς που είναι ανεπαρκώς ρυθμισμένοι μόνο με μετφορμίνη.

Για την μελέτη 198 άτομα χωρίστηκαν ισάριθμα σε δύο ομάδες, όπου στη μία θα χορηγηθεί βιλνταγλιπτίνη/μετφορμίνη και στην άλλη μετφορμίνη.

Αποτελεί μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή κλινική μελέτη φάσης III .

Η διάρκεια της είναι 26 εβδομάδες.

Η κύρια μέτρηση θα είναι αυτή του ποσοστού της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στην αρχή, κατά τη διάρκεια και στο τέλος της μελέτης και στα δύο γκρουπ.

Επίσης θα καταγραφούν τα εξής: FPG, PPG, BMI και το λιπιδαιμικό προφίλ στην αρχή και το τέλος της μελέτης. Τα αποτελέσματα θα αξιολογηθούν στατιστικά.

Η ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II με την χορήγηση της βιλνταγλιπτίνης/μετφορμίνης είναι πολλά υποσχόμενη. Κλινικές μελέτες που θα διεξαχθούν θα εδραιώσουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

ABSTRACT

Type II diabetes mellitus is one of the most important health problems nowadays. The number of people who are suffering from type II diabetes is increasing constantly. The first line treatment for type 2 diabetes is metformin. An unsatisfactory glycemic control has lead to the use of new anti-diabetic drugs, either alone or in combination with metformin.

Vildagliptin is a dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor, which in combination with metformin is particularly effective in treating patients with type 2 diabetes.

The main aim of this study is to evaluate the effectiveness of vildagliptin /metformin in HbA1c reduction in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy.

For this trial 198 patients will be equally divided at two group, one that will take vildagliptin/metformin(treatment group) and the other will take metformin(control group).

This is a 26 week, double-blind, randomized controlled trial phase III.

The main measurement is the percentage of hemoglobin (HbA1C) at the beginning, during and at the end of the trial. Moreover, FPG, PPG, BMI and lipid profile will be measured at the beginning and at the end of the trial.

The results will be evaluated statistically.

The use of vildagliptin/metformin in treatment of type II diabetes mellitus is promising. Clinical trials will establish the effectiveness of this drug.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ – ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

HbA1c	Glycosylated hemoglobin
DDP-4	Dipeptidyl-peptidase 4
GLP-1	Glucagon –like peptide 1
FPG	Fasting plasma glucose
PPG	Postprandial plasma glucose
BMI	Body mass index
ΣΔ	Σακχαρώδης διαβήτης
TC	Total cholesterol
LDL	Low-Density Lipoprotein cholesterol
HDL	High-Density Lipoprotein cholesterol
Tg	Triglyceride
PI	Principal Investigator
OEM	Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
AE(s)	Adverse event(s)
SAE	Serious adverse events
CRF	Φόρμα καταγραφής περιστατικού
ITT	Intention to treat
GCP	Good clinical practice
REB/IEC	Research Ethics Board / Independent Committee
ICH	International Conference on Harmonization

Table of Contents

ΣΕΛΙΔΑ ΥΠΟΓΡΑΦΩΝ.....	1
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	2
ABSTRACT.....	3
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ-ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ.....	4
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ.....	7
ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	7
ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ.....	8
ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΕΣ ΣΤΟΧΟΙ.....	8
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	8
ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	8
ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	8
ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	9
ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	9
ΚΥΡΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗ.....	9
ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΥΣΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ.....	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ.....	10
ΣΤΡΑΤΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ.....	10
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ.....	10
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ.....	10
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	11
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΥΦΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	11
ΑΠΟΣΥΡΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	12
ΛΟΓΟΙ ΑΠΟΣΥΡΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	12
ΠΡΟΩΡΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	12
ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	12
ΟΜΑΔΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	12
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ.....	12
ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ,ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ,ΤΡΟΠΟΣ ΛΗΨΗΣ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ.....	13
ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ.....	13
ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ.....	13
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	13
ΠΑΡΑΛΛΗΛΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΓΩΓΕΣ.....	14
ΣΧΕΔΙΟ ΕΠΙΒΛΕΨΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	14
ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΜΕ ΤΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ.....	14
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΠΙΣΚΕΨΕΩΝ.....	14
ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ.....	15
ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ.....	15
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ.....	15
ΣΟΒΑΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ.....	16
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ.....	16
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	17
ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ.....	17
ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	17
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	17
ΗΘΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟΤΗΤΑ.....	18

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ.....	18
ΚΑΝΟΝΕΣ ΗΘΙΚΗΣ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ.....	18
ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟΤΗΤΑΣ.....	18
ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	18
ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ.....	18
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	19
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	22
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι.....	22
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ.....	22
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ.....	23

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μία ετερογενή ομάδα παθήσεων με κύριο χαρακτηριστικό την υπεργλυκαιμία λόγω διαταραχών στην έκκριση ινσουλίνης, στην δράση της ή και στα δύο. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων του σακχαρώδη διαβήτη ανήκει σε δύο κατηγορίες: στον τύπου I, όπου υπάρχει πλήρη έλλειψη ινσουλίνης και στον τύπου II, όπου παρατηρείται διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης και αντίσταση στη δράση της.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II (μη-ινσουλινοεξαρτώμενος) αποτελεί το συνηθέστερο τύπο διαβήτη και ο αριθμός των ασθενών που πάσχουν αυξάνεται δραματικά κάθε χρόνο και αναμένεται να διπλασιαστεί τις επόμενες δεκαετίες. Η σωστή ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη περιλαμβάνει εκτός ενός υγιεινού προτύπου διατροφής και άσκησης, πολλές κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων. Ωστόσο η συνεχής αύξηση του ποσοστού ατόμων που πάσχουν και η αδυναμία ρύθμισης του οδήγησε στην χρήση πολλών αντιδιαβητικών διαφορετικών κατηγοριών, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να δυσκολεύονται να ακολουθήσουν αγωγές πολλών σκευασμάτων.

Η μετφορμίνη, που ανήκει στην κατηγορία των διγουανιδίων αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Δρα μέσω της ενίσχυσης της πρόσληψης της γλυκόζης από τα κύτταρα ενώ φάνηκε ότι συνεισφέρει στην απώλεια σωματικού βάρους.

Η βιλνταγλιπτίνη ανήκει στην κατηγορία των αναστολέων του ενζύμου διπεπτιδιλ-πεπτιδάση -4 (DDP-4). Η αναστολή της DDP-4 οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων του γλυκαγονικού πεπτιδίου τύπου 1 (GLP-1). Η αύξηση των επιπέδων του GLP-1 διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης. Τέλος ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας είναι μικρός.

Συμπερασματικά ο συνδυασμός αυτών των δύο ουσιών σε ένα σκεύασμα αποτελεί μια νέα σημαντική θεραπεία προκειμένου οι ασθενείς να πετύχουν και να διατηρήσουν εύκολα ρυθμισμένα τα επίπεδα του σακχάρου τους και κατ' επέκταση το διαβήτη.

ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της βιλνταγλιπτίνης/μετφορμίνης στη θεραπεία των ασθενών που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ρυθμιζόμενου ανεπαρκώς με μονοθεραπεία μετφορμίνης.

ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ

Η μεταβολή των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) μετά από θεραπεία 24 εβδομάδων σε σύγκριση με την μετφορμίνη.

ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΕΣ ΣΤΟΧΟΙ

- Η μεταβολή των επιπέδων της γλυκόζης αίματος μετά την νηστεία (FPG) μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας
- Η μεταβολή των επιπέδων της γλυκόζης αίματος 2 ώρες μετά το γεύμα (PPG) μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας
- Η επίδραση που θα παρατηρηθεί στο δείκτη μάζα σώματος (BMI) μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας
- Η επίδραση που θα παρατηρηθεί στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας
- Την αξιολόγηση της ασφάλειας και της ανοχής του νέου αντιδιαβητικού φαρμάκου στους ασθενείς

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή κλινική μελέτη φάσης III, όπου η ομάδα θεραπείας λαμβάνει το φάρμακο βιλνταγλιπτίνη/μετφορμίνη ενώ η ομάδα ελέγχου λαμβάνει μετφορμίνη, η οποία αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Υπάρχει διπλή τυφλοποίηση τόσο των ερευνητών όσο και των ασθενών για τις δύο ομάδες.

Η διάρκεια της μελέτης είναι 26 εβδομάδες και οι ασθενείς της μελέτης προέρχονται από το Πανεπιστημιακό νοσοκομείο Λάρισας.

Η έναρξη της μελέτης θα 16/9/2019 και θα ολοκληρωθεί 15/03/2020.

ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Ο αριθμός των ατόμων που θα συμμετάσχουν στην μελέτη θα είναι 198, όπου 99 θα είναι στην ομάδα θεραπείας με βιλνταγλιπτίνη/μετφορμίνη και 99 στην ομάδα σύγκρισης με μετφορμίνη.

Οι συμμετέχοντες μπορούν να είναι άντρες /γυναίκες ηλικίας 18-70 ετών.

ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο προβλεπόμενος χρόνος διάρκειας της μελέτης είναι 26 εβδομάδες.

Ο χρόνος για την επιλογή των ασθενών και την κατάταξή τους στις δύο ομάδες είναι 2 εβδομάδες, ενώ η διάρκεια της χορήγησης των φαρμάκων είναι 24 εβδομάδες.

ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

ΚΥΡΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗ

Η κύρια μέτρηση της έρευνας είναι το ποσοστό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης αίματος (HbA1c) που υπολογίζεται σε % μονάδες.

Η μέτρησή της θα γίνει κατά την έναρξη χορήγησης των θεραπειών (3^η εβδομάδα), την 14^η εβδομάδα και την 26^η εβδομάδα που αποτελεί την λήξη της κλινικής μελέτης.

Η μέτρηση της γίνεται με απλή αιμοληψία φλεβικού αίματος.

Οι τιμές που θα βρεθούν, θα καταγραφούν και για τις δύο ομάδες προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της βιλνταγλιπτίνης/μετφορμίνης σε σχέση με την μετφορμίνη στη θεραπεία του ΣΔ ΙΙ.

ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΥΣΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

- Η μέτρηση της γλυκόζης αίματος μετά από νηστεία (FPG) που υπολογίζεται σε mg/dl.
Η μέτρησή της θα γίνει με απλή αιμοληψία κατά την έναρξη χορήγησης των θεραπειών και την 26^η εβδομάδα που αποτελεί την λήξη της μελέτης.
Οι τιμές που θα βρεθούν, θα καταγραφούν και για τις δύο ομάδες.
- Η μέτρηση της γλυκόζης αίματος 2 ώρες μετά το γεύμα (PPG) που υπολογίζεται σε mg/dl.
Η μέτρησή της θα γίνει με απλή αιμοληψία κατά την έναρξη χορήγησης των θεραπειών και την 26^η εβδομάδα που αποτελεί την λήξη της μελέτης.
Οι τιμές που θα βρεθούν, θα καταγραφούν και για τις δύο ομάδες.
- Ο υπολογισμός του δείκτη μάζας σώματος (BMI) που υπολογίζεται σε kg/m².
Η μέτρησή του γίνεται σε ειδικούς μηχανικούς ζυγούς με αναστημόμετρο κατά την έναρξη της θεραπείας και την 26^η εβδομάδα που αποτελεί την λήξη της μελέτης. Οι τιμές που θα βρεθούν, θα καταγραφούν και για τις δύο ομάδες.
- Η μέτρηση των τιμών του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών και πιο συγκεκριμένα τα εξής : ολική χοληστερόλη (TL-Total Cholesterol), LDL-χοληστερόλη, HDL- χοληστερόλη, τριγλυκερίδια (Tg) που υπολογίζονται σε mg/dl. Οι μετρήσεις τους θα γίνουν με απλή αιμοληψία κατά την έναρξη χορήγησης των θεραπειών και την 26^η εβδομάδα που αποτελεί την λήξη της μελέτης. Οι τιμές που θα βρεθούν, θα καταγραφούν και για τις δύο ομάδες.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΣΤΡΑΤΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ

Ο κύριος ερευνητής (IP) και οι συνεργάτες του θα διασφαλίσουν ότι όλα τα μέλη του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λάρισας ενημερώνονται για τη φύση και το σκοπό της μελέτης. Στη συνέχεια στους ασθενείς οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II δίνεται ένα έντυπο πληροφοριών που εξηγεί όλες τις διαδικασίες της μελέτης αναλυτικά. Στους ασθενείς που έδειξαν ενδιαφέρον για την έρευνα μετά την παροχή του εντύπου κλείνεται ένα νέο ραντεβού στο χώρο του νοσοκομείου όπου ο κύριος ερευνητής τους ενημερώνει πλήρως για το ρόλο του ασθενή στην έρευνα, τους κινδύνους που τυχόν εγκυμονεί η λήψη του σκευάσματος, τις υποχρεώσεις του ασθενή εάν συμφωνήσει να συμμετάσχει αλλά και το δικαίωμα που έχει να αποχωρήσει οποιαδήποτε στιγμή το επιθυμήσει. Επίσης ο ερευνητής απαντά σε ερωτήματα των ασθενών και τους ενημερώνει ότι το προσωπικό του νοσοκομείου που συμμετέχει στη μελέτη, ιατρικό προσωπικό, νοσηλεύτές είναι διαθέσιμοι ώστε οι συμμετέχοντες να υποβάλλουν ερωτήσεις ανά πάσα στιγμή. Ο ερευνητής είναι εκείνος που θα κρίνει ότι ο ασθενής έχει κατανοήσει πλήρως την διαδικασία και θέλει αυτοβούλως να συμμετάσχει στη μελέτη. Σε αυτή την περίπτωση του παρέχει την ειδική φόρμα συγκατάθεσης συμμετοχής στην έρευνα. Οι ασθενείς που θα συμμετάσχουν στη μελέτη υπογράφουν το έντυπο συγκατάθεσης με την παρουσία ενός μέλους της ερευνητικής ομάδας. Η συγκατάθεση και οι υπογραφές πρέπει να υλοποιηθούν πριν από την τυχαιοποίηση και πριν ξεκινήσουν οι διαδικασίες της έρευνας. Μετά τη λήψη των εντύπων συγκατάθεσης ο κύριος ερευνητής μπορεί να προχωρήσει στην επόμενη φάση του screening.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ

- Άνδρες και γυναίκες ηλικίας 18-70 ετών
- Ασθενείς με γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη(HbA1c) > 7% στην ένταξη
- Ασθενείς με ΣΔ τύπου II που λαμβάνουν μέγιστη δόση μετφορμίνης για τουλάχιστον 3 μήνες από την πρώτη επίσκεψη
- BMI 22-40 kg/m²
- Ασθενείς που έχουν υπογράψει το έντυπο συγκατάθεσης

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

- Άτομα άνω των 70 ετών
- Άτομα με ΣΔ τύπου I
- Άτομα που χρησιμοποίησαν ινσουλίνη ή άλλο αντιδιαβητικό φάρμακο εκτός της μετφορμίνης στο παρελθόν για θεραπεία του ΣΔ τύπου II
- Άτομα με σοβαρές επιπλοκές του διαβήτη όπως διαβητική κετοξέωση εντός 6 μηνών

- Άτομα με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- Άτομα που έπασχαν από OEM ,ασταθή στηθάγχη ή υποβλήθηκαν σε εγχείρηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (bypass) τους τελευταίους 6 μήνες
- Άτομα με ηπατική ανεπάρκεια (όπως κίρρωση)
- Άτομα με τιμές τρανσαμινασών (ALT ή AST) >3 φορές πάνω από τα φυσιολογικά όρια
- Άτομα με νεφρική ανεπάρκεια
- Άτομα με ενεργές σοβαρές λοιμώξεις
- Άτομα που λάμβαναν κορτιζόνη, αυξητικές ορμόνες τους τελευταίους 2 μήνες
- Κύηση και γαλουχία
- Αλκοολισμός
- Ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ακτινολογικό έλεγχο με σκιαγραφικό μέσο

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Μέσω της διαδικασίας της τυχαιοποίησης διασφαλίζεται ότι ο κάθε ασθενής έχει την ίδια πιθανότητα να λάβει μία από τις δύο θεραπείες της μελέτης και με αυτό τον τρόπο εξαλείφεται ο κίνδυνος για σφάλματα. Τα 198 άτομα θα κατανεμηθούν ισάξια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπειών. Για την τυχαιοποίηση θα χρησιμοποιηθεί ο πίνακας των τυχαίων αριθμών. Ο κάθε ασθενής θα λαμβάνει ένα γράμμα (Α ή Β) που αντιστοιχεί στην φαρμακευτική αγωγή που θα λάβει. Την αντιστοιχία αυτή θα γνωρίζει μόνο ο υπεύθυνος του προγράμματος τυχαιοποίησης, ο οποίος θα πρέπει να καταγράψει τα αποτελέσματα σε ειδικά έντυπα. Τόσο ο κύριος ερευνητής όσο και το νοσηλευτικό προσωπικό, δεν θα γνωρίζουν την τυχαιοποίηση του κάθε ασθενή.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΥΦΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη είναι διπλή τυφλή. Για να επιτευχθεί διπλή τυφλοποίηση ούτε οι ασθενείς αλλά ούτε και ο ερευνητής και το νοσηλευτικό προσωπικό γνωρίζει ποια θεραπεία δίνεται σε κάθε ασθενή. Τα φαρμακευτικά σκευάσματα θα είναι όμοια και θα φέρουν ένα γράμμα είτε Α είτε Β ,το οποίο θα αντιστοιχεί σε κάθε ομάδα. Μόνο ο υπεύθυνος του προγράμματος τυχαιοποίησης θα γνωρίζει πληροφορίες σχετικά με ποιο γράμμα αντιστοιχεί στην κάθε θεραπεία. Σε περιπτώσεις απόλυτης ανάγκης, όπως για παράδειγμα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων που θέτουν σε κίνδυνο την υγεία των ασθενών μπορεί ο ερευνητής να ακυρώσει την τυφλοποίηση για να ελέγξει ποια θεραπεία έλαβε ο ασθενής. Σε κάθε περίπτωση είναι απαραίτητο να καταγραφεί ο λόγος της ακύρωσης της τυφλοποίησης, η ημερομηνία, η ώρα και τα στοιχεία του ασθενή.

ΑΠΟΣΥΡΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΛΟΓΟΙ ΑΠΟΣΥΡΣΗΣ

- Ασθενείς οι οποίοι δεν συμμορφώνονται με το πρωτόκολλο της έρευνας
- Ασθενείς που παρουσίασαν ένα ή περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα
- Ασθενείς που ανέπτυξαν κάποιες από τις συνθήκες ή τα συμπτώματα που αναφέρονται στα κριτήρια αποκλεισμού κατά την διάρκεια της μελέτης
- Εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της μελέτης
- Ασθενείς με συχνά επεισόδια υπογλυκαιμίας
- Ασθενείς που βρέθηκε να λαμβάνουν επιπλέον φαρμακευτικές αγωγές
- Οικιοθελής απόσυρση ασθενών από την μελέτη

Σε περίπτωση απόσυρσης ενός ασθενή από την μελέτη γίνεται πλήρης καταγραφή του λόγου απόσυρσης όσο και των στοιχείων του ασθενή. Τα στοιχεία αυτά φυλάσσονται και στο φάκελο του ασθενούς

ΠΡΩΩΡΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Κατά τη διάρκεια της μελέτης αν εμφανιστούν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα σε μεγάλο αριθμό ασθενών που θέτουν σε κίνδυνο την υγεία τους, η μελέτη τερματίζεται πρόωρα. Σε διακοπή της μελέτης πριν τον προβλεπόμενο χρόνο θα γίνει πλήρης καταγραφή των συμβάντων και των στοιχείων των ασθενών που εμφάνισαν τα ανεπιθύμητα συμβάντα και η μελέτη θα κλείσει.

ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΜΕΛΕΤΗΣ

ΟΜΑΔΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Οι ομάδες θεραπείας της μελέτης είναι δύο.

Η πρώτη ομάδα (99 ατόμων) λαμβάνει το φάρμακο βιλνταγλιπτίνη/μετφορμίνη-experimental.

Η δεύτερη ομάδα (99 ατόμων) λαμβάνει το φάρμακο μετφορμίνη-active comparator.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Το φάρμακο που ερευνάται στην συγκεκριμένη μελέτη είναι η **βιλνταγλιπτίνη/μετφορμίνη**.

Αποτελεί ένα συνδυασμό ουσιών και πιο συγκεκριμένα της βιλνταγλιπτίνης, ενός ισχυρού και εκλεκτικού αναστολέα της διπεπτιδιλ-πεπτιδάσης 4 (DPP-4) και της μετφορμίνης, ενός διγουανιδίου. Η οδός χορήγησης του φαρμάκου είναι από το στόμα. Διατίθεται σε δισκία επικαλυμμένα με υμένιο δοσολογίας 50/1000 mg και 50/850 mg. Εμπορικές ονομασίες: Eucreas, Zomarist.

Η σύγκριση θα γίνει με το φάρμακο μετφορμίνη που αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής για το ΣΔ. Η μετφορμίνη αποτελεί ένα διγουανίδιο. Η χορήγησή της γίνεται

επίσης από το στόμα. Διατίθεται σε δισκία επικαλυμμένα με υμένιο δοσολογίας 850 mg και 1000mg. Εμπορικές ονομασίες : Glucophage, Glucostop, Glucofren, Glucoplus, Metformin, Sukontrol.

ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ, ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ, ΤΡΟΠΟΣ ΛΗΨΗΣ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

Η αποθήκευση των σκευασμάτων γίνεται σε θερμοκρασία δωματίου σε σκιερό μέρος ενώ δεν απαιτείται ειδική προετοιμασία τους πριν την λήψη.

Ομάδα Α : η ομάδα λήψης της βινταγλιπτίνης/μετφορμίνης θα λαμβάνει δυο δισκία του φαρμάκου δοσολογίας 50/1000 mg τα οποία ο ασθενής θα παίρνει πρωί βράδυ με το γεύμα. Ο ασθενής δεν θα συνθλίβει, ούτε θα μασά τα δισκία αλλά θα τα καταπίνει με ένα ποτήρι νερό.

Ομάδα Β : η ομάδα λήψης της μετφορμίνης θα λαμβάνει επίσης δύο δισκία του φαρμάκου δοσολογίας 1000mg τα οποία ο ασθενής θα παίρνει πρωί βράδυ με το γεύμα.

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

Σε περιπτώσεις εμφάνισης παρενεργειών προβλέπεται η μείωση της δοσολογίας. Ιδιαίτερα η μετφορμίνη από προηγούμενες μελέτες σχετίζεται με γαστρεντερικές διαταραχές οι οποίες μπορούν να αποφευχθούν με μείωση της δόσης της. Μετά την ύφεση τυχόν συμπτωμάτων μπορεί να χορηγηθεί το σκεύασμα στην προβλεπόμενη δοσολογία.

ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

Ειδική προετοιμασία για την χορήγηση των σκευασμάτων δεν είναι απαραίτητη. Στην αρχή κάθε εβδομάδας οι ασθενείς θα λαμβάνουν τα δισκία από το νοσοκομείο από την υπεύθυνο νοσηλεύτη. Ο νοσηλευτής που χορηγεί τα σκεύασματά δεν γνωρίζει ποιο είναι, διότι αυτά ετοιμάζονται νωρίτερα από άτομο που δεν συμμετέχει στην χορηγία του φαρμάκου και τα συσκευάζει σε φακέλους με το νούμερο του κάθε ασθενή.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Κάθε ασθενής θα λαμβάνει στην αρχή κάθε εβδομάδας εκτός των δισκίων και ένα έντυπο όπου θα συμπληρώνει την ώρα που παίρνει το σκεύασμα κάθε μέρα καθώς και αν έχει παραλείψει να το πάρει. Αυτό το έντυπο θα το παραδίδει στην αρχή κάθε εβδομάδας στον νοσοκομείο όπου θα παραδίδεται στον υπεύθυνο τυχαιοποίησης για να συμπεριληφθεί στο φάκελο του ασθενούς.

ΠΑΡΑΛΛΗΛΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΓΩΓΕΣ

Είναι απαραίτητη η ενημέρωση του κύριου ερευνητή και καταγραφή παράλληλων φαρμακευτικών αγωγών που λαμβάνουν οι συμμετέχοντες στην κλινική μελέτη.

Θα είναι στην κρίση του αν θα συνεχιστεί κατά την διάρκεια της μελέτης η θα διακοπεί η χρήση:

- β2-αγωνιστές για τη θεραπεία αναπνευστικών διαταραχών
- διουρητικά
- αναστολείς ΜΕΑ για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης
- φάρμακα για τη θεραπεία παθήσεων του θυρεοειδή
- φάρμακα για τη θεραπεία παθήσεων του νευρικού συστήματος

ΣΧΕΔΙΟ ΕΠΙΒΛΕΨΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΜΕ ΤΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

- Έλεγχος ότι χρησιμοποιείται η τελευταία εγκεκριμένη έκδοση της φόρμας συμπλήρωσης
- Έλεγχος ότι η κάθε φόρμα έχει υπογραφεί και από τον συμμετέχοντα στην μελέτη και από τον ερευνητή

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΠΙΣΚΕΨΕΩΝ

1^η επίσκεψη- περίοδος screening

Πριν ξεκινήσει η μελέτη (1^η και 2^η εβδομάδα)

- Ενημέρωση των συμμετεχόντων
- Λήψη ιατρικού ιστορικού
- Στρατολόγηση των συμμετεχόντων σύμφωνα με τα κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού
- Συμπλήρωση εντύπου συγκατάθεσης συμμετεχόντων
- Απαραίτητες μετρήσεις
- Τυχαιοποίηση ασθενών

2^η επίσκεψη-πριν την θεραπεία

Αρχή 3^{ης} εβδομάδας της μελέτης

- Έλεγχος της καταλληλότητας των εγκαταστάσεων
- Έλεγχος της καταλληλότητας του προσωπικού που θα συμμετάσχει στη μελέτη-σωστά καταρτισμένοι και με γνώση του Good Clinical Practice
- Έλεγχος των φαρμάκων και του χώρου αποθήκευσής τους
- Έλεγχος ότι το προσωπικό έχει λάβει την τελευταία έκδοση του πρωτοκόλλου

- Έλεγχος ότι όλες οι φόρμες είναι συμπληρωμένες σύμφωνα με το πρωτόκολλο
- Έλεγχος του φακέλου των ασθενών
- Αιμοληψία των συμμετεχόντων-εξέταση
- Λήψη απαραίτητων μετρήσεων για τη μελέτη(HbA1c, FPG, PPG, BMI, TC, HDL, Tg)
- Χορήγηση των φαρμακευτικών σκευασμάτων

3^η επίσκεψη-διάρκεια θεραπείας

14^η εβδομάδα της μελέτης

- Συλλογή και έλεγχος συμπλήρωσης φόρμας συμμετεχόντων
- Έλεγχος τήρησης του πρωτοκόλλου
- Έλεγχος της διαδικασίας τυχαιοποίησης των ασθενών
- Έλεγχος των φαρμακευτικών σκευασμάτων
- Καταγραφή τυχόν προβλημάτων-ανεπιθύμητων συμβάντων
- Αιμοληψία
- Καταγραφή απαραίτητων μετρήσεων

4^η επίσκεψη-τελική

Τέλος 26^η εβδομάδας

- Συλλογή και έλεγχος συμπλήρωσης φόρμας συμμετεχόντων
- Έλεγχος τήρησης του πρωτοκόλλου
- Καταγραφή τυχόν προβλημάτων-ανεπιθύμητων συμβάντων
- Αιμοληψία-φυσική εξέταση
- Καταγραφή των απαραίτητων μετρήσεων
- Λήψη των τελικών εγγράφων της μελέτης από τον ερευνητή

ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ

Κατά την διάρκεια της μελέτης θα γίνεται καταγραφή των στοιχείων των ασθενών, της θεραπείας που λαμβάνουν, τα αποτελέσματα των μετρήσεων, τυχόν παρενεργειών που εμφάνισαν στον ηλεκτρονικό τους φάκελο. Οι ηλεκτρονικοί φάκελοι των ασθενών θα βρίσκονται στην διάθεση του monitor της μελέτης, ο οποίος κατά κύριο λόγο θα έχει πρόσβαση στους φακέλους.

ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ

Ανεπιθύμητο συμβάν (ΑΕ) ορίζεται κάθε ανεπιθύμητη από ιατρική άποψη εκδήλωση σε ασθενή ή σε συμμετέχοντα σε κλινική μελέτη στον οποίο χορηγείται φαρμακευτικό προϊόν, η οποία δεν παρουσιάζει αναγκαστικά αιτιολογική συσχέτιση με τη θεραπεία αυτή. Για να εκτιμηθεί συσχέτιση μεταξύ του συμβάντος και της αγωγής της μελέτης εξετάζουμε τα εξής:

Σχετικό (Πιθανό/ Βέβαιο)

- Το γεγονός έχει αποδεδειχθεί ότι συμβαίνει με την λήψη της φαρμακευτικής αγωγής
- Υπάρχει μια χρονική συσχέτιση της φαρμακευτικής αγωγής και της έναρξη γεγονότος
- Το γεγονός υποχωρεί με την διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής
- Το γεγονός ξαναεμφανίζεται με την επανέναρξη της φαρμακευτικής αγωγής

Μη σχετικό (Απίθανο/Δεν σχετίζεται)

- Δεν υπάρχει χρονική συσχέτιση της φαρμακευτικής αγωγής και της έναρξης του γεγονότος.
- Αποδείχθηκε διαφορετική αιτιολογία

ΣΟΒΑΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ

Σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν (SAE) ορίστηκε ένα δυσάρεστο ιατρικό γεγονός το οποίο οδηγεί σε:

- Θάνατο
- Αρχική ή παρατεταμένη νοσοκομειακή νοσηλεία
- Περιστατικό απειλητικό για τη ζωή
- Σοβαρή, προσωρινή ή μόνιμη αναπηρία
- Συγγενής ανωμαλία/εκ γενετής ανωμαλία
- Περιστατικό που θεωρείται σημαντικό από τον ερευνητή για οποιοδήποτε άλλο λόγο

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα, σοβαρά και μη, που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης (από την στιγμή που θα υπογραφεί το έγγραφο συγκατάθεσης μέχρι το πέρας) θα συλλεχθούν, θα καταγραφούν και θα κοινοποιηθούν στο χορηγό μέσω του ερευνητή και των κατάλληλων εγγράφων.

Για κάθε ΑΕ, ο ερευνητής θα αναφέρει την ημερομηνία έναρξης και λήξης, το μέγεθος, την απαιτούμενη θεραπεία, τα αποτελέσματα, τη σοβαρότητα και τα μέτρα που ελήφθησαν. Θα είναι υπεύθυνος στο να ερευνήσει την σχέση μεταξύ του εξεταζόμενου φαρμάκου και των ΑΕ.

Η ενημέρωση του χορηγού πρέπει να γίνει εντός 24 ωρών από την εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων και την απόσυρση των ατόμων από τη μελέτη. Κατά την διάρκεια των επισκέψεων γίνεται καταγραφή για ανεπιθύμητα συμβάντα και επίσης οι ασθενείς οφείλουν να ενημερώσουν άμεσα στην περίπτωση εμφάνισης τέτοιων εκδηλώσεων.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Στην μελέτη αυτή συμμετέχουν άνδρες/γυναίκες ηλικίας 18-70 ετών. Η μελέτη μας περιλαμβάνει 198 άτομα, συμπεριλαμβάνοντας ένα 10% αποχώρησης συμμετεχόντων.

Σύμφωνα με τα στοιχεία που έχουμε βρει μέσω της βιβλιογραφίας όπου η τυπική απόκλιση(SD) της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης είναι 1,03 ενώ η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων είναι 0,5, το ελάχιστο επιθυμητό δείγμα με power=90% και p-value<0.05 είναι 180 άτομα.

ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Η κάθε θεραπεία αντιστοιχεί στην Α και Β ομάδα. Οι ασθενείς χωρίζονται σε ομάδες τεσσάρων ατόμων οπότε έχουμε έξι πιθανούς συνδυασμούς: ABBA, AABBB, ABAB, BBAA, BAAB, BABA. Σε ένα πίνακα τυχαίων αριθμών (αγνοώντας τα 0,7-9) παίρνοντας μία σειρά για παράδειγμα 3,5,2,3 αντιστοιχούν σε ABAB, BAAB, AABBB, ABAB. Στην πρώτη ομάδα ο 1^{ος} θα πάρει την θεραπεία Α, ο 2^{ος} την θεραπεία Β, ο 3^{ος} την θεραπεία Α και ο 4^{ος} την θεραπεία Β και ούτω καθ'εξής.

Με την διαδικασία της τυχαίωσης διασφαλίζεται ότι ο κάθε ασθενής έχει την ίδια πιθανότητα να λάβει μία από τις δύο θεραπείες της μελέτης και με αυτό τον τρόπο εξαλείφεται ο κίνδυνος για σφάλματα.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων θα γίνει μέσω του προγράμματος IBM SPSS statistics 25.

Το σύνολο των μεταβλητών θα παρουσιαστούν με μεθόδους περιγραφικής στατιστικής. Οι συνεχείς μεταβλητές θα παρουσιαστούν με χρήση βασικών μέτρων θέσης και διασποράς, ενώ οι κατηγορικές θα παρουσιαστούν σε πίνακες απολύτων και σχετικών συχνοτήτων.

Αρχικά θα ελεγχθούν τα δεδομένα μας αν ακολουθούν κανονική κατανομή με το test Shapiro-Wilk. Θα χρησιμοποιηθεί t-test για εξαρτημένα δείγματα ή wilcoxon test για να συγκρίνουμε τις τιμές που έχουμε βρει από τις μετρήσεις. Αυτό αφορά τόσο τις τιμές της κύριας όσο και των δευτερευόντων μετρήσεων και στις δύο ομάδες.

Θα χρησιμοποιηθεί t-test για ανεξάρτητα ή Mann Whitney-U test μεταξύ των τιμών που βρέθηκαν για τις δύο ομάδες, προκειμένου να εκτιμήσουμε την αποτελεσματικότητα της βλνταγλιπτίνης/μετφορμίνης έναντι της μονοθεραπείας με μετφορμίνη. Αυτό αφορά τόσο τις τιμές της κύριας όσο και των δευτερευόντων μετρήσεων και στις δύο ομάδες.

Θα χρησιμοποιηθεί chi-square test για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία των δύο ομάδων.

Για μεταβολές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στις δύο ομάδες σε σχέση με την αρχική τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης θα χρησιμοποιηθεί γραμμική παλινδρόμηση.

Όλες οι αναλύσεις θα διεξάγονται σύμφωνα με τις αρχές της intention-to-treat (ITT) ανάλυσης.

Οι στατιστικές αναλύσεις θα πραγματοποιηθούν με στάθμη σημαντικότητας 5%.

ΗΘΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟΤΗΤΑ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

Η επιτήρηση της μελέτης θα γίνεται από μία ανεξάρτητη επιτροπή. Η επιτροπή θα πραγματοποιεί επισκέψεις προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφάλεια των συμμετεχόντων καθώς και η εξέλιξη της κλινικής μελέτης.

ΚΑΝΟΝΕΣ ΗΘΙΚΗΣ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ

Η διεξαγωγή της μελέτης θα είναι σύμφωνη με το διεθνές ηθικό και επιστημονικό πρότυπο της ορθής κλινικής πρακτικής (ICH GCP). Η συμμόρφωση με το παρόν πρότυπο παρέχει δημόσια διαβεβαίωση ότι τα δικαιώματα και η ασφάλεια και των συμμετεχόντων προστατεύονται σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι (1964) και τις μεταγενέστερες τροποποιήσεις του.

ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Τα προσωπικά δεδομένα θεωρούνται αυστηρά εμπιστευτικά. Μέσω της μελέτης διασφαλίζεται ο σεβασμός της ιδιωτικής ζωής καθώς και της ανωνυμίας των συμμετεχόντων. Όλα τα αρχεία και οι φάκελοι μελέτης θα φυλάσσονται σε ασφαλές χώρο με περιορισμένη πρόσβαση.

ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Με την ολοκλήρωση της μελέτης όλα τα έγγραφα της μελέτης θα αρχειοθετηθούν από τον ερευνητή. Αυτό θα επιτρέψει την επίλυση τυχόν ερωτημάτων και ανησυχιών σχετικά με τα δεδομένα και τα συμπεράσματα της μελέτης. Ο ερευνητής διατηρεί τα αρχεία για όσο διάστημα καθορίζεται από τις κρατικές αρχές.

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

Το πρωτόκολλο επιδέχεται τροποποιήσεις αν κρίνεται απαραίτητο για την ασφάλεια των συμμετεχόντων και για την μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας. Το αίτημα για αναδιατύπωση του πρωτοκόλλου θα λάβει έγκριση από τον χορηγό και την Επιτροπή Ερευνητικής Δεοντολογίας (REB/IEC), πριν από την έναρξη της μελέτης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wilkison B. Ian, Raine Tim, Wiles Kate, Goodhart Anna, Hall Catriona, O'Neill Harriet, *Oxford handbook of clinical medicine*, 10th edition, Oxford University Press
2. Bosi E., Dotta F., Jia Y. , Goodman M., Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus, *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009;11(5): 506–515
3. Chawla Manoj , Kim Tae Ho, Mirasol Roberto, Faruque Pathan, Cooke Kathryn, Hours-Zesiger Peggy , Shete Abhijit , Initial combination therapy with vildagliptin plus metformin in drug-naïve patients with T2DM: a 24-week real-life study from Asia, June 2018 , available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2018.1476333>,
4. Odawara M, Hamada I, Suzuki M. Efficacy and Safety of Vildagliptin as Add-on to Metformin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* 2014; 5:169-81
5. Odawara M, Yoshiki M, Sano M, Hamada I, Lukashevich V, Kothny W. Efficacy and safety of a single-pill combination of vildagliptin and metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Ther.* 2015; 6: 17–27
6. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2007; 24: 955–61.
7. Schweizer A, Dejager S, Bosi E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial , *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2009;11(8):804-12
8. Xu T, Zhan M., Jiang X., Efficacy and safety of vildagliptin combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis, *Int J Clin Exp Med*, 2016; 9: 9495-9503
9. Keating G., Vildagliptin , A Review of its Use in Type 2 Diabetes Mellitus, *Drugs* , 2010; 70: 2089-2112
10. Matthews D., Paldanius P. , Proot P., Foley J. , Stumvoll M. , Del Prato S., Baseline characteristics in the VERIFY study: a randomized trial assessing

the durability of glycaemic control with early vildagliptin-metformin combination in newly diagnosed Type 2 diabetes, *DIABETIC Medicine*, 2018

11. Melzer-Cohen C., Davis C., Shalev V., Chodick G., Effectiveness of vildagliptin as add-on to metformin monotherapy among uncontrolled type 2 diabetes mellitus patients in a real-world setting, *Journal of Diabetes* ,2017
12. Filozof C., Schartz S. ,Foley J. Effect of vildagliptin as add-on therapy to a low-dose metformin, *World J Diabetes* 2010 ; 1: 19-26
13. Rombopoulos G., Hatzikou M., Athanasiadis A., Elisaf M., Treatment compliance with fixed-dose combination of vildagliptin/metformin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a 24- week observational study, *International journal of endocrinology*, 2015
14. Bhandare B., Adhikary J., A comparative study to evaluate the efficacy and safety of Vildagliptin as an add-on therapy to a low-dose Metformin vs an uptitration of Metformin in type 2 DM patients, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 2013; 22: 116-120
15. Novartis, Efficacy and Safety of Vildagliptin Compared to Metformin in Drug Naive Patients With Type 2 Diabetes [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00099866].U.S. National library of medicine, ClinicalTrials.gov Available at : <https://clinicaltrials.gov> [accessed August 2019]
16. Novartis, Efficacy and Safety of Fixed Combination Therapy of Vildagliptin and Metformin (25/1000 mg Bid) in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Prior Metformin Monotherapy (HbA1c 7.0-9.5%) [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00728351].U.S. National library of medicine, ClinicalTrials.gov Available at : <https://clinicaltrials.gov> [accessed August 2019]
17. Novartis, Early add-on Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Metformin [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01766778].U.S. National library of medicine, ClinicalTrials.gov Available at : <https://clinicaltrials.gov> [accessed August 2019]

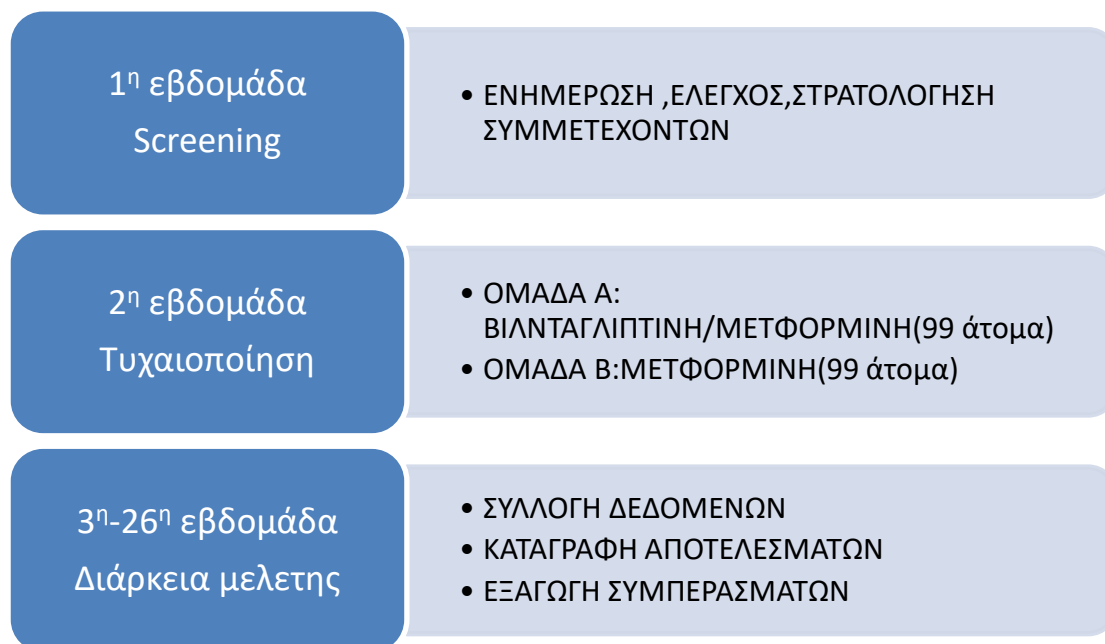
18. Novartis, Efficacy and Safety of Combination Therapy of Vildagliptin/Metformin in Patients in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT011196546].U.S. National library of medicine, ClinicalTrials.gov Available at : <https://clinicaltrials.gov> [accessed August 2019]

19. Novartis, Safety and Efficacy of Vildagliptin Plus Metformin (SPC) Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Patients [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01582243].U.S. National library of medicine, ClinicalTrials.gov Available at : <https://clinicaltrials.gov> [accessed August 2019]

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

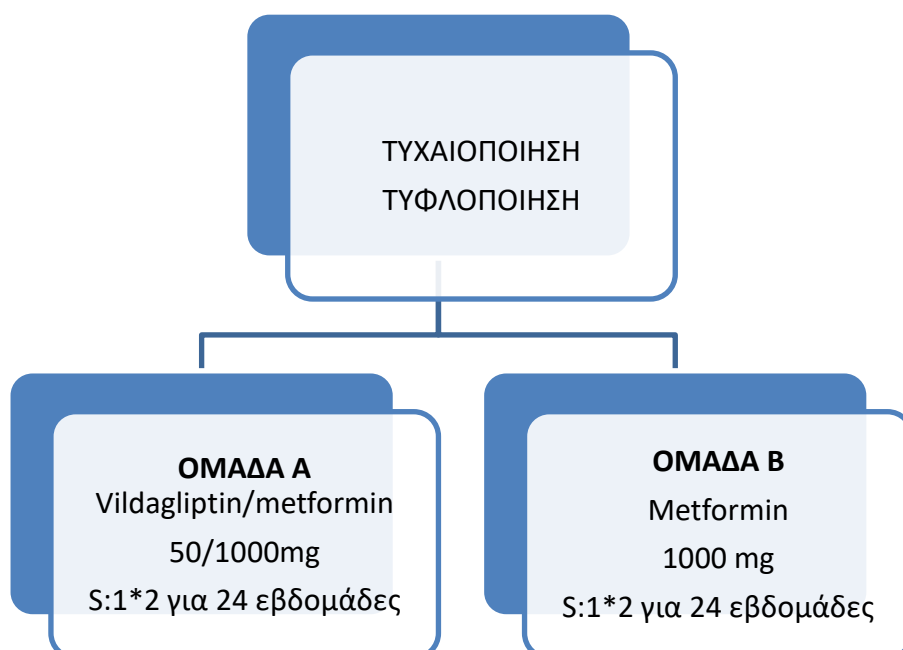
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΜΕΛΗΤΗΣ



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΟΜΑΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΑΤΑ ΦΑΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΠΙΣΚΕΨΕΩΝ

	ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ	ΕΝΑΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΛΗΞΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΕΠΙΣΚΕΨΗ	1^η	1^η	2^η	3^η	4^η
ΕΒΔΟΜΑΔΑ	1 ^η	2 ^η	3 ^η	14 ^η	26 ^η
ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ	X				
ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ	X				
ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	X				
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ/ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	X				
ΑΙΜΟΛΗΨΙΑ/ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ			X	X	X
ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ, ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ			X		
ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ				X	X
ΕΛΕΓΧΟΣ ΦΑΚΕΛΟΥ			X	X	X
ΤΕΛΙΚΑ ΕΓΓΡΑΦΑ					X