202504616

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202504616 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：113137483 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 04 月 30 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/7034 (2006.01)* *A61P9/04 (2006.01)*

(30)優先權：2019/08/30 美國 62/893,849

2019/11/05 美國 62/930,673

2019/12/11 美國 62/946,625

2020/01/14 美國 62/960,756

2020/02/03 美國 62/969,181

2020/03/05 美國 62/985,407

(71)申請人：瑞典商阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：蘭基德 安娜 瑪麗亞 LANGKILDE, ANNA MARIA (SE)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：18 共 130 頁

(54)名稱

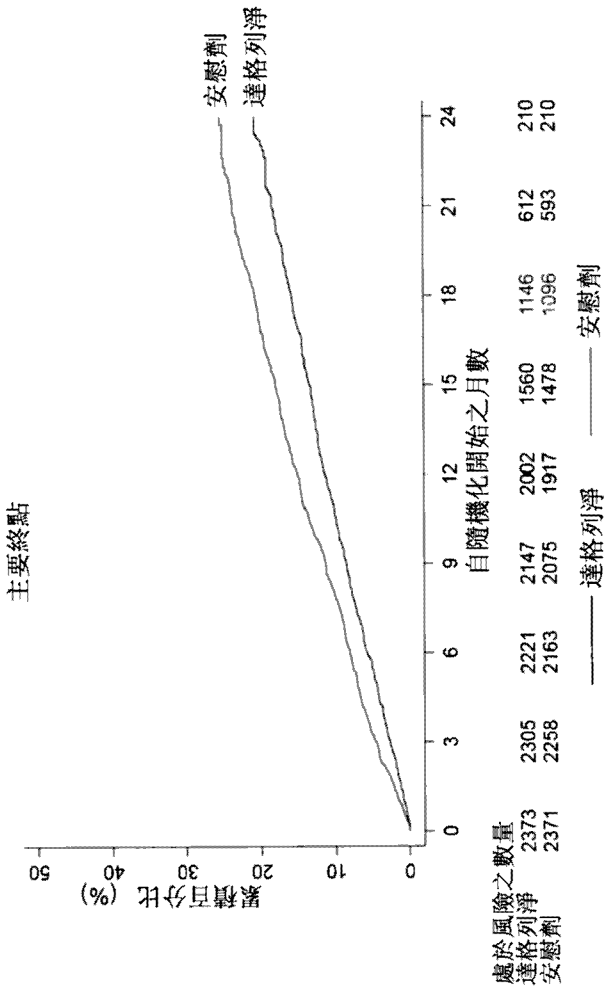
利用達格列淨治療射血分率降低的心臟衰竭之方法

(57)摘要

本揭露關於用 SGLT2 抑制劑例如達格列淨治療患有和不患有 2 型糖尿病的射血分率降低的心臟衰竭（HFrEF）患者之方法。本文揭露之方法可以降低心臟衰竭惡化（因心臟衰竭住院或緊急心臟衰竭就診）的第一次發作或心血管原因導致之死亡的複合結果之風險。也可以降低此複合結果的三個組成中的每一個，以及心臟衰竭住院和心血管原因導致之死亡的總數。SGLT2 抑制劑例如達格列淨也可以減少心臟衰竭症狀之惡化。本文揭露之方法還可以改善心臟衰竭症狀、健康狀況和生活品質。

The present disclosure is directed to methods of treating patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), with and without Type 2 diabetes, with an SGLT2 inhibitor, such as dapagliflozin. The methods disclosed herein can reduce the risk of a composite outcome of a first episode of worsening heart failure (hospitalization for heart failure or an urgent heart failure visit) or death from cardiovascular causes. Each of the three components of this composite outcome can also be reduced, as well as the total number of heart failure hospitalizations and deaths from cardiovascular causes. SGLT2 inhibitors, such as dapagliflozin, can also reduce a worsening of heart failure symptoms. The methods disclosed herein can also improve heart failure symptoms, health status, and quality of life.

指定代表圖：


主要終點
累積百分比 (%)
0
10
20
30
40
50
安慰劑
達格列淨
0
3
6
9
12
15
18
21
24
自隨機化開始之月數
處於風險之數量
達格列淨 2373 2305 2221 2147 2002 1560 1146 612 210
安慰劑 2371 2258 2163 2075 1917 1478 1096 593 210
達格列淨
安慰劑

【圖1】

20250806
專利案號：113137483
原申請案號：111145734

【發明摘要】

【中文發明名稱】

利用達格列淨治療射血分率降低的心臟衰竭之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION WITH DAPAGLIFLOZIN

【中文】

本揭露關於用SGLT2抑制劑例如達格列淨治療患有和不患有2型糖尿病的射血分率降低的心臟衰竭（HFrEF）患者之方法。本文揭露之方法可以降低心臟衰竭惡化（因心臟衰竭住院或緊急心臟衰竭就診）的第一次發作或心血管原因導致之死亡的複合結果之風險。也可以降低此複合結果的三個組成中的每一個，以及心臟衰竭住院和心血管原因導致之死亡的總數。SGLT2抑制劑例如達格列淨也可以減少心臟衰竭症狀之惡化。本文揭露之方法還可以改善心臟衰竭症狀、健康狀況和生活品質。

【英文】

The present disclosure is directed to methods of treating patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), with and without Type 2 diabetes, with an SGLT2 inhibitor, such as dapagliflozin. The methods disclosed herein can reduce the risk of a composite outcome of a first episode of worsening heart failure (hospitalization for heart failure or an urgent heart failure visit) or death from cardiovascular causes. Each of the three components of this composite outcome can also be reduced, as well as the total number of heart failure

hospitalizations and deaths from cardiovascular causes. SGLT2 inhibitors, such as dapagliflozin, can also reduce a worsening of heart failure symptoms. The methods disclosed herein can also improve heart failure symptoms, health status, and quality of life.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

利用達格列淨治療射血分率降低的心臟衰竭之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION WITH DAPAGLIFLOZIN

【技術領域】

【先前技術】

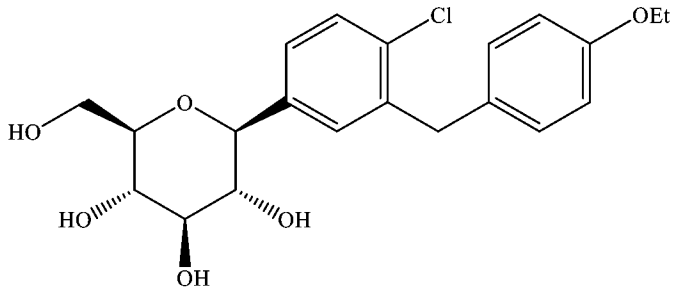
【0001】 心臟衰竭（HF）係威脅生命之醫學病症，其中心臟不能充分泵送足夠血液來維持身體之器官。HF影響全球約6400萬人（其中一半的射血分率降低（HFrEF）），並且全球HF的患病率和發病率持續上升。（Cannie D.E. 等人, *European Cardiology Review*[歐洲心臟病學評論] *14* (2): 89-96 (2019)）。HF係一種慢性退行性疾病，其中半數患者會在診斷後的五年內死亡（Mamas, M.A. 等人, *European Journal of Heart Failure*[歐洲心臟衰竭雜誌] 19: 1095-1104 (2017)）。HF係65歲以上患者住院的主要原因，並且代表著巨大的臨床和經濟負擔（Azad, N. 等人, *Journal of Geriatric Cardiology*[老年心臟病學雜誌] *11*: 329-337 (2014)）。

【0002】 HF的當前護理治療範例的標準包括同時投與以下類別的藥物中的一種或多種，例如血管張力素轉化酶（ACE）抑制劑、血管張力素II受體阻斷劑（ARB）、β阻斷劑、鹽皮質激素受體藥劑如鹽皮質激素受體拮抗劑（MRA）、血管張力素受體腦啡肽酶抑制劑（ARNI）、長葉毛地黃苷、利尿劑、心臟泵藥物、選擇性竇房結抑制劑、血管擴張劑和鈣通

道阻斷劑（除非患者患有收縮性心臟衰竭）。但是，即使使用可能最好的治療，HF之五年存活率也比大多數癌症差。（Braunwald, E. 等人, *Lancet*[柳葉刀] 385: 812-824 (2015)）。HF患者的發病率和死亡率仍然很高，患者結果需要改善。還需要其他治療HF和尤其HFrEF患者之方法來降低心血管死亡率，減少心臟衰竭事件和HF症狀之惡化，並藉由減緩疾病的進展改善患者結果。

【0003】 2型鈉-葡萄糖共運輸蛋白（SGLT2）抑制劑係一類葡萄糖降低劑，其不依賴於胰島素分泌而在低血糖的低風險情況下改善血糖控制，從而降低血壓、體重和尿酸水平（Inzucchi 等人, *Diabetes & Vascular Dis Res.*[糖尿病與血管疾病研究] *12* (2): 90-100 (2015)）。SGLT2抑制劑降低腎臟對葡萄糖之重吸收，葡萄糖之重吸收將增加尿中葡萄糖的排泄（*同上*）。此外，SGLT2抑制劑降低血管僵硬並改善內皮功能。

【0004】 達格列淨（Dapagliflozin）係一種有效的、高選擇性和口服活性的人腎SGLT2抑制劑，其在誘導低血糖的低風險情況下有效降低HbA1c。已顯示達格列淨治療可減輕體重、收縮壓、血尿酸、蛋白尿並改善動脈順應性-與CV風險增加相關的所有病狀（Shigiyama 等人, *Cardiovasc Diabetol*[心血管糖尿病] *16*: 84 (2017)）。達格列淨之化學結構為：



【0005】 因此，本揭露關於用SGLT2抑制劑例如達格列淨治療

HFrEF患者（包括患有或不患有2型糖尿病（T2D）之患者）之方法。

【發明內容】

【0006】本揭露關於在患者中治療射血分率降低的心臟衰竭（HFrEF）之方法，其包括向該患者投與有效量之鈉-葡萄糖共運輸蛋白2（SGLT2）抑制劑。例如，在一些實施方式中，本揭露包括在不患有2型糖尿病（T2D）之患者中治療HFrEF之方法，其包括向該患者投與有效量之鈉-葡萄糖共運輸蛋白2（SGLT2）抑制劑。在其他實施方式中，本揭露包括在患有T2D之患者中治療HFrEF之方法，其包括向該患者投與有效量之SGLT2抑制劑。

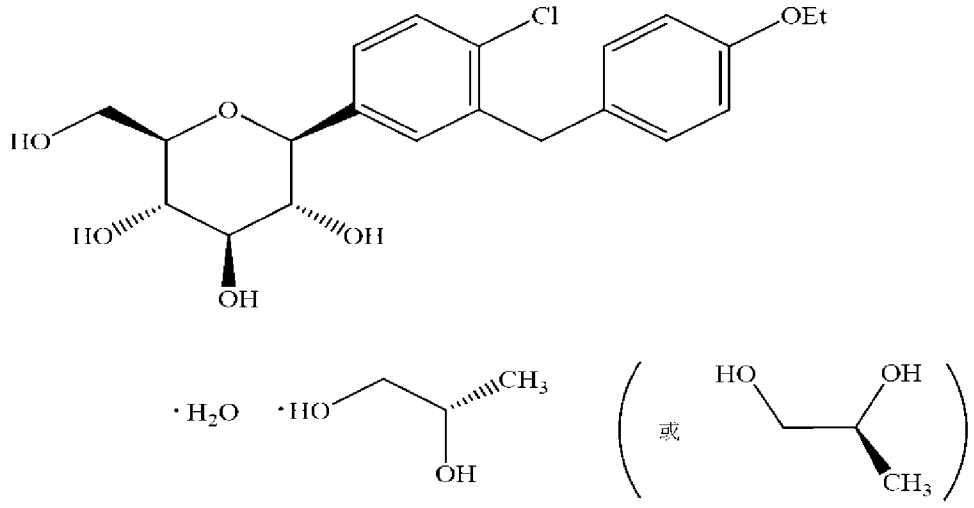
【0007】還揭露了在患有HFrEF且患有或不患有T2D之患者中預防或延遲致命性心血管事件之方法，其包括向該患者投與有效量之SGLT2抑制劑。

【0008】本文還揭露了在患有HFrEF且不患有T2D之患者中預防或延遲糖尿病發病之方法，其包括向該患者投與有效量之SGLT2抑制劑。在一些實施方式中，患有HFrEF且不患有T2D之患者具有小於5.7%的糖化血紅蛋白。在一些實施方式中，患有HFrEF且不患有T2D之患者係糖尿病前期患者（即，具有 ≥ 5.7%且 < 6.5%的糖化血紅蛋白）。在一些實施方式中，本文揭露之方法相對於安慰劑降低了T2D之發病率。在一些實施方式中，本文揭露之方法相對於標準HF護理劑降低了T2D之發病率。在一些實施方式中，藉由首次報告 ≥ 6.5%的糖化血紅蛋白測量值的時間來測量T2D發病率的降低。在一些實施方式中，本文揭露之方法導致相對於安慰劑而言降低T2D發病率的小於1之危險比。在一些實施方式中，本文揭露之方法導致相對於標準HF護理劑而言降低T2D發病率的小於1之危險比。

【0009】 還揭露了在患有或不患有T2D之患者中治療HFrEF之方法，其包括向該患者投與有效量之SGLT2抑制劑，其中該患者在治療期間未發生與腎功能障礙有關的不良事件。在一些實施方式中，沒有與腎功能障礙有關的不良事件包括eGFR水平沒有降低或降低最小，沒有終末期腎病（ESRD）和/或沒有因腎病致死。

【0010】 本文揭露了減少患有或不患有T2D的HFrEF患者服用的標準心臟衰竭（HF）護理劑的總數之方法，其包括向該患者投與有效量之SGLT2抑制劑。

【0011】 在本文揭露的任何實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨（dapagliflozin）、卡格列淨（canagliflozin）、依帕列淨（empagliflozin）、索格列淨（sotagliflozin）、伊格列淨（ipragliflozin）或厄格列淨（ertugliflozin），或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。在至少一個實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨，或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。在至少一個實施方式中，達格列淨為非結晶固體形式。在至少一個實施方式中，達格列淨為結晶固體形式。在至少一個實施方式中，達格列淨為(S)-丙二醇（(S)-PG）溶劑化物的形式，其具有以下結構：



【0012】本文進一步揭露了包括向有需要之患者單獨地或與至少一種其他治療劑組合地投與有效量之SGLT2抑制劑之方法。在一些實施方式中，該其他治療劑與SGLT2抑制劑在相同或不同的藥物組成物中以及在相同或不同的時間投與。在一些實施方式中，該其他治療劑係抗糖尿病藥劑、抗肥胖藥劑、抗高血脂藥劑、抗動脈粥樣硬化藥劑、抗高血壓藥劑、抗血小板藥劑、抗血栓藥劑或抗凝藥劑。例如，在至少一個實施方式中，該其他治療劑係抗糖尿病藥劑，例如雙胍和/或DPP4抑制劑。示例性雙胍係二甲雙胍或其藥學上可接受的鹽。示例性DPP4抑制劑包括沙格列汀、利格列汀、西他列汀及其藥學上可接受的鹽。

【0013】在本文揭露之方法中，患者的左心室射血分率（LVEF）小於或等於40%，例如小於或等於35%、30%或25%，並且在至少一個實施方式中，為至少20%。LVEF可以例如藉由使用超音波心電圖、放射性核素心室造影、對比血管造影術或心臟MRI來確定。

【0014】在一些實施方式中，本文揭露之方法包括以2.5 mg、5.0 mg、或10 mg的劑量向患者口服投與SGLT2抑制劑，例如達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥，每天一次。在至少一個實施方式中，劑量係10 mg。

【0015】在一些實施方式中，本文揭露之方法導致以下結果中的至少一個：

(i) 使到首次心臟衰竭（HF）事件和/或致命性心血管事件之時間長度延長；和/或

(ii) 減輕心臟衰竭症狀之惡化；和/或

(iii) 減少心臟衰竭事件的數量和/或減少致命性心血管事件之發

病率。

【0016】 在一些實施方式中，本文揭露之方法降低了心肌梗塞之發病率。在一些實施方式中，心肌梗塞係致命的。在一些實施方式中，心肌梗塞係非致命的。在一些實施方式中，患者具有心肌梗塞病史。在一些實施方式中，患者沒有心肌梗塞病史。在一些實施方式中，本文揭露之方法相對於安慰劑降低心肌梗塞之發病率。在一些實施方式中，本文揭露之方法相對於標準HF護理劑降低心肌梗塞之發病率。在一些實施方式中，心肌梗塞發病率的降低藉由到首次致命性或非致命性心肌梗塞的時間來測量。在一些實施方式中，本文揭露之方法導致相對於安慰劑而言降低心肌梗塞發病率的小於1之危險比。在一些實施方式中，本文揭露之方法導致相對於標準HF護理劑而言降低心肌梗塞發病率的小於1之危險比。

【0017】 在一些實施方式中，本文揭露之方法降低了急性心肌梗塞後患者因心臟衰竭和心血管死亡而住院之風險。在一些實施方式中，患者在從開始用SGLT2抑制劑治療的7天內出現了急性心肌梗塞。在一些實施方式中，患者出現了STEMI（ST段抬高心肌梗塞）。在一些實施方式中，患者出現了NSTEMI（非ST段抬高心肌梗塞）。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨。在一些實施方式中，患者患有T2D。在一些實施方式中，患者不患有T2D。在一些實施方式中，患者患有HFrEF。在一些實施方式中，患者不患有HFrEF。在一些實施方式中，相對於安慰劑而言，本文揭露之方法降低了急性心肌梗塞後患者因心臟衰竭和心血管死亡而住院之風險。在一些實施方式中，相對於標準HF護理劑而言，本文揭露之方法降低了急性心肌梗塞後患者因心臟衰竭和心血管死亡而住院之風險。在本文揭露之方法中，被投與SGLT2抑制劑之患者可能在投與

SGLT2抑制劑之前或期間正在接受一種或多種標準HF護理劑。在一些實施方式中，本文揭露之方法會在7天內出現急性心肌梗塞之患者中產生以下結果中的至少一種：

(i) 使到首次心臟衰竭（HF）事件和/或致命性心血管事件之時間長度延長；和/或

(ii) 減輕心臟衰竭症狀之惡化；和/或

(iii) 減少心臟衰竭事件的數量和/或減少致命性心血管事件之發病率和/或

(iv) 減少因心臟衰竭和心血管死亡而住院之風險；和/或

(v) 降低致命性或非致命性心肌梗塞的風險；和/或

(vi) 降低主要不良心臟事件（心血管死亡、非致命性心肌梗塞和非致命性中風的複合）的風險；和/或

(vii) 降低全因死亡率之風險。

【0018】 在一些實施方式中，以上段落中描述之方法導致對於 (i)-(vii) 中的任一個的小於1之危險比。在一些實施方式中，本文揭露之方法導致相對於服用標準HF護理劑之患者的小於1之危險比。在一些實施方式中，本文揭露之方法導致相對於安慰劑的小於1之危險比。

【0019】 在一些實施方式中，本文揭露之方法減少了患有急性失代償性心臟衰竭之患者中到首次心血管死亡事件或惡化的心臟衰竭症狀之時間。在一些實施方式中，患者在開始SGLT2投與之前因惡化的心臟衰竭症狀或急性失代償性心臟衰竭住院。在一些實施方式中，患者在開始SGLT2投與之前的左心室射血分率（LVEF）小於或等於40%，例如小於或等於35%、30%或25%，並且在至少一個實施方式中，為至少20%。在

一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨。在一些實施方式中，患者在開始SGLT2投與之前患有T2D。在一些實施方式中，患者在開始SGLT2投與之前不患有T2D。在一些實施方式中，患者在開始SGLT2投與之前的eGFR > 30 ml/min/1.73 m^2。在一些實施方式中，患者在開始SGLT2投與之前具有增加的利鈉肽。在一些實施方式中，患者因惡化的心臟衰竭症狀或急性心臟衰竭而在穩定狀態下住院。如本文所用，「穩定狀態」應理解為係指在開始SGLT2投與之前至少24小時，例如至少48小時，例如至少72小時，並且在一些實施方式中，在開始SGLT2投與之前至少1週，靜脈內利尿劑不增加且不使用靜脈內血管舒張劑或正性肌力藥。在一些實施方式中，本文揭露之方法相對於安慰劑減少了患有急性失代償性心臟衰竭之患者中到首次心血管死亡事件或惡化的心臟衰竭症狀之時間。在一些實施方式中，本文揭露之方法相對於標準HF護理劑減少了患有急性失代償性心臟衰竭之患者中到首次心血管死亡事件或惡化的心臟衰竭症狀之時間。在本文揭露之方法中，被投與SGLT2抑制劑之患者可能在投與SGLT2抑制劑之前或期間正在接受一種或多種標準HF護理劑。

【0020】 在一些實施方式中，本文揭露之方法在患有急性失代償性心臟衰竭之患者中導致以下結果中的至少一種：

(i) 使到首次致命性心血管事件之時間長度延長；和/或

(ii) 使到因心臟衰竭再次住院之時間長度延長；和/或和/或

(iii) 使到緊急HF醫療就診之時間長度延長；和/或

(iv) 延長存活和出院的總天數之時間長度；和/或

(v) 減輕心臟衰竭症狀之惡化；和/或

(vi) 降低全因死亡率之風險。

【0021】 在一些實施方式中，以上段落中描述之方法導致對於 (i)-(vi) 中的任一個的小於1之危險比。在一些實施方式中，本文揭露之方法導致相對於服用標準HF護理劑之患者的小於1之危險比。在一些實施方式中，本文揭露之方法導致相對於安慰劑的小於1之危險比。

【0022】 在一些實施方式中，本文揭露之方法減少任何中風（缺血性、出血性或不確定性中風）之發病率。在一些實施方式中，中風係致命的。在一些實施方式中，中風係非致命的。在一些實施方式中，患者具有中風病史。在一些實施方式中，患者沒有中風病史。在一些實施方式中，本文揭露之方法相對於安慰劑降低中風之發病率。在一些實施方式中，本文揭露之方法相對於標準HF護理劑降低中風之發病率。在一些實施方式中，中風發病率的降低藉由到首次致命性或非致命性中風的時間來測量。在一些實施方式中，本文揭露之方法導致相對於安慰劑而言降低中風發病率的小於1之危險比。在一些實施方式中，本文揭露之方法導致相對於標準HF護理劑而言降低中風發病率的小於1之危險比。

【0023】 在一些實施方式中，SGLT2抑制劑的投與使到首次心臟衰竭（HF）事件之時間長度延長。在至少一個實施方式中，HF事件係因HF住院或緊急HF醫療就診。在至少一個實施方式中，因HF住院包括在初步診斷HF的情況下持續至少24小時的入院。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑的投與減少了因HF住院之總次數。在至少一個實施方式中，因HF住院之總次數包括首次和/或復發住院。

【0024】 在一些實施方式中，因HF住院歸因於以下標準中的一種或多種：

(i) 患者出現新的或惡化的HF症狀；和/或

(ii) 新的或惡化的HF症狀的客觀證據；和/或

(iii) 開始或加強專門針對HF之治療。

【0025】在至少一個實施方式中，患者出現的新的或惡化的HF症狀包括呼吸困難、運動耐量降低、疲勞和/或惡化的末端器官灌注或容量超負荷的其他症狀。在至少一個實施方式中，新的或惡化的HF症狀的客觀證據包括被認為歸因於HF的身體檢查發現和/或新的或惡化的HF的實驗室證據。在至少一個實施方式中，身體檢查發現包括以下發現中的至少兩項：周圍水腫、腹脹或腹水增加、肺羅音/濕囉音/裂聲、頸靜脈壓和/或肝頸靜脈回流增加、S3奔馬律、和/或與流體潴留相關的臨床上顯著或快速體重增加。在至少一個實施方式中，新的或惡化的HF的實驗室證據包括以下發現中的至少一項：與心臟衰竭的失代償相一致的B型利鈉肽（BNP）/N-末端BNP原（NT-proBNP）濃度之增加；肺部充血的放射學證據；臨床上顯著升高的左側或右側心室充盈壓或低心輸出量之非侵入性診斷證據或在右心導管插入術情況下之侵入性診斷證據。在至少一個實施方式中，專門用於HF的治療之開始或加強包括以下中的至少一種：口服利尿劑療法的增強、利尿劑或血管活性劑的靜脈內投與、或機械或手術介入，例如其中機械或手術介入包括機械循環支持或機械流體去除。

【0026】在一些實施方式中，緊急HF醫療就診係針對HF之初步診斷的急診室就診，但不需要住院，例如針對HF之初步診斷而去醫生辦公室進行非計劃性緊急就診。在需要緊急HF醫療就診之一些實施方式中，患者出現HF症狀，和/或具有新的或惡化的HF的身體檢查發現和/或實驗室發現。在至少一個實施方式中，患者出現選自由以下組成之群組之一種或多種HF症狀：呼吸困難、運動耐量降低、疲勞和/或惡化的末端器官灌

注或容量超負荷的其他症狀。在需要緊急HF醫療就診之一些實施方式中，患者開始或加強專門針對HF之治療。在需要緊急HF醫療就診之一些實施方式中，患者需要靜脈內治療。

【0027】 在一些實施方式中，SGLT2抑制劑的投與使到致命性心血管事件之時間長度延長。

【0028】 在上述實施方式中，到首次心臟衰竭事件和/或致命性心血管事件的時間可以從第一次投與SGLT2抑制劑開始延遲8週至24個月。在至少一個實施方式中，到首次心臟衰竭事件的時間從第一次投與SGLT2抑制劑開始延遲8週至24個月。在至少一個實施方式中，到致命性心血管事件的時間從第一次投與SGLT2抑制劑開始延遲8週至24個月。

【0029】 在一些實施方式中，SGLT2抑制劑的投與減輕所治療患者中HF症狀之惡化。在至少一個實施方式中，患者心臟衰竭症狀惡化的減輕持續12-36個月。在至少一個實施方式中，心臟衰竭症狀惡化的減輕之特徵在於患者減少了因HF住院之次數。在至少一個實施方式中，心臟衰竭症狀惡化的減輕之特徵在於患者減少了緊急HF醫療就診之次數。在至少一個實施方式中，緊急HF醫療就診係急診室就診或緊急門診醫療辦公室就診。

【0030】 在至少一個實施方式中，心臟衰竭症狀惡化的減輕之特徵在於與投與SGLT2抑制劑之前之患者得分相比，患者在坎薩斯城心肌病問卷總症狀得分（KCCQ-TSS）上的得分更高。在這樣的實施方式中，KCCQ-TSS的較高得分發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的16週內。在其他實施方式中，KCCQ-TSS的較高得分發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的20週內。在其他實施方式中，KCCQ-TSS的較高得分發生在從開始

SGLT2抑制劑投與起的24週內。在其他實施方式中，KCCQ-TSS的較高得分發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的28週內。在其他實施方式中，KCCQ-TSS的較高得分發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的32週或8個月內。在至少一個實施方式中，KCCQ-TSS的較高得分比SGLT2抑制劑投與前的得分高至少5分。在至少一個實施方式中，KCCQ-TSS的較高得分比SGLT2抑制劑投與前的得分高至少10分。在至少一個實施方式中，KCCQ-TSS的較高得分比SGLT2抑制劑投與前的得分高至少15分。

【0031】 在一些實施方式中，SGLT2抑制劑的投與導致以下中的任一種或多種：

a) 減輕心臟衰竭症狀；

b) 減少身體上的限制；

c) 提高運動能力；和/或

d) 減少日常生活中久坐之時間。

【0032】 在至少一個實施方式中，心臟衰竭症狀的減輕之特徵在於與投與SGLT2抑制劑之前之患者得分相比，患者在坎薩斯城心肌病問卷總症狀得分（KCCQ-TSS）上的得分更高。在這樣的實施方式中，KCCQ-TSS的較高得分發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的16週（或4個月）內。在其他實施方式中，KCCQ-TSS的較高得分發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的20週內。在其他實施方式中，KCCQ-TSS的較高得分發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的24週內。在其他實施方式中，KCCQ-TSS的較高得分發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的28週內。在其他實施方式中，KCCQ-TSS的較高得分發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的32週或8個月內。在至少一個實施方式中，KCCQ-TSS的較高得分

比SGLT2抑制劑投與前的得分高至少5分。在至少一個實施方式中，KCCQ-TSS的較高得分比SGLT2抑制劑投與前的得分高至少10分。在至少一個實施方式中，KCCQ-TSS的較高得分比SGLT2抑制劑投與前的得分高至少15分。在至少一個實施方式中，KCCQ-TSS係經患者報告的，例如在醫生辦公室中進行患者報告。在至少一個實施方式中，患者患有T2D。在一些實施方式中，患者不患有T2D。

【0033】 在至少一個實施方式中，身體上限制的減少之特徵在於與投與SGLT2抑制劑之前之患者得分相比，患者在坎薩斯城心肌病問卷身體限制得分（KCCQ-PLS）上的得分更高。在這樣的實施方式中，KCCQ-PLS的較高得分發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的16週（或4個月）內。在其他實施方式中，KCCQ-PLS的較高得分發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的20週內。在其他實施方式中，KCCQ-PLS的較高得分發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的24週內。在其他實施方式中，KCCQ-PLS的較高得分發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的28週內。在其他實施方式中，KCCQ-PLS的較高得分發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的32週或8個月內。在至少一個實施方式中，KCCQ-PLS的較高得分比SGLT2抑制劑投與前的得分高至少1分。在至少一個實施方式中，KCCQ-PLS的較高得分比SGLT2抑制劑投與前的得分高至少5分。在至少一個實施方式中，KCCQ-PLS的較高得分比SGLT2抑制劑投與前的得分高至少10分。在至少一個實施方式中，KCCQ-PLS的較高得分比SGLT2抑制劑投與前的得分高至少15分。在至少一個實施方式中，KCCQ-PLS係經患者報告的，例如在醫生辦公室中進行患者報告。在至少一個實施方式中，患者患有T2D。在一些實施方式中，患者不患有T2D。

【0034】在至少一個實施方式中，運動能力的改善之特徵在於與投與SGLT2抑制劑之前之患者的6MWD相比，患者的6分鐘步行距離（6MWD）更長。在這樣的實施方式中，更長的6MWD距離發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的16週內。在其他實施方式中，更長的6MWD距離發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的20週內。在其他實施方式中，更長的6MWD距離發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的24週內。在其他實施方式中，更長的6MWD距離發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的28週內。在其他實施方式中，更長的6MWD距離發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的32週或8個月內。在至少一個實施方式中，6分鐘步行距離（6MWD）的改善藉由大於或等於30米的距離來測量。在至少一個實施方式中，患者患有T2D。在一些實施方式中，患者不患有T2D。

【0035】在至少一個實施方式中，日常生活中久坐時間的減少之特徵在於與投與SGLT2抑制劑之前，患者在輕度至劇烈體力活動中花費的時間相比，患者在輕度至劇烈體力活動中花費之總時間增加。在此類實施方式中，在投與SGLT2抑制劑16週後的7天內測量日常生活中久坐時間的減少並且與投與SGLT2抑制劑之前患者在輕度至劇烈體力活動中花費的時間相比較。在其他實施方式中，在投與SGLT2抑制劑20週後的7天內測量日常生活中久坐時間的減少並且與投與SGLT2抑制劑之前患者在輕度至劇烈體力活動中花費的時間相比較。在其他實施方式中，在投與SGLT2抑制劑24週後的7天內測量日常生活中久坐時間的減少並且與投與SGLT2抑制劑之前患者在輕度至劇烈體力活動中花費的時間相比較。在其他實施方式中，在投與SGLT2抑制劑28週後的7天內測量日常生活中久坐時間的減少並且與投與SGLT2抑制劑之前患者在輕度至劇烈體力活動

中花費的時間相比較。在其他實施方式中，在投與SGLT2抑制劑32週或8個月後的7天內測量日常生活中久坐時間的減少。在此類實施方式中，藉由可穿戴活動監測器來測量日常生活中久坐時間。在至少一個實施方式中，患者患有T2D。在一些實施方式中，患者不患有T2D。

【0036】 在一些實施方式中，SGLT2抑制劑的投與減少了HF事件的次數和/或降低了致命性心血管事件之發病率。在至少一個實施方式中，SGLT2抑制劑的投與減少了HF事件之次數。在至少一個實施方式中，HF事件係因HF住院或緊急HF醫療就診。在至少一個實施方式中，SGLT2抑制劑的投與減少了因HF住院次數。在至少一個實施方式中，SGLT2抑制劑的投與減少了緊急HF醫療就診之次數。在至少一個實施方式中，緊急HF醫療就診係急診室就診。在至少一個實施方式中，緊急HF醫療就診需要靜脈內治療。

【0037】 在一些實施方式中，SGLT2抑制劑的投與減少了因HF住院或致命性心血管事件之複合。

【0038】 在本文揭露之方法中，被投與SGLT2抑制劑之患者可能在投與SGLT2抑制劑之前或期間正在接受一種或多種標準HF護理劑以治療HF。在至少一個實施方式中，一種或多種標準HF護理劑選自由血管張力素轉化酶（ACE）抑制劑、血管張力素II受體阻斷劑（ARB）、β阻斷劑、鹽皮質激素受體藥劑如鹽皮質激素受體拮抗劑（MRA）、腦啡肽酶抑制劑、抗血小板藥、阿司匹林、降脂藥（例如他汀類、膽汁酸螯合劑、菸酸、貝特類、ω3脂肪酸）和利尿劑（例如亨氏環利尿劑組成之群組）。

【0039】 在本文揭露之方法中，被投與SGLT2抑制劑之患者的紐約

心臟協會（NYHA）心臟衰竭分類為II至IV。在至少一個實施方式中，被投與SGLT2抑制劑之患者之NYHA心臟衰竭分類為II。在至少一個實施方式中，被投與SGLT2抑制劑之患者之NYHA心臟衰竭分類為III或IV。

【0040】 在本文揭露之方法中，被投與SGLT2抑制劑之患者在投與SGLT2抑制劑之前可具有 ≥ 30 ml/min/1.73 m2的eGFR。在本文揭露之方法中，被投與SGLT2抑制劑之患者在投與SGLT2抑制劑期間具有 ≥ 30 ml/min/1.73 m^2的eGFR。

【0041】 在本文揭露之方法中，被投與SGLT2抑制劑之患者在投與SGLT2抑制劑之前可具有至少400 pg/毫升、至少600 pg/毫升、或至少900 pg/毫升的血漿N-末端B型利鈉肽原（NT-proBNP）水平。

【0042】 在本文揭露之方法中，被投與SGLT2抑制劑之患者可能在投與SGLT2抑制劑之前已經在醫學上被診斷患有症狀性HFrEF。在至少一個實施方式中，患者可能在投與SGLT2抑制劑之前已經被診斷患有HFrEF至少兩個月。

【0043】 在本文揭露之方法中，被投與SGLT2抑制劑之患者在投與SGLT2抑制劑之前可能已經患有心房顫動和/或心房撲動。在至少一個實施方式中，被投與SGLT2抑制劑之患者在投與SGLT2抑制劑之前不患有心房顫動或心房撲動。在至少一個實施方式中，本文揭露之方法降低了在投與SGLT2抑制劑之前具有心房顫動或心房撲動病史之患者的心房顫動之發病率。在至少一個實施方式中，本文揭露之方法降低了在投與SGLT2抑制劑之前不患有心房顫動或心房撲動之患者的心房顫動之發病率。在一些實施方式中，本文揭露之方法相對於安慰劑降低了心房顫動之發病率。在一些實施方式中，本文揭露之方法相對於標準HF護理劑降低

了心房顫動之發病率。在一些實施方式中，藉由到首次致命性或非致命性心房顫動的時間來測量心房顫動發病率的降低。在一些實施方式中，本文揭露之方法導致相對於安慰劑而言降低心房顫動發病率的小於1的風險比。在一些實施方式中，本文揭露之方法導致相對於標準HF護理劑而言降低心房顫動發病率的小於1的風險比。

【0044】 在某些實施方式中，所揭露之方法導致患者HbA1c的降低。在某些實施方式中，所揭露之方法導致患者收縮壓的降低。在某些實施方式中，所揭露之方法導致患者體重減輕。在某些實施方式中，所揭露之方法導致患者NT-proBNP水平的降低。在任何上述實施方式中，該降低可以發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的8個月內。在某些實施方式中，所揭露之方法導致患者中eGFR隨時間每ml/min/1.73 m^2持續下降50%或更多。在這樣的實施方式中，持續下降可以是12個月、18個月、24個月或更長時間。

【0045】 在某些實施方式中，本文揭露之方法導致NYHA HF分類的改善。

【0046】 在某些實施方式中，本文揭露之方法導致因HF復發住院的減少或復發性HF事件的減少。在至少一個實施方式中，復發性HF事件包括因HF住院或緊急HF醫療就診。

【0047】 在某些實施方式中，本文揭露之方法導致由於非心血管原因引起死亡之發病率較低。

【0048】 本文進一步揭露了用於在用SGLT2抑制劑和標準HF護理劑治療的HFrEF患者中降低心血管死亡、HF住院或緊急HF醫療就診的主要複合終點的發生率之方法，其中發生率相對於僅用標準HF護理劑治療

之患者而言降低。進一步揭露了用於在用SGLT2抑制劑和標準HF護理藥物治療的HFrEF患者中降低心血管死亡或HF住院的次要複合終點的發生率之方法，其中發生率相對於僅用標準HF護理劑治療之患者而言降低。在任何上述實施方式中，SGLT2抑制劑可以是例如達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。在至少一個實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨，每天一次10 mg口服投與給患者。

【0049】 在一些實施方式中，本文揭露之方法導致以下結果中的至少一個：

(i) 使到首次心臟衰竭（HF）事件和/或致命性心血管事件之時間長度延長；和/或

(ii) 減輕心臟衰竭症狀之惡化；和/或

(iii) 減少心臟衰竭事件的數量和/或減少致命性心血管事件之發病率。

【0050】 本文還揭露了降低HF患者的高鉀血症風險之方法，其包括向該患者投與有效量之SGLT2抑制劑。在一些實施方式中，本文揭露之方法降低HF患者的高鉀血症風險，其包括向該患者投與包含有效量之SGLT2抑制劑之藥物組成物。在一些實施方式中，揭露了用於降低HF患者的高鉀血症風險的SGLT2抑制劑。

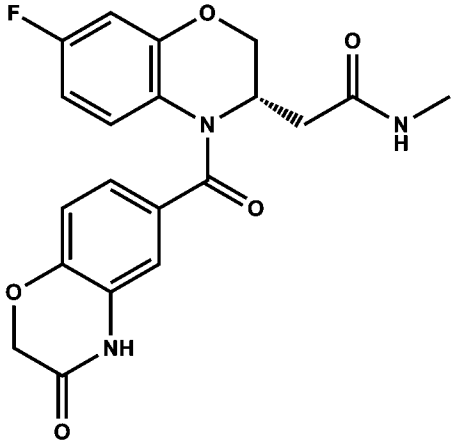
【0051】 在一些實施方式中，本揭露關於用於降低HF患者中與MRA使用相關的高鉀血症風險之方法，其包括向該患者投與有效量之SGLT2抑制劑。在一些實施方式中，本揭露關於用於降低HF患者中與MRA使用相關的高鉀血症風險之方法，其包括向該患者投與包含有效量之SGLT2抑制劑之藥物組成物。在一些實施方式中，揭露了用於降低HF

患者中與MRA使用相關的高鉀血症風險之SGLT2抑制劑。

【0052】 在一些實施方式中，本揭露關於治療患者的HF之方法，其包括向該患者投與有效量之MRA和有效量之SGLT2抑制劑。在一些實施方式中，本揭露關於治療患者的HF之方法，其包括向該患者投與包含有效量之MRA和有效量之SGLT2抑制劑之藥物組成物。在一些實施方式中，揭露了用於降低HF患者的高鉀血症風險的SGLT2抑制劑與MRA的組合。在一些實施方式中，揭露了用於治療患者的HF的SGLT2抑制劑，其中所述治療包括向所述患者分別、順序或同時投與MRA和SGLT2抑制劑。

【0053】 在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨。在一些實施方式中，MRA選自類固醇鹽皮質激素受體拮抗劑（MRA），例如螺內酯（例如，以Aldactone®、Aldactazide®出售）和依普利酮（例如，以Inspra®出售）。在一些實施方式中，MRA選自非類固醇MRA，例如非奈利酮、依沙利酮、KBP-5074和阿帕利酮。

【0054】 本文還揭露了AZD9977，2-{(3S)-7-氟-4-[(3-側氧基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-6-基)羰基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁呯-3-基}-N-甲基乙醯胺，其在WO 2016/001631中揭露並具有以下結構：



【0055】 在一些實施方式中，揭露了一種治療HF之方法，其包括向

有需要之患者投與有效量之AZD9977或其藥學上可接受的鹽；和有效量之SGLT2抑制劑。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0056】在一些實施方式中，揭露了用於治療患者的HF的AZD9977或其藥學上可接受的鹽，其中所述治療包括向所述患者分別、順序或同時投與AZD9977和SGLT抑制劑。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0057】在一些實施方式中，揭露了用於治療患者的HF的SGLT2抑制劑，其中所述治療包括分別、順序或同時投與SGLT2抑制劑和AZD9977或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0058】在一些實施方式中，揭露了一種降低HF患者的高鉀血症風險之方法，其包括向有需要之患者投與有效量之AZD9977或其藥學上可接受的鹽；和有效量之SGLT2抑制劑。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0059】在一些實施方式中，揭露了用於降低患者中HF患者的高鉀血症風險的AZD9977或其藥學上可接受的鹽，其中所述治療包括向所述患者分別、順序或同時投與AZD9977和SGLT抑制劑。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0060】在一些實施方式中，揭露了用於降低患者中HF患者的高鉀血症風險的SGLT2抑制劑，其中所述治療包括分別、順序或同時投與SGLT2抑制劑和AZD9977或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0061】在一些實施方式中，揭露了一種治療HFrEF之方法，其包括向有需要之患者投與有效量之AZD9977或其藥學上可接受的鹽；和有效量之SGLT2抑制劑。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0062】在一些實施方式中，揭露了用於治療患者HFrEF的AZD9977或其藥學上可接受的鹽，其中所述治療包括向所述患者分別、順序或同時投與AZD9977和SGLT抑制劑。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0063】在一些實施方式中，揭露了用於治療患者HFrEF的SGLT2抑制劑，其中所述治療包括分別、順序或同時投與SGLT2抑制劑和AZD9977或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0064】在一些實施方式中，揭露了一種治療HFpEF之方法，其包括向有需要之患者投與有效量之AZD9977或其藥學上可接受的鹽；和有效量之SGLT2抑制劑。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0065】在一些實施方式中，揭露了用於治療患者HFpEF的AZD9977或其藥學上可接受的鹽，其中所述治療包括向所述患者分別、順序或同時投與AZD9977和SGLT抑制劑。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0066】在一些實施方式中，揭露了用於治療患者HFpEF的SGLT2抑制劑，其中所述治療包括分別、順序或同時投與SGLT2抑制劑和AZD9977或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0067】在一些實施方式中，揭露了一種降低心血管死亡和因心臟衰竭住院風險之方法，其包括向有需要之患者投與有效量之AZD9977或其藥學上可接受的鹽；和有效量之SGLT2抑制劑。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0068】在一些實施方式中，揭露了用於降低患者心血管死亡和因心臟衰竭住院風險的AZD9977或其藥學上可接受的鹽，其中所述治療包括向所述患者分別、順序或同時投與AZD9977和SGLT抑制劑。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0069】在一些實施方式中，揭露了用於降低患者心血管死亡和因心臟衰竭住院風險的SGLT2抑制劑，其中所述治療包括分別、順序或同時投與SGLT2抑制劑和AZD9977或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方

式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0070】在一些實施方式中，揭露了一種降低心血管死亡和因心臟衰竭住院風險之方法，其包括向LVEF小於或等於55%且eGFR為約15-45 ml/min/1.73 m2的有需要之患者投與有效量之AZD9977或其藥學上可接受的鹽；和有效量之SGLT2抑制劑。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0071】在一些實施方式中，揭露了用於降低LVEF小於或等於55%且eGFR為約15-45 ml/min/1.73 m2之患者中心血管死亡和因心臟衰竭住院風險的AZD9977或其藥學上可接受的鹽，其中所述治療包括向所述患者分別、順序或同時投與AZD9977和SGLT抑制劑。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0072】在一些實施方式中，揭露了用於降低LVEF小於或等於55%且eGFR為約15-45 ml/min/1.73 m2之患者中心血管死亡和因心臟衰竭住院風險的SGLT2抑制劑，其中所述治療包括分別、順序或同時投與SGLT2抑制劑和AZD9977或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0073】在一些實施方式中，揭露了一種降低心血管死亡、因心臟衰竭住院或緊急HF就診的複合終點的發生率之方法，其包括向LVEF小於或等於55%且eGFR為約15-45 ml/min/1.73 m2的有需要之患者投與有效

量之AZD9977或其藥學上可接受的鹽；和有效量之SGLT2抑制劑。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0074】 在一些實施方式中，揭露了用於降低LVEF小於或等於55%且eGFR為約15-45 ml/min/1.73 m2之患者中心血管死亡、因心臟衰竭住院或緊急HF就診的複合終點的發生率的AZD9977或其藥學上可接受的鹽，其中所述治療包括向所述患者分別、順序或同時投與AZD9977和SGLT抑制劑。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0075】 在一些實施方式中，揭露了用於降低LVEF小於或等於55%且eGFR為約15-45 ml/min/1.73 m2之患者中心血管死亡、因心臟衰竭住院或緊急HF就診的複合終點的發生率的SGLT2抑制劑，其中所述治療包括分別、順序或同時投與SGLT2抑制劑和AZD9977或其藥學上可接受的鹽。

【0076】 在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

在一些實施方式中，揭露了一種降低全因死亡率、心肌梗塞或中風中任一種的發生率之方法，其包括向LVEF小於或等於55%且eGFR為約15-45 ml/min/1.73 m2的有需要之患者投與有效量之AZD9977或其藥學上可接受的鹽；和有效量之SGLT2抑制劑。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0077】 在一些實施方式中，揭露了用於降低LVEF小於或等於

55%且eGFR為約15-45 ml/min/1.73 m2之患者中全因死亡率、心肌梗塞或中風中任一種的發生率的AZD9977或其藥學上可接受的鹽，其中所述治療包括向所述患者分別、順序或同時投與AZD9977和SGLT抑制劑。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0078】在一些實施方式中，揭露了用於降低LVEF小於或等於55%且eGFR為約15-45 ml/min/1.73 m2之患者中全因死亡率、心肌梗塞或中風中任一種的發生率的SGLT2抑制劑，其中所述治療包括分別、順序或同時投與SGLT2抑制劑和AZD9977或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0079】在任何上述實施方式中，SGLT2抑制劑可以是例如達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。在至少一個實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥，每天一次口服投與10 mg。在以上任何實施方式中，AZD9977或其藥學上可接受的鹽以100 mg-150 mg的量每天一次口服投與給患者。

【0080】在以上任何實施方式中，患者的左心室射血分率（LVEF）小於或等於40%，例如小於或等於35%、30%或25%，並且在至少一個實施方式中，為至少20%。在一些實施方式中，患者的左心室射血分率（LVEF）小於或等於40%，例如小於或等於35%、30%或25%，並且在至少一個實施方式中，為至少20%。在一些實施方式中，患者的LVEF大於或等於40%，例如大於或等於45%、50%或55%，並且在至少

一個實施方式中，為至少55%。在一些實施方式中，患者在投與之前的eGFR小於或等於45 ml/min/1.73 m2，例如小於或等於30 ml/min/1.73 m2、25 ml/min/1.73 m2、20 ml/min/1.73 m2或15 ml/min/1.73 m2。在一些實施方式中，患者患有T2D。在一些實施方式中，患者不患有T2D。在一些實施方式中，高鉀血症被理解為係指大於5.5 mmol/L的鉀水平。在一些實施方式中，高鉀血症可以是輕度的（血清鉀水平大於5.5 mmol/L）或中度/重度的（血清鉀水平大於6.0 mmol/L）。

【圖式簡單說明】

【0081】 [**圖1**]係流程圖，其描述了實例1中所述之達格列淨和心臟衰竭不良結果預防（DAPA-HF）多中心3期臨床試驗中患者的篩選、隨機化和隨訪（follow-up）。所有隨機化患者係意向治療（ITT）群體。

【0082】 [**圖2A-2D**]係描述來自DAPA-HF 3期臨床試驗的心血管結果之圖（參見實例1）。**圖2A**係描述該試驗的以下複合的主要終點之圖：心血管原因導致之死亡、因心臟衰竭住院或需要靜脈內治療的緊急心臟衰竭就診。使用卡普蘭-梅爾（Kaplan-Meier）方法估計主要終點（**圖2A**），心臟衰竭住院（**圖2B**），心血管原因導致之死亡（**圖2C**）以及任何原因導致之死亡（**圖2D**）之累積發病率，使用Cox回歸模型估計危險比和95%置信區間，並藉由糖尿病狀態進行分層，其中將心臟衰竭住院史以及使用達格列淨或安慰劑進行治療作為解釋變數。基於所有進行隨機化的參與者進行分析。在不到10%之患者仍然處於危險的時候，顯示會被截斷。每個圖中的插圖在放大的y軸上顯示相同數據。

【0083】 [**圖3**]提供了來自DAPA-HF 3期臨床試驗的達格列淨對惡化的心臟衰竭和死亡率的作用之總結（參見實例1）。該圖顯示了主要複

合終點（其為心血管原因導致之死亡，因心臟衰竭住院或需要靜脈內治療的緊急心臟衰竭就診的複合）以及其組成中之每一者。還顯示了心血管原因導致之死亡或因心臟衰竭住院和任何原因導致之死亡的較窄複合，它們為次要結果。

【0084】 [**圖4**]描述了來自DAPA-HF 3期臨床試驗的根據預先指定的亞組之主要複合結果（參見實例1）。種族由研究人員報告。體重指數（BMI）係體重（千克）除以身高（米）的平方。NYHA = 紐約心臟協會；LVEF = 左心室射血分率；NT-proBNP = N-末端B型利鈉肽原；MRA = 鹽皮質激素受體拮抗劑；以及eGFR = 估計的腎小球濾過率。

【0085】 [**圖5**]係描繪分成三個三分位數 (i) ≤ 65.6，(ii) 65.7-87.5 和 (iii) > 87.5點的基線KCCQ總症狀得分（TSS）的圖，其顯示了自隨機化經24小時的累積百分比在該等三分位數內之變化。

【0086】 [**圖6**]描述了DAPA-HF試驗中使用達格列淨相比於安慰劑之患者的六種臨床結果，其包括：心血管死亡、HF住院或緊急HF就診；心血管死亡或HF住院；HF住院或緊急HF就診；HF住院；心血管死亡；以及任何原因導致之死亡。

【0087】 [**圖7A-7C**]係描述了在DAPA-HF試驗中，相對於安慰劑，用達格列淨治療後的KCCQ總症狀得分（TSS）（**圖7A**）；KCCQ臨床症狀得分（CSS）（**圖7B**）；和KCCQ總概要得分（OSS）（**圖7C**）之圖。

【0088】 [**圖8A-8F**]係在DAPA-HF試驗中，相對於安慰劑，比較用達格列淨治療後的KCCQ總症狀得分（TSS）、KCCQ臨床症狀得分（CSS）、和KCCQ總概要得分（OSS）的橫條圖（圖8A、8C和8E）和

相應的比值比（OR）（圖8B、8D和8F）。

【0089】[**圖9A-9D**]係描述根據基線時的糖尿病狀態，來自DAPA-HF試驗之患者的主要複合終點（**圖9A**）的圖，該主要複合終點的組成-即因心臟衰竭入院（**圖9B**），心血管原因導致之死亡（**圖9C**）和任何原因導致之死亡（**圖9D**）。

【0090】[**圖10A-10B**]描繪了根據基線時不患有糖尿病之患者的糖化血紅蛋白水平，與安慰劑相比，達格列淨對患有和不患有糖尿病之患者的預先指定的主要複合結果的影響（**圖10A**）和根據基線時的糖尿病狀態，與安慰劑相比，達格列淨對預先指定的主要和次要複合結果，其組成和全因死亡率的影響。（**圖10B**）。

【0091】[**圖11A-11E**]係描繪根據基線時的糖尿病狀態（即糖尿病或無糖尿病），與安慰劑相比，達格列淨對實驗室測量、體重和收縮壓的影響之圖。顯示了糖化血紅蛋白濃度（%）（HbA1c）（**圖11A**）；體重（**圖11B**）；收縮壓（**圖11C**）；血比容（**圖11D**）；和肌酐（**圖11E**）與基線相比之變化。顯示了最小二乘均值變化和95%置信區間（CI）。針對基線值調整了變化。*糖尿病病史（n = 1983）和基線時糖化血紅蛋白 ≥ 6.5%（n = 156）。

【0092】[**圖12A-12D**]係描繪根據基線時HbA1c水平的結果之圖，其包括：主要複合結果（**圖12A**）；因心臟衰竭住院或緊急就診（**圖12B**）；心血管原因導致之死亡（**圖12C**）；以及任何原因導致之死亡（**圖12D**）。

【0093】[**圖13**]描繪了響應者分析，其顯示了與安慰劑相比，對投與達格列淨之患者的一致症狀益處（例如5分或以上，10分或以上，15分

或以上），而與閾值KCCQ-TSS得分無關。

【0094】 [**圖14**]描述了根據糖尿病狀態之腎臟複合結果（包括82名達格列淨和74名安慰劑患者，其患有先前未確診的糖尿病；即，兩HbA1c ≥ 6.5%（≥ 48 mmol/mol）），包括eGFR的50%或更大的持續下降，終末期腎臟疾病（定義為持續eGFR < 15mL/min/1.73 m^2）或慢性透析或腎移植。

【0095】 [**圖15**]說明了與安慰劑患者相比，達格列淨患者中eGFR隨時間每ml/min/1.73 m^2的持續下降。

【0096】 [**圖16**]描述了根據基線時糖尿病狀態之每年每ml/min/1.73 m^2的eGFR（包括82名達格列淨和74名安慰劑患者，其患有先前未確診的糖尿病；即HbA1c ≥ 6.5%（≥ 48 mmol/mol））

【0097】 [**圖17**]描述了與患有先前未確診的糖尿病的安慰劑患者相比（即HbA1c ≥ 6.5%），隨機化後的2個連續研究就診時測量的新發作的T2D（HbA1c ≥ 6.5%）或研究人員報告的新T2D之發病率

【0098】 [**圖18A-18B**]描述了安慰劑組（非虛線）和達格列淨（虛線）組中用鹽皮質激素受體拮抗劑治療之患者中中度高鉀血症（> 5.5 mmol/L）（圖18A）和重度高鉀血症（> 6.0 mmol/L）（圖18B）之累積發病率

【實施方式】

【0099】 本揭露關於用SGLT2抑制劑例如達格列淨治療患有射血分率降低的心臟衰竭（HFrEF）之患者（包括患有或不患有2型糖尿病（T2D）的那些）之方法。本揭露還關於藉由使到首次（或復發性）HF事件之時間長度延長，減輕HF症狀，減輕HF症狀之惡化和/或降低心血管

（CV）事件導致死亡的發病率而用SGLT2抑制劑例如達格列淨治療HFrEF患者。本揭露還關於用於降低用SGLT2抑制劑和標準HF護理劑治療的HFrEF患者的CV死亡，HF住院或緊急HF醫療就診的主要複合終點或CV死亡或HF住院的次要複合終點的發生率之方法，其中發生率相對於僅用標準HF護理劑治療之患者而言降低。

【0100】 在一些實施方式中，SGLT2抑制劑（例如達格列淨）與標準HF護理劑（例如，β-阻斷劑）在相同或不同組成物中在相同或不同時間一起投與。

【0101】 在一些實施方式中，SGLT2抑制劑（例如達格列淨）與至少一種其他治療劑（例如，抗糖尿病劑）在相同或不同組成物中在相同或不同時間一起投與。

I. 定義

【0102】 除非另有說明，否則術語「包含」、「具有」、「包括」和「含有」應被解釋為開放式術語（即，意思係「包括但不限於」）。

【0103】 如在本文中在諸如「A和/或B」的短語中使用的術語「和/或」旨在包括以下實施方式：「A和B」、「A或B」、「A」和「B」。

【0104】 同樣，如在短語如「A、B和/或C」中使用的術語「和/或」旨在涵蓋以下實施方式中的每一者：A、B、和C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A和C；A和B；B和C；A（單獨）；B（單獨）；和C（單獨）。因此，作為一個實際實例，當提到一個或多個緊急HF事件（例如，HF住院和/或ER就診）和/或心血管原因導致之死亡（其被評估為SGLT2投與後的終點/結果）時，意圖係結果涵蓋所有指定事件的複合，少於所有事件的任何組合的複合，或每個單獨事件。

【0105】 如本文所用，術語「前驅藥」係指例如可以例如在生理條件下或藉由溶劑分解而轉化為SGLT2抑制劑的酯和碳酸酯。因此，術語前驅藥包括藥學上可接受的SGLT2抑制劑的代謝先質。術語前驅藥還包括當向患者投與所述前驅藥時在體內釋放SGLT2抑制劑的共價結合的載體。前驅藥的非限制性實例包括藉由使用熟悉該項技術者已知之方法使SGLT2抑制劑的一個或多個羥基與烷基、烷氧基或芳基取代的醯化劑反應以產生乙酸酯、新戊酸酯、碳酸甲酯、苯甲酸酯和類似物而形成的酯和碳酸酯。

【0106】 各種形式的前驅藥係在本領域已知的。對於這種前驅藥衍生物的實例，*參見*：（1）Design of Prodrugs[前驅藥設計], H. Bundgaard編輯, (Elsevier, 1985) 和Methods in Enzymology[酶學方法], 第42卷, 第309-396頁, K. Widder等人編輯 (Academic Press[學院出版社], 1985)；（2）A Textbook of Drug Design and Development[藥物設計與開發教材], Krogsgaard-Larsen和H. Bundgaard編輯, 第5章「Design and Application of Prodrugs[前驅藥的設計與應用],」H. Bundgaard 第113-191 頁 (1991)；（3）Bundgaard, H., *Advanced Drug Delivery Reviews*[先進藥物遞送評論] *8:* 1-38 (1992)；（4）Bundgaard, H. 等人, *Journal of Pharmaceutical Sciences*[製藥科學雜誌] *77:* 285 (1988)；和（5）Kakeya, N. 等人, *Chem Pharm Bull*[化學與醫藥公告] *32*: 692 (1984)。

【0107】 如本文所用，術語「治療（treatment）」、「治療（treating）」等係指治癒、減緩、減輕被診斷的病理病症或障礙例如HFrEF的症狀和/或中止其進展的措施（例如，向受試者投與藥物）。如

本文所用，正在或需要用本文所述之SGLT2抑制劑進行治療之患者或受試者包括確診患有障礙如HFrEF的那些。

【0108】「治療有效量」或「有效量」係指在必要的劑量和時間段下有效實現期望的治療結果（例如，治療HFrEF）的量。

【0109】預防性（prophylactic）或防禦性（preventative）措施係指預防和/或減緩目標病理病症或障礙的發展的措施（例如，向受試者投與如本文所述之SGLT2抑制劑）。因此，需要預防性或防禦性措施的那些包括具有患病症的傾向之患者和病症有待預防的那些患者。「預防有效量」係指在必要的劑量和時間段下有效實現期望的預防結果（例如，預防或延遲致命性心血管事件）的量。

【0110】術語「患者」和「受試者」同義地用於指在開始SGLT2治療之前已經被診斷患有HFrEF並且正在用如本文所述之標準HF護理藥物治療的成年人類個體。在一些實施方式中，患者被診斷患有HFrEF至少兩個月。

【0111】如本文所用，術語「射血分率降低的心臟衰竭」、「HFrEF」或「患有HFrEF之患者」係指慢性醫學病症，其中患者的左心室射血分率（LVEF）≤ 40%且患者的心臟衰竭症狀屬於紐約心臟協會（NYHA）心臟衰竭分類系統的II-IV期。參見Dolgin M,「Criteria Committee of the New York Heart Association; Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels[紐約心臟協會標準委員會；心臟和大血管疾病的命名和診斷標準],」第9版, Boston, MA: Little Brown & Co[麻塞諸塞州波士頓：利特爾和布朗出版社] (1994)。在實例1中所述之3期臨床試驗之患者招募期間，採用了

NYHA心臟衰竭分類系統。在一些實施方式中，「患有HFrEF之患者」屬於NYHA HF分類的II階段。在一些實施方式中，「患有HFrEF之患者」屬於NYHA HF分類的III或IV階段。

【0112】 儘管在一些實施方式中，患有HFrEF之患者的左心室射血分率（LVEF）小於或等於40%，但在一些實施方式中，LVEF小於或等於35%、30%或25%。在一些實施方式中，LVEF為至少20%。對HFrEF患者的診斷和評估通常包括心臟成像和身體檢查，例如使用超音波心電圖、放射性核素心室造影、對比血管造影術或心臟MRI評估LVEF。

【0113】 NYHA HF分類系統根據主觀患者症狀評估分類I類至IV類，並基於患者在日常生活中發揮功能的能力對心臟衰竭進行分類：*I類*：對體力活動沒有限制。正常的體力活動不會引起過度疲勞、心慌或呼吸困難；*II類*。體力活動輕微受限。休息時舒適。正常的體力活動會引起疲勞、心慌和呼吸困難；*III類*。體力活動明顯受限。休息時舒適。少於平常的活動會引起疲勞、心慌或呼吸困難。*IV類*。進行任何體力活動都會有不適感。休息時出現心臟衰竭症狀。如果進行任何體力活動，不適感會增加。在實例1中描述的III期DAPA-HF試驗中招募NYHA分類的II-IV階段之患者。

【0114】 如本文所用，「標準HF護理劑」包括至少一種標準HF護理劑，例如，除SGLT2抑制劑以外的至少兩種或至少三種或更多種藥物或藥物類別，其用於治療HF，例如HFrEF。可以在投與SGLT2抑制劑例如達格列淨之前和/或期間使用如本文所述之標準HF護理劑。標準HF護理藥物及其劑量係檢查和治療HFrEF患者的心臟病醫生和其他醫學從業人員所熟知的。示例性標準HF護理劑包括：血管張力素轉化酶（ACE）抑制

劑；血管張力素受體阻斷劑（ARB）；β阻斷劑；鹽皮質激素受體藥劑如鹽皮質激素受體拮抗劑（MRA）和腦啡肽酶抑制劑。

【0115】可用於治療HFrEF並因此也可以被視為「標準HF護理劑」的其他藥物包括利尿劑和亨氏環利尿劑（例如呋塞米（furosemide）、布美他尼（bumetanide）和托拉塞米（torsemide））、長葉毛地黃苷（digoxin）、心臟泵藥物、選擇性竇房結抑制劑、伊伐佈雷定（ivabradine）（一種竇房（SA）結調節劑）、醛固酮拮抗劑、血管擴張劑、鈣通道阻斷劑（除非患者患有收縮性心臟衰竭）、肼苯嗒啡/硝酸異山梨酯或實踐指南中的其他HF藥物。參見Yancy C.W. 等人，「ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America[2013年ACCF/AHA心臟衰竭治療指南的ACC/AHA/HFSA重點更新：美國心臟病學會/美國心臟協會特別工作組關於臨床實踐指南和美國心臟衰竭學會的報告], *J Am Coll Cardiol*[美國心臟病學會雜誌]. *70* (6): 776-803 (2017)。

【0116】如本文所用，術語「投與（administer）」、「投與（administering）」、「投與（administration）」等係指可用於能夠遞送如本文所述之藥物例如SGLT2抑制劑之方法。可以與本文所述之藥劑和方法一起使用的投與技術可參見*例如*Goodman和Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*[治療學的藥理學基礎], 當前版本, Pergamon；和Remington's, *Pharmaceutical Sciences*[雷明頓藥物科學], 當前版本, Mack Publishing Co., Easton, Pa[賓夕法尼亞州伊斯頓麥克出

版公司]。在至少一個實施方式中，SGLT2抑制劑係口服投與的。

【0117】「與一種或多種其他治療劑組合」投與SGLT2抑制劑包括在相同或不同的時間且在相同或不同的藥物組成物（例如，丸劑、片劑、膠囊）中同時（並行）或連續投與。「其他治療劑」包括上述的標準HF護理藥物或以下任何其他治療劑，例如抗糖尿病藥劑、抗肥胖藥劑、抗高血脂藥劑、抗動脈粥樣硬化藥劑、抗高血壓藥劑、抗血小板藥劑、抗血栓藥劑或抗凝藥劑。「其他治療劑」可以是藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥的形式。

【0118】在某些情況下，其他治療劑係抗糖尿病藥劑，例如雙胍（例如二甲雙胍）和/或DPP4抑制劑（例如沙格列汀、利格列汀或西他列汀）。SGLT2抑制劑+抗糖尿病藥劑組合產品的代表性實例包括：達格列淨/二甲雙胍緩釋（XIGDUOXR®）、達格列淨/沙格列汀（QTERN®）、達格列淨/沙格列汀/二甲雙胍（QTERNMET®）、卡格列淨/二甲雙胍（INVOKAMET®）、卡格列淨/二甲雙胍緩釋（INVOKAMETXR®）、依帕列淨/利格列汀（GLYXAMBI®）、依帕列淨/二甲雙胍（SYNJARDY®）、依帕列淨/二甲雙胍緩釋（SYNJARDY XR®）、厄格列淨/二甲雙胍（STEGLUETET®）和厄格列淨/西他列汀（STEGLUJAN®）。

【0119】如本文所用，「心臟衰竭事件」係指因HF住院和/或緊急HF醫療就診。

【0120】如本文所用，「因HF住院」或「HF住院」係指在初步診斷為HF的情況下入院至少24小時。在一些實施方式中，住院患者由於出現HF而表現出新的或惡化之症狀。在一些實施方式中，住院患者具有新

的或惡化的HF的客觀證據。在一些實施方式中，住院患者開始或加強專門針對HF之治療。在一些實施方式中，住院患者具有所有前述標準。

【0121】 如本文所用，「歸因於HF的症狀」包括呼吸困難、運動耐量降低、疲勞或末端器官灌注或容量超負荷的其他症狀中的至少一種症狀。在一些實施方式中，歸因於HF的症狀係新的或從先前一段時間的醫療或醫院就診起惡化。

【0122】 如本文所用，「坎薩斯城心肌病問卷（KCCQ）」係指執業醫師用於評估患者的HF症狀和/或確定患者的HF症狀是否正在改善或惡化的問卷。KCCQ使用從0到100的量表，得分越高表示HF症狀越少，5分或更高之變化在臨床上係有意義的。參見Green, C.P.,「Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure[坎薩斯城心肌病問卷的開發和評估：用於心臟衰竭的新健康狀況衡量],」*J Am Coll Cardiol.*[美國心臟病學會雜誌]*35*: 1245-1255 (2000)。在DAPA-HF臨床試驗（實例1）中投與KCCQ作為健康相關的生活品質（HRQL）的指標。實例2中的分析表明，達格列淨在整個基線KCCQ值範圍內減少了心血管死亡和HF惡化，並改善了HFrEF患者的症狀負擔、身體功能和生活品質。

【0123】 如本文所用，「新的或惡化的HF的客觀證據」係指執業醫師認為係由於HF引起的身體檢查發現和/或新的或惡化的HF的實驗室證據。在一些實施方式中，新的或惡化的HF的客觀證據由至少兩項身體檢查發現組成。在一些實施方式中，新的或惡化的HF的客觀證據由一項身體檢查發現和至少一項實驗室證據組成。

【0124】 如本文所用，「被認為歸因於HF的身體檢查發現」（包括

新的或惡化的HF）係指以下至少一項發現：周圍水腫；腹脹或腹水增加；肺羅音/濕囉音/裂聲；頸靜脈壓和/或肝頸靜脈回流增加；S3奔馬律；和/或被認為與流體潴留相關的臨床上顯著或快速的體重增加。

【0125】 如本文所用，「新的或惡化的HF的實驗室證據」係指以下至少一項發現：增加的B型利尿鈉肽（BNP）/N-末端pro-BNP（NT-proBNP）濃度與心臟衰竭的失代償（例如BNP > 500 pg/mL或NT-proBNP > 2,000 pg/mL）一致；肺部充血的放射學證據；臨床上顯著升高的左側或右側心室充盈壓或低心輸出量的非侵入性診斷證據或在右心導管插入術情況下之侵入性診斷證據，顯示肺毛細血管楔壓（肺動脈阻塞壓）≥ 18 mm Hg，中心靜脈壓 ≥ 12 mm Hg，或心臟指數 < 2.2 L/min/m^2。

【0126】 如本文所用，「專門針對HF的治療的開始或加強」係指以下至少一種：口服利尿劑療法的增強；靜脈內利尿劑或血管活性劑（例如，肌力藥、血管加壓藥或血管擴張劑）；機械或手術介入（例如，機械循環支持，例如主動脈內球囊泵、心室輔助裝置、體外膜氧合、完全人工心臟）和/或機械流體去除（例如，超濾、血液過濾、透析）。

【0127】 如本文所用，「緊急HF醫療就診」係指針對HF之初步診斷而進行的非計劃性緊急醫療辦公室就診或急診科/急診室就診，但是該就診不符合HF住院的標準。在一些實施方式中，緊急HF醫療就診之患者將具有HF症狀和/或身體檢查發現和/或新的或惡化的HF的實驗室證據（如上所述）和/或開始或加強專門針對HF的治療（如上所述）。

【0128】 如本文所用，「心血管（CV）死亡」係指接受本文所述之HFrEF治療之患者由於以下原因導致之死亡：急性心肌梗塞（MI）、

心源性猝死、心臟衰竭或心源性休克、中風（腦血管事件）、心血管手術、心血管出血、其他心血管原因（指的是不包括在上述類別中但具有特定已知原因的CV死亡（例如，肺栓塞或外周動脈疾病）。

【0129】如本文所用，「非心血管（CV）死亡」係指未被「心血管（CV）死亡」涵蓋的任何死亡。

【0130】如本文所用，術語「主要複合結果」或「主要複合終點」係指在投與SGLT2抑制劑（例如，達格列淨）以及標準HF護理劑的HFrEF患者中發生的如上所定義的以下HF事件的複合：

- 心血管（CV）死亡；
- HF住院；或
- 緊急HF醫療就診（如上定義包括一次或多次ER就診和非計劃性緊急醫療辦公室就診）

以及確定與僅服用標準HF護理劑之患者相比，服用SGLT2抑制劑（例如達格列淨）之患者的相對風險降低。（參見實例1）。

【0131】如本文所用，術語「次要結果」係指以下HF事件的複合：CV死亡或HF住院（如上定義）和確定與僅服用標準HF護理劑之患者相比，服用SGLT2抑制劑（例如達格列淨）之患者的相對風險降低。（參見實例1）。

【0132】如文中所述，與例如HF症狀、HF事件、HF住院、CV死亡或非CV死亡有關的比較短語的使用，例如「減少（reduction）」、「減少（was reduced）」、「惡化（worsened）」、「降低（was decreased）」、「惡化（worsening）」、「延長（extension）」、「延長（was extended）」用以表示將投與SGLT2抑制劑（例如達格列淨）的

HFrEF患者與以下任一種進行比較：

- 不服用SGLT2抑制劑之患者（或患者群體）；
- 僅服用標準HF護理劑之患者（或患者群體）；
- 在同一時間段內服用安慰劑之患者（或患者群體）；
- 在同一時間段內服用安慰劑和標準HF護理劑之患者（或患者群體）；
- 投與SGLT2抑制劑之前之患者；
- HFrEF患者群體的平均預後期望。

II. **SGLT2抑制劑**

【0133】 如本文所提供，SGLT2抑制劑可用於本文所述之方法中以治療患有和不患有2型糖尿病之患者中已確定的HFrEF。

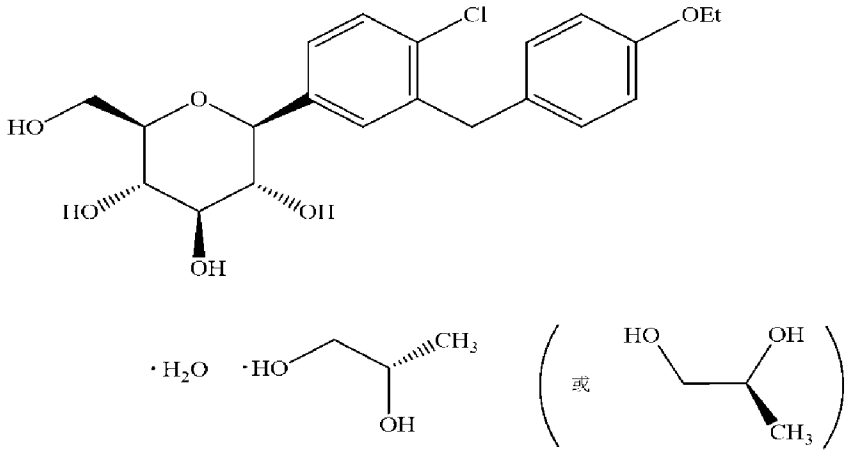
【0134】 鈉-葡萄糖共運輸蛋白2（SGLT2）係鈉依賴性腎蛋白，其負責將葡萄糖再吸收回血液中。SGLT2抑制劑（也稱為「Gliflozins」）係一類藉由抑制腎SGLT2蛋白來降低2型糖尿病患者血糖的藥物。因此，更多的葡萄糖從尿液中排出。

【0135】 可用於所揭露的HFrEF患者的治療方法中的SGLT2抑制劑包括達格列淨（FARXIGA®）、卡格列淨（INVOKANA®）、依帕列淨（JARDIANCE®）、厄格列淨（STEGLATRO®）、索格列淨、或伊格列淨、或藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0136】 在至少一個實施方式中，用於所揭露的治療HFrEF患者之方法中的SGLT2抑制劑係達格列淨，如美國專利號6,414,126和6,515,117中所述，其藉由引用整體併入。FARXIGA®於2014年被美國FDA批准為

單一療法，隨後於2017-2019年被批准為與飲食和運動的結合療法（XIGDUO®、QTERN®、QTERNMET®）的一部分，以改善2型糖尿病成年人的血糖控制。達格列淨可以2.5 mg、5.0 mg或10 mg的劑量投與。在至少一個實施方式中，投與10 mg的劑量以用於所揭露之方法。

【0137】在一些實施方式中，「達格列淨」係指FDA批准的製劑FARXIGA®，或其可以指藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。在一些實施方式中，達格列淨為(S)-丙二醇((S)-PG)溶劑化物的形式，其具有以下結構：



【0138】在一些實施方式中，達格列淨為結晶固體或非結晶固體形式。

【0139】在一些實施方式中，將「達格列淨」與另一種治療劑例如另一種抗糖尿病藥配製成固定劑量的組合產品。達格列淨/二甲雙胍緩釋（XIGDUO®）和達格列淨/沙格列汀（QTERN®）和達格列淨/沙格列汀/二甲雙胍（QTERNMET®）係包含達格列淨的組合產品的實例。

III. 標準HF護理劑

【0140】如本文所用，「標準HF護理劑」包括除SGLT2抑制劑以外的至少一種，例如至少兩種或至少三種或更多種藥物或藥物類別，其用於治療HF，例如HFrEF。可以在投與SGLT2抑制劑例如達格列淨之前和/

或期間使用如本文所述之標準HF護理劑。在一些實施方式中，標準HF護理劑和SGLT2抑制劑在相同或不同時間一起投與。

【0141】 示例性標準HF護理劑包括：血管張力素轉化酶（ACE）抑制劑；血管張力素受體阻斷劑（ARB）；β阻斷劑；鹽皮質激素受體藥劑如鹽皮質激素受體拮抗劑（MRA）和腦啡肽酶抑制劑。標準HF護理劑及其劑量係檢查和治療HFrEF患者的心臟病醫生和其他醫學從業人員所熟知的。該等標準HF護理劑的簡要說明如下：

【0142】 *ACE抑制劑*在靜脈和動脈系統中均引起血管舒張，因此它們降低了前負荷和後負荷，增加了流向重要器官系統的血流量並改善了射血分率。該等藥物還阻斷了將血管張力素I轉化為血管張力素II所需的酶。血管張力素II係一種強大的血管收縮劑，可升高血壓，釋放醛固酮並導致鈉和水潴留。ACE抑制劑防止這種級聯效應。ACE抑制劑的代表性實例包括卡托普利、依那普利和賴諾普利。

【0143】 與ACE抑制劑一樣，*ARBS*阻斷血管張力素II的作用。ARB阻斷血管和腎上腺中的血管張力素II受體。在血管中，ARB引起靜脈和動脈擴張，從而減少前負荷和後負荷。阻斷腎上腺中的血管張力素II受體會減少醛固酮的釋放，從而增加鈉和水的排泄。ARB的代表性實例包括纈沙坦（valsartan）、氯沙坦（losartan）和厄貝沙坦（irbesartan）。

【0144】 *β阻斷劑*降低交感神經系統刺激，降低心率和血壓並改善左心室功能、血液動力學和運動耐量。β阻斷劑的代表性實例包括阿替洛爾、普萘洛爾、比索洛爾、卡維地洛和緩釋美托洛爾。

【0145】 *鹽皮質激素受體拮抗劑（MRA）*或「醛固酮拮抗劑」係利尿藥，其拮抗醛固酮對鹽皮質激素受體的作用。這組藥物通常與其他藥物

組合用作管理慢性心臟衰竭的輔助治療。MRA的代表性實例包括螺內酯和依普利酮（eplerenone）。

【0146】 *鹽皮質激素受體調節劑（MRM）*用於描述表現出組織或細胞特異性受體拮抗作用（完全拮抗作用或部分拮抗作用）的化合物。

【0147】 *腦啡肽酶抑制劑*分解利鈉肽，當心室超負荷時，鈉尿肽導致鈉和水損失。延遲它們的分解延長了其作用，並從體內去除更多的鈉和水，減少血管內體積和血壓，從而導致前負荷和後負荷降低。腦啡肽酶抑制劑的代表性實例係沙卡布曲。腦啡肽酶抑制劑也可以在稱為血管張力素受體腦啡肽酶抑制劑的一類新的心臟衰竭藥物中與ARB組合。首創藥物沙卡布曲/纈沙坦將ARB（纈沙坦）與腦啡肽酶抑制劑（沙卡布曲）組合。

【0148】 可用於治療HFrEF並因此也可以被視為「標準HF護理劑」的其他藥物包括利尿劑和亨氏環利尿劑（例如呋塞米、布美他尼和托拉塞米）、洋地黃或其他心臟泵藥物、肼苯嗒啡/硝酸異山梨酯、伊伐佈雷定（一種竇房（SA）結調節劑）、或實踐指南中的其他HF藥物。參見Yancy C.W. 等人,「ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America[2013年ACCF/AHA心臟衰竭治療指南的ACC/AHA/HFSA重點更新：美國心臟病學會/美國心臟協會特別工作組關於臨床實踐指南和美國心臟衰竭學會的報告], *J Am Coll Cardiol*[美國心臟病學會雜誌]. *70* (6): 776-803 (2017)。

IV. 其他治療劑

【0149】 如本文所述，SGLT2抑制劑的投與也可以與一種或多種「其他治療劑」組合。如本文所用，除非上下文另外指出，否則短語「其他治療劑」通常不包括如上所述之標準HF護理劑。

【0150】 可與本文所述之SGLT2抑制劑一起投與的其他治療劑包括抗糖尿病藥劑、抗肥胖藥劑、抗高血脂藥劑、抗動脈粥樣硬化藥劑、抗高血壓藥劑、抗血小板藥劑、抗血栓藥劑或抗凝藥劑。「其他治療劑」可以是藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥的形式。

【0151】 與一種或多種「其他治療劑」組合投與SGLT2抑制劑包括在相同或不同的時間且在相同或不同的藥物組成物（例如，丸劑、片劑、膠囊）中同時（並行）或連續投與。

【0152】 在某些情況下，其他治療劑係抗糖尿病藥劑，例如雙胍（例如二甲雙胍）和/或DPP4抑制劑（例如沙格列汀、利格列汀或西他列汀）。SGLT2抑制劑+抗糖尿病藥劑組合產品的代表性實例包括：達格列淨/二甲雙胍緩釋（XIGDUO®）、達格列淨/沙格列汀（QTERN®）、達格列淨/沙格列汀/二甲雙胍（QTERNMET®）、卡格列淨/二甲雙胍（INVOKAMET®）、卡格列淨/二甲雙胍緩釋（INVOKAMET XR®）、依帕列淨/利格列汀（GLYXAMBI®）、依帕列淨/二甲雙胍（SYNJARDY®）、依帕列淨/二甲雙胍緩釋（SYNJARDY XR®）、厄格列淨/二甲雙胍（STEGLUETET®）和厄格列淨/西他列汀（STEGLUJAN®）。

V. 藉由投與SGLT2抑制劑治療HFrEF之方法

【0153】 本揭露提供了一種治療患者HFrEF之方法，其包括向該患

者投與有效量之如本文所述之鈉-葡萄糖共運輸蛋白2（SGLT2）抑制劑。在一些實施方式中，患者還患有2型糖尿病。在一些實施方式中，患者不患有2型糖尿病。

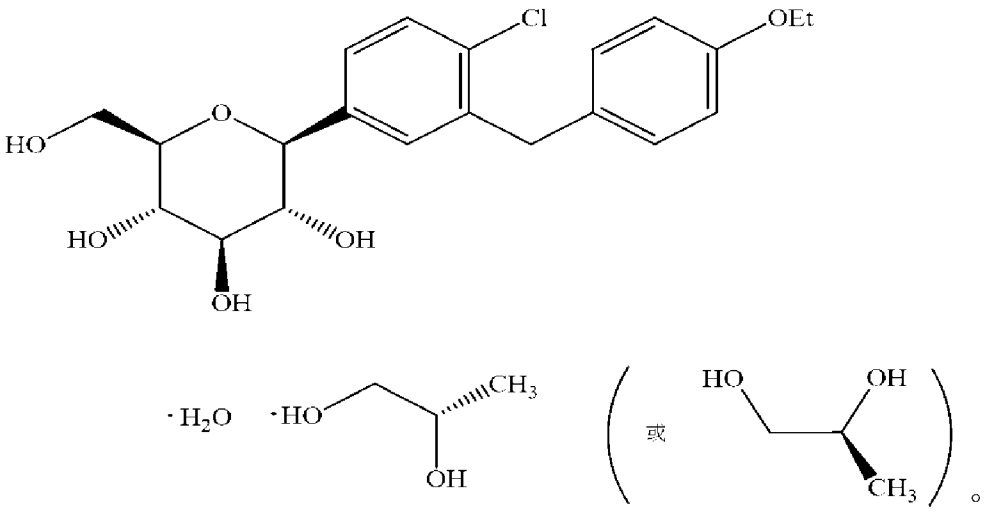
【0154】 本揭露還提供了一種在不患有T2D之患者中治療HFrEF之方法，其包括向該患者投與有效量之SGLT2抑制劑，其中該患者在治療期間未發生與腎功能障礙有關的不良事件。

【0155】 本揭露還提供了一種在患有T2D之患者中治療HFrEF之方法，其包括向該患者投與有效量之SGLT2抑制劑，其中該患者在治療期間未發生與腎功能障礙有關的不良事件。

【0156】 在一些實施方式中，「沒有與腎功能障礙有關的不良事件」包括在進行SGLT2抑制劑療法時患者的估計腎小球濾過率（eGFR）水平沒有降低或降低最小，沒有終末期腎病（ESRD）和/或沒有因腎病致死。

【0157】 在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨、卡格列淨、依帕列淨、索格列淨、伊格列淨或厄格列淨，或藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0158】 在至少一個實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨，或藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。在一些實施方式中，達格列淨為非結晶固體形式。在一些實施方式中，達格列淨為結晶固體形式。在一些實施方式中，達格列淨為(S)-丙二醇((S)-PG)溶劑化物的形式，其具有以下結構：



【0159】 在一些實施方式中，每天一次將SGLT2抑制劑（例如，達格列淨）口服投與給患者。在一些實施方式中，達格列淨以2.5 mg、5.0 mg或10 mg的劑量每天一次投與給患者。在至少一個實施方式中，達格列淨的投與劑量為10 mg。

【0160】 在一些實施方式中，治療患者HFrEF之方法還包括向患者投與至少一種其他治療劑。所述其他治療劑與所述SGLT2抑制劑在相同或不同的藥物組成物中以及在相同或不同的時間投與。

【0161】 在一些實施方式中，該其他治療劑係抗糖尿病藥劑、抗肥胖藥劑、抗高血脂藥劑、抗動脈粥樣硬化藥劑、抗高血壓藥劑、抗血小板藥劑、抗血栓藥劑或抗凝藥劑。

【0162】 在一些實施方式中，該其他治療劑係抗糖尿病藥劑。在一些實施方式中，抗糖尿病藥劑為雙胍和/或DPP4抑制劑。在一些實施方式中，雙胍係二甲雙胍或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方式中，DPP4抑制劑係沙格列汀、利格列汀或西他列汀或其藥學上可接受的鹽。

【0163】 在一些實施方式中，HFrEF患者在投與SGLT2抑制劑之前或期間正在接受一種或多種標準HF護理劑以治療HF。在一些實施方式中，標準HF護理劑選自由血管張力素轉化酶（ACE）抑制劑、血管張力

素II受體阻斷劑（ARB）、β阻斷劑、鹽皮質激素受體藥劑如鹽皮質激素受體拮抗劑（MRA）、腦啡肽酶抑制劑和利尿劑組成之群組。

【0164】在某些實施方式中，標準HF護理劑中的至少一種係治療有效量之血管張力素轉化酶（ACE）抑制劑。

【0165】在某些實施方式中，標準HF護理劑中的至少一種係治療有效量之血管張力素II受體阻斷劑（ARB）。

【0166】在某些實施方式中，標準HF護理劑中的至少一種係β阻斷劑。

【0167】在某些實施方式中，標準HF護理劑中的至少一種係鹽皮質激素受體藥劑，例如鹽皮質激素受體拮抗劑（MRA）。

【0168】在某些實施方式中，標準HF護理劑中的至少一種係腦啡肽酶抑制劑。在一些實施方式中，腦啡肽酶抑制劑與血管張力素II受體阻斷劑（例如沙卡布曲/纈沙坦）組合。

【0169】在某些實施方式中，標準HF護理劑中的至少一種係亨氏環利尿劑。

【0170】在一些實施方式中，向患者投與SGLT2抑制劑導致以下結果中的至少一種：

(i)　使到首次心臟衰竭（HF）事件和/或致命性心血管（CV）事件之時間長度延長；和/或

(ii)　減輕心臟衰竭症狀之惡化；和/或

(iii)　減少心臟衰竭事件的數量和/或減少致命性心血管事件之發病率。

【0171】在一些實施方式中，「HF事件」係因HF住院或緊急HF醫

療就診。

【0172】 在一些實施方式中，因HF住院包括在初步診斷HF的情況下持續至少24小時的入院。

【0173】 在一些實施方式中，SGLT2抑制劑的投與減少了因HF住院之總次數。所述因HF住院之總次數包括首次和/或復發住院。

【0174】 在一些實施方式中，因HF住院歸因於以下標準中的一種或多種：(i) 患者出現新的或惡化的HF症狀；和/或

(ii) 新的或惡化的HF症狀的客觀證據；和/或 (iii) 開始或加強專門針對HF之治療。在一些實施方式中，因HF住院歸因於所有以上標準。在一些實施方式中，患者出現的新的或惡化的HF症狀包括呼吸困難、運動耐量降低、疲勞和/或惡化的末端器官灌注或容量超負荷的其他症狀。在一些實施方式中，

新的或惡化的HF症狀的客觀證據包括被認為歸因於HF的身體檢查發現和/或新的或惡化的HF的實驗室證據。在一些實施方式中，身體檢查發現包括以下發現中的至少兩項：周圍水腫、腹脹或腹水增加、肺羅音/濕囉音/裂聲、頸靜脈壓和/或肝頸靜脈回流增加、S3奔馬律、和/或與流體潴留相關的臨床上顯著或快速的體重增加。在一些實施方式中，新的或惡化的HF的實驗室證據包括以下發現中的至少一項：與心臟衰竭的失代償相一致的B型利鈉肽（BNP）/N-末端BNP原（NT-proBNP）濃度的增加；肺部充血的放射學證據；臨床上顯著升高的左側或右側心室充盈壓或低心輸出量的非侵入性診斷證據或在右心導管插入術情況下之侵入性診斷證據。在一些實施方式中，專門用於HF的治療的開始或加強包括以下中的至少一種：口服利尿劑療法的增強、利尿劑或血管活性劑的靜脈內投與、

或機械或手術介入。機械或手術介入包括機械循環支持或機械流體去除。

【0175】 在一些實施方式中，緊急HF醫療就診係針對HF之初步診斷的急診室就診，但不需要住院。在一些實施方式中，緊急HF醫療就診係針對HF之初步診斷而去醫生辦公室進行非計劃性緊急就診。在一些實施方式中，患者出現HF症狀，和/或具有新的或惡化的HF的身體檢查發現和/或實驗室發現。在一些實施方式中，患者出現選自由以下組成之群組之一種或多種HF症狀：呼吸困難、運動耐量降低、疲勞和/或惡化的末端器官灌注或容量超負荷的其他症狀。在一些實施方式中，患者開始或加強專門針對HF之治療。在一些實施方式中，緊急HF醫療就診需要靜脈內治療。

【0176】 在一些實施方式中，SGLT2抑制劑的投與使到致命性CV事件之時間長度延長。

【0177】 在一些實施方式中，到首次心臟衰竭事件和/或致命性心血管事件的時間從第一次投與SGLT2抑制劑開始延遲6個月-24個月。在一些實施方式中，到首次心臟衰竭事件的時間從第一次投與SGLT2抑制劑開始延遲6個月-24個月。在一些實施方式中，到致命性心血管事件的時間從第一次投與SGLT2抑制劑開始延遲6個月-24個月。

【0178】 在一些實施方式中，SGLT2抑制劑的投與減輕所治療患者中HF症狀之惡化。在一些實施方式中，患者心臟衰竭症狀惡化的減輕持續12-36個月。

【0179】 在一些實施方式中，心臟衰竭症狀惡化的減輕之特徵在於患者減少了因HF住院之次數。在一些實施方式中，心臟衰竭症狀惡化的減輕之特徵在於患者減少了緊急HF醫療就診之次數。在一些實施方式

中，緊急HF醫療就診係急診室就診或緊急門診醫療辦公室就診。

【0180】 在一些實施方式中，心臟衰竭症狀惡化的減輕之特徵在於與投與SGLT2抑制劑之前之患者得分相比，患者在坎薩斯城心肌病問卷（KCCQ）上的得分更高。在一些實施方式中，KCCQ的較高得分發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的8個月內。在一些實施方式中，KCCQ的較高得分比SGLT2抑制劑投與前的得分高至少5分。在一些實施方式中，KCCQ的較高得分比SGLT2抑制劑投與前的得分高至少10分。在一些實施方式中，KCCQ的較高得分比SGLT2抑制劑投與前的得分高至少15分。

【0181】 在一些實施方式中，心臟衰竭症狀惡化的減輕之特徵在於與投與SGLT2抑制劑之前之患者得分相比，患者在患者總體變化印象（PGIC）問卷上的得分更高。在一些實施方式中，PGIC的較高得分發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的8個月內。在一些實施方式中，PGIC的較高得分比SGLT2抑制劑投與前的得分高至少1分。在一些實施方式中，PGIC的較高得分比SGLT2抑制劑投與前的得分高至少2分。在一些實施方式中，PGIC的較高得分比SGLT2抑制劑投與前的得分高超過2分。

【0182】 在一些實施方式中，心臟衰竭症狀惡化的減輕之特徵在於與投與SGLT2抑制劑之前之患者得分相比，患者在患者總體嚴重性印象（PGIS）問卷上的得分更高。在一些實施方式中，PGIS的較高得分發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的8個月內。在一些實施方式中，PGIS的較高得分比SGLT2抑制劑投與前的得分高至少1分。在一些實施方式中，PGIS的較高得分比SGLT2抑制劑投與前的得分高至少2分。在一些實施方式中，PGIS的較高得分比SGLT2抑制劑投與前的得分高超過2分。

【0183】 在一些實施方式中，SGLT2抑制劑的投與減少了HF事件

的次數和/或降低了致命性心血管事件之發病率。

【0184】 在一些實施方式中，SGLT2抑制劑的投與減少了HF事件之次數。在一些實施方式中，HF事件係因HF住院或緊急HF醫療就診。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑的投與減少了因HF住院次數。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑的投與減少了緊急HF醫療就診之次數。在一些實施方式中，緊急HF醫療就診係急診室就診。在一些實施方式中，緊急HF醫療就診需要靜脈內治療。

【0185】 在一些實施方式中，SGLT2抑制劑的投與降低了致命性心血管事件之發病率。

【0186】 在一些實施方式中，SGLT2抑制劑的投與減少了因HF住院或致命性心血管事件之複合。

【0187】 在一些實施方式中，向患有HFrEF的成年人投與SGLT2抑制劑降低了心血管死亡和心臟衰竭惡化的風險，並改善了心臟衰竭症狀。

【0188】 在一些實施方式中，HFrEF患者在投與SGLT2抑制劑之前具有 ≥ 30 ml/min/1.73 m2的eGFR。在一些實施方式中，HFrEF患者在投與SGLT2抑制劑期間保持 ≥ 30 ml/min/1.73 m2的eGFR。

【0189】 在一些實施方式中，HFrEF患者在投與SGLT2抑制劑之前具有至少400 pg/毫升、至少600 pg/毫升、或至少900 pg/毫升的血漿N-末端B型利鈉肽原（NT-proBNP）水平。

【0190】 在一些實施方式中，患者在投與SGLT2抑制劑之前已經在醫學上被診斷患有症狀性HFrEF。在一些實施方式中，患者在投與SGLT2抑制劑之前已經被診斷患有HFrEF至少兩個月。

【0191】 在一些實施方式中，HFrEF患者在投與SGLT2抑制劑之前

患有心房顫動和/或心房撲動。在一些實施方式中，HFrEF患者在投與SGLT2抑制劑之前不患有心房顫動或心房撲動。在至少一個實施方式中，本文揭露之方法降低了在投與SGLT2抑制劑之前不患有心房顫動或心房撲動的HFrEF患者的心房顫動之發病率。

【0192】 在一些實施方式中，SGLT2抑制劑投與降低HFrEF患者的HbA1c。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑投與降低HFrEF患者的收縮壓。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑投與降低HFrEF患者的體重。在某些實施方式中，所揭露之方法導致患者NT-proBNP水平的降低。在一些實施方式中，所述降低發生在從開始SGLT2抑制劑投與起的8個月內。在某些實施方式中，所揭露之方法導致患者中eGFR（每ml/min/1.73 m^2）的持續下降。

【0193】 在一些實施方式中，SGLT2抑制劑投與導致NYHA HF分類的改善。

【0194】 在一些實施方式中，SGLT2抑制劑投與導致因HF復發住院的減少或復發性HF事件的減少。在一些實施方式中，復發性HF事件包括因HF住院或緊急HF醫療就診。

【0195】 在一些實施方式中，SGLT2抑制劑投與導致患有或不患有T2D之患者的全因死亡（例如由於心血管原因和非心血管原因導致之死亡）的發病率較低。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑投與導致非-心血管死亡的發病率較低。

【0196】 在另一方面中，本揭露提供了一種用於在用SGLT2抑制劑和標準HF護理劑治療的HFrEF患者中降低心血管死亡、HF住院或緊急HF醫療就診的主要複合終點的發生率之方法，其中發生率相對於僅用標準

HF護理劑治療之患者而言降低。在另一方面中，本揭露提供了一種用於在用SGLT2抑制劑和標準HF護理藥物治療的HFrEF患者中降低心血管死亡或HF住院的次要複合終點的發生率之方法，其中發生率相對於僅用標準HF護理劑治療之患者而言降低。在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨或藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。在一些實施方式中，達格列淨以10 mg每天一次投與。

【0197】 在另一方面，本揭露提供了一種預防或延遲不患有T2D的HFrEF患者的致命性CV事件之方法，其包括向患者投與有效量之如本文所述之SGLT2抑制劑。

【0198】 本揭露還提供了一種預防或延遲患有HFrEF和T2D之患者的致命性CV事件之方法，其包括向患者投與有效量之如本文所述之SGLT2抑制劑。

【0199】 在一些實施方式中，SGLT2抑制劑係達格列淨（FARXIGA®）、卡格列淨（INVOKANA®）、依帕列淨（JARDIANCE®）、厄格列淨（STEGLATRO®）、索格列淨、或伊格列淨、或藥學上可接受的鹽、溶劑化物、混合溶劑化物、複合物或前驅藥。

【0200】 在至少一個實施方式中，如本文所述，SGLT2抑制劑係達格列淨。在一些實施方式中，達格列淨以2.5 mg、5 mg或10 mg的劑量投與，每天一次。在至少一個實施方式中，達格列淨以10 mg的劑量投與，每天一次。

【0201】 在另一方面，本揭露還提供了一種減少不患有T2D的HFrEF患者服用的標準HF護理劑的總數之方法，其包括向患者投與有效

量之如本文所述之SGLT2抑制劑。

【0202】 本揭露還提供了一種減少患有HFrEF和T2D之患者服用的標準HF護理劑的總數之方法，其包括向患者投與有效量之SGLT2抑制劑。

【0203】 在一些實施方式中，如本文所述，向HFrEF患者投與有效量之SGLT2抑制劑導致患者能夠減少患者服用的標準HF護理劑的總數。在一些實施方式中，將標準HF護理劑的總數減少至2、3或4次。減少患者必須服用的標準HF劑的總數可改善患有和不患有TD2的HFrEF患者的健康相關的生活品質。

【0204】 以下實例進一步說明了本揭露，但當然不應解釋為以任何方式限制其範圍。

實例1

DAPA-HF III期臨床試驗結果

【0205】 **簡介**

【0206】 涉及2型糖尿病（T2D）參與者的大型臨床試驗表明，鈉-葡萄糖共運輸蛋白2（SGLT2）抑制劑可降低心臟衰竭（HF）住院之風險。[1-4]然而，值得注意的是，該等試驗中的大多數患者在基線時不患有HF，並且SGLT2抑制劑治療的益處在很大程度上反映了對HF事件發生的預防。值得注意的是，在隨機化後的早期觀察到心臟衰竭住院的減少，這增加了一種或多種作用機制之可能性，所述作用機制不同於通常假定用於解釋降糖療法對心血管有益的作用機制。[5-9]除了SGLT2抑制劑的利尿和相關的血液動力學作用，還提出了對心肌代謝、離子運輸蛋白、纖維化、脂肪因子和尿酸的作用。[5-9]該等作用中的大多數以及腎功能的維持也可能

會有益於已確診的心臟衰竭患者，包括未測試SGLT2抑制劑的那些無糖尿病患者。[4,10,11]

【0207】 DAPA-HF（達格列淨和預防心臟衰竭的不良結果）臨床試驗旨在前瞻性評估SGLT2抑制劑達格列淨在射血分率降低（LVEF ≤ 40%）的慢性心臟衰竭患者中的療效和安全性，所述患者患有和不患有T2D。[12,13]在本實例中，提供了DAPA-HF III期臨床試驗的結果。

【0208】 **方法**

研究設計與監督

【0209】 阿斯利康公司贊助了該試驗並收集和分析了數據。[12,13]該試驗根據方案和統計分析計畫進行並報告。該試驗由每個研究中心的倫理委員會批准。試驗中患者的安全性由獨立數據監測委員會定期審查。贊助商的分析被格拉斯哥大學的一個獨立學術小組再現。

研究患者

【0210】 資格要求包括年齡至少18歲，紐約心臟協會（NYHA）II、III或IV類症狀以及射血分率為40%或以下。要求患者的血漿N末端B型利鈉肽原（NT-proBNP）水平為至少600 pg/毫升，如果他們在過去12個月內因心臟衰竭住院，則NT-proBNP為至少400 pg/毫升。無論心臟衰竭住院史如何，要求在基線心電圖上具有心房顫動或心房撲動之患者的NT-proBNP水平為至少900 pg/mL。要求患者接受用於心臟衰竭的標準藥物和設備療法，包括血管張力素轉化酶（ACE）抑制劑、血管張力素受體阻斷劑（ARB）或沙卡布曲/纈沙坦；β阻斷劑（除非禁忌或不耐受）、以及鹽皮質激素受體（MR）藥劑（如果認為合適的話）。需要按照指南中推薦的目標對劑量進行單獨優化，並穩定至少4週（利尿劑除外，其可以

靈活給藥）。建議研究人員的是，2型糖尿病患者應繼續接受降糖治療，但可以根據需要進行調整。具體來說，該方案指出，可以降低胰島素、磺醯脲治療或兩者的劑量，以最大程度降低低血糖的風險，例如，基線血紅蛋白A1C（HbA1c）水平低於7%之患者中之風險。

【0211】 排除標準包括近期使用SGLT2抑制劑治療或不耐受、1型糖尿病、低血壓或收縮壓低於95 mm Hg的症狀、近期惡化的心臟衰竭或其他心血管事件或手術（或計畫的手術）、以及估計的腎小球濾過率（eGFR）低於30 ml/分鐘/1.73 m^2體表面積（或迅速下降的腎功能）。

【0212】 研究程序

【0213】 所有患者均提供了書面知情同意書，並進入14天的登記期，在此期間檢查了試驗的納入和排除標準，並收集了基線資訊，包括來自臨床檢查和實驗室測量的發現。在這段時期之後，根據隔離的、固定的隨機化安排，隨機分配患者以每天一次接受10 mg達格列淨或匹配的安慰劑，使用平衡區以確保兩種治療的大致1：1比率。研究人員使用互動式語音或網路響應系統來獲得治療分配。根據對2型糖尿病的診斷將隨機化進行分層，2型糖尿病定義為既定診斷或篩查時中心實驗室證實的6.5%或更高（≥ 48 mmol/mol）的HbA1c水平。在隨機化後的14天和60天對患者進行評估，重點係評估心臟衰竭和容量狀態、不良事件以及檢查腎功能和鉀。在4個月時進行進一步的研究訪視，其後每4個月進行一次。該方案要求如果發生妊娠或糖尿病性酮症酸中毒，則必須永久停用研究藥物。對於急性、意外的eGFR下降、容量消耗或低血壓（或避免出現該等情況）中的任一種，允許減少劑量（達到達格列淨5 mg每天或匹配的安慰劑）或暫時停用，如果可能的話，建議隨後增加劑量（或重新開始治療）。

【0214】 研究結果

【0215】 主要結果係心臟衰竭惡化的第一次發作或心血管原因導致之死亡的複合。心臟衰竭惡化的發作係計畫外的因心臟衰竭住院或需要進行靜脈內治療的緊急心臟衰竭就診。[14]次要結果中的第一個係心臟衰竭住院或心血管死亡的複合。其他的次要結果為：復發性心臟衰竭住院（包括重複入院）和心血管死亡之總數；使用0至100量表的坎薩斯城心肌病問卷（KCCQ）的總症狀得分從基線到8個月之變化，得分越高表明症狀越少，並且5分或更多之變化在臨床上被認為係有意義的[15]；由eGFR持續下降50%或更多，終末期腎臟疾病（定義為持續eGFR < 15mL/min/1.73 m^2，持續透析治療或腎移植）或腎死亡組成的複合惡化腎功能結果的發病率；以及任何原因導致之死亡；在所有情況下，持續意指持續至少28天。[12]

【0216】 根據預先指定的標準，由對治療分配不知情的臨床終點委員會對結果進行裁決。

【0217】 統計學分析

【0218】 初步結果推測，達格列淨與安慰劑相比之危險比（HR）為0.80。使用5%的雙側α，我們計算出844個主要終點將為測試該假設提供90%的統計功效。在安慰劑治療組的預期年度事件率為11%下，基於18個月的預期徵募期和約24個月的平均隨訪期，估計約4500名患者可提供所需的主要事件數。使用了封閉的測試程序，包括按照上面指定的順序對主要和次要終點進行預先指定的分層測試。對於主要和次要終點之間的多重性，並考慮到一項中期功效分析，將I型誤差控制在雙側0.0499 α水平。

【0219】 根據意向治療原則，來自所有隨機分配患者的數據均包括在主要和次要結果分析中。將基線特徵概括為均值和標準差、中值和四分位數間距或百分比。使用混合模型分析縱向測量值（例如糖化血紅蛋白水平（HbA1c）和體重）以進行重複測量，並估計治療組之間的最小二乘均值差異以及95%置信區間。使用Kaplan-Meier估計和Cox比例危險模型評估事件發生時間數據，根據糖尿病狀態分層，其中使用心臟衰竭住院史和治療作為固定影響因素（對於腎臟終點，包括基線eGFR而不是心臟衰竭住院史）；使用Cox模型計算危險比、95%置信區間和雙側P值。

【0220】 使用半參數比例率模型分析了總事件（包括復發事件），以測試治療效果並量化治療差異。[16]

【0221】 使用協方差的等級分析方法，將KCCQ總症狀得分分析為基於等級的複合終點，其包括8個月時之患者生命狀態以及存活患者從基線到8個月的得分變化，其中使用相應的勝率來評估治療效果的大小。[17]評估了14個預先指定的亞組的治療效果的一致性。預先指定的安全性分析包括：嚴重的不良事件；與中斷研究治療有關的不良事件；「所關注的不良事件」，即容量消耗、腎臟事件、主要的降血糖事件、骨折、糖尿病性酮症酸中毒、截肢；Fournier壞疽；和值得注意的實驗室發現。考慮到達格列淨的先前安全性數據的大量先前集合，沒有常規收集其他不良事件。對進行隨機化並接受至少一劑達格列淨或安慰劑之患者進行了安全性分析。使用Fisher精確檢驗以比較不良事件的發生率。使用Stata 15版（College Station TX, USA [美國德克薩斯州大學站]）和R 3.5.1版（R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria[奧地利維也納統計計算R基金會]）進行分析。

【0222】 **結果**

研究患者

【0223】 從2017年2月15日至2018年8月17日，在20個國家的410個中心，隨機分配4744名患者以每天一次接受達格列淨10 mg或匹配的安慰劑（**圖1**）。在基線時，患者特徵和心臟衰竭的治療在試驗組之間得到了很好的平衡（**表1**）。

[表1]：基線時之患者特徵*

特徵	**達格列淨（N = 2373）**	**安慰劑（N = 2371）**
年齡-歲	66.2 ± 11.0	66.5 ± 10.8
女性-數量（%）	564 (23.8)	545 (23.0)
種族-數量（%）†		
白人	1662 (70.0)	1671 (70.5)
黑人或非裔美國人	122 (5.1)	104 (4.4)
亞洲人	552 (23.3)	564 (23.8)
其他	37 (1.6)	32 (1.3)
地區-數量（%）		
北美	335 (14.1)	342 (14.4)
南美	401 (16.9)	416 (17.5)
歐洲	1094 (46.1)	1060 (44.7)
亞太地區	543 (22.9)	553 (23.3)
NYHA功能分類-數量（%）		
II	1606 (67.7)	1597 (67.4)
III	747 (31.5)	751 (31.7)
IV	20 (0.8)	23 (1.0)
心律-跳動/分鐘	71.5 ± 11.6	71.5 ± 11.8
收縮壓-mm Hg	122.0 ± 16.3	121.6 ± 16.3
左心室射血分率-%	31.2 ± 6.7	30.9 ± 6.9
中值NT-proBNP (IQR)-pg/ml	1428 (857,2655)	1446 (857,2641)
體重指數‡	28.2 ± 6.0	28.1 ± 5.9
心臟衰竭的主要原因-數量（%）		
缺血性	1316 (55.5)	1358 (57.3)
非缺血性	857 (36.1)	830 (35.0)
未知	200 (8.4)	183 (7.7)
病史-數量（%）		
因心臟衰竭住院		
心房顫動	1124 (47.4)	1127 (47.5)
糖尿病	916 (38.6)	902 (38.0)
估計的GFR-ml/min/1.73 m^2體表面積	993 (41.8)	990 (41.8)

估計的GFR率 < 60 ml/min/1.73 m^2-數量（%）	66.0 ± 19.6	65.5 ± 19.3
設備療法-數量（%）	964 (40.7)	967 (40.7)
植入式心臟複律除顫器‡		
心臟再同步治療**	622 (26.2)	620 (26.1)
隨機訪視時心臟衰竭藥物-數量（%）	190 (8.0)	164 (6.9)
利尿劑		
ACE抑制劑	2216 (93.4)	2217 (93.5)
ARB	1332 (56.1)	1329 (56.1)
沙卡布曲/纈沙坦	675 (28.4)	632 (26.7)
β-阻斷劑	250 (10.5)	258 (10.9)
鹽皮質激素受體拮抗劑	2278 (96.0)	2280 (96.2)
洋地黃	1696 (71.5)	1674 (70.6)
降糖藥物	445 (18.8)	442 (18.6)
隨機訪視時-數量（%）††		
雙胍		
磺醯脲	504 (50.8)	512 (51.7)
DPP-4抑制劑	228 (23.0)	210 (21.2)
GLP-1受體促效劑	161 (16.2)	149 (15.1)
胰島素	11 (1.1)	10 (1.0)
	274 (27.6)	266 (26.9)

* 正負值係指 ± SD。對於任何變數，兩組之間沒有顯著差異。

由於四捨五入的關係，百分比總數可能不是100。

ACE表示血管張力素轉化酶，ARB血管張力素受體阻斷劑，DPP-4二肽基肽酶4，GFR腎小球濾過率，GLP-1類升糖素肽1，IQR四分位數間距，LVEF左心室射血分率，MRA鹽皮質激素受體拮抗劑，N-末端B型利鈉肽原和NYHA紐約心臟協會。

† 種族由研究人員報告。

§ 體重指數係體重（千克）除以身高（米）之平方。

¶ 達格列淨組中的另外82名患者和安慰劑組中的74名先前未被診斷患有糖尿病，糖尿病被定義為在篩選和隨機化時在中心實驗室中測得的糖化血紅蛋白水平為6.5%或更高（≥ 48 mmol/mol）。

†† 基線時具有糖尿病病史之患者中：達格列淨組為993名，安慰劑組為990名。

‡ 植入式心臟複律除顫器或用除顫器的心臟再同步治療。

** 用或不用除顫器的心臟再同步治療。

【0224】 研究藥物投與和隨訪

【0225】 除了因死亡而中斷外，在接受達格列淨的249名患者（10.5%）和接受安慰劑的258名患者（10.9%）中停止了研究藥物（P = 0.71）。在最後一次評估中，在服用研究藥物之患者中，達格列淨組的2039名（98.1%）繼續每天服用10 mg；1993名（98.2%）服用等效劑量的安慰劑。在試驗結束時，達格列淨組中沒有患者，安慰劑組中有2名患者的生命狀態未知（**圖1**）。中位隨訪時間為18.2個月。

【0226】 研究結果

【0227】 在達格列淨組中的386名患者（16.3%）和安慰劑組中的502名患者（21.2%）中發生了心臟衰竭事件惡化或心血管原因導致之死亡（主要終點）（危險比為0.74；95%置信區間[CI]為0.65至0.85；P < 0.001（**圖2A**和**表2**）。複合結果的所有三個組成的事件發生率均有利於達格列淨；最惡化的心臟衰竭事件為住院（**圖2**和**表2**）。在接受達格列淨之患者中，231名（9.7%）因心臟衰竭住院，而接受安慰劑之患者為318名（13.4%）（危險比為0.70；95% CI為0.59至0.83；P < 0.001）（**圖2B**和**表2**）。在達格列淨組中的227名患者（9.6%）和安慰劑組中的273名（11.5%）中發生心血管原因導致之死亡（危險比為0.82；95% CI為0.69至0.98；P < 0.03）（**圖2C**和**表2**）。在試驗期間，需要用達格列淨治療以預防一種主要事件之患者數為21。

【0228】 達格列淨降低心臟衰竭住院或心血管原因導致之死亡的次要複合結果（危險比為0.75；95% CI為0.65至0.85；P < 0.001）（**表2**）。達格列淨組中總共567例首次事件和復發事件（382名患者中，340

例因心臟衰竭住院，227例心血管原因導致之死亡），安慰劑組中總共742例事件（495名患者中，469例因心臟衰竭住院，273例心血管原因導致之死亡），發生率比為0.75（95% CI為0.65，0.88；P < 0.001）（**表2**）。

【0229】 達格列淨組中KCCQ總症狀得分從基線到第8個月平均增加6.1 ± 18.6分，而安慰劑組為3.3 ± 19.2分（組間差異為2.8分；95% CI為1.6至4.0（勝率為1.18；95%CI為1.11，1.26；P < 0.001）（**表2**）。與安慰劑相比，達格列淨組中更多患者的得分提高了5分或更多（58%相對於51%；OR為1.15，95% CI為1.08，1.23；P < 0.001）和更少之患者出現惡化（25%相對於33%；OR為0.84，95% CI為0.78，0.90；P < 0.001）。

【0230】 在服用達格列淨的28名患者中（1.2%）和服用安慰劑的39名患者（1.6%）中出現預先指定的腎臟複合結果（危險比為0.71；95% CI為0.44至1.16；P = 0.17）（**表2**）。

【0231】 達格列淨組中總共276名患者（11.6%）和安慰劑組中總共329名患者（13.9%）死於任何原因（危險比為0.83；95% CI為0.71至0.97）（**圖2D**和**表2**）。達格列淨對惡化心臟衰竭和死亡的作用總結在**圖3**中。

【0232】 在預先指定的亞組（包括在基線時不患有糖尿病之患者）之間達格列淨對主要結果的作用通常是一致的，儘管與II類相比，NYHA功能III和IV類患者的獲益似乎較少（**圖4**）。在基線時服用沙卡布曲-纈沙坦之患者的事後亞組分析中，對於主要結果的達格列淨與安慰劑之危險比為0.75（95% CI為0.50，1.13），而相比之下，未服用沙卡布曲-纈沙坦之患者為0.74（0.65，0.86）。

[表2]：功效與安全性

變數	達格列淨（N = 2373）		安慰劑（N = 2371）		危險比，發生率比‡或勝率†	P值
	數量（%）	事件/100患者-歲	數量（%）	事件/100患者-歲	（95% CI）	
功效結果						
主要複合結果*	386 (16.3)	11.6	502 (21.2)	15.6	0.74 (0.65-0.85)	< 0.001
因心臟衰竭住院或緊急心臟衰竭就診	237 (10.0)	7.1	326 (13.7)	10.1	0.70 (0.59-0.83)	< 0.001
因心臟衰竭住院	231 (9.7)	6.9	318 (13.4)	9.8	0.70 (0.59-0.83)	< 0.001
緊急心臟衰竭就診	10 (0.4)	0.3	23 (1.0)	0.7	0.43 (0.20-0.90)	0.02
心血管死亡	227 (9.6)	6.5	273 (11.5)	7.9	0.82 (0.69-0.98)	0.03
次要結果						
心血管死亡或因心臟衰竭住院	382 (16.1)	11.4	495 (20.9)	15.3	0.75 (0.65-0.85)	< 0.001
（首次和復發）心臟衰竭住院和心血管死亡之總數‡	567	-	742	-	0.75 (0.65-0.88) ‡	< 0.001
8個月時KCCQ總症狀得分之變化†	6.1 ± 18.6	-	3.3 ± 19.2	-	1.18 (1.11-1.26) †	< 0.001
腎臟功能惡化††	28 (1.2)	0.8	39 (1.6)	1.2	0.71 (0.44-1.16)	0.17
來自任何原因之死亡	276 (11.6)	7.9	329 (13.9)	9.6	0.83 (0.71-0.97)	NA
安全性結果‖						
任何嚴重不良事件（包括死亡）	895 (37.8)	-	994 (42.0)	-		< 0.01
由於不良事件導致研究藥物中斷	111 (4.7)	-	116 (4.9)	-		0.79
感興趣的不良事件						
容量消耗	178 (7.5)	-	162 (6.8)	-		0.40
腎不良事件	153 (6.5)	-	170 (7.2)	-		0.36
骨折	49 (2.1)		50 (2.1)	-		1.00
截肢	13 (0.5)	-	12 (0.5)	-		1.00
嚴重低血糖‡‡	4 (0.2)	-	4 (0.2)	-		NA
糖尿病性酮症酸中毒**	3 (0.1)	-	0 (0)	-		NA
Fournier壞疽	0 (0)	-	1 (0.04)	-		NA

NA表示不適用，因為僅對包括在分層測試策略中的結果報導P值，而對具有10個或更少事件的結果未報導危險比和95%置信區間（CI）。

* 主要複合結果-分析為緊急心臟衰竭就診，因心臟衰竭住院或心血管原因導致之死亡的首次發生之時間。

‡ 藉由半參數比例率模型（Lin等人, 2000[16]；稱為LWYY方法）分析的（首次和復發）心臟衰竭住院和心血管死亡總數-治療效果係發生率比

† 坎薩斯城心肌病問卷（KCCQ）的得分為0至100，得分越高，表示與心臟衰竭相關的症狀和身體限制越少。治療效果顯示為勝率。大於1的值表示優越性。

†† 腎功能惡化-複合結果分析為首次出現eGFR降低50%或更多持續至少28天、終末期腎病（ESRD）或腎病致死之時間。ESRD由eGFR低於15 ml/min/1.73 m^2持續至少28天、慢性透析治療（持續至少28天）或腎移植組成。急性腎損傷嚴重不良事件：達格列淨20名（0.8%）和安慰劑41名（1.7%），p = 0.007

‖ 安全性群體包括接受至少一劑試驗藥物之患者：達格列淨n = 2368和安慰劑n = 2368。報導數係患者。

‡‡ 嚴重低血糖被定義為需要他人協助才能主動投與碳水化合物、類升糖或採取其他糾正措施的低血糖症。所有病例均發生於基線時患有糖尿病之患者中。

** 所有糖尿病性酮症酸中毒病例均發生在基線時患有糖尿病之患者中。

【0233】 其他結果

【0234】 **表3**顯示了糖化血紅蛋白、血比容、血漿鉀、收縮壓和體重從基線到8個月之變化。達格列淨組中平均肌酐濃度從基線到2週增加0.08 ± 0.19 mg/分升，安慰劑組為0.01 ± 0.17 mg/分升（組間差異為0.07 mg/分升；95% CI為0.05至0.08；P < 0.001）；8個月時的相應變化分別為0.07 ± 0.24和0.04 ± 0.25 mg/分升（差異為0.02 mg/分升；95% CI為0.01至0.04；P = 0.04）。還測量了從基線到720天的eGFR/ml/min/1.732/年之變化，並顯示在**圖15和16**中。

[表3]：體重和實驗室變數從基線到8個月之變化

（就診6）

變數	**達格列淨10 mg**	**安慰劑**	**組間差異（95% CI）**
HbA1c (%)*	-0.21 ± 1.14	0.04 ± 1.29	-0.25 (-0.36至-0.14), p < 0.001
血比容（%）	2.31 ± 3.90	-0.19 ± 3.81	2.49 (2.26至2.73), p < 0.001
鉀	0.07 ± 0.53	0.09 ± 0.53	-0.02 (-0.05至0.01), p = 0.298
收縮壓（mm Hg）	-1.92 ± 14.92	-0.38 ± 15.27	-1.41 (-2.31至-0.52), p = 0.002
體重（kg）	-0.88 ± 3.86	0.10 ± 4.09	-0.98 (-1.22至-0.74), p < 0.001
肌酐mg/dL			
14天	0.08 ± 0.19	0.01 ± 0.17	0.07 (0.05至0.08), p < 0.001
8個月	0.07 ± 0.24	0.04 ± 0.25	0.02 (0.01至0.04), p = 0.001

* 僅在基線時患有糖尿病之患者中計算。

【0235】 安全性

【0236】 特別感興趣的預先指定的安全性結果顯示在**表2**中。分配達格列淨的五名患者和分配安慰劑的3名患者未接受研究治療，因此被排除在安全性分析之外。在達格列淨治療組中，178名患者（7.5%）出現與容量消耗有關的不良事件，而分配安慰劑之患者則為162例（6.8%）（P = 0.40）。在29名達格列淨治療之患者（1.2%）和安慰劑組的40名患者（1.7%）中出現與容量消耗相關的嚴重不良事件，P = 0.23。

【0237】 達格列淨組中153名患者（6.5%）出現與腎功能障礙相關的不良事件，而對照組中為170名患者（7.2%）（P = 0.36）（**表2**）。達格列淨治療的38名患者（1.6%）出現嚴重的腎臟不良事件，而安慰劑組中為65名患者（2.7%），P = 0.009。

【0238】 不良事件很少需要中斷治療（**表2**）。在兩個治療組中，下肢截肢和骨折係罕見的，每種情況的發病率係相似的（**表2**）。嚴重低血糖（達格列淨組4名患者，安慰劑組4名）和糖尿病性酮症酸中毒（3相對於0）也是不常見的（**表2**）。達格列淨組中未報告有Fournier壞疽病例，而安慰劑組為1例。達格列淨組中沒有出現明顯過量的任何嚴重不良事件（SAE）。

【0239】 **討論**

【0240】 在這項針對左心室射血分率降低的慢性心臟衰竭患者的多中心隨機安慰劑對照試驗中，達格列淨降低心臟衰竭惡化（因心臟衰竭住院或需要靜脈內治療的緊急心臟衰竭就診）的第一次發作或心血管原因導致之死亡的主要複合結果之風險。降低了該結果的三個組成中的每一個，心臟衰竭住院和心血管原因導致之死亡的總數也降低了。藉由坎薩斯城心肌病問卷（KCCQ）的總症狀得分所測量的，達格列淨還改善了心臟衰竭症狀。觀察到的益處（其係實質性的並在臨床上係重要的）發生在隨機化後的早期，並且是在高比例患者中的接受推薦的心臟衰竭背景治療的參與者中獲得，該等治療包括腎素-血管張力素系統阻斷劑、β阻斷劑和鹽皮質激素受體拮抗劑。

【0241】 值得注意的是，達格列淨在55%的不患有2型糖尿病之患者中與在糖尿病參與者中一樣有效。SGLT2抑制劑在不患有糖尿病之患

者中對心血管的益處的首次證明為先前的建議提供了支持，即此類治療可能具有除降糖之外的有益作用。[4-11]因此，DAPA-HF的發現可能將達格列淨的治療作用擴大到糖尿病以外。

【0242】 主要結果的降低通常在其餘預指定的亞組之間係一致的，儘管一個亞組表明治療效果可能存在異質性，其中與II類相比，NYHA功能III和IV類患者受益較少。然而，其他亞組也反映出更晚期的疾病，例如射血分率較低、腎功能較差和NT-proBNP較高，這與NYHA分類的發現不一致。

【0243】 在DAPA-HF試驗中研究的群體與先前的SGLT2抑制劑試驗完全不同，即DAPA-HF患者處於心臟衰竭住院和心血管原因導致之死亡的風險更高。大多數已經用亨氏環利尿劑和鹽皮質激素受體拮抗劑進行治療，尚不知道達格列淨是否會引起其他患者組中預期的初始尿鈉增多和利尿。認為這種作用可能導致容量消耗和腎功能惡化，特別是當我們的許多患者患有慢性腎病時。這兩種不良反應均未發現係常見的（每種作用在任一個治療組中均發生在少於8%之患者中），嚴重的腎臟不良事件通常是不常見的，在達格列淨組中的發生頻率明顯較低。總體而言，少數患者因任何不良反應而停止研究治療（任一治療組中少於5%之患者）。嚴重低血糖係少見的，糖尿病性酮症酸中毒也是少見的，兩種不良事件的所有病例都發生在糖尿病患者中。

【0244】 在減少心臟衰竭住院和心血管原因導致之死亡方面比單獨腎素-血管張力素系統阻斷更有效的沙卡布曲-纈沙坦的基線使用率較低。[18]但是，假定的SGLT2抑制和腦啡肽酶抑制的作用機制係不同的，並且在事後亞組分析中，在使用和不使用沙卡布曲-纈沙坦治療之患者中，達格

列淨的益處係相似的。[19,20]

【0245】 總之，在患有心臟衰竭和射血分率降低之患者（包括不患有2型糖尿病之患者）中，SGLT2抑制劑達格列淨降低了心臟衰竭惡化和心血管原因導致之死亡的風險，並改善了症狀。

【0246】 參考文獻：

[1] Zinman B. *et al.*,「Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes,」*N Engl J Med. 373* (22): 2117-2128 (2015).

[2] Neal B. *et al.*,「Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes,」*N Engl J Med. 377* (7): 644-657 (2017).

[3] Wiviott S.D. *et al.*,「Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med. 380*: 347-357 (2019).

[4] Perkovic V. *et al.*, Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy, *N Engl J Med. 380*: 2295-2306 (2019).

[5] Packer M. *et al.*,「Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action,」*JAMA Cardiol.* 2 (9): 1025-1029 (2017).

[6] Verma S. and McMurray J.J.V.,「SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review,」*Diabetologia 61* (10): 2108-2117 (2018).

[7] Inzucchi S.E. *et al.*,「Improvement in Cardiovascular Outcomes With Empagliflozin Is Independent of Glycemic Control,」

Circulation 138 (17): 1904-1907 (2018).

[8] Lytvyn Y. *et al.*,「Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials,」*Circulation 136* (17): 1643-1658 (2017).

[9] Bonnet F. and Scheen A.J.,「Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: The potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease,」*Diabetes Metab.* 44: 457-464 (2018).

[10] Wanner C. *et al.*,「Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes,」*N Engl J Med. 375*: 323-334 (2016).

[11] Zelniker T.A. *et al.*,「SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials,」*Lancet 393*: 31-39 (2019).

[12] McMurray J.J.V. *et al.*,「DAPA-HF design paper - A trial to evaluate the effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF), *Eur J Heart Fail. 21*: 665-675 (2019).

[13] McMurray J.J.V. *et al.*,「The Dapagliflozin and Prevention of Adverse-Outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics,」*Eur J Heart Fail.,* doi: 10.1002/ejhf.1548.[Epub ahead of print] (2019 Jul 15).

[14] Hicks K.A. *et al.*, 「Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative (SCTI) 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials,」 *Circulation 137*: 961-972 (2018).

[15] Green C.P., 「Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure,」 *J Am Coll Cardiol. 35*: 1245-1255 (2000).

[16] Lin D.Y. *et al.*, 「Semiparametric regression for the mean and rate functions of recurrent events,」 *J R Stat Soc Series B Stat Methodol 62*: 711-730 (2000).

[17] Wang D. and Pocock S., 「A win ratio approach to comparing continuous non-normal outcomes in clinical trials.」 *Pharm Stat. 15*: 238-245 (2016).

[18] McMurray J.J. *et al.*, 「Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure,」 *N Engl J Med.371*: 993-1004 (2014).

[19] McMurray J.J., 「Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances,」 *Eur J Heart Fail. 17*: 242-247 (2015).

[20] Packer M., 」 Reconceptualization of the Molecular Mechanism by Which Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Reduce the Risk of Heart Failure Events,」 *Circulation 140*: 443-445 (2019).

實例2

DAPA-HF III期臨床試驗結果-達格列淨對HF症狀、健康狀況和生活品質的影響

【0247】 簡介

【0248】 HF和HFrEF患者處於疾病進展的高風險中，導致臨床惡化、再次住院和死亡。Bui, A.L. 等人, *Nat Rev Cardiol*[自然綜述心臟病學] *8*: 30-41 (2011)。重要的是，他們還承受著衰弱症狀的重擔，這影響了他們的日常功能和生活品質。實際上，對HFrEF的某些治療對死亡和住院具有積極作用，但並不能改善健康狀況（Reddy, P. 和Dunn, A.B., *Pharmacotherapy*[藥物治療] *20*: 679-689 (2000)，其強調了對不僅改善臨床事件而且減少症狀負擔和身體限制並改善生活品質的額外有效療法的未滿足的高需求。事實上，改善患者的健康狀況係心臟衰竭管理的關鍵目標，這已得到實踐指南越來越多的認可（Tsevat, J. 等人, *J Gen Intern Med.*[普通內科學雜誌] *9*: 576-582 (1994)；Lewis, E.F. 等人, *J Heart Lung Transplant*[心肺移植雜誌] *20*: 1016-1024 (2001)），並被監管機構確認為係重要結果。US FDA,「Treatment for Heart Failure: Endpoints for Drug Development Guidance for Industry[心臟衰竭的治療：行業藥物終點開發指南],」https://wwwfdagov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/treatment-heart-failure-endpoints-drug-development-guidance-industry (2019)。

【0249】 在實例1中討論的DAPA-HF試驗中，在4,744名HFrEF患者中，將SGLT2抑制劑達格列淨添加到其他指南推薦的治療中，降低了死亡率和HF住院的風險，並改善了症狀。還參見McMurray, J.J.V. 等人, *N Engl J Med*[新英格蘭醫學雜誌], doi: 10.1056/NEJMoa1911303 [印刷前

電子版] (2019年9月19日)；McMurray, J.J.V. 等人, *Eur J Heart Fail*[歐洲心臟衰竭雜誌] *21*: 665-675 (2019)；McMurray J.J.V. 等人, *Eur J Heart Fail.*[歐洲心臟衰竭雜誌], doi: 10.1002/ejhf.1548.[印刷前電子版] (2019年7月15日)，他們藉由引用整體併入。為了更好地理解達格列淨對廣泛的健康狀況結果的影響，檢查了其對KCCQ各個領域的影響-KCCQ係一種經驗證的自我管理工具，其量化與心臟衰竭相關的症狀、功能和生活品質。

【0250】 **方法**

【0251】 DAPA-HF試驗的設計，研究患者的基線特徵和主要結果如實例1和McMurray, J.J.V. 等人, *N Engl J Med*[新英格蘭醫學雜誌], doi: 10.1056/NEJMoa1911303 [印刷前電子版] (2019年9月19日)；McMurray, J.J.V. 等人, *Eur J Heart Fail*[歐洲心臟衰竭雜誌] *21*: 665-675 (2019)；和McMurray J.J.V. 等人, *EurJ Heart Fail.*[歐洲心臟衰竭雜誌], doi: 10.1002/ejhf.1548.[印刷前電子版] (2019年7月15日) 所述。DAPA-HF試驗的主要臨床結果係心臟衰竭惡化（HF住院或緊急HF就診）或心血管（CV）死亡的發作的複合，無論哪個先發生。評估的其他臨床結果係HF住院或CV死亡的發生；HF事件惡化（HF住院或緊急HF就診）、因HF住院、心血管死亡和全因死亡。

【0252】 *坎薩斯城心肌病問卷*

【0253】 KCCQ由患者以電子方式完成，無需現場研究人員的協助（經驗證），並在隨機化、4個月和8個月時進行評估。KCCQ係一種23個項目的自我管理的疾病特異性工具，其對前兩週的症狀（頻率、嚴重性和近期變化）、身體功能、生活品質和社會功能進行量化。在KCCQ中，總

症狀得分（TSS）量化了症狀頻率和嚴重性，KCCQ臨床概要得分（KCCQ-CSS）包括身體功能和症狀領域，KCCQ總概要得分（OSS）來自以下領域（總症狀得分，身體功能，生活品質和社會功能）。對於每個領域，單獨建立了有效性、再現性、響應性和可解釋性。將得分轉換為0-100的範圍，其中得分越高反映健康狀況越好。

【0254】 *統計學分析*

【0255】 在該研究中，根據基線KCCQ-TSS的三分位數（其係預先指定為次要終點的KCCQ領域），將患者分為三個亞組：（i）≤ 65.6，（ii）65.7-87.5，（iii）> 87.5分。基線特徵概括為均值和標準差、中值和四分位數間距或百分比。計算了KCCQ-TSS三分位數之間的CV死亡和HF惡化的比率（與治療分配無關），並使用Kaplan-Meier估計進行了比較。

【0256】 為了比較達格列淨與安慰劑在KCCQ-TSS三分位數之間對臨床結果的影響，我們使用Kaplan-Meier估計來評估事件發生時間數據並使用Cox比例風險模型，根據糖尿病狀態分層，使用HF住院史和治療組分配作為固定影響因素來計算危險比、95%置信區間和雙側P值。

【0257】 使用混合模型進行重複測量，分析了存活患者在4個月和8個月時的治療組之間的平均KCCQ-TSS、CSS和OSS的差異，並估計了針對基線值調整的治療組之間的最小二乘均值差異。進行了響應者分析，檢查了8個月時患者惡化和KCCQ在臨床上具有重要改善的比例。已建立的具有臨床意義的KCCQ閾值（≥ 5分（至少小），≥ 10分（中等）和 ≥ 15分（大）變化）在整個KCCQ領域中用於所有響應者分析。使用多重插補以解決缺失的KCCQ值來比較達格列淨與安慰劑治療之患者之間響應者的

比例（見下文）。

【0258】 從邏輯回歸模型（包括治療組、分層變數（隨機化時的T2D）和基線KCCQ值）中估計比值比以估計治療組之間的差異，以及它們相應的95%置信區間和雙側p值；該等模型使用解決缺失的KCCQ值的插補數據，並使用Rubin規則將估算值進行了合併。使用隨機缺失假設和預測均值匹配多重插補模型以及在SAS程序MI（FCS聲明）中實施的完全條件指定之方法來插補缺失數據。插補模型包括治療組，2型糖尿病隨機化層，基線、4個月和8個月時的KCCQ得分，以及代表在隨機化至4個月的間隔內和在4至8個月的間隔內研究人員報導的HF事件數量（0、1、≥ 2個事件）的分類變數。藉由分配最差等級值來處理死亡。基線KCCQ得分過高而無法按照某個閾值發生改善之患者（例如，對於5分閾值，基線得分 ≥ 95分）如果在8個月時的得分仍然高（即，≥ 95分）則被定義為改善。同樣，基線時KCCQ得分過低而無法發生惡化之患者如果在8個月時的得分仍然低則被定義為惡化。所有分析均使用STATA 15.1版（College Station TX, USA [美國德克薩斯州大學站]）和SAS 9.4版（SAS Institute, Cary, NC, USA[美國北卡羅來納州卡裡SAS研究所]）進行。P值0.05被認為具有統計學顯著性。

【0259】 **結果**

【0260】 總體上，將4744名患者隨機化。4,443（93.7%）名患者獲得基線KCCQ TSS。中值KCCQ TSS為77.1（IQR 58.3-91.7）。**表4**顯示了KCCQ-TSS三分位數中之患者數和比例。

[表4]

	基線時KCCQ-TSS				
	三分位數1 N = 1,487	三分位數2 N = 1,564	三分位數3 N = 1,392	總計 N = 4,443	趨勢p值
年齡	65.8 (11.0)	66.4 (10.5)	66.8 (10.5)	66.3 (10.7)	0.007
性別					< 0.001
女性	414 (27.8%)	344 (22.0%)	233 (16.7%)	991 (22.3%)	
男性	1,073 (72.2%)	1,220 (78.0%)	1,159 (83.3%)	3,452 (77.7%)	
種族：					< 0.001
亞洲人	183 (12.3%)	349 (22.3%)	455 (32.7%)	987 (22.2%)	
非裔美國人	100 (6.7%)	59 (3.8%)	52 (3.7%)	211 (4.7%)	
白人	1,175 (79.0%)	1,141 (73.0%)	864 (62.1%)	3,180 (71.6%)	
其他	29 (2.0%)	15 (1.0%)	21 (1.5%)	65 (1.5%)	
地理區域					< 0.001
亞太地區	180 (12.1%)	342 (21.9%)	447 (32.1%)	969 (21.8%)	
歐洲	803 (54.0%)	750 (48.0%)	511 (36.7%)	2,064 (46.5%)	
北美	226 (15.2%)	222 (14.2%)	196 (14.1%)	644 (14.5%)	
南美	278 (18.7%)	250 (16.0%)	238 (17.1%)	766 (17.2%)	
收縮壓（mm Hg）	121.5 (16.1)	121.4 (16.3)	122.6 (16.4)	121.8 (16.3)	0.102
舒張壓（mm Hg）	73.9 (10.1)	73.3 (10.4)	73.5 (10.9)	73.5 (10.5)	0.151
脈搏（bpm）	72.7 (12.1)	71.0 (11.4)	70.4 (11.4)	71.4 (11.7)	< 0.001
體重指數	29.8 (6.6)	28.0 (5.6)	27.0 (5.2)	28.3 (5.9)	< 0.001
肌酸酐（mg/dL）	1.2 (0.4)	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)	0.007
EGFR（mL/min/1.73 m^2）	64.2 (19.1)	65.9 (19.2)	66.9 (19.2)	65.7 (19.2)	< 0.001
NT-proBNP（pmol/L）	1716.2 (964.0-3274.7)	1389.0 (827.8-2517.9)	1291.6 (798.9-2172.4)	1432.0 (855.1-2635.7)	< 0.001
HF的主要病因					0.034
缺血性	865 (58.2%)	886 (56.6%)	755 (54.2%)	2,506 (56.4%)	
非缺血性	497 (33.4%)	565 (36.1%)	518 (37.2%)	1,580 (35.6%)	
未知	125 (8.4%)	113 (7.2%)	119 (8.5%)	357 (8.0%)	
LVEF (%)	31.2 (6.8)	31.0 (6.8)	31.0 (6.7)	31.1 (6.8)	0.184
NYHA類別					< 0.001
II	745 (50.1%)	1,108 (70.8%)	1,139 (81.8%)	2,992 (67.3%)	
III	724 (48.7%)	443 (28.3%)	242 (17.4%)	1,409 (31.7%)	
IV	18 (1.2%)	13 (0.8%)	11 (0.8%)	42 (0.9%)	
KCCQ TSS	51.0 (40.6-58.3)	79.2 (72.4-83.3)	97.9 (92.7-100.0)	77.1 (58.3-91.7)	< 0.001
高血壓	1,185 (79.7%)	1,144 (73.1%)	995 (71.5%)	3,324 (74.8%)	< 0.001
T2DM病史	683 (45.9%)	618 (39.5%)	567 (40.7%)	1,868 (42.0%)	0.004
心房顫動病史	654 (44.0%)	575 (36.8%)	493 (35.4%)	1,722 (38.8%)	< 0.001
先前HF住院（N）	777 (52.3%)	825 (52.7%)	715 (51.4%)	2,317 (52.1%)	0.642
先前MI（%）	678 (45.6%)	694 (44.4%)	605 (43.5%)	1,977 (44.5%)	0.249
先前PCI（%）	476 (32.0%)	547 (35.0%)	511 (36.7%)	1,534 (34.5%)	0.008
先前CABG（%）	253 (17.0%)	281 (18.0%)	225 (16.2%)	759 (17.1%)	0.56
ACEI	818 (55.0%)	887 (56.7%)	781 (56.1%)	2,486 (56.0%)	0.544
ARB	413 (27.8%)	428 (27.4%)	371 (26.7%)	1,212 (27.3%)	0.501
ARNI	170 (11.4%)	168 (10.7%)	152 (10.9%)	490 (11.0%)	0.654
利尿劑	1,430 (96.2%)	1,470 (94.0%)	1,260 (90.5%)	4,160 (93.6%)	< 0.001
長葉毛地黃苷	297 (20.0%)	287 (18.4%)	233 (16.7%)	817 (18.4%)	0.025
β阻斷劑	1,432 (96.3%)	1,506 (96.3%)	1,336 (96.0%)	4,274 (96.2%)	0.653

	基線時KCCQ-TSS				
	三分位數1 N = 1,487	三分位數2 N = 1,564	三分位數3 N = 1,392	總計 N = 4,443	趨勢p值
MRA	1,098 (73.8%)	1,118 (71.5%)	933 (67.0%)	3,149 (70.9%)	< 0.001
抗血小板藥劑	774 (52.1%)	862 (55.1%)	781 (56.1%)	2,417 (54.4%)	0.028
抗凝藥劑	674 (45.3%)	642 (41.0%)	567 (40.7%)	1,883 (42.4%)	0.012
他汀類	985 (66.2%)	1,054 (67.4%)	944 (67.8%)	2,983 (67.1%)	0.366
ICD病史	302 (20.3%)	336 (21.5%)	283 (20.3%)	921 (20.7%)	0.975
CRT-D	94 (6.3%)	96 (6.1%)	90 (6.5%)	280 (6.3%)	0.879
心臟起搏器 CRT-D或CRT-P	117 (7.9%)	119 (7.6%)	107 (7.7%)	343 (7.7%)	0.852
ICD或CRT-D病史	396 (26.6%)	432 (27.6%)	373 (26.8%)	1,201 (27.0%)	0.910

【0261】 *患者特徵*

【0262】 與在基線時具有較高KCCQ-TSS得分的參與者相比，具有較低得分的參與者更年輕，更常見的是女性，白人，並且在歐洲和美洲入選。他們還具有較高的體重指數和利鈉肽水平；和較低的eGFR（**表4**）；更可能屬於NYHA功能類別III/IV，而不是II類，並患有2型糖尿病和心房顫動。對於背景HF藥物，基線KCCQ-TSS較低之患者更常見地用鹽皮質激素受體拮抗劑（MRA）和利尿劑治療。血管張力素受體腦啡肽酶抑制劑（ARNI）的基線使用率通常較低，但在各年齡組中是相似的。使用植入式心臟設備治療之患者比例在KCCQ-TSS亞組之間通常是相當的。

【0263】 *臨床結果*

【0264】 具有較低基線KCCQ-TSS之患者的CV死亡或HF惡化的發生率較高（在 ≤ 65.6、65.7-87.5、> 87.5的KCCQ-TSS三分位數中分別為25.0%、17.3%和13.6%；P < 0.001）。在Cox比例危險模型中，具有較低基線KCCQ-TSS之患者的CV死亡或HF惡化的風險較高（三分位數 > 87.5：指示物；三分位數65.7-87.5：HR 1.30（95%CI：1.08-1.56），p = 0.006；三分位數 ≤ 65.6：HR 1.93（95%1.62-2.30），p < 0.001；**圖5**）。

【0265】 達格列淨對臨床結果範圍的影響概述於**圖6**中。達格列淨

在整個KKCQ-TSS範圍內降低了CV死亡或HF惡化的主要結果，沒有證據表明治療效果存在異質性（HR（95% CI）從最低到最高三分位數：分別為0.70（0.57-0.86）、0.77（0.61-0.98）和0.62（0.46-0.83）；異質性的P值 = 0.52）。對CV死亡或因HF住院；HF事件惡化；HF住院；CV死亡；和全因死亡所觀察到的結果係相似的（**圖6**；異質性的所有P值均不顯著）。

【0266】 *健康狀況結果*

【0267】 KCCQ-TSS、CSS和OSS隨時間的平均變化分別在**圖7A**、**7B**和**7C**中顯示。用達格列淨治療之患者在4個月時的平均KCCQ-TSS、CSS和OSS的改善適度，但顯著（分別比安慰劑高1.9、1.8和1.7分；所有P值 < 0.0001）。該等有益效果隨時間而放大，在8個月時達格列淨與安慰劑的相應平均差異為2.8、2.5和2.3分（所有P值 < 0.0001）。

【0268】 響應者分析結果示於**圖8A-8F**中。用達格列淨治療的少數患者具有臨床上顯著的惡化（KCCQ-TSS下降 ≥ 5分（25.3%相對於32.9%；OR為0.84，95% CI為0.78-0.90；p < 0.0001）；用達格列淨治療的更多患者具有至少小（58.3%相對於50.9%），中等（54.5%相對於47.6%）和大（54.0%相對於48.2%）的改善（對應的比值比（OR），95% CI：1.15，（1.08-1.23）；1.15（1.08-1.22）；1.14（1.07-1.22）；需要治療次數（NNT）分別 = 14（10-23）、15（11-25）和18（12-35）；所有P值 < 0.0001；**圖8A-8B**）。KCCQ-CSS和OSS的發現係相似的（**圖8C-8F**）。

【0269】 **討論**

【0270】 在這項前瞻性研究中，其在DAPA-HF試驗中使用KCCQ評

估了對健康狀況的預指定的評估，達格列淨治療將所有關鍵臨床事件（包括CV死亡或HF惡化的主要複合終點，以及其組成）的風險降低至基線時整個KCCQ範圍內相似的程度，這表明達格列淨對HF結果的有益作用獨立於基線時的健康狀況損害。此外，達格列淨顯著改善了KCCQ-TSS、CSS和OSS（其共同包括症狀、身體功能、生活品質和社會功能），並且該等作用隨時間而擴大。最後，用達格列淨治療的明顯少數患者出現臨床上有意義的惡化，並且明顯更多患者的健康狀況出現至少小、中等和大的臨床上有意義的改善。在僅治療8個月後，該等效果係實質性的，其中需要治療的數量為12至18。

【0271】 該等結果具有幾個重要含義。首先，對基線KCCQ-TSS亞組的臨床結果分析表明，沒有證據表明達格列淨的益處因基線時症狀性損傷的程度而存在異質性。先前報導的對主要終點（CV死亡或HF惡化）的預指定的亞組分析表明，相對於III-IV類，達格列淨的益處在NYHA II類患者中更為明顯。然而，NYHA類別雖然在預後上係重要的，但代表對症狀負荷的更主觀、任意和非患者為中心的評估；並考慮到此報導，來自先前NYHA類亞組分析的觀察可能是一個偶然發現。

【0272】 其次，該發現充分擴展了先前報導的達格列淨對HFrEF患者健康狀況的影響，如藉由KCCQ測量的。在達格列淨對射血分率降低的心臟衰竭患者的生物標誌物、症狀和功能狀態的影響（DEFINE-HF）試驗（一項在美國26個地點進行的中等規模的隨機化的安慰劑對照試驗）中，還顯示出達格列淨對KCCQ多個領域均具有有利作用-達格列淨與安慰劑的平均差異稍大於DAPA-HF試驗中觀察到的差異，但在僅治療12週後，響應者分析和所需治療的數量係相當的。Nassif, M.E. 等人,

Circulation[循環] *140*: 1463-1476（2019年9月）。該等發現在更大的全球試驗中以更長的隨訪期證實了該等對症狀、功能和生活品質的有益影響。總之，來自DEFINE-HF和DAPA-HF試驗的結果表明，達格列淨可顯著改善心臟衰竭相關的健康狀況（如藉由KCCQ所測量的），其益處在早期出現並長期持續。

【0273】第三，在DAPA-HF試驗中，達格列淨與安慰劑相比所觀察到的KCCQ改善幅度優於HFrEF的其他有效療法。例如，在I*f*抑制劑伊伐佈雷定的收縮性心臟衰竭治療試驗（SHIFT）中，伊伐佈雷定在治療12個月後，KCCQ-OSS平均改善2.4分，KCCQ-CSS平均改善1.8分。Ekman, I. 等人, *Eur Heart J*[歐洲心臟雜誌] *32*: 2395-2404 (2011)。在PARADIGM-HF試驗中，Lewis, E.F. 等人, *Circ Heart Fail.*[循環心臟衰竭]*10*: doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003430 (2017)，沙卡布曲-纈沙坦表明在治療8個月後在KCCQ-OS和KCCQ-CS方面比依那普利分別改善了1.3分和0.9分。在HF-ACTION試驗中，K.E.等人, JAMA[美國醫學會雜誌] 301: 1451-1459 (2009)，HFrEF中的運動療法使KCCQ-OSS改善了1.9分。在患有HFrEF和QRS間隔延長之患者中進行心臟再同步治療（CRT）的MADIT-CRT試驗中，Veazie, P. J. 等人, *J Am Coll Cardiol.*[美國心臟病學會雜誌]*60*: 1940-1944 (2012)，CRT治療使左束支傳導阻滯（LBBB）患者的KCCQ-TSS、CSS和OSS分別改善2.0、2.0和2.4分，而KCCQ在不患有LBBB之患者中沒有顯著改善。儘管以前進行了少數響應者分析，但在DAPA-HF的響應者分析中，用達格列淨觀察到的益處程度（包括所需治療的數量）也比以前觀察到的結果有利。Ekman, I. 等人, *Eur Heart J*[歐洲心臟雜誌] *32*: 2395-2404 (2011)。值得

注意的是，用於KCCQ在臨床上有意義的改善的所需治療的數量係基於達格列淨治療患者與安慰劑治療患者的比較（其健康狀況也有所改善，與相當大的「安慰劑效應」一致，在我們的研究以及DEFINE-HF試驗中均可見）。因此，達格列淨在臨床實踐中對健康狀況的影響程度（顯然，沒有使用安慰劑）可能甚至大於我們觀察到的程度。鑒於減輕症狀負擔和功能限制以及改善生活品質的重要性（實踐指南和監管機構認可的HF治療的關鍵目標），我們的發現為達格列淨作為HFrEF患者的新治療選擇提供了進一步的支持。

【0274】 **結論**

【0275】 在DAPA-HF試驗中，達格列淨治療在整個基線KCCQ值範圍內減少了死亡和心臟衰竭住院，並且改善了HFrEF患者的症狀負擔、功能狀態和生活品質。此外，達格列淨顯著提高了健康狀況發生小、中等和大的改善之患者比例；該等作用係實質性的，並且在臨床上係重要的。

實例3

DAPA-HF III期臨床試驗結果-達格列淨在患有和不患有糖尿病的HF患者中對臨床、代謝、血液動力學和腎結果的作用

【0276】 **簡介**

【0277】 在實例1中討論的DAPA-HF試驗中，證明了在患有和不患有糖尿病的HF患者中，SGLT2抑制導致HF事件惡化或心血管原因導致之死亡的主要結果的類似減少。還參見McMurray, J.J.V. *等人*, *Eur J Heart Fail*[歐洲心臟衰竭雜誌] *21*: 665-675 (2019)；McMurray, J.J.V. *等人*, *N Engl J Med*[新英格蘭醫學雜誌] doi: 10.1056/NEJMoa1911303 [印刷前電子版] (2019年9月19日)，其以引用的方式整體併入。在本實例中給出的

預指定的分析中，描述了在HF患者中在DAPA-HF中基線糖化血紅蛋白（也稱為血紅蛋白A1c或HbA1c）範圍內達格列淨的有效性和安全性以及代謝和血液動力學變化。

【0278】 **方法**

【0279】 DAPA-HF研究患者的資格要求、基線特徵和排除標準如實例1和McMurray J.J.V. *等人*, *Eur J Heart Fail.*[歐洲心臟衰竭雜誌], doi: 10.1002/ejhf.1548.[印刷前電子版] (2019年7月15日)；McMurray, J.J.V. *等人*, *Eur J Heart Fail*[歐洲心臟衰竭雜誌] *21*: 665-675 (2019)；McMurray, J.J.V. *等人*, *N Engl J Med*[新英格蘭醫學雜誌], doi: 10.1056/NEJMoa1911303 [印刷前電子版] (2019年9月19日) 中所述。研究程序、研究結果和統計分析也如實例1和McMurray, J.J.V. *等人*, *Eur J Heart Fail*[歐洲心臟衰竭雜誌] *21*: 665-675 (2019)；McMurray, J.J.V. *等人*, *N Engl J Med*[新英格蘭醫學雜誌], doi: 10.1056/NEJMoa1911303 [印刷前電子版] (2019年9月19日) 所述。

【0280】 *糖尿病狀態的基線分類*

【0281】 研究人員在登記就診（就診1）時記錄了患者是否有糖尿病病史。患者在就診1和14（± 7）天後發生的再次就診2（隨機化就診）時在中心實驗室也測量了糖化血紅蛋白（HbA1c）水平。在此預指定的亞組分析中，如果有糖尿病病史或在就診1和就診2時糖化血紅蛋白為至少6.5%（≥ 48mmol/mol），則將患者歸類為患有糖尿病。在就診1和2時糖化血紅蛋白水平 < 5.7（< 39 mmol/ml）之患者被認為具有正常的糖化血紅蛋白。出於本研究的目的，糖化血紅蛋白 ≥ 5.7%且 < 6.5%之患者被認為患有前期糖尿病。*同前*。

【0282】 **結果**

【0283】 患者

【0284】 *基線時的血糖狀態*

【0285】 在包括的4,744名患者中，2605名（55%）沒有糖尿病。在其餘之患者中，1983名（41.8%）在篩查時有糖尿病病史，另外156名（3.3%）患有先前未被診斷出的糖尿病，即在就診1（登記）和就診2（隨機化）時糖化血紅蛋白均 ≥ 6.5%。在2605名無糖尿病患者中，1748名（67.1%）在就診1或2時糖化血紅蛋白水平 ≥ 5.7%，而839名患者（32.2%）在就診1和2時糖化血紅蛋白水平均 < 5.7%。此外，12名患者僅單糖化血紅蛋白測量值 < 5.7%，而6名患者的基線糖化血紅蛋白測量值均缺失（這18名患者包括在正常糖化血紅蛋白組中）。

【0286】 *根據基線血糖狀態之患者特徵*

【0287】 **表5**中顯示了患有和不患有糖尿病之患者的基線特徵，並且在每個患者組中分配給達格列淨或安慰劑之患者之間存在良好平衡（**表6**）。沒有糖尿病之患者比患有糖尿病的參與者更不容易係黑人並且更不容易具有缺血性病因（**表5**）。與糖尿病患者相比，沒有糖尿病的參與者的平均體重指數、心率、收縮壓和NT-proBNP水平較低。沒有糖尿病的參與者的平均eGFR高於患有糖尿病的參與者。無糖尿病患者的平均糖化血紅蛋白水平為5.8%，而糖尿病患者為7.4%。糖尿病的中值病程為7.41年（IQR 2.75，13.5）。

【0288】 在基線時，與糖尿病患者相比，無糖尿病患者的NYHA功能分類和KCCQ-TSS均更好。

[表5]：根據糖尿病狀態在基線時患者的特徵*

特徵	無T2DM（N = 2605）	T2DM¶（N = 2139）	P值
年齡-歲	66.2 ± 11.6	66.5 ± 9.9	0.32
性別-數量（%）			0.11
女性	632 (24.3)	477 (22.3)	
男性	1973 (75.7)	1662 (77.7)	
種族-數量（%）†			0.005
白人	1844 (70.8)	1489 (69.6)	
黑人或非裔美國人	98 (3.8)	128 (6.0)	
亞洲人	625 (24.0)	491 (23.0)	
其他	38 (1.5)	31 (1.4)	
地區-數量（%）			0.070
北美	342 (13.1)	335 (15.7)	
南美	443 (17.0)	374 (17.5)	
歐洲	1203 (46.2)	951 (44.5)	
亞太地區	617 (23.7)	479 (22.4)	
NYHA功能分類-數量（%）			< 0.001
II	1841 (70.7)	1362 (63.7)	
III	743 (28.5)	755 (35.3)	
IV	21 (0.8)	22 (1.0)	
心律-跳動/分鐘	70.9 ± 11.9	72.3 ± 11.3	< 0.001
收縮壓-mm Hg	120.6 ± 16.1	123.3 ± 16.5	< 0.001
左心室射血分率-%	30.9 ± 6.9	31.2 ± 6.7	0.11
HbA1c-%	5.8 ± 0.4	7.4 ± 1.5	< 0.001
中值NT-proBNP (IQR)-pg/ml	1413 (828-2493)	1484 (894-2818)	0.002
KCCQ-TSS	75.2 (± 20.6)	71.7 (± 22.9)	< 0.001
體重指數§	27.2 ± 5.7	29.3 ± 6.0	< 0.001
心臟衰竭的主要原因-數量（%）			< 0.001
缺血性	1341 (51.5)	1333 (62.3)	
非缺血性	1033 (39.7)	654 (30.6)	
未知	231 (8.9)	152 (7.1)	
病史-數量（%）			
因心臟衰竭住院	1202 (46.1)	1049 (49.0)	0.047
心房顫動	1022 (39.2)	796 (37.2)	0.15
估計的GFR-ml/min/1.73 m^2體表面積	67.8 ± 19.2	63.4 ± 19.4	< 0.001
估計的GFR率 < 60 ml/min/1.73 m^2-數量（%）	944 (36.3)	982 (45.9)	< 0.001
設備療法-數量（%）			
植入式心臟複律除顫器‡	665 (25.5)	577 (27.0)	0.26
心臟再同步治療**	203 (7.8)	151 (7.1)	0.34
隨機訪視時心臟衰竭藥物-數量（%）			
利尿劑	2405 (92.3)	2028 (94.8)	< 0.001
ACE抑制劑	1489 (57.2)	1172 (54.8)	0.10
ARB	692 (26.6)	615 (28.8)	0.093
沙卡布曲/纈沙坦	279 (10.7)	229 (10.7)	1.00
β-阻斷劑			
鹽皮質激素受體拮抗劑			

特徵	無T2DM（N = 2605）	T2DM¶（N = 2139）	P值
洋地黃	2491 (95.6)	2067 (96.6)	0.074
降糖藥物	1841 (70.7)	1529 (71.5)	0.54
隨機就診-數量（%）	458 (17.6)	429 (20.1)	0.030
雙胍			
磺醯脲			
DPP-4抑制劑	10 (0.4)	1020 (47.7)	< 0.001
GLP-1受體促效劑	0 (0.0)	440 (20.6)	< 0.001
胰島素	0 (0.0)	310 (14.5)	< 0.001
	0 (0.0)	21 (1.0)	< 0.001
	0 (0.0)	540 (25.2)	< 0.001

T2DM = 2型糖尿病。

* 正負值係指 ± SD。

由於四捨五入的關係，百分比總數可能不是100。

ACE = 血管張力素轉化酶，ARB = 血管張力素受體阻斷劑，DPP-4 = 二肽基肽酶4，GFR = 腎小球濾過率，GLP-1 = 類升糖素肽1，IQR = 四分位數間距，LVEF = 左心室射血分率，MRA = 鹽皮質激素受體拮抗劑，NT-proBNP = N-末端B型利鈉肽原，NYHA = 紐約心臟協會，KCCQ-TSS = 坎薩斯城心肌病問卷總症狀得分-0至100，得分越高，表示與心臟衰竭相關的症狀和身體限制越少。

† 種族由研究人員報告。

§ 體重指數係體重（千克）除以身高（米）的平方。

¶ 達格列淨組中993名患者（41.8%）和安慰劑組中990名（41.8%）在基線時具有糖尿病病史。達格列淨組中的另外82名患者和安慰劑組中的74名先前未被診斷患有糖尿病，糖尿病被定義為在篩選和隨機化時在中心實驗室中測得的糖化血紅蛋白水平為6.5%或更高（≥ 48 mmol/mol）。

‡ 植入式心臟複律除顫器或用除顫器的心臟再同步治療。

** 用或不用除顫器的心臟再同步治療。

[表6]：根據糖尿病狀態的基線特徵和研究藥物分配

無糖尿病 (n = 2605)

	安慰劑 N = 1,307	達格列淨 N = 1,298	P值
年齡-歲	66.4 ± 11.5	66.0 ± 11.8	0.48
性別-數量（%）			0.41
女性	308 (23.6)	324 (25.0)	
男性	999 (76.4)	974 (75.0)	
種族-數量（%）†			1.00
白人	926 (70.9)	918 (70.7)	
黑人或非裔美國人	48 (3.7)	50 (3.9)	
亞洲人	314 (24.0)	311 (24.0)	
其他	19 (1.5)	19 (1.5)	
地區-數量（%）			0.96
北美	168 (12.9)	174 (13.4)	
南美	226 (17.3)	217 (16.7)	
歐洲	602 (46.1)	601 (46.3)	
亞太地區	311 (23.8)	306 (23.6)	
NYHA功能分類-數量（%）			0.14
II	903 (69.1)	938 (72.3)	
III	391 (29.9)	352 (27.1)	
IV	13 (1.0)	8 (0.6)	
心律-跳動/分鐘	70.9 ± 12.0	70.8 ± 11.9	0.73
收縮壓-mm Hg	120.1 ± 15.7	121.1 ± 16.4	0.11
左心室射血分率-%	30.8 ± 6.9	31.0 ± 6.8	0.40
HbA1c-%	5.8 ± 0.4	5.7 ± 0.4	0.07
中值NT-proBNP (IQR)-pg/ml	1412 (840-2551)	1414 (821-2424)	0.49
KCCQ-TSS	75.8 ± 20.0	74.6 ± 21.2	0.18
體重指數§	27.1 ± 5.6	27.3 ± 5.9	0.40
心臟衰竭的主要原因-數量（%）			0.53
缺血性	681 (52.1)	660 (50.8)	
非缺血性	518 (39.6)	515 (39.7)	
未知	108 (8.3)	123 (9.5)	
病史-數量（%）			
因心臟衰竭住院	594 (45.4)	608 (46.8)	0.48
心房顫動	515 (39.4)	507 (39.1)	0.86
估計的GFR-ml/min/1.73 m2體表面積	67.8 ± 19.1	67.8 ± 19.3	0.97
估計的GFR率 < 60 ml/min/1.73 m2-數量（%）	464 (35.5)	480 (37.0)	0.43
設備療法-數量（%）			
植入式心臟複律除顫器‡	318 (24.3)	347 (26.7)	0.16
心臟再同步治療**	93 (7.1)	110 (8.5)	0.20
隨機訪視時心臟衰竭藥物-數量（%）			
利尿劑	1,214 (92.9)	1,191 (91.8)	0.28

	安慰劑 N = 1,307	達格列淨 N = 1,298	P值
ACE抑制劑	752 (57.5)	737 (56.8)	0.70
ARB	335 (25.6)	357 (27.5)	0.28
沙卡布曲/纈沙坦	141 (10.8)	138 (10.6)	0.90
β-阻斷劑	1,251 (95.7)	1,240 (95.5)	0.82
鹽皮質激素受體拮抗劑	928 (71.0)	913 (70.3)	0.71
洋地黃	234 (17.9)	224 (17.3)	0.66
隨機化就診時降糖藥物-數量（%）			
雙胍	6 (0.5)	4 (0.3)	0.53

糖尿病（n = 2139）

	安慰劑 N = 1,064	達格列淨 N = 1,075	P值
年齡-歲	66.7 ± 9.8	66.3 ± 9.9	0.42
性別-數量（%）			0.98
女性	237 (22.3)	240 (22.3)	
男性	827 (77.7)	835 (77.7)	
種族-數量（%）†			0.50
白人	745 (70.1)	744 (69.2)	
黑人或非裔美國人	56 (5.3)	72 (6.7)	
亞洲人	250 (23.5)	241 (22.4)	
其他	13 (1.2)	18 (1.7)	
地區-數量（%）			0.40
北美	242 (22.7)	237 (22.0)	
南美	458 (43.0)	493 (45.9)	
歐洲	174 (16.4)	161 (15.0)	
亞太地區	190 (17.9)	184 (17.1)	
NYHA功能分類-數量（%）			0.33
II	694 (65.2)	668 (62.1)	
III	360 (33.8)	395 (36.7)	
IV	10 (0.9)	12 (1.1)	
心律-跳動/分鐘	72.3 ± 11.4	72.3 ± 11.3	0.88
收縮壓-mm Hg	123.4 ± 16.9	123.2 ± 16.1	0.73
左心室射血分率-%	31.0 ± 6.8	31.4 ± 6.6	0.20
HbA1c-%	7.4 ± 1.6	7.4 ± 1.5	0.55
中值NT-proBNP (IQR)-pg/ml	1487 (889-2759)	1479 (903-2885)	0.82
KCCQ-TSS	72.1 ± 22.6	71.4 ± 23.2	0.49
體重指數§	29.4 ± 6.1	29.3 ± 5.9	0.58
心臟衰竭的主要原因-數量（%）			0.43
缺血性	677 (63.6)	656 (61.0)	
非缺血性	312 (29.3)	342 (31.8)	
未知	75 (7.0)	77 (7.2)	
病史-數量（%）			
因心臟衰竭住院	533 (50.1)	516 (48.0)	0.33

	安慰劑 N = 1,064	達格列淨 N = 1,075	P值
心房顫動	387 (36.4)	409 (38.0)	0.42
估計的GFR-ml/min/1.73 m2體表面積	62.8 ± 19.1	63.9 ± 19.6	0.21
估計的GFR率 < 60 ml/min/1.73 m2-數量（%）	500 (47.0)	482 (44.8)	0.32
設備療法-數量（%）			
植入式心臟複律除顫器‡	302 (28.4)	275 (25.6)	0.14
心臟再同步治療**	71 (6.7)	80 (7.4)	0.49
隨機訪視時心臟衰竭藥物-數量（%）			
利尿劑	1,003 (94.3)	1,025 (95.3)	0.26
ACE抑制劑	577 (54.2)	595 (55.3)	0.60
ARB	297 (27.9)	318 (29.6)	0.39
沙卡布曲/纈沙坦	117 (11.0)	112 (10.4)	0.67
β-阻斷劑	1,029 (96.7)	1,038 (96.6)	0.85
鹽皮質激素受體拮抗劑	746 (70.1)	783 (72.8)	0.16
洋地黃	208 (19.5)	221 (20.6)	0.56
隨機化就診時降糖藥物-數量（%）			
雙胍	515 (48.4)	505 (47.0)	0.51
磺醯脲	211 (19.8)	229 (21.3)	0.40
DPP-4抑制劑	149 (14.0)	161 (15.0)	0.52
GLP-1受體促效劑	10 (0.9)	11 (1.0)	0.84
胰島素	266 (25.0)	274 (25.5)	0.79

* 正負值係指 ± SD。

由於四捨五入的關係，百分比總數可能不是100。

ACE = 血管張力素轉化酶，ARB = 血管張力素受體阻斷劑，DPP-4 = 二肽基肽酶4，GFR = 腎小球濾過率，GLP-1 = 類升糖素肽1，IQR = 四分位數間距，LVEF = 左心室射血分率，MRA = 鹽皮質激素受體拮抗劑，NT-proBNP = N-末端B型利鈉肽原，NYHA = 紐約心臟協會，KCCQ-TSS = 坎薩斯城心肌病問卷總症狀得分-0至100，得分越高，表示與心臟衰竭相關的症狀和身體限制越少。

† 種族由研究人員報告。

§ 體重指數係體重（千克）除以身高（米）的平方。

¶ 達格列淨組中993名患者（41.8%）和安慰劑組中990名（41.8%）在基

線時具有糖尿病病史。達格列淨組中的另外82名患者和安慰劑組中的74名先前未被診斷患有糖尿病，糖尿病被定義為在篩選和隨機化時在中心實驗室中測得的糖化血紅蛋白水平為6.5%或更高（≥ 48 mmol/mol）。

‡ 植入式心臟複律除顫器或用除顫器的心臟再同步治療。

** 用或不用除顫器的心臟再同步治療。

【0289】 結果

【0290】 *根據基線血糖狀態的結果*

【0291】沒有糖尿病之患者具有較低的預指定死亡率和惡化HF結果的發生率（**表7，圖9A-9D和圖10A**）。在沒有糖尿病的參與者中，主要終點的發生率在基線糖化血紅蛋白的前三分之一（≥ 6.0％）的參與者中最高，即患有前期糖尿病的個體（**圖10A**）。在沒有糖尿病的參與者中，腎臟複合終點的風險也較低（**圖14**）。相比之下，KCCQ-TSS從基線的總體變化在患有或不患有糖尿病的參與者之間沒有差異。

[表7]：預先指定的功效結果

變數	**達格列淨 (N = 2373)**		**安慰劑 (N = 2371)**		**危險比（95% CI）**	**P值**	**相互作用 P值**
	無T2DM (N = 1298) T2DM (N = 1075)		無T2DM (N = 1307) T2DM (N = 1064)				
	數量（%）	患有事件之受試者/100患者-歲	數量（%）	患有事件之受試者/100患者-歲			
功效結果							
主要複合結果*							
無T2DM	171 (13.2)	9.2	231 (17.7)	12.7	0.73 (0.60至0.88)	0.0015	0.796
T2DM	215 (20.0)	14.6	271 (25.5)	19.4	0.75 (0.63至0.90)	0.0018	
因心臟衰竭住院或緊急心臟衰竭就診							
無T2DM	95 (7.3)	5.1	150 (11.5)	8.2	0.62 (0.48-0.80)	0.0003	0.225
T2DM	142 (13.2)	9.6	176 (16.5)	12.6	0.77 (0.61-0.95)	0.018	
因心臟衰竭住院							
無T2DM	93 (7.2)	5.0	146 (11.2)	8.0	0.63 (0.48-0.81)	0.0004	0.262
T2DM	138 (12.8)	9.3	172 (16.2)	12.2	0.76 (0.61-0.95)	0.017	
緊急心臟衰竭就診							
無T2DM	3 (0.2)	0.2	12 (0.9)	0.6	0.25 (0.07-0.89)	0.0318	0.250
T2DM	7 (0.7)	0.4	11 (1.0)	0.7	0.62 (0.24-1.59)	0.316	
心血管死亡							
無T2DM	106 (8.2)	5.5	125 (9.6)	6.5	0.85 (0.66-1.10)	0.23	0.700
T2DM	121 (11.3)	7.7	148 (13.9)	9.7	0.79 (0.63-1.01)	0.06	
次要結果							
心血管死亡或因心臟衰竭住院							
無T2DM							
T2DM	169 (13.0)	9.1	227 (17.4)	12.4	0.73 (0.60-0.89)	0.0022	0.833

（首次和復發）心臟衰竭住院和心血管死亡之總數‡	213 (19.8)	14.4	268 (25.2)	19.1	0.75 (0.63-0.90)	0.0021	
無T2DM							
T2DM	239		327		0.73 (0.59, 0.91)	0.0053	0.7403
	328		415		0.77 (0.63, 0.94)	0.0109	
8個月時KCCQ總症狀得分之變化†							
無T2DM							
T2DM	5.4 ± 17.7		3.1 ± 17.9		1.15 (1.05,1.26)	0.0040	0.176
腎臟功能惡化††	7.0 ± 19.7		3.5 ± 20.8		1.22 (1.11,1.35)	0.0001	
無T2DM							
T2DM	10 (0.8)	0.5	15 (1.2)	0.8	0.67 (0.30-1.49)	0.329	0.858
來自任何原因之死亡	18 (1.7)	1.2	24 (2.3)	1.6	0.73 (0.39-1.34)	0.308	
無T2DM							
T2DM	133 (10.3)	6.9	151 (11.6)	7.8	0.88 (0.70-1.12)	0.301	0.446
	143 (13.3)	9.1	178 (16.7)	11.7	0.78 (0.63-0.97)	0.027	

T2DM = 2型糖尿病。

NA表示不適用，因為對具有10個或更少事件的結果未報導P值。

* 主要複合結果-分析為緊急心臟衰竭就診，因心臟衰竭住院或心血管原因導致之死亡的首次發生之時間。

‡ 藉由半參數比例率模型（Lin等人, 2000[16]；稱為LWYY方法）分析的（首次和復發）心臟衰竭住院和心血管死亡總數-治療效果係發生率比。

† 坎薩斯城心肌病問卷（KCCQ）總症狀得分上的得分為0至100，得分越高，表示與心臟衰竭相關的症狀和身體限制越少。治療效果顯示為勝率。大於1的值表示優越性。

†† 腎功能惡化-複合結果分析為首次出現eGFR降低50%或更多持續至少28天、終末期腎病（ESRD）或腎病致死。ESRD由eGFR低於15 ml/min/1.73 m^2持續至少28天、慢性透析治療（持續至少28天）或腎移植組成。急性腎損傷嚴重不良事件：達格列淨20名（0.8%）和安慰劑41名（1.7%），p = 0.007。

【0292】 *達格列淨相對於安慰劑根據基線血糖狀態的作用*

【0293】 **表7**和**圖10B**顯示了達格列淨對主要複合結果以及個體死亡率和入院結果和需要靜脈內治療的因心臟衰竭惡化的緊急就診中每一個的作用。達格列淨在糖尿病患者和非糖尿病患者中對每個結果的作用係相似的，研究藥物對腎臟複合結果的作用也是相似的。

【0294】 在基線時沒有糖尿病之患者中，當分成三個相等的組時，達格列淨對主要結果的作用在糖化血紅蛋白的範圍內係一致的（**圖10A**）。具體而言，對於後三分之一（糖化血紅蛋白水平 ≤ 5.6%）之患者，達格列淨相對於安慰劑之危險比為0.74（95% CI 0.53，1.04），而中間三分之一（> 5.6-< 6.0%）為0.71（0.48，1.04）以及前三分之一（≥ 6.0%）之患者為0.72（0.52，1.00）；P相互作用 = 0.837。使用糖化血紅蛋白作為連續變數的其他分析顯示了達格列淨在所包括的整個範圍內的益處（**圖12A-12D**）。

【0295】 在基線和8個月之間，與安慰劑相比，在沒有糖尿病之患者中，使用達帕格列淨將KCCQ-TSS增加2.2（95% CI 0.7-3.7）分，而在糖尿病患者中，增加3.5（95%CI 1.6-5.4）分；P相互作用 = 0.176（**表7**）。

【0296】 在沒有糖尿病的個體中，與安慰劑組相比，達格列淨組中更多患者自身報告KCCQ-TSS增加至少5分（最小重要差異）（57.7%相對於51.7%；比值比1.12（95% CI 1.03, 1.22）和更少患者報告顯著惡化（26.0%相對於31.3%；比值比0.88（0.81，0.97）；兩種比較的P < 0.01。糖尿病個體中的相應比例為：≥ 5分改善-58.9%相對於49.9%，比值比為1.20（1.09，1.31）；惡化，24.5%相對於34.8%，比值比為0.78

（0.71，0.87）；兩種比較的P < 0.001（改善的P相互作用 = 0.294和惡化的P相互作用 = 0.075）。

【0297】 在沒有糖尿病的個體中，157名在試驗中發展為T2D，其中150名（95.5%）患有前期糖尿病（A1c 5.7-6.4%）（136[86.6%]使用更嚴格的6.0-6.4%標準）。與仍然沒有糖尿病之患者相比，出現T2D之患者具有更高的平均基線A1c（6.2 ± 0.3相對於5.7 ± 0.4%；p < 0.001），更大的BMI（28.5 ± 5.9相對於27.1 ± 5.7 kg/m^2；p = 0.003），和更低的eGFR（61.5 ± 17.4相對於68.2 ± 19.3 $ml/min/1.73\ m^2$；p < 0.001）。達格列淨使新發糖尿病減少32%：安慰劑93/1307（7.1%）相對於達格列淨64/1298（4.9%）；HR 0.68（95% CI，0.50-0.94; p = 0.019）（Cox.）**（圖17）**。

【0298】 *實驗室測量、體重和血壓*

【0299】 **圖11A-11E**示出了實驗室測量、體重和血壓針對基線值調整之變化。在沒有糖尿病之患者中糖化血紅蛋白變化很小，而在糖尿病患者中適度降低了60天（P相互作用 < 0.0001）（**圖11A**）。兩組患者的體重和收縮壓均下降（分別為**圖11B**和**11C**）。兩組患者中達格列淨治療後血比容均升高，約4個月後達到平穩；與糖尿病患者相比，沒有糖尿病之患者的增加較少（P相互作用 = 0.0002）（**圖11D**）。兩組中達格列淨治療組肌酐的初始增加很小，儘管治療之間的差異在6個月時有所減弱；與糖尿病患者相比，沒有糖尿病之患者的增加較少（P相互作用 = 0.0005）（**圖11E**）。

【0300】 *N-末端B型利鈉肽原*

【0301】 在沒有糖尿病之患者中，在基線至8個月之間，NT-

proBNP在達格列淨組中降低144 ± 2286 pg/ml，而在安慰劑組中增加84 ± 2993 pg/ml；治療間差異-278（-485至-71）pg/ml；p = 0.009。糖尿病參與者中的相應變化在達格列淨組中降低257 ± 2502 pg/ml，在安慰劑組中增加121 ± 2884 pg/ml；治療間差異-333（-562至-104）pg/ml；p = 0.004（P相互作用 = 0.728）。

【0302】 耐受性和安全性

【0303】 在沒有糖尿病之患者中，達格列淨組中144名患者（11.1%）和安慰劑組中141名患者（10.8%）停止了研究藥物治療。在糖尿病患者中，該等數值分別為105（9.8%）和117（11.0%）。

【0304】 最常見的感興趣的不良事件係與容量消耗和腎損傷有關的那些事件，與糖尿病參與者相比，其在沒有糖尿病之患者中較少見（**表8**）。在任一患者組中，該等不良事件的發生率在達格列淨和安慰劑之間沒有差異。

[表8]：感興趣的不良事件，導致研究藥物中斷			
變數	**達格列淨 (N = 2368)***	**安慰劑 (N = 2368)***	**P值**
	無T2DM (N = 1295) T2DM (N = 1073)	無T2DM (N = 1305) T2DM (N = 1063)	
	數量（%）	數量（%）	
任何嚴重不良事件（包括死亡）			
無T2DM	448 (34.6)	481 (36.9)	0.24
T2DM	447 (41.7)	513 (48.3)	0.002
由於不良事件導致研究藥物中斷			
無T2DM	68 (5.3)	59 (4.5)	0.41
T2DM	43 (4.0)	57 (5.4)	0.15
感興趣的不良事件			
容量消耗			
無T2DM	94 (7.3)	79 (6.1)	0.24
T2DM	84 (97.8)	83 (7.8)	1.00
腎不良事件			
無T2DM	62 (4.8)	78 (6.0)	0.19
T2DM	91 (8.5)	92 (8.7)	0.94
骨折			
無T2DM	27 (2.1)	25 (1.9)	0.78
T2DM	22 (2.1)	25 (2.4)	0.66
截肢			
無T2DM	1 (0.1)	3 (0.2)	NA
T2DM	12 (1.1)	9 (0.8)	0.66
嚴重低血糖‡‡			
無T2DM	0 (0)	0 (0)	NA
T2DM			

糖尿病性酮症酸中毒	4 (0.4)	4 (0.4)	NA
無T2DM			
T2DM	0 (0)	0 (0)	NA
Fournier壞疽	3 (0.3)	0 (0)	NA
無T2DM			
T2DM	0 (0)	0 (0)	NA
	0 (0)	1 (0.1)	NA

T2DM = 2型糖尿病。

NA表示不適用，因為對具有10個或更少事件的結果未報導P值。

* 安全性群體包括接受至少一劑試驗藥物之患者：達格列淨n = 2368和安慰劑n = 2368。報導數係患者。

‡‡ 嚴重低血糖被定義為需要他人協助才能主動投與碳水化合物、類升糖或採取其他糾正措施的低血糖症。

【0305】 分配給達格列淨的22名無糖尿病患者（1.7%）和分配給安慰劑的36名患者（2.8%）的血清肌酐增加了一倍，P = 0.08；糖尿病參與者中的相應數量分別為21（2.0%）和41（3.9%），P = 0.01。

【0306】 在該試驗中，三名患者（0.06%）出現明確的或可能的糖尿病性酮症酸中毒，所有均為隨機分配給達格列淨的糖尿病患者。該試驗中8名患者（0.17%）出現嚴重低血糖，並且全部8名患有糖尿病：4名隨機分配給達格列淨，4名分配給安慰劑。總體而言，25名患者（0.53%）具有截肢，在無糖尿病個體中，達格列淨組1例，安慰劑組3例，在糖尿病患者中，達格列淨組12例，安慰劑組9例。

【0307】 **討論**

【0308】 對患有HF和射血分率降低之患者進行的該分析的關鍵發現係，在患有和不患有糖尿病之患者中，SGLT2抑制劑達格列淨將所有預指定的死亡率和住院結果改善至相似程度。此外，在沒有糖尿病的個體中，使用達格列淨的主要結果的降低在基線時糖化血紅蛋白水平範圍內係一致的，無論是評價為分類測量還是連續測量。實際上，偶然地，在沒有糖尿病的參與者中進行的三分位數分析基於糖化血紅蛋白標準選擇了反映美國（≥ 5.6%）和歐洲（≥ 6.0%）前期糖尿病定義的分位數。（American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019[美國糖尿病協會。2. 糖尿病的分類和診斷：糖尿病的醫療護理標準-2019], *Diabetes Care*[糖尿病護理] *42* (增刊1): S13-S28 (2019)；Chatterton, H. 等人, *BMJ 345*: e4624 (2012)）。達格列淨的益處在糖尿病前期患者（使用任一定義進行診斷）和糖化血紅蛋白正常之患者中是相似的。該數據提供了

令人信服的證據，即SGLT2抑制的益處不僅限於糖尿病或糖尿病前期患者，而且適用於心臟衰竭和射血分率降低之患者，而與血糖狀態無關。此外，在已經接受推薦的HF治療（包括腎素-血管張力素系統阻斷劑、β阻斷劑和鹽皮質激素受體拮抗劑）的參與者中獲得了觀察到的益處。

【0309】 本分析還證明了達格列淨在患有和不患有糖尿病的人中對代謝、血液動力學和人體測量的作用。正如預期的那樣，達格列淨在2型糖尿病患者中降低糖化血紅蛋白，但在沒有糖尿病之患者中對此測量沒有影響。然而，達格列淨對體重、血壓、血比容、肌酐和NT-proBNP的作用在患有和不患有糖尿病之患者中在方向上係相似的，儘管在前一組中稍微更明顯。

【0310】 從該試驗的發現可以推斷達格列淨的益處與降低血漿葡萄糖無關。已經提出了SGLT2抑制劑的其他作用機制，包括利尿作用。（Hallow, K.M. 等人, *Diabetes Obes Metab*[糖尿病肥胖與代謝] 20: 479-487 (2018)；McMurray, J., *J Diabetes Complications*[糖尿病及其併發症雜誌] *30*: 3-4 (2016)）。儘管在本試驗中未直接測量該機制，但收縮壓和體重的早期降低以及肌酐的增加與利尿作用相一致。但是，關於SGLT2抑制劑在加入常規利尿療法時對尿鈉和水排泄的作用，尤其是在患有HF之患者，特別是在沒有糖尿病之患者中的作用，知之甚少。（Hallow, K.M. 等人., *同上*；Devineni, D. 等人, *Clin Ther 36*: 698-710 (2014)；Nassif, M.E. 等人, *Circulation* (2019年9月)；Kosiborod, M. 等人, *J Diabetes Complications*[糖尿病及其併發症雜誌] *31*: 1215-1221 (2017)）。對於肌酐和血比容的增加還有其他可能的解釋。SGLT2抑制劑被認為獨立於利尿作用而引起管-球回饋，其促進傳入腎小球微動脈的收

縮和腎小球濾過率的降低。（Heerspink, H.K. 等人, *Circulation*[循環] *134*: 752-72 (2016)；Kidokoro, K. 等人, *Circulation*[循環] *140*: 303-315 (2019)。同樣，血比容的升高可能是由於SGLT2抑制劑介導的腎功能改善導致的腎促紅血球生成素分泌的增加。（Yanai, H. 等人, *J Clin Med Res*[臨床醫學研究雜誌] *9*: 178-179 (2017)）。我們觀察到的肌酐和血比容變化的時間過程有很大不同，肌酐的初始增加在14天後逆轉，而在頭4個月內血比容逐漸增加，此後趨於穩定。利尿引起的容量收縮不可能解釋這種差異性變化。

【0311】還提出了其他不依賴利尿的作用，包括對離子運輸蛋白、纖維化、脂肪因子、交感神經系統活性和血管功能的作用，儘管支持該等作用的臨床證據很少。（Thomas, M.C. 等人, *Diabetologia*[糖尿病] *61*: 2098-2107 (2018)；Garg, V. 等人, *Prog Cardiovasc Dis*[進展性心血管疾病] pii: S0033-0620 (19) 30102-1 (2019)；Wojcik, C. 等人, *Curr Cardiol Rep*[最新心臟學報告] *21*: 130 (2019)；Verma S. 等人, *Diabetologia*[糖尿病] *61*: 2108-2117 (2018)。一些數據表明SGLT2抑制劑可能減少左心室質量，並且對心臟重塑的作用可以解釋用達格列淨觀察到的NT-proBNP的降低。（Verma, S. 等人, *Circulation*[循環] (2019年8月22日)）。最近的實驗研究也顯示了SGLT2抑制劑在沒有糖尿病的動物中對心臟結構和功能的益處（Thomas, M.C. 等人, *Diabetologia*[糖尿病] *61*: 2098-2107 (2018)；Yurista, S.R. 等人, *Eur J Heart Fail*[歐洲心臟衰竭雜誌] *21*: 862-873 (2019)；Garg, V. 等人, *Prog Cardiovasc Dis*[進展性心血管疾病] pii: S0033-0620 (19) 30102-1 (2019)）。預防腎功能下降也可能有益於心臟衰竭。

【0312】 在心臟衰竭的情況下（與容量消耗相關的那些），感興趣的其它不良事件的總發生率在患有和不患有糖尿病的參與者中是低的且相似的。這一發現也與利尿作用不太可能是達格列淨有益作用的關鍵機制的觀點相一致。在兩組患者中，其他預指定的安全性結果均不常見，並且在兩組中中斷研究藥物的情況也少見。沒有糖尿病的任何患者都沒有發生嚴重低血糖和糖尿病性酮症酸中毒。儘管未顯示出對我們預指定的腎結果的顯著作用，但這在少數患者中發生。但是，發現在接受達格列淨之患者中，無論有無糖尿病患者，血清肌酐加倍的情況明顯較少見。與安慰劑相比，分配給達格列淨之患者的嚴重腎臟不良事件也較少見。

【0313】 總之，在患有HF和射血分率降低之患者中，SGLT2抑制劑達格列淨降低了心臟衰竭惡化和心血管原因導致之死亡的風險，並改善了症狀，而與基線糖尿病狀態無關，並且與糖化血紅蛋白水平無關。在患有和不患有糖尿病的人中，都可以在極好的標準護理基礎上觀察到該等益處。綜上所述，該等數據支持達格列淨在患有和不患有糖尿病的人中作為具有射血分率降低的心臟衰竭的治療的用途，無論其血糖狀態如何。

【0314】 本文引用的所有參考文獻（包括出版物、專利申請和專利）特此均藉由引用的方式併入本文，其程度如同每個參考文獻被單獨地且具體地指示為藉由引用併入並在本文以其全文闡述。

【0315】 除非本文另外指出，否則本文數值範圍之列舉僅旨在用作分別指代落入該範圍內的每個單獨值之速記方法，並且每個單獨值都被併入說明書中，就如同其在本文中被單獨敘述一樣。本文描述的所有方法可以按任何適合順序進行，除非本文另外指示或明顯地與上下文矛盾。本文提供的任何和所有實例或示例性語言（例如，「諸如」）的使用僅旨在更

好地說明本揭露，而不對本揭露之範圍做出限制，除非另外要求。說明書中的語言不應當被解釋為指示任何未要求保護的要素為實踐本揭露所必需的。

【0316】 本文描述了本揭露之各種實施方式，包括發明人已知的用於實施本揭露之最佳方式。在閱讀前述說明之後，那些實施方式的變型對於熟悉該項技術者而言將變得顯而易見。發明人期望熟練的技術人員適當地採用這樣的變型，並且諸位發明人打算以不同於本文具體描述的方式來實踐本揭露。因此，本揭露包括適用法律所允許的所附申請專利範圍中敘述的主題的所有修改和等同物。此外，除非本文另外指示或與上下文明顯矛盾，否則本揭露涵蓋上述要素在其所有可能之變化中之任何組合。

實例4

DAPA-HF III期臨床試驗結果-達格列淨在HF患者中對降低高鉀血症的作用

【0317】 **簡介**

【0318】 高鉀血症通常限制鹽皮質激素受體拮抗劑（MRA）在患有心臟衰竭和射血分率降低（HFrEF）之患者中的使用，使該等患者無法挽救生命。在本實例中給出的預指定的分析中，評估了鈉葡萄糖共運輸蛋白2（SGLT-2）抑制劑達格列淨的功效，以確定達格列淨治療是否降低HFrEF患者與MRA使用相關的高鉀血症之風險。

【0319】 **方法**

【0320】 在達格列淨和心臟衰竭不良結果預防試驗（DAPA-HF）中，根據背景MRA使用和隨機化治療分配，藉由使用Cox回歸分析，檢查了發生輕度高鉀血症（鉀 > 5.5 mmol/L）和中度/重度高鉀血症（> 6.0 mmol/L）之風險。

【0321】 **結果**

【0322】 總體上，用MRA治療了3370名（70.1％）DAPA-HF患者。用達格列淨治療的180名（11％）和21名（1.2％）患者發生輕度高鉀血症和中度/重度高鉀血症，而接受安慰劑之患者為204名（12.6％）和40名（2.4％）（**表8和圖18A-18B**）。將達格列淨與安慰劑進行比較，輕度高鉀血症之危險比（HR）為0.86（0.70-1.05），中度/重度高鉀血症為0.50（0.29，0.85）。達格列淨治療使HFrEF患者中與MRA使用相關的中度/重度高鉀血症的發生率減半。

[表9]：DAPA-HF中的高鉀血症發生率

	達格列淨		**安慰劑**			
	數量事件/患者	**發生率/100py**	**數量事件/患者**	**發生率/100py**	**HR（95% CI）**	**P**
輕度高鉀血症（> 5.5 mmol/L)*						
基線時無MRA	63/660	7.1	57/682	6.4	1.20 (0.84-1.72)	0.32
基線時MRA治療	180/1632	8.6	204/1625	9.8	0.86 (0.70-1.05)	0.14
全部患者	243/2292	8.1	261/2307	8.8	0.93 (0.78-1.11)	0.42
中度/重度高鉀血症（> 6.0 mmol/L）**						
基線時無MRA	13/675	1.4	11/695	1.2	1.17 (0.52-2.62)	0.71
基線時MRA治療	21/1683	0.9	40/1666	1.7	0.50 (0.29-0.85)	0.010
全部患者	34/2358	1.0	51/2361	1.6	0.64 (0.42-0.99)	0.046

* 模型針對基線鉀進行了調整，並根據隨機化時的糖尿病狀態進行了分層。*

不包括基線K^+ > 5.5的那些患者（n = 145）**不包括基線K^+ > 6.0的那些患者（n = 25）

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種達格列淨（dapagliflozin）之用途，其係用於製備在患有射血分率降低之心臟衰竭（HFrEF）之患者中預防及/或延遲糖尿病發病率之藥物，其中該患者在開始投與達格列淨之前未患有2型糖尿病。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該藥物係用於每日投與10 mg達格列淨。

【請求項3】

如請求項1之用途，其中該患者具有<5.7%之糖化血紅蛋白。

【請求項4】

如請求項1之用途，其中該患者具有≥5.7%且<6.5%之糖化血紅蛋白。

【請求項5】

如請求項1之用途，其中相對於接受安慰劑之患者，該糖尿病發病率降低。

【請求項6】

如請求項5之用途，其中相對於安慰劑，該糖尿病發病率之降低導致小於1之危險比。

【請求項7】

如請求項1之用途，其中相對於接受標準心臟衰竭護理劑之患者，該糖尿病發病率降低。

【請求項8】

如請求項7之用途，其中相對於標準心臟衰竭護理劑，該糖尿病發病

率之降低導致小於1之危險比。

【請求項9】

如請求項1之用途，其中首次≥ 6.5%之糖化血紅蛋白測量值之時間增加。

【請求項10】

一種達格列淨（dapagliflozin）之用途，其係用於製備在患有射血分率降低之心臟衰竭（HFrEF）之患者中預防及/或延遲致命性心血管事件之藥物，其中該患者未患有2型糖尿病。

【請求項11】

如請求項10之用途，其中該藥物係用於每日投與10 mg達格列淨。

【請求項12】

如請求項10之用途，其中發生致命性心血管事件之時間長度延長。

【請求項13】

如請求項12之用途，其中該致命性心血管事件之時間自達格列淨之投與開始延遲8週至24個月。

【請求項14】

如請求項12之用途，其中該致命性心血管事件之時間自達格列淨之投與開始延遲6個月至24個月。

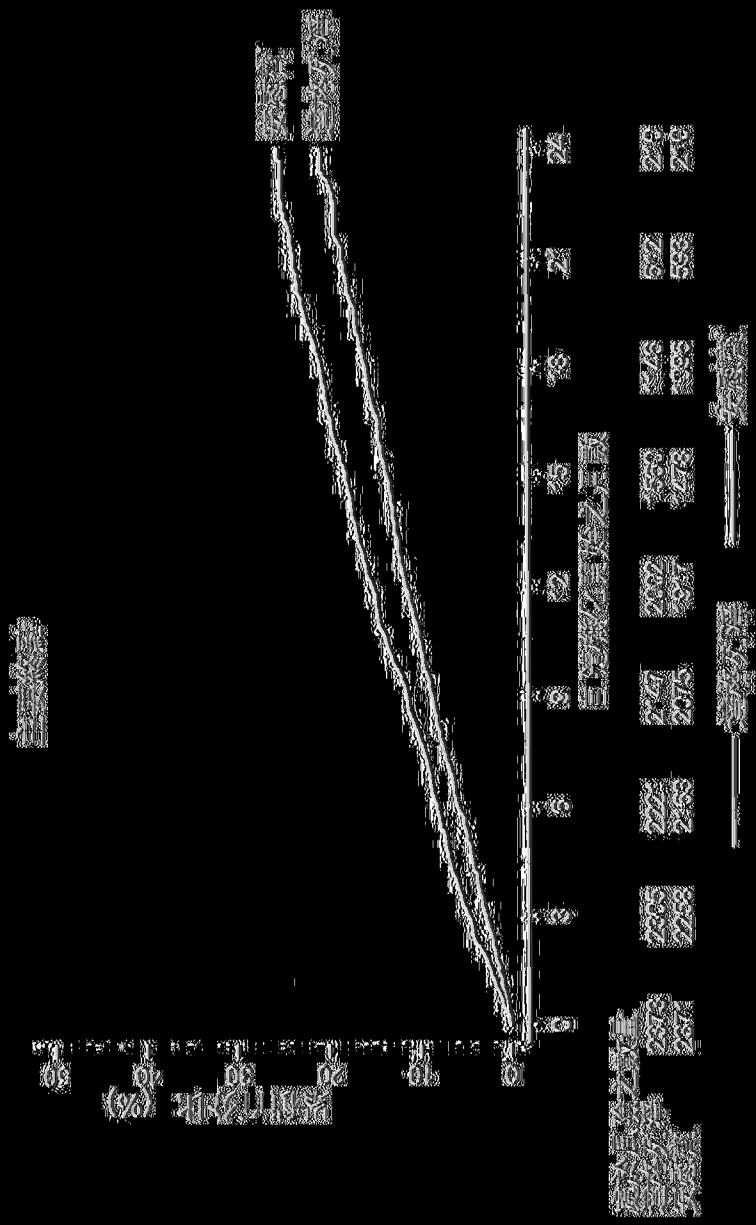
【請求項15】

如請求項10之用途，其中該患者在投與達格列淨之前之7天內患有急性心肌梗塞。

【請求項16】

如請求項10之用途，其中該患者具有急性失代償性心臟衰竭。

[(發明圖式)]



[(圖1)]

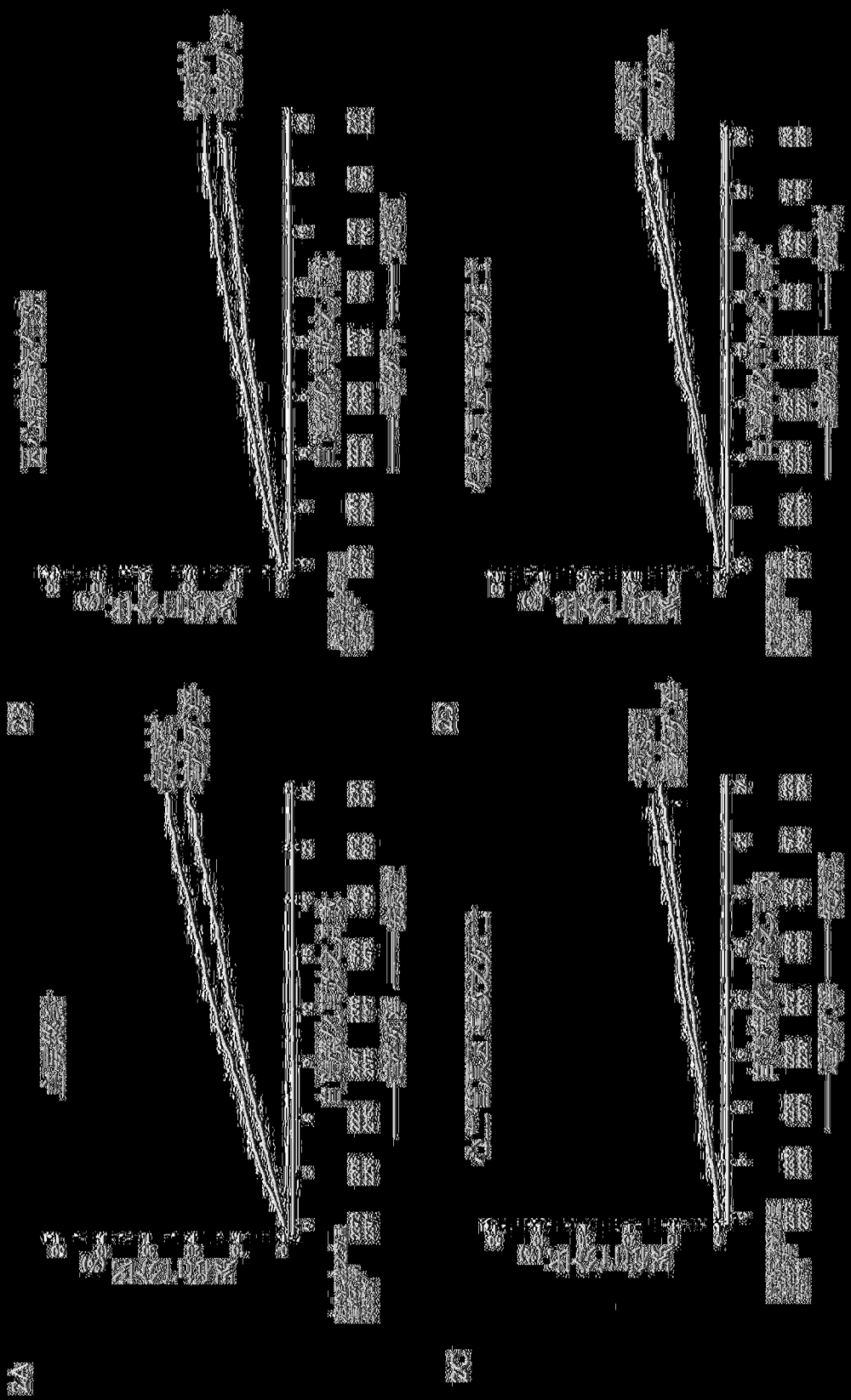


圖2A~2D

圖3

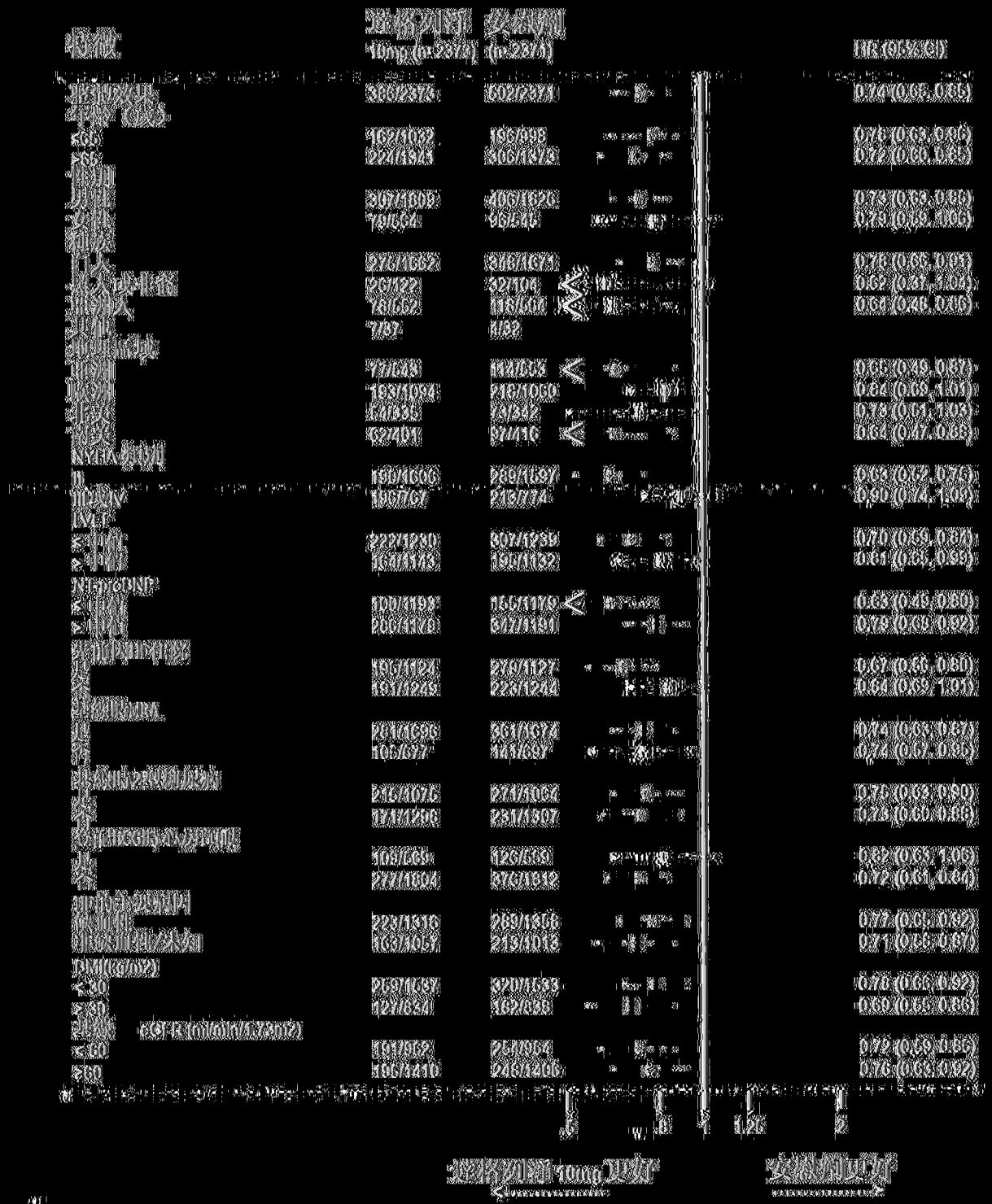

達格列淨
安慰劑
HR (95% CI)
0.74 (0.65, 0.85)
0.78 (0.63, 0.96)
0.72 (0.60, 0.85)
0.73 (0.63, 0.86)
0.79 (0.63, 1.00)
0.76 (0.66, 0.87)
0.62 (0.37, 1.04)
0.64 (0.48, 0.86)
0.65 (0.49, 0.87)
0.84 (0.68, 1.03)
0.73 (0.51, 1.03)
0.64 (0.47, 0.88)
0.83 (0.72, 0.96)
0.90 (0.74, 1.09)
0.70 (0.59, 0.84)
0.61 (0.38, 0.98)
0.63 (0.48, 0.80)
0.79 (0.68, 0.92)
0.67 (0.56, 0.80)
0.64 (0.49, 1.01)
0.74 (0.63, 0.87)
0.74 (0.67, 0.82)
0.76 (0.63, 0.90)
0.73 (0.60, 0.88)
0.82 (0.63, 1.06)
0.72 (0.61, 0.84)
0.77 (0.65, 0.92)
0.71 (0.58, 0.87)
0.70 (0.56, 0.87)
0.69 (0.55, 0.86)
0.72 (0.59, 0.88)
0.76 (0.63, 0.92)
1.26
達格列淨 10mg 更好
安慰劑更好

圖4

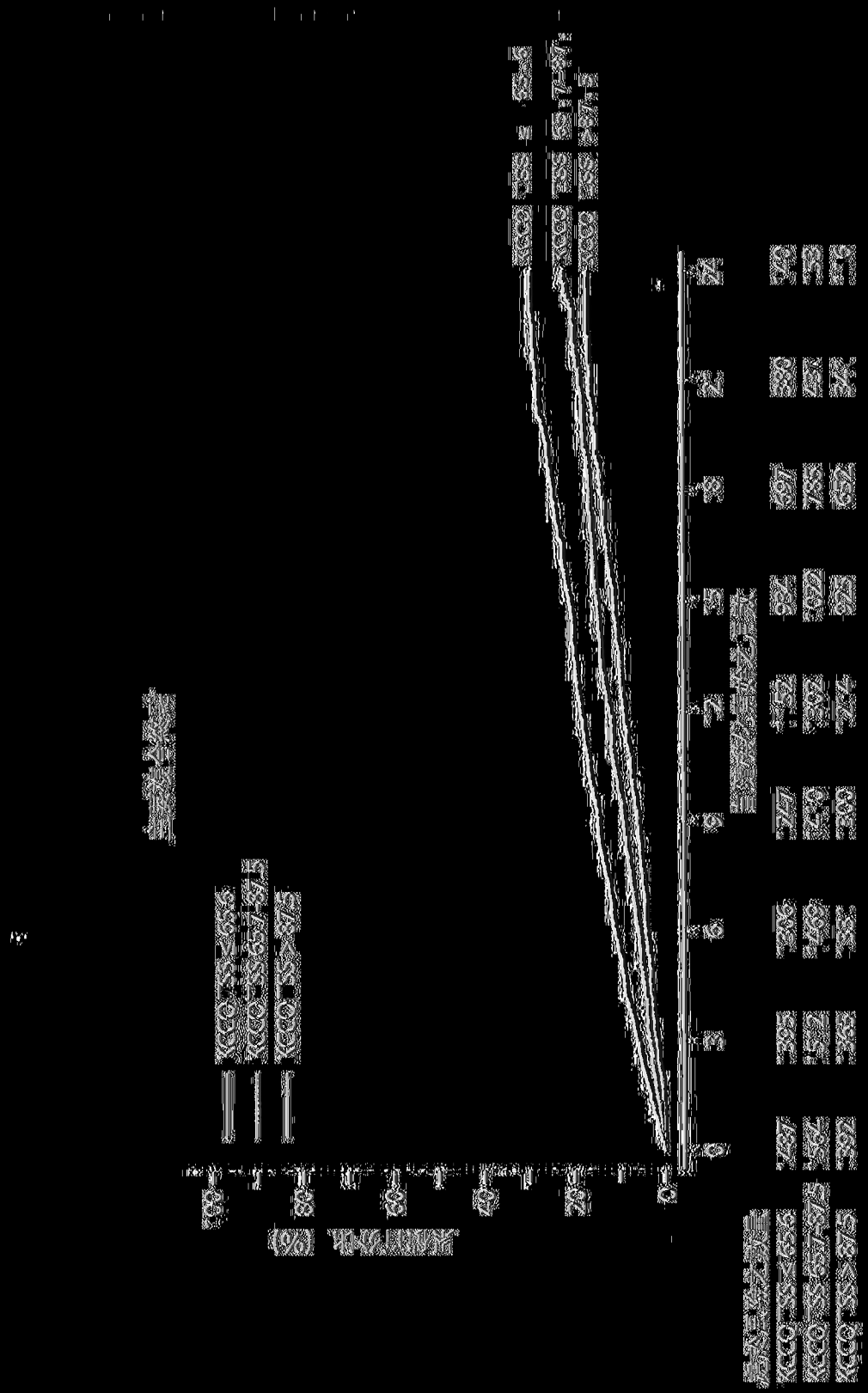
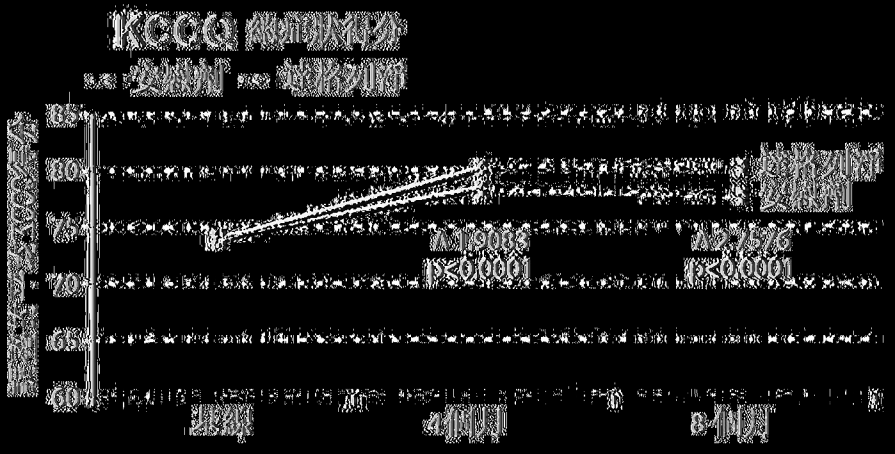


圖5



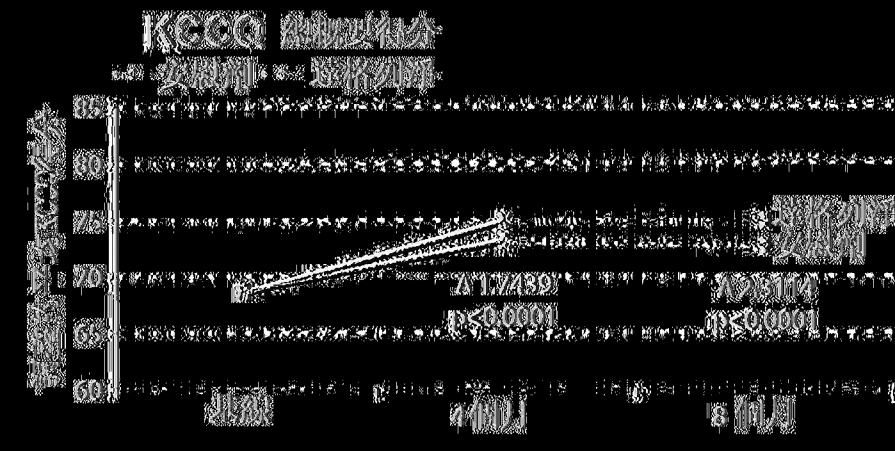
圖6



圖(圖7A)



圖(圖7B)

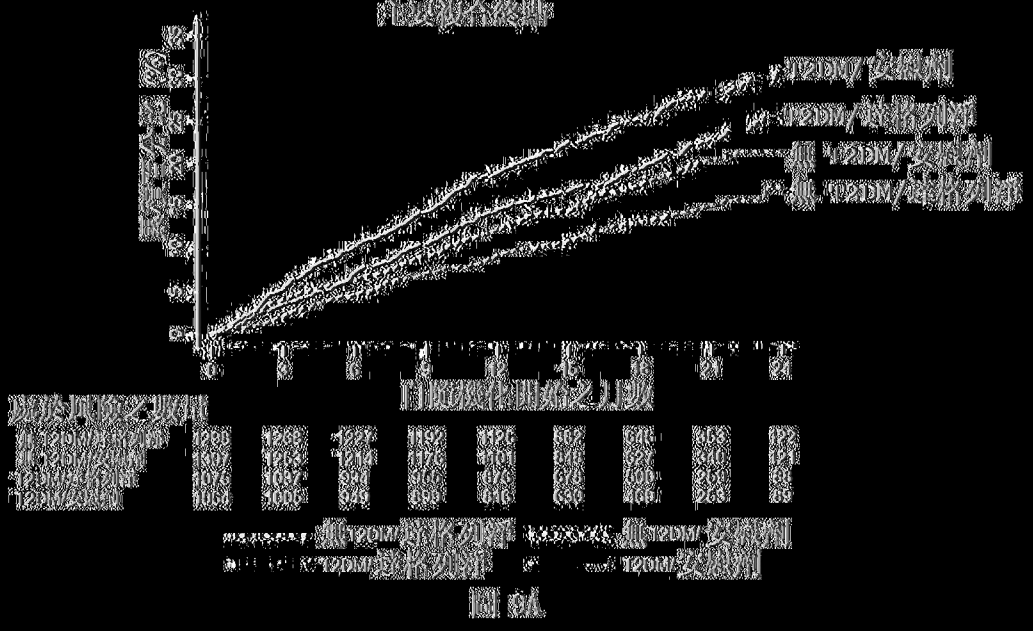


圖(圖7C)

圖8

圖8

主要複合終點：對心臟衰竭惡化入院、心血管死因與[illegible]之第一和
[illegible]之第二


主要複合終點
[illegible]
[illegible]
[illegible]

心血管疾病發生之累計：

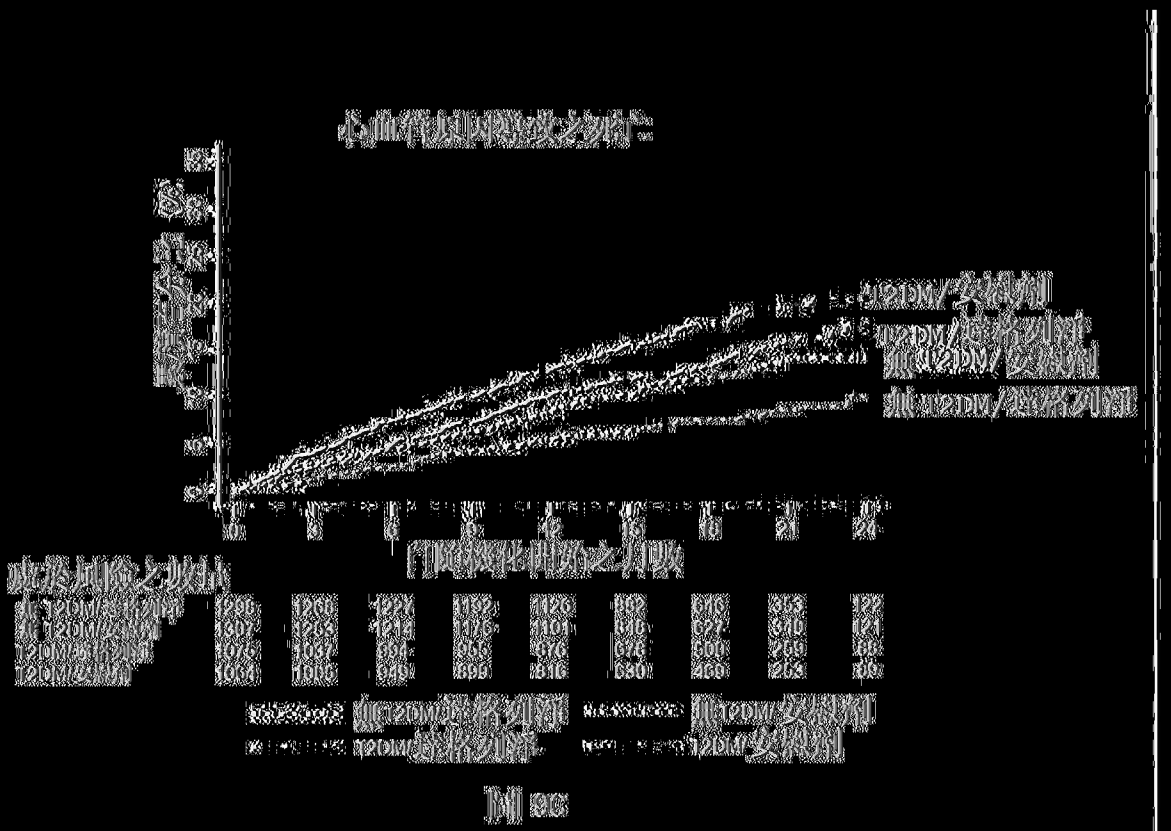


圖 9C

住院原因發生之累計：

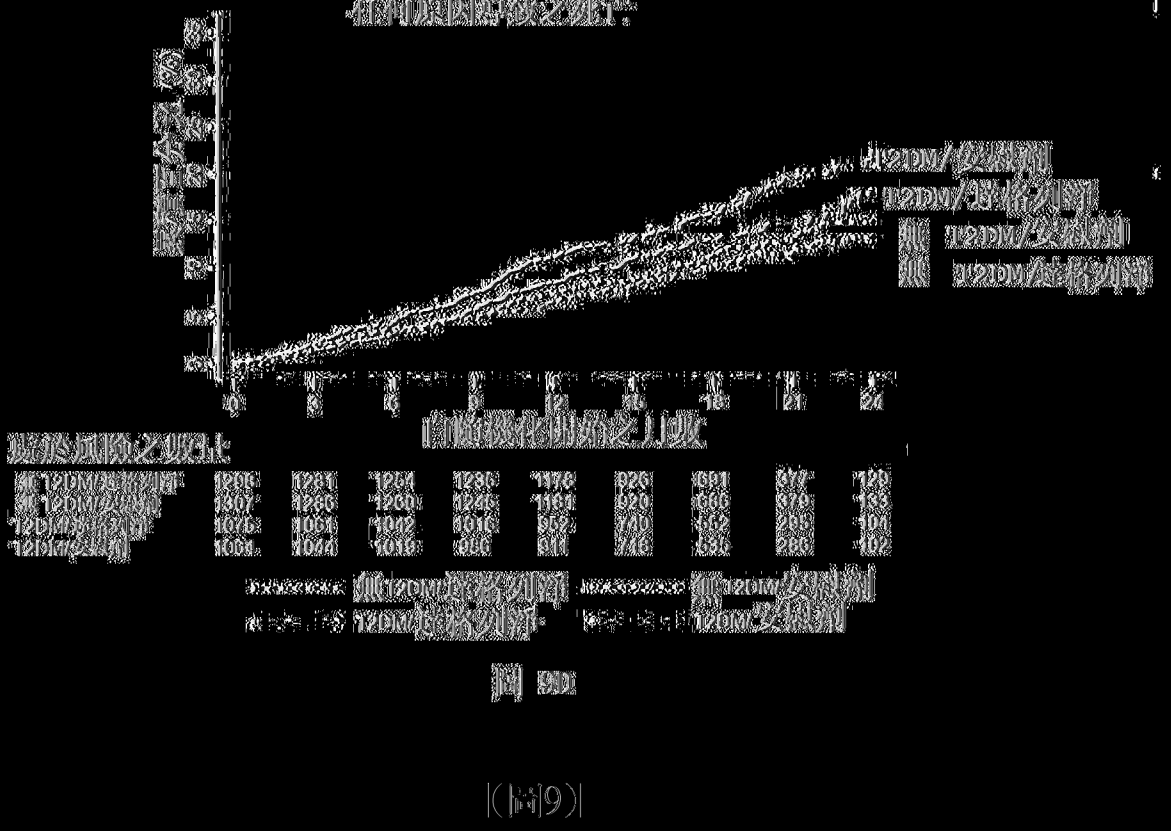
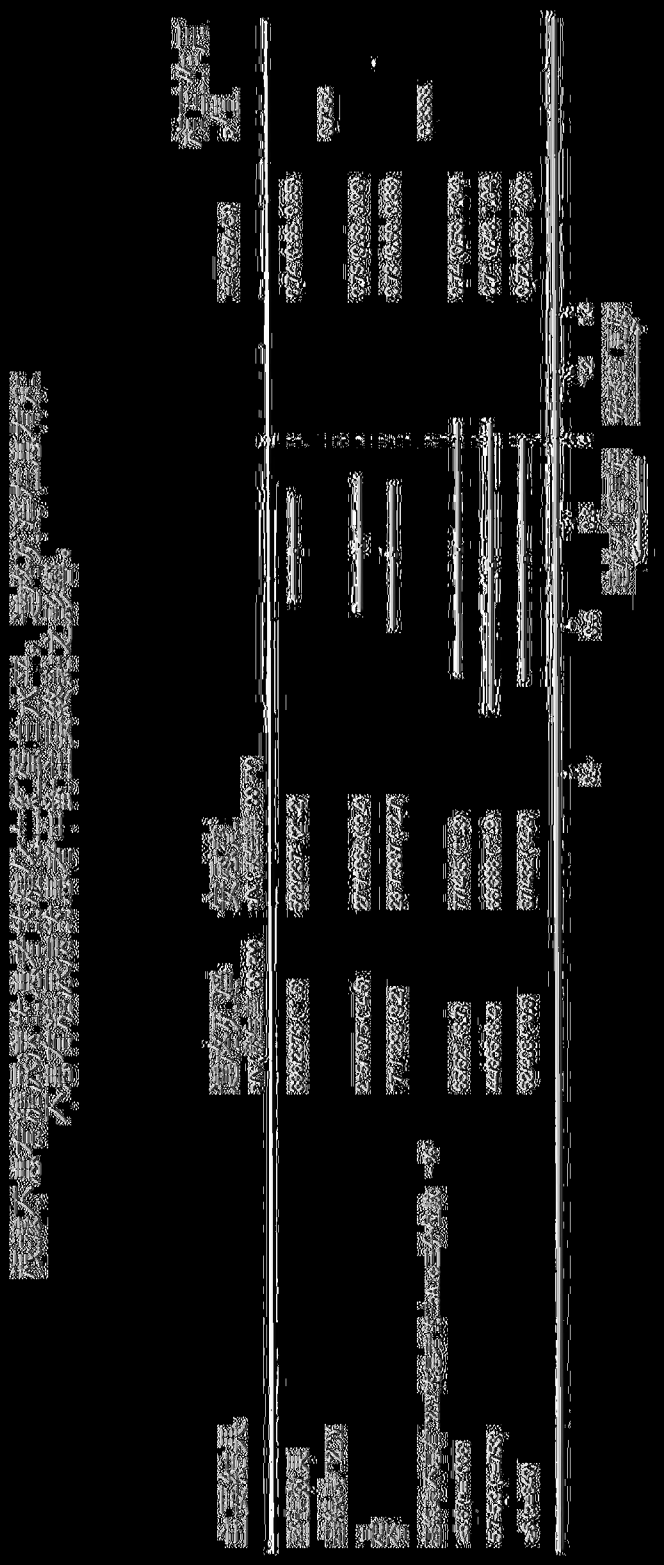


圖 9D

[圖9]



|(圖10A)|

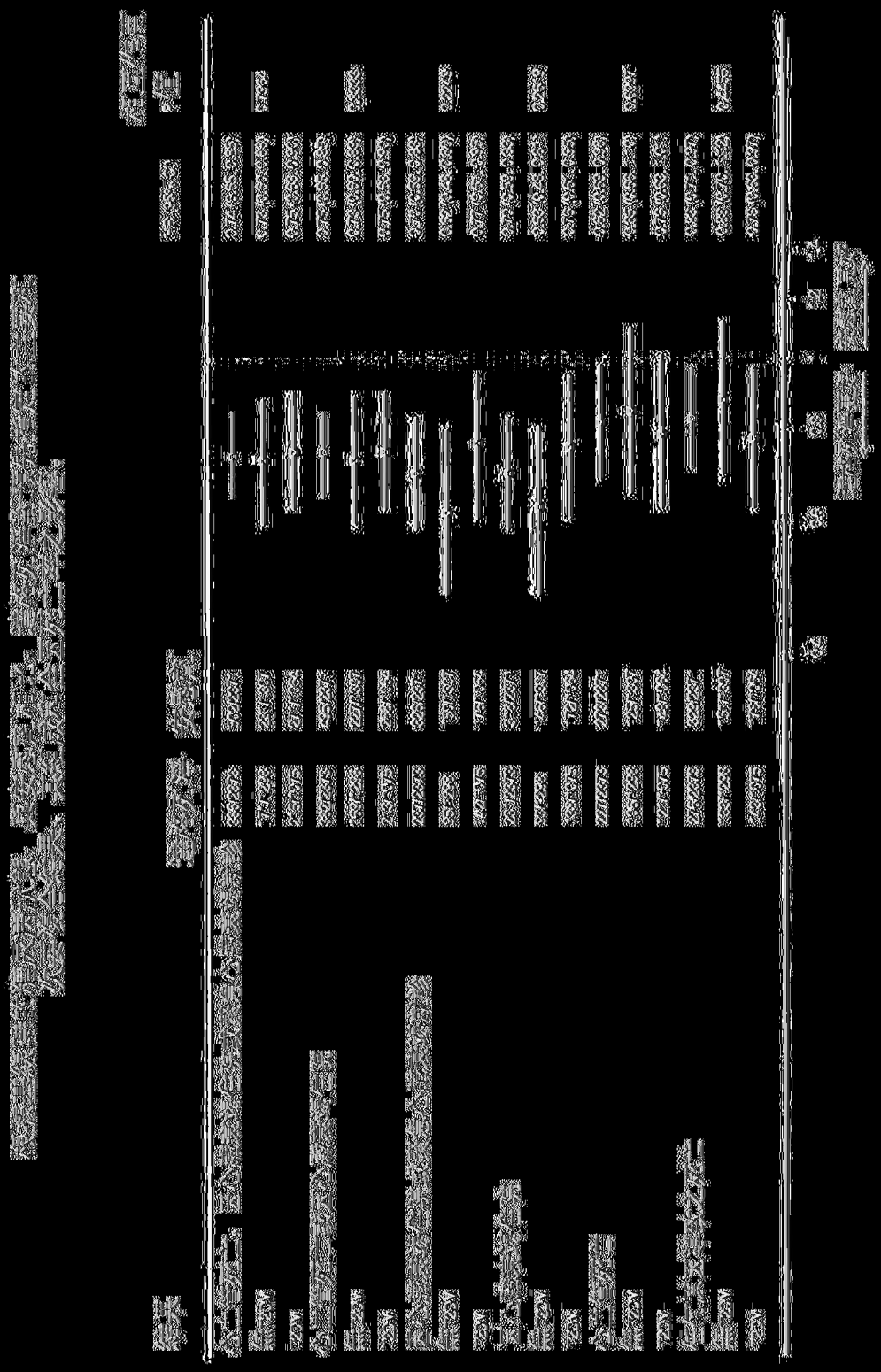


圖10B

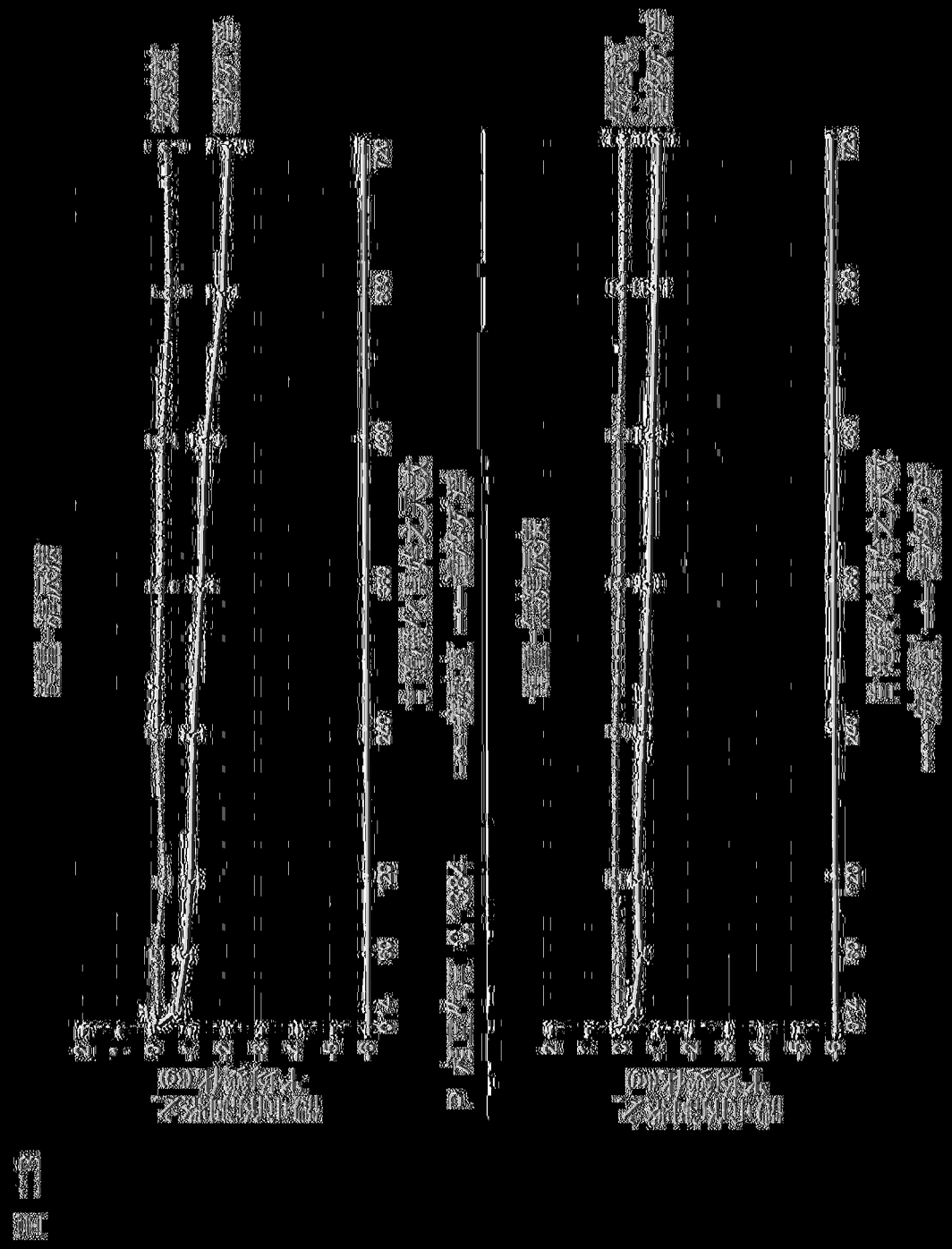


圖11

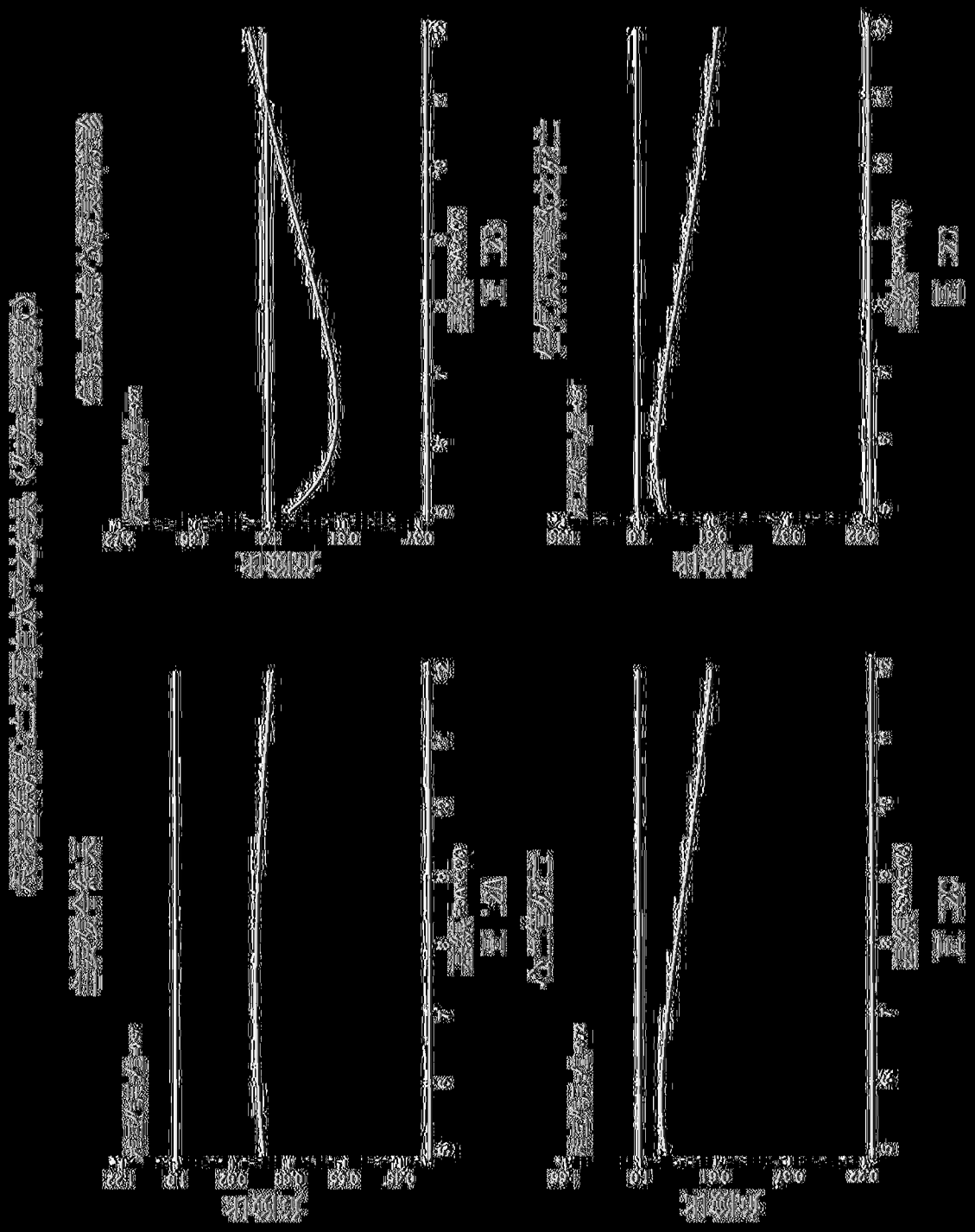


圖12.

圖13

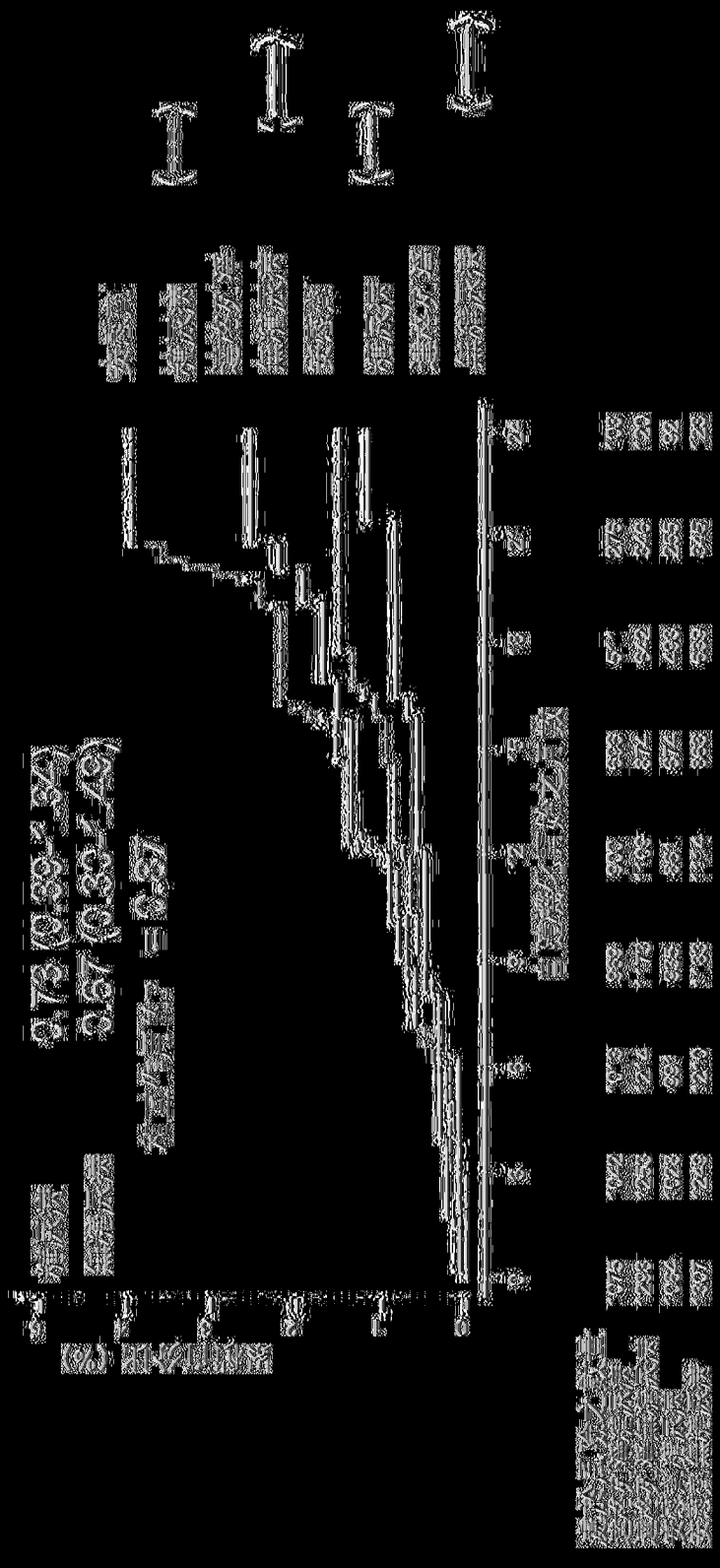


圖14

圖15

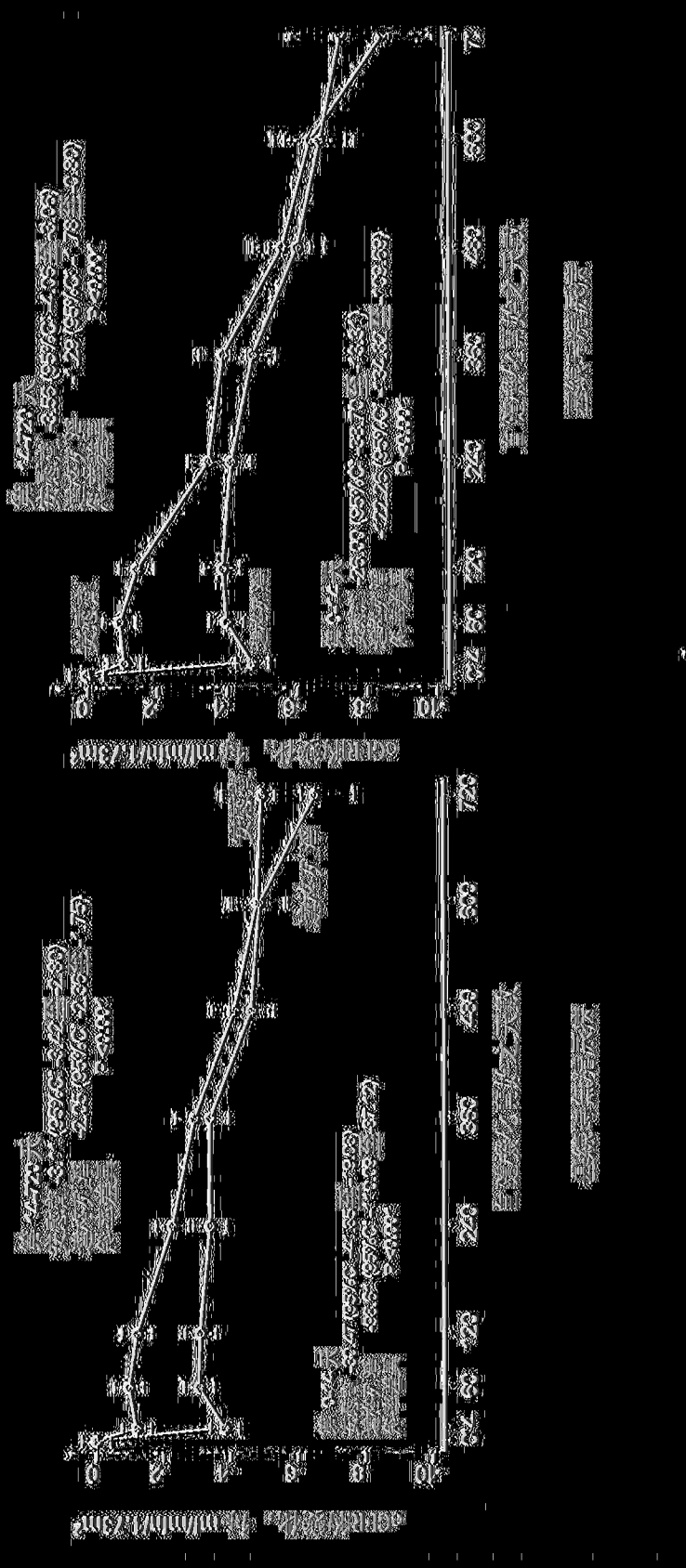


圖16

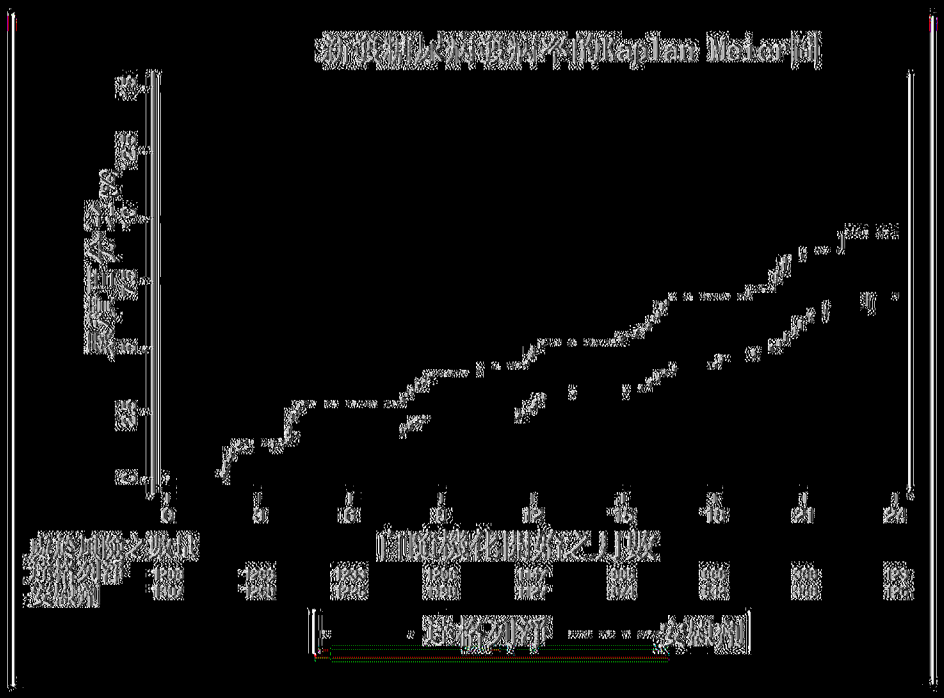

新研製以及現有藥物的Kaplan Meier圖
存活機率
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1
0
6
12
18
24
30
36
42
48
新研製之藥物
現有藥物
無進展存活期之月數

圖17

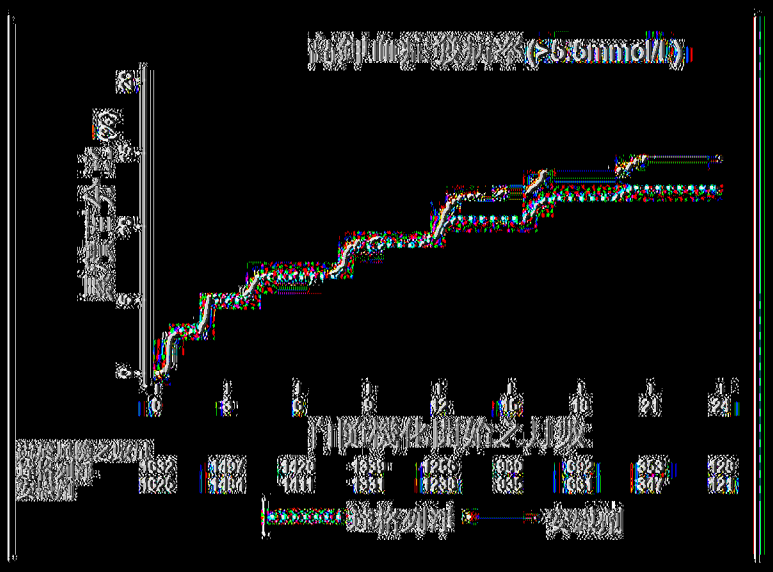


圖18A

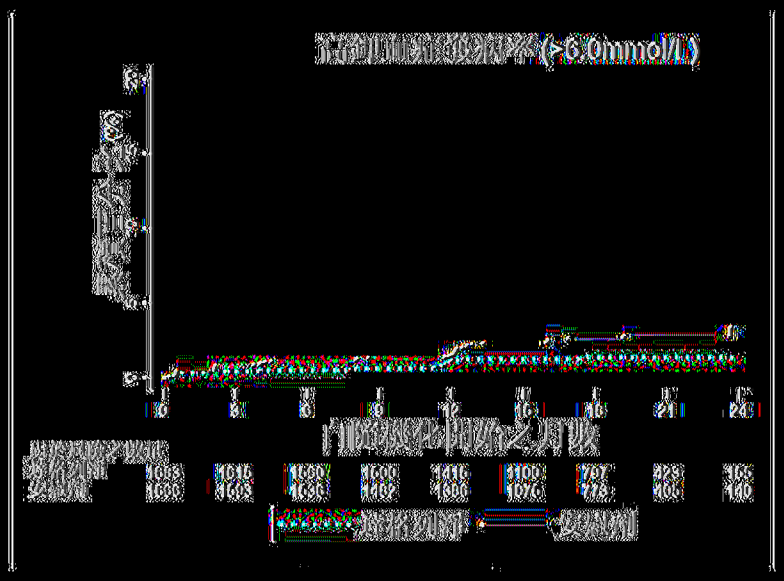


圖18B