



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ)

«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»

**ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ, ΔΙΠΛΑ-ΤΥΦΛΗ, ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΜΕ
ΕΙΚΟΝΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΜΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗΣ ΣΤΗΝ
ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2**

*EFFECTS OF EMPAGLIFLOZIN ON BLOOD PRESSURE VARIABILITY
IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A RANDOMIZED,
DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL*

Διπλωματική Εργασία

ΘΕΟΔΩΡΑΚΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑΣ-ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΣ

ΙΑΤΡΟΥ

Επιβλέπων Καθηγητής: κ. Στεφανίδης Ιωάννης

Τριμελής Επιτροπή: Στεφανίδης Ιωάννης, Δοξάνη Χρυσούλα, Ζιντζαράς Ηλίας

ΛΑΡΙΣΑ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2020

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ) «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική» και αφορά τη συγγραφή ενός πρωτοκόλλου για τη διενέργεια παρεμβατικής κλινικής μελέτης για την αξιολόγηση της επίδρασης της εμπαγλιφλοζίνης στην μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με τύπου-2 σακχαρώδη διαβήτη.

Από την θέση αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω την τριμελή επιτροπή και τον επιβλέποντα κ. Στεφανίδα Ιωάννη, για την ευκαιρία που μου έδωσαν να ασχοληθώ για πρώτη φορά μέχρι σήμερα με την κλινική έρευνα και συγκεκριμένα με την συγγραφή ενός πρωτοκόλλου παρεμβατικής μελέτης, καθώς και για την εκπαίδευση που μου προσέφεραν καθ' όλη την διάρκεια του ΠΜΣ. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή και υπεύθυνο του ΠΜΣ κ. Ζιντζαρά Ηλία τόσο για την εκπαίδευση όσο και για την υποστήριξη που μας παρείχε καθ' όλη την διάρκεια του ΠΜΣ. Ένα μεγάλο ευχαριστώ επίσης οφείλω στον υποψήφιο διδάκτορα κ. Μπρότση Θεόδωρο για την άριστη συνεργασία και την άμεση επίλυση όλων των προβλημάτων που προέκυψαν κατά την διάρκεια του ΠΜΣ. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την υποστήριξη κατά την εκπόνηση αυτού του εγχειρήματος.

Λάρισα, Σεπτέμβριος 2020

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας, με τους ασθενείς με τύπου-2 ΣΔ να εμφανίζουν 2πλασιο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΣΔ. Η αυξημένη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) σε διαβητικούς ασθενείς σχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή και ολική θνησιμότητα. Οι αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου-2 (SGLT2) μειώνουν την εμφάνιση καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβάντων και θανάτου σε αυτό τον πληθυσμό. Η παρούσα μελέτη είναι τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη ενός κέντρου για την αξιολόγηση της επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στην μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης σε ενήλικες ασθενείς με τύπου-2 ΣΔ. Κύριος στόχος της μελέτης είναι να ερευνηθεί την επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στην βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα ΑΠ όπως αυτή μετράται μέσω της 24ωρης μέσης πραγματικής μεταβλητότητας της συστολικής ΑΠ. Δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης είναι να ερευνηθεί την επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης σε άλλους δείκτες βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας ΑΠ, στην περιπατητική ΑΠ και στην λευκωματινουρία, καθώς και η εκτίμηση ασφαλείας του φαρμάκου. 60 ασθενείς (30 ανά βραχίονα) θα τυχαιοποιηθούν σε μία αναλογία 1:1 σε εμπαγλιφλοζίνη 10mg από του στόματος εφάπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Οι συμμετέχοντες στην μελέτη θα υποβληθούν σε 24ωρη καταγραφή ΑΠ με την συσκευή Mobil-O-Graph-NG στην αρχή και το τέλος της μελέτης. Η ανάλυση των ασθενών θα γίνει στο τμήμα της θεραπείας όπου αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σύμφωνα με την εφαρμογή της «πρόθεση-για-θεραπεία ανάλυση».

Λέξεις-κλειδιά: εμπαγλιφλοζίνη, SGLT2 αναστολείς, σακχαρώδης διαβήτης, μεταβλητότητα αρτηριακής πίεσης

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a major issue of public health; patients with type-2 DM have a 2-fold higher risk of death compared with patients without DM. Increased blood pressure variability (BPV) is associated with cardiovascular and total mortality in diabetic patients. Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors decrease the incidence of cardiovascular and renal events, as well as death in this population. The present study is a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial aiming to evaluate the effects of empagliflozin in BPV in adult patients with type-2 DM. The primary objective of this study is to evaluate the effects of empagliflozin in short-term BPV and especially in 24-hour average real variability of systolic BP. Secondary objectives are to evaluate the effects of empagliflozin in other short- and long-term BPV indices, ambulatory BP and albuminuria, as well as drug safety evaluation. 60 patients (30 per arm) will be randomized in a 1:1 ratio to oral empagliflozin 10mg per day or a matching placebo for 12 weeks. Study participants will undergo 24-hour ambulatory BP monitoring with Mobil-O-Graph NG device at baseline and at study-end. Analysis of study outcomes will include all randomized participants according to intention-to-treat principle.

Keywords: empagliflozin, SGLT2 inhibitors, diabetes mellitus, blood pressure variability

ΣΕΛΙΔΑ ΥΠΟΓΡΑΦΩΝ

**ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ, ΔΙΠΛΑ-ΤΥΦΛΗ, ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΜΕ ΕΙΚΟΝΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΜΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗΣ
ΣΤΗΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2**

Συμφωνώ με τους όρους του παρόντος πρωτοκόλλου μελέτης. Θα διεξάγω τη μελέτη σύμφωνα με τις διαδικασίες που καθορίζονται στο παρόν, τις αρχές της Ορθής Κλινικής Πρακτικής και τους τοπικούς κανονισμούς, και βεβαιώνω ότι όλο το αρμόδιο προσωπικό του κέντρου θα ακολουθήσει τις οδηγίες που παρέχονται στην τελευταία έκδοση του Εργαστηριακού Εγχειριδίου για Ερευνητές. Το παρόν αποτελεί εγκεκριμένη έκδοση του πρωτοκόλλου.

Κύριος Ερευνητής:

(ονοματεπώνυμο) (υπογραφή) (ημερομηνία)

Ερευνητές:

(ονοματεπώνυμο) (υπογραφή) (ημερομηνία)

(ονοματεπώνυμο) (υπογραφή) (ημερομηνία)

(ονοματεπώνυμο) (υπογραφή) (ημερομηνία)

Χορηγός: XXXXX

ID Μελέτης: XXXXX

Ημερομηνία:

Έκδοση πρωτοκόλλου: version 1

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ ΚΑΙ ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ ΟΡΩΝ.....	1
2. ΣΥΝΟΨΗ	2
3. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	4
3.1 Επιστημονικό υπόβαθρο, σκεπτικό και αναδρομή	4
3.2 Οφέλη και κίνδυνοι	5
3.2.1 Οφέλη.....	5
3.2.2 Πιθανοί κίνδυνοι.....	6
4. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ	7
4.1 Σχεδιασμός	7
4.1.1 Γενικά	7
4.1.2 Διάρκεια και τύπος διεξαγωγής.....	7
4.2 Στόχοι.....	7
4.2.1 Κύριο Καταληκτικό Σημείο	7
4.2.2 Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία	7
4.2.3 Στόχοι ασφαλείας.....	8
4.2.4 Διερευνητικοί στόχοι	8
5. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	8
5.1 Κριτήρια Εισαγωγής	8
5.2 Κριτήρια Αποκλεισμού	8
6. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	9
6.1 Διαδικασίες/αξιολογήσεις μελέτης.....	9
6.2 Εργαστηριακές διαδικασίες/αξιολογήσεις	10
6.3 Διαχείριση, αποθήκευση και καταστροφή βιολογικών δειγμάτων	10
6.4 Προγραμματισμός μελέτης	10
6.5 Διάγραμμα ροής.....	11
6.6 Πρόγραμμα-πίνακας γεγονότων	12
6.7 Τυχαιοποίηση.....	12
6.8 Τυφλοποίηση.....	12
6.8.1 Μέθοδοι άρσης της τυφλοποίησης.....	13
7. ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ	13
7.1 Περιγραφή Ερευνητικής θεραπείας.....	13
7.1.1 Δοσολογία, χορήγηση και εμφάνιση.....	13
7.1.2 Δόσεις και θεραπευτικά σχήματα.....	13
7.1.3 Επισήμανση.....	13
7.1.4 Αποθήκευση	13
7.2 Συγχορηγούμενη θεραπεία.....	13

7.3 Συμμόρφωση στη θεραπεία	14
7.4 Διακοπή υπό μελέτη θεραπείας	14
7.5 Απόσυρση από την μελέτη	14
8. ΑΣΦΑΛΕΙΑ	14
8.1 Ορισμός παραμέτρων ασφαλείας	14
8.1.1 Ορισμός ανεπιθύμητων συμβάντων	14
8.1.2 Ορισμός σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων.....	14
8.1.3 Ορισμός απροσδόκητης σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας	15
8.2 Ταξινόμηση ανεπιθύμητων συμβάντων.....	15
8.2.1 Βαρύτητα.....	15
8.2.2 Αιτιολογική συσχέτιση.....	15
8.3 Χρονική περίοδος για την συλλογή και παρακολούθηση των ανεπιθύμητων συμβάντων.....	15
8.4 Διαδικασίες αναφοράς.....	15
8.5 Έκθεση στο φάρμακο.....	16
8.5.1 Κύηση	16
8.5.2 Έκθεση μητέρας	16
8.6 Άρση τυφλοποίησης	16
9. ΗΘΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΙ.....	16
9.1 Ηθικές αρχές	16
9.2 Δεοντολογική και κανονιστική ανασκόπηση.....	17
9.3 Συγκατάθεση μετά από ενημέρωση	17
9.4 Έλεγχοι και επιθεωρήσεις.....	17
10. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	17
11. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	18
11.1 Ανάλυση αποτελεσματικότητας	18
11.2 Ανάλυση ασφαλείας.....	18
11.3 Ενδιάμεση ανάλυση	18
11.4 Ανάλυση Δεδομένων.....	18
11.5 Καθορισμός μεγέθους δείγματος.....	18
12. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	19

1.ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ ΚΑΙ ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ ΟΡΩΝ

ABPM: Παρακολούθηση της περιπατητικής αρτηριακής πίεσης
ACR: Λόγος αλβουμίνη/κρεατινίνη
ALP: Αλκαλική φωσφατάση
ALT: Αλανινική αμινοτρανσφεράση
ARV: Μέση πραγματική μεταβλητότητα (average real variability)
AST: Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
ΑΣ: Ανεπιθύμητο συμβάν
BMI: Δείκτης μάζας σώματος
CI: Διάστημα εμπιστοσύνης
CPK: Κρεατινίνη φωσφοκινάση
CRF: Έντυπο αναφοράς περιστατικού
CRO: Συμβαλλόμενος Οργανισμός Έρευνας
CV: Συντελεστής μεταβλητότητας (coefficient of variation)
DDP4: Διπεπτιδύλ-πεπτιδάση 4
EMA: Ευρωπαϊκός οργανισμός φαρμάκων
GCP: Ορθή κλινική πρακτική
GFR: Ρυθμός σπειραματικής διήθησης
GLP-1: Παρόμοιο με τη γλυκαγόνη πεπτιδίο-1
Hb: Αιμοσφαιρίνη
HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη
Hct: Αιματοκρίτης
HDL: Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
IB: Εγχειρίδιο του Ερευνητή
ICF: Έντυπο συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση
LDH: Γαλακτική αφυδρογονάση
LDL: Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
NYHA: Καρδιολογική εταιρεία Νέας Υόρκης
PLT: Αιμοπετάλια
SD: Τυπική απόκλιση (standard deviation)
SGLT: συμμεταφορέας νατρίου-γλυκόζης
ULN: Ανώτερο φυσιολογικό όριο
WBC: Λευκά αιμοσφαίρια
wSD: Σταθμισμένη SD (weighted standard deviation)
ΑΠ: Αρτηριακή πίεση
ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση
ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση
ΕΟΦ: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα
ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση
ΣΑΣ: Σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν
ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης
ΣΝΣ: Συμπαθητικού-νευρικό σύστημα
ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος

2. ΣΥΝΟΨΗ

Τίτλος μελέτης	ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ, ΔΙΠΛΑ-ΤΥΦΛΗ, ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΜΕ ΕΙΚΟΝΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΜΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2
Κωδικός μελέτης	XXXXX
Χορηγός	XXXXX
Κλινική φάση	Μελέτη φάσης IV
Σκοποί	Κύριος σκοπός της μελέτης είναι να ερευνηθεί την επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στην βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ όπως αυτή μετράται μέσω της μέσης πραγματικής μεταβλητότητας της ΣΑΠ. Δευτερεύοντες σκοποί της μελέτης είναι να ερευνηθεί την επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης σε άλλους δείκτες βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ, στην περιπατητική βραχιόνια ΑΠ και στην λευκωματινουρία.
Ασφάλεια	Θα αξιολογηθεί η ασφάλεια της εμπαγλιφλοζίνης βάσει της συχνότητας των ανεπιθύμητων συμβάντων και των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων κατά τη διάρκεια παρακολούθησης της μελέτης
Σχεδιασμός	Τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη ενός κέντρου
Διάρκεια μελέτης	Περίοδος στρατολόγησης: 18 μήνες Περίοδος θεραπείας-παρακολούθησης (ανά συμμετέχοντα): 3 μήνες (12 εβδομάδες) Συνολική διάρκεια μελέτης: 24 μήνες
Αριθμός ασθενών	60 ασθενείς συνολικά (30 σε κάθε ομάδα), αναλογία τυχαιοποίησης 1:1
Κριτήρια καταλληλότητας	Κριτήρια Εισαγωγής 1. Ηλικία ≥ 18 ετών 2. Ασθενείς με τύπου-2 ΣΔ χωρίς μεταβολή της αντιδιαβητικής αγωγής τους τελευταίους 3 μήνες 3. $HbA1c \geq 7\%$ και $\leq 10\%$ 4. Παροχή συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση Κριτήρια Αποκλεισμού 1. Υπογκαιμικοί ασθενείς 2. Ασθενείς με $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ 3. Δευτεροπαθής ΑΥ 4. ΑΥ σταδίου 2 ή ανωτέρου (ΑΠ ιατρείου $\geq 160/100 \text{ mmHg}$) 5. ΧΝΝ σταδίου 3 ή ανωτέρου (CKD-EPI eGFR $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 6. Έμφραγμα του μυοκαρδίου ή επεισόδιο ασταθούς στηθάγχης ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο τους τελευταίους 3 μήνες, ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου NYHA III-IV. 7. Εγκυμοσύνη ή γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

	<p>8. Ιστορικό ηπατικής νόσου ή διαταραχής ηπατικής λειτουργίας (επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) > 3 φορές επί το ανώτερο φυσιολογικό όριο (xULN) ή/και αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) >3 φορές ULN ή ολικής χολερυθρίνης >2.0 mg/dL)</p> <p>9. Ιστορικό γνωστής μη ελεγχόμενης ενδοκρινολογικής νόσου</p> <p>10. Ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή τοξικών ουσιών</p> <p>11. Αντένδειξη ή ιστορικό υπερευαισθησίας στο υπό μελέτη φάρμακο ή σε φάρμακα με παρόμοια χημική δομή</p> <p>12. Χρήση ερευνητικού προϊόντος άλλης μελέτης εντός 30 ημερών από την παροχή συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση</p>
Προϊόν μελέτης	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg δισκία επικαλυμένα με υμένιο από του στόματος εφάπαξ ημερησίως για 12 εβδομάδες
Εικονικό φάρμακο	Το εικονικό φάρμακο για χορήγηση από του στόματος θα παρασχεθεί με τη μορφή επικαλυμμένων με υμένιο δισκίων πανομοιότυπου χρώματος, υφής και εμφάνισης
Τυχαιοποίηση	Θα εφαρμοστεί σταθερή τετραγωνισμένη τυχαιοποίηση (permuted block randomization-μέγεθος block 4) με αναλογία 1:1 στην ενεργό ομάδα και την ομάδα ελέγχου.
Καταληκτικά σημεία	<p><u>Κύριο Καταληκτικό Σημείο</u> Να καταδειχθεί η διαφορά ανάμεσα στις ομάδες της εμπαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου ως προς την μεταβολή 24ωρης μέσης πραγματικής μεταβλητότητας (ARV) της ΣΑΠ, όπως αυτό θα καταγραφεί μέσω 24ωρης καταγραφής ΑΠ με την συσκευή Mobil-O-Graph μεταξύ της επίσκεψης αναφοράς (Επίσκεψη 1) και του τέλους της μελέτης, μετά την πάροδο 12 εβδομάδων (Επίσκεψη 3)</p> <p><u>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</u></p> <p>1. Να καταδειχθεί η διαφορά ανάμεσα στις ομάδες της εμπαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου ως προς την μεταβολή των ακόλουθων παραμέτρων μεταξύ επίσκεψης αναφοράς και του τέλους της μελέτης:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24ωρη, καθώς και κατά το ημερήσιο και νυχτερινό διάστημα ξεχωριστά τυπική απόκλιση (SD) ΣΑΠ/ΔΑΠ, • 24ωρη σταθμισμένη SD (wSD) ΣΑΠ/ΔΑΠ, • 24ωρο, καθώς και κατά το ημερήσιο και νυχτερινό διάστημα ξεχωριστά συντελεστή μεταβλητότητας (CV), • 24ωρη, καθώς και κατά το ημερήσιο και νυχτερινό διάστημα ξεχωριστά μέση πραγματική μεταβλητότητα (ARV) ΔΑΠ, • Προφίλ νυχτερινής εμβύθισης, • 24ωρη, καθώς και κατά το ημερήσιο και νυχτερινό διάστημα ξεχωριστά περιπατητική βραχιόνια ΣΑΠ/ΔΑΠ, • ΑΠ ιατρείου, • HbA1c • λόγος αλβουμίνη/κρεατινίνη <p>2. Να καταδειχθεί η διαφορά ανάμεσα στις ομάδες της εμπαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου ως προς την μεταβλητότητα της ΑΠ μεταξύ των επισκέψεων ιατρείου [τυπική απόκλιση (SD) μεταβλητότητας μεταξύ επισκέψεων ιατρείου].</p>

Στατιστική μεθοδολογία	<p>Στην ανάλυση των δεδομένων θα συμπεριληφθούν όλοι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του υπό μελέτη φαρμάκου. Η ανάλυση των ασθενών θα γίνει στο τμήμα της θεραπείας όπου αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σύμφωνα με την εφαρμογή της «πρόθεση-για-θεραπεία ανάλυση» («intention-to-treat analysis»). Το επίπεδο σημαντικότητας (p-value)<0.05 (2-tailed) θα θεωρηθεί στατιστικά σημαντικό.</p> <p>Η ενδιάμεση ανάλυση θα πραγματοποιηθεί από το μη τυφλοποιημένο προσωπικό της μελέτης όταν το 50% των ασθενών θα έχουν ολοκληρώσει την τελευταία επίσκεψη.</p>
-------------------------------	--

3. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

3.1 Επιστημονικό υπόβαθρο, σκεπτικό και αναδρομή

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας, με τον επιπολασμό αυτού να εκτιμάται στο 9% ενηλίκου πληθυσμού.¹ Διακρίνονται 4 κατηγορίες ΣΔ: τύπου-1, τύπου-2, άλλοι ειδικοί τύποι διαβήτη και ο διαβήτης της κήσης, με τον τύπου-2 να ευθύνεται για >90% των διαβητικών ασθενών.² Είναι γνωστό ότι ο ΣΔ προκαλεί τόσο μικροαγγειακές (διαβητική νεφροπάθεια, νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια) όσο και μακροαγγειακές χρόνιες επιπλοκές (καρδιαγγειακή νόσος, αγγειακή εγκεφαλική νόσος, περιφερική αρτηριακή νόσος) και συνεπώς αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, με τους ασθενείς με τύπου-2 ΣΔ να εμφανίζουν 2πλάσιο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ΣΔ.³ Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) συνυπάρχει >90% ασθενών με τύπου-2 ΣΔ, γεγονός που αυξάνει περισσότερο τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τον κίνδυνο μικροαγγειακών επιπλοκών.⁴ Μάλιστα, η συνύπαρξη ΑΥ και ΣΔ αποτελεί έναν «θανατηφόρο» συνδυασμό, καθώς η ύπαρξη ΣΔ αυξάνει 3 φορές τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε οποιοδήποτε επίπεδο συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ), ενώ η υπέρταση ΑΥ στους διαβητικούς ασθενείς αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 4 φορές.⁵

Η μεταβλητότητα της ΑΠ αποτελεί το φυσιολογικό φαινόμενο των διακυμάνσεων της ΑΠ σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα και μπορεί να διακριθεί σε 4 τύπους: στιγμιαία (beat-by-beat), βραχυπρόθεσμη (εντός 24 ωρών), μεσοπρόθεσμη (σε διαστήματα ημερών) και μακροπρόθεσμη ή πολύ μακροπρόθεσμη (μεταξύ αξιολογήσεων ιατρού σε διάστημα μηνών ή ετών αντίστοιχα).⁶ Η αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας ΑΠ βασίζεται σε μετρήσεις ιατρού, ενώ η περιπατητική καταγραφή ΑΠ είναι η μέθοδος εκλογής για την αξιολόγηση της βραχυπρόθεσμης και μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας.⁷ Η χρήση της 24ωρης καταγραφής έχει καταστήσει δυνατή την εκτίμηση των αλλαγών της ΑΠ από τη μέρα στην νύχτα (τύπος εμβύθισης), αλλά επιτρέπει και το προσδιορισμό των δεικτών μεταβλητότητας, δηλαδή την τυπική απόκλιση (standard deviation, SD), τη σταθμισμένη SD (weighted standard deviation, wSD), το συντελεστή μεταβλητότητας (coefficient of variation, CV) και τη μέση πραγματική μεταβλητότητα (average real variability, ARV).⁸ Ο πιο αξιόπιστος δείκτης από τους ανωτέρω είναι η ARV, καθώς συμβάλλει στη λεπτομερέστερη αξιολόγηση της μεταβλητότητας λαμβάνοντας υπόψη τη σειρά των διαδοχικών μετρήσεων και είναι λιγότερο ευαίσθητη στη χαμηλή συχνότητα δειγματοληψίας τιμών ΑΠ κατά την 24ωρη καταγραφή.⁹ Γενικά, η στιγμιαία και η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα αντιπροσωπεύουν μια περίπλοκη ομοιοστατική ανταπόκριση των νευρικών, αγγειακών, χυμικών και ρεολογικών παραγόντων της κυκλοφορίας σε περιβαλλοντικά, συναισθηματικά και συμπεριφορικά ερεθίσματα, ενώ η μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα επηρεάζεται κυρίως από παράγοντες συμπεριφοράς (εργασία, άσκηση, ανάπαυση, ύπνος).⁶ Τέλος η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα επηρεάζεται από παράγοντες

σχετικούς με τη θεραπεία και τη διαδικασία γήρανσης.⁶ Δεδομένα από μελέτες των τελευταίων ετών δείχνουν ότι όλοι οι τύποι μεταβλητότητας ΑΠ σχετίζονται με την εμφάνιση καρδιαγγειακών, νεφρικών συμβάντων και θανάτου ανεξάρτητα από τα υποκείμενα επίπεδα ΑΠ τόσο στον γενικό πληθυσμό, όσο και σε άλλες υποομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου όπως είναι οι ασθενείς με ΑΥ, ΣΔ και χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ).^{6,10} Οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα μεταβλητότητας ΑΠ.¹¹ Στους ίδιους ασθενείς, τόσο η μακροπρόθεσμη όσο και η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα ΑΠ σχετίζονται με καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάντα.^{12,13} Σε δευτερογενείς αναλύσεις της μελέτης ADVANCE και της ADVANCE-ON, η μακροπρόθεσμη (μεταξύ αξιολογήσεων ιατρού) μεταβλητότητα της ΣΑΠ βρέθηκε ότι είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για μακροαγγειακές και μικροαγγειακές επιπλοκές και θάνατο, και μάλιστα η προσθήκη της μεταβλητότητας της ΑΠ σε μοντέλα πρόβλεψης βελτίωσε σημαντικά την πρόβλεψη κινδύνου πέραν εκείνης που παρέχεται από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου.^{14,15} Τέλος, έχει βρεθεί ότι η μειωμένη νυχτερινή εμβύθιση σχετίζεται με νεφρική βλάβη.¹⁶

Οι αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου-2 (SGLT2) αποτελούν μια σχετικά νέα κατηγορία από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμάκων, οι οποίοι δρουν στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και μειώνουν την επαναρρόφηση γλυκόζης, προκαλώντας ήπια γλυκοζουρία, ενώ έχει βρεθεί ότι επίσης έχουν ήπια νατριουρητική και διουρητική δράση.¹⁷ Την τελευταία δεκαετία, μεγάλες κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι οι SGLT2 αναστολείς μπορούν να μειώσουν την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβάντων και την θνητότητα από κάθε αιτία καθώς και να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νεφρικής νόσου.¹⁷ Αρκετοί πιθανοί μηχανισμοί προτάθηκαν να συμμετάσχουν σε αυτές τις ευεργετικές ιδιότητες SGLT2 αναστολέων, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται η μείωση της ΑΠ, του σωματικού βάρους, του ουρικού οξέος, της υπερφόρτωσης όγκου, της αρτηριακής σκληρίας και πιθανώς της δραστηριότητας του συμπαθητικού-νευρικού συστήματος (ΣΝΣ), καθώς και η μετάβαση από τη γλυκόζη στην οξείδωση λιπαρών οξέων με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα β-υδροξυβουτυρικού.¹⁸ Η συμβολή πολλών από τους παραπάνω μηχανισμούς στις καρδιο- και νεφροπροστατευτικές δράσεις αυτών των φαρμάκων εξετάζεται επί του παρόντος. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι υπάρχει εμφανής συσχέτιση μεταξύ της μεταβλητότητας ΑΠ και των καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβάντων, καμία μελέτη δεν έχει αξιολογήσει μέχρι σήμερα τις επιδράσεις των αναστολέων SGLT2 στην μεταβλητότητα της ΑΠ. Έτσι, στόχος της μελέτης αυτής είναι να διερευνήσει τις επιδράσεις της εμπαγλιφλοζίνης στην βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ, χρησιμοποιώντας 24ωρη καταγραφή ΑΠ καθώς και μετρήσεις ιατρού σε ασθενείς με τύπου-2 ΣΔ.

3.2 Οφέλη και κίνδυνοι

3.2.1 Οφέλη

Η εμπαγλιφλοζίνη είναι ένας αναστρέψιμος, πολύ ισχυρός και εκλεκτικός ανταγωνιστικός αναστολέας του SGLT2, με κύριο μηχανισμό δράσης την μείωση της νεφρικής επαναρρόφησης γλυκόζης και την γλυκοζουρία. Η εμπαγλιφλοζίνη βελτιώνει τόσο τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας όσο και τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος. Επιπρόσθετα, η αποβολή γλυκόζης στα ούρα, επάγει απώλεια θερμίδων, που σχετίζεται με απώλεια σωματικού λίπους και μείωση σωματικού βάρους. Η γλυκοζουρία που παρατηρείται συνοδεύεται επιπλέον από αύξηση διούρησης που ενδέχεται να συμβάλλει σε σταθερή και μέτρια μείωση της αρτηριακής πίεσης. Επιπρόσθετα, η έναρξη θεραπεία με την εμπαγλιφλοζίνη αυξάνει την νεφρική αποβολή νατρίου, προκαλεί οσμωτική διούρηση και μείωση ενδοαγγειακού όγκου. Η γλυκοζουρία, η νατριούρηση και η οσμωτική διούρηση που παρατηρήθηκαν με την εμπαγλιφλοζίνη μπορεί να συμβάλλουν στη βελτίωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η γλυκαιμική αποτελεσματικότητα και τα καρδιαγγειακά συμβαμάτα εκτιμήθηκαν σε ένα σύνολο 14.663 ασθενών με διαβήτη τύπου-2 οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε 12 διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και

ελεγχόμενες με ενεργό θεραπεία κλινικές μελέτες. Από αυτούς τους ασθενείς, 9.295 έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 4.165 ασθενείς, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 5.130 ασθενείς). Σε πέντε μελέτες η διάρκεια θεραπείας ήταν 24 εβδομάδες. Οι επεκτάσεις αυτών και άλλων μελετών οδήγησαν σε έκθεση ασθενών σε εμπαγλιφλοζίνη για έως και 102 εβδομάδες. Η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με μετφορμίνη, πιογλιταζόνη, σουλφονουλουρία, αναστολείς διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης 4 (DPP4) και ινσουλίνη οδηγεί σε κλινικά σχετικές βελτιώσεις της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), της γλυκόζης πλάσματος σε κατάσταση νηστείας, του σωματικού βάρους και της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Στη διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Empagliflozin-Cardiovascular-Outcome-Event-Event-Trial-in-Type-2-Diabetes-Mellitus (EMPA-REG OUTCOME) η εμπαγλιφλοζίνη συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), καρδιαγγειακή θνησιμότητα, θνησιμότητα όλων των αιτιών και νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.¹⁹

3.2.2 Πιθανοί κίνδυνοι

Μη κλινικά δεδομένα δεν έχουν αποκαλύψει κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο που εκτίθεται στην εμπαγλιφλοζίνη με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας, γονιμότητας και πρώιμης ανάπτυξης του εμβρύου. Όσον αφορά τα κλινικά δεδομένα, ένα σύνολο 15.582 ασθενών με διαβήτη τύπου-2 συμπεριλήφθηκαν σε κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας της εμπαγλιφλοζίνης, 10.004 εκ των οποίων έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με μετφορμίνη, μια σουλφονουλουρία, πιογλιταζόνη, αναστολείς DPP4 ή ινσουλίνη. Σε 6 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές διάρκειας 18 έως 24 εβδομάδων, συμπεριλήφθηκαν 3.534 ασθενείς, 1.183 εκ των οποίων υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 2.351 με εμπαγλιφλοζίνη. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων σε ασθενείς υπό θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη ήταν παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η υπογλυκαιμία σε χρήση μαζί με σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών διάρκειας 8 έως 24 εβδομάδων, η συνολική συχνότητα λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος που αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητο συμβάν ήταν παρόμοια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 25 mg και σε εικονικό φάρμακο και υψηλότερη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg. Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος εκδηλώθηκαν σε παρόμοια συχνότητα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Επίσης, κολπική μονιλίαση, αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και άλλες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς υπό θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 4,0%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 3,9%) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (1,0%). Αύξηση της ούρησης (συμπεριλαμβανομένων των προκαθορισμένων όρων συχνουρία, πολουρία και νυκτουρία) παρατηρήθηκε σε υψηλότερες συχνότητες σε ασθενείς υπό θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 3,5%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 3,3%) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (1,4%). Η μείωση του ενδοαγγειακού όγκου ήταν παρόμοια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 0,6%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 0,4%) και εικονικό φάρμακο (0,3%), ενώ όσον αφορά την νεφρική λειτουργία και την οξεία νεφρική βλάβη, η συνολική συχνότητα ασθενών με αυξημένη κρεατινίνη αίματος και μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης ήταν παρόμοια μεταξύ εμπαγλιφλοζίνης και εικονικού φαρμάκου, ενώ στις κλινικές μελέτες των τελευταίων ετών παρατηρήθηκε ακόμη και μείωση της επίπτωσης οξείας νεφρικής βλάβης σε ασθενείς που ελάμβαναν εμπαγλιφλοζίνη συγκριτικά με εικονικό φάρμακο ή άλλον υπογλυκαιμικό παράγοντα. Επιπλέον, σπάνιες περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης, συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή και θανατηφόρων περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αναστολείς SGLT2, συμπεριλαμβανομένης της

εμπαγλιφλοζίνης. Σε έναν αριθμό περιπτώσεων, η εκδήλωση της πάθησης ήταν άτυπη με μόνο μέτρια αυξημένες τιμές γλυκόζης του αίματος, κάτω των 14 mmol/l (250 mg/dl). Τέλος, μια αύξηση των περιστατικών ακρωτηριασμού των κάτω άκρων παρατηρήθηκε σε εν εξελίξει μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με έναν άλλο αναστολέα SGLT2, αλλά όχι με την εμπαγλιφλοζίνη. Επιπλέον, μια αύξηση επίπτωσης καταγμάτων παρατηρήθηκε μετά την χρήση ενός άλλου αναστολέα SGLT2, αλλά όχι με την εμπαγλιφλοζίνη. Περιστατικά ηπατικής βλάβης έχουν αναφερθεί με εμπαγλιφλοζίνη σε κλινικές δοκιμές. Δεν έχει ωστόσο τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση μεταξύ εμπαγλιφλοζίνης και ηπατικής βλάβης.

4. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

4.1 Σχεδιασμός

4.1.1 Γενικά

Πρόκειται για προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη ενός κέντρου για την αξιολόγηση της επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης 10 mg χορηγούμενης από του στόματος εφάπαξ ημερησίως, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στην μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με τύπου-2 ΣΔ.

4.1.2 Διάρκεια και τόπος διεξαγωγής

Η μελέτη θα διεξάγεται έως ότου όλοι οι συμμετέχοντες σε αυτή ολοκληρώσουν την παρακολούθησή τους. Το χρονικό διάστημα στρατολόγησης ασθενών ορίζεται σε 18 μήνες και συγκεκριμένα από 01.01.2021 έως 01.07.2022. Η διάρκεια μελέτης κάθε συμμετέχοντα ανέρχεται στις 12 εβδομάδες. Υπολογίζεται ότι η μελέτη θα έχει ολοκληρωθεί μέχρι 01.01.2023. Ως τόπος διεξαγωγής της μελέτης ορίζεται το ΓΝΘ Ιπποκράτειο.

4.2 Στόχοι

Κύριος στόχος της μελέτης είναι να ερευνηθεί την επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στην βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ όπως αυτή μετράται μέσω της μέσης πραγματικής μεταβλητότητας της ΣΑΠ. Δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης είναι να ερευνηθεί την επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης σε άλλους δείκτες βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ, στην περιπατητική βραχιόνια ΑΠ και στην λευκωματινουρία.

4.2.1 Κύριο Καταληκτικό Σημείο

Να καταδειχθεί η διαφορά ανάμεσα στις ομάδες της εμπαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου ως προς την μεταβολή 24ωρης μέσης πραγματικής μεταβλητότητας (ARV) της ΣΑΠ, όπως αυτό θα καταγραφεί μέσω 24ωρης καταγραφής ΑΠ με την συσκευή Mobil-O-Graph μεταξύ της επίσκεψης αναφοράς (Επίσκεψη 1) και του τέλους της μελέτης, μετά την πάροδο 12 εβδομάδων (Επίσκεψη 3)

4.2.2 Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

1. Να καταδειχθεί η διαφορά ανάμεσα στις ομάδες της εμπαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου ως προς την μεταβολή των ακόλουθων παραμέτρων μεταξύ επίσκεψης αναφοράς και του τέλους της μελέτης:
 - 24ωρη, καθώς και κατά το ημερήσιο και νυχτερινό διάστημα ξεχωριστά τυπική απόκλιση (SD) ΣΑΠ/ΔΑΠ,
 - 24ωρη σταθμισμένη SD (wSD) ΣΑΠ/ΔΑΠ,
 - 24ωρο, καθώς και κατά το ημερήσιο και νυχτερινό διάστημα ξεχωριστά συντελεστή μεταβλητότητας (CV),

- 24ωρη, καθώς και κατά το ημερήσιο και νυχτερινό διάστημα ξεχωριστά μέση πραγματική μεταβλητότητα (ARV) ΔΑΠ,
 - Προφίλ νυχτερινής εμβύθισης,
 - 24ωρη, καθώς και κατά το ημερήσιο και νυχτερινό διάστημα ξεχωριστά περιπατητική βραχιόνια ΣΑΠ/ΔΑΠ,
 - ΑΠ ιατροείου,
 - HbA1c
 - λόγος αλβουμίνη/κρεατινίνη
2. Να καταδειχθεί η διαφορά ανάμεσα στις ομάδες της εμπλαγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου ως προς την μεταβλητότητα της ΑΠ μεταξύ των επισκέψεων ιατροείου [τυπική απόκλιση (SD) μεταβλητότητας μεταξύ επισκέψεων ιατροείου].

4.2.3 Στόχοι ασφαλείας

Η αξιολόγηση ασφαλείας θα βασιστεί στην συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων (ΑΣ) και σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων (ΣΑΣ) που θα διαπιστωθούν σε σχέση με το υπό μελέτη φάρμακο.

4.2.4 Διερευνητικοί στόχοι

Δεν εφαρμόζονται

5. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

5.1 Κριτήρια Εισαγωγής

1. Ηλικία ≥ 18 ετών
2. Ασθενείς με τύπου-2 ΣΔ χωρίς μεταβολή της αντιδιαβητικής αγωγής τους τελευταίους 3 μήνες
3. HbA1c $\geq 7\%$ και $\leq 10\%$
4. Παροχή συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση

5.2 Κριτήρια Αποκλεισμού

1. Υπογκαιμικοί ασθενείς
2. Ασθενείς με BMI ≥ 40 kg/m²
3. Δευτεροπαθής ΑΥ
4. ΑΥ σταδίου 2 ή ανωτέρου (ΑΠ ιατροείου $\geq 160/100$ mmHg)
5. ΧΝΝ σταδίου 3 ή ανωτέρου (CKD-EPI eGFR < 60 mL/min/1.73 m²)
6. Έμφραγμα του μυοκαρδίου ή επεισόδιο ασταθούς στηθάγχης ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο τους τελευταίους 3 μήνες, ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III-IV σύμφωνα με τα κριτήρια της Καρδιολογικής Εταιρείας της Νέας Υόρκης (NYHA).
7. Εγκυμοσύνη ή γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης
8. Ιστορικό ηπατικής νόσου ή διαταραχής ηπατικής λειτουργίας (επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) > 3 φορές επί το ανώτερο φυσιολογικό όριο (xULN) ή/και αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) > 3 φορές ULN ή ολικής χολερυθρίνης > 2.0 mg/dL)
9. Ιστορικό γνωστής μη ελεγχόμενης ενδοκρινολογικής νόσου
10. Ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή τοξικών ουσιών
11. Αντένδειξη ή ιστορικό υπερευαισθησίας στο υπό μελέτη φάρμακο ή σε φάρμακα με παρόμοια χημική δομή
12. Χρήση ερευνητικού προϊόντος άλλης μελέτης εντός 30 ημερών από την παροχή συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση

6. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

6.1 Διαδικασίες/αξιολογήσεις μελέτης

- Λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού (συννοσηρότητες, χειρουργικές επεμβάσεις, νοσηλείες σε νοσοκομείο, αλλεργίες, έξεις/συνήθειες, κλπ.)
- Καταγραφή συγχορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής
- Φυσική εξέταση [βάρος, ύψος, περίμετρος μέσης, ζωτικά σημεία (καρδιακή συχνότητα, παλμική οξυμετρία, συχνότητα αναπνοών, ΑΠ), κλινική εξέταση κατά συστήματα (γενική επισκόπηση, δέρμα, καρδιαγγειακό, αναπνευστικό σύστημα, κοιλιά)]
- Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ). Σε όλους τους ασθενείς θα διενεργηθεί ΗΚΓ ηρεμίας 12 απαγωγών κατά την Επίσκεψη διαλογής με το διαθέσιμο εξοπλισμό που θα υπάρχει. Κάθε ΗΚΓ θα φέρει τον αριθμό της μελέτης, τα αρχικά του ασθενούς, τον αριθμό του ασθενούς και την ημερομηνία και θα αποθηκεύεται στο φάκελο της μελέτης. Η ερμηνεία των ΗΚΓ θα γίνει από ειδικό ιατρό.
- Μέτρηση ΑΠ ιατρείου (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) και η τιμή της ΑΠ που θα καταγράφεται θα είναι η μέση τιμή των 2 τελευταίων μετρήσεων, σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες. Η μεταβλητότητα ΑΠ μεταξύ των επισκέψεων ιατρείου (visit-to-visit variability-VVV) θα υπολογιστεί με βάση τον εξής ορισμό:
 - Η τυπική απόκλιση (SD_{VVV}), υπολογίστηκε με βάση τον τύπο: $SD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum (BP_i - \overline{BP})^2}$; BP_i , η ΑΠ ιατρείου κατά την εκάστοτε επίσκεψη ($i=1,2,3$), N , ο αριθμός των επισκέψεων ιατρείου, \overline{BP} είναι ο μέσος όρος των τιμών ΑΠ ιατρείου
- 24ωρη καταγραφή περιπατητικής ΑΠ με την συσκευή Mobil-O-Graph. Θα εφαρμοστεί περιχειρίδα κατάλληλου μεγέθους και θα γίνει καταγραφή της ΑΠ για 24 ώρες. Η συσκευή θα προγραμματιστεί να συλλέγει δεδομένα κάθε 20 λεπτά από 07:00-23:00 και κάθε 30 λεπτά από 23:00-07:00. Οι μετρήσεις θα χρησιμοποιηθούν στην ανάλυση μόνο αν >80% των καταγραφών είναι έγκυρες και με την προϋπόθεση ότι δεν μεσολαβούν περισσότερες από δύο μη διαδοχικές ώρες της ημέρας με λιγότερες από δύο έγκυρες μετρήσεις και περισσότερες από μία νυχτερινές ώρες χωρίς καμία έγκυρη μέτρηση, σύμφωνα με τις οδηγίες για την καταγραφή της περιπατητικής ΑΠ. Οι παράμετροι μεταβλητότητας της ΑΠ θα υπολογιστούν με βάση τους εξής ορισμούς:
 - Η τυπική απόκλιση (SD), υπολογίστηκε με βάση τον τύπο: $SD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^N (BP_{k+1} - \overline{BP})^2}$; N , αριθμός των έγκυρων μετρήσεων ΑΠ και \overline{BP} είναι ο μέσος όρος των τιμών ΑΠ της περιπατητικής καταγραφής.
 - Ο συντελεστής μεταβλητότητας (CV), ο οποίος ορίζεται ως η αναλογία της SD προς τη μέση τιμή ΑΠ και υπολογίστηκε σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο: $CV = SD / (\text{μέση τιμή ΑΠ}) \times 100$
 - Η σταθμισμένη τιμή SD (wSD), που ορίζεται ως ο μέσος όρος ημερήσιας και νυχτερινής τιμής SD της ΑΠ, καθεμιά σταθμισμένη για τη διάρκεια των ημερήσιων και νυχτερινών περιόδων αντίστοιχα, υπολογίστηκε σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο: $wSD = \frac{(\text{ημερήσια } SD \times \text{ημερήσιες ώρες}) + (\text{νυχτερινή } SD \times \text{νυχτερινές ώρες})}{\text{περίοδος 24 ωρών}}$
 - Η μέση πραγματική μεταβλητότητα (ARV), που ορίζεται ως ο μέσος όρος των απόλυτων διαφορών μεταξύ των διαδοχικών μετρήσεων της ΑΠ, υπολογίστηκε

σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο: $ARV = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} |BP_{k+1} - BP_k|$, όπου N είναι ο αριθμός των μετρήσεων της ΑΠ που αντιστοιχούν σε ένα δεδομένο άτομο και BP_k είναι η ΑΠ στον αριθμό μέτρησης k.

- ο Η νυχτερινή εμβύθιση της ΣΑΠ, υπολογίστηκε με τον ακόλουθο τύπο: $\frac{\text{ΣΑΠ νύχτας} - \text{ΣΑΠ ημέρας}}{\text{ΣΑΠ ημέρας}} \times 100\%$. Οι ασθενείς θα διακριθούν σε 4 κατηγορίες ανάλογα με το προφίλ εμβύθισης: extreme dippers (πτώση της νυχτερινής ΣΑΠ >20%), dippers (πτώση νυχτερινής ΣΑΠ 10-20%), non-dippers πτώση νυχτερινής ΣΑΠ 0-10% και reverse dippers με άύξηση της νυχτερινής ΣΑΠ.

6.2 Εργαστηριακές διαδικασίες/αξιολογήσεις

- Συλλογή δειγμάτων φλεβικού αίματος για προσδιορισμό των ακόλουθων παραμέτρων (έπειτα από 12 ώρες νηστείας):
 - ο αιματολογικές (Hb, Hct, WBC, PLTs) (όγκος αίματος που θα ληφθεί από τον ασθενή: 2.0 ml)
 - ο HbA1c (όγκος αίματος που θα ληφθεί από τον ασθενή: 2.0 ml)
 - ο κλινικής βιοχημείας [Γλυκόζη, ουρία, κάλιο, νάτριο, ασβέστιο, φωσφόρο, ουρικό οξύ, CPK, LDH, ολική χοληστερίνη HDL, LDL, τριγλυκερίδια, παράμετροι ηπατικής λειτουργίας (AST, ALT, ολική χολερυθρίνη, λευκωματίνη, γ-GT, ALP)] (όγκος αίματος που θα ληφθεί από τον ασθενή: 5.0 ml)
- Συλλογή τυχαίου δείγματος ούρων για προσδιορισμό λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνης (ACR)

6.3 Διαχείριση, αποθήκευση και καταστροφή βιολογικών δειγμάτων

Όλα τα βιολογικά δείγματα θα σταλούν για ανάλυση στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο του ΓΝΘ Ιπποκρατείου. Οι λεπτομέρειες σχετικά με τη συλλογή και την αποστολή των δειγμάτων αίματος και ούρων θα παρασχεθούν από το εργαστήριο σύμφωνα με τις τυποποιημένες διαδικασίες. Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την αναφορά των αποτελεσμάτων και τις διαδικασίες συναγερμού για ακραίες τιμές όπως επίσης για την αποθήκευση και καταστροφή των δειγμάτων θα δοθούν στο εργαστηριακό εγχειρίδιο.

6.4 Προγραμματισμός μελέτης

Επίσκεψη διαλογής: Οι ασθενείς θα υπογράψουν το έντυπο συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση (ICF) και θα αξιολογηθούν για την καταλληλότητα της συμμετοχής τους στη μελέτη. Θα γίνει καταγραφή πλήρους ιατρικού ιστορικού, δημογραφικών στοιχείων και συγχορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής, κλινική εξέταση, ΗΚΓ, καθώς και μέτρηση ΑΠ ιατρού, όπως περιγράφεται προηγουμένως (βλ. παράγραφο 6.1) Θα γίνει επίσης συλλογή δειγμάτων αίματος για τον προσδιορισμό της HbA1c, κρεατινίνης και παραμέτρων ηπατικής λειτουργίας.

Επίσκεψη αναφοράς [Επίσκεψη 1 (E1)]: Οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, θα επισκεφθούν το κέντρο μία εβδομάδα μετά την Επίσκεψη διαλογής (+/-3 ημέρες), έπειτα από 12 ώρες νηστείας. Οι ασθενείς θα τυχαιοποιηθούν σε λόγο 1:1 στην ομάδα της εμπλαγλιφλοζίνης ή του εικονικού φαρμάκου και θα ξεκινήσουν να λαμβάνουν τη φαρμακευτική αγωγή από την επόμενη ημέρα. Όλοι οι ασθενείς θα λάβουν διαιτητικές οδηγίες καθώς και οδηγίες για αλλαγή του τρόπου ζωής. Στην συνέχεια, θα γίνει κλινική εξέταση, καταγραφή ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών και μέτρηση ΑΠ ιατρού (όπως περιγράφεται στην παράγραφο 6.1). Ακολούθως, θα γίνει συλλογή δειγμάτων φλεβικού αίματος και τυχαίου δείγματος ούρων για τη διεξαγωγή των σχετικών αιματολογικών και βιοχημικών εξετάσεων και τον προσδιορισμό του λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνης, αντίστοιχα. Στο τέλος της επίσκεψης, θα τοποθετηθεί η συσκευή Mobil-O-

Graph με μία περιχειρίδα κατάλληλου μεγέθους και θα ξεκινήσει η καταγραφή της ΑΠ για 24 ώρες. Οι ασθενείς θα προσέλθουν την επόμενη μέρα προκειμένου να αφαιρεθεί η συσκευή Mobil-O-Graph.

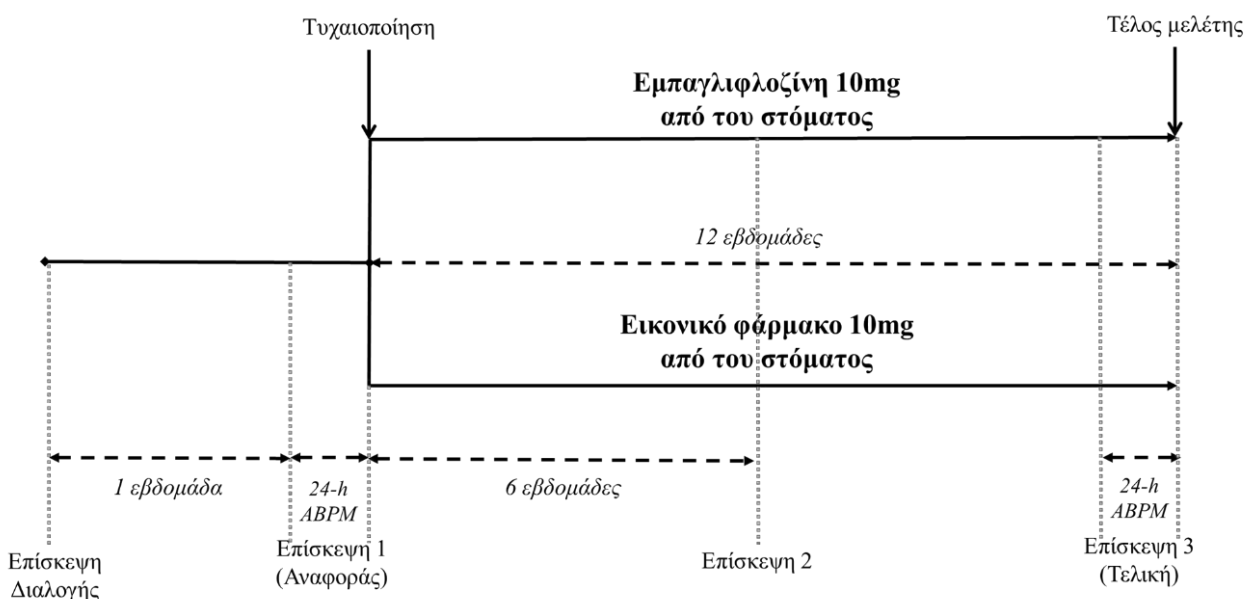
Επίσκεψη 2 (E2): Η Επίσκεψη 2 θα πραγματοποιηθεί 6 εβδομάδες μετά την Επίσκεψη αναφοράς (+/- 3 ημέρες). Θα γίνει καταγραφή μεταβολών ιατρικού ιστορικού, ανεπιθύμητων συμβάντων και τυχόν νέων συγχωρηγούμενων φαρμάκων, κλινική εξέταση, μέτρηση ΑΠ ιατρείου (όπως περιγράφεται στην παράγραφο 6.1) και θα γίνει συλλογή δειγμάτων φλεβικού αίματος για την διεξαγωγή αιματολογικών και βιοχημικών εξετάσεων (έπειτα από 12 ώρες νηστείας). Επίσης, θα αξιολογηθεί η συμμόρφωση στην θεραπεία μετά από συζήτηση με τον ασθενή.

Τελική Επίσκεψη [Επίσκεψη 3 (E3)]: Η Επίσκεψη 3 θα πραγματοποιηθεί 6 εβδομάδες μετά την τη Επίσκεψη (E2) (+/-3 ημέρες). Θα γίνει καταγραφή των μεταβολών του ιατρικού ιστορικού, ανεπιθύμητων συμβάντων και τυχόν νέων συγχωρηγούμενων φαρμάκων, κλινική εξέταση, μέτρηση ΑΠ ιατρείου (όπως περιγράφονται στην Επίσκεψη 2) και θα γίνει συλλογή δειγμάτων φλεβικού αίματος και τυχαιού δείγματος ούρων για την διεξαγωγή αιματολογικών, HbA1c και εξετάσεων κλινικής βιοχημείας (έπειτα από 12 ώρες νηστείας) και του λόγου αλβουμίνη/κρεατινίνη, αντίστοιχα. Θα γίνει η έναρξη 24ωρης καταγραφής της περιπατητικής ΑΠ με τη συσκευή Mobil-O-Graph. Οι ασθενείς θα προσέλθουν την επόμενη μέρα προκειμένου να αφαιρεθεί η συσκευή Mobil-O-Graph. Επίσης, οι ασθενείς θα κληθούν να φέρουν μαζί τους όλους τους περιέκτες φαρμάκων που τους χορηγήθηκαν (με ή χωρίς τα εναπομείναντα δισκία). Η συμμόρφωση θα εκτιμηθεί από τον ερευνητή μέσω της καταμέτρησης δισκίων και τις πληροφορίες που θα παράσχει ο ασθενής

Μη προγραμματισμένη Επίσκεψη

Σε περίπτωση που κάποιοι συμμετέχοντες στην μελέτη παρουσιαστούν κατά την περίοδο παρακολούθησης και όχι στις προγραμματισμένες επισκέψεις για οποιονδήποτε λόγο, η επίσκεψη και τα ευρήματα αυτής, όπως επίσης και η πιθανή ύπαρξη ΑΣ θα καταγράφεται σε κατάλληλο έντυπο αναφοράς περιστατικού (CRF).

6.5 Διάγραμμα ροής



6.6 Πρόγραμμα-πίνακας γεγονότων

	Επίσκεψη Διαλογής	Επίσκεψη Αναφοράς (E1)	Επίσκεψη 2	Τελική Επίσκεψη (E3)
Συγκατάθεση μετά από ενημέρωση	X			
Κριτήρια εισαγωγής/αποκλεισμού	X			
Δημογραφικά στοιχεία	X			
Ιατρικό ιστορικό	X		X	X
Τυχαιοποίηση		X		
Συγχρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή	X	X	X	X
Φυσική εξέταση ¹	X	X	X	X
ΑΠ ιατρείου	X	X	X	X
ΗΚΓ 12 απαγωγών	X			
24ωρη καταγραφή ΑΠ		X		X
Αιματολογικές εξετάσεις ²		X	X	X
Εξετάσεις κλινικής βιοχημείας				
Κρεατινίνη	X	X	X	X
Παράμετροι ηπατικής λειτουργίας ³	X	X	X	X
Λοιπές βιοχημικές ⁴		X	X	X
HbA1c	X			X
Τυχαίο δείγμα σύρων-λόγος αλβουμίνη/κρεατινίνη		X		X
Ανεπιθύμητα συμβάντα			X	X

¹Περιλαμβάνει: βάρος, ύψος, περίμετρος μέσης, ζωτικά σημεία (καρδιακή συχνότητα, παλμική οξυμετρία, συχνότητα αναπνοών, ΑΠ), κλινική εξέταση κατά συστήματα (γενική επισκόπηση, δέρμα, καρδιαγγειακό, αναπνευστικό σύστημα, κοιλιά)

²WBC, Hct, Hb, PLTs

³AST, ALT, ολική χολερυθρίνη, λευκωματίνη, γ-GT, ALP

⁴Γλυκόζη, ουρία, κάλιο, νάτριο, ασβέστιο, φωσφόρο, ουρικό οξύ, CPK, LDH, ολική χοληστερίνη HDL, LDL, τριγλυκερίδια

6.7 Τυχαιοποίηση

Στην Επίσκεψη Αναφοράς (E1) όλοι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής/αποκλεισμού θα τυχαιοποιηθούν σε μία από τις δύο ομάδες θεραπείας (εμπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο). Θα εφαρμοστεί σταθερή τετραγωνισμένη τυχαιοποίηση (permuted block randomization-μέγεθος block 4) με αναλογία 1:1. Το μη τυφλοποιημένο προσωπικό της μελέτης θα αποδώσει τον κωδικό τυχαιοποίησης (μέσω ειδικού ηλεκτρονικού προγράμματος τυχαιοποίησης με blocks) και το μοναδικό αριθμό ταυτοποίησης του υπό έρευνα φαρμάκου της μελέτης που θα χορηγηθεί στον ασθενή. Το τυφλοποιημένο προσωπικό θα έχει στη διάθεση του μόνο τον αριθμό ασθενή και τον αριθμό ταυτοποίησης του φαρμάκου της μελέτης και όχι τον κωδικό τυχαιοποίησης που αποκαλύπτει τη θεραπεία που χορηγήθηκε.

6.8 Τυφλοποίηση

Η μελέτη θα είναι διπλά-τυφλή. Οι κλινικοί ερευνητές, το προσωπικό της μελέτης και οι ασθενείς θα παραμείνουν τυφλοί στην ταυτότητα της θεραπείας από τη χρονική στιγμή της τυχαιοποίησης έως την ολοκλήρωση της μελέτης από όλους τους ασθενείς και το κλείδωμα της βάσης δεδομένων. Τα στοιχεία της τυχαιοποίησης θα παραμείνουν εμπιστευτικά μέχρι τη στιγμή της άρσης της

τυφλοποίησης και δεν θα είναι διαθέσιμα σε κανένα άτομο που εμπλέκεται στη μελέτη. Η ταυτότητα των θεραπειών θα παραμείνει κρυφή με τη χρήση φαρμάκων που θα είναι πανομοιότυπα ως προς τη συσκευασία, την επισήμανση, την εμφάνιση, τη γεύση και την οσμή.

6.8.1 Μέθοδοι άρσης της τυφλοποίησης

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ατομικοί κωδικοί θεραπείας που θα υποδηλώνουν την τυχαιοποιημένη θεραπεία για κάθε τυχαιοποιημένο ασθενή, θα διατεθούν στους ερευνητές από το μη τυφλοποιημένο προσωπικό της μελέτης. Ο κωδικός θεραπείας δεν θα πρέπει να παραβιαστεί από τους ερευνητές ή το τυφλοποιημένο προσωπικό της μελέτης παρά μόνο σε καταστάσεις επείγουσας ανάγκης (βλέπε Παράγραφο 8.6). Σε περίπτωση άρσης της τυφλοποίησης, ο λόγος για τον οποίο πραγματοποιήθηκε αυτή καθώς και ακριβής ημερομηνία-ώρα θα πρέπει να καταγραφούν στο CRF και σε οποιαδήποτε έκθεση αναφοράς ανεπιθύμητου συμβάντος. Οι ερευνητές της μελέτης είναι υπεύθυνοι να διατηρούν αυτά τα αρχεία και να αναφέρουν την ενέργεια στο χορηγό, χωρίς να αποκαλύπτουν το σκέλος της θεραπείας στο οποίο έχει τυχαιοποιηθεί ο ασθενής. Σε περίπτωση που ο κωδικός μιας θεραπείας αποκαλυφθεί ακούσια ή για οποιοδήποτε άλλο μη επείγοντα λόγο, το κατάλληλο προσωπικό της μελέτης θα αποφασίσει εάν θα διακοπεί ή όχι η υπό μελέτη θεραπεία.

7. ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

7.1 Περιγραφή Ερευνητικής Θεραπείας

7.1.1 Δοσολογία, χορήγηση και εμφάνιση

Η εμπαγλιφλοζίνη για χορήγηση από του στόματος θα παρασχεθεί με τη μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων 10 mg (στρογγύλο, αμφίκυρτο με λοξοτομημένα άκρα, χρώματος ωχροκίτρινου) που περιέχουν 10 mg εμπαγλιφλοζίνης και μονοϋδρική λακτόζη ισοδύναμη με 154,3 mg άνυδρης λακτόζης. Το εικονικό φάρμακο για χορήγηση από του στόματος θα παρασχεθεί με τη μορφή επικαλυμμένων με υμένιο δισκίων πανομοιότυπου χρώματος, υφής και εμφάνισης.

7.1.2 Δόσεις και θεραπευτικά σχήματα

Εμπαγλιφλοζίνη 10mg από του στόματος εφάπαξ ημερησίως (q24h) για 12 εβδομάδες. Τα δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή και θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Η δόση θα είναι σταθερή, χωρίς δυνατότητα κλιμάκωσης αυτής.

7.1.3 Επισήμανση

Το κείμενο της ετικέτας κάθε σετ φαρμάκου θα αναγράφεται στην ελληνική γλώσσα. Οι ετικέτες θα φέρουν πληροφορίες για τις συνθήκες αποθήκευσης του ερευνητικού προϊόντος αλλά καμία πληροφορία σχετικά με τον ασθενή εκτός από το μοναδικό σειριακό αριθμό θεραπείας.

7.1.4 Αποθήκευση

Όλα τα υπό έρευνα φάρμακα της μελέτης θα αποθηκεύονται σε πανομοιότυπους λευκού χρώματος περιέκτες (30 δισκία ο κάθε περιέκτης) που θα φέρει ετικέτα με τις κατάλληλες πληροφορίες (βλ. παράγραφο 7.1.3 Επισήμανση) και θα φυλάσσονται σε ασφαλές σημείο υπό κατάλληλες συνθήκες αποθήκευσης όπως θα ορίζεται από τις ετικέτες. Συγκεκριμένα, η φύλαξη θα είναι σε ξηρό μέρος, μακριά από την ηλιακή ακτινοβολία και σε θερμοκρασία 15-25°C. Ο ερευνητής θα διατηρεί ημερολόγιο καταγραφής της θερμοκρασίας για να εξασφαλίσει ότι η φαρμακευτική αγωγή θα φυλάσσεται σε κατάλληλη θερμοκρασία.

7.2 Συγχορηγούμενη Θεραπεία

Δεν υπάρχει περιορισμός στην συγχορηγούμενη θεραπεία, όπως αναφέρεται και στα κριτήρια εισαγωγής/αποκλεισμού (βλέπε παράγραφο 5.1 και 5.2). Όλα τα συγχορηγούμενα συνταγογραφούμενα φάρμακα που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της συμμετοχής στη μελέτη θα

καταγράφονται στα CRF. Οποιαδήποτε άλλη φαρμακευτική αγωγή θεωρηθεί απαραίτητη για την ασφάλεια και καλή κατάσταση του ασθενούς, μπορεί να χορηγηθεί εν γνώσει των ερευνητών και θα πρέπει να καταγραφεί στην αντίστοιχη ενότητα του CRF.

7.3 Συμμόρφωση στη θεραπεία

Η χορήγηση όλων των φαρμάκων της μελέτης θα καταγραφεί στις αντίστοιχες ενότητες του CRF. Οι τυφλοποιημένοι ερευνητές θα χορηγήσουν το τυφλοποιημένο φάρμακο της μελέτης και θα καταγράψουν την ημερομηνία, την ώρα και τον ειδικό αριθμό χορήγησης. Οι ασθενείς θα κληθούν να φέρουν μαζί τους στην τελική επίσκεψη (E3) όλους τους περιέκτες φαρμάκων που τους χορηγήθηκαν (με ή χωρίς τα εναπομείναντα δισκία). Η συμμόρφωση θα εκτιμηθεί από τον ερευνητή μέσω της καταμέτρησης δισκίων και τις πληροφορίες που θα παράσχει ο ασθενής. Όλα τα χρησιμοποιημένα και μη χρησιμοποιημένα φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των συσκευασιών, άδειων ή γεμάτων, θα πρέπει να επιστραφούν στο χορηγό.

7.4 Διακοπή υπό μελέτη θεραπείας

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: απόφαση του ασθενούς, σοβαρή μη-συμμόρφωση στο πρωτόκολλο της μελέτης, για λόγους ασφαλείας (π.χ. εμφάνιση ΑΣ το οποίο, σύμφωνα με τη γνώμη των ερευνητών, δικαιολογεί την οριστική απόσυρση του ασθενούς από την υπό μελέτη θεραπεία), ανεπαρκές θεραπευτικό αποτέλεσμα, οποιαδήποτε άλλη παρέκκλιση από το πρωτόκολλο που θέτει σε σημαντικό κίνδυνο την ασφάλεια του ασθενούς, απόσυρση από την μελέτη, κ.ά.

7.5 Απόσυρση από την μελέτη

Οι ασθενείς μπορεί να αποσυρθούν από τη μελέτη (π.χ. ερευνητικό προϊόν και εξετάσεις) κατά την κρίση του κύριου ερευνητή ή του χορηγού. Οι ασθενείς είναι επίσης ελεύθεροι οποιαδήποτε στιγμή να αποσυρθούν από τη μελέτη (απόσυρση συγκατάθεσης) χωρίς επιφύλαξη για τη συνέχιση της θεραπείας. Οι λόγοι για την απόσυρση από τη μελέτη μπορεί να περιλαμβάνουν: απόσυρση της συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση, σημαντική μη-συμμόρφωση του ασθενούς στις απαιτήσεις του πρωτοκόλλου της κλινικής μελέτης, απόφαση του ερευνητή (π.χ. κρίνει ότι είναι προς το καλύτερο συμφέρον του ασθενούς να αποσυρθεί από τη μελέτη για λόγους άλλους από την εμφάνιση ΑΣ), κ.ά. Οι ασθενείς που αποσύρονται δεν αντικαθίστανται.

8. ΑΣΦΑΛΕΙΑ

8.1 Ορισμός παραμέτρων ασφαλείας

8.1.1 Ορισμός ανεπιθύμητων συμβάντων

Ως ανεπιθύμητο συμβάν (ΑΣ) ορίζεται κάθε επιβλαβής από ιατρική άποψη εκδήλωση σε συμμετέχοντα στον οποίο χορηγείται κάποιο φαρμακευτικό προϊόν και η οποία δεν έχει κατ'ανάγκη αιτιολογική συσχέτιση με τη θεραπεία αυτή. Ως επιβλαβής εκδήλωση θεωρείται κάθε ανεπιθύμητη ιατρική κατάσταση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας ιατρικής κατάστασης και μπορεί να περιλαμβάνει συμπτώματα (π.χ. ναυτία, έμετος, κεφαλαλγία), σημεία (π.χ. ταχυκαρδία, εξάνθημα), ασθένεια ή παθολογικά ευρήματα από παρακλινικές εξετάσεις (π.χ. εργαστηριακά ευρήματα, ΗΚΓ) που σχετίζονται χρονικά με την χρήση του φαρμάκου της μελέτης, ανεξάρτητα από το αν θεωρείται σχετιζόμενη με αυτό.

8.1.2 Ορισμός σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων

Ως σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν (ΣΑΣ) ορίζεται το ΑΣ που εμφανίζεται σε οποιαδήποτε φάση της μελέτης και πληροί ένα ή περισσότερα από τα εξής κριτήρια: θάνατος, απειλητική για την ζωή

κατάσταση, είναι συγγενής διαμαρτία ή ανωμαλία, οδηγεί σε εμμένουσα ή σημαντική αναπηρία ή ανικανότητα, απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο ή παράταση υφιστάμενης νοσοκομειακής νοσηλείας.

8.1.3 Ορισμός απροσδόκητης σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας

Ορίζεται ως κάθε σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια της οποίας η φύση, η σοβαρότητα ή το αποτέλεσμα δεν συμφωνεί με τις πληροφορίες ασφάλειας αναφοράς:

8.2 Ταξινόμηση ανεπιθύμητων συμβάντων

8.2.1 Βαρύτητα

- Ήπιο: απαιτεί ελάχιστη ή καθόλου θεραπεία και δεν επηρεάζει την καθημερινότητα του ασθενή
- Μέτριο: επηρεάζουν μετρίως την καθημερινότητα του ασθενή, είναι ενοχλητικό αλλά ακόμα ανεκτό από τον ασθενή
- Σοβαρό: μη ανεκτό, διακόπτουν την συνήθη καθημερινή δραστηριότητα του ασθενή και πιθανόν απαιτούν την χορήγηση συστηματικής θεραπείας. Μπορεί να είναι απειλητικά για την ζωή ή για πρόκληση μόνιμης βλάβης/αναπηρίας

8.2.2 Αιτιολογική συσχέτιση

Ο ερευνητής θα αξιολογήσει την αιτιολογική συσχέτιση ανάμεσα στο ερευνητικό προϊόν και κάθε ΑΣ, λαμβάνοντας υπόψιν τα χαρακτηριστικά του ασθενή, τις συνθήκες και πιθανή ύπαρξη εναλλακτικών αιτιών. Η συσχέτιση θα οριστεί ως:

- Σχετιζόμενο: υπάρχει μεγάλη πιθανότητα ότι το υπό μελέτη φάρμακο προκάλεσε το ΑΣ καθώς είναι γνωστό ότι αυτό συμβαίνει με το υπό μελέτη φάρμακο ή υπάρχει χρονική σχέση μεταξύ του υπό μελέτη φαρμάκου και της εμφάνισης του ΑΣ.
- Μη σχετιζόμενο: δεν υπάρχει μεγάλη πιθανότητα η χορήγηση του υπό μελέτη φαρμάκου να προκάλεσε το ΑΣ ούτε υπάρχει χρονική σχέση

8.3 Χρονική περίοδος για την συλλογή και παρακολούθηση των ανεπιθύμητων συμβάντων

Όλα τα ΑΣ (σοβαρά και μη) θα συλλεχθούν από τη χρονική στιγμή της υπογραφής του ICF, και για όσο χρονικό διάστημα ο ασθενής παραμένει ενταγμένος στη μελέτη. Μετά την τελευταία επαφή όπως ορίζει το πρωτόκολλο, ο ερευνητής δεν οφείλει να παρακολουθήσει ενεργητικά τους ασθενείς για ΑΣ. Ωστόσο, αν ο ερευνητής ενημερωθεί για ένα ΑΣ εντός 7 ημερών ή για ένα ΣΑΣ εντός 30 ημερών μετά την τελευταία επαφή, όπως ορίζει το πρωτόκολλο, αυτά θα πρέπει να αναφερθούν από τον ερευνητή στο χορηγό εφόσον θεωρηθούν σχετικά με το υπό μελέτη φάρμακο. Όλα τα ΑΣ θα πρέπει να αντιμετωπιστούν καταλλήλως και να παρακολουθούνται μέχρι την επίλυση ή την σταθεροποίηση τους. Η θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει περαιτέρω παρακολούθηση, χορήγηση φαρμακευτικής ή μη αγωγής, προσωρινή ή ακόμη και οριστική διακοπή της ερευνητικής θεραπείας, αν αυτό κριθεί αναγκαίο από τον ερευνητή.

8.4 Διαδικασίες αναφοράς

Όλα τα ΑΣ (σοβαρά και μη) που αναφέρονται είτε από τον ασθενή είτε παρατηρούνται από τον ερευνητή θα καταγράφονται και θα τεκμηριώνονται στο ιατρικό αρχείο του ασθενούς. Τα ακόλουθα στοιχεία θα συλλέγονται και θα καταγράφονται για κάθε ΑΣ: είδος (σύμπτωμα, σημείο ή ασθένεια), ημερομηνία εμφάνισης και αποδρομής, βαρύτητα (ήπιο, μέτριο, σοβαρό), ΣΑΣ ή όχι, αιτιολογική συσχέτιση με το υπό μελέτη φάρμακο, θεραπεία (συμπεριλαμβανομένου της ενέργειας που λαμβάνεται σχετικά με την υπό μελέτη θεραπεία), πιθανή απόσυρση του ασθενούς από την μελέτη, έκβαση. Σε περίπτωση ΣΑΣ, τα ακόλουθα στοιχεία πρέπει να συλλεχθούν επιπλέον: περιγραφή ΣΑΣ, ημερομηνία εισαγωγής-εξιτηρίου από το νοσοκομείο (σε περίπτωση νοσηλείας), πιθανή αιτία θανάτου. Όλα τα ΣΑΣ πρέπει να αναφέρονται, ανεξαρτήτως αιτιολογικής συσχέτισης με το ερευνητικό προϊόν ή με τη/(τις) διαδικασία/(ες) της μελέτης. Όλα τα ΣΑΣ θα καταγραφούν στο

έντυπο αναφοράς ΣΑΣ όπως επίσης και στη σχετική ενότητα των ΑΣ του CRF. Αν κάποιο ΣΑΣ επισυμβεί κατά τη διάρκεια της μελέτης, τότε ο ερευνητής ή το προσωπικό της μελέτης θα πρέπει να ενημερώσει το χορηγό ή το νόμιμο εκπρόσωπό του άμεσα ή σε διάστημα όχι μεγαλύτερο από 24 ώρες από τη στιγμή που κατέστη γνωστό το συμβάν. Σε περίπτωση εικαζόμενης απροσδόκητα σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας, ο χορηγός οφείλει να αναφέρει στον οργανισμό κάθε σχετική πληροφορία αναφορικά με αυτή το ταχύτερο δυνατόν (εντός 7 ημερών από την ενημέρωση αυτού αν πρόκειται για θανατηφόρα ή απειλητική για την ζωή, εντός 15 ημερών για όλες τις άλλες περιπτώσεις).

8.5 Έκθεση στο φάρμακο

8.5.1 Κύηση

Οι γυναίκες που βρίσκονται σε εγκυμοσύνη, προγραμματίζουν εγκυμοσύνη, δεν είναι εμμηνοπαυσιακές ή δεν έχουν υποβληθεί σε μόνιμη στειρώση δεν επιτρέπεται να ενταχθούν στην παρούσα μελέτη, όπως αναφέρεται στα κριτήρια εισαγωγής/αποκλεισμού.

8.5.2 Έκθεση μητέρας

Εάν μια συμμετέχουσα ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της μελέτης ακούσια το ερευνητικό προϊόν θα πρέπει να διακοπεί. Το κέντρο θα επικοινωνεί με την ασθενή σε μηνιαία βάση και θα καταγράφει την κατάσταση της ασθενούς και του εμβρύου μέχρι την ολοκλήρωση ή τον τερματισμό της κύησης. Εάν ένας άντρας ασθενής καταστήσει έγκυο τη σύντροφό του, ο ερευνητής θα πρέπει να ενημερωθεί άμεσα και η κύηση να αναφερθεί στο χορηγό ή το νόμιμο εκπρόσωπό του και να παρακολουθείται όπως αναφέρεται προηγουμένως. Η έκβαση της κύησης θα πρέπει να αναφερθεί στο χορηγό ή το νόμιμο εκπρόσωπο αυτού, και εάν η έκβαση αφορά ανεπιθύμητο συμβάν (π.χ. θάνατος, συγγενής ανωμαλία, αποβολή ή άλλη επιπλοκή που συνεπάγεται λειτουργική ανικανότητα ή θέτει σε κίνδυνο τη ζωή της μητέρας ή του νεογέννητου) αυτό θα πρέπει να γίνει εντός 24 ωρών ακόμα και σε περίπτωση απόσυρσης ασθενούς από την μελέτη.

8.6 Άρση τυφλοποίησης

Ο κωδικός θεραπείας δεν θα πρέπει να παραβιαστεί από τους ερευνητές ή το τυφλοποιημένο προσωπικό της μελέτης παρά μόνο σε καταστάσεις επείγουσας ανάγκης όπου απαιτείται η γνώση της θεραπείας τυφλοποίησης του ασθενούς προκειμένου ο ασθενής να θεραπευτεί με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Σε περίπτωση που κατά τη διάρκεια της μελέτης προκύψει ζήτημα άρσης της τυφλοποίησης ο ερευνητής θα πρέπει να αποφασίσει να άρει την τυφλοποίηση για το συγκεκριμένο ασθενή (μόνο αν υπάρχει σοβαρό θέμα ασφάλειας για τον ασθενή). Η τυφλοποίηση αίρεται από τον χορηγό μόνο για τον συγκεκριμένο συμμετέχοντα. Η τυφλοποίηση τηρείται για άλλα πρόσωπα που είναι υπεύθυνα για τη συνεχιζόμενη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής (όπως η διαχείριση, οι επιτηρητές, οι ερευνητές) και εκείνα τα πρόσωπα που είναι υπεύθυνα για την ανάλυση των δεδομένων και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Η τυφλοποίηση δεν διατηρείται για το εξουσιοδοτημένο προσωπικό της μελέτης το οποίο ασχολείται με τη διαδικασία της αναφοράς των ΑΣ στις αρμόδιες αρχές ή επίσης για το προσωπικό το οποίο διενεργεί συνεχείς αξιολογήσεις που αφορούν την ασφάλεια κατά τη διάρκεια της μελέτης. Εάν ένα θανατηφόρο ή «σοβαρό» γεγονός είναι το πρωτεύον σημείο αποτελεσματικότητας για τη μελέτη, τότε η ακεραιότητα της κλινικής μελέτης μπορεί να τεθεί σε κίνδυνο εάν η τυφλοποίηση αρθεί.

9. ΗΘΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΙ

9.1 Ηθικές αρχές

Η μελέτη θα πραγματοποιηθεί σύμφωνα με τις αρχές δεοντολογίας που διατυπώνονται στη Διακήρυξη του Ελσίνκι και είναι σύμφωνες με τις οδηγίες για την Ορθή Κλινική Πρακτική (GCP) της Διεθνούς Διάσκεψης για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για την Καταχώριση των

Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη Χρήση (GCP-ICH) και με τους ισχύοντες τοπικούς κανονισμούς.

9.2 Δεοντολογική και κανονιστική ανασκόπηση

Η επιτροπή βιοηθικής θα εγκρίνει το τελικό πρωτόκολλο της μελέτης, συμπεριλαμβανομένης της τελευταίας έκδοσης της γραπτής συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση κι οποιασδήποτε άλλης γραπτής πληροφορίας και/ ή υλικού που θα παρασχεθεί στους ασθενείς. Πριν την εισαγωγή οποιουδήποτε ασθενούς στη μελέτη, το τελικό πρωτόκολλο της μελέτης συμπεριλαμβανομένης της γραπτής συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση, θα πρέπει να έχουν εγκριθεί από την εθνική κανονιστική αρχή.

9.3 Συγκατάθεση μετά από ενημέρωση

Ο κύριος ερευνητής είναι υπεύθυνος για να διασφαλίσει ότι σε κάθε ασθενή θα δοθούν πλήρεις και επαρκείς πληροφορίες σχετικά με την φύση, τον σκοπό, πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη της μελέτης, ότι σε κάθε ασθενή θα δοθεί η δυνατότητα να κάνει ερωτήσεις και ο κατάλληλος χρόνος για να επεξεργαστεί τις πληροφορίες αυτές, ότι κάθε ασθενής θα είναι ενήμερος ότι είναι ελεύθερος να αποχωρήσει από την μελέτη οποιαδήποτε στιγμή, ότι κάθε ασθενής θα έχει υποβάλλει υπογεγραμμένη και χρονολογημένη τη συγκατάθεση πριν τη διενέργεια οποιασδήποτε εξέτασης της μελέτης και αυτή (η αυθεντική, υπογεγραμμένη συγκατάθεση) θα αποθηκευτεί στον φάκελο της μελέτης και ένα αντίγραφο αυτής θα δοθεί στον ασθενή. Σε περίπτωση ασθενών που αδυνατούν να δώσουν συγκατάθεση μετά από ενημέρωση, θα εξουσιοδοτείται ένας νομικά αποδεκτός αντιπρόσωπος του ασθενούς ο οποίος θα δίνει τη συγκατάθεση.

9.4 Έλεγχοι και επιθεωρήσεις

Οι νόμιμοι εκπρόσωποι του CRO, η κανονιστική αρχή ή η επιτροπή βιοηθικής μπορούν να διενεργήσουν ελέγχους ή επιθεωρήσεις στο κέντρο, συμπεριλαμβανομένης της επαλήθευσης της πηγής δεδομένων. Ο σκοπός του ελέγχου ή της επιθεώρησης είναι να εξετάσει συστηματικά και ανεξάρτητα όλες τις δραστηριότητες, τις εγκαταστάσεις και τα έγγραφα που σχετίζονται με τη μελέτη όπως επίσης να κρίνει αν αυτές οι δραστηριότητες διενεργήθηκαν και αν τα δεδομένα καταγράφηκαν, αναλύθηκαν και αναφέρθηκαν καταλλήλως σύμφωνα με το πρωτόκολλο, τις αρχές της GCP και του GCP-ICH καθώς και οποιοσδήποτε ισχύουσες κανονιστικές διατάξεις.

10. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Τα δεδομένα θα καταχωρηθούν στο CRF από τους ερευνητές της μελέτης με έναν προκαθορισμένο τρόπο και σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς. Ο κύριος ερευνητής είναι υπεύθυνος για τη διασφάλιση της ακρίβειας, της πληρότητας, της αναγνωσιμότητας και της επικαιρότητας των δεδομένων που αναφέρονται. Οι ερευνητές της μελέτης είναι υπεύθυνοι για τη φύλαξη των δεδομένων σε ασφαλές σημείο μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης. Πρόσβαση στα δεδομένα θα έχει ο κύριος ερευνητής, οι δευτερεύοντες ερευνητές καθώς και ο χορηγός της μελέτης. Η ενδιάμεση ανάλυση θα πραγματοποιηθεί από το μη τυφλοποιημένο προσωπικό της μελέτης όταν το 50% των ασθενών θα έχουν ολοκληρώσει την τελευταία επίσκεψη. Η τελική ανάλυση των δεδομένων θα πραγματοποιηθεί μετά την τελευταία επίσκεψη του τελευταίου ασθενούς και το κλείδωμα της βάσης δεδομένων από το τυφλοποιημένο προσωπικό της μελέτης. Τα δεδομένα θα αποκαλυφθούν μετά την ολοκλήρωση της πρωτογενούς ανάλυσης. Μετά το πέρας της μελέτης, ο φάκελος αυτής με όλα τα δεδομένα θα μεταφέρεται και θα αποθηκεύεται στο γενικό αρχείο σύμφωνα με τις προδιαγραφές της GCP.

11. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

11.1 Ανάλυση αποτελεσματικότητας

Οι παράμετροι αποτελεσματικότητας είναι αυτοί που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2 ως κύριο και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

11.2 Ανάλυση ασφαλείας

Ο πληθυσμός της μελέτης θα χρησιμοποιηθεί για να γίνει η σύνοψη των δεδομένων ασφαλείας είναι ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση τυχαιοποιημένου ερευνητικού προϊόντος (εμπαγλιφλοζίνη, εικονικό φάρμακο) και για τους οποίους τα δεδομένα μετά τη χορήγηση είναι διαθέσιμα. Οι ασθενείς με εσφαλμένη θεραπεία θα συνυπολογιστούν στην πραγματική ομάδα της θεραπείας που έλαβαν.

11.3 Ενδιάμεση ανάλυση

Η ενδιάμεση ανάλυση θα πραγματοποιηθεί από το μη τυφλοποιημένο προσωπικό της μελέτης όταν το 50% των ασθενών θα έχουν ολοκληρώσει την τελευταία επίσκεψη.

11.4 Ανάλυση Δεδομένων

Η στατιστική ανάλυση θα πραγματοποιηθεί μέσω του SPSS version 23.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Στην ανάλυση των δεδομένων θα συμπεριληφθούν όλοι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του υπό μελέτη φαρμάκου. Η ανάλυση των ασθενών θα γίνει στο τμήμα της θεραπείας όπου αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σύμφωνα με την εφαρμογή της «πρόθεση-για-θεραπεία ανάλυση» («intention-to-treat analysis»). Σε περίπτωση μη ολοκλήρωσης της παρακολούθησης, τα στοιχεία των ασθενών αυτών (missing values) θα αντικατασταθούν με αυτά που προέρχονταν από την τελευταία αξιολόγηση την οποία ολοκλήρωσε ο κάθε ασθενής (last observation carried forward method).

Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής για κάθε υπό μελέτη παράμετρο θα πραγματοποιηθεί με τη δοκιμασία Shapiro-Wilk ή τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov, αναλόγως του μεγέθους του εξεταζόμενου δείγματος. Οι συνεχείς μεταβλητές θα εκφραστούν ως μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση ή διάμεσος (εύρος) αναλόγως της κανονικότητας της κατανομής και οι κατηγορικές μεταβλητές ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες (εκατοστιαία ποσοστά). Οι βασικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης θα εκτιμηθούν με τη μέθοδο t-test για δείγματα κατά ζεύγη ή τη μέθοδο χ^2 , ανάλογα με την περίπτωση. Για συγκρίσεις ανάμεσα στην έναρξη και τη λήξη της μελέτης σε κάθε ομάδα, θα χρησιμοποιηθούν οι μέθοδοι t-test κατά ζεύγη ή Wilcoxon's Signed Rank σύμφωνα με την κανονικότητα της κατανομής. Οι διαφορές ανάμεσα στις ομάδες θα συγκριθούν με τη μέθοδο t-test για ανεξάρτητα δείγματα ή τη μέθοδο Mann-Whitney U-test, ανάλογα με την κανονικότητα κατανομής. Για να διαπιστωθούν πιθανές συσχετίσεις ανάμεσα στις αλλαγές των παραμέτρων υπό μελέτη, θα υπολογιστούν οι διμεταβλητοί συντελεστές συσχέτισης (r) κατά Pearson. Επίσης, για την εκτίμηση της επίδρασης διάφορων παραμέτρων (π.χ. εργαστηριακών) στις μεταβολές των υπό μελέτη παραμέτρων θα πραγματοποιηθεί μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης. Το επίπεδο σημαντικότητας (p -value) <0.05 (2-tailed) θα θεωρηθεί στατιστικά σημαντικό.

11.5 Καθορισμός μεγέθους δείγματος

Με βάση την βιβλιογραφία αναμένουμε ότι η ελάχιστη διακριτή και κλινικά σχετική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο (ARV της ΣΑΠ) είναι 2.5 mmHg. Υπολογίστηκε ότι απαιτείται ένα δείγμα 23 ασθενών ανά ομάδα (σύνολο 46) ώστε να ανιχνεύσει με 80% στατιστική ισχύ και επίπεδο σημαντικότητας 95% ώστε να ανιχνεύσει την διαφορά αυτή, υποθέτοντας μια τυπική απόκλιση 3.0 mmHg. Υποθέτοντας επίσης ένα ρυθμό αποχώρησης 10%, θα γίνει προσπάθεια να τυχαιοποιηθούν 30 ασθενείς σε κάθε ομάδα, δηλαδή συνολικά 60 ασθενείς.

12. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018;41(5):917-928. doi:10.2337/dci18-0007
2. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Supplement 1):S14-S31. doi:10.2337/dc20-S002
3. Sharma A, Green JB, Dunning A, et al. Causes of Death in a Contemporary Cohort of Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Insights From the TECOS Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1763-1770. doi:10.2337/dc17-1091
4. Boer IH de, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1273-1284. doi:10.2337/dci17-0026
5. Sarafidis PA, Whaley-Connell A, Sowers JR, Bakris GL. Cardiometabolic syndrome and chronic kidney disease: what is the link? *J Cardiometab Syndr*. 2006;1(1):58-65. doi:10.1111/j.0197-3118.2006.05470.x
6. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(4):537. doi:10.1007/s11906-015-0537-1
7. Stergiou GS, Parati G, Vlachopoulos C, et al. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions - Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens*. 2016;34(9):1665-1677. doi:10.1097/HJH.0000000000000969
8. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, et al. Hypertension in Chronic Kidney Disease Part 2: Role of Ambulatory and Home Blood Pressure Monitoring for Assessing Alterations in Blood Pressure Variability and Blood Pressure Profiles. *Hypertension*. 2016;67(6):1102-1110. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06896
9. Hansen TW, Thijs L, Li Y, et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension*. 2010;55(4):1049-1057. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140798
10. Sarafidis PA, Loutradis C, Karpetas A, et al. The association of interdialytic blood pressure variability with cardiovascular events and all-cause mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(3):515-523. doi:10.1093/ndt/gfy247
11. Parati G, Ochoa JE, Salvi P, Lombardi C, Bilo G. Prognostic value of blood pressure variability and average blood pressure levels in patients with hypertension and diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 2:S312-324. doi:10.2337/dcS13-2043
12. Tamura K, Tsurumi Y, Sakai M, et al. A possible relationship of nocturnal blood pressure variability with coronary artery disease in diabetic nephropathy. *Clin Exp Hypertens*. 2007;29(1):31-42. doi:10.1080/10641960601096760
13. Yeh C-H, Yu H-C, Huang T-Y, et al. The risk of diabetic renal function impairment in the first decade after diagnosed of diabetes mellitus is correlated with high variability of visit-to-visit systolic and diastolic blood pressure: a case control study. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):99. doi:10.1186/s12882-017-0514-9
14. Hata J, Arima H, Rothwell PM, et al. Effects of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: the ADVANCE trial. *Circulation*. 2013;128(12):1325-1334. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002717
15. Ohkuma T, Woodward M, Jun M, et al. Prognostic Value of Variability in Systolic Blood Pressure Related to Vascular Events and Premature Death in Type 2 Diabetes Mellitus: The ADVANCE-ON Study. *Hypertension*. 2017;70(2):461-468. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09359

16. Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. Association Between High and Very High Albuminuria and Nighttime Blood Pressure: Influence of Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Care*. 2016;39(10):1729-1737. doi:10.2337/dc16-0748
17. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, et al. Erratum to: 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*. Published online August 9, 2019. doi:10.1093/ndt/gfz137
18. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12(2):90-100. doi:10.1177/1479164114559852
19. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720