

# FORXIGA™

(Dapagliflozin)

ฟอร์ซิกา ชนิดเม็ด

## 1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

ยาเม็ด FORXIGA 10 มิลลิกรัม

## 2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสําคัญ

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม ประกอบด้วย dapagliflozin propanediol เทียบเท่ากับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม

## 3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

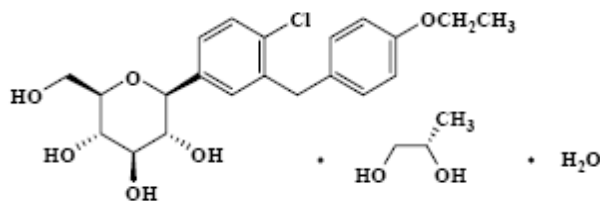
เม็ดเคลือบฟิล์มสีเหลือง รูปสี่เหลี่ยมขนมเปียกปูน นูนทั้ง 2 ด้าน ด้านหนึ่งมีตัวเลข “10” และอีกด้านหนึ่งมีตัวเลข “1428”

สำหรับตัวยาไม่สำคัญ โปรดดูหัวข้อ 6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

Dapagliflozin propanediol มีสูตรเคมีดังนี้ D-glucitol,1,5-anhydro-1-C-[4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl]-, (1S)-, compounded with (2S)-1,2-propanediol, hydrate (1:1:1)

สูตรโมเลกุล คือ  $C_{21}H_{25}ClO_6 \cdot C_3H_8O_2 \cdot H_2O$  และมีน้ำหนักโมเลกุล 502.98

สูตรโครงสร้างคือ:



## 4. คุณสมบัติทางคลินิก

### 4.1. ข้อบ่งใช้ในการรักษา

#### โรคเบาหวานชนิดที่ 2

FORXIGA มีข้อบ่งใช้ในผู้ใหญ่ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 สำหรับ

- รักษาอาการเบาหวานโดยใช้ยา ร่วมกับการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย FORXIGA สามารถให้เป็นยาเดี่ยวหรือให้ร่วมกับยาอื่นๆ ที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (โปรดดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก - โรคเบาหวานชนิดที่ 2)
- ลดความเสี่ยงการเกิดอาการใหม่หรือการแย่งลงของภาวะหัวใจล้มเหลวหรือการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (โปรดดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก - โรคเบาหวานชนิดที่ 2)
- ลดความเสี่ยงการเกิดอาการใหม่หรือการแย่งลงของภาวะไตเสื่อม (โปรดดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก - โรคเบาหวานชนิดที่ 2)

### ภาวะหัวใจล้มเหลว

FORXIGA มีข้อบ่งใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีอาการในผู้ใหญ่ (โปรดดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก - ภาวะหัวใจล้มเหลว)

### โรคไตเรื้อรัง

ใช้สำหรับรักษาโรคไตเรื้อรังในผู้ใหญ่ (โปรดดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก - โรคไตเรื้อรัง )

### ข้อจำกัดในการใช้

FORXIGA ไม่มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1

ไม่ควรใช้ FORXIGA ในการรักษาอาการภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน ซึ่งมีสาเหตุจากโรคเบาหวาน (diabetic ketoacidosis)

## 4.2. ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

### ขนาดยาแนะนำ

#### โรคเบาหวานชนิดที่ 2

ขนาดยา FORXIGA ที่แนะนำ คือ 10 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง ในเวลาใดของวันก็ได้ โดยรับประทานพร้อมกับอาหารหรือไม่ก็ได้

### การใช้เป็นยาเดี่ยวและให้ร่วมกับยาควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่น (Add-on)

ขนาดยา FORXIGA ที่แนะนำ คือ 10 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว หรือให้ร่วมกับ metformin (โดยให้ร่วมหรือไม่ให้ร่วมกับยากลุ่ม sulfonylurea) ยากลุ่ม thiazolidinedione ยากลุ่ม

sulfonylurea ยายับยั้งเอนไซม์ DPP4 (โดยให้ร่วมหรือไม่ให้ร่วมกับ metformin) หรืออินซูลิน (โดยให้ร่วมหรือไม่ให้ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทาน ไม่ว่าจะเป็นการรักษาด้วย metformin ควบคู่กับอินซูลิน หรือ metformin ร่วมกับ sulfonylurea และอินซูลิน แบบรักษาด้วยยา 3 ชนิด)

### **การรักษาแบบให้ยาร่วมกันตั้งแต่เริ่มต้น**

ขนาดยา FORXIGA และเม็ทฟอร์มินที่แนะนำ คือ FORXIGA 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ metformin 500 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง หากยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีพอด้วยขนาดยานี้ ควรเพิ่มขนาดยา metformin ตามคำแนะนำของแพทย์ (ด้วยขนาดยาที่ได้รับอนุมัติให้ใช้ได้)

### **ภาวะหัวใจล้มเหลว**

ขนาดยา FORXIGA ที่แนะนำ คือ 10 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง ในเวลาใดของวันก็ได้ โดยรับประทานพร้อมกับอาหารหรือไม่ก็ได้

### **โรคไตเรื้อรัง**

ขนาดยา FORXIGA ที่แนะนำ คือ 10 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง ในเวลาใดของวันก็ได้ โดยรับประทานพร้อมกับอาหารหรือไม่ก็ได้

### **ประชากรกลุ่มพิเศษ**

#### **ผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่อง**

ไม่ต้องปรับขนาดยา FORXIGA ตามภาวะการทำงานของไต

การลดระดับน้ำตาลของ FORXIGA มีประสิทธิภาพลดลงเมื่อใช้ในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ต่ำกว่า 45 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร (โปรดดูหัวข้อ 4.4 ค่าเตือนและข้อควรระวังในการใช้ยา และ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์) ดังนั้นถ้าผู้ป่วยมีค่า eGFR ต่ำกว่า 45 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร อาจพิจารณาให้การรักษาเพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน

#### **ผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่อง**

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่องระดับน้อย ปานกลาง หรือรุนแรง (โปรดดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

#### **ผู้ป่วยเด็กและผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 18 ปี**

ยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิผลของ FORXIGA ในเด็กและผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 18 ปี

### **ผู้ป่วยสูงอายุ**

ไม่ต้องปรับขนาดยา FORXIGA ตามอายุของผู้ป่วย (โปรดดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์) ผู้ป่วยสูงอายุมีแนวโน้มที่จะมีการทำงานของไตบกพร่องที่มากกว่า คำแนะนำที่แสดงไว้เกี่ยวกับการทำงานของไตสำหรับผู้ป่วยทุกรายสามารถนำมาใช้ได้กับผู้ป่วยสูงอายุ (โปรดดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

### **4.3. ข้อห้ามใช้**

ห้ามใช้ FORXIGA ในผู้ป่วยที่มีประวัติปฏิกิริยาไวเกินอย่างร้ายแรงต่อตัวยาสำคัญ หรือสารประกอบใดๆของยานี้

### **4.4. คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา**

#### **การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่อง**

ยังมีข้อมูลจำกัดสำหรับการใช้ FORXIGA ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องระดับรุนแรง (eGFR <25 มิลลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) หรือโรคไตระยะสุดท้าย (ESRD)

#### **การใช้ยาในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน**

ไม่แนะนำให้ใช้ FORXIGA สำหรับการรักษาผู้ป่วยเบาหวานที่มีค่า eGFR ต่ำกว่า 45 มิลลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร ต่อเนื่องตลอดเวลา เนื่องจากประสิทธิภาพต่อระดับน้ำตาลมีความสัมพันธ์กับการทำงานของไต ควรตรวจติดตามการทำงานของไตก่อนเริ่มให้ FORXIGA และควรติดตามเป็นระยะๆ หลังจากนั้น

#### **การใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการสูญเสียของเหลว**

เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ FORXIGA สามารถเหนี่ยวนำเพิ่มการขับปัสสาวะออกมากขึ้นด้วยแรงดันออสโมซิส ซึ่งอาจทำให้ความดันโลหิตลดลงได้ประมาณหนึ่ง สามารถพบในการศึกษาทางคลินิก (โปรดดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์) ซึ่งอาจเด่นชัดมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงมาก

ควรใช้ยาอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตลดลงอันเนื่องมาจากการเหนี่ยวนำของยา dapagliflozin เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตที่มีประวัติความดันโลหิตต่ำ หรือผู้ป่วยสูงอายุ

ในกรณีของโรคร่วมที่อาจนำไปสู่การเกิดภาวะสูญเสียของเหลว (เช่น โรคทางเดินอาหาร) แนะนำให้มีการตรวจติดตามสถานะของเหลวอย่างระมัดระวัง (เช่น การตรวจร่างกาย การวัดความดันโลหิต การทดสอบทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ค่าฮีมาโตคริตและระดับอิเล็กโทรไลต์) แนะนำให้หยุดการรักษาด้วยยา dapagliflozin ชั่วคราวสำหรับผู้ป่วยที่เกิดภาวะสูญเสียของเหลวจนกว่าจะได้รับการรักษาให้เป็นปกติ

### ภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนในผู้ป่วยเบาหวาน

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน ได้แก่การทำงานของเบต้าเซลล์ที่ลดลง ซึ่งเป็นผลมาจากความผิดปกติของตับอ่อน (เช่น โรคเบาหวานชนิดที่ 1 ประวัติการเป็นตับอ่อนอักเสบ หรือการผ่าตัดตับอ่อน) การลดขนาดการใช้อินซูลิน การได้รับอาหารชนิดที่ให้พลังงานลดลง หรือความต้องการอินซูลินที่เพิ่มขึ้นเนื่องจากการติดเชื้อ การเจ็บป่วย หรือการผ่าตัด และการติดแอลกอฮอล์ จึงควรใช้ FORXIGA ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA ที่มีอาการและอาการแสดงของภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน รวมทั้งอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ปวดเมื่อยตามตัว และหายใจหอบ ควรได้รับการประเมินภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนถึงแม้ระดับกลูโคสในกระแสเลือดต่ำกว่า 14 มิลลิโมล/ลิตร (250 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) ก็ตาม หากพบภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน ควรพิจารณาหยุดการรักษาหรือพักการรักษาด้วย FORXIGA ชั่วคราว และผู้ป่วยควรได้รับการประเมินทันที

มีรายงานภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน รวมทั้งภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนที่มีสาเหตุมาจากโรคเบาหวาน (DKA) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับ FORXIGA และยากลุ่มยับยั้ง SGLT2 ตัวอื่นๆ

### การใช้ร่วมกับยาอื่นๆ ซึ่งเป็นสาเหตุของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

อินซูลินและยากลุ่มที่กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน (insulin secretagogues) เช่น sulfonylurea ซึ่งทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ ดังนั้นอาจจำเป็นต้องปรับลดขนาดของอินซูลินหรือยากลุ่มที่กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเมื่อให้ยาดังกล่าวร่วมกับ FORXIGA (โปรดดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

#### 4.5. อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ

เมตาบอลิซึมหลักของ dapagliflozin เกิดจากกระบวนการคอนจูเกชันกับ UGT1A9-dependent glucuronide สารเมตาบอไลต์หลัก คือ dapagliflozin-3-O-glucuronide ซึ่งไม่มีฤทธิ์ยับยั้ง SGLT2

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า dapagliflozin และ dapagliflozin-3-O-glucuronide ไม่ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 หรือเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP1A2, 2B6 หรือ 3A4 ดังนั้นคาดว่า dapagliflozin จะไม่เปลี่ยนแปลง metabolic clearance ของยาที่ให้ร่วมกันซึ่งถูกเมตาบอไลซ์โดยเอนไซม์เหล่านี้ และยาที่ยับยั้งหรือเหนี่ยวนำเอนไซม์เหล่านี้ก็คาดว่าจะไม่เปลี่ยนแปลง metabolic clearance ของ dapagliflozin เช่นเดียวกัน dapagliflozin เป็นซับสเตรตที่มีฤทธิ์อ่อน (weak substrate) ของ P-glycoprotein (P-gp) active transporter และ dapagliflozin-3-O-glucuronide เป็นซับสเตรต ของ OAT3 active transporter โดย dapagliflozin และ dapagliflozin-3-O-glucuronide ไม่ยับยั้ง P-gp, OCT2, OAT1 หรือ OAT3 active transporter กล่าวโดยรวม

dapagliflozin ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ให้ร่วมกันซึ่งเป็นซับสเตรตของ P-gp, OCT2, OAT1 หรือ OAT3

### ผลของยาอื่นๆต่อ dapagliflozin

การศึกษาอันตรกิริยาในอาสาสมัครสุขภาพดี ซึ่งใช้รูปแบบการศึกษาโดยการให้ยาเพียงครั้งเดียวเป็นหลัก เภสัชจลนศาสตร์ของ dapagliflozin ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงโดย metformin (ซับสเตรตของ hOCT-1 และ hOCT-2 ), pioglitazone (ซับสเตรตของเอนไซม์ CYP2C8 [เป็นส่วนใหญ่] และเอนไซม์ CYP3A4 [เป็นส่วนน้อย]), sitagliptin (ซับสเตรตของ hOAT-3 และ P-glycoprotein), glimepiride (ซับสเตรตของ CYP2C9 ), voglibose, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, หรือ simvastatin (ซับสเตรตของ CYP3A4) ดังนั้นจึงไม่คาดว่าจะมีอันตรกิริยาที่มีความสำคัญของ dapagliflozin กับซับสเตรตอื่นของ hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, P-gp, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 และ ยายับยั้ง  $\alpha$ -glucosidase

หลังจากให้ dapagliflozin ร่วมกับ rifampicin (สารเหนี่ยวนำของ active transporters และเอนไซม์ที่เมตาบอลิซึมยาหลายชนิด) หรือ mefenamic acid (สารยับยั้งของ UGT1A9) พบว่าปริมาณยา dapagliflozin ที่ได้รับ (systemic exposure) ลดลง 22% และเพิ่มขึ้น 51% ตามลำดับ แต่ไม่มีผลที่มีความสำคัญทางคลินิกต่อการขับกลูโคสออกทางปัสสาวะในระยะเวลา 24 ชั่วโมง ในทั้ง 2 กรณี

การให้ยาร่วมกันระหว่าง dapagliflozin กับ bumetanide ไม่ได้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญของฤทธิ์ทางเภสัชพลศาสตร์ของ dapagliflozin ในการเพิ่มการขับกลูโคสทางปัสสาวะในอาสาสมัครสุขภาพดี

### ผลของ dapagliflozin ต่อยาอื่นๆ

การใช้ dapagliflozin และลิเทียมร่วมกัน อาจทำให้ความเข้มข้นของลิเทียมในซีรัมลดลง เนื่องจากการกำจัดออกของลิเทียมในปัสสาวะเพิ่มขึ้น อาจจำเป็นต้องปรับขนาดของลิเทียม

การศึกษาอันตรกิริยาในอาสาสมัครสุขภาพดี ซึ่งใช้รูปแบบการศึกษาโดยการให้ยาเพียงครั้งเดียวเป็นหลัก dapagliflozin ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, simvastatin, digoxin (ซับสเตรตของ P-gp) หรือ warfarin (S-warfarin เป็นซับสเตรตของ CYP2C) ดังนั้น dapagliflozin จึงไม่เป็นตัวยับยั้งที่มีความสำคัญทางคลินิกต่อกระบวนการขนส่งยาผ่าน hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, P-gp และการเมตาบอลิซึมที่เกิดผ่าน CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 และ CYP3A4

การให้ยาร่วมกันระหว่าง dapagliflozin กับ bumetanide ไม่ได้ทำให้เกิดการรบกวนการตอบสนองทางเภสัชพลศาสตร์ที่สำคัญ (การขับโซเดียมทางปัสสาวะ ปริมาตรปัสสาวะ) ต่อ bumetanide ในอาสาสมัครสุขภาพดี

Dapagliflozin ไม่มีผลต่อฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดของ warfarin เมื่อวัดจาก prothrombin time (International Normalized Ratio [INR])

#### อันตรกิริยาอื่นๆ

ยังไม่มีการศึกษาเจาะจงผลของการสูบบุหรี่ อาหาร ผลิตภัณฑ์สมุนไพร และแอลกอฮอล์ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ dapagliflozin

#### การรบกวนการวิเคราะห์ค่า 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

ไม่แนะนำให้มีการตรวจติดตามผลการควบคุมระดับน้ำตาลด้วยการวิเคราะห์ค่า 1,5-AG เนื่องจากการวัดค่า 1,5-AG เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยที่ได้รับยากุ่มยับยั้ง SGLT2 นั้นไม่สามารถเชื่อถือได้ ควรใช้วิธีอื่นเพื่อตรวจติดตามผลการควบคุมระดับน้ำตาลแทน

#### 4.6. การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

##### การใช้ในสตรีมีครรภ์

ห้ามใช้ FORXIGA ในไตรมาสที่ 2 และ 3 ของการตั้งครรภ์ ช่วงเวลาของไตรมาสที่ 2 และ 3 ของการตั้งครรภ์เป็นช่วงที่ไตของคนกำลังเจริญวัยเต็มที่ และจากการศึกษาในหนูแรท (rat) ที่ได้รับยา dapagliflozin ในระยะตั้งท้อง จะเพิ่มอุบัติการณ์และ/หรือความรุนแรงของการขยายตัวของกรวยไต และท่อไตในลูกหนู (โปรดดูหัวข้อ 5.3 การเกิดมะเร็ง การก่อกลายพันธุ์ ความบกพร่องของการสืบพันธุ์)

การศึกษาในหนูแรท และกระต่าย โดยให้ dapagliflozin ในช่วงที่ตรงกับไตรมาสแรกของการตั้งท้องซึ่งยังไม่มีการสร้างอวัยวะของไตในคน ไม่พบความเป็นพิษในกระต่ายที่ได้รับยาทุกขนาดที่ใช้ทดสอบ (1191 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในคน [MRHD]) ในหนูแรท ไม่พบว่า dapagliflozin ทำให้ตัวอ่อนตายหรือทำให้เกิดความผิดปกติต่อตัวอ่อน (1441 เท่าของ MRHD) โดยไม่มีพิษต่อตัวแม่

ไม่มีการศึกษาแบบควบคุมที่ดีและเหมาะสมของยา FORXIGA ในสตรีมีครรภ์ ดังนั้นควรหยุดยา FORXIGA เมื่อตรวจพบการตั้งครรภ์

##### การใช้ในสตรีระหว่างให้นมบุตร

ห้ามใช้ FORXIGA กับสตรีที่ให้นมบุตร เพราะการศึกษาในหนูแรท พบว่ามีการขับ FORXIGA ออกมาในน้ำนม การได้รับ FORXIGA ทั้งทางตรงและทางอ้อมของลูกหนูแรทที่กำลังหย่านม และระหว่างการตั้งท้องช่วงปลายนั้นมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์และความรุนแรงของการขยายตัวของกรวยไตและหลอดไตในลูกหนูได้ถึงแม้จะยังไม่ทราบถึงผลระยะยาวต่อการทำงานของไต โดยช่วงเวลาดังกล่าวที่ได้รับยาเป็นช่วงเวลาเดียวกันกับ

ช่วงเวลาที่สำคัญของการเจริญเติบโตเต็มที่ของไตหนูแรท การทำงานของไตคนจะพัฒนาเต็มที่โดยจะพัฒนาต่อเนื่อง ในช่วง 2 ปีแรกของชีวิต พบว่า FORXIGA มีความสัมพันธ์กับการขยายตัวของท่อและกรวยไตในหนูแรทวัยเด็กซึ่งอาจสนับสนุนความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อการเจริญเติบโตของไตคนในช่วง 2 ปีแรกของชีวิต นอกจากนี้ผลต่อการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวในตัวอ่อนของหนูแรทที่เพิ่งหย่านมซึ่งบ่งบอกว่าควรหลีกเลี่ยง FORXIGA ในมารดาที่ให้นมบุตร จนทารกอายุครบ 2 ปี (โปรดดูหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาทางคลินิก)

ยังไม่ทราบว่า FORXIGA และ/หรือสารเมตาบอไลต์ถูกขับออกมาทางน้ำนมคนได้หรือไม่

#### 4.7. ผลต่อความสามารถในการขับขี้และการทำงานกับเครื่องจักร

ไม่มีการศึกษาถึงผลของยา FORXIGA ต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร

#### 4.8. อาการไม่พึงประสงค์

##### การศึกษาทางคลินิก

มีการประเมินรูปแบบความปลอดภัยของ dapagliflozin ในโปรแกรมการพัฒนาทางคลินิกสำหรับโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ภาวะหัวใจล้มเหลว และโรคไตเรื้อรัง ซึ่งมีผู้ป่วย มากกว่า 15000 ราย ที่ได้รับ dapagliflozin ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และมากกว่า 5000 รายที่ได้รับ dapagliflozin ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว และมีผู้ป่วยมากกว่า 2000 รายที่ได้รับ dapagliflozin ในการรักษาโรคไตเรื้อรัง สำหรับข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับการศึกษาทางคลินิก โปรดดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

การได้มาของอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ใช้กลุ่มของผู้ป่วยที่มีการกำหนดไว้ล่วงหน้าจาก 13 การศึกษาระยะสั้น (ระยะเวลาเฉลี่ย 22 สัปดาห์) แบบมีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งหมด 13 การศึกษามีผู้ป่วย 2360 รายที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 2295 รายได้รับการรักษาด้วยยาหลอก (ไม่ว่าจะเป็นการรักษาเดี่ยวหรือให้ยาร่วมกันกับยารักษาโรคเบาหวานอื่นๆ)

นอกจากนี้ทำการประเมิน FORXIGA 5 มิลลิกรัม จากข้อมูลผู้ป่วยใน 12 การศึกษาระยะสั้น แบบมีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 1145 ราย ที่ได้รับยา FORXIGA 5 มิลลิกรัม (ค่าเฉลี่ยในการได้รับยา 22 สัปดาห์) และผู้ป่วยจำนวน 1393 รายได้รับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยในการได้รับยา 21 สัปดาห์) ไม่ว่าจะเป็นการรักษาด้วยยาชนิดเดี่ยวหรือได้รับร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่นๆ

ในการศึกษาผลลัพธ์ด้านหัวใจและหลอดเลือด (CV) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (DECLARE) ผู้ป่วย 8574 รายได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม และ ผู้ป่วย 8569 รายได้รับยาหลอก โดยค่ามัธยฐานของเวลาที่ได้รับยา 48 เดือน โดยทั้งหมดคิดเป็นการได้รับ FORXIGA 30623 ราย-ปี (patient-year)



ในการศึกษาผลลัพธ์ด้านหัวใจและหลอดเลือดของ dapagliflozin ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมกับมีการบีบตัวของหัวใจลดลง (DAPA-HF) ผู้ป่วยจำนวน 2368 รายได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัม และผู้ป่วยจำนวน 2368 รายได้รับยาหลอก เวลาที่ได้รับยาเฉลี่ยคือ 18 เดือน ซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน และผู้ป่วยที่มีค่า eGFR  $\geq 30$  มิลลิกรัม/นาที่/1.73 ตารางเมตร ในการศึกษาผลลัพธ์ด้านหัวใจและหลอดเลือดของ dapagliflozin ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (LVEF) มากกว่า 40% (DELIVER), ผู้ป่วยจำนวน 3126 รายได้รับการรักษาด้วย Dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัม และผู้ป่วยจำนวน 3127 รายได้รับยาหลอก เวลาที่ได้รับยาเฉลี่ยคือ 27 เดือน ซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน และผู้ป่วยที่มีค่า eGFR  $\geq 25$  มิลลิกรัม/นาที่/1.73 ตารางเมตร ในการศึกษาผลลัพธ์ด้านไตของ dapagliflozin ในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรัง (DAPA-CKD) มีผู้ป่วยจำนวน 2149 ราย ได้รับ dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัม และมีผู้ป่วย 2149 ราย ได้รับยาหลอก โดยค่ามัธยฐานของเวลาที่ได้รับยา 27 เดือน ซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 รวมด้วย และผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน และผู้ป่วยที่มีค่า eGFR  $\geq 25$  แต่  $\leq 75$  มิลลิกรัม/นาที่/1.73 ตารางเมตร การรักษายังคงดำเนินต่อหากค่า eGFR ลดลงน้อยกว่า 25 มิลลิกรัม/นาที่/1.73 ตารางเมตร

รูปแบบความปลอดภัยของ dapagliflozin โดยรวมมีความสอดคล้องกันในทุกการศึกษา และพบภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนเฉพาะในผู้ป่วยโรคเบาหวาน

#### อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัมในการศึกษาทางคลินิกและประสบการณ์หลังจำหน่าย ได้แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1: อาการไม่พึงประสงค์จากยาจำแนกตามความถี่และกลุ่มตามระบบอวัยวะ (SOC)

ระบบอวัยวะ	พบบ่อย	พบน้อย	ไม่ทราบ
การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต	การติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ <sup>a,b</sup> การติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ <sup>a,c</sup>		
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ		ภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนจากเบาหวาน <sup>e</sup>	
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง			ผื่น <sup>f,g</sup>
ความผิดปกติของกล้ามเนื้อกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	ปวดหลัง <sup>a</sup>		

<p>ความผิดปกติของไต ทางเดินปัสสาวะ</p>	<p>อาการถ่ายปัสสาวะ บ่อย<sup>a</sup>และปัสสาวะ มาก<sup>a,d</sup></p>		
--	--	--	--

- <sup>a</sup> ระบุได้จากการศึกษาด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัมในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แบบมีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก 13 การศึกษา ซึ่งรวมการศึกษาที่ใช้ยาเดี่ยว 3 การศึกษา และการศึกษาที่ให้ metformin ร่วมด้วยตั้งแต่แรก 1การศึกษา, การศึกษาที่ให้ metformin เพิ่ม 2 การศึกษา, 2 การศึกษาที่ให้ยาร่วมกับอินซูลิน, 1 การศึกษาที่ให้ยาร่วมกับ pioglitazone, 1 การศึกษาที่ให้ยาร่วมกับ sitagliptin, 1 การศึกษาที่ให้ยาร่วมกับ glimepiride และ 2 การศึกษาที่ให้ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่นๆ
- <sup>b</sup> คำศัพท์อาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ รวมถึง การติดเชื้อราบริเวณช่องคลอด และ โรคราแคนดิดา, การอักเสบบริเวณส่วนหัวและส่วนปลายของอวัยวะเพศ (balanoposthitis), หัวองคชาตอักเสบจากราแคนดิดา (balanitis candida), มีหนองบริเวณองคชาต (penile), การติดเชื้อขององคชาต, มีหนองบริเวณปากช่องคลอด และช่องคลอดอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย
- <sup>c</sup> คำศัพท์อาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ รวมถึง การติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะ, กระเพาะปัสสาวะอักเสบ, ไตและกรวยไตอักเสบ, trigonitis, การอักเสบของท่อทางเดินปัสสาวะ และต่อมลูกหมากอักเสบ
- <sup>d</sup> แสดงแทนคำศัพท์อาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ รวมถึงภาวะปัสสาวะมาก และการเพิ่มขึ้นของปริมาณปัสสาวะ
- <sup>e</sup> ระบุได้จากการศึกษาผลลัพธ์ด้านหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยความถี่อ้างอิงจากอัตรารายปี
- <sup>f</sup> ระบุได้จากการประสพการณ์หลังการจำหน่ายของ FORXIGA เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้เป็นการรายงานแบบสมัครใจจากกลุ่มประชากรที่ไม่สามารถระบุขนาดที่แน่นอน จึงไม่สามารถคาดการณ์ความถี่ได้
- <sup>g</sup> ผื่น หมายรวมถึงศัพท์ที่นิยมใช้ต่อไปนี้ เรียงลำดับตามความถี่ที่ได้รับรายงานในการศึกษาทางคลินิก: ผื่น ผื่นทั่วตัว ผื่นคัน ผื่นดวง ผื่นนูนแดง ผื่นหนอง ผื่นตุ่มพอง ผื่นแดง ในการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมแบบที่ได้รับยาที่ออกฤทธิ์และยาหลอก (Dapagliflozin จำนวน 5936 ราย กลุ่มควบคุมทั้งหมดจำนวน 3403 ราย) ความถี่ของการเกิดผื่นเหมือนกันทั้ง Dapagliflozin (1.4%) และกลุ่มควบคุมทั้งหมด (1.4%) ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับความหมายของความถี่ “พบบ่อย”

**รายละเอียดอาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่พบในการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 การติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์**

ในการศึกษาระยะสั้น แบบมีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก 13 การศึกษา มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ของการติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ 5.5% และ 0.6% ของผู้ป่วยที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัมและยาหลอกตามลำดับ อาการไม่พึงประสงค์ของการติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ที่ได้รับรายงานในผู้ป่วยที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม ทั้งหมดมีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง ส่วนใหญ่ของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดการติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ตอบสนองดีในครั้งแรกของการรักษามาตรฐาน และน้อยรายที่เป็นผลให้ต้องหยุดการศึกษา (0.2% ของผู้ป่วยที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม เทียบกับ 0% ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก) มีรายงานการติดเชื้อในผู้หญิง (8.4% ของผู้ป่วยที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม เทียบกับ 1.2% ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก) มากกว่าในผู้ชาย (3.4% ของผู้ป่วยที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม เทียบกับ 0.2% ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก) การติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ที่ได้รับรายงานมากที่สุดคือ การติดเชื้อราที่บริเวณช่องคลอดและปากช่องคลอดในผู้หญิง และหัวองคชาตอักเสบ (balanitis) ในผู้ชาย

โดยภาพรวม การรักษาด้วย FORXIGA 5 มิลลิกรัม เหมือนกับการรักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัม ในการศึกษา DECLARE จำนวนของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงของการติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์มีจำนวนเล็กน้อยและสมดุลกันคือ 2 (<0.1%) รายในแต่ละกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ในการศึกษา DAPA-HF ไม่พบรายงานผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงของการติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA และพบ 1 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีผู้ป่วย 7 ราย (0.3%) เกิดอาการไม่พึงประสงค์ของการติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์จนต้องหยุดการรักษา (DAE) ในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA แต่ไม่พบในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ในการศึกษา DELIVER พบรายงานผู้ป่วย 1 ราย (<0.1%) ในกลุ่มการรักษาแต่ละกลุ่ม มีอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงของการติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ และพบ 3 ราย เกิดอาการไม่พึงประสงค์ของการติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์จนต้องหยุดการรักษา ในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA แต่ไม่พบในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ในการศึกษา DAPA-CKD มีผู้ป่วยจำนวน 3 ราย (0.1%) ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงของการติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ของกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA แต่ไม่พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นี้ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีผู้ป่วยจำนวน 3 ราย (0.1%) ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงของการติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์จนต้องหยุดการรักษา (DAEs) ในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA แต่ไม่พบรายงานนี้ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

### การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ

ในการศึกษาระยะสั้นแบบมีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก 13 การศึกษา มีรายงานของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ 4.7% และ 3.5% ของผู้ป่วยที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัมและยาหลอกตามลำดับ

รายงานอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ที่เกิดการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัม เป็นระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองในครั้งแรกของการรักษามาตรฐาน และการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่ทำให้ต้องหยุดการศึกษามีจำนวนน้อย (0.2% ในผู้ที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม เทียบกับ 0.1% ในผู้ที่ได้รับยาหลอก) มีรายงานการติดเชื้อในผู้หญิง (8.5% ในผู้ที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม เทียบกับ 6.7% ในผู้ที่ได้รับยาหลอก) มากกว่าในผู้ชาย (1.8% ในผู้ที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม เทียบกับ 1.3% ในผู้ที่ได้รับยาหลอก)

ในการศึกษา DECLARE มีผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงของการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก คือ 79 (0.9%) และ 109 (1.3%) ตามลำดับ

ผู้ป่วยที่มีอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงของการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมีจำนวนน้อยและสมดุลกัน ทั้งในการศึกษา DAPA-HF และ DELIVER คือ สำหรับการศึกษาดAPA-HF มีผู้ป่วย 14 ราย (0.6%) ในกลุ่มที่ได้รับ

FORXIGA และ 17 ราย (0.7%) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก สำหรับการศึกษ DELIVER มีผู้ป่วย 41 ราย (1.3%) ในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA และ 37 ราย (1.2%) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก สำหรับการศึกษ DAPA-HF มีผู้ป่วย 5 ราย (0.2%) เกิดอาการไม่พึงประสงค์ของการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะจนต้องหยุดการรักษา (DAE) ทั้งในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ในการศึกษ DELIVER มีผู้ป่วย 13 ราย (0.4%) เกิดอาการไม่พึงประสงค์ของการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะจนต้องหยุดการรักษาในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA และ 9 ราย (0.3%) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ในการศึกษ DAPA-CKD มีผู้ป่วยจำนวน 29 ราย (1.3 %) ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงของการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะของกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA และพบผู้ป่วยจำนวน 18 ราย (0.8%) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีผู้ป่วยจำนวน 8 ราย (0.4%) ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ของการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะจนต้องหยุดการรักษา (DAEs) ในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA และมีผู้ป่วยจำนวน 3 ราย (0.1%) ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์นี้จนต้องหยุดการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

#### ภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนที่มีสาเหตุมาจากโรคเบาหวาน (*Diabetic ketoacidosis (DKA)*)

##### โรคเบาหวานชนิดที่ 2

ในการศึกษ DECLARE ที่มีค่ามัธยฐานการได้รับยาเท่ากับ 48 เดือน พบรายงานการเกิด DKA 27 รายในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA และ 12 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก การเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวพบตลอดช่วงการศึกษ ผู้ป่วย 27 รายที่เกิด DKA ในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA มี 22 รายที่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลินในช่วงเกิดเหตุการณ์ดังกล่าว โดยปัจจัยกระตุ้น DKA พบดังเช่นเดียวกับที่คาดการณ์ได้ในประชากรผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (โปรดดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

ในการศึกษ DAPA-HF พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ของภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนในผู้ป่วยโรคเบาหวานจำนวน 3 รายในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA แต่ไม่พบในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ในการศึกษ DELIVER พบรายงานการเกิด DKA ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับ FORXIGA จำนวน 2 ราย และไม่พบในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ในการศึกษ DAPA-CKD ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ของภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนในผู้ป่วยที่ได้รับ FORXIGA และมีผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 2 รายที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์นี้ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

#### 4.9. การได้รับยาเกินขนาด

การให้ dapagliflozin โดยการรับประทานแสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยและความทนต่อยาได้ดีในอาสาสมัครสุขภาพดีเมื่อให้ยาครั้งเดียวในขนาดสูงถึง 500 มิลลิกรัม (50 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในคน, MRHD) อาสาสมัครเหล่านี้ มีน้ำตาลกลูโคสในปัสสาวะที่ตรวจพบได้ ในช่วงระยะเวลาหนึ่งที่สัมพันธ์กับขนาดของยา (อย่างน้อย 5 วันสำหรับขนาดยา 500 มิลลิกรัม) โดยไม่มีรายงานภาวะการขาดน้ำ ความดันโลหิตต่ำ หรือความไม่สมดุล

ของระดับอิเล็กโทรไลต์ และไม่มีผลทางคลินิกที่สำคัญต่อช่วง QTc อุบัติการณ์ของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin คล้ายกับยาหลอก ในการศึกษาทางคลินิกซึ่งมีการให้ยา dapagliflozin ต่อวันสูงถึง 100 มิลลิกรัม (10 เท่าของ MRHD) เป็นเวลา 2 สัปดาห์ในอาสาสมัครสุขภาพดี และผู้ป่วยด้วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบอุบัติการณ์ของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในอาสาสมัครที่ได้รับ dapagliflozin มากกว่าที่พบในยาหลอกเล็กน้อย และไม่สัมพันธ์กับขนาดยาที่ให้ อัตราของอาการไม่พึงประสงค์รวมทั้งภาวะการขาดน้ำหรือความดันโลหิตต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin คล้ายกับยาหลอก และไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่มีความสำคัญทางคลินิกของค่าพารามิเตอร์ต่างๆทางห้องปฏิบัติการที่สัมพันธ์กับขนาดยา รวมทั้งระดับอิเล็กโทรไลต์ในซีรัม และ biomarkers ของการทำงานของไต

ในกรณีได้รับยาเกินขนาด ควรเริ่มให้การักษาแบบประคับประคองที่เหมาะสมตามสภาวะทางคลินิกของผู้ป่วย ยังไม่มีการศึกษาการขจัด dapagliflozin โดยการฟอกเลือด

## 5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

### กลไกการออกฤทธิ์

Dapagliflozin เป็นยาที่ยับยั้ง sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) ที่มีความแรง มีความจำเพาะเจาะจงสูง และผันกลับได้ ทำให้การควบคุมน้ำตาลในผู้ป่วยด้วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ดีขึ้น และให้ประโยชน์ต่อหัวใจและไต

การยับยั้ง SGLT2 ของ dapagliflozin โดยลดการดูดซึมกลับของกลูโคสที่กรองผ่านไตในท่อหน่วยไตส่วน proximal renal tubule ร่วมกับการลดการดูดกลับของโซเดียม ทำให้มีการขับกลูโคสออกทางปัสสาวะและมีการขับปัสสาวะเพิ่มมากขึ้น (osmotic diuresis) ดังนั้น dapagliflozin จึงเพิ่มการขนส่งโซเดียมของท่อไตส่วน distal tubule ซึ่งเพิ่มการตอบสนองของ tubuloglomerular และลดความดันใน intraglomerular และเมื่อรวมกับการขับปัสสาวะส่งผลให้ภาวะน้ำเกินลดลง ความดันโลหิตลดลง ปริมาณโลหิตที่ไหลกลับสู่หัวใจ (preload) ลดลง และแรงต้านการไหลของโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (afterload) ลดลง ซึ่งอาจส่งผลที่ดีต่อการเปลี่ยนแปลงของหัวใจ (cardiac remodelling) และความสามารถในการคลายตัว และปกป้องการทำงานของไต ผลสืบเนื่องอื่นๆ ยังรวมถึงการเพิ่มขึ้นของ hematocrit และการลดลงของน้ำหนักร่างกาย

ประโยชน์ต่อหัวใจและไตของ dapagliflozin มีมากกว่าการลดระดับกลูโคสในเลือด อีกทั้งผล ไม่จำกัดเฉพาะในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ทั้งนี้ นอกเหนือจากผลการขับปัสสาวะและผลต่อ hemodynamic อื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับ การยับยั้ง SGLT2 แล้ว เป็นไปได้ว่าอาจมีผลสืบเนื่องทุติยภูมิต่อเมทาบอลิซึมของกล้ามเนื้อหัวใจ ช่องทางการส่งผ่านอิออน การเกิดพังผืด การหลั่งสารกลุ่ม adipokines และกรดยูริก ซึ่งอาจเป็นกลไกที่ทำให้ dapagliflozin ส่งผลในทางให้ประโยชน์ต่อหัวใจและไต

Dapagliflozin ทำให้ระดับของกลูโคสในพลาสมาทั้งในภาวะที่อดอาหาร และหลังรับประทานอาหารดีขึ้นโดยลดการดูดซึมกลับของกลูโคสที่ไตซึ่งทำให้มีการขับกลูโคสส่วนเกินออกทางปัสสาวะ การขับกลูโคสนี้ (glucuretic effect) พบหลังจากให้ยาครั้งแรก และยังคงมีผลต่อเนื่องตลอดช่วงการให้ยา 24 ชั่วโมง และยังคงอยู่ตลอดระยะเวลาของการรักษา ปริมาณของกลูโคสที่ถูกขับออกมาโดยไตผ่านกลไกนี้ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของกลูโคสในเลือด และอัตราการกรองที่ไต (GFR) ดังนั้น ในอาสาสมัครที่มีกลูโคสในเลือดปกติ และ/หรือมีค่า GFR ต่ำ dapagliflozin มีแนวโน้มต่ำที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ dapagliflozin ไม่ทำให้เกิดความบกพร่องต่อการสร้างกลูโคสตามปกติภายในร่างกาย เพื่อตอบสนองต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ เนื่องจากกลูโคสที่ถูกกรองมีปริมาณเล็กน้อย และสามารถถูกดูดกลับด้วยตัวขนส่ง SGLT1 และตัวขนส่ง SGLT2 ที่ไม่ถูกยับยั้ง การออกฤทธิ์ของ dapagliflozin ไม่ขึ้นกับการหลังอินซูลิน และฤทธิ์ของอินซูลิน ในการศึกษาทางคลินิกของ dapagliflozin พบว่าการทำงานของเบต้าเซลล์ (HOMA-2) ดีขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป

น้ำหนักตัวที่ลดลงส่วนใหญ่ คือ การสูญเสียไขมันของร่างกาย รวมทั้งไขมันในช่องท้อง (visceral fat) มากกว่าเนื้อเยื่อที่ไม่มีไขมัน (lean tissue) หรือสูญเสียของเหลวโดยแสดงให้เห็นจากการใช้ dual energy x-ray absorptiometry (DXA) และ magnetic resonance imaging

SGLT2 มีการแสดงออกอย่างจำเพาะเจาะจงในไต dapagliflozin ไม่ยับยั้งตัวขนส่งกลูโคสอื่นๆที่มีความสำคัญในการขนส่งกลูโคสเข้าไปในเนื้อเยื่อรอบๆ (peripheral tissues) และมีความเฉพาะเจาะจงต่อ SGLT2 มากเป็น 1400 เท่าเมื่อเทียบกับ SGLT1 ซึ่งเป็นตัวขนส่งสำคัญในลำไส้สำหรับการดูดซึมกลูโคส

## 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

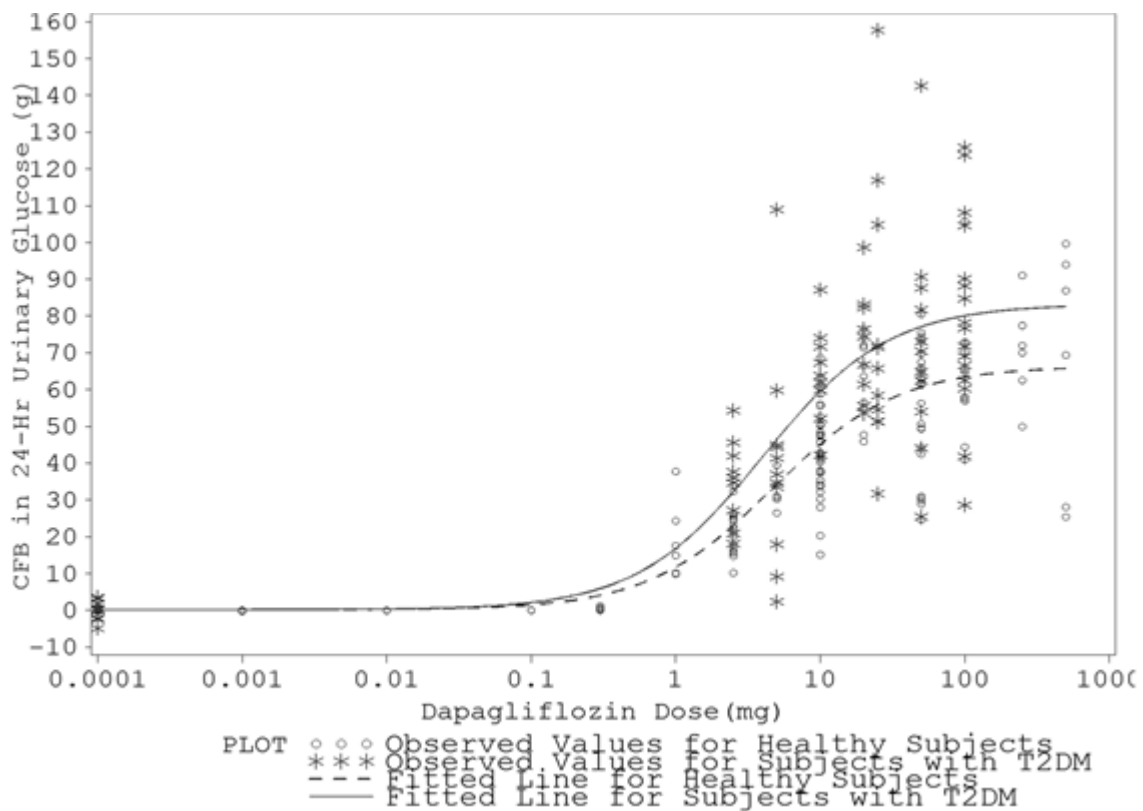
### ทั่วไป

พบว่ามีปริมาณกลูโคสที่ถูกขับออกมาในปัสสาวะเพิ่มขึ้นในอาสาสมัครสุขภาพดีและในผู้ป่วยด้วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 หลังจากการให้ dapagliflozin (โปรดรูบที่ 1) กลูโคสถูกขับออกมาในปัสสาวะประมาณ 70 กรัมต่อวัน (เทียบเท่ากับ 280 กิโลแคลอรี/วัน) เมื่อให้ dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยด้วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นเวลา 12 สัปดาห์ อัตราการกำจัดกลูโคสใกล้เคียงกับการขับกลูโคสสูงสุดที่พบได้ที่ขนาดของ dapagliflozin 20 มิลลิกรัม/วัน พบว่าการขับกลูโคสอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยด้วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับ dapagliflozin 10 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 2 ปี

การขับกลูโคสทางปัสสาวะด้วย dapagliflozin นี้ ยังมีผลให้เกิด osmotic diuresis และเพิ่มปริมาณปัสสาวะ ในผู้ป่วยด้วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัม คงอยู่นาน 12 สัปดาห์ และมีปริมาณ 375 มิลลิลิตร/วัน การเพิ่มขึ้นของปริมาณปัสสาวะเกี่ยวข้องกับการขับโซเดียมทางปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นเล็กน้อยและชั่วคราวซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของโซเดียมในซีรัม

การขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นชั่วคราวเช่นกัน (เป็นเวลา 3-7 วัน) และมีการลดลงของความเข้มข้นของกรดยูริกในเลือดรวมด้วย ที่สัปดาห์ 24 การลดความเข้มข้นของกรดยูริกในเลือดอยู่ในช่วง 0.33 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ถึง 0.87 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

รูปที่ 1: แผนภูมิแสดงการกระจายของปริมาณกลูโคสในปัสสาวะที่เปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานใน 24 ชั่วโมงกับขนาดยา dapagliflozin ที่ได้รับในอาสาสมัครสุขภาพดีและในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (semi-log plot)



### การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี dapagliflozin ไม่สัมพันธ์กับการทำให้ช่วง QTc ยาวนานขึ้นอย่างมีความสำคัญทางคลินิกที่ขนาดยาต่อวันสูงถึง 150 มิลลิกรัม (15 เท่าของขนาดยาแนะนำ) นอกจากนี้ไม่พบว่า dapagliflozin ในขนาดยาที่ให้ครั้งเดียวสูงถึง 500 มิลลิกรัม (50 เท่าของขนาดยาแนะนำ) มีผลต่อช่วง QTc ที่มีความหมายทางคลินิกในอาสาสมัครสุขภาพดี

### ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก - โรคเบาหวานชนิดที่ 2

ผู้ป่วย มากกว่า 28000 รายได้เข้าร่วมใน 22 การศึกษาทางคลินิกของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทางเพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ FORXIGA โดยมีผู้ป่วยมากกว่า 15000 รายในกลุ่มประชากรเหล่านี้ที่ได้รับยา FORXIGA

มีการศึกษาการใช้ FORXIGA ในการรักษาแบบให้เป็นยาเดี่ยว และให้ร่วมกับ metformin (โดยให้ร่วมหรือไม่ให้ร่วมกับยากลุ่ม sulfonylurea), ยากลุ่ม sulfonylurea (glimepiride), ยากลุ่ม thiazolidinedione (pioglitazone), sitagliptin (โดยให้ร่วมหรือไม่ให้ร่วมกับ metformin), saxagliptin และ metformin หรืออินซูลิน (โดยให้ร่วมหรือไม่ให้ร่วมกับการรักษาด้วยยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 รับประทานอื่นๆ)

มีการศึกษาเฉพาะเพื่อประเมินประสิทธิภาพต่อระดับน้ำตาลและความปลอดภัยของยา FORXIGA ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคหลอดเลือดและหัวใจ (CVD) และในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคความดันโลหิตสูงและโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องปานกลาง (โปรดดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก กลุ่มประชากรพิเศษ)

การศึกษาขนาดใหญ่เกี่ยวกับผลลัพธ์ด้านหัวใจและหลอดเลือด (DECLARE) เพื่อประเมินผลของ dapagliflozin ต่อผลลัพธ์ด้านหัวใจและหลอดเลือดและการทำงานของไตในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีหรือไม่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย

### **ประสิทธิภาพทางคลินิก**

#### **ประสิทธิภาพต่อระดับน้ำตาล**

การรักษาด้วย FORXIGA แบบให้เป็นยาเดี่ยวในการรักษา และให้เป็นการร่วมในการรักษา กับ metformin (โดยให้ร่วมหรือไม่ให้ร่วมกับยากลุ่ม sulfonylurea), ยากลุ่ม sulfonylurea (glimepiride), ยากลุ่ม thiazolidinedione (pioglitazone), sitagliptin (โดยให้ร่วมหรือไม่ให้ร่วมกับ metformin), saxagliptin และ metformin หรืออินซูลิน (โดยให้ร่วมหรือไม่ให้ร่วมกับการรักษาด้วยยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 รับประทานอื่นๆ) ทำให้ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากค่าพื้นฐานในสัปดาห์ที่ 24 ของค่า HbA1c, ระดับน้ำตาลในพลาสมาหลังอดอาหาร (fasting plasma glucose, FPG) และระดับน้ำตาลในพลาสมาหลังอาหาร 2 ชั่วโมง (post-prandial glucose, PPG) (เมื่อมีการวัด) ปรับดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและมีความสำคัญทางคลินิกเมื่อเทียบกับยาหลอก การรักษาด้วย FORXIGA กับ saxagliptin ร่วมกันตั้งแต่แรกโดยให้เพิ่มเข้าไปกับ metformin ทำให้ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากค่าพื้นฐานในสัปดาห์ที่ 24 ของค่า HbA1c ปรับดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและมีความสำคัญทางคลินิกเมื่อเทียบกับยาหลอก

ฤทธิ์การลดน้ำตาลที่สำคัญทางคลินิกยังคงอยู่ในการศึกษาระยะยาวซึ่งมีการขยายเวลานานถึง 208 สัปดาห์ พบการลดลงของ HbA1c ในกลุ่มย่อยทั้งหมด ที่รวมกลุ่มเพศ อายุ เชื้อชาติ ระยะเวลาที่เป็นโรค และค่า BMI แรกเข้า



นอกจากนี้ที่สัปดาห์ 24 พบว่ามีค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของน้ำหนักตัวลดลงจากค่าพื้นฐานในการรักษาที่ให้ FORXIGA ร่วมด้วยปรับดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและมีความสำคัญทางคลินิกเมื่อเทียบกับยาหลอก การลดลงของน้ำหนักตัวยังคงอยู่ในการศึกษาระยะยาวซึ่งมีการขยายเวลานานถึง 208 สัปดาห์ ในการศึกษาทางคลินิกแบบเฉพาะพบว่าการลดลงของน้ำหนักตัวส่วนใหญ่มีผลจากการลดลงของมวลรวมของไขมันในร่างกายซึ่งวัดโดย DXA

การศึกษาด้วยยา FORXIGA 10 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดจำนวน 2 การศึกษา พบว่าค่า HbA1c ปรับดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและน้ำหนักตัวและความดันโลหิตขณะนั่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่รักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัมเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ณ สัปดาห์ที่ 24 และผลดังกล่าวยังคงอยู่ตลอดจนสัปดาห์ที่ 104 การศึกษาด้วยยา FORXIGA 10 มิลลิกรัมในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงจำนวน 2 การศึกษา พบว่าค่าเฉลี่ยความดันโลหิตขณะพักลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่รักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่นๆและยาต้านความดันโลหิตสูง (ยา กลุ่ม ACEi หรือ ARB ใน 1 การศึกษา และยา กลุ่ม ACEi หรือ ARB ร่วมกับยาต้านความดันโลหิตสูงชนิดอื่นๆ อีก 1 ชนิด ในอีก 1 การศึกษา) เปรียบเทียบกับยาหลอก ณ สัปดาห์ที่ 12

ประเมินการให้ FORXIGA 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง ใน 19 จาก 21 การศึกษาประเมินประสิทธิภาพต่อระดับน้ำตาลแบบปกปิดสองทาง มีการประเมินขนาดของยา dapagliflozin ขนาด 2.5 มิลลิกรัมและ FORXIGA 5 มิลลิกรัม ในการศึกษาบางส่วนจากการศึกษาเหล่านี้ พบว่าขนาดยา 2.5 มิลลิกรัมมีประสิทธิภาพที่ไม่สม่ำเสมอในการควบคุมระดับน้ำตาล และขนาดยา 10 มิลลิกรัมมีประสิทธิภาพที่ดีกว่าและมีความปลอดภัยเทียบเท่ากับ FORXIGA 5 มิลลิกรัม

### การรักษาแบบให้เป็นยาเดี่ยว

ผู้ป่วยทั้งหมด 840 รายที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนและไม่สามารถควบคุมโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ดีเพียงพอ เข้าร่วมการศึกษา 2 การศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของ FORXIGA ในการรักษาแบบให้เป็นยาเดี่ยว

การศึกษาแบบให้เป็นยาเดี่ยว 1 การศึกษา มีผู้ป่วยทั้งหมด 558 รายที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนร่วมกับการควบคุมโรคเบาหวานไม่ดีเพียงพอ เข้าร่วมในการศึกษาแบบปกปิดมีกลุ่มควบคุมระยะเวลา 24 สัปดาห์โดยมีส่วนร่วมขยายแบบควบคุม ปกปิดการรักษา 78 สัปดาห์ หลังจากช่วงเตรียมตัวก่อนเข้าสู่การศึกษาด้วยยาหลอก โภชนาการและการออกกำลังกายเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ผู้ป่วย 485 รายที่มี HbA1c  $\geq 7\%$  และ  $\leq 10\%$  ถูกสุ่มให้ได้รับ dapagliflozin 2.5 มิลลิกรัม FORXIGA 5 มิลลิกรัม หรือ 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในเวลาเช้า (กลุ่มการศึกษาหลัก) หรือเวลาเย็น หรือยาหลอกในเวลาเช้าเท่านั้น กลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง

ณ สัปดาห์ที่ 24 การรักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัม ในเวลาเช้า ทำให้ HbA1c และ FPG ปรับดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก (ตารางที่ 2 รูปที่ 2) โดยรวมแล้วการให้ยา FORXIGA ในตอนเย็นมีข้อมูลโดยรวมด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพเทียบเคียงได้กับการให้ยา FORXIGA ในตอนเช้า ณ สัปดาห์ที่ 102 การเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยที่ปรับจากค่าพื้นฐานแล้วของ HbA1c และ FPG เท่ากับ -0.61% และ -27.0 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัม ในตอนเช้า และ -0.17% และ -6.9 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก เมื่อพิจารณาจากการวิเคราะห์แบบ longitudinal repeated measures โดยไม่รวมข้อมูลหลังให้การรักษาเพิ่ม

สัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มการศึกษาหลักที่รับการรักษาเพิ่มหรือหยุดยาเนื่องจากไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ในสัปดาห์ที่ 24 (ปรับตามค่าพื้นฐานของ HbA1c) ในผู้ที่ได้รับยาหลอก (12.0%) มากกว่าผู้ที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม (0.0%) โดยสัปดาห์ที่ 102 (ปรับตามค่าพื้นฐานของ HbA1c) ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (44.0%) ต้องการรับการรักษาเพิ่มมีจำนวนมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม (35.0%)

ตารางที่ 2: ผลในสัปดาห์ที่ 24 (LOCF\*) ในการศึกษาแบบควบคุมด้วยยาหลอกของการรักษาแบบให้ FORXIGA อย่างเดียวในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยให้ยาในเวลาเช้า (Main Cohort)

ตัวแปรด้านประสิทธิภาพ	FORXIGA 10 มิลลิกรัม N= 70 <sup>†</sup>	ยาหลอก N= 75 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%)</b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	8.01	7.79
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> )	-0.89	-0.23
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.66 <sup>§</sup> (-0.96, -0.36)	
ร้อยละของผู้ป่วยที่ค่า HbA1c <7% ที่ปรับค่าพื้นฐานแล้ว	50.8% <sup>¶</sup>	31.6%
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของ HbA1c ในผู้ป่วยที่มีค่าแรกเข้าของ HbA1c ≥9% (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> )	-2.04 <sup>¶</sup> (N=14)	0.19 (N=5)
<b>FPG (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)</b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	166.6	159.9
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> )	-28.8	-4.1
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-24.7 <sup>§</sup> (-35.7, -13.6)	
<b>น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)</b>		

ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	94.13	88.77
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> )	-3.16	-2.19
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.97 (-2.20,0.25)	

\* LOCF: ค่าการสังเกตหลังสุดที่ยกมา (ก่อนให้การรักษาเพิ่ม ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพิ่ม)

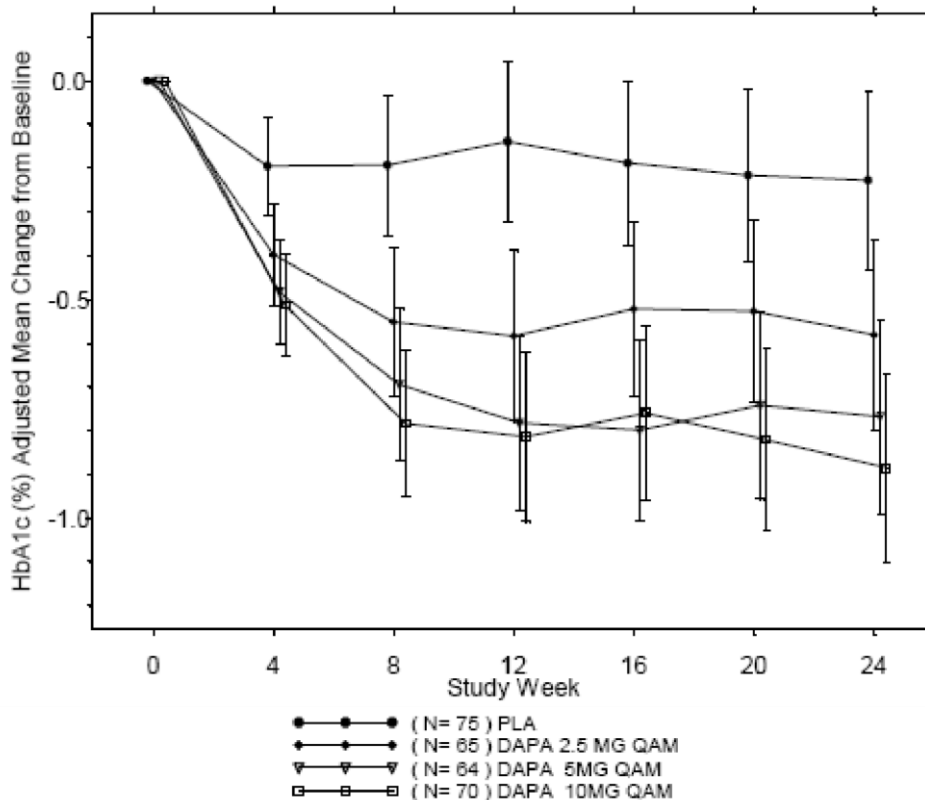
<sup>†</sup> ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มทั้งหมดซึ่งได้รับอย่างน้อย 1 ครั้งระหว่างการศึกษานิตปกปิดสองทางในระยะสั้น

<sup>‡</sup> Least squares mean adjusted for baseline value

<sup>§</sup> p-value <0.0001 เทียบกับยาหลอก

<sup>¶</sup> ไม่ได้ประเมินนัยสำคัญทางสถิติเนื่องจากผลของการทดสอบแบบ sequential testing procedure ของจุดยุติรอง (secondary endpoints)

รูปที่ 2: ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ HbA1c (%) จากค่าพื้นฐานที่มีการปรับค่าแล้วกับระยะเวลา (LOCF) ในการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกของการรักษาด้วย FORXIGA อย่างเดียวในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (กลุ่ม 1 การรับยาในเวลาเช้า)



Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean change from baseline

การศึกษาระยะเวลา 24 สัปดาห์ 1 การศึกษา ประเมินการให้ dapagliflozin 1 มิลลิกรัม 2.5 มิลลิกรัม และ FORXIGA 5 มิลลิกรัม เป็นยาเดี่ยวในการรักษาเปรียบเทียบกับยาหลอก แสดงให้เห็นถึงการปรับดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและมีความสำคัญทางคลินิกของระดับน้ำตาลและน้ำหนักตัว

### การรักษาโดยใช้ร่วมกับยาอื่น

ศึกษาการใช้ FORXIGA ในรูปแบบให้ร่วมกับ metformin ตั้งแต่แรก และเพิ่มเข้าไปกับยาต่อไปนี้ เช่น metformin ยากลุ่ม sulfonylurea (glimepiride) ยา metformin ร่วมกับยากลุ่ม sulfonylurea 1 ชนิด ยากลุ่ม thiazolidinedione (pioglitazone) อินซูลิน (โดยมีหรือไม่มียารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทานอื่น ๆ ร่วมด้วย) sitagliptin (โดยมีหรือไม่มี metformin ร่วมด้วย) หรือ saxagliptin ร่วมกับยา metformin รูปแบบการให้ร่วมกับ saxagliptin ตั้งแต่แรกเพิ่มเข้าไปกับยา metformin

### การใช้เป็นยารักษา ร่วมกับ Metformin

การศึกษา 4 การศึกษาโดยให้การรักษา ร่วมกับ metformin มี 2 การศึกษา ประเมินผลการให้ FORXIGA ร่วมกับ metformin ตั้งแต่เริ่มแรกของการให้การรักษา ร่วมกับ metformin มี 1 การศึกษา ประเมินผลของ FORXIGA ที่ให้ร่วมกับ metformin ในผู้ป่วยที่ได้รับ metformin อยู่ก่อนแล้ว และ 1 การศึกษา ประเมินผลของ FORXIGA ร่วมกับ metformin เทียบกับ sulfonylurea ร่วมกับ metformin

### การให้ยาร่วมกับ Metformin ตั้งแต่เริ่มแรก

ผู้ป่วยทั้งหมด 1236 ราย ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ร่วมกับการควบคุมโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ไม่ดีเพียงพอ (HbA1c  $\geq 7.5\%$  และ  $\geq 12\%$ ) ได้เข้าร่วมใน 2 การศึกษา แบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาที่ออกฤทธิ์ ระยะเวลากการศึกษา 24 สัปดาห์ เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาเริ่มแรกด้วย FORXIGA 5 มิลลิกรัม หรือ 10 มิลลิกรัม ในการให้ร่วมกับ metformin ชนิดออกฤทธิ์นาน (extended-released formulation, XR)

ในการศึกษาหนึ่ง ผู้ป่วย 638 ราย ที่ได้รับการสุ่มเข้ารับการรักษาในกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งในสามกลุ่มการรักษา หลังจากช่วงเตรียมตัวก่อนเข้าสู่การศึกษา 1 สัปดาห์ ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ metformin XR (ไม่เกิน 2000 มิลลิกรัมต่อวัน) หรือ FORXIGA 10 มิลลิกรัม ร่วมกับยาหลอก หรือ metformin XR (ไม่เกิน 2000 มก.ต่อวัน) ร่วมกับยาหลอก โดยปรับขนาดยา metformin XR เพิ่มขึ้นครั้งละ 500 มิลลิกรัม ทุกสัปดาห์ เท่าที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ โดยมีค่ามัธยฐานของขนาดยาเท่ากับ 2000 มิลลิกรัม

การรักษาโดยให้ยาร่วมกันของ FORXIGA 10 มิลลิกรัม กับ metformin XR มีผลให้ HbA1c และ FPG ปรับดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาเดี่ยวชนิดใดชนิดหนึ่ง และน้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการให้ metformin XR อย่างเดียว (ตารางที่ 3 รูปที่ 3 และ 4) เมื่อให้การรักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัม

เพียงชนิดเดียว มีผลให้ FPG ปรับดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญและน้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ metformin XR อย่างเดียว และการลดลงของ HbA1c ไม่ได้ให้ผลดีน้อยกว่าการรักษาด้วย metformin XR อย่างเดียว โดยสัดส่วนของผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาเพิ่ม หรือหยุดใช้ยาเนื่องจากไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ในระหว่างการรักษา 24 สัปดาห์แบบปกปิดสองทาง (ได้ปรับค่า HbA1c จากค่าพื้นฐานแล้ว) ในการรักษาด้วย metformin XR ร่วมกับยาหลอก (13.5%) สูงกว่าการรักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับยาหลอก และ FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับ metformin XR (7.8% และ 1.4% ตามลำดับ)

ตารางที่ 3: ผลในระยะ 24 (LOCF\*) ในการศึกษาแบบควบคุมด้วยยาที่ออกฤทธิ์ที่มีการใช้ FORXIGA เริ่มต้นในการรักษาร่วมกับการใช้ Metformin XR

ตัวแปรด้านประสิทธิภาพ	FORXIGA 10 มิลลิกรัม + Metformin XR N=211 <sup>†</sup>	FORXIGA 10 มิลลิกรัม N=219 <sup>†</sup>	Metformin XR N=208 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%)</b>			
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	9.10	9.03	9.03
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> )	-1.98	-1.45	-1.44
ความแตกต่างเทียบกับ FORXIGA (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.53 <sup>§</sup> (-0.74, -0.32)		
ความแตกต่างเทียบกับ Metformin XR (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.54 <sup>§</sup> (-0.75, -0.33)	-0.01 <sup>¶</sup> (-0.22, 0.20)	
ร้อยละของผู้ป่วยที่ค่า HbA1c <7% ที่ปรับค่าพื้นฐานแล้ว	46.6% <sup>#</sup>	31.7%	35.2%
การเปลี่ยนแปลงของค่า HbA1c จากค่าพื้นฐานในผู้ป่วยที่มีค่าพื้นฐานของ HbA1c ≥9% (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> )	-2.59 <sup>#</sup>	-2.14	-2.05
<b>FPG (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)</b>			
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	189.6	197.5	189.9
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> )	-60.4	-46.4	-34.8

ความแตกต่างเทียบกับ FORXIGA (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-13.9 <sup>§</sup> (-20.9, -7.0)		
ความแตกต่างเทียบกับ Metformin XR (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-25.5 <sup>§</sup> (-32.6, -18.5)	-11.6 <sup>¶</sup> (-18.6, -4.6)	
<b>น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)</b>			
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	88.56	88.53	87.24
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> )	-3.33	-2.73	-1.36
ความแตกต่างเทียบกับ Metformin XR (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-1.97 <sup>§</sup> (-2.64, -1.30)	-1.37 <sup>§</sup> (-2.03, -0.71)	

\* LOCF: ค่าการสังเกตครั้งสุดท้าย (ก่อนให้การรักษาเพิ่มในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพิ่ม)

<sup>†</sup> ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มทั้งหมดซึ่งได้รับอย่างน้อย 1 ครั้งระหว่างการศึกษานิตปกปิดสองทางในระยะสั้น

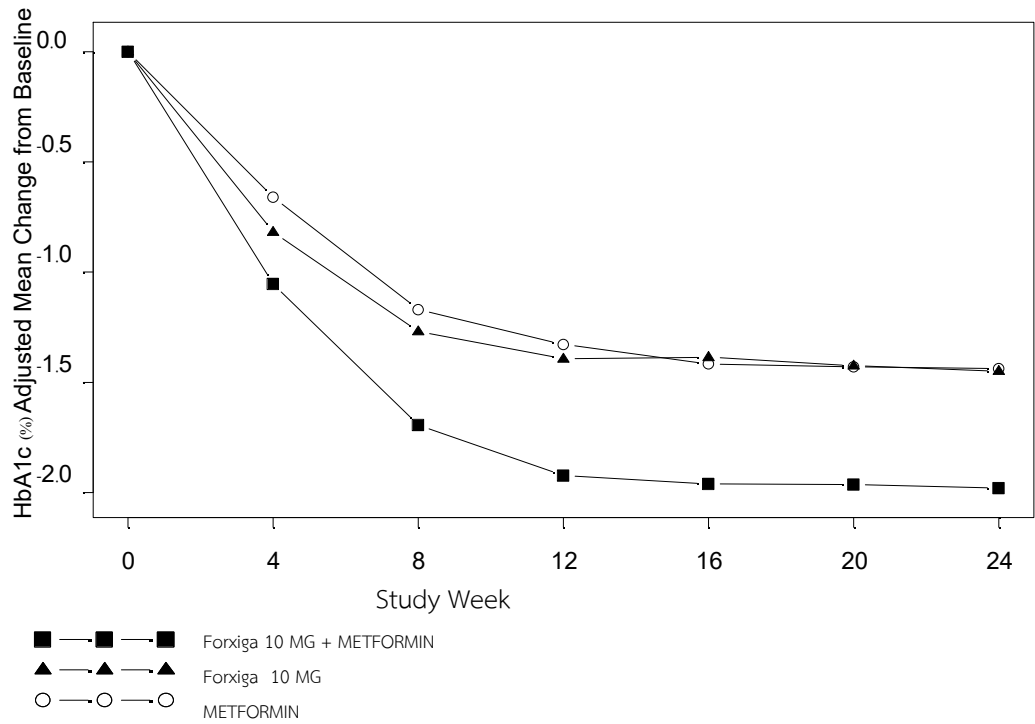
<sup>‡</sup> Least squares mean adjusted for baseline value

<sup>§</sup> p-value <0.0001

<sup>¶</sup> ไม่ต่อยกกว่าเมื่อเทียบกับ Metformin XR

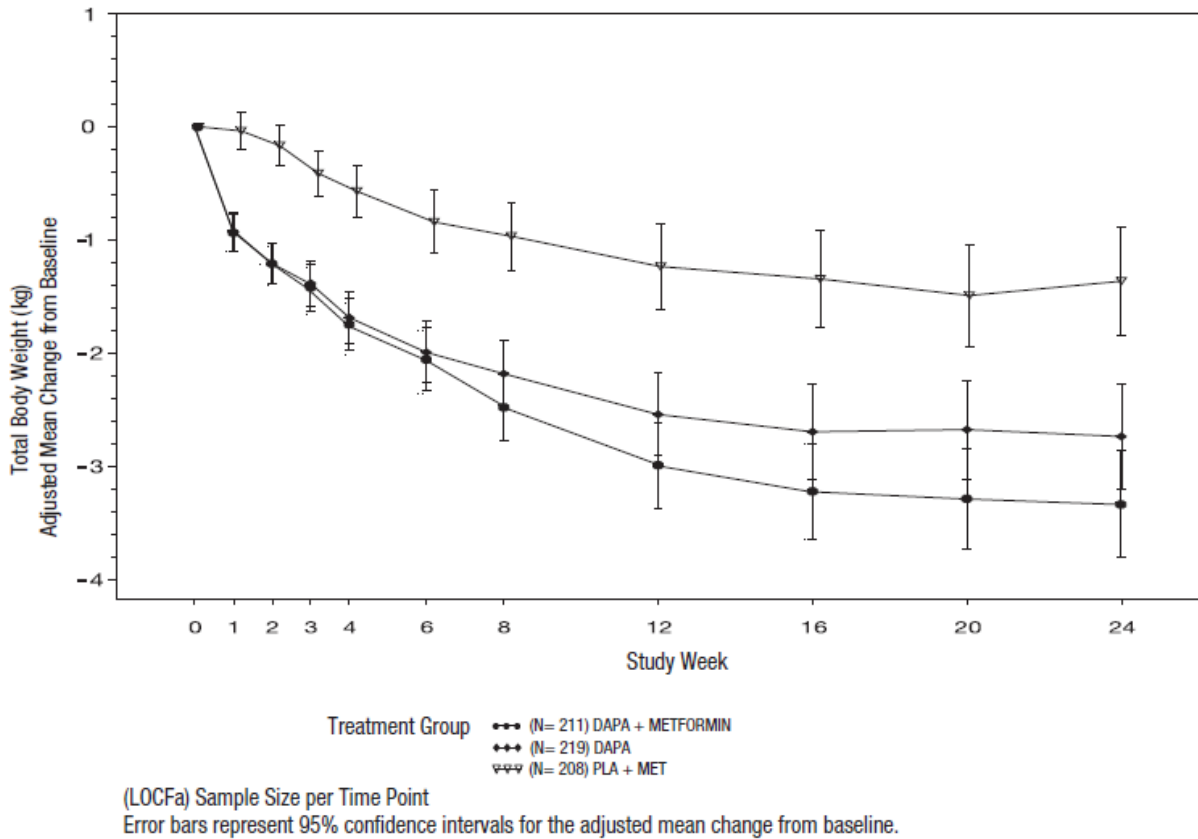
<sup>#</sup> p-value <0.05

**รูปที่ 3:** ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ HbA1c (%) จากค่าพื้นฐานที่มีการปรับค่าแล้วกับระยะเวลา (LOCF) ในการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาที่ออกฤทธิ์ของ FORXIGA ร่วมกับ Metformin XR ตั้งแต่เริ่มการรักษาเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์



ค่าที่แสดงในแผนภูมิแสดงค่าเฉลี่ยที่มีการปรับแล้วและช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% (สำหรับ สัปดาห์ที่ 24 เท่านั้น) อ้างอิงจากแบบจำลอง ANCOVA โดยใช้ข้อมูล LOCF (ข้อมูลล่าสุดที่ยกมา (ก่อนให้การรักษาเพิ่มในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพิ่ม))

รูปที่ 4: ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวทั้งหมด (กิโลกรัม) จากค่าพื้นฐานที่มีการปรับค่าแล้ว กับระยะเวลา (LOCF) ในการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาที่ออกฤทธิ์ของ dapagliflozin ร่วมกับ Metformin XR ตั้งแต่เริ่มการรักษาเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์



การศึกษาระยะเวลา 24 สัปดาห์ 1 การศึกษา เพื่อประเมินผลการให้ FORXIGA 5 มิลลิกรัมร่วมกับ Metformin XR แสดงให้เห็นถึงการปรับดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและคลินิกของตัวชี้วัดระดับน้ำตาลเมื่อเทียบกับการรักษาด้วย FORXIGA 5 มิลลิกรัมอย่างเดียว และ Metformin XR อย่างเดียว

#### การใช้เป็นยาร่วมกับ metformin ที่ได้รับอยู่แล้ว

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีการควบคุมน้ำตาลได้ไม่เพียงพอ (HbA1c  $\geq 7\%$  และ  $\leq 10\%$ ) ทั้งหมด 546 ราย เข้าร่วมการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ โดยมีส่วนขยายที่มีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดเป็นเวลา 78 สัปดาห์เพื่อประเมินผลของ FORXIGA เมื่อใช้ร่วมกับ metformin ผู้ป่วยที่รับ metformin ในขนาดยาอย่างน้อย 1500 มิลลิกรัมต่อวัน ได้รับการสุ่มหลังจากเสร็จสิ้นช่วงเตรียมตัวก่อนเข้าสู่การศึกษาด้วยยาหลอกแบบปกปิดทางเดียวเป็นเวลา 2 สัปดาห์ หลังจากช่วงเตรียมตัวก่อนเข้าสู่การศึกษา ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเข้าเกณฑ์ถูกสุ่มให้ได้รับยา dapagliflozin 2.5 มิลลิกรัม FORXIGA 5 มิลลิกรัม หรือ 10 มิลลิกรัม หรือยาหลอก เพิ่มจากขนาดยาของ metformin ที่ได้รับอยู่



เมื่อเพิ่ม FORXIGA 10 มิลลิกรัม ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วย metformin มีผลทำให้ HbA1c และ FPG ดีขึ้นและน้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก ณ สัปดาห์ที่ 24 (ตารางที่ 4) ณ สัปดาห์ที่ 102 ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของค่า HbA1c จากค่าพื้นฐานที่ปรับแล้ว (รูปที่ 5), FPG และน้ำหนักตัวมีค่าเป็น -0.78%, -24.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ -2.81 กิโลกรัม ตามลำดับสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับ metformin และ 0.02%, -10.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ -0.67 กิโลกรัม สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกร่วมกับ metformin โดยดูจากกราฟวิเคราะห์แบบ longitudinal repeated measures โดยไม่รวมข้อมูลหลังจากให้การรักษาเพิ่ม สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพิ่มหรือหยุดยาเนื่องจากไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ในระยะการรักษาแบบปกปิดสองทาง 24 สัปดาห์ (ปรับค่าพื้นฐานสำหรับค่า HbA1c แล้ว) พบในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ metformin (15.0%) สูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับ metformin (4.4%) โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ metformin (60.1%) ที่ต้องให้การรักษาเพิ่มมีจำนวนมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับ metformin (44.0%) ที่สัปดาห์ 102 (ปรับค่าพื้นฐานสำหรับค่า HbA1c แล้ว)

ตารางที่ 4: ผลของการศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก ในระยะเวลา 24 สัปดาห์ (LOCF\*) ของ FORXIGA ในการให้ยาร่วมกับ metformin

ตัวแปรด้านประสิทธิผล	FORXIGA 10 มิลลิกรัม + metformin N=135 <sup>†</sup>	ยาหลอก + metformin N=137 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%)</b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	7.92	8.11
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> )	-0.84	-0.30
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.54 <sup>§</sup> (-0.74, -0.34)	
ร้อยละของผู้ป่วยที่ค่า HbA1c <7% ที่ได้ปรับค่าพื้นฐานแล้ว	40.6% <sup>¶</sup>	25.9%
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของค่า HbA1c ในผู้ป่วยที่มีค่าพื้นฐานของ HbA1c ≥9% (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> )	-1.32 <sup>¶</sup> (N= 18)	-0.53 (N=22)
<b>FPG (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)</b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	156.0	165.6
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> )	-23.5	-6.0
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-17.5 <sup>§</sup> (-25.0, -10.0)	

การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน ในสัปดาห์ที่ 1 (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> )	-16.5 <sup>§</sup> (N=115)	1.2 (N=126)
<b>น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)</b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	86.28	87.74
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> )	-2.86	-0.89
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-1.97 <sup>§</sup> (-2.63, -1.31)	

\* LOCF: ค่าการสังเกตหลังสุดที่ยกมา (ก่อนให้การรักษาเพิ่ม ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพิ่ม)

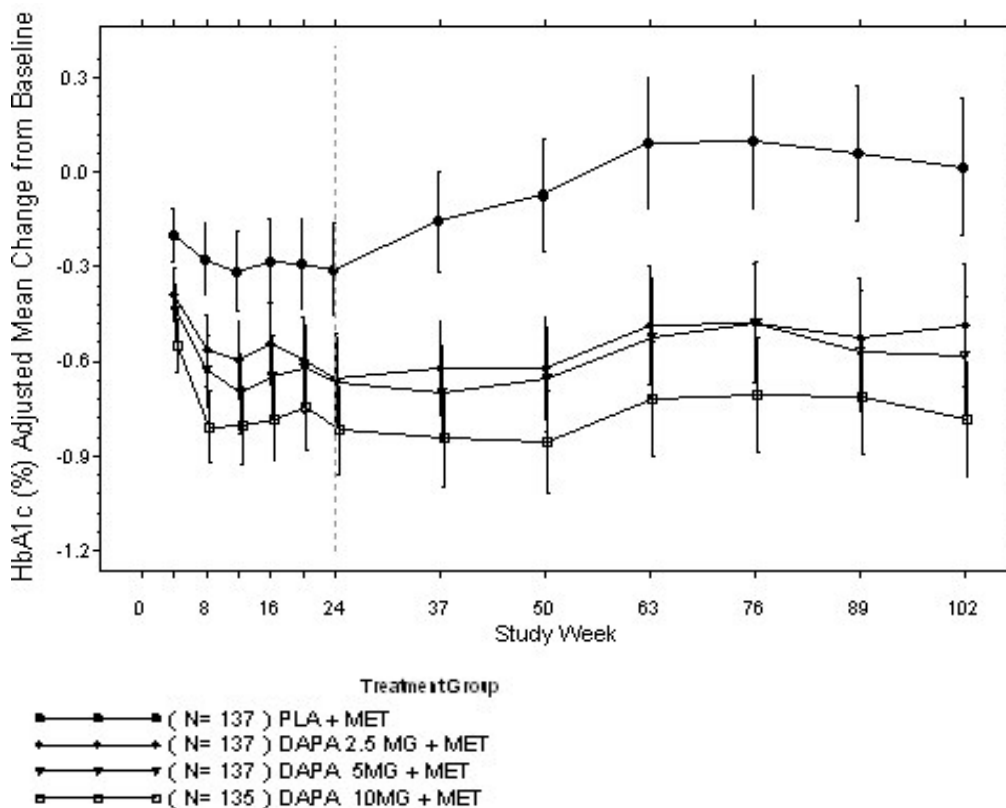
<sup>†</sup> ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มทั้งหมดซึ่งได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้งระหว่างการศึกษานิตปกปิดสองทางในระยะสั้น

<sup>‡</sup> Least squares mean adjusted for baseline value

<sup>§</sup> p-value <0.00001 เทียบกับยาหลอกร่วมกับ metformin

<sup>¶</sup> p-value <0.05 เทียบกับยาหลอกร่วมกับ metformin

**รูปที่ 5:** ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ HbA1c (%) จากค่าพื้นฐานที่มีการปรับค่าแล้ว ในการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกของการรักษาด้วย FORXIGA ร่วมกับ metformin เป็นระยะเวลา 102 สัปดาห์ (วิเคราะห์โดย longitudinal repeated measures analysis ซึ่งไม่รวมข้อมูลหลังให้การรักษาเพิ่ม)



Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean change from baseline

### **การศึกษาที่ให้ Glipizide เป็นกลุ่มควบคุม โดยให้ยาร่วมกับ metformin**

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งหมด 816 ราย ที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดีเพียงพอ (HbA1c >6.5% และ ≤10%) ได้รับการสุ่มให้เข้าร่วมในการศึกษาเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ ชนิด non-inferiority study ที่มี glipizide เป็นกลุ่มควบคุม โดยมีส่วนขยายเป็นระยะเวลา 156 สัปดาห์เพื่อประเมินผลของการเพิ่ม FORXIGA ให้กับ metformin ผู้ป่วยที่ได้รับ metformin อยู่แล้วในขนาดยาอย่างน้อย 1500 มิลลิกรัมต่อวันถูกสุ่มหลังจากเสร็จสิ้นช่วงเตรียมตัวก่อนเข้าสู่การศึกษาด้วยยาหลอกเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ให้ได้รับ glipizide หรือ dapagliflozin (5 มิลลิกรัม หรือ 2.5 มิลลิกรัมตามลำดับ) และถูกปรับขนาดยาขึ้นตลอดช่วงเวลา 18 สัปดาห์เพื่อให้ได้ผลต่อระดับน้ำตาลที่ดีที่สุด (FPG <110 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, <6.1 มิลลิโมล/ลิตร) หรือถึงระดับขนาดยาสูงสุด (ขนาดยา glipizide 20 มิลลิกรัมและ FORXIGA 10 มิลลิกรัม) เท่าที่ผู้ป่วยสามารถทนได้ หลังจากนั้นให้ขนาดยาคงที่ ยกเว้นจะปรับขนาดยาลงเพื่อป้องกันภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ไม่มีการรักษาเพิ่มสำหรับผู้ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ในการศึกษาทั้งหมด 104 สัปดาห์ แต่มีในระหว่างสัปดาห์ที่ 105 และ 208

เมื่อสิ้นสุดระยะการปรับขนาดยา 87% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA ได้รับการปรับขนาดยาถึงขนาดยาสูงสุดของการศึกษา (10 มิลลิกรัม) เทียบกับ 73% ที่ได้รับการรักษาด้วย glipizide (20 มิลลิกรัม) ค่าเฉลี่ยของ HbA1c ลดลงจากค่าพื้นฐานถึงสัปดาห์ที่ 52 (LOCF) ของ FORXIGA มีความคล้ายคลึงเมื่อเทียบกับ glipizide จึงแสดงให้เห็นถึงความไม่ด้อยกว่า (non-inferiority) (ตารางที่ 5) การรักษาด้วย FORXIGA ทำให้ค่าเฉลี่ยของน้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญจากค่าพื้นฐานถึงสัปดาห์ที่ 52 (LOCF) เมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ยของน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นในกลุ่ม glipizide

ในสัปดาห์ที่ 104 และ 208 ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของ HbA1c ที่ได้ปรับแล้ว คือ -0.32% และ -0.10% และการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว คือ -3.70 และ -3.95 กิโลกรัม ตามลำดับสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA และค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของ HbA1c ที่ได้ปรับแล้ว คือ -0.14% และ 0.20% ตามลำดับ และการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว คือ 1.36 และ 1.12 กิโลกรัม ตามลำดับสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย glipizide เมื่อดูจากการวิเคราะห์แบบ longitudinal repeated measures (รูปที่ 6 และ 7) ร้อยละของผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวลดลง ≥5% (ค่าที่ปรับแล้ว) ที่สัปดาห์ 104 และ 208 คือ 23.8% และ 51.0% ตามลำดับสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA และ 2.8% และ 9.9% ตามลำดับสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย glipizide

เมื่อถึงสัปดาห์ที่ 52, 104 และ 208 มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่หยุดยาหรือได้รับการรักษาเพิ่มเนื่องจากไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ (ค่าที่ปรับจากค่าพื้นฐานของ HbA1c) ในผู้ป่วยที่ได้รับ glipizide ร่วมกับ metformin (3.6%, 21.6% และ 44.9% ตามลำดับ) มากกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ FORXIGA ร่วมกับ metformin (0.2%, 14.5% และ 39.4% ตามลำดับ)

พบผู้ป่วยที่ได้รับ FORXIGA (3.5%, 4.3% และ 5.0%) เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างน้อยหนึ่งครั้งในสัดส่วนที่น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับ glipizide (40.8%, 47.0% และ 50.0%) ในสัปดาห์ที่ 52, 104 และ 208 ตามลำดับ

ตารางที่ 5: ผลของการศึกษาที่สัปดาห์ที่ 52 (LOCF\*) ในการศึกษาแบบกลุ่มควบคุมด้วยยาที่ออกฤทธิ์ (active-controlled) เปรียบเทียบ FORXIGA กับ glipizide ในการใช้ร่วมกับ metformin

ตัวแปรด้านประสิทธิภาพ	FORXIGA + metformin N=400 <sup>†</sup>	Glipizide + metformin N=401 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%)</b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	7.69	7.74
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> )	-0.52	-0.52
ความแตกต่างเมื่อเทียบกับ glipizide + metformin (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	0.00 <sup>§</sup>  (-0.11, 0.11)	
<b>น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)</b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	88.44	87.60
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> )	-3.22	1.44
ความแตกต่างเมื่อเทียบกับ glipizide + metformin (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-4.65 <sup>¶</sup>  (-5.14, -4.17)	
ร้อยละของผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวลดลง >5% (ค่าที่ปรับแล้ว) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	33.3% <sup>¶</sup>  (28.7, 37.9)	2.5%  (1.0, 4.0)

\* LOCF: ค่าการสังเกตหลังสุดที่ยกมา (ก่อนการให้การรักษาเพิ่ม สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพิ่ม)

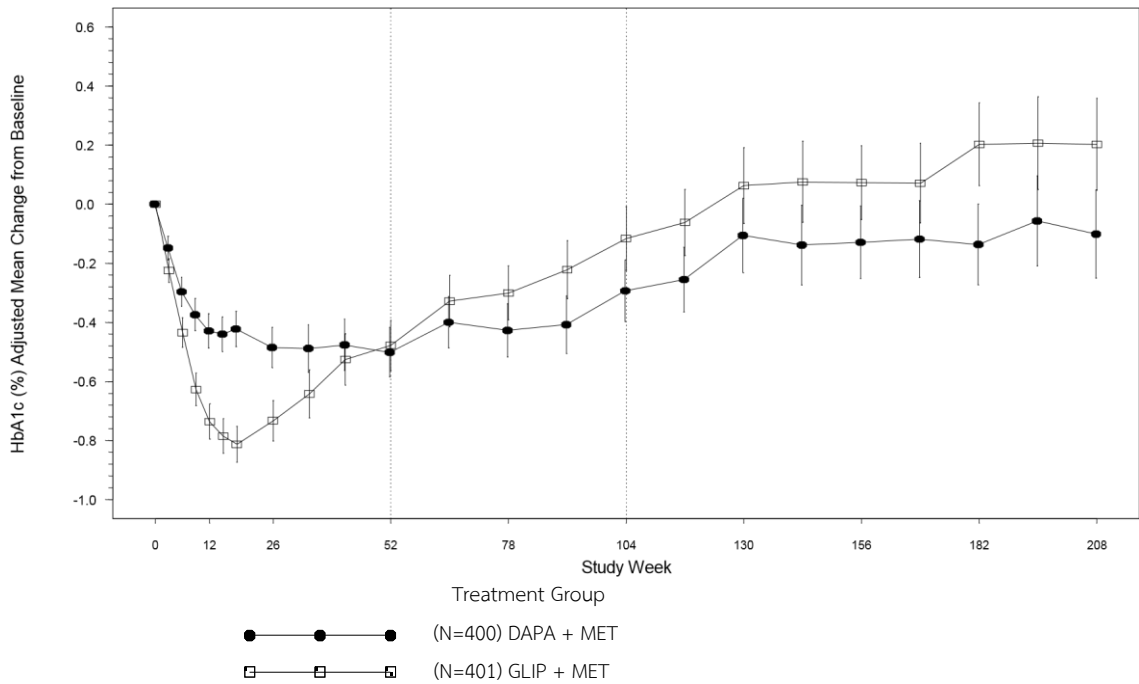
<sup>†</sup> ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มและได้รับการรักษาโดยมีการวัดประสิทธิภาพที่ค่าพื้นฐานและหลังได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้ง

<sup>‡</sup> Least squares mean adjusted for baseline value

<sup>§</sup> ไม่ด้อยกว่า glipizide + metformin

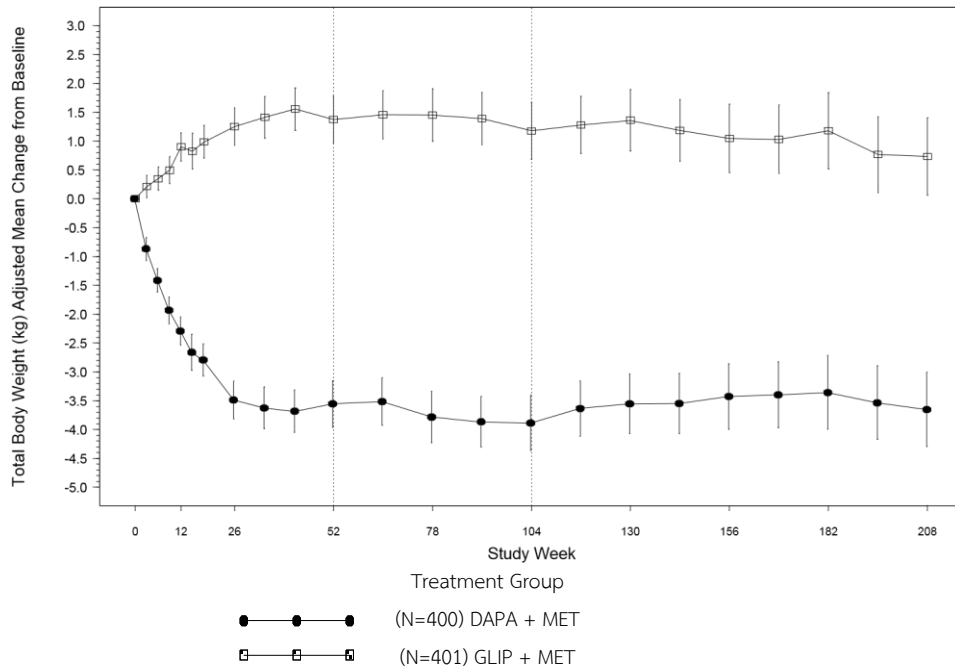
<sup>¶</sup> p-value <0.0001

รูปที่ 6: ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ HbA1c (%) จากค่าพื้นฐานที่มีการปรับค่าแล้ว ในการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาที่ออกฤทธิ์เปรียบเทียบ FORXIGA กับ glipizide ในการให้เพิ่มเข้าไปกับ metformin เป็นระยะเวลา 208 สัปดาห์ (วิเคราะห์โดย longitudinal repeated measures analysis ซึ่งไม่รวมข้อมูลหลังให้การรักษาเพิ่ม)



Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean change from baseline

รูปที่ 7: ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว (กิโลกรัม) จากค่าพื้นฐานที่มีการปรับค่าแล้ว ในการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาที่ออกฤทธิ์เปรียบเทียบ FORXIGA กับ glipizide ในการให้เพิ่มเข้าไปกับ metformin เป็นระยะเวลา 208 สัปดาห์ (วิเคราะห์โดย longitudinal repeated measures analysis ซึ่งไม่รวมข้อมูลหลังให้การรักษาเพิ่ม)



Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean change from baseline

การให้ยาร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่น ๆ ที่ได้รับอยู่แล้ว

การใช้เป็นยารักษา ร่วมกับ sulfonylurea ที่ได้รับอยู่แล้ว

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งหมด 597 ราย ที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดีเพียงพอ ( $HbA1c \geq 7\%$  และ  $\leq 10\%$ ) ได้รับการสุ่มในการศึกษาเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ แบบมียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุมโดยมีระยะเวลายืดออกไปอีก 24 สัปดาห์ เพื่อประเมินผลของ FORXIGA ในการใช้รักษาร่วมกับ glimepiride (ซึ่งเป็น sulfonylurea ชนิดหนึ่ง)

ผู้ป่วยที่ได้รับ glimepiride ในขนาดอย่างน้อยครึ่งหนึ่งของขนาดสูงสุดที่แนะนำสำหรับการรักษาแบบเป็นยาเดี่ยว (4 มิลลิกรัม) เป็นเวลาอย่างน้อย 8 สัปดาห์ในช่วงเตรียมตัวก่อนเข้าสู่การศึกษา ถูกสุ่มให้ได้รับ dapagliflozin 2.5 มิลลิกรัม FORXIGA 5 มิลลิกรัม หรือ 10 มิลลิกรัม หรือยาหลอก เพิ่มจากให้ glimepiride 4 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถปรับขนาดยา glimepiride ลงถึง 2 มิลลิกรัม หรือ 0 มิลลิกรัม ในกรณีที่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำระหว่างการรักษา แต่ไม่ให้อาจปรับขนาดยา glimepiride เพิ่มขึ้น

เมื่อให้ยา FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับ glimepiride ทำให้ค่า HbA1c, FPG, 2-hour PPG ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และน้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ glimepiride ณ สัปดาห์ที่ 24 (ตารางที่ 6, รูปที่ 8) ที่สัปดาห์ 48 ค่าเฉลี่ยของ HbA1c, FPG และน้ำหนักตัว ที่เปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน มีค่าเป็น -0.73%, -28.8 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ -2.41 กิโลกรัม ตามลำดับ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ glimepiride และ -0.04%, 2.6 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ -0.77 กิโลกรัม สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกร่วมกับ glimepiride ที่สัปดาห์ 48 โดยดูจากการวิเคราะห์แบบ longitudinal repeated measures โดยไม่รวมข้อมูลหลังจากให้การรักษาเพิ่ม

สัปดาห์ที่ 24 พบสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพิ่มหรือหยุดยาเนื่องจากไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ (ค่าที่ปรับจากค่าพื้นฐานของ HbA1c) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ glimepiride (16.2%) มากกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับ glimepiride (2.0%) เมื่อถึงสัปดาห์ที่ 48 (ค่าที่ปรับจากค่าพื้นฐานของ HbA1c) จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ glimepiride (52.1%) ที่ต้องให้การรักษาเพิ่ม มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับ glimepiride (18.4%)

### **การใช้เป็นยารักษา ร่วมกับ metformin และ sulfonylurea ที่ได้รับอยู่แล้ว**

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งหมด 218 ราย ที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดีเพียงพอ ( $HbA1c \geq 7\%$  และ  $\leq 10.5\%$ ) เข้าร่วมการศึกษาเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ มียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม โดยมีช่วงขยายเวลาการศึกษา 28 สัปดาห์ เพื่อประเมินผลของ FORXIGA ในการรักษา ร่วมกับ metformin และ sulfonylurea ผู้ป่วยที่ได้รับ metformin ในขนาดคงที่ (สูตรตำรับที่ออกฤทธิ์ทันทีหรือออกฤทธิ์เนิ่น)  $\geq 1500$  มิลลิกรัม/วัน ร่วมกับ sulfonylurea ในขนาดยาสูงสุดที่สามารถทนได้ โดยอย่างน้อยต้องมีขนาดยาเป็นครึ่งหนึ่งของขนาดยาสูงสุดเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 8 สัปดาห์ ก่อนลงทะเบียนเพื่อทำการสุ่มหลังจากช่วงเตรียมตัวก่อนเข้าการศึกษาด้วยยาหลอกเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ให้ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม หรือยาหลอก ไม่อนุญาตให้ปรับขนาดยา FORXIGA หรือ metformin ในระหว่างช่วง 24 สัปดาห์ของการรักษา อนุญาตให้มีการปรับลดขนาดยา sulfonylurea เพื่อป้องกันภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ แต่ไม่อนุญาตให้ปรับเพิ่มขนาดยา

การใช้ FORXIGA 10 มิลลิกรัมรักษา ร่วมกับ metformin และ sulfonylurea ที่ได้รับอยู่แล้ว ทำให้ค่า HbA1c และ FPG ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญและน้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอกที่สัปดาห์ 24 (ตารางที่ 6) พบการลดลงของความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่งในผู้ป่วยที่รักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัมอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ณ สัปดาห์ที่ 8 ผลต่อ HbA1c, FPG และน้ำหนักตัว ที่พบในสัปดาห์ที่ 24 ยังคงอยู่อย่างต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 52

สัปดาห์ที่ 24 พบผู้ป่วย 10 ราย (9.3%) ที่รักษาด้วยยาหลอกร่วมกับ metformin และ sulfonylurea ได้รับการรักษาเพิ่มหรือหยุดการรักษาเนื่องจากไม่สามารถควบคุมน้ำตาลได้ และไม่พบในผู้ป่วยที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม รักษา ร่วมกับ metformin และ sulfonylurea (ค่าที่ปรับจากค่าพื้นฐานของ HbA1c) ผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาหลอกร่วมกับ metformin และ sulfonylurea (42.7%) ที่ได้รับการรักษาเพิ่มเนื่องจากไม่สามารถควบคุมน้ำตาลได้มีจำนวนมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา FORXIGA (10.1%) ที่สัปดาห์ 52 (ค่าที่ปรับจากค่าพื้นฐานของ HbA1c) ไม่มีผู้ป่วยรายใดหยุดการรักษาจากยาที่ศึกษาเนื่องจากการควบคุมระดับน้ำตาลที่ไม่ดีพอ

### **การใช้เป็นยารักษา ร่วมกับ Thiazolidinedione ที่ได้รับอยู่แล้ว**

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งหมด 420 ราย ที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดีเพียงพอ ( $HbA1c \geq 7\%$  และ  $\leq 10.5\%$ ) เข้าร่วมในการศึกษาแบบมียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ โดยมีช่วงขยายเวลาการศึกษาอีก 24 สัปดาห์ เพื่อประเมินผลของ FORXIGA ในการใช้ร่วมกับ pioglitazone (thiazolidinedione ชนิดหนึ่ง) ผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาของ pioglitazone 45 มิลลิกรัมต่อวัน (หรือ 30 มิลลิกรัมต่อวัน ถ้าผู้ป่วยทนขนาดยา 45 มิลลิกรัมต่อวันไม่ได้) เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ถูกสุ่มหลังจากช่วงเตรียมตัวก่อนเข้าสู่การศึกษา 2 สัปดาห์ให้ได้รับ FORXIGA 5 มิลลิกรัม หรือ 10 มิลลิกรัม หรือยาหลอก เพิ่มเติมจากขนาดยา pioglitazone ที่ได้รับอยู่ ไม่อนุญาตให้ปรับขนาดยาของ FORXIGA หรือ pioglitazone ในระหว่างการศึกษา

เมื่อให้ยา FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับ pioglitazone ทำให้ค่า HbA1c, 2-hour PPG, FPG, สัดส่วนของผู้ป่วยที่ค่า HbA1c  $< 7\%$  ปรับดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และน้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ pioglitazone ณ สัปดาห์ที่ 24 (ตารางที่ 6, รูปที่ 9) การรักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับ pioglitazone ยังทำให้ค่าของเส้นรอบเอว (waist circumference) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ pioglitazone ณ สัปดาห์ที่ 48 ค่าเฉลี่ยของ HbA1c, FPG, และน้ำหนักตัวที่เปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่ได้ปรับแล้ว มีค่าเป็น  $-1.21\%$ ,  $-33.1$  มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ  $0.69$  กิโลกรัม ตามลำดับสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับ pioglitazone และ  $-0.54\%$ ,  $-13.1$  มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ  $2.99$  กิโลกรัม สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก โดยดูจากการวิเคราะห์แบบ longitudinal repeated measures ซึ่งไม่รวมข้อมูลหลังจากให้การรักษาเพิ่ม

สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพิ่ม หรือหยุดยาเนื่องจากไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ (ค่าที่ปรับจากค่าพื้นฐานของ HbA1c) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ pioglitazone (11.6%) มากกว่าในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับ pioglitazone (3.7%) ที่สัปดาห์ 24 เมื่อถึงสัปดาห์ที่ 48 (ค่าที่ปรับจากค่าพื้นฐาน) มีผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ pioglitazone (33.8%) ที่ต้องให้การรักษาเพิ่ม มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับ pioglitazone (11.8%)

#### การใช้เป็นยารักษาร่วมกับอินซูลินที่ได้รับอยู่แล้ว

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งหมด 808 ราย ที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดีเพียงพอ ( $HbA1c \geq 7.5\%$  และ  $\leq 10.5\%$ ) ถูกสุ่มเข้าร่วมการศึกษาเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ แบบมียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม โดยมีช่วงขยายเวลาการศึกษาอีก 80 สัปดาห์ เพื่อประเมินผลของ FORXIGA ในการรักษาร่วมกับอินซูลิน ผู้ป่วยที่รับอินซูลินในขนาดยาคงที่ โดยมีค่าเฉลี่ยของขนาดอินซูลินชนิดฉีดอย่างน้อย 30 IU ต่อวัน เป็นเวลาอย่างน้อย 8 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการศึกษา และได้รับยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทานสูงสุด 2 ชนิดรวมทั้ง metformin ถูกสุ่มหลังจากเสร็จสิ้นช่วงคัดเลือก 2 สัปดาห์ ให้ได้รับ dapagliflozin 2.5 มิลลิกรัม, FORXIGA 5 มิลลิกรัม หรือ 10 มิลลิกรัม หรือยาหลอกเพิ่มจากการได้รับอินซูลินและยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทานอื่นๆ ในขนาดยาปัจจุบันของผู้ป่วยที่ได้รับอยู่ ผู้ป่วยถูกแบ่งกลุ่มตามการมีหรือไม่มีประวัติการได้รับยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทาน อนุญาตให้ปรับ



ขนาดของยาอินซูลินขึ้นหรือลงในระหว่างการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ตามเป้าหมายเท่านั้น ไม่อนุญาตให้ปรับขนาดยาของยาที่ศึกษาแบบปกปิดและยารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่นๆ ในระหว่างการรักษา ยกเว้น ให้ลดขนาดยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทานได้เมื่อมีข้อกังวลของการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหลังจากหยุดการรักษาด้วยอินซูลิน

ในการศึกษานี้ 50% ของผู้ป่วยได้รับอินซูลินสำหรับการรักษาอย่างเดี่ยวเมื่อแรกเข้าการศึกษา ขณะที่อีก 50% ได้รับยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทาน 1 หรือ 2 ชนิดรวมกับการให้อินซูลิน สัปดาห์ที่ 24 พบว่าการรักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัม มีผลให้ค่า HbA1c และขนาดยาอินซูลินเฉลี่ยปรับดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญและน้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับยาหลอกในการให้ร่วมกับอินซูลินโดยมีหรือไม่มียารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทานอื่นๆ รวมไม่เกิน 2 ชนิด (ตารางที่ 6) ผลของ FORXIGA ต่อค่า HbA1c มีความคล้ายคลึงกันในผู้ป่วยที่ได้อินซูลินเดี่ยวๆ และผู้ป่วยที่ได้อินซูลินร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทาน

ณ สัปดาห์ที่ 48 และ 104 ผู้ป่วยที่รักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับอินซูลินมีค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของ HbA1c ที่ปรับแล้ว คือ -0.93% และ -0.71% การเปลี่ยนแปลงของ FPG คือ -21.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ -18.2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว -1.79 กิโลกรัม และ -1.97 กิโลกรัม ตามลำดับ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกร่วมกับอินซูลินมีค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของ HbA1c ที่ปรับแล้ว คือ -0.43% และ -0.06% การเปลี่ยนแปลงของ FPG คือ -4.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ -11.2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว -0.18 กิโลกรัม และ 0.91 กิโลกรัม ตามลำดับ (โปรดดูรูปที่ 10)

ณ สัปดาห์ที่ 24 พบสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม ที่ลดขนาดอินซูลินได้น้อย 10% สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ต้องปรับขนาดของยาอินซูลินเพิ่มขึ้นหรือหยุดการศึกษาเนื่องจากไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ (ค่าที่ปรับจากค่าพื้นฐานของ HbA1c) ในผู้ที่ได้รับยาหลอกร่วมกับอินซูลิน (29.2%) มากกว่าผู้ที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับอินซูลิน (9.7%) เมื่อถึงสัปดาห์ที่ 48 และ 104 ขนาดยาอินซูลินยังคงที่ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัม โดยมีขนาดยาเฉลี่ย 76 IU/วัน แต่มีการเพิ่มขนาดยาอย่างต่อเนื่อง (ขนาดยาเพิ่มขึ้นจากค่าพื้นฐานเฉลี่ย 10.5 IU และ 18.3 IU ตามลำดับ) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก ณ สัปดาห์ที่ 48 และ 104 (ค่าที่ปรับจากค่าพื้นฐานของ HbA1c) ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกที่จำเป็นต้องปรับขนาดยาอินซูลินเพิ่มขึ้นเพื่อคงระดับน้ำตาล หรือหยุดการศึกษาเนื่องจากไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ (42.8% และ 50.4% ตามลำดับ) มีจำนวนมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม (15.3% และ 25.5% ตามลำดับ)

**ตารางที่ 6: ผลการศึกษาของการรักษาด้วยการเพิ่มยา FORXIGA ในการให้ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานอื่น เปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นระยะ 24 สัปดาห์**

ตัวแปรด้านประสิทธิภาพ	FORXIGA 10 มิลลิกรัม	ยาหลอก
<b>ในการให้ยาร่วมกับ sulfonylurea (Glimepiride)</b>		
Intent-to-Treat Population	N=151 <sup>†</sup>	N=145 <sup>†</sup>
HbA1c (%) <sup>*</sup>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	8.07	8.15
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> )	-0.82	-0.13
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.68 <sup>§</sup> (-0.86, -0.51)	
ร้อยละของผู้ป่วยที่ค่า HbA1c <7% (ปรับสำหรับค่าพื้นฐาน)	31.7 % <sup>§</sup>	13.0%
FPG (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) <sup>*</sup>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	172.4	172.7
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> )	-28.5	-2.0
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-26.5 <sup>§</sup> (-33.5, -19.5)	
2-hour PPG <sup>¶</sup> (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	329.6	324.1
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> )	-60.6	-11.5
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-49.1 <sup>§</sup> (-64.1, -34.1)	
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	80.56	80.94
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> )	-2.26	-0.72
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-1.54 <sup>§</sup> (-2.17, -0.92)	
<b>ในการให้ยาร่วมกับ metformin และ sulfonylurea</b>		
Intent-to-Treat Population	N=108 <sup>†</sup>	N=108 <sup>†</sup>
HbA1c (%) <sup>**</sup>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	8.08	8.24
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> )	-0.86	-0.17
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.69 <sup>§</sup> (-0.89, -0.49)	

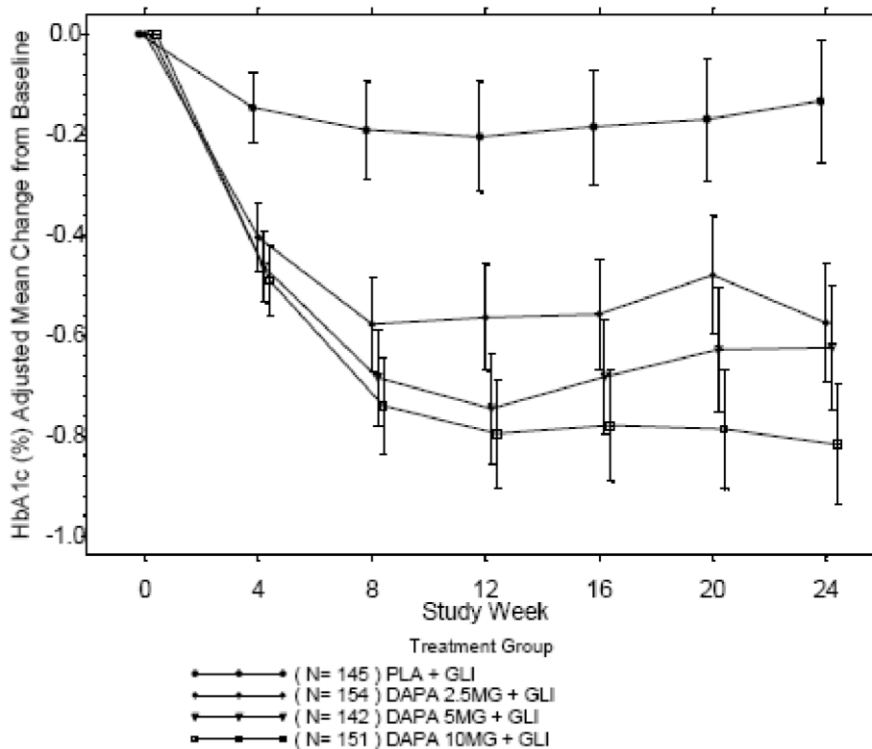
ร้อยละของผู้ป่วยที่ค่า HbA1c <7% (ปรับสำหรับค่าพื้นฐาน)	31.8% <sup>§</sup>	11.1%
<b>FPG (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)*</b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	167.4	180.3
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> )	-34.2	-0.8
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-33.5 <sup>§</sup> (-43.1, -23.8)	
<b>น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)*</b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	88.57	90.07
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> )	-2.65	-0.58
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-2.07 <sup>§</sup> (-2.79, -1.35)	
<b>ความดันซิสโตลิกขณะนั่งที่สัปดาห์ที่ 8 (มิลลิเมตรปรอท)</b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	134.7	136.3
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่สัปดาห์ที่ 8 (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> )	-4.0	-0.3
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-3.8** (-7.1, -0.5)	
<b>ในการให้ยาร่วมกับ Thiazolidinedione (Pioglitazone)</b>		
<b>Intent-to-Treat Population</b>	N=140 <sup>#</sup>	N=139 <sup>#</sup>
<b>HbA1c (%)*</b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	8.37	8.34
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> )	-0.97	-0.42
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.55 <sup>§</sup> (-0.78,-0.31)	
ร้อยละของผู้ป่วยที่ค่า HbA1c <7% (ปรับสำหรับค่าพื้นฐาน)	38.8%**	22.4%
<b>FPG (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)*</b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	164.9	160.7
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> )	-29.6	-5.5
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-24.1 <sup>§</sup> (-32.2,-16.1)	
<b>2-hour PPG<sup>¶</sup> (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)*</b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	308.0	293.6

การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> )	-67.5	-14.1
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-53.3 <sup>s</sup> (-71.1,-35.6)	
<b>น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)*</b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	84.82	86.40
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> )	-0.14	1.64
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-1.78 <sup>s</sup> (-2.55,-1.02)	
การเปลี่ยนแปลงของเส้นรอบเอว (เซนติเมตร) จากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> )	-0.17**	1.38
<b>ในการให้ร่วมกับอินซูลินโดยให้หรือไม่ให้ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทานไม่เกิน 2 ชนิด</b>		
<b>Intent-to-Treat Population</b>	N=194 <sup>†</sup>	N=193 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%)*</b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	8.58	8.15
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> )	-0.90	-0.30
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.60 <sup>s</sup> (-0.74,-0.45)	
<b>ค่าเฉลี่ยของขนาดอินซูลินที่ได้รับต่อวัน (IU)<sup>††</sup></b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	77.96	73.96
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> )	-1.16	5.08
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-6.23 <sup>s</sup> (-8.84,-3.63)	
ร้อยละของผู้ป่วยที่ค่าเฉลี่ยของขนาดอินซูลินที่ได้รับต่อวันลดลง อย่างน้อย 10% ที่ปรับสำหรับค่าพื้นฐาน	19.7%**	11.0%
<b>FPG (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)*</b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	173.7	170.0
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> )	-21.7	3.3
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-25.0 <sup>s</sup> (-34.3, -15.8)	
<b>น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)*</b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	94.63	94.21
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> )	-1.67	0.02

ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-1.68 <sup>§</sup> (-2.19, -1.18)	
--	--------------------------------------	--

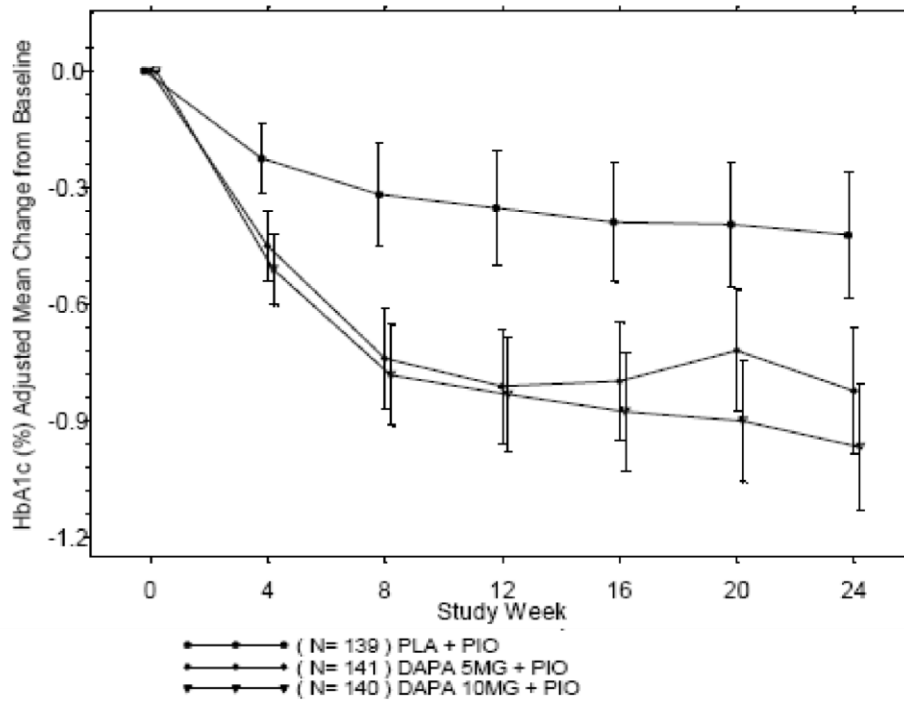
- \* LOCF: ค่าการสังเกตครั้งสุดท้ายที่กามา (ก่อนให้การรักษาเพิ่ม ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพิ่ม)
- † ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มและได้รับการรักษาโดยมีการวัดประสิทธิภาพที่ค่าพื้นฐานและหลังได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้ง
- ‡ Least squares mean adjusted for baseline value
- § p-value <0.0001 เทียบกับยาหลอก
- ¶ ระดับ 2-hour PPG ตามที่ตอบสนองกับการทดสอบความทนต่อการให้กลูโคสโดยการรับประทาน 75 กรัม (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)
- # ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มทั้งหมดซึ่งได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้งระหว่างการศึกษานิตปกปิดสองทางในระยะสั้น
- \*\* p-value <0.05 เทียบกับยาหลอก
- ++ LOCF: ค่าการสังเกตครั้งสุดท้ายจากการศึกษา (หลังให้การรักษาเพิ่ม) ที่ยกมา
- ‡‡ LRM: longitudinal repeated measures analysis

รูปที่ 8: ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ HbA1c (%) จากค่าพื้นฐานที่มีการปรับค่าแล้ว (LOCF) ในการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกของ FORXIGA ร่วมกับ sulfonylurea (Glimepiride) เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์



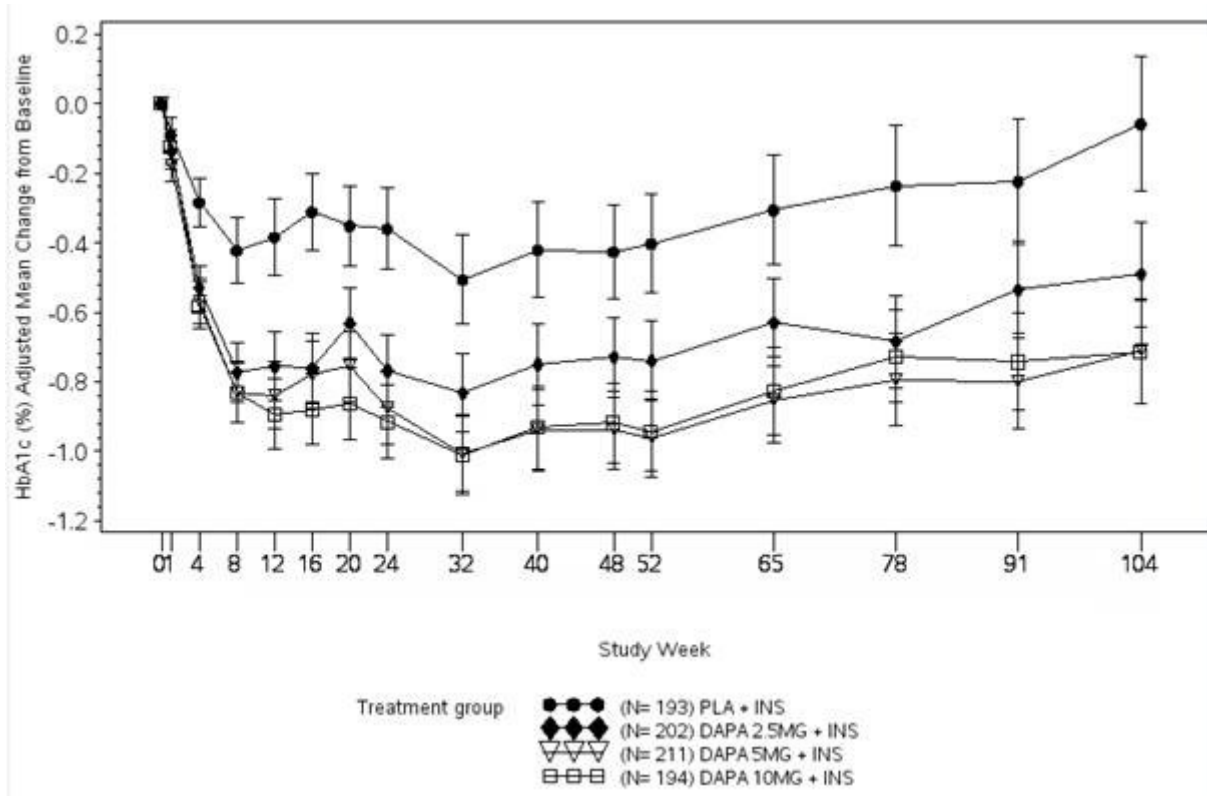
Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean change from baseline

รูปที่ 9: ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ HbA1c (%) จากค่าพื้นฐานที่มีการปรับค่าแล้ว (LOCF) ในการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกของ FORXIGA ร่วมกับ thiazolidinedione (pioglitazone) เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์



Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean change from baseline

รูปที่ 10: ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ HbA1c (%) จากค่าพื้นฐานที่มีการปรับค่าแล้ว (LOCF) ในการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกของ FORXIGA ร่วมกับอินซูลินโดยให้หรือไม่ให้ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทานไม่เกิน 2 ชนิด เป็นระยะเวลา 104 สัปดาห์ โดยไม่รวมข้อมูลหลังจากมีการปรับเพิ่มขนาดยาอินซูลิน



**การใช้เป็นยารักษา ร่วมกับ Sitagliptin เพียงชนิดเดียว หรือร่วมกับ metformin ด้วย ที่รับประทานอยู่แล้ว**

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งหมด 452 รายที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน หรือได้รับการรักษาด้วย metformin หรือยา ยับยั้ง DPP4 อย่างเดียวหรือให้ร่วมกัน ในขณะที่เข้าร่วมการศึกษา และมีการควบคุมน้ำตาลไม่เพียงพอ (HbA1c  $\geq 7.0\%$  และ  $\leq 10.0\%$ ) เข้าร่วมการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ มีส่วนขยายอีก 24 สัปดาห์ เพื่อประเมินผลของ FORXIGA ในการใช้ร่วมกับ sitagliptin (ซึ่งเป็นยายับยั้ง DPP4 ชนิดหนึ่ง) อย่าง เดียวหรือให้ร่วมกับ metformin

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเข้าเกณฑ์ ได้รับการแบ่งกลุ่มตามประวัติของการใช้หรือไม่ใช้ metformin มาก่อน ( $\geq 1500$  มิลลิกรัม/วัน) และในแต่ละกลุ่มถูกสุ่มให้ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับ sitagliptin 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง หรือยาหลอกร่วมกับ sitagliptin 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง ทำการทดสอบจุดยุติหลักของ FORXIGA 10 มิลลิกรัม เทียบกับยาหลอกสำหรับกลุ่มศึกษาทั้งหมด (โดยให้ sitagliptin ร่วมหรือไม่ร่วมกับ metformin) และสำหรับแต่ละ กลุ่มย่อย (sitagliptin อย่างเดียว หรือ sitagliptin ร่วมกับ metformin) 37% ของผู้ป่วยไม่เคยได้รับยามาก่อน, 32% ได้รับยา metformin อย่างเดียว, 13% ได้รับยายับยั้ง DPP4 อย่างเดียว และ 18% ได้รับยายับยั้ง DPP4 ร่วมกับ metformin ไม่อนุญาตให้ปรับขนาดยา FORXIGA, sitagliptin หรือ metformin ระหว่างการศึกษา

ในการให้ยา ร่วมกับ sitagliptin (โดยให้หรือไม่ให้ร่วมกับ metformin) พบว่า FORXIGA 10 มิลลิกรัม ทำให้ค่า HbA1c โดยค่า HbA1c ในผู้ป่วยที่มีค่าพื้นฐานของ HbA1c  $\geq 8\%$  และ FPG ปรับดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และน้ำหนัก ตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ sitagliptin (โดยให้หรือไม่ให้ร่วมกับ metformin) ที่สัปดาห์ 24 (ตารางที่ 7) การเปลี่ยนแปลงที่ตื้นเขินนี้ยังพบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ sitagliptin อย่างเดียว (n=110) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ sitagliptin อย่างเดียว (n=111) และกลุ่ม ผู้ป่วยที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ sitagliptin และ metformin (n=113) เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา หลอกร่วมกับ sitagliptin และ metformin (n=113) (ตารางที่ 7)

ที่สัปดาห์ 48 ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของค่า HbA1c ค่า HbA1c ของผู้ป่วยที่มีค่า HbA1c พื้นฐาน  $\geq 8$  ค่า FPG ค่า PPG และน้ำหนักตัว ที่มีการปรับแล้วเท่ากับ  $-0.30\%$ ,  $-0.72\%$ ,  $-19.7$  มิลลิกรัม/เดซิลิตร,  $-43.0$  มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ  $-2.03$  กิโลกรัม ตามลำดับ ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยา FORXIGA ร่วมกับ sitagliptin โดยได้รับหรือไม่ได้รับ metformin รวมด้วย และ  $0.38\%$ ,  $0.26\%$ ,  $13.5$  มิลลิกรัม/เดซิลิตร  $12.1$  มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ  $0.18$  กิโลกรัม ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาหลอกร่วมกับ sitagliptin โดยได้รับหรือไม่ได้รับ metformin รวมด้วย อ้างอิงการวิเคราะห์ด้วยวิธี longitudinal repeated measures analysis ซึ่งไม่รวมข้อมูลหลังจากได้รับการรักษา เพิ่ม เมื่อพิจารณาในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ metformin ที่สัปดาห์ 48 ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของค่า HbA1c ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับ sitagliptin เท่ากับ  $0.00\%$  และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ร่วมกับ sitagliptin เท่ากับ  $0.85\%$  และในผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน ของค่า HbA1c ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับ sitagliptin เท่ากับ  $-0.44\%$  และผู้ป่วยที่ได้รับ

ยาหลอกร่วมกับ sitagliptin เท่ากับ 0.15% อ้างอิงการวิเคราะห์ด้วยวิธี longitudinal repeated measures analysis ซึ่งไม่รวมข้อมูลหลังจากได้รับการรักษาเพิ่ม

สัดส่วนของผู้ป่วยที่สัปดาห์ 24 และสัปดาห์ 48 ที่ได้รับการรักษาเพิ่มหรือหยุดการศึกษาเนื่องจากไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ (ปรับค่าพื้นฐานสำหรับ HbA1c) ในผู้ที่ได้รับ sitagliptin โดยได้รับหรือไม่ได้รับ metformin ร่วมด้วย (41.5% และ 56.6% ตามลำดับ) มากกว่าผู้ที่ได้รับยา FORXIGA โดยได้รับหรือไม่ได้รับ metformin ร่วมด้วย (18.8% และ 32.7% ตามลำดับ)

**ตารางที่ 7: ผลของการศึกษาใน 24 สัปดาห์ (LOCF\*) ในการศึกษาเปรียบเทียบยาหลอกกับการรักษาด้วย FORXIGA ร่วมกับ Sitagliptin โดยให้หรือไม่ให้ร่วมกับ metformin (การวิเคราะห์อย่างสมบูรณ์ และแบ่งกลุ่มโดยให้หรือไม่ให้ร่วมกับ metformin)**

ตัวแปรด้านประสิทธิภาพ	FORXIGA 10 มิลลิกรัม + Sitagliptin + หรือ - Met	ยาหลอก+ Sitagliptin + หรือ - Met	FORXIGA 10 มิลลิกรัม + Sitagliptin	ยาหลอก + Sitagliptin	FORXIGA 10 มิลลิกรัม + Sitagliptin + Met	ยาหลอก+ Sitagliptin + Met
	N=223 <sup>†</sup>	N=224 <sup>†</sup>	N=110 <sup>†</sup>	N=111 <sup>†</sup>	N=113 <sup>†</sup>	N=113 <sup>†</sup>
HbA1c (%)						
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	7.90	7.97	7.99	8.07	7.80	7.87
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> )	-0.45	0.04	-0.47	0.10	-0.43	-0.02
ผลต่างจาก ยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.48 <sup>s</sup> (-0.62, -0.34)		-0.56 <sup>s</sup> (-0.79, -0.34)		-0.40 <sup>s</sup> (-0.58, -0.23)	
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ในค่า HbA1c ของผู้ป่วยที่	-0.80 <sup>s</sup> (N=94)	0.03 (N=99)	-0.81 <sup>s</sup>	0.06	-0.79 <sup>s</sup>	0.0



มีค่าพื้นฐาน ของ HbA1c $\geq 8\%$ (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับ แล้ว <sup>†</sup> )						
<b>FPG (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)</b>						
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	161.7	163.1	157.3	161.5	165.9	164.7
การเปลี่ยนแปลงจาก ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย ที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> )	-24.1	3.8	-22.0	4.6	-26.2	3.0
ผลต่างจากยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่า แล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-27.9 <sup>s</sup>  (-34.5, -21.4)		-26.6 <sup>s</sup>  (-36.3, -16.85)		-29.2 <sup>s</sup>  (-38.0, -20.4)	
<b>น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)</b>						
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	91.02	89.23	88.01	84.20	93.95	94.17
การเปลี่ยนแปลงจาก ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย ที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> )	-2.14	-0.26	-1.91	-0.06	-2.35	-0.47
ผลต่างจากยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่า แล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-1.89 <sup>s</sup>  (-2.37, -1.40)		1.85 <sup>s</sup>  (-2.47, -1.23)		1.87 <sup>s</sup>  (-2.61, -1.13)	
<b>SBP ขณะนั่งสัปดาห์ที่ 8 ของผู้ป่วยที่มีค่าพื้นฐานของ SBP ขณะนั่ง <math>\geq 130</math> มม.ปรอท (มิลลิเมตรปรอท)</b>						
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	140.5 (N=111)	139.3 (N=101)	138.5	137.9	141.9	140.3
การเปลี่ยนแปลงจาก ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย ที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> )	-6.0	-5.1	-6.6	-4.2	-5.3	-5.5

ผลต่างจากยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่า แล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.86  (-3.8, 2.0)		-2.4  (-6.4, 1.7)		0.2  (-3.85, 4.32)	
<b>2- hour PPG<sup>¶</sup> (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)</b>						
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	227.8	226.3	225.3	231.2	230.2	221.0
การเปลี่ยนแปลงจาก ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย ที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> )	-47.7	-4.8	-46.3	-2.6	-48.9	-7.2
ผลต่างจากยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่า แล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-42.9  (-52.1, -33.8)		-43.7  (-55.9, -31.5)		-41.6  (-55.4, -27.8)	
ผู้ป่วยที่ค่า HbA1c ลดลง $\geq 0.7\%$ (%ที่ ปรับแล้ว)	35.4%	16.6%	42.8	17.2	28.0	16.0

\* LOCF: ค่าการสังเกตหลังสุดที่ยกมา (ก่อนให้การรักษาเพิ่มในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพิ่ม)

<sup>†</sup> ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มและได้รับการรักษาโดยมีการวัดประสิทธิภาพที่ค่าพื้นฐานและหลังได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้ง

<sup>‡</sup> Least squares mean adjusted for baseline value

<sup>§</sup> p-value <0.0001 เทียบกับยาหลอก

<sup>¶</sup> ระดับ 2-hour PPG ตามที่ตอบสนองกับการทดสอบความทนต่อการให้กลูโคสโดยการรับประทาน 75 กรัม (OGTT)

### การให้ Saxagliptin ร่วมกับ FORXIGA ตั้งแต่เริ่มแรกในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ด้วย metformin

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้อย่างเหมาะสมด้วยยา metformin เพียงชนิดเดียวทั้งหมด 534 ราย (HbA1c  $\geq 8\%$  และ  $\leq 12\%$ ) เข้าร่วมการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดทั้งสองด้าน มียาที่ออกฤทธิ์เป็นกลุ่มควบคุม เพื่อทดสอบความเหนือกว่าโดยเปรียบเทียบการเพิ่ม saxagliptin และ FORXIGA ร่วมกับ metformin กับการเพิ่ม saxagliptin (DPP4 inhibitor) หรือ FORXIGA ร่วมกับ metformin เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ ผู้ป่วยถูกสุ่มให้เข้า 1 ใน 3 กลุ่มการรักษาที่ปกปิดไว้ โดยได้รับ saxagliptin 5 มิลลิกรัม และ FORXIGA 10

มิลลิกรัมร่วมกับ metformin หรือ saxagliptin 5 มิลลิกรัม และยาหลอกร่วมกับ metformin XR หรือ FORXIGA 10 มิลลิกรัม และยาหลอกร่วมกับ metformin XR

กลุ่มที่ได้รับยาร่วมกันระหว่าง saxagliptin และ FORXIGA สามารถลดค่า HbA1c ได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ saxagliptin หรือ FORXIGA ณ สัปดาห์ 24 โดย 41% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาร่วมกันระหว่าง saxagliptin และ FORXIGA ลดระดับ HbA1c ให้น้อยกว่า 7% เทียบกับ 18% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา saxagliptin และ 22% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA

**ตารางที่ 8: ค่า HbA1c ณ สัปดาห์ 24 (LRM\*) ในการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาที่ออกฤทธิ์เปรียบเทียบการให้ยาร่วมกันระหว่าง saxagliptin และ FORXIGA เข้าร่วมกับการให้ metformin เทียบกับการให้ saxagliptin หรือ FORXIGA เข้าร่วมกับการให้ metformin เทียบกับการให้ FORXIGA ร่วมกับการให้ metformin**

ตัวแปรด้านประสิทธิภาพ	Saxagliptin 5 มิลลิกรัม + FORXIGA 10 มิลลิกรัม + Metformin XR N=179 <sup>†</sup>	Saxagliptin 5 มิลลิกรัม + Metformin XR N=176 <sup>†</sup>	FORXIGA10 มิลลิกรัม + Metformin XR N=179 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%) ณ สัปดาห์ที่ 24 (LRM)*</b>			
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	8.93	9.03	8.87
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%) สำหรับค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน ที่ปรับแล้ว	-1.47 (-1.62, -1.31)	-0.88 (-1.03, -0.72)	-1.20 (-1.35, -1.04)
ผลต่างจาก saxagliptin + metformin (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.59 <sup>§</sup> (-0.81, -0.37)	-	-
ผลต่างจาก FORXIGA + metformin (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.27 <sup>¶</sup> (-0.48, -0.05)	-	-

\* LRM = Longitudinal repeated measures (ข้อมูลก่อนให้การรักษาเพิ่ม)

- † ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มและได้รับการรักษาโดยมีการวัดประสิทธิภาพที่ค่าแรกเข้าและหลังได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้ง
- ‡ Least squares mean adjusted for baseline value
- § p-value <0.0001.
- ¶ p-value=0.0166

ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงที่ปรับแล้วของน้ำหนักตัวที่สัปดาห์ที่ 24 คือ -2.05 กิโลกรัม (95% CI [-2.52, -1.58]) ในกลุ่มที่ได้รับ saxagliptin และ FORXIGA ร่วมกับ metformin และ -2.39 กิโลกรัม (95% CI [-2.87, -1.91]) ในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA ร่วมกับ metformin ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงที่ปรับแล้วของน้ำหนักตัวในกลุ่มที่ได้รับ saxagliptin ร่วมกับ metformin ไม่มีการเปลี่ยนแปลง 0.00 กิโลกรัม (95% CI [-0.48, 0.49])

**การใช้ FORXIGA เป็นยาร่วมในการรักษาในผู้ป่วยที่ควบคุมได้ไม่เพียงพอที่ได้รับ saxagliptin ร่วมกับ metformin ที่ได้รับอยู่แล้ว**

การศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง มีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอก เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ เปรียบเทียบการเพิ่ม FORXIGA 10 มิลลิกรัม เข้าไปกับ saxagliptin 5 มิลลิกรัมกับ metformin กับการเพิ่มยาหลอกเข้าไป กับ saxagliptin 5 มิลลิกรัม (DPP4 inhibitor) กับ metformin ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดีเพียงพอ ( $\geq 7\%$  และ  $\leq 10.5\%$ ) ผู้เข้าร่วมการศึกษา 320 ราย ถูกสุ่มให้เข้ากลุ่มที่เพิ่ม FORXIGA เข้าไปกับ saxagliptin กับ metformin หรือกลุ่มที่เพิ่มยาหลอกเข้าไป กับ saxagliptin ร่วมกับ metformin อย่างไม่อย่างหนึ่งโดยเท่าเทียมกัน

กลุ่มที่เพิ่ม FORXIGA 10 มิลลิกรัม เข้าไปกับ saxagliptin กับ metformin สามารถลด HbA1c ได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.0001) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่เพิ่มยาหลอกเข้าไปกับ saxagliptin กับ metformin ที่ สัปดาห์ที่ 24 (โปรดดูตารางที่ 9).

**ตารางที่ 9: ผลการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกของการเพิ่ม FORXIGA ร่วมในการรักษาด้วย saxagliptin และ metformin ณ สัปดาห์ที่ 24 (LRM\*)**

ตัวแปรด้านประสิทธิภาพ	FORXIGA 10 มิลลิกรัม + Saxagliptin 5 มิลลิกรัม + metformin (N=160) <sup>†</sup>	ยาหลอก + Saxagliptin 5 มิลลิกรัม + metformin (N=160) <sup>†</sup>
HbA1c (%) ณ สัปดาห์ที่ 24 *		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	8.24	8.16

การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วง ความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.82  (-0.96, 0.69)	-0.10  (-0.24, 0.04)
การเปรียบเทียบการให้ FORXIGA เพิ่มเข้าไป saxa + met กับ placebo + saxa + met: ค่าเฉลี่ย ที่ปรับแล้ว* (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.72  (-0.91, 0.53) <sup>§</sup>	
<b>FPG (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)</b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	178.5	176.6
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-32.7  (-38.3, -27.2)	-5.3  (-11.1, 0.6)
การเปรียบเทียบการให้ FORXIGA เพิ่มเข้าไป saxa + met กับ placebo + saxa + met: ค่าเฉลี่ย ที่ปรับแล้ว* (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-27.5  (-35.4, -19.6) <sup>§</sup>	
<b>2-hour PPG<sup>¶</sup> (มิลลิกรัม/ เดซิลิตร)</b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	239.8	241.3
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-73.5  (-81.5, -65.5)	-38.0  (-46.1, -29.9)
การเปรียบเทียบการให้ FORXIGA เพิ่มเข้าไป saxa + met กับ placebo + saxa + met: ค่าเฉลี่ย ที่ปรับแล้ว <sup>¶</sup> (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-35.5 <sup>§</sup>  (-46.3, -24.7)	

\* LRM = Longitudinal repeated measures (ข้อมูลก่อนให้การรักษาเพิ่ม)

<sup>†</sup> ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มและได้รับการรักษาโดยมีการวัดประสิทธิภาพที่ค่าพื้นฐานและหลังได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้ง

<sup>‡</sup> Least squares mean adjusted for baseline value

<sup>¶</sup> LOCF: ค่าการสังเกตครั้งสุดท้ายกมา (ก่อนให้การรักษาเพิ่ม ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพิ่ม)

<sup>§</sup> p-value <0.0001 เปรียบเทียบกับยาหลอก

saxa= saxagliptin; met=metformin

ที่สัปดาห์ 24 สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่า HbA1c <7.0% ในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA ร่วมกับ saxagliptin ร่วมกับ metformin 38.0% (95% CI [30.9, 45.1]) มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ saxagliptin ร่วมกับ metformin 12.4% (95% [7.0, 17.9])

การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของน้ำหนักตัวที่ปรับแล้ว ณ สัปดาห์ 24 คือ -1.91 กิโลกรัม (95% CI [-2.34, -1.48]) ในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA ร่วมกับ saxagliptin ร่วมกับ metformin และ -0.41 กิโลกรัม (95% CI [-0.86, -0.04]) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ saxagliptin ร่วมกับ metformin

ผลต่อ HbA1c, FPG และน้ำหนักตัว ที่พบในสัปดาห์ที่ 24 ยังคงอยู่จนถึงสัปดาห์ที่ 52 ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่ปรับแล้วของ HbA1c, FPG และน้ำหนักตัว คือ -0.74% (95% CI [-0.90, -0.57]), -26.8 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (95% CI [-34.2, -19.4]) และ -2.13 กิโลกรัม (95% CI [-2.70, 1.56]) ตามลำดับ ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ saxagliptin และ metformin และ 0.07% (95% CI [-0.13, 0.27]), 10.2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (95% CI [ 1.6, 18.8]) และ -0.37 กิโลกรัม (95% CI[-1.01, 0.26]) ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาหลอกร่วมกับ saxagliptin และ metformin อ้างอิงการคำนวณด้วยวิธี longitudinal repeated measures analysis โดยไม่รวมข้อมูลหลังให้การรักษาเพิ่ม

### ผลลัพธ์ด้านหัวใจและหลอดเลือด และไต

มีการศึกษาผลของ dapagliflozin ต่อเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางด้านหัวใจและหลอดเลือด (DECLARE) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบพหุสถาบันในหลายประเทศแบบสุ่มที่มีการปกปิดทั้งสองทางที่มียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม เพื่อหาผลของ FORXIGA ต่อหัวใจและไตในการรักษาพื้นฐานเมื่อเทียบกับยาหลอก ผู้ป่วยทั้งหมดเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อหัวใจอย่างน้อย 2 ปัจจัย (ในผู้ชายที่อายุ  $\geq 55$  ปี และในผู้หญิงที่อายุ  $\geq 60$  ปี ร่วมกับภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ความดันโลหิตสูง หรือปัจจุบันยังสูบบุหรี่อยู่ อย่างไม่อย่างหนึ่ง)

ในผู้ป่วย 17160 รายที่ถูกสุ่มเข้าการศึกษา มีจำนวน 6974 (40.6%) ราย มีภาวะโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เป็นอยู่ก่อนแล้ว และมีจำนวน 10186 (59.4%) ราย ที่ไม่มีภาวะโรคหัวใจและหลอดเลือดตอนเริ่มต้น ผู้ป่วย 8582 รายถูกสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัม และผู้ป่วย 8578 รายถูกสุ่มให้ได้รับยาหลอก และติดตามผลการรักษาเป็นเวลา 4.2 ปีโดยเฉลี่ย

ค่าเฉลี่ยอายุของกลุ่มประชากรที่ศึกษาคือ 63.9 ปี 37.4% เป็นเพศหญิง 79.6% เป็นคนเชื้อชาติผิวขาว 3.5% เป็นคนเชื้อชาติผิวดำหรือแอฟริกัน-อเมริกัน และ 13.4% เป็นคนเอเชีย ในจำนวนทั้งหมด 22.4% เป็นเบาหวานน้อย

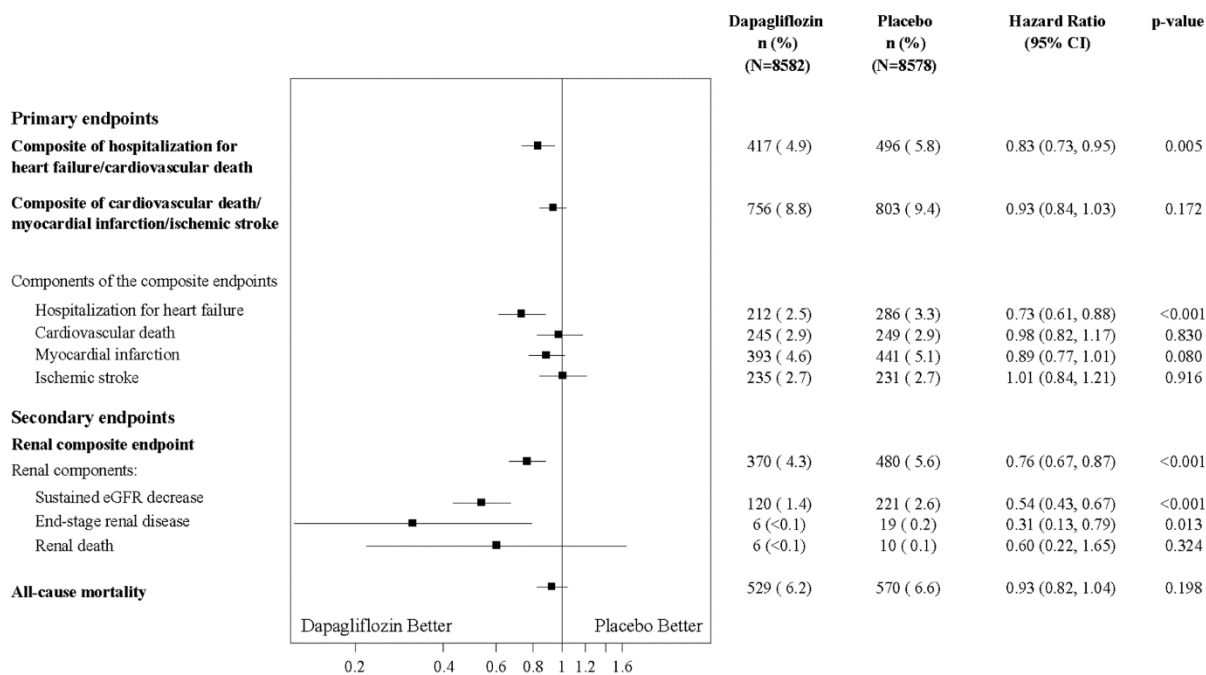
กว่า 5 ปี ค่าเฉลี่ยช่วงระยะเวลาที่เป็นเบาหวานคือ 11.9 ปี ค่า HbA1c เฉลี่ย คือ 8.3% และค่า BMI เฉลี่ย คือ 32.1 กิโลกรัมต่อตารางเมตร

ข้อมูลพื้นฐาน ณ จุดเริ่มต้นของงานวิจัยพบว่า 10% ของผู้ป่วย เคยมีประวัติหัวใจล้มเหลว ค่า eGFR เฉลี่ย คือ 85.2 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร 7.4% ของผู้ป่วย มีค่า eGFR <60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร และ 30.3% ของผู้ป่วย มีภาวะไมโคร – หรือมาโครอัลบูมินในปัสสาวะ (อัตราส่วนอัลบูมินในปัสสาวะต่อครีอะตินิน  $\geq 30$  ถึง 300 มิลลิกรัม/กรัม หรือ >300 มิลลิกรัม/กรัม ตามลำดับ

ที่ค่าพื้นฐาน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (98.1%) เคยได้รับการรักษาโรคเบาหวาน  $\geq 1$  ชนิด 82.0% ของผู้ป่วยกำลังได้รับการรักษาด้วย metformin 40.9% ของผู้ป่วยกำลังได้รับการรักษาด้วย insulin 42.7% ของผู้ป่วยกำลังได้รับการรักษาด้วย sulfonylurea 16.8% ของผู้ป่วยกำลังได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม DPP4 inhibitor และ 4.4% ของผู้ป่วยกำลังได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม GLP-1 agonist

ประมาณ 81.3% ของผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม ACEi หรือ ARB 75.0% ของผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม statins 61.1% ของผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านเกล็ดเลือด 55.5% ของผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วย acetylsalicylic acid 52.6% ของผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม beta-blockers 34.9% ของผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม calcium channel blockers 22.0% ของผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide และ 10.5% ของผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics ผลการศึกษา ณ จุดยุติปฐมภูมิและทุติยภูมิ แสดงดังรูปที่ 11 และ 12

**รูปที่ 11: ผลการรักษา ณ จุดยุติร่วมปฐมภูมิและองค์ประกอบต่างๆ และจุดยุติร่วมทุติยภูมิและองค์ประกอบต่างๆ**

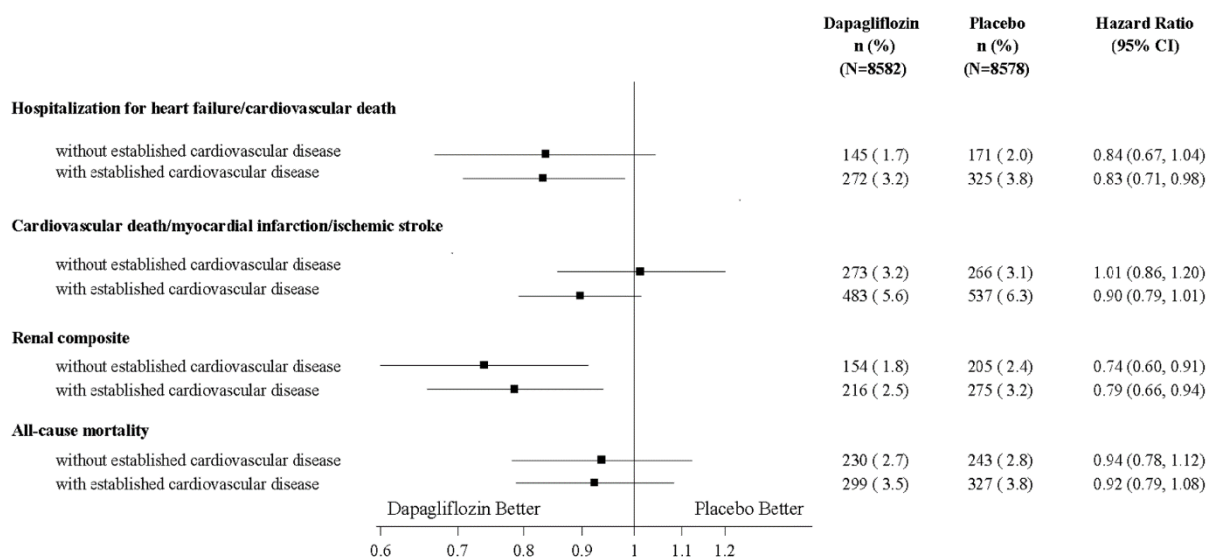


p-values คือค่า p-value สองทางสำหรับผลลัพธ์ปฐมภูมิ และค่า p-values แบบ nominal สำหรับผลลัพธ์ทุติยภูมิและองค์ประกอบเดี่ยว เวลาของการเกิดเหตุการณ์ครั้งแรกรักษาวิเคราะห์โดยใช้ Cox proportional hazards model จำนวนของเหตุการณ์ครั้งแรกรักษาสำหรับองค์ประกอบเดี่ยว คือจำนวนที่แท้จริงของการเกิดเหตุการณ์ครั้งแรกรักษาสำหรับแต่ละองค์ประกอบ และไม่นำมานับรวมกับจำนวนเหตุการณ์ของจุดยุติร่วม

จุดยุติร่วมทางไตถูกกำหนดจากการที่มีค่า eGFR ลดลงอย่างต่อเนื่อง  $\geq 40\%$  จนถึงมีค่า eGFR  $< 60$  มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร และ/หรือ โรคไตระยะสุดท้าย (ทำการล้างไต  $\geq 90$  วัน หรือการเปลี่ยนไต มีค่า eGFR ลดลงอย่างต่อเนื่อง  $< 15$  มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) และ/หรือ การเสียชีวิตอันมีสาเหตุเนื่องมาจากโรคไตหรือโรคหัวใจ

CI = Confidence interval

**รูปที่ 12: ผลของการรักษา ณ จุดยุติปฐมภูมิและทุติยภูมิในผู้ป่วยที่มีและไม่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เคยเป็นมาก่อน**





จุดยุติร่วมทางไตถูกกำหนดจากการที่มีค่า eGFR ลดลงอย่างต่อเนื่อง >40% จนถึงมีค่า eGFR <60 มิลลิกรัม/นาที่/1.73 ตารางเมตร และ/หรือ โรคไตระยะสุดท้าย (ทำการล้างไต ≥90 วัน หรือการเปลี่ยนไต มีค่า eGFR ลดลงอย่างต่อเนื่อง <15 มิลลิกรัม/นาที่/1.73 ตารางเมตร) และ/หรือ การเสียชีวิตอันมีสาเหตุเนื่องมาจากโรคไตหรือโรคหัวใจ

เวลาของการเกิดเหตุการณ์ครั้งแรกถูกวิเคราะห์โดยใช้ Cox proportional hazards model

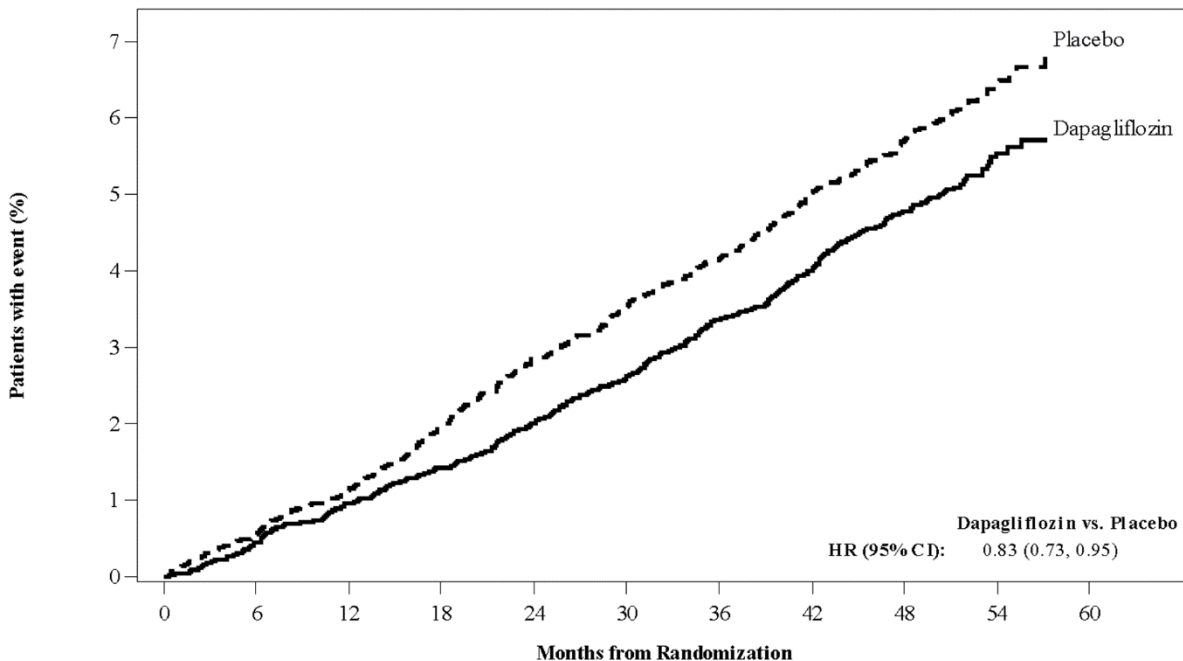
CI = Confidence interval

**ภาวะหัวใจล้มเหลวหรือการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด**

ที่จุดยุติปฐมภูมิรวม FORXIGA 10 มิลลิกรัมให้ผลดีกว่ายาหลอกในการป้องกันภาวะหัวใจล้มเหลวหรือการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (HR 0.83, 95% CI [0.73, 0.95]; p=0.005) (โปรดดูรูปที่ 13)

ในการวิเคราะห์เชิงสำรวจขององค์ประกอบเดี่ยวต่างๆ ของผลรวมของการลดภาวะหัวใจล้มเหลวหรือการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดพบว่าเป็นผลหลักมาจากความแตกต่างในผลการรักษาสำหรับภาวะหัวใจล้มเหลวที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (HR 0.73 [95% CI 0.61, 0.88]) (โปรดดูรูปที่ 11) และไม่พบความแตกต่างอย่างชัดเจนสำหรับการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (HR 0.98 [95% CI 0.82 to 1.17])

**รูปที่ 13: เวลาเนื่องจากการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวหรือการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเป็นครั้งแรก**



**Patients at risk**

Dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Patients at risk = จำนวนผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงตั้งแต่เริ่มต้น

CI = Confidence interval

HR = Hazard ratio

### **เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของโรคหัวใจและหลอดเลือด**

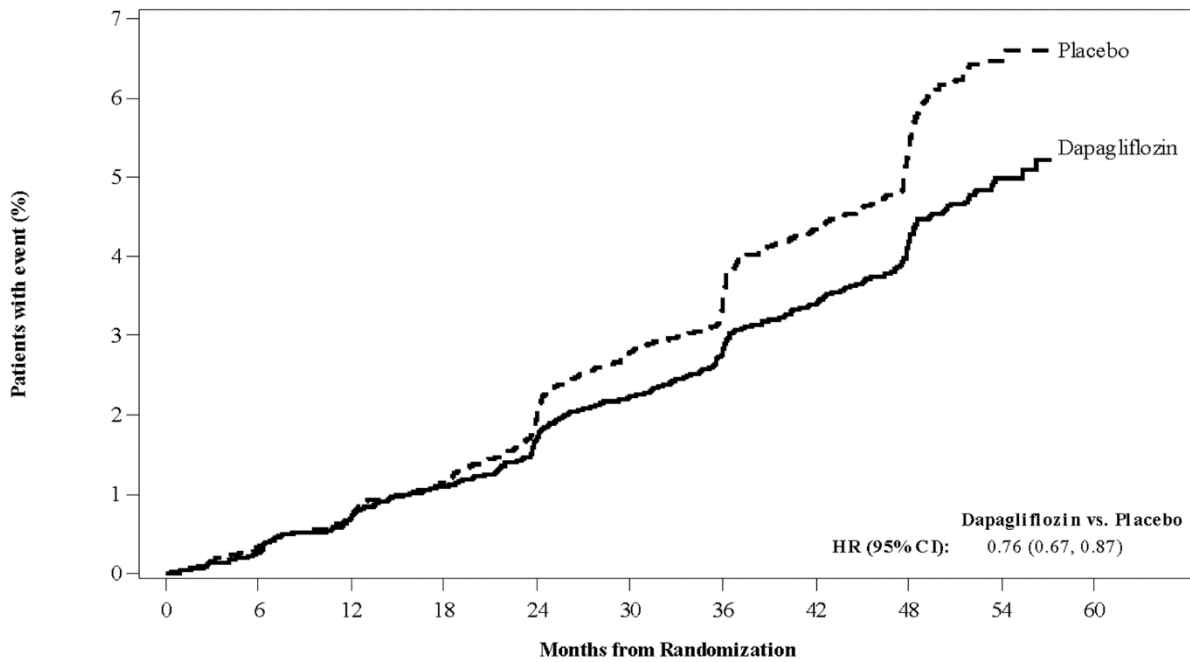
FORXIGA แสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยต่อหัวใจและหลอดเลือดเมื่อเทียบกับยาหลอก (โดยการทดสอบแบบ non-inferiority เทียบกับยาหลอกในเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร่วมของการเสียชีวิตอันมีสาเหตุเนื่องมาจากโรคหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตาย และโรคหลอดเลือดสมองตีบ [MACE]; one-sided  $p < 0.001$ )

พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับการเสียชีวิตอันเนื่องมาจากโรคหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตาย และโรคหลอดเลือดสมองตีบ (MACE) จำนวนน้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (HR 0.93 [95% CI 0.84, 1.03];  $p = 0.172$ ) (โปรดดูรูปที่ 11 และ 12)

### **โรคไต**

FORXIGA ลดอุบัติการณ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร่วมของการมีค่า eGFR ที่ลดลงอย่างต่อเนื่อง โรคไตระยะสุดท้าย โรคไต หรือการเสียชีวิตอันมีสาเหตุเนื่องมาจากโรคไต หรือโรคหัวใจ (HR 0.76 [95% CI 0.67, 0.87]; nominal  $p < 0.001$  โปรดดูรูปที่ 14) ความแตกต่างระหว่างกลุ่มการศึกษาเกิดจากการลดลงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รวมของโรคที่เกี่ยวข้องกับไต ซึ่งได้แก่ ค่า eGFR ที่ลดลงอย่างต่อเนื่อง โรคไตระยะสุดท้าย และการตายจากโรคไต (renal death) (โปรดดูรูปที่ 11) และในกลุ่มคนไข้ที่มีและไม่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด (โปรดดูรูปที่ 12)

**รูปที่ 14:** เวลาที่เกิดเป็นครั้งแรกของการเกิดค่า eGFR ลดลงอย่างต่อเนื่อง โรคไตระยะสุดท้าย หรือการเสียชีวิตอันมีสาเหตุเนื่องมาจากโรคไตหรือโรคหัวใจ



**Patients at risk**

Dapagliflozin:	8582	8533	8436	8347	8248	8136	8009	7534	5472	1637
Placebo:	8578	8508	8422	8326	8200	8056	7932	7409	5389	1589

Patients at risk = จำนวนผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงตั้งแต่เริ่มต้น

จุดยุติรวมของโรคที่เกี่ยวกับไต ประกอบด้วยการมีค่า eGFR ลดลงอย่างต่อเนื่อง  $\geq 40\%$  จนถึงมีค่า eGFR <60 มิลลิกรัม/นาที่/1.73 ตารางเมตร และ/หรือ โรคไตระยะสุดท้าย และ/หรือ การเสียชีวิตอันมีสาเหตุเนื่องมาจากโรคไตหรือโรคหัวใจ

CI = Confidence interval

HR = Hazard ratio

เมื่อประเมินองค์ประกอบทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับไต พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จำนวน 127 และ 238 เหตุการณ์ สำหรับภาวะไตเสื่อมที่เกิดขึ้นใหม่และการแย่งลงของภาวะไตเสื่อมที่มีอยู่เดิม (ค่า eGFR ลดลงอย่างต่อเนื่อง โรคไตระยะสุดท้าย หรือการเสียชีวิตอันมีสาเหตุเนื่องมาจากโรคไต) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ตามลำดับ ค่าอัตราเสี่ยง HR ของเวลาต่อการเกิดโรคไตสำหรับ FORXIGA คือ 0.53 (95% CI 0.43, 0.66) เมื่อเทียบกับยาหลอก

นอกจากนี้ ยังมีการประเมินผลที่เป็นประโยชน์ของ FORXIGA ต่อไตจากปริมาณ albumin ในปัสสาวะ เช่น

- ในผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติ albumin รั่วในปัสสาวะมาก่อน FORXIGA ลดการเกิดภาวะ albumin รั่วในปัสสาวะอย่างต่อเนื่อง (UACR >30 มิลลิกรัม/กรัม) เมื่อเทียบกับยาหลอก (HR 0.79 [95% CI 0.72, 0.87], nominal  $p < 0.001$ )

- ในผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติของภาวะ macroalbumin ในปีสภาวะมาก่อน ค่าการเกิดภาวะ macroalbumin ในปีสภาวะใหม่(UACR >300 มิลลิกรัม/กรัม) จะลดลงในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (HR 0.54 [95% CI 0.45, 0.65], nominal p<0.001)
- ในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติของภาวะ macroalbumin ในปีสภาวะมาก่อน กลุ่มที่ได้รับ FORXIGA มีอัตราการลดลงของภาวะ macroalbumin ในปีสภาวะมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (HR 1.82 [95% CI 1.51, 2.20], nominal p<0.001)

พบประโยชน์ทางการรักษาของ FORXIGA เหนือกว่ายาหลอกในทั้งสองกลุ่มผู้ป่วย ทั้งที่มีและไม่มีภาวะไตทำงานบกพร่องที่เป็นอยู่ก่อนแล้ว

### การศึกษาสนับสนุน

#### *Dual Energy X-ray Absorptiometry ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2*

เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของ FORXIGA ได้มีการศึกษาเพื่อประเมินองค์ประกอบในร่างกายและความหนาแน่นของมวลกระดูกในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 182 ราย การรักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับ metformin ตลอดระยะเวลา 24 สัปดาห์ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการให้ยาหลอกร่วมกับ metformin ของน้ำหนักตัว (ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน: -2.96 กิโลกรัม เทียบกับ -0.88 กิโลกรัม); เส้นรอบเอว (ความเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากค่าพื้นฐาน: -2.51 เซนติเมตร เทียบกับ -0.99 เซนติเมตร) และมวลไขมันของร่างกายวัดโดย DXA (ความเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากค่าพื้นฐาน: -2.22 กิโลกรัม เทียบกับ -0.74 กิโลกรัม) มากกว่าเนื้อเยื่อที่ปราศจากไขมันหรือการสูญเสียของเหลว การรักษาด้วย FORXIGA ร่วมกับ metformin แสดงให้เห็นถึงการลดลงของเนื้อเยื่อที่ประกอบด้วยเซลล์ไขมันในช่องท้อง (visceral adipose tissue) มากกว่าเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาหลอกร่วมกับ metformin (ความเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากค่าพื้นฐาน: -322.6 ลูกบาศก์เซนติเมตร เทียบกับ -8.7 ลูกบาศก์เซนติเมตร) ในการศึกษาด้วย MRI สัปดาห์ที่ 24 ทำการวิเคราะห์ด้วยวิธี last observation carried forward (LOCF) โดยรวมข้อมูลหลังให้การรักษาเพิ่ม

ที่สัปดาห์ 24 ผู้ป่วยจำนวน 2 ราย (2.2%) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ metformin และไม่มีผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับ metformin ที่ได้รับการรักษาเพิ่มเนื่องจากไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ สัปดาห์ที่ 50 และสัปดาห์ที่ 102 การเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นยังคงอยู่ในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับ metformin เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ metformin สำหรับน้ำหนักตัว (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้วของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่สัปดาห์ 50: -4.39 กิโลกรัม เทียบกับ -2.03 กิโลกรัม ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้วของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่สัปดาห์ 102: -4.54 กิโลกรัม เทียบกับ -2.12 กิโลกรัม) เส้นรอบเอว (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้วของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่สัปดาห์ 50: -5.0 เซนติเมตร เทียบกับ -3.0 เซนติเมตร ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้วของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่สัปดาห์ 102: -5.0 เซนติเมตร เทียบกับ -2.9 เซนติเมตร) และมวลไขมันร่างกายวัดโดย DXA ที่สัปดาห์ 102 (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้วของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน: -2.80 กิโลกรัม

เทียบกับ -1.46 กิโลกรัม) อ้างอิงการคำนวณด้วยวิธี longitudinal repeated measures analysis ซึ่งรวมข้อมูลหลังให้การรักษาเพิ่ม การศึกษาด้วย MRI ที่สัปดาห์ 50 และ 102 การให้ FORXIGA ร่วมกับ metformin แสดงให้เห็นถึงการลดลงของเนื้อเยื่อไขมันภายในเมื่อเทียบกับยาหลอกร่วมกับ metformin (ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้วของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่สัปดาห์ 50: -120.0 ลูกบาศก์เซนติเมตร เทียบกับ 61.5 ลูกบาศก์เซนติเมตร ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้วของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่สัปดาห์ 102: -214.9 ลูกบาศก์เซนติเมตร เทียบกับ -22.3 ลูกบาศก์เซนติเมตร)

สัดส่วนของผู้ป่วยที่สัปดาห์ 50 (ไม่ได้ปรับค่าสำหรับค่า HbA1c พื้นฐาน) และสัปดาห์ 102 (ปรับค่าสำหรับค่า HbA1c พื้นฐาน) ที่ได้รับการรักษาเพิ่มหรือหยุดการศึกษาเนื่องจากไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลพบในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ metformin ( 6.6% และ 33.2% ตามลำดับ) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับ metformin (2.2% และ 13.5% ตามลำดับ)

ในการขยายระยะเวลาการศึกษานี้ไปถึงสัปดาห์ที่ 50 ไม่มีการเปลี่ยนแปลงในความหนาแน่นของมวลกระดูก (BMD) สำหรับ lumbar spine, femoral neck หรือสะโพกทั้งหมดไม่ว่าในกลุ่มการรักษาใดๆ (ค่าเฉลี่ยของการลดลงจากค่าพื้นฐานในทุกตำแหน่งกายวิภาค <0.5%) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ BMD นานถึงสัปดาห์ที่ 102 ในแต่ละกลุ่มการศึกษา (ค่าเฉลี่ยของการลดลงจากค่าพื้นฐานในทุกตำแหน่งกายวิภาค <1.0%) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่มีความสำคัญทางคลินิกในตัวบ่งชี้ของการสลายหรือสร้างกระดูก

### ความปลอดภัยทางคลินิก

#### ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

อุบัติการณ์ของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่พบในการศึกษาทางคลินิกด้วยยา dapagliflozin ที่มีกลุ่มควบคุมในการใช้เป็นยาร่วมกับยาต่างๆ แสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10: อุตบัติการณ์ของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่สำคัญ (Major)<sup>a</sup> และเล็กน้อย (Minor)<sup>b</sup> ในการศึกษาทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุม

	ยาหลอก/ ยาตามมาตรฐาน	FORXIGA 10 มิลลิกรัม
<b>การศึกษาผลลัพธ์ด้านหัวใจและหลอดเลือด (ค่ามัธยฐานของการได้รับยา 48 เดือน)</b>		
ผู้ป่วยทั้งหมด	<b>N=8569</b>	<b>N=8574</b>
Major [n(%)]	83 (1.0)	58 (0.7)
ผู้ป่วยที่รักษาด้วยอินซูลิน	<b>N=4606</b>	<b>N=4177</b>
Major [n(%)]	64 (1.4)	52 (1.2)

ผู้ป่วยที่รักษาด้วยยากลุ่ม sulfonylurea	<b>N=4521</b>	<b>N=4118</b>
Major [n(%)]	23 (0.5)	14 (0.3)
<b>รักษาด้วยยาเพียงชนิดเดียว (24 สัปดาห์)</b>	<b>N=75</b>	<b>N=70</b>
Major [n (%)	0	0
Minor [n (%)	0	0
<b>ให้ร่วมกับยา metformin (24 สัปดาห์)</b>	<b>N=137</b>	<b>N=135</b>
Major [n (%)	0	0
Minor [n (%)	0	1 (0.7)
<b>ควบคุมด้วยยามาตรฐาน โดยเปรียบเทียบการให้ร่วมกับ metformin เทียบกับ Glipizide (52 สัปดาห์)</b>	<b>N=408</b>	<b>N=406</b>
Major [n (%)	3 (0.7)	0
Minor [n (%)	147 (36.0)	7 (1.7)
<b>ให้ร่วมกับ Glimpiride (24 สัปดาห์)</b>	<b>N=146</b>	<b>N=151</b>
Major [n (%)	0	0
Minor [n (%)	3 (2.1)	9 (6.0)
<b>ให้ร่วมกับ metformin และยา sulfonylurea (24 สัปดาห์)</b>	<b>N=109</b>	<b>N=109</b>
Major [n (%)	0	0
Minor [n (%)	4 (3.7)	14 (12.8)
<b>ให้ร่วมกับ Pioglitazone (24 สัปดาห์)</b>	<b>N=139</b>	<b>N=140</b>
Major [n (%)	0	0
Minor [n (%)	0	0
<b>ให้ร่วมกับยายับยั้งเอนไซม์ DPP4 (24 สัปดาห์)</b>	<b>N=226</b>	<b>N=225</b>
Major [n (%)	0	1 (0.4)
Minor [n (%)	3 (1.3)	4 (1.8)
<b>ให้ร่วมกับอินซูลิน โดยอาจใช้ร่วมกับยารับประทานรักษาโรคเบาหวานชนิดอื่นๆ หรือไม่ก็ได้<sup>c</sup> (24 สัปดาห์)</b>	<b>N=197</b>	<b>N=196</b>
Major [n (%)	1 (0.5)	1 (0.5)
Minor [n (%)	67 (34.0)	79 (40.3)

<sup>a</sup> เหตุการณ์ของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่สำคัญนิยามจากการเกิดอาการที่ต้องการความช่วยเหลือจากบุคคลอื่น (บุคคลที่ 3) เนื่องจากมีความบกพร่องรุนแรงต่อการรับรู้หรือพฤติกรรมที่มีระดับน้ำตาลในพลาสมาหรือน้ำตาลในเลือดจากปลายนิ้ว <54 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และสามารถฟื้นตัวอย่างรวดเร็วหลังจากให้กลูโคส หรือกลูคากอน

- b เหตุการณ์ของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเล็กน้อยนิยามโดยมีเหตุการณ์อย่างใดอย่างหนึ่งของอาการแสดงร่วมกับมีระดับน้ำตาลในพลาสมาหรือน้ำตาลในเลือดจากปลายนิ้ว <63 มิลลิกรัม/เดซิลิตร โดยไม่ต้องการความช่วยเหลือ หรือ มีระดับน้ำตาลในพลาสมาหรือน้ำตาลในเลือดจากปลายนิ้ว <63 มิลลิกรัม/เดซิลิตรโดยไม่มีอาการแสดงที่ไม่จัดเป็นเหตุการณ์ที่สำคัญ
- c OAD = ยารับประทานรักษาโรคเบาหวาน

### เหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการลดลงของการทำงานของไต

ใน 13 การศึกษาระยะสั้นแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอก ค่าเฉลี่ยของระดับเซรัมครีเอตินินเพิ่มขึ้นเล็กน้อยที่สัปดาห์ที่ 1 (ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน: 0.041 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ใน FORXIGA 10 มิลลิกรัม เทียบกับ 0.008 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ในยาหลอก) และลดลงจากค่าพื้นฐานไปจนถึงสัปดาห์ที่ 24 (ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน: 0.019 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ใน FORXIGA 10 มิลลิกรัม เทียบกับ 0.008 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ในยาหลอก) ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มเติมไปจนถึงสัปดาห์ที่ 102

ในการศึกษาผลลัพธ์ด้านหัวใจและหลอดเลือด พบว่าผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของครีเอตินิน, การขจัดครีเอตินิน ค่า eGFR, และค่า UACR ในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA มีจำนวนน้อยกว่าเมื่อเทียบกับยาหลอก มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับไต (เช่น การลดลงของการขจัดครีเอตินินทางไต การทำงานของไตบกพร่อง การเพิ่มขึ้นของครีเอตินินในเลือด และการลดลงของอัตราการกรองของไต) ในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ที่ 422 ราย (4.9%) และ 526 (6.1%) ตามลำดับ พบรายงานภาวะไตวายฉับพลันในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA น้อยกว่าเมื่อเทียบกับยาหลอก ที่ 125 ราย (1.5%) และ 175 ราย (2.0%) ตามลำดับ ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงเกี่ยวกับไตในกลุ่มที่ได้รับ FORIXA มีจำนวนน้อยกว่าเมื่อเทียบกับยาหลอกที่ 80 ราย (0.9%) และ 136 (1.6%) ตามลำดับ

### ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

#### ฮีมาโตคริต

ใน 13 การศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก พบการเพิ่มของค่าเฉลี่ยของฮีมาโตคริตจากค่าพื้นฐานในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA เริ่มจากสัปดาห์ที่ 1 ต่อเนื่องจนถึงสัปดาห์ที่ 16 ซึ่งพบความแตกต่างสูงสุดของค่าเฉลี่ยจากค่าพื้นฐาน โดยสัปดาห์ที่ 24 ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของฮีมาโตคริตเป็น 2.30% ในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม เทียบกับ -0.33% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก สัปดาห์ที่ 102 ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงเท่ากับ 2.68% เทียบกับ -0.46% ตามลำดับ มีรายงานค่าฮีมาโตคริต >55% ใน 1.3% ของผู้ป่วยที่รักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัม เทียบกับ 0.3% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกที่สัปดาห์ 24 ผลที่ได้คล้ายกันในระหว่างการรักษาระยะสั้นกับระยะยาว (ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษานานกว่า 1 ปี)

#### ระดับของฟอสฟอรัสในซีรัม

ใน 13 การศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอก มีรายงานการเพิ่มขึ้นของระดับค่าเฉลี่ยของฟอสฟอรัสในซีรัมจากค่าพื้นฐานในสัปดาห์ที่ 24 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัม เทียบกับกลุ่มยาหลอก (ค่าเฉลี่ยของการเพิ่มขึ้นเท่ากับ 0.13 มิลลิกรัม/เดซิลิตร เทียบกับ -0.04 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ) พบผลคล้ายกันในสัปดาห์ที่ 102 พบสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่าความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการของระดับฟอสฟอรัสในเลือด ( $\geq 5.6$  มิลลิกรัม/เดซิลิตร ที่อายุ 17-65 ปี หรือ  $\geq 5.1$  มิลลิกรัม/เดซิลิตร ที่อายุ  $\geq 66$  ปี) ในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม สูงกว่าเมื่อเทียบกับยาหลอกที่สัปดาห์ 24 (1.7% เทียบกับ 0.9% ตามลำดับ) และในระหว่างการรักษา ระยะสั้นกับระยะยาว (3.0% เทียบกับ 1.6% ตามลำดับ) ยังไม่ทราบถึงความเกี่ยวข้องทางคลินิกของผลการพบนี้

### ไขมัน

ใน 13 การศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก พบการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยจากค่าพื้นฐานของค่าเฉลี่ยไขมันที่สัปดาห์ 24 ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัม เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ค่าเฉลี่ยของค่าร้อยละที่เปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่สัปดาห์ 24 สำหรับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม เทียบกับยาหลอกตามลำดับ มีดังต่อไปนี้: โคลเลสเตอรอลทั้งหมด 2.5% เทียบกับ 0.0%; HDL โคลเลสเตอรอล 6.0% เทียบกับ 2.7%; LDL โคลเลสเตอรอล 2.9% เทียบกับ -1.0%; ไตรกลีเซอไรด์ -2.7% เทียบกับ -0.7% ค่าเฉลี่ยของค่าร้อยละที่เปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่สัปดาห์ 102 สำหรับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม เทียบกับยาหลอกตามลำดับ มีดังต่อไปนี้: โคลเลสเตอรอลทั้งหมด 2.1% เทียบกับ -1.5%; HDL โคลเลสเตอรอล 6.6% เทียบกับ 2.1%; LDL โคลเลสเตอรอล 2.9% เทียบกับ -2.2%; ไตรกลีเซอไรด์ -1.8% เทียบกับ -1.8% อัตราส่วนระหว่าง LDL โคลเลสเตอรอล และ HDL โคลเลสเตอรอล ลดลงในทั้ง 2 กลุ่มการรักษาที่สัปดาห์ 24

ในการศึกษาผลลัพธ์ด้านหัวใจและหลอดเลือดไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่มีความสำคัญทางคลินิกของระดับ โคลเลสเตอรอลทั้งหมด, HDL โคลเลสเตอรอล, LDL โคลเลสเตอรอล หรือไตรกลีเซอไรด์

### การควบคุมระดับน้ำตาลในกลุ่มประชากรพิเศษ

*การใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และความดันโลหิตสูง*

ใน 2 การศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมได้ดีเพียงพอทั้งหมด 1062 ราย ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัมหรือยาหลอก ผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตสูงได้ดีเพียงพอ (ความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่ง  $\geq 140$  และ  $< 165$  มิลลิเมตรปรอท ความดันโลหิตไดแอสโตลิกขณะนั่ง  $\geq 85$  และ  $< 105$  มิลลิเมตรปรอท และค่าเฉลี่ยของความดันโลหิต 24 ชั่วโมง  $\geq 130/80$  มิลลิเมตรปรอท ถึงแม้ว่าได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม ACEi หรือ ARB (เพียงชนิดเดียว [การศึกษาที่ 1] หรือได้รับร่วมกับยารักษาความดันโลหิตสูงชนิดอื่นๆ [การศึกษาที่ 2]) รวมทั้งการควบคุมน้ำตาลไม่เพียงพอ (HbA1c  $\geq 7.0\%$  และ  $\leq 10.5\%$ ) ถึงแม้ว่าจะได้รับยารักษาเบาหวานชนิดรับประทานหรืออินซูลินอยู่แล้ว (เพียงชนิดเดียว หรือได้รับร่วมกัน) ก่อนเข้าร่วมการศึกษาจัดว่ามีคุณสมบัติเหมาะสมต่อการศึกษา นี้ ไม่อนุญาตให้มี



การปรับขนาดยารักษาเบาหวานและยารักษาความดันโลหิตสูงในระหว่างการศึกษา จากทั้ง 2 การศึกษา ผู้ป่วย 527 รายได้รับการรักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัม และผู้ป่วย 535 รายได้รับการรักษาด้วยยาหลอก โดยผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัม หรือยาหลอก ต่างได้รับยาสำหรับควบคุมความดันโลหิตต่างๆเหล่านี้ซึ่งมีสมมูลกันในระหว่างกลุ่มการรักษา: ACEi (64%), ARBs (36%), ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide (16%), ยากลุ่ม calcium channel blockers (9%) และยากลุ่ม beta-blockers (6%)

ที่สัปดาห์ที่ 12 ของทั้ง 2 การศึกษา การให้ FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับการรักษาทั่วไป ทำให้ค่า HbA1c ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญและความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับให้การให้ยาหลอกร่วมกับการรักษาทั่วไป (โปรดดูตารางที่ 11) การลดลงที่สอดคล้องกันนี้ยังพบในค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตซิสโตลิก 24 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่รักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับยาหลอก พบการลดลงเพียงเล็กน้อยของความดันโลหิตไดแอสโตลิกในผู้ป่วยที่รักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัมซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก

**ตารางที่ 11: ผลการศึกษาที่สัปดาห์ 12 ใน 2 การศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกของ FORXIGA ในผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และความดันโลหิตสูง**

	การศึกษาที่ 1		การศึกษาที่ 2	
<b>ตัวแปรด้านประสิทธิภาพ</b>	FORXIGA 10 มิลลิกรัม + การรักษาทั่วไป	ยาหลอก + การรักษาทั่วไป	FORXIGA 10 มิลลิกรัม + การรักษาทั่วไป	ยาหลอก + การรักษาทั่วไป
	N=302 <sup>†</sup>	N=311 <sup>†</sup>	N=225 <sup>†</sup>	N=224 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%) (LRM)*</b>				
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	8.1	8.0	8.1	8.0
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> )	-0.6	-0.1	-0.6	0.0
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.5 <sup>§</sup> (-0.6, -0.3)		-0.6 <sup>§</sup> (-0.8, -0.5)	
<b>ความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่ง (มิลลิเมตรปรอท) (LRM) *</b>				

ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	149.8	149.5	151.0	151.3
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย ที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> )	-10.4	-7.3	-11.9	-7.6
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> )	-3.1 <sup>¶</sup>		-4.3 <sup>¶</sup>	
(ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	(-4.9, -1.2)		(-6.5, -2.0)	

\* LRM: longitudinal repeated measures analysis.

† ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มทั้งหมดที่ได้รับยาอย่างน้อย 1 ขนานของการศึกษาแบบปกปิด 2 ด้านในช่วงการปกปิด 2 ด้านระยะสั้น

‡ Least squares mean adjusted for baseline value

§ p-value <0.0001 ¶ p-value <0.05

# LOCF:ค่าการสังเกตหลังสุดที่ยกมา

### การใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และโรคหัวใจและหลอดเลือด

ในการศึกษา 24 สัปดาห์ แบบมียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม 2 การศึกษา โดยมีระยะเวลายืดออกไปอีก 80 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งหมด 1887 ราย ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัม หรือยาหลอกผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดอยู่ก่อนแล้วและมีการควบคุมน้ำตาลไม่เพียงพอ (HbA1c  $\geq 7.0\%$  และ  $\leq 10.0\%$ ) โดยไม่ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทานหรืออินซูลิน (เพียงอย่างเดียวหรือให้ร่วมกัน) ในขนาดการรักษาที่คงที่ก่อนเข้าร่วมการศึกษาหรือไม่ มีคุณสมบัติเข้าตามเกณฑ์สำหรับการศึกษาเหล่านี้และได้รับการจัดแบ่งกลุ่มตามอายุ (<65 ปีหรือ  $\geq 65$  ปี), ใช้อินซูลิน (ใช้หรือไม่ใช้) และเวลานับแต่มีอาการทางหลอดเลือดหัวใจเกิดขึ้นล่าสุด (>1 ปีหรือ <1 ปี ก่อนเข้าร่วมการศึกษา) ใน 2 การศึกษา ผู้ป่วย 942 รายได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัมและ 945 รายได้รับยาหลอก ผู้ป่วยร้อยละ 96 (96%) ที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัมในทั้ง 2 การศึกษามีความดันโลหิตสูงอยู่แล้วขณะเข้าร่วมการศึกษา ส่วนใหญ่เป็นมานานกว่า 10 ปี อาการทางหลอดเลือดหัวใจที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี (76%) หรือโรคหลอดเลือดสมอง (20%) ประมาณ 19% ของผู้ป่วยได้รับยาขับปัสสาวะชนิด loop diuretics อยู่แล้วขณะเข้าร่วมการศึกษา 15% มีภาวะหัวใจล้มเหลว (2% มี NYHA Class III) ประมาณ 37% ของผู้ป่วยที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม ได้รับ metformin ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทานเพิ่มอีก 1 ชนิด (sulfonylurea, thiazolidinedione, ยา ยับยั้ง DPP4 หรือยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทานอื่นๆ โดยให้หรือไม่ให้ร่วมกับอินซูลินด้วย ขณะเข้าร่วมการศึกษา), 39% ได้รับอินซูลินร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทานอย่างน้อย 1 ชนิดและ 18% ได้รับอินซูลินเดี่ยวๆ

ที่สัปดาห์ 24 ของทั้ง 2 การศึกษา เมื่อให้ FORXIGA 10 มิลลิกรัมร่วมกับการรักษาด้วยยารักษาโรคเบาหวานที่ได้รับอยู่ก่อนแล้ว มีผลให้จุดยุติร่วมหลัก (coprimary endpoints) ของค่า HbA1c และผลรวมของประโยชน์ทางคลินิก

(composite clinical benefit) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยผลรวมของประโยชน์ทางคลินิก หมายถึงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการลดลงอย่างสมบูรณ์ของค่า HbA1c จากค่าพื้นฐาน 0.5% และมีการลดลงของ น้ำหนักตัวอย่างสัมพันธ์จากค่าพื้นฐานทั้งหมดอย่างน้อย 3% และมีการลดลงอย่างสมบูรณ์ของความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่ง อย่างน้อย 3 มิลลิเมตรปรอท (ตารางที่ 12) พบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของน้ำหนักตัวและความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่งในผู้ป่วยที่รักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัมเมื่อเทียบกับยาหลอก

ที่สัปดาห์ 52 และ 104 ของการศึกษาที่ 1 การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานเฉลี่ยที่ปรับค่าแล้วของค่า HbA1c ความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่ง และร้อยละการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่ปรับค่าแล้วของน้ำหนักตัว คือ -0.44% และ -0.41%, -3.40 มิลลิเมตรปรอท และ -2.64 มิลลิเมตรปรอท และ -2.89% และ -3.53% ตามลำดับในผู้ป่วยที่รักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัม อ้างอิงการคำนวณด้วยวิธี longitudinal repeated measures analysis จำนวนดังกล่าวสำหรับผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาหลอกรวมกับการรักษาทั่วไป คือ 0.22% และ 0.50%, 0.18 มิลลิเมตรปรอท และ 1.54 มิลลิเมตรปรอท และ -0.29% และ -0.02% ที่สัปดาห์ 52 และ 104 ร้อยละของผลรวมของประโยชน์ทางคลินิกยังคงสูงกว่าในกลุ่มที่รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม (6.6% และ 3.8%) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่รับยาหลอก (0.7% และ 0.5%)

ที่สัปดาห์ 24 สัปดาห์ 52 และสัปดาห์ 104 ของการศึกษาที่ 1 สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพิ่มเนื่องจากไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาล (ปรับค่าสำหรับค่า HbA1c พื้นฐาน) พบในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกรวมกับการรักษาทั่วไป (24.0%, 51.8% และ 57.3% ตามลำดับ) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม รวมกับการรักษาทั่วไป (7.9%, 24.6% และ 31.8% ตามลำดับ)

ที่สัปดาห์ 52 และ 104 ของการศึกษาที่ 2 การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานเฉลี่ยที่ปรับค่าแล้วของค่า HbA1c ความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่ง และร้อยละการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่ปรับค่าแล้วของน้ำหนักตัว คือ -0.47% และ -0.37%, -3.56 มิลลิเมตรปรอท และ -1.96 มิลลิเมตรปรอท และ -3.20% และ -3.51% ตามลำดับในผู้ป่วยที่รักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัม อ้างอิงการคำนวณด้วยวิธี longitudinal repeated measures analysis จำนวนดังกล่าวสำหรับผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาหลอกรวมกับการรักษาทั่วไป คือ 0.03% และ -0.18%, -0.91 มิลลิเมตรปรอท และ -0.37 มิลลิเมตรปรอท และ -1.12% และ -0.65% ที่สัปดาห์ 52 และ 104 ร้อยละของผลรวมของประโยชน์ทางคลินิกยังคงสูงกว่าในกลุ่มที่รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม (10.6% และ 4.2%) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่รับยาหลอก (3.1% และ 1.1%)

ที่สัปดาห์ 24 สัปดาห์ 52 และสัปดาห์ 104 ของการศึกษาที่ 2 สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพิ่มเนื่องจากไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาล (ปรับค่าสำหรับค่า HbA1c พื้นฐาน) พบในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกรวมกับการรักษาทั่วไป (22.3%, 43.6% และ 50.5% ตามลำดับ) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม รวมกับการรักษาทั่วไป (7.6%, 18.7% และ 27.5% ตามลำดับ)

ตารางที่ 12: ผลของการศึกษาที่สัปดาห์ 24 (LOCF\*) ใน 2 การศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกทำการเปรียบเทียบ FORXIGA กับยาหลอกในผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และโรคหัวใจและหลอดเลือด

ค่าตัวแปรด้านประสิทธิภาพ	การศึกษาที่ 1		การศึกษาที่ 2	
	FORXIGA 10 มิลลิกรัม + การรักษาปกติ	ยาหลอก + การรักษาปกติ	FORXIGA 10 มิลลิกรัม + การรักษาปกติ	ยาหลอก + การรักษาปกติ
	N=455 <sup>†</sup>	N=459 <sup>†</sup>	N=480 <sup>†</sup>	N=482 <sup>†</sup>
<b>HbA1c (%)</b>				
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	8.18	8.08	8.04	8.07
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> )	-0.38	0.08	-0.33	0.07
ผลต่างจากยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-0.46 <sup>§</sup> (-0.56, -0.37)		-0.40 <sup>§</sup> (-0.50, -0.30)	
ผู้ตอบสนองของผลรวมของประโยชน์ทางคลินิก (%)	11.7	0.9	10.0	1.9
ผลต่างจากยาหลอก (% ที่ปรับค่าแล้ว)	9.9 <sup>§</sup>		7.0 <sup>§</sup>	
<b>ส่วนประกอบของผลรวมของจุดประสงค์หลัก (%)</b>				
ผู้ป่วยที่มีการลดลงสมบูรณ์ของ HbA1c $\geq 0.5\%$ (% ที่ปรับค่าแล้ว)	45.3	20.6	42.4	21.1
ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวลดลงอย่างน้อย 3% จากค่าพื้นฐาน (% ที่ปรับค่าแล้ว)	40.0	13.9	41.3	15.4
ผู้ป่วยที่มีการลดลงสมบูรณ์ของ SBP $\geq 3$ มิลลิเมตรปรอท (% ที่ปรับค่าแล้ว)	49.1	41.6	46.1	40.9
<b>น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)</b>				
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	92.63	93.59	94.53	93.22
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> )	-2.56	-0.30	-2.53	-0.61
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>†</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-2.27 <sup>§</sup> (-2.64, -1.89)		-1.93 <sup>§</sup> (-2.31, -1.54)	

น้ำหนักตัวลดลงอย่างน้อย 5% ในผู้ป่วยที่มี BMI ที่ค่าพื้นฐาน $\geq 27$ กิโลกรัม/ตารางเมตร (%)	16.5 <sup>s</sup>	4.0	18.4 <sup>s</sup>	4.8
<b>ความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่ง (มิลลิเมตรปรอท)</b>				
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน ที่สัปดาห์ 24 (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> )	-2.99	-1.03	-2.70	0.32
ผลต่างจากยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> ) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-1.95 <sup>¶</sup> (-3.56,-0.34)		-3.02 <sup>¶</sup> (-4.59,-1.46)	
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน ของค่า SBP ขณะนั่ง (มิลลิเมตรปรอท) ที่สัปดาห์ 8 ในผู้ป่วยที่มีค่าพื้นฐาน ของค่า SBP $\geq 130$ มิลลิเมตรปรอท (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว <sup>‡</sup> )	-	-	-5.33 <sup>¶</sup>	-1.89

\* LOCF: ค่าการสังเกตครั้งสุดท้าย

+ ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มและได้รับการรักษาโดยมีการวัดประสิทธิภาพที่ค่าพื้นฐานและหลังได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้ง

‡ Least squares mean adjusted for baseline value

<sup>s</sup> p-value <0.0001

<sup>¶</sup> p-value <0.05

ที่สัปดาห์ 24 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัม ในกลุ่มอายุที่ได้กำหนดไว้ก่อนแล้ว (<65 ปี และ  $\geq 65$  ปี) มีผลให้จุดยุติร่วมหลัก (coprimary endpoints) ของค่า HbA1c และผลรวมของประโยชน์ทางคลินิก (composite clinical benefit) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอกในทั้ง 2 การศึกษา พบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของในทั้ง 2 กลุ่มอายุ และมีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของ SBP ขณะนั่งในผู้ป่วยอายุ <65 ปีที่รักษาด้วย FORXIGA 10 มิลลิกรัม เมื่อเทียบกับยาหลอกที่สัปดาห์ 24 ผลดังกล่าวนี้ยังคงอยู่ที่สัปดาห์ 52 และสัปดาห์ 104 รูปแบบความปลอดภัยของ FORXIGA ในการศึกษาเหล่านี้สอดคล้องกับที่พบในกลุ่มประชากรการศึกษาทางคลินิกทั่วไปที่ได้รับ FORXIGA ตลอดช่วงระยะเวลา 104 สัปดาห์ของการรักษา (โปรดดูหัวข้อ 4.8 อาการไม่พึงประสงค์)

**การใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และมีภาวะไตทำงานบกพร่อง**

**ผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องระดับน้อย (eGFR  $\geq 60$  ถึง <90 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)**

ในโปรแกรมการศึกษาทางคลินิกผู้ป่วยมากกว่า 3000 รายที่มีภาวะทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อยได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin ทำการประเมินประสิทธิภาพจากการวิเคราะห์รวม 9 การศึกษา ประกอบด้วยผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องระดับน้อย 2226 ราย กลุ่มที่ได้รับยา FORXIGA 10 มิลลิกรัม (n=562) มีค่าเฉลี่ยของ

hemoglobin A1c (HbA1c) ที่เปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานและค่าเฉลี่ยของ HbA1c ที่เปลี่ยนแปลงเมื่อหักลบด้วย ยาหลอก (placebo-corrected mean) ที่ 24 สัปดาห์ คือ  $-1.03\%$  และ  $-0.54\%$  ตามลำดับ ข้อมูลความปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องระดับเล็กน้อยเหมือนกับที่พบในประชากรทั้งหมด

**ผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องระดับปานกลาง (eGFR  $\geq 30$  ถึง  $< 60$  มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)**

ทำการประเมินประสิทธิภาพต่อระดับน้ำตาลและความปลอดภัยของ FORXIGA ในการศึกษาที่จัดทำขึ้นเฉพาะต่อผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องปานกลาง 2 การศึกษา และในการวิเคราะห์ 2 กลุ่มย่อยของข้อมูลรวมการศึกษาทางคลินิก

ในการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองทางมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอก ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ทั้งหมด 321 รายที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และมีค่า eGFR  $\geq 45$  ถึง  $< 60$  มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร (กลุ่มย่อยตาม CKD3A การทำงานของไตบกพร่องปานกลาง) ที่มีการควบคุมระดับน้ำตาลบกพร่องในขณะที่ได้รับการรักษาในปัจจุบัน ถูกสุ่มให้ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม หรือยาหลอก ที่สัปดาห์ 24 FORXIGA 10 มิลลิกรัม (n=159) ให้การเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญต่อค่า HbA1c, FPG, น้ำหนักตัว และความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่ง เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (n=161) (ตารางที่ 13) ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของ HbA1c และค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงของค่า HbA1c เมื่อหักลบด้วยยาหลอกเท่ากับ  $-0.37\%$  และ  $-0.34\%$  ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของ FPG และค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงของค่า FPG เมื่อหักลบด้วยยาหลอกเท่ากับ  $-21.46$  มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ  $-16.59$  มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของการลดลงของน้ำหนักตัว (ร้อยละ) และค่าเฉลี่ยของการลดลงของน้ำหนักตัวเมื่อหักลบด้วยยาหลอกเท่ากับ  $-3.42\%$  และ  $-1.43\%$  ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยการลดลงของความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่ง (SBP) และค่าเฉลี่ยการลดลงของความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่งเมื่อหักลบด้วยยาหลอกเท่ากับ  $-4.8$  มิลลิเมตรปรอท และ  $-3.1$  มิลลิเมตรปรอท

**ตารางที่ 13: ผลของการศึกษาที่สัปดาห์ 24 (LOCF\*) ในการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกของการรักษาด้วย FORXIGA ในผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวาน ที่มีการทำงานของไตบกพร่องปานกลาง (กลุ่ม 3A, eGFR  $\geq 45$  ถึง  $< 60$  มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)**

ค่าตัวแปรด้านประสิทธิภาพ	FORXIGA 10 มิลลิกรัม N=159	ยาหลอก N=161
<b>HbA1c (%)</b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	8.35	8.03
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว*)	$-0.37^{\S}$	$-0.03$
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว*) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	$-0.34^{\S}$ (-0.53, -0.15)	

<b>FPG (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)</b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	183.04	173.28
การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว*)	-21.46 <sup>§</sup>	-4.87
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว*) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-16.59 <sup>§</sup>	
	(-26.73, -6.45)	
<b>น้ำตาลตัว (ร้อยละ)</b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	92.51	88.30
% การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว*)	-3.42 <sup>§</sup>	-2.02
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว*) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-1.43 <sup>§</sup>	
	(-2.15, -0.69)	
<b>ความดันโลหิตซิสโตลิกขณะนั่ง (มิลลิเมตรปรอท)</b>		
ค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ย)	135.7	135.0
% การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐาน (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว*)	-4.8 <sup>¶</sup>	-1.7
ความแตกต่างเทียบกับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยที่ได้ปรับค่าแล้ว*) (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%)	-3.1 <sup>¶</sup>	
	(-6.3, 0.0)	

\* Least squares mean adjusted for baseline value.

§ p-value <0.001.

¶ p-value <0.05.

รูปแบบความปลอดภัยของ dapagliflozin ในการศึกษามีความสอดคล้องกับที่พบในประชากรทั่วไปของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ค่าเฉลี่ยของ eGFR ที่ลดลงในช่วงแรกของการรักษาในกลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin และในระยะต่อมายังคงมีความคงที่ตลอดช่วงการรักษา 24 สัปดาห์ (FORXIGA: -3.39 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร และยาหลอก: -0.90 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร) ที่ 3 สัปดาห์หลังจากหยุด FORXIGA ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของ eGFR ในกลุ่ม dapagliflozin มีความคล้ายคลึงกับค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงในกลุ่มยาหลอก (FORXIGA: 0.57 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร และยาหลอก: -0.04 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร)

ประเมินประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องปานกลางจากการวิเคราะห์รวม 9 การศึกษา (ผู้ป่วย 366 ราย, 87% มี eGFR  $\geq$ 45 ถึง <60 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร) ในการวิเคราะห์นี้ไม่รวม 2 การศึกษาที่ทำเฉพาะในผู้ป่วยเบาหวานที่มีการทำงานของไตบกพร่องปานกลาง กลุ่มที่ได้รับยา FORXIGA 10 มิลลิกรัม (n=85) ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของ HbA1c และค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของ HbA1c เมื่อหักลบด้วยยาหลอกที่ 24 สัปดาห์ คือ -0.87% และ -0.39% ตามลำดับ

การประเมินความปลอดภัยของยา FORXIGA ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องระดับปานกลางโดยวิเคราะห์รวมจากการศึกษาทางคลินิก 12 การศึกษา (ผู้ป่วย 384 ราย, 88% มีค่า eGFR  $\geq 45$  ถึง  $< 60$  มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) การรวมข้อมูลนี้ไม่ได้รวมการศึกษาที่ศึกษาเฉพาะในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องระดับปานกลาง พบว่าสัปดาห์ที่ 24 ข้อมูลความปลอดภัยเหมือนกันในทุกการศึกษาทางคลินิก ยกเว้นสัดส่วนของผู้ป่วยที่รายงานเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะไตทำงานบกพร่องหรือไตวายอย่างน้อย 1 เหตุการณ์ ซึ่งมีสูงกว่า (7.9% ในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม เทียบกับ 5.6% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) โดยการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในซีรัมมีการรายงานบ่อยที่สุดของเหตุการณ์เหล่านี้ (6.7% ในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม เทียบกับ 2.8% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา FORXIGA มีระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน (PTH) และฟอสฟอรัสในซีรัมเพิ่มขึ้น ในทุกการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ ไม่พบความไม่สมดุลของการรายงานการเกิดกระดูกหัก จากการวิเคราะห์รวมข้อมูลความปลอดภัยทั้งในระยะสั้นร่วมกับระยะยาวซึ่งนานถึง 102 สัปดาห์ พบว่าข้อมูลความปลอดภัยยังคงเหมือนกัน

ประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ FORXIGA ในการศึกษาของผู้ป่วยเบาหวาน 252 รายที่มีค่า eGFR  $\geq 30$  ถึง  $< 60$  มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร (กลุ่มย่อยตาม CKD3A และ CKD3B การทำงานของไตบกพร่องปานกลาง) การรักษาด้วย FORXIGA ไม่ได้แสดงให้เห็นการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของ HbA1c หลังจากหักลบด้วยยาหลอกในกลุ่มประชากรโดยรวม (รวมกลุ่มย่อย CKD3A และ CKD3B) (n=32) ที่ 24 สัปดาห์ ในการวิเคราะห์เพิ่มเติมของกลุ่มย่อย CKD3A พบว่า FORXIGA 10 มิลลิกรัม มีการเปลี่ยนแปลงของค่า HbA1c หลังจากหักลบด้วยยาหลอกที่ 24 สัปดาห์ เท่ากับ  $-0.33\%$  สัปดาห์ที่ 52 FORXIGA มีความเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของค่าเฉลี่ยของ eGFR กลุ่มที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม มีค่า  $-4.46$  มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่า  $-2.58$  มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) สัปดาห์ที่ 104 การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวยังคงอยู่ (eGFR: กลุ่มที่ได้รับยา FORXIGA 10 มิลลิกรัม  $-3.50$  มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร และ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก  $-2.38$  มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) ในกลุ่มที่ได้รับยา FORXIGA 10 มิลลิกรัม พบการลดลงของ eGFR ได้ที่สัปดาห์ที่ 1 และคงที่ไปจนถึงสัปดาห์ที่ 104 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมีการลดลงของค่าดังกล่าวต่อเนื่องอย่างช้าๆไปจนถึงสัปดาห์ที่ 52 และคงที่ไปจนถึงสัปดาห์ที่ 104

พบการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ย PTH และฟอสฟอรัสในซีรัมในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกในการศึกษา ณ สัปดาห์ที่ 52 และคงอยู่ไปจนถึงสัปดาห์ที่ 104 ซึ่งค่าเหล่านี้เมื่อแรกเข้าการศึกษาในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA มีระดับสูงกว่า การเพิ่มขึ้นของระดับโพแทสเซียม  $\geq 6$  มิลลิอิควิวาเลนต์ต่อลิตร พบได้บ่อยในผู้ที่ได้รับยาหลอก (12%) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา FORXIGA 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัม (4.8% ทั้ง 2 กลุ่ม) ในช่วงระยะเวลาการรักษาซึ่งเป็นข้อมูลสะสม 104 สัปดาห์ สัดส่วนของผู้ป่วยที่หยุดการศึกษาเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของระดับโพแทสเซียมเมื่อทำการปรับด้วยระดับโพแทสเซียมเมื่อแรกเข้าการศึกษา ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (14.3%) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา FORXIGA (6.9% และ 6.7% ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัมตามลำดับ)



ในการศึกษานี้ที่ระยะเวลาจนถึง 104 สัปดาห์ โดยรวมพบการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับภาวะ  
กระดูกหัก 13 ราย โดยกลุ่มที่ได้รับยา FORXIGA 10 มิลลิกรัม มีรายงาน 8 ราย และกลุ่มที่ได้รับยา FORXIGA 5  
มิลลิกรัมมีรายงาน 5 ราย และไม่พบการรายงานในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผู้ป่วย 8 รายจาก 13 รายที่เกิดภาวะ  
กระดูกหักมีค่า eGFR 30 ถึง 45 มิลลิกรัม/นาที่/1.73 ตารางเมตร และผู้ป่วย 10 รายจาก 13 รายที่เกิดภาวะ  
กระดูกหัก เกิดในช่วง 52 สัปดาห์แรก ไม่พบรูปแบบที่ชัดเจนที่บ่งบอกถึงตำแหน่งการหักของกระดูก ไม่พบความไม่  
สมดุลของการเกิดภาวะกระดูกหักจากการวิเคราะห์ข้อมูลความปลอดภัยจากข้อมูลรวม 12 การศึกษาและไม่พบ  
ภาวะกระดูกหักจากการศึกษาเฉพาะในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR  $\geq 45$  ถึง  $< 60$  มิลลิกรัม/นาที่/1.73 ตารางเมตร (CKD  
3A)

### **การใช้ในผู้สูงอายุที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2**

ไม่ต้องปรับขนาดยา FORXIGA ตามอายุของผู้ป่วย ผู้ป่วยทั้งหมด 2403 ราย (26%) จากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา  
จำนวน 9339 ราย มีอายุ  $\geq 65$  ปี และผู้ป่วยที่มี  $> 75$  ปี จำนวน 327 ราย (3.5%) ใน 21 การศึกษาประสิทธิภาพ  
และความปลอดภัยทางคลินิก แบบมีกลุ่มควบคุม ปกปิดสองด้านของยา FORXIGA ไม่พบหลักฐานที่สามารถสรุป  
ได้ว่าอายุเป็นปัจจัยอิสระที่มีผลต่อประสิทธิภาพยาหลังทำการควบคุมระดับการทำงานของไต (eGFR) โดยภาพรวม  
พบว่าสัดส่วนของรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์สอดคล้องกันระหว่างผู้ป่วยอายุ  $\geq 65$  ปี และ  $< 65$  ปี

### **ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก – ภาวะหัวใจล้มเหลว**

#### **ประสิทธิภาพทางคลินิก**

การศึกษา DAPA-HF : ภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (LVEF  $\leq 40\%$ )

การศึกษา dapagliflozin และผลลัพธ์ในการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ของภาวะหัวใจล้มเหลว (DAPA-  
HF) เป็นการศึกษาแบบพหุสถาบันในหลายประเทศ แบบสุ่มที่มีการปกปิดสองทางและมียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วยที่  
มีภาวะหัวใจล้มเหลว (ระดับ 2-4 ตามคำจำกัดความของสมาคมโรคหัวใจ New York Heart Association [NYHA])  
ร่วมกับมีการบีบตัวของหัวใจลดลง (การบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย [LVEF]  $\leq 40\%$ ) เพื่อหาผลกระทบของ  
FORXIGA โดยเทียบกับยาหลอก สำหรับเป็นการรักษาเพิ่มเติมจากการรักษามาตรฐานตามปกติ โดยประเมินถึง  
อุบัติการณ์การเสียชีวิตอันมีสาเหตุเนื่องมาจากโรคหัวใจ และการแย่งของภาวะหัวใจล้มเหลว

ในผู้ป่วย 4744 ราย ผู้ป่วยจำนวน 2373 รายถูกสุ่มให้ได้รับ FORXIGA ขนาด 10 มิลลิกรัม และผู้ป่วยจำนวน 2371  
รายถูกสุ่มให้ได้รับยาหลอก และติดตามผลเป็นเวลาเฉลี่ย 18 เดือน ค่าเฉลี่ยอายุของประชากรที่ทำการศึกษาคือ 66  
ปี 77% เป็นเพศชาย 70% เป็นคนเชื้อชาติผิวขาว 5% เป็นคนเชื้อชาติผิวดำหรือแอฟริกัน-อเมริกัน และ 24% เป็น  
ชาวเอเชีย

ข้อมูลพื้นฐาน ณ จุดเริ่มต้นของการวิจัย พบว่า 67.5% ของผู้ป่วยมีภาวะหัวใจล้มเหลวระดับ 2 ตาม NYHA 31.6%  
ของผู้ป่วยมีภาวะหัวใจล้มเหลวระดับ 3 และ 0.9% ของผู้ป่วยมีภาวะหัวใจล้มเหลวระดับ 4 ค่าการบีบตัวของหัวใจ

ห้องล่างซ้ายเฉลี่ยเท่ากับ 32% จำนวน 42% ของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มการรักษาเคยมีประวัติของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยมีค่า HbA1c  $\geq 6.5\%$  ทั้งในเวลาที่ยังไม่ได้รับการคัดเลือกเข้าร่วมโครงการวิจัยและในเวลาที่ยังไม่ได้รับการสุ่มเพื่อจัดเข้ากลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการดูแลตามการรักษามาตรฐาน 94% ของผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม ACEi, ARB หรือ Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNI 11%) 96% ของผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม beta-blocker 71% ของผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม MRA 93% ของผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะ และ 26% ของผู้ป่วยมีอุปกรณ์ติดตั้งที่หัวใจ

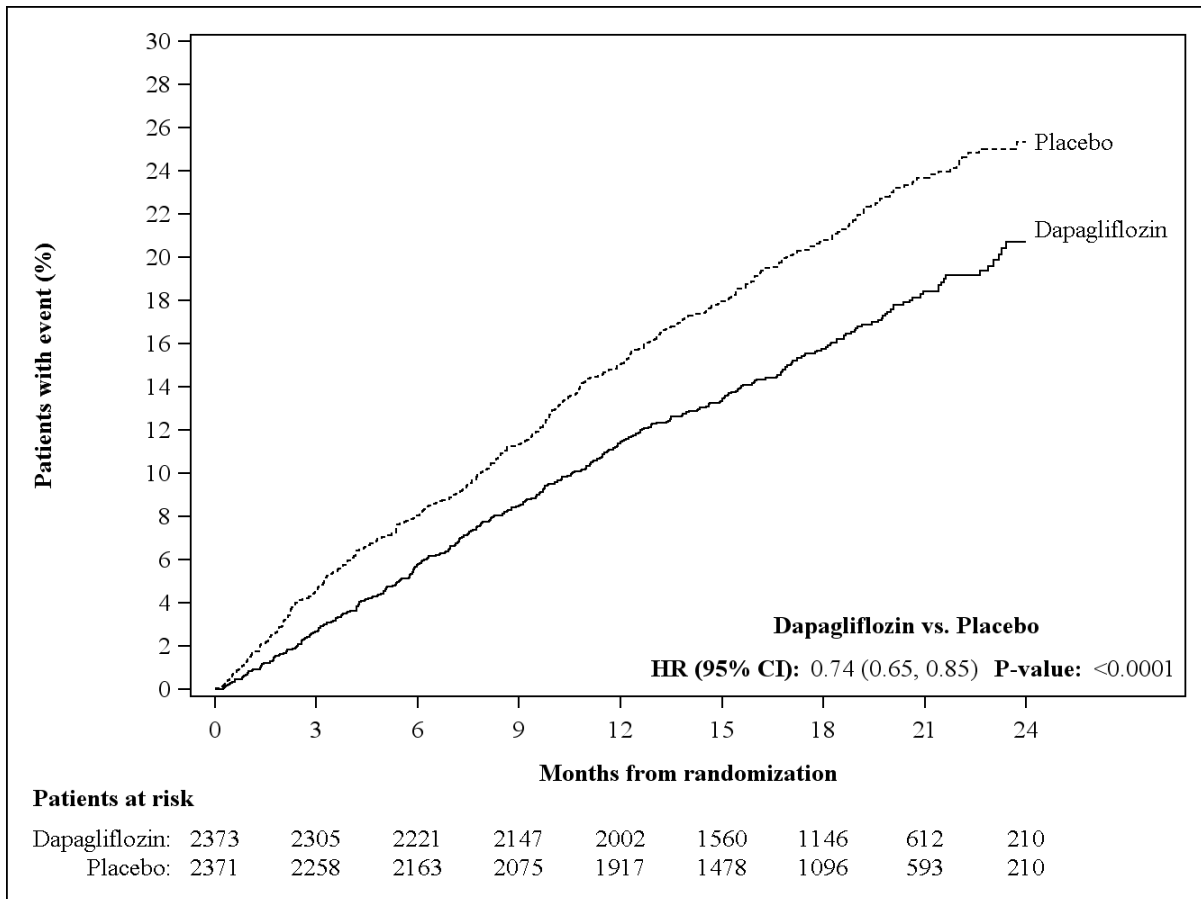
ผู้ป่วยที่มี eGFR  $\geq 30$  มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร ที่เข้าร่วมโครงการได้ถูกรวมเข้าในการศึกษา ค่า eGFR เฉลี่ยเท่ากับ 66 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร 41% ของผู้ป่วยมีค่า eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร และ 15% ของผู้ป่วยมีค่า eGFR น้อยกว่า 45 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร

การศึกษา DAPA-HF เปรียบเทียบการใช้ FORXIGA เทียบกับยาหลอก ในกลุ่มประชากรซึ่งเป็นตัวแทนของผู้ป่วยที่พบในเวชปฏิบัติ วัตถุประสงค์โดยรวมของการศึกษาวิจัยเป็นไปเพื่อประเมินว่า FORXIGA ช่วยป้องกันการเสียชีวิตอันมีสาเหตุเนื่องมาจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และการแย่งของภาวะหัวใจล้มเหลว รวมถึงการที่ FORXIGA ช่วยทำให้อาการของภาวะหัวใจล้มเหลวดีขึ้นได้หรือไม่

#### **การเสียชีวิตอันมีสาเหตุเนื่องมาจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีอาการแย่ง**

FORXIGA 10 มิลลิกรัมให้ผลดีกว่ายาหลอกในการป้องกันการเสียชีวิตอันมีสาเหตุเนื่องมาจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และการแย่งของภาวะหัวใจล้มเหลวโดยให้ผลการรักษาที่คงที่ทั้งในจุดยุติปฐมภูมิและทุติยภูมิ ที่จุดยุติร่วมปฐมภูมิ FORXIGA ลดอุบัติการณ์ของการเสียชีวิตอันมีสาเหตุเนื่องมาจากโรคหัวใจและหลอดเลือด การต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือการต้องเข้ารับบริการทางการแพทย์อย่างเร่งด่วนเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว (HR 0.74 [95% CI 0.65, 0.85];  $p < 0.0001$ ) จำนวนผู้ป่วยต่อปีที่จำเป็นสำหรับการรักษาเพื่อเห็นผลความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หรือ Number Need to Treat คือ 26 (95% CI 18, 46) กราฟเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA และยาหลอก แยกออกจากกันในตอนเริ่มต้น และยังคงแยกออกจากกันอย่างต่อเนื่องตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา (โปรดดูรูปที่ 15)

**รูปที่ 15:** เวลาของการเกิดอุบัติการณ์ครั้งแรกในเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร่วมอันได้แก่ การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและเสียชีวิตอันมีสาเหตุเนื่องมาจากโรคหัวใจและหลอดเลือด การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากภาวะหัวใจล้มเหลว และการต้องเข้ารับบริการทางการแพทย์อย่างเร่งด่วนเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว

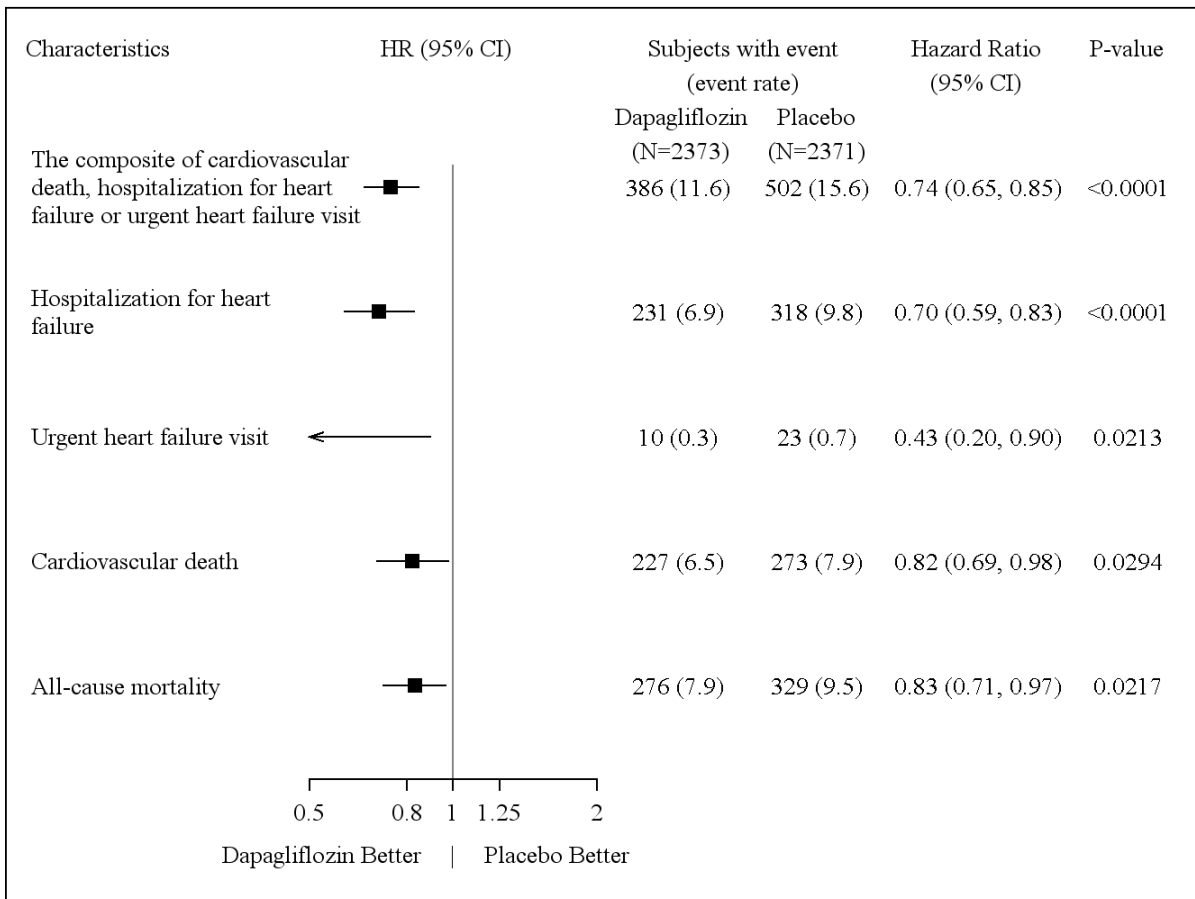


การต้องเข้ารับบริการทางการแพทย์อย่างเร่งด่วนเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว เป็นการประเมินโดยแพทย์ว่าเป็นภาวะเร่งด่วนที่ไม่ได้มีกำหนดการเข้ารับการรักษาล่วงหน้ามาก่อนเช่น ในแผนกฉุกเฉิน และต้องการการรักษาเนื่องจากมีภาวะหัวใจล้มเหลวแยลง (นอกเหนือจากแค่การเพิ่มยาขับปัสสาวะชนิดรับประทาน)

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง คือจำนวนผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงตั้งแต่เริ่มต้นของช่วงเวลา

ทั้งสามองค์ประกอบของจุดยุติร่วมปฐมภูมิต่างมีส่วนเกี่ยวข้องกับผลในการรักษา (โปรดดูรูปที่ 16) พบว่ามีอัตราการต้องเข้ารับบริการทางการแพทย์อย่างเร่งด่วนเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลวน้อยกว่า FORXIGA ยังช่วยลดอุบัติการณ์ของการเสียชีวิตอันมีสาเหตุเนื่องมาจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือการต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากมีภาวะหัวใจล้มเหลว (Rate Ratio 0.75 [95% CI 0.65, 0.88]; p=0.0002)

**รูปที่ 16:** ผลของการรักษาสำหรับจุดยุติร่วมปฐมภูมิ องค์ประกอบต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง และการตายเนื่องจากทุกสาเหตุ



การต้องเข้ารับบริการทางการแพทย์อย่างเร่งด่วนเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว เป็นการประเมินโดยแพทย์ว่าเป็นภาวะเร่งด่วนที่ไม่ได้มีกำหนดการเข้ารับการรักษาล่วงหน้ามาก่อนเช่น ในแผนกฉุกเฉิน และต้องการการรักษาเนื่องจากมีภาวะหัวใจล้มเหลวแย่งลง (นอกเหนือจากแค่การเพิ่มยาขับปัสสาวะชนิดรับประทาน)

จำนวนของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ครั้งแรกสำหรับองค์ประกอบเดียว เป็นจำนวนที่แท้จริงของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ครั้งแรกของแต่ละองค์ประกอบ และไม่นำมาบวกรวมกับจำนวนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของจุดยุติร่วม

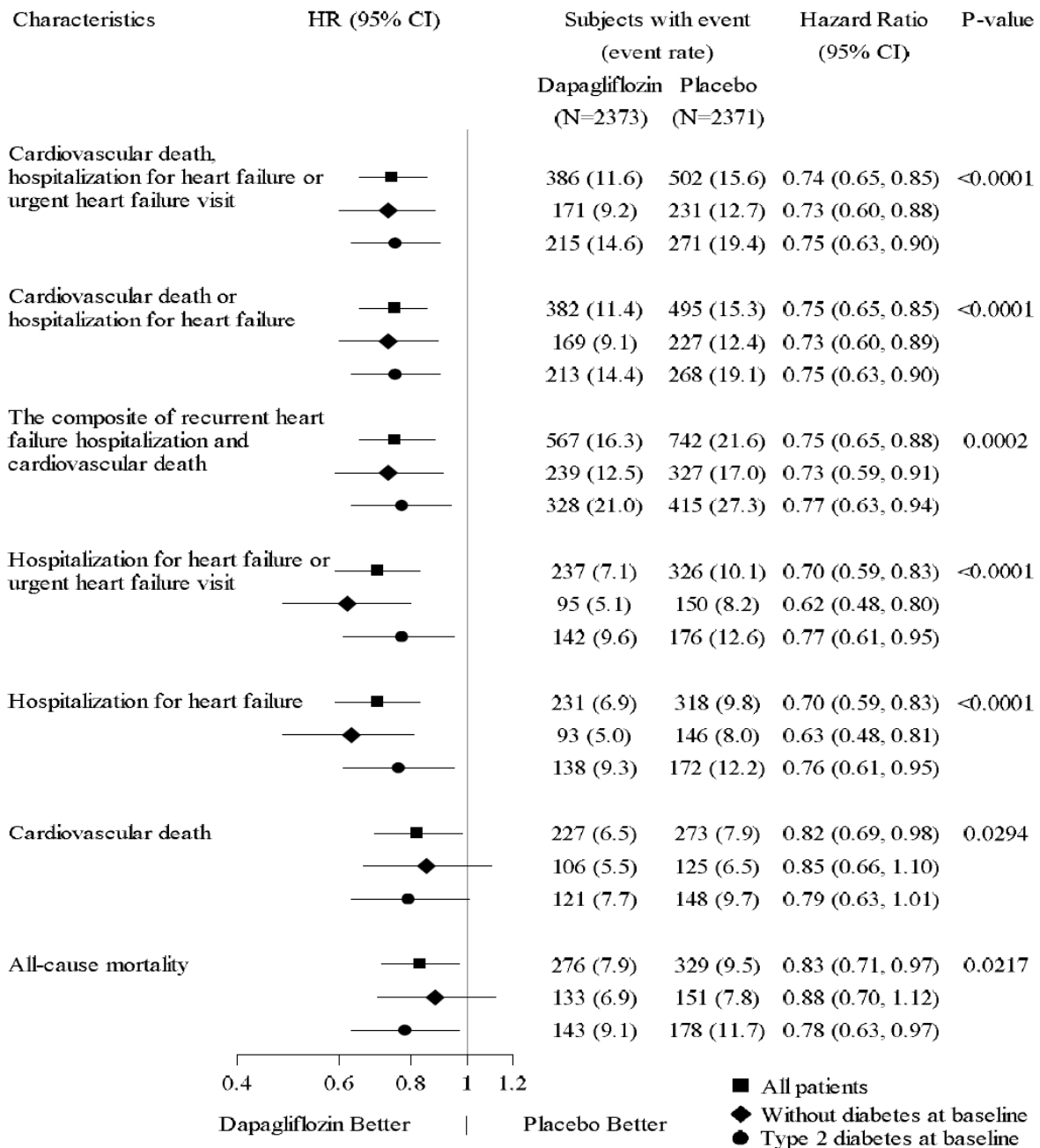
อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ถูกแสดงโดยจำนวนของอาสาสมัครที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อ 100 ผู้ป่วย-ปี ที่ทำการเฝ้าติดตาม

p-values ของแต่ละองค์ประกอบและการตายจากทุกสาเหตุ เป็นข้อมูลแบบ nominal

FORXIGA ยังช่วยลดจำนวนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมดของการที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เนื่องจากมีภาวะหัวใจล้มเหลว (ครั้งแรกและกลับเป็นซ้ำ) และการเสียชีวิตอันมีสาเหตุมาจากโรคหัวใจและหลอดเลือด พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จำนวน 567 เหตุการณ์ในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA เทียบกับ 742 เหตุการณ์ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (Rate Ratio 0.75 [95% CI 0.65, 0.88]; p=0.0002)

พบประโยชน์ในการรักษาของ FORXIGA ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวทั้งที่มีและไม่มีโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมด้วย (โปรดดูรูปที่ 17)

รูปที่ 17: ผลที่ได้จากการรักษาในผู้ป่วยทุกราย ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน

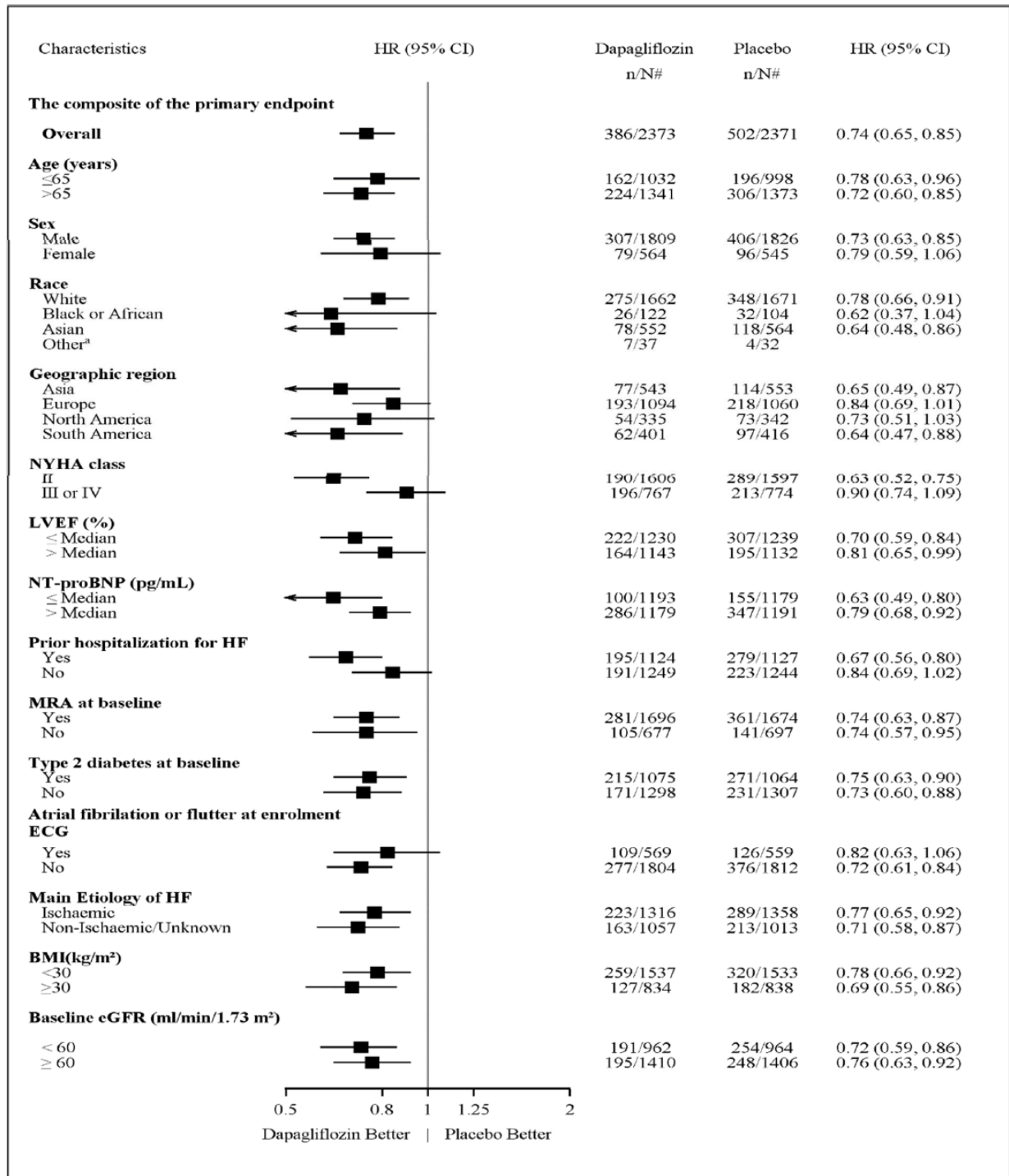


การต้องเข้ารับบริการทางการแพทย์อย่างเร่งด่วนเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว เป็นการประเมินโดยแพทย์ว่าเป็นภาวะเร่งด่วนที่ไม่ได้มีกำหนดการเข้ารับการรักษาล่วงหน้ามาก่อนเช่น ในแผนฉุกเฉิน และต้องการการรักษาเนื่องจากมีภาวะหัวใจล้มเหลวแย่งลง (นอกเหนือจากแค่การเพิ่มยาขับปัสสาวะชนิดรับประทาน)

สำหรับองค์ประกอบของการที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว และการเสียชีวิตอันมีสาเหตุ  
เนื่องมาจากโรคหัวใจและหลอดเลือดนั้น การแสดงข้อมูลด้วยอัตราการเกิดอุบัติการณ์ หรือ rate ratios มีความเหมาะสมมากกว่า  
อัตราส่วนอันตราย หรือ hazard ratio และจำนวนของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มีความเหมาะสมมากกว่าจำนวนของ  
อาสาสมัครที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์  
จำนวนของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ครั้งแรกสำหรับองค์ประกอบเดียว เป็นจำนวนที่แท้จริงของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึง  
ประสงค์ครั้งแรกของแต่ละองค์ประกอบ และไม่นำมานับรวมกับจำนวนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของจุดยุติร่วม  
อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ถูกแสดงโดยจำนวนของอาสาสมัครที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อ 100 ผู้ป่วย-ปี ที่ทำการเฝ้า  
ติดตาม  
p-values ของแต่ละองค์ประกอบของจุดยุติร่วมปฐมภูมิและสำหรับการตายจากทุกสาเหตุ เป็นข้อมูลแบบ nominal

ที่จุดยุติปฐมภูมิ พบประโยชน์ในการรักษาของ FORXIGA เหนือยาหลอกซึ่งมีความสอดคล้องกันระหว่างกลุ่ม  
การศึกษาย่อยต่างๆ (โปรดดูรูปที่ 18)

รูปที่ 18: ผลที่ได้จากการรักษาสำหรับจุดยุติร่วมปฐมภูมิจากการวิเคราะห์การศึกษากลุ่มย่อยต่างๆ



a Hazard ratio โดยประมาณ ไม่ได้แสดงค่า

ed สำหรับกลุ่มการศึกษาย่อยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยรวมน้อยกว่า 15 เหตุการณ์ จากสองแขนการศึกษาที่รวมกัน  
n/N# เป็นจำนวนอาสาสมัครที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์/จำนวนอาสาสมัครในกลุ่มการศึกษาย่อย

NT-proBNP = N-terminal pro b-type natriuretic peptide

HF = ภาวะหัวใจล้มเหลว

**ผลลัพธ์ที่มีการรายงานโดยผู้ป่วย – กลุ่มอาการหัวใจล้มเหลว**

ผลการรักษาของ FORXIGA ต่อกลุ่มอาการหัวใจล้มเหลว มีการประเมินโดยคิดจากคะแนนรวมของกลุ่มอาการจากชุดคำถามของ KCCQ-TSS ซึ่งประเมินจากปริมาณความถี่และความรุนแรงของอาการหัวใจล้มเหลว รวมถึงอาการอ่อนล้า บวมตามแขนขา หายใจลำบาก และภาวะหายใจลำบากในท่านอนราบ โดยมีคะแนนในช่วง 0 ถึง 100 ซึ่งคะแนนที่สูงบ่งถึงภาวะสุขภาพที่ดีขึ้น

การรักษาด้วย FORXIGA ให้ประโยชน์ที่สำคัญในทางคลินิกและมีนัยสำคัญทางสถิติเหนือกว่ายาหลอกในกลุ่มอาการหัวใจล้มเหลว ซึ่งวัดค่าการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานจนถึงเดือนที่ 8 ในชุดคำถาม KCCQ-TSS (Win Ratio 1.18 [95% CI 1.11, 1.26];  $p < 0.0001$ ) ผลที่ได้เป็นผลรวมของทั้งความถี่จากอาการและผลกระทบของอาการที่เกิดขึ้น พบประโยชน์ในการช่วยให้กลุ่มอาการหัวใจล้มเหลวดีขึ้นและในการป้องกันกลุ่มอาการหัวใจล้มเหลวแย่ลง

ในการวิเคราะห์ผลตอบรับ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการสำคัญในทางคลินิกดีขึ้นจากชุดคำถามของ KCCQ-TSS ตั้งแต่ค่าพื้นฐานจนถึงเดือนที่ 8 ถูกกำหนดโดยมีคะแนน  $\geq 5$  จุด ซึ่งสูงขึ้นในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA เมื่อเทียบกับยาหลอก สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการสำคัญในทางคลินิกแย่ลง ถูกกำหนดโดยมีคะแนน  $\geq 5$  จุด ซึ่งต่ำลงในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA เมื่อเทียบกับยาหลอก ประโยชน์ในการรักษาของ FORXIGA สำหรับการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญในทางคลินิกที่กว้างขึ้น ยังคงเห็นได้แม้ประยุกต์ใช้กับการประเมินแบบดั้งเดิม (ตารางที่ 14)

**ตารางที่ 14: จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญและมีการลดลงของ KCCQ-TSS ที่ 8 เดือน**

การเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่ 8 เดือน:	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม $n^a=2086$	ยาหลอก $n^a=2062$		
<b>อาการดีขึ้น</b>	<b>n (%)</b> <b>improved<sup>b</sup></b>	<b>n (%)</b> <b>improved<sup>b</sup></b>	<b>Odds ratio<sup>c</sup></b> <b>(95% CI)</b>	<b>p-value<sup>f</sup></b>
$\geq 5$ จุด (อาการดีขึ้นเล็กน้อย)	1198 (57.4)	1030 (50.0)	1.15 (1.08, 1.23)	<0.0001
$\geq 10$ จุด (อาการดีขึ้นปานกลางถึงมาก)	1124 (53.9)	968 (46.9)	1.15 (1.08, 1.22)	<0.0001
$\geq 15$ จุด (อาการดีขึ้นมาก)	1120 (53.7)	984 (47.7)	1.14 (1.07, 1.22)	<0.0001
<b>อาการแย่ลง</b>	<b>n (%)</b> <b>deteriorated<sup>d</sup></b>	<b>n (%)</b> <b>deteriorated<sup>d</sup></b>	<b>Odds ratio<sup>e</sup></b> <b>(95% CI)</b>	<b>p-value<sup>f</sup></b>
$\geq 5$ จุด (อาการแย่ลงเล็กน้อย)	524 (25.1)	682 (33.1)	0.84 (0.78, 0.90)	<0.0001



≥10 จุด (อาการแย่งลงปานกลาง ถึงมาก)	385 (18.5)	495 (24.0)	0.85 (0.79, 0.92)	<0.0001
---	------------	------------	----------------------	---------

- a จำนวนผู้ป่วยที่ประเมินจากชุดคำถาม KCCQ-TSS หรือผู้ป่วยที่ตายก่อน 8 เดือน
- b จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้น อย่างน้อย 5, 10 หรือ 15 จุดจากค่าพื้นฐาน ผู้ป่วยที่ตายก่อนเวลาที่กำหนดไว้ จะถูกนับว่ามีอาการไม่ดีขึ้น ผู้ป่วยที่มีค่า KCCQ-TSS ที่ค่าพื้นฐานซึ่งสูงเกินกว่าที่จะมีประสิทธิผลของอาการที่ดีขึ้น จะถูกระบุว่ามีอาการดีขึ้น ถ้าผู้ป่วยยังคงอยู่ได้จนถึง 8 เดือน
- c สำหรับอาการดีขึ้น ค่า odds ratio มากกว่า 1 ค่อนไปทางฝั่ง dapagliflozin 10 มิลลิกรัม
- d จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการแย่งลง อย่างน้อย 5, 10 หรือ 15 จุดจากค่าพื้นฐาน ผู้ป่วยที่ตายก่อนเวลาที่กำหนดไว้ จะถูกนับว่ามีอาการไม่ดีขึ้น ผู้ป่วยที่มีค่า KCCQ-TSS ที่ค่าพื้นฐานซึ่งต่ำเกินกว่าที่จะมีประสิทธิผลของอาการที่แย่งลง จะถูกระบุว่ามีอาการแย่งลง ถ้าผู้ป่วยยังคงอยู่ได้จนถึง 8 เดือน
- e สำหรับอาการแย่งลง ค่า odds ratio น้อยกว่า 1 ค่อนไปทางฝั่ง dapagliflozin 10 มิลลิกรัม
- f ค่า p-values แบบ nominal

### ภาวะไตเสื่อม

พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จำนวน 28 และ 39 เหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับไตโดยรวมจากค่า eGFR ที่ลดลงอย่างต่อเนื่อง ≥50% โรคไตระยะสุดท้าย หรือการเสียชีวิตอันมีสาเหตุมาจากโรคไต ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ตามลำดับ (HR 0.71 [95% CI 0.44, 1.16])

### การตายจากทุกสาเหตุ

อุบัติการณ์ของการตายจากทุกสาเหตุลดลงในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (HR 0.83; 95% CI [0.71, 0.97], โปรดดูรูปที่ 16)

### การศึกษา DELIVER : ภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายมากกว่า 40%

Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure (DELIVER) เป็นการศึกษาแบบพหุสถาบันในหลายประเทศ แบบสุ่มที่มีการปกปิดสองทางและมียาหลอก เป็นกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 40 ปีที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว (NYHA class II-IV) ร่วมกับการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย >40% และมีหลักฐานความผิดปกติระดับโครงสร้างของหัวใจ เพื่อหาผลกระทบของ FORXIGA โดยเทียบกับยาหลอก เป็นการรักษาเพิ่มเติมจากการรักษามาตรฐานตามปกติ โดยประเมินถึงอุบัติการณ์การเสียชีวิตอันมีสาเหตุเนื่องมาจากโรคหัวใจ และการแย่งลงของภาวะหัวใจล้มเหลว

ในผู้ป่วย 6263 ราย ผู้ป่วยจำนวน 3131 รายถูกสุ่มให้ได้รับ FORXIGA ขนาด 10 มิลลิกรัม และผู้ป่วยจำนวน 3132 รายถูกสุ่มให้ได้รับยาหลอก และติดตามผลเป็นเวลาที่มีมาตรฐาน (median) 28 เดือน ในการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 654

ราย (10%) เป็นผู้ป่วย subacute heart failure (หมายถึง ได้รับการส่งระหว่างการรักษาในโรงพยาบาล เนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลวหรือภายใน 30 วันหลังออกจากโรงพยาบาล)

ค่าเฉลี่ยอายุของประชากรที่ทำการศึกษาคือ 72 ปี 56% เป็นเพศชาย 71% เป็นคนเชื้อชาติผิวขาว 3% เป็นคนเชื้อชาติผิวดำหรือออฟริกัน-อเมริกัน และ 20% เป็นชาวเอเชีย

ข้อมูลพื้นฐาน ณ จุดเริ่มต้นของการวิจัย พบว่าผู้ป่วย 75% ถูกจัดเป็น NYHA class II, 24% เป็น class III และ 0.3% เป็น class IV

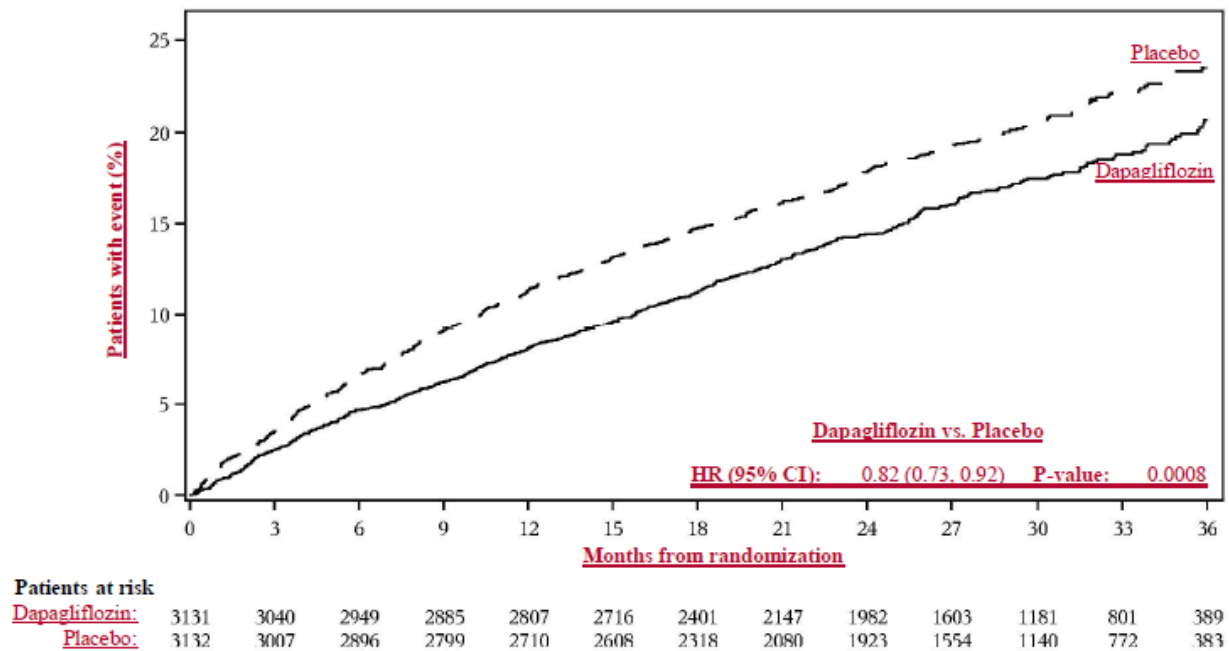
ค่ามัธยฐาน LVEF เท่ากับ 54%, โดยผู้ป่วย LVEF  $\leq$  49% มีจำนวน 34%, ผู้ป่วยที่มี LVEF 50-59% มีจำนวน 36% และผู้ป่วยที่มี LVEF  $\geq$  60% มีจำนวน 30% ในแต่ละกลุ่มของการรักษา 45% ของผู้ป่วยมีประวัติเบาหวานชนิดที่ 2 ณ จุดเริ่มต้นผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม ACEi/ARB/ARNI (77%), beta-blockers (83%) ยาขับปัสสาวะ (98%) และ MRA (43%)

ผู้ป่วยที่มี eGFR  $\geq$ 25 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร ทุกรวมเข้าในการศึกษา ค่าเฉลี่ย eGFR เป็น 61/นาที/1.73 ตารางเมตร, 49% ของผู้ป่วยมี eGFR  $<$ 60 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร, 23% ของผู้ป่วยมี eGFR  $<$ 45 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร, และ 3% ของผู้ป่วย มี eGFR  $<$ 30 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร

### **การเสียชีวิตอันมีสาเหตุเนื่องมาจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีอาการแย่ง**

FORXIGA ให้ผลดีกว่ายาหลอกในการลดอุบัติการณ์ของจุดยุติร่วมปฐมภูมิ ประกอบด้วย การเสียชีวิตอันมีสาเหตุเนื่องมาจากโรคหัวใจและหลอดเลือด การต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจาก ภาวะหัวใจล้มเหลว หรือการต้องเข้ารับบริการทางการแพทย์อย่างเร่งด่วนเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว (HR 0.82 [95% CI 0.73, 0.92];  $p=0.0008$ ) โดยมี Number Need to Treat (ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการศึกษา 28 เดือน) คือ 32 (95% CI 20,82) กราฟเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA และยาหลอก แยกออกจากกันในตอนเริ่มต้น และยังคงแยกออกจากกันอย่างต่อเนื่องตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา (โปรดดูรูปที่ 19)

รูปที่ 19 เวลาของการเกิดอุบัติการณ์ครั้งแรกในเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร่วมอันได้แก่ การเสียชีวิตอันมีสาเหตุเนื่องมาจากโรคหัวใจและหลอดเลือด การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากภาวะหัวใจล้มเหลว และการต้องเข้ารับบริการทางการแพทย์อย่างเร่งด่วนเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว

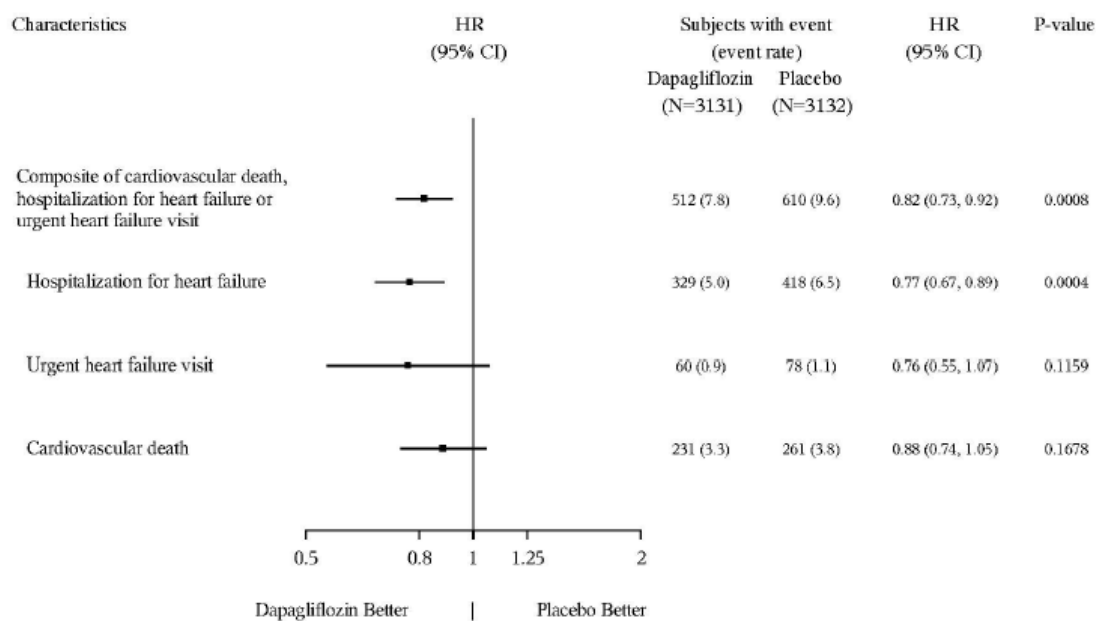


การต้องเข้ารับบริการทางการแพทย์อย่างเร่งด่วนเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว เป็นการประเมินโดยแพทย์ว่าเป็นภาวะเร่งด่วนที่ไม่ได้มีกำหนดการเข้ารับการรักษาล่วงหน้ามาก่อนเช่น ในแผนกฉุกเฉิน และต้องการการรักษาเนื่องจากมีภาวะหัวใจล้มเหลวแย่งลง (นอกเหนือจากแค่การเพิ่มยาขับปัสสาวะชนิดรับประทาน)

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง คือจำนวนผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงตั้งแต่เริ่มต้นของช่วงเวลา

ทั้งสามองค์ประกอบของแต่ละจุดยุติร่วมปฐมภูมิ ต่างมีส่วนเกี่ยวข้องกับผลในการรักษา (รูปที่ 20)

**รูปที่ 20 ผลการรักษาสำหรับจุดยุติร่วมปฐมภูมิ และองค์ประกอบต่างๆที่เกี่ยวข้อง**



การต้องเข้ารับบริการทางการแพทย์อย่างเร่งด่วนเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว เป็นการประเมินโดยแพทย์ว่าเป็นภาวะเร่งด่วนที่ไม่ได้มีกำหนดการเข้ารับการรักษาล่วงหน้ามาก่อนเช่น ในแผนฉุกเฉิน และต้องการการรักษาเนื่องจากมีภาวะหัวใจล้มเหลวแย่งลง (นอกเหนือจากแค่การเพิ่มยาขับปัสสาวะชนิดรับประทาน)

จำนวนของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ครั้งแรกสำหรับองค์ประกอบเดียว เป็นจำนวนที่แท้จริงของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ครั้งแรกของแต่ละองค์ประกอบ และไม่นำมาบวกรวมกับจำนวนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของจุดยุติร่วม

อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ถูกแสดงโดยจำนวนของอาสาสมัครที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อ 100 ผู้ป่วย-ปี ที่ทำการเฝ้าติดตาม

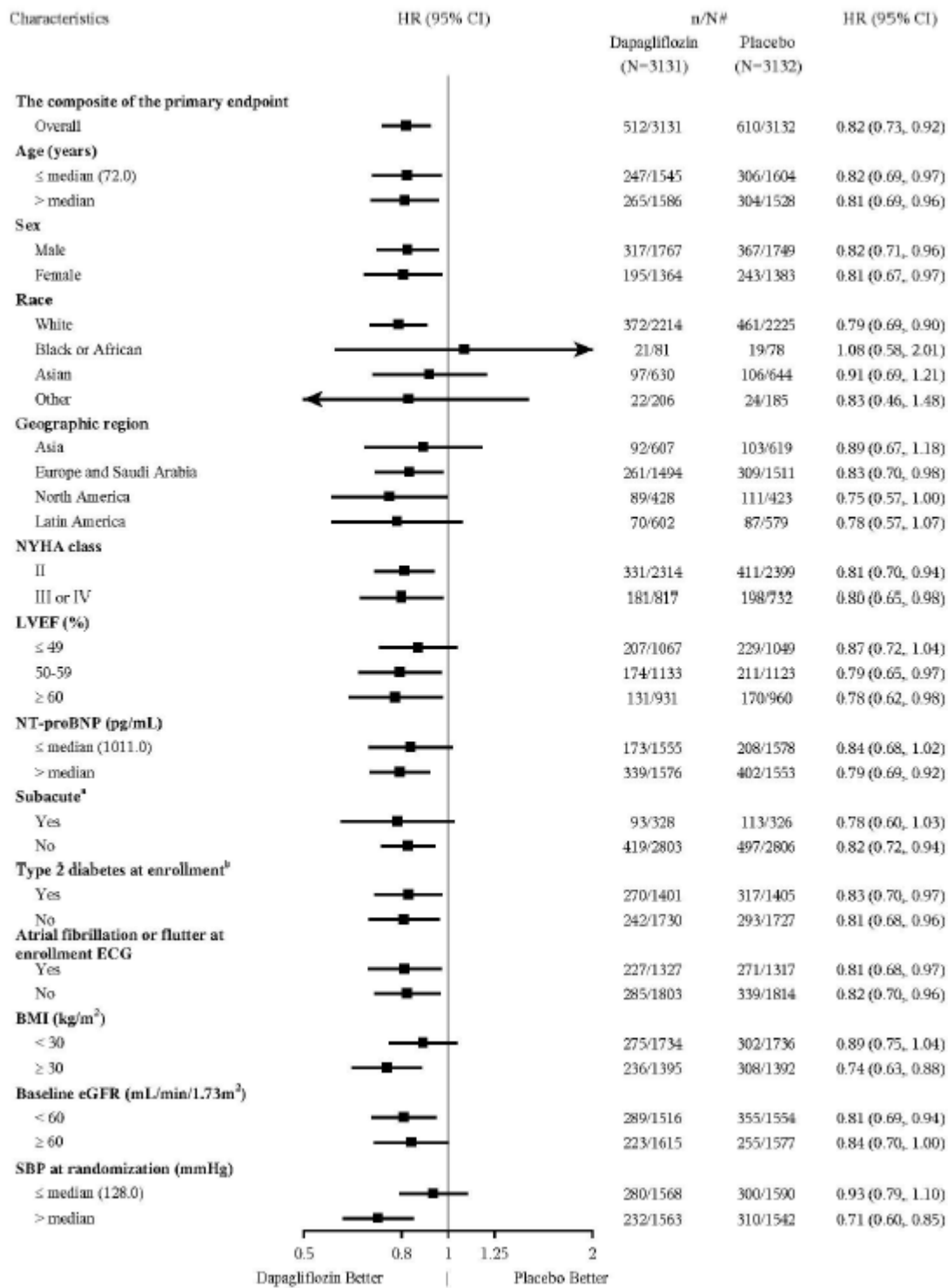
p-values ของแต่ละองค์ประกอบเป็นของข้อมูลแบบ nominal การตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ถือเป็นจุดยุติทุติยภูมิ ซึ่งเป็นองค์ประกอบหนึ่งของจุดยุติปฐมภูมิ และถูกทดสอบด้วย formal Type 1 error control

FORXIGA ให้ผลดีกว่ายาหลอกในการลดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมดของภาวะหัวใจล้มเหลว (การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลครั้งแรกและกลับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล ซ้ำอีก หรือการต้องเข้ารับบริการทางการแพทย์อย่างเร่งด่วน เนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว) และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ และหลอดเลือด โดยพบ 815 เหตุการณ์ในกลุ่มที่ได้รับ FORXIGA เทียบกับ 1057 เหตุการณ์ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (Rate Ratio 0.77 [95% CI 0.67, 0.89];  $p=0.0003$ )

FORXIGA ให้ผลการรักษาดีกว่ายาหลอกเมื่อประเมินจากจุด ยุติปฐมภูมิ ทั้งในผู้ป่วย LVEF  $\leq 49\%$ , 50—59%, และ  $\geq 60\%$  ผลดังกล่าวยังสอดคล้องกันระหว่างกลุ่มย่อยที่สำคัญอื่น ๆ ด้วย (รูปที่ 21)

รูปที่ 21 ผลที่ได้จากการรักษาสำหรับจุดยุติร่วมปฐมภูมิจากการวิเคราะห์การศึกษาในกลุ่มย่อยต่างๆ

เอกสารกำกับยาภาษาไทยฉบับแก้ไข



<sup>a</sup> ทำการสุ่มระหว่างการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลวหรือภายใน 30 วันหลังจากออกจากโรงพยาบาล

<sup>b</sup> ผู้มีประวัติโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในการวิเคราะห์ที่ไม่รวมโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็น stratification factor

n/N# เป็นจำนวนอาสาสมัครที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์/จำนวนอาสาสมัครในกลุ่มการศึกษาย่อย

**ผลลัพธ์ที่มีการรายงานโดยผู้ป่วย – กลุ่มอาการหัวใจล้มเหลว**

การรักษาด้วย FORXIGA ให้ผลเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อกลุ่มอาการหัวใจล้มเหลว ซึ่งวัดจากการเปลี่ยนแปลงคะแนน KCCQ-TSS จากค่าพื้นฐานจนถึงเดือนที่ 8 (Win Ratio 1.11 [95% CI 1.03, 1.21];  $p=0.0086$ ) ผลที่ได้เป็นผลรวมของความเสี่ยงที่เกิดอาการและผลกระทบ จากอาการที่เกิดขึ้น

ในการวิเคราะห์ผลการตอบสนองต่อการรักษา ถือว่าผู้ป่วยมี อาการแย่ลงอย่างมีความหมาย ในทางคลินิกหากมีคะแนน ลดลงจากค่าเริ่มต้นตั้งแต่ 5 คะแนนขึ้นไป ผลพบว่ากลุ่มที่ได้รับ FORXIGA มีจำนวนผู้ป่วยน้อยกว่ากลุ่มยาหลอก ประโยชน์ในการรักษาของ FORXIGA ยังคงเห็นได้ แม้ใช้เกณฑ์ประเมินแบบดั้งเดิม สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการสำคัญในทางคลินิกดีขึ้นจากชุดคำถามของ KCCQ-TSS ตั้งแต่ค่าพื้นฐานจนถึงเดือนที่ 8 นั้น พบว่าไม่แตกต่างกันในระหว่างกลุ่ม (ตารางที่ 15) .

**ตารางที่ 15 จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่มีอาการแย่ลง และดีขึ้นอย่างมีความหมายในทางคลินิกของ KCCQ-TSS ที่ 8 เดือน**

<b><u>Change from baseline at 8 months:</u></b>	<b><u>Dapagliflozin 10 mg n<sup>a</sup>=1316</u></b>	<b><u>Placebo n<sup>a</sup>=1311</u></b>		
<b><u>Deterioration</u></b>	<b><u>n (%) deteriorated<sup>b</sup></u></b>	<b><u>n (%) deteriorated<sup>b</sup></u></b>	<b><u>Odds ratio<sup>c</sup> (95% CI)</u></b>	<b><u>p-value</u></b>
<b><u>&gt;5 points (moderate deterioration)</u></b>	<b><u>264 (24.1)</u></b>	<b><u>317 (29.1)</u></b>	<b><u>0.78 (0.64, 0.95)</u></b>	<b><u>0.0127</u></b>
<b><u>&gt;14 points (large deterioration)</u></b>	<b><u>148 (13.5)</u></b>	<b><u>201 (18.4)</u></b>	<b><u>0.70 (0.55, 0.88)</u></b>	<b><u>0.0026</u></b>
<b><u>Improvement</u></b>	<b><u>n (%) improved<sup>d</sup></u></b>	<b><u>n (%) improved<sup>d</sup></u></b>	<b><u>Odds ratio<sup>e</sup> (95% CI)</u></b>	<b><u>p-value<sup>f</sup></u></b>
<b><u>&gt;13 points (small to moderate improvement)</u></b>	<b><u>531 (48.4)</u></b>	<b><u>498 (45.6)</u></b>	<b><u>1.13 (0.95, 1.33)</u></b>	<b><u>0.1608</u></b>
<b><u>&gt;17 points (large improvement)</u></b>	<b><u>486 (44.3)</u></b>	<b><u>478 (43.8)</u></b>	<b><u>1.06 (0.89, 1.26)</u></b>	<b><u>0.5137</u></b>

<sup>a</sup> จำนวนผู้ป่วยที่ประเมินจากชุดคำถาม KCCQ-TSS หรือผู้ป่วยที่ตายก่อน 8 เดือน จำนวนดังกล่าวรวมถึงผู้ป่วยที่วางแผนประเมินในเดือนที่ 8 (visit 5) หรือดำเนินการก่อนวันที่ 11 มีนาคม 2563, เมื่อ COVID-19 ถูกประกาศเป็นโรคระบาดโดย WHO. ข้อมูลสำหรับผู้ป่วยที่มีการวางแผนไว้ แต่ไม่ได้ดำเนินการประเมินก่อนวันที่ 11 มีนาคม 2563 ใช้วิธีการคาดคะเน

<sup>b</sup> จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตก่อนถึงจุดเวลาที่กำหนดหรือถูกสังเกตว่าอาการแย่ลงจากค่าพื้นฐานที่เท่ากันหรือเกินเกณฑ์ที่กำหนด ผู้ป่วยที่มีค่า KCCQ-TSS ที่ค่าพื้นฐานซึ่งต่ำเกินไปที่จะเกิดภาวะแย่ลง จะถือว่าอาการแย่ลงหากพบว่าคะแนนในเดือนที่ 8 ไม่สูงกว่าค่าพื้นฐาน

<sup>c</sup> สำหรับอาการแย่ลง ค่า odds ratio น้อยกว่า 1 แสดงถึงว่า dapagliflozin 10 มิลลิกรัมให้ผลดีในการรักษา

<sup>d</sup> จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นอย่างน้อย 13 หรือ 17 จุดจาก ค่าพื้นฐาน ผู้ป่วยที่ตายก่อนเวลาที่กำหนดไว้จะถูกลบว่ามี อาการไม่ดีขึ้น ผู้ป่วยที่มีค่า KCCQ-TSS ที่ค่าพื้นฐานซึ่งสูงเกินกว่าที่จะมี ประสบการณ์ของอาการที่ดีขึ้น จะถูกระบุว่ามีอาการดีขึ้นถ้าคะแนนเดือนที่ 8 ไม่ต่ำกว่าค่าพื้นฐาน

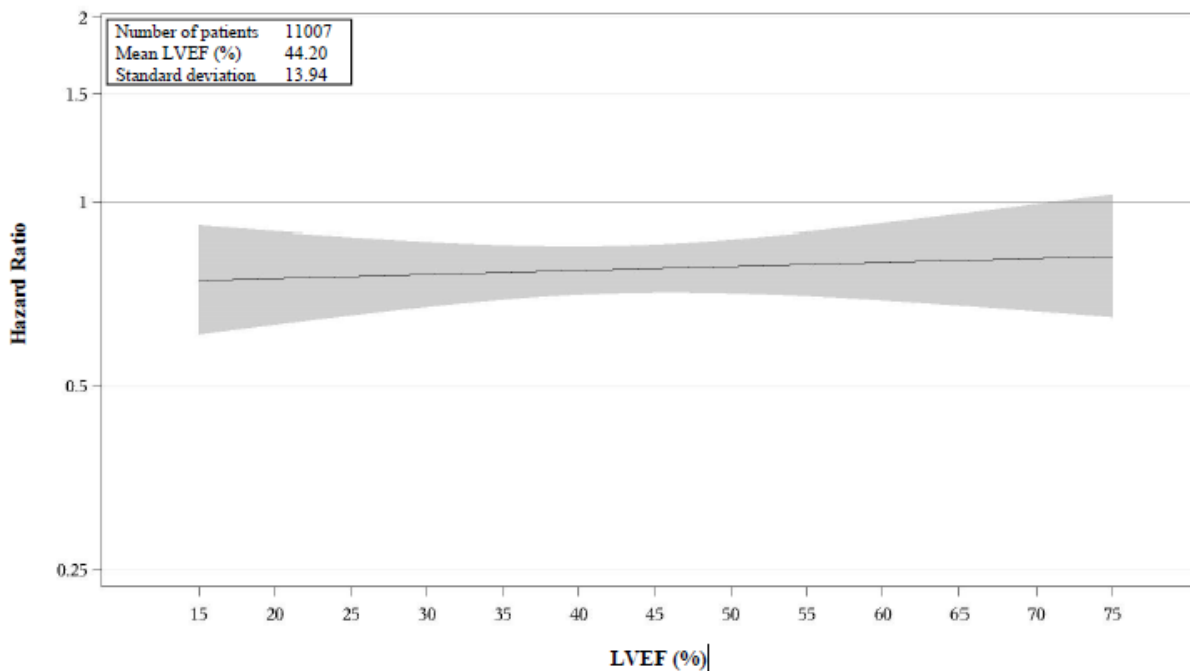
<sup>e</sup> สำหรับอาการดีขึ้น ค่า odds ratio มากกว่า 1 แสดงถึงว่า dapagliflozin 10 มิลลิกรัมให้ผลดีในการรักษา

<sup>f</sup> ค่า p-values แบบ nominal

### ภาวะหัวใจล้มเหลวในการศึกษา DAPA-HF และ DELIVER

ในการวิเคราะห์ร่วมระหว่างการศึกษา DAPA-HF และ DELIVER ผลการรักษาของ FORXIGA จากจุดยุติร่วมของการเสียชีวิตอันมีสาเหตุเนื่องมาจากโรคหัวใจและหลอดเลือด การต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือการต้องเข้ารับบริการทางการแพทย์อย่างเร่งด่วนเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว มีความสอดคล้องกันตลอดช่วง LVEF (รูปที่ 22)

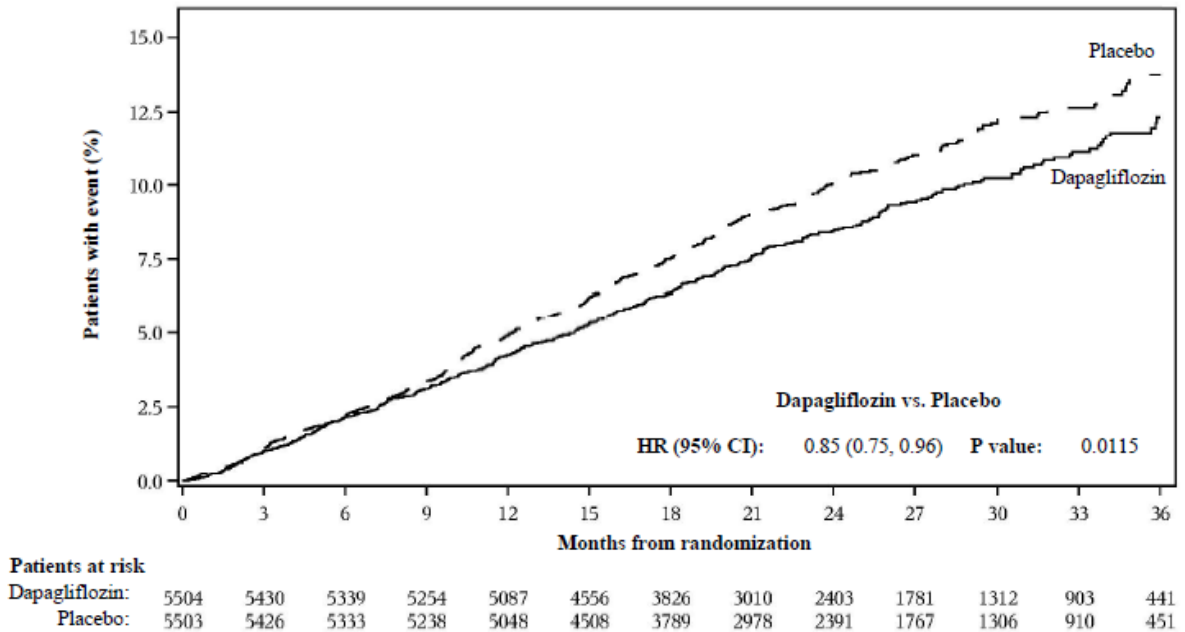
รูปที่ 22 ผลการรักษาสำหรับจุดยุติร่วมปฐมภูมิ (การเสียชีวิตอันมีสาเหตุเนื่องมาจากโรคหัวใจและหลอดเลือด การต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือการต้องเข้ารับบริการทางการแพทย์อย่างเร่งด่วนเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว) ตามค่าพื้นฐาน LVEF



คำจำกัดความของจุดยุติปฐมภูมิ จากแต่ละการศึกษาถูกนำมาใช้ในการวิเคราะห์ร่วม ใน DAPA-HF จุดยุติปฐมภูมินับรวมการตายที่ไม่ทราบสาเหตุด้วย ในการศึกษา DELIVER จุดยุติปฐมภูมิ จะไม่รวมการตายที่ไม่ทราบสาเหตุ ข้อมูลสำหรับ LVEF ระหว่าง 15% ถึง 75% ถูกแสดงในรูปข้างต้น ที่ค่าพื้นฐาน 0.5% ของผู้ป่วยจะมี LVEF <15% and 0.7% ของผู้ป่วยจะมี LVEF >75%

การวิเคราะห์ข้อมูลระดับคนไข้ที่กำหนดไว้ล่วงหน้าของการศึกษาร่วมระหว่าง DAPA-HF และ DELIVER พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา FORXIGA เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก จะลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (HR 0.85 [95% CI 0.75, 0.96], p=0.0115) (รูปที่ 23) ทั้งสองการศึกษามีส่วนเกี่ยวข้องกับผลลัพธ์ดังกล่าว

รูปที่ 23 เวลาของการเกิดอุบัติการณ์ครั้งแรกของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (จากการวิเคราะห์ร่วมระหว่าง DAPA-HF และ DELIVER)



คำจำกัดความของการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด จากแต่ละการศึกษายังถูกนำมาใช้ในการวิเคราะห์ร่วม ในการศึกษา DAPA-HF การเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด จะนับรวมการตายที่ไม่ทราบสาเหตุด้วย ใน DELIVER จุดยุติปฐมภูมิ จะไม่รวมการตายที่ไม่ทราบสาเหตุ

ในการศึกษา DELIVER, การเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด จะไม่ได้รวมถึงการเสียชีวิตด้วยสาเหตุการตายที่ไม่ได้ระบุไว้. ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงคือจำนวนผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในช่วงเริ่มต้นของช่วงเวลา

### ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก - โรคไตเรื้อรัง

#### ประสิทธิภาพทางคลินิก

การศึกษาเพื่อประเมินผลของ dapagliflozin ในเรื่องผลลัพธ์เกี่ยวกับไตและการเสียชีวิตเนื่องจากหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรัง (DAPA-CKD) เป็นการศึกษาแบบพหุสถาบันในหลายประเทศ ขับเคลื่อนด้วยเหตุการณ์ แบบสุ่มที่มีการปกปิดสองทาง ในกลุ่มคู่ขนาน ควบคุมด้วยยาหลอก โดยเปรียบเทียบระหว่าง FORXIGA และยาหลอก เมื่อมีการให้เพิ่มจากการรักษามาตรฐาน (standard of care) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีค่า eGFR  $\geq$ 25 แต่  $\leq$ 75 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร และมีภาวะอัลบูมินในปัสสาวะโดยมีค่า urine albumin creatinine ratio [UACR]  $\geq$ 200 และ  $\leq$ 5000 มิลลิกรัม/กรัม ) วัตถุประสงค์หลักของการศึกษาคือเพื่อวัดผลของ FORXIGA ใน



เรื่องการลดอุบัติการณ์การเกิดจุดยุติร่วมได้แก่ ค่า eGFR ลดลงต่อเนื่อง  $\geq 50\%$  การเกิดโรคไตระยะสุดท้าย (ESKD) (หมายถึง มีค่า eGFR ลดลง  $< 15$  มิลลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) การรักษาโดยการฟอกไตต่อเนื่อง หรือการได้รับการปลูกถ่ายไต, การเสียชีวิตเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือโรคไต

มีผู้ป่วยจำนวน 4303 รายที่ถูกสุ่มให้ได้รับ FORXIGA 10 มิลลิกรัม (จำนวน = 2152 ราย) หรือยาหลอก (จำนวน = 2152 ราย) วันละ 1 ครั้ง โดยค่ามัธยฐานของเวลาที่ได้ติดตามคือ 28.5 เดือน จะให้การรักษาต่อถ้าพบว่าค่า eGFR ลดลงน้อยกว่า 25 มิลลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร ระหว่างการศึกษา และสามารถดำเนินการต่อเมื่อต้องฟอกไตกับผู้ป่วย

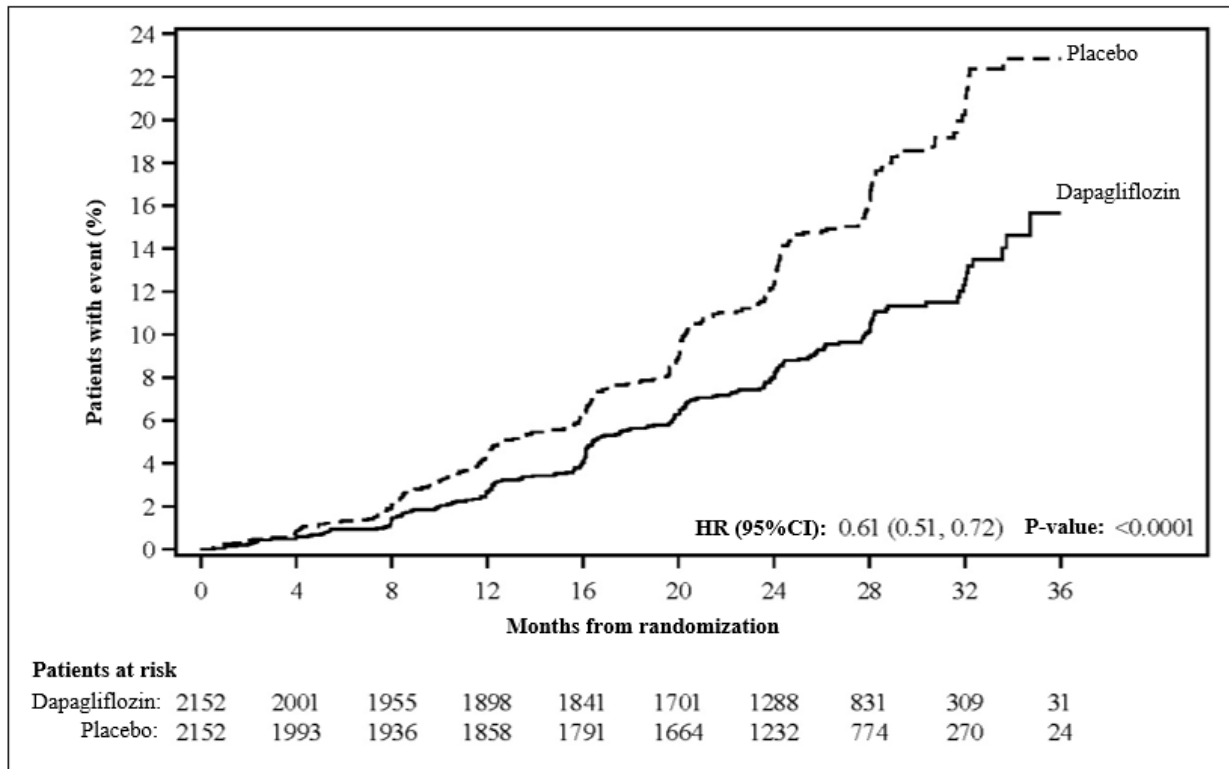
ข้อมูลพื้นฐาน ณ จุดเริ่มต้น ค่าเฉลี่ยของ eGFR คือ 43.1 มิลลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร และค่ามัธยฐานของ UACR คือ 949.3 มิลลิกรัม/กรัม มีผู้ป่วยจำนวน 44.1% มีค่า eGFR ตั้งแต่ 30 แต่น้อยกว่า 45 มิลลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร และมีผู้ป่วยจำนวน 14.5% ที่มีค่า eGFR  $< 30$  มิลลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร มีผู้ป่วยจำนวน 67.5% เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน (SOC) พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 97.0% ที่ได้รับยากลุ่ม ACEi หรือ ARB

ค่าเฉลี่ยอายุของกลุ่มประชากรที่ศึกษาคือ 61.8 ปี เป็นเพศชาย 66.9% เป็นคนเชื้อชาติผิวขาว 53.2% เป็นคนเชื้อชาติผิวดำหรืออาฟริกัน-อเมริกัน 4.4% เป็นคนเอเชีย 34.1 %

FORXIGA สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดจุดยุติร่วมปฐมภูมิที่กำหนดจากการที่มีค่า eGFR ลดลงอย่างต่อเนื่อง  $\geq 50\%$  การเกิดโรคไตระยะสุดท้าย (ESKD) การเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือโรคไต (HR 0.61 [[95% CI 0.51, 0.72];  $p < 0.0001$ ). จำนวนผู้ป่วยต่อ 27 เดือนที่จำเป็นสำหรับการรักษาเพื่อเห็นผลความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หรือ Number Needed to Treat คือ 19 (95% CI 15, 27). จากการวิเคราะห์โดยใช้ Kaplan-Meier plot พบว่ากราฟเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA และยาหลอกแยกออกจากกันในตอนเริ่มต้น ( 4 เดือน) และยังคงแยกออกจากกันอย่างต่อเนื่องตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา (โปรดดูรูปที่ 24)

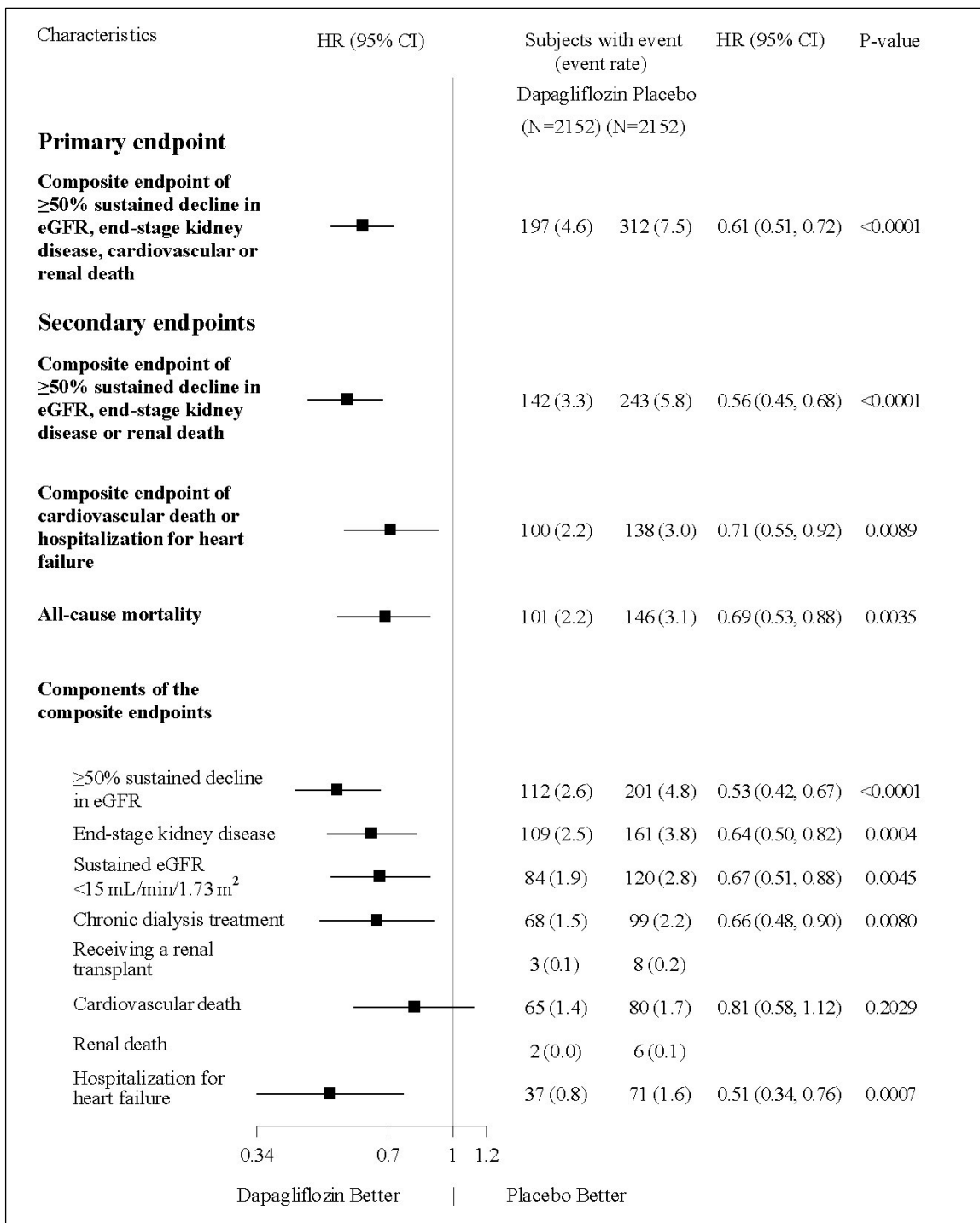
รูปที่ 24: เวลาของการเกิดอุบัติการณ์ครั้งแรกในเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร่วมอันได้แก่ ค่า eGFR ลดลงอย่างต่อเนื่อง  $\geq 50\%$  การเกิดโรคไตระยะสุดท้าย การเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือโรคไต



ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง คือจำนวนผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงตั้งแต่เริ่มต้นของช่วงเวลา

ทั้งสี่องค์ประกอบร่วมของจุดยุติร่วมปฐมภูมิต่างมีส่วนเกี่ยวข้องกับผลในการรักษา (โปรดดูรูปที่ 25) FORXIGA สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดจุดยุติร่วมได้แก่ ค่า eGFR ลดลงอย่างต่อเนื่อง  $\geq 50\%$  การเกิดโรคไตระยะสุดท้าย (ESKD) การเสียชีวิตเนื่องจากโรคไต (HR 0.56 [95% CI 0.45, 0.68],  $p < 0.0001$ ) องค์ประกอบจุดยุติร่วมในเรื่องการเสียชีวิตเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือการต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากหัวใจล้มเหลว (HR 0.71 [95% CI 0.55, 0.92],  $p = 0.0089$ ) และการตายเนื่องจากทุกสาเหตุ (HR 0.69 [95% CI 0.53, 0.88],  $p = 0.0035$ )

รูปที่ 25: ผลของการรักษาสำหรับจุดยุติร่วมปฐมภูมิและทุติยภูมิ องค์ประกอบต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง และการตายเนื่องจากทุกสาเหตุ



จำนวนของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ครั้งแรกสำหรับองค์ประกอบเดียว เป็นจำนวนที่แท้จริงของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ครั้งแรกของแต่ละองค์ประกอบ และไม่นำมานับรวมกับจำนวนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของจุดยุติรวม

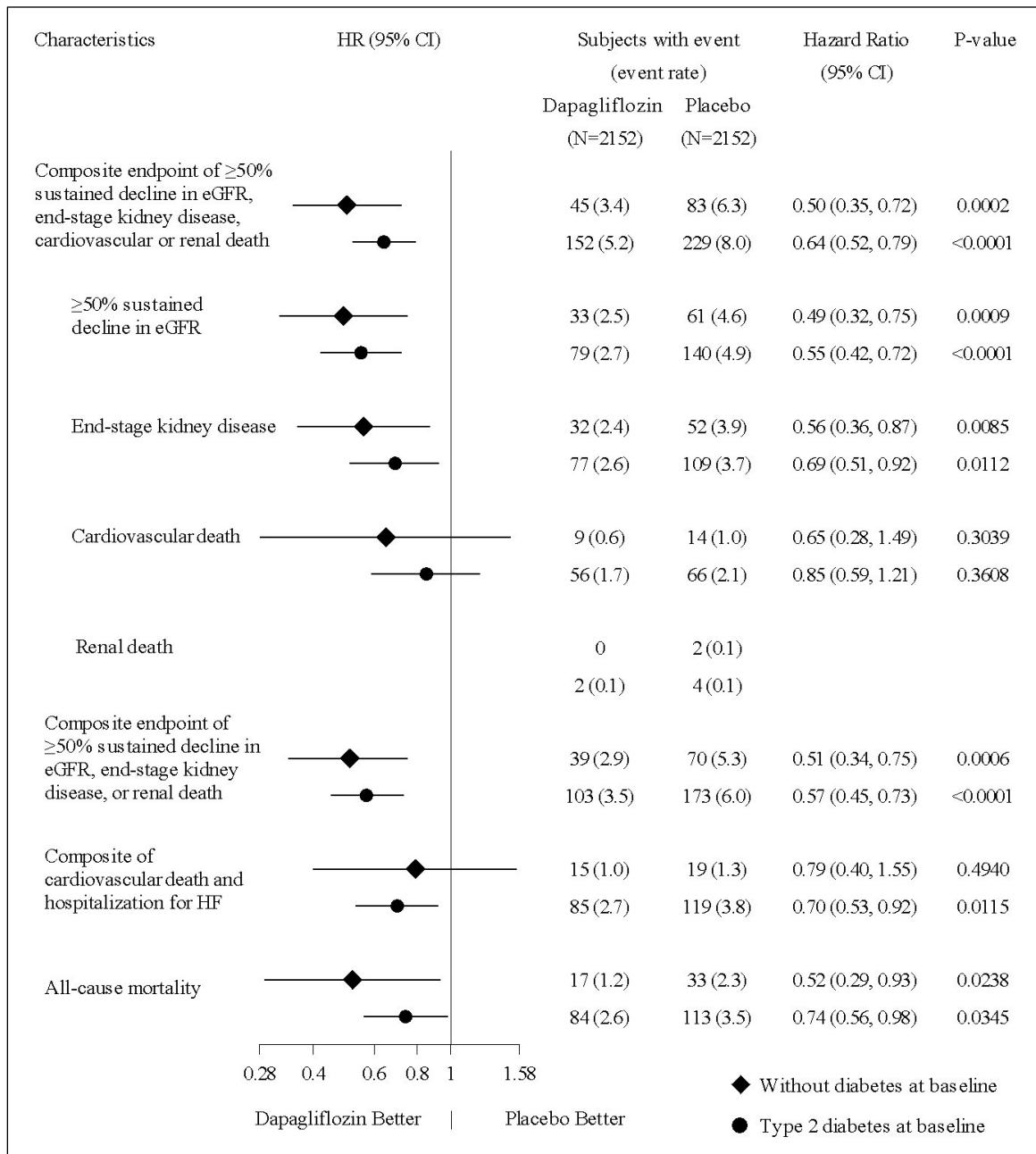
อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ถูกแสดงโดยจำนวนของผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อ 100 ผู้ป่วย-ปี ที่ทำการเฝ้าติดตาม

Hazard ratio โดยประมาณ ไม่ได้แสดงค่าสำหรับกลุ่มการศึกษาย่อยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยรวมน้อยกว่า 15 เหตุการณ์ จากสองแขนการศึกษาที่รวมกัน

p-values สำหรับทุกองค์ประกอบที่เป็นจุดยุติรวมปฐมภูมิ เป็นค่า nominal

FORXIGA มีผลการรักษาที่สอดคล้องในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมด้วยหรือไม่มีโรคเบาหวานร่วมด้วย (โปรดดูรูปที่ 26)

รูปที่ 26: ผลการรักษาในผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมด้วยและในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคเบาหวานร่วมด้วย



จำนวนของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ครั้งแรกสำหรับองค์ประกอบเดียว เป็นจำนวนที่แท้จริงของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ครั้งแรกของแต่ละองค์ประกอบ และไม่นำมานับรวมกับจำนวนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของจุดยุติรวม

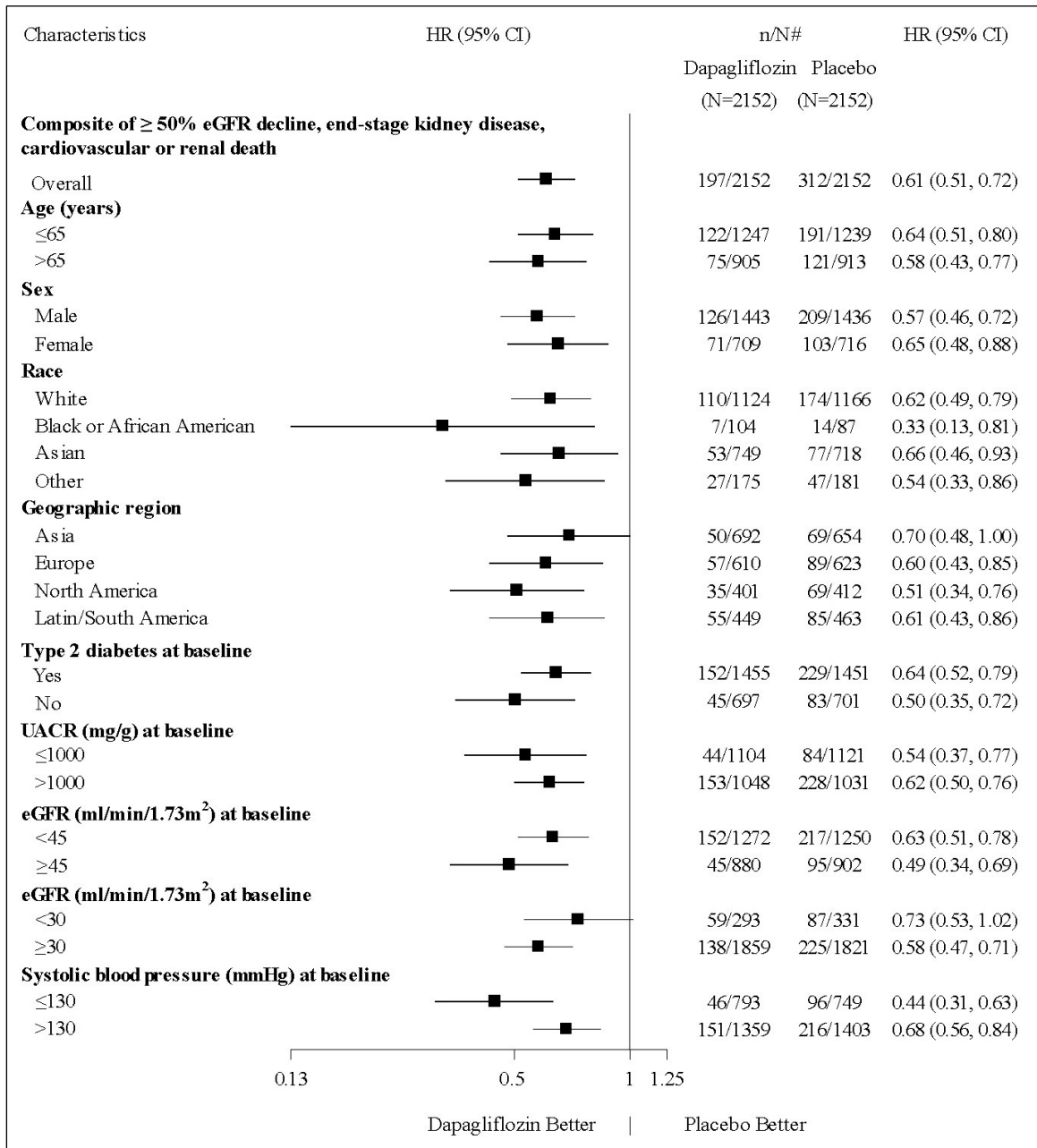
Hazard ratio โดยประมาณ ไม่ได้แสดงค่าสำหรับกลุ่มการศึกษาย่อยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยรวมน้อยกว่า 15 เหตุการณ์ จากสองแขนการศึกษาที่รวมกัน

อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ถูกแสดงโดยจำนวนของผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อ 100 ผู้ป่วย-ปี ที่ทำการเฝ้าติดตาม

p-values เป็นค่า nominal

ที่จุดยุติร่วมปฐมภูมิ พบว่าประโยชน์ของ FORXIGA ในการรักษาเหนือกว่ายาหลอก และมีความสอดคล้องกันในกลุ่มย่อยหลัก (โปรดดูรูปที่ 27)

รูปที่ 27: ผลที่ได้จากการรักษาสำหรับจุดยุติร่วมปฐมภูมิจากการวิเคราะห์การศึกษากลุ่มย่อยต่างๆ



n/N# เป็นจำนวนอาสาสมัครที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์/จำนวนอาสาสมัครในกลุ่มการศึกษาย่อย

ผลประโยชน์จากการรักษาด้วย FORXIGA ได้มีการสังเกตจุดยุติด้านการวินิจฉัย (exploratory endpoints) ดังนี้

- FORXIGA สามารถลดค่า UACR ได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ  
ผลนี้ได้มีการสังเกตได้ช่วงเริ่มต้นของการศึกษาที่ 14 วันและยังคงสามารถลดค่าดังกล่าวได้ตลอดการศึกษาที่ 36 เดือน ค่าเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของเปอร์เซ็นต์ที่ปรับแล้วจากค่าเริ่มต้นของค่า UACR (มิลลิกรัม/กรัม) คือ - 41% ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย FORXIGA และ - 20% ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก โดยความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาทั้ง 2 กลุ่ม - 26.3 % ([95% CI -36.8, -14.0], nominal p=0.0001)
- กลุ่มที่ได้รับ FORXIGA พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์การเพิ่มขึ้นของค่า serum creatinine สองเท่าโดยดูจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการครั้งล่าสุด (การประเมินเรื่องการทำงานของไตที่แย่งเฉียบพลัน) ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (HR 0.68 [95% CI 0.49, 0.94], nominal p=0.0187).

## 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

### การดูดซึม

Dapagliflozin ถูกดูดซึมได้ดีและรวดเร็วหลังให้ยาโดยการรับประทานและสามารถให้พร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้ โดยปกติจะให้ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา ( $C_{max}$ ) ภายในเวลา 2 ชั่วโมงหลังให้ยาในภาวะอดอาหาร ค่าของ  $C_{max}$  และ AUC เพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับขนาดยา dapagliflozin ที่เพิ่มขึ้น ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์สมบูรณ์เมื่อให้ยาโดยการรับประทาน (absolute oral bioavailability) ของ dapagliflozin เมื่อให้ยาขนาด 10 มิลลิกรัม คือ 78% อาหารมีผลปานกลางต่อเภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครสุขภาพดี การให้ร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูงจะลด  $C_{max}$  ของ dapagliflozin ลงถึง 50% และยืด  $T_{max}$  ออกไปประมาณ 1 ชั่วโมง แต่ไม่เปลี่ยนแปลง AUC เมื่อเทียบกับภาวะอดอาหาร การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ไม่มีความสำคัญทางคลินิก

### การกระจายตัว

Dapagliflozin จับกับโปรตีนประมาณ 91% การจับกับโปรตีนนี้ไม่เปลี่ยนแปลงในภาวะต่างๆ ของโรค (เช่น ภาวะการทำงานของไตหรือตับบกพร่อง)

### เมตาบอลิซึม

Dapagliflozin เป็น C-linked glucoside ซึ่งมี aglycone เป็นส่วนประกอบเกาะติดกับกลูโคสโดยพันธะ carbon-carbon ดังนั้นจึงความคงตัวต้านเอนไซม์กลูโคซิเดส ค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิต (terminal half-life) ในพลาสมา ( $t_{1/2}$ ) สำหรับ dapagliflozin คือ 12.9 ชั่วโมง หลังจากรับประทาน dapagliflozin 10 มิลลิกรัมครั้งเดียวแก่อาสาสมัครสุขภาพดี dapagliflozin ถูกเมตาบอลิซึมเป็นปริมาณมาก ส่วนใหญ่ได้เป็น dapagliflozin 3-O-glucuronide ซึ่งเป็นสารเมตาบอลิซึมที่ไม่ออกฤทธิ์ dapagliflozin 3-O-glucuronide มีปริมาณ 61% ของขนาดยา [ $^{14}C$ ]-dapagliflozin 50 มิลลิกรัม และเป็นส่วนประกอบหลักที่สัมพันธ์กับยาในพลาสมาของคนซึ่งมีปริมาณ 42% (อ้างอิงค่า AUC [0-12 ชั่วโมง]) ของปริมาณ radioactivity ของยาทั้งหมดในพลาสมา เช่นเดียวกับที่พบปริมาณ 39% ของ

ยาในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง (parent drug) อ้างอิงค่า AUC ไม่มีสารเมตาบอไลต์อื่นที่มีปริมาณ >5% ของปริมาณ radioactivity ของยาทั้งหมดในพลาสมา dapagliflozin 3-O-glucuronide หรือสารเมตาบอไลต์อื่นๆ ไม่มีฤทธิ์ลด กลูโคส โดย dapagliflozin 3-O-glucuronide เกิดขึ้นผ่านเอนไซม์ UGT1A9 ซึ่งพบที่ตับและไต และกระบวนการ เมตาบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP เป็นวิธีการกำจัดยาส่วนน้อยในคน

### การกำจัดยา

Dapagliflozin และสารเมตาบอไลต์ที่เกี่ยวข้องถูกกำจัดทางปัสสาวะเป็นหลัก โดยน้อยกว่า 2% อยู่ในรูปของ dapagliflozin ที่ไม่เปลี่ยนแปลง หลังจากให้ [<sup>14</sup>C]-dapagliflozin 50 มิลลิกรัม จะมีปริมาณยาที่ถูกกำจัดออก 96% โดย 75% ในปัสสาวะ และ 21% ในอุจจาระ ประมาณ 15% ของขนาดยาที่ให้ถูกขับออกมาในอุจจาระในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง

### ประชากรกลุ่มพิเศษ

ไม่แนะนำให้ปรับขนาดยาตามการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับภาวะไตทำงานบกพร่องระดับเล็กน้อย ปานกลาง และรุนแรง ภาวะไตทำงานบกพร่องระดับเล็กน้อย ปานกลาง และรุนแรง อายุ เพศ เชื้อชาติ และ น้ำหนักตัว

### ภาวะไตทำงานบกพร่อง

ที่ steady-state (dapagliflozin 20 มิลลิกรัม วันละครั้งเป็นเวลา 7 วัน) ผู้ป่วยด้วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และมี ภาวะไตทำงานบกพร่องระดับเล็กน้อย ปานกลาง และรุนแรง (บ่งชี้โดย iohexol clearance) มีค่าเฉลี่ยของระดับ ยา dapagliflozin ในร่างกาย เท่ากับ 32%, 60% และ 87% ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่าค่าที่พบในผู้ป่วยด้วย โรคเบาหวานชนิดที่ 2 และมีการทำงานของไตปกติ เมื่อให้ dapagliflozin 20 มิลลิกรัม วันละครั้ง ระดับยา dapagliflozin ที่สูงขึ้นในร่างกาย ในผู้ป่วยด้วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และมีภาวะไตทำงานบกพร่องไม่มีผลทำให้ การกำจัดกลูโคสทางปัสสาวะหรือการขับกลูโคสภายใน 24 ชั่วโมงสูงขึ้น การกำจัดกลูโคสทางปัสสาวะหรือการขับ กลูโคสภายใน 24 ชั่วโมงต่ำกว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องระดับปานกลางหรือรุนแรง เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ มีการทำงานของไตปกติหรือบกพร่องเล็กน้อย การขับกลูโคสทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงที่ steady-state ขึ้นอยู่ กับการทำงานของไตเป็นอย่างมาก และปริมาณกลูโคสที่ถูกขับออก/วันในผู้ป่วยด้วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และมี การทำงานของไตปกติ หรือบกพร่องระดับเล็กน้อย ปานกลาง หรือรุนแรง มีค่าเท่ากับ 85, 52,18 และ 11 กรัม ตามลำดับ ไม่มีความแตกต่างในการจับกับโปรตีนของ dapagliflozin ระหว่างกลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่อง หรือเปรียบเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี ยังไม่ทราบถึงผลกระทบของการพอกไตต่อระดับยา dapagliflozin ใน ร่างกาย

มีการประเมินผลเรื่องการทำงานของไตลดลงจากการที่ได้รับยาในการศึกษารูปแบบเภสัชจลนศาสตร์ของประชากร พบว่ามีความสอดคล้องเช่นเดียวกับผลการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าการทำนายค่า AUC ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยใช้

แบบจำลองสูงกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมหรือไม่มีโรคเบาหวานร่วมด้วย

### ภาวะตับทำงานบกพร่อง

ขนาดยาแนะนำสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่องระดับปานกลางหรือรุนแรง โปรดดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา การศึกษาเภสัชวิทยาทางคลินิกของการให้ dapagliflozin ครั้งเดียว (10 มิลลิกรัม) ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่องระดับเล็กน้อย ปานกลาง หรือรุนแรง (Child-Pugh classes A, B, และ C ตามลำดับ) และกลุ่มควบคุมที่สุขภาพดี เพื่อเปรียบเทียบคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ dapagliflozin ระหว่างประชากรเหล่านี้ ไม่มีความแตกต่างในการจับกับโปรตีนของ dapagliflozin ระหว่างผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่องเมื่อเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่องระดับเล็กน้อยหรือปานกลาง ค่าเฉลี่ยของ  $C_{max}$  และ AUC ของ dapagliflozin เพิ่มขึ้นถึง 12% และ 36% ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่ากลุ่มควบคุมที่เป็นอาสาสมัครสุขภาพดี ความแตกต่างเหล่านี้ไม่มีความสำคัญทางคลินิก และไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา dapagliflozin จากขนาดที่แนะนำปกติ 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่องระดับรุนแรง (Child-Pugh class C) ค่าเฉลี่ยของ  $C_{max}$  และ AUC ของ dapagliflozin เพิ่มขึ้นถึง 40% และ 67% ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่ากลุ่มควบคุมที่เป็นอาสาสมัครสุขภาพดี ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่องรุนแรง อย่างไรก็ตามควรประเมินความเสี่ยงและประโยชน์ในผู้ป่วยแต่ละรายที่มีภาวะตับทำงานบกพร่องรุนแรง เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิผลของ dapagliflozin ในประชากรกลุ่มนี้เป็นการเฉพาะ

### อายุ

ไม่แนะนำให้มีการปรับขนาดยา dapagliflozin จากขนาด 10 มิลลิกรัม วันละครั้งตามอายุ ทำการประเมินผลของอายุ (อายุน้อย:  $\geq 18$  ถึง  $< 40$  ปี [ $n=105$ ] และผู้สูงอายุ:  $\geq 65$  ปี [ $n=224$ ]) เป็นตัวแปรร่วมในการศึกษารูปแบบเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรเทียบกับผู้ป่วยที่มีอายุ  $\geq 40$  ถึง  $< 65$  ปี โดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี และผู้ป่วย ค่าเฉลี่ยของปริมาณยา dapagliflozin ในกระแสเลือด (AUC) ในผู้ป่วยอายุน้อยจะมีค่าต่ำกว่ากลุ่มอ้างอิงประมาณ 10.4% (90% CI; 87.9, 92.2%) และสูงกว่าผู้ป่วยสูงอายุเมื่อเทียบกับกลุ่มอ้างอิง 25% (90% CI; 123,129%) ความแตกต่างของปริมาณยาในกระแสเลือดเหล่านี้ไม่มีความสำคัญทางคลินิก

### เด็กและวัยรุ่น

ยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในเด็กและวัยรุ่น

### เพศ

ไม่แนะนำให้มีการปรับขนาดยา dapagliflozin จากขนาด 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง ตามเพศ มีการประเมินถึงตัวแปรร่วมทางเพศในการศึกษารูปแบบเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรโดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี



และผู้ป่วย ค่าเฉลี่ยของปริมาณยา dapagliflozin ในกระแสเลือดที่ steady state (AUC<sub>ss</sub>) ในผู้หญิง (n=619) มีค่าสูงกว่าผู้ชาย (n=634) ประมาณ 22% (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 90%; 117, 124)

### เชื้อชาติ

ไม่แนะนำให้ปรับขนาดยา dapagliflozin จากขนาด 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง ตามเชื้อชาติ มีการประเมินถึงเชื้อชาติ (เชื้อชาติผิวขาว ผิวดำ หรือ ชาวเอเชีย) เป็นตัวแปรร่วมในการศึกษาในรูปแบบเภสัชจลนศาสตร์ของประชากร โดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วย ความแตกต่างของปริมาณยาในกระแสเลือดระหว่างเชื้อชาติเหล่านี้มีเล็กน้อย เมื่อเทียบกับคนเชื้อชาติผิวขาว (n=1147) ไม่มีความแตกต่างในค่าเฉลี่ยโดยประมาณของปริมาณยา dapagliflozin ในกระแสเลือดในอาสาสมัครชาวเอเชีย (n=47) (ค่าพิสัยของช่วงความเชื่อมั่นที่ 90%; ต่ำกว่า 3.7%, สูงกว่า 1%) เมื่อเทียบกับคนเชื้อชาติผิวขาว อาสาสมัครเชื้อชาติผิวดำ (n=43) มีค่าเฉลี่ยประมาณของปริมาณยา dapagliflozin ในกระแสเลือดต่ำกว่า 4.9% (ค่าพิสัยของช่วงความเชื่อมั่นที่ 90%; ต่ำกว่า 7.7%, ต่ำกว่า 3.7%)

### น้ำหนักตัว

ไม่แนะนำให้มีการปรับขนาดยา dapagliflozin จากขนาด 10 มิลลิกรัม วันละครั้งในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานหรือไม่เป็นโรคเบาหวาน โดยปรับขนาดตามน้ำหนักตัว

ในการวิเคราะห์ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรโดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วย ปริมาณยาในกระแสเลือดของผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมาก ( $\geq 120$  กิโลกรัม [n=91]) มีค่าประมาณ 78.3% (90%CI; 78.2, 83.2%) ของอาสาสมัครที่ใช้อ้างอิงที่มีน้ำหนักตัว 75-100 กิโลกรัม ซึ่งเป็นความแตกต่างเล็กน้อย ดังนั้นไม่แนะนำให้มีการปรับขนาดยา dapagliflozin จากขนาด 10 มิลลิกรัม วันละครั้งในผู้ป่วยด้วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีน้ำหนักตัวมาก ( $\geq 120$  กิโลกรัม)

อาสาสมัครที่มีน้ำหนักตัวน้อย (<50 กิโลกรัม) ไม่ได้รวมอยู่ในอาสาสมัครสุขภาพดีและในการศึกษาผู้ป่วยที่ใช้ในการวิเคราะห์ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของประชากร ดังนั้นจึงมีการ simulate หาปริมาณยา dapagliflozin ในกระแสเลือดในอาสาสมัครจำนวนมาก ค่าเฉลี่ยของปริมาณยา dapagliflozin ในกระแสเลือดในผู้ป่วยน้ำหนักตัวน้อย มีค่าประมาณสูงกว่าอาสาสมัครกลุ่มอ้างอิง 29 % ซึ่งเป็นความแตกต่างเล็กน้อย และจากการพบนี้ ไม่แนะนำให้มีการปรับขนาดยา dapagliflozin จากขนาด 10 มิลลิกรัม วันละครั้งในผู้ป่วยด้วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีน้ำหนักตัวน้อย (<50 กิโลกรัม)

## 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

### การก่อมะเร็ง การก่อกลายพันธุ์ ความบกพร่องของการสืบพันธุ์

Dapagliflozin ไม่เหนี่ยวนำให้เกิดมะเร็งไม่ว่าในหนูเม้าส์ (mouse) หรือหนูแรท (rat) ที่ขนาดยาใดๆ โดยได้ประเมินในการศึกษาของการก่อมะเร็งเป็นระยะเวลา 2 ปี ขนาดยาที่ให้ทางปากในหนูเม้าส์ ประกอบด้วย 5, 15 และ 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในเพศผู้ และ 2, 10 และ 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในเพศเมีย และขนาดยาที่ให้ทางปากในหนูแรทประกอบด้วย 0.5, 2 และ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ทั้งเพศผู้และเพศเมีย ขนาดยาสูงสุดที่ประเมินในหนูเม้าส์เทียบเท่ากับปริมาณยาที่ได้รับ (AUC) ประมาณ 72 เท่า (เพศผู้) และ 105 เท่า (เพศเมีย) ของ AUC ในคนที่ MRHD 10 มิลลิกรัมต่อวัน ในหนูแรทมีปริมาณยาที่ได้รับ (AUC) ประมาณ 131 เท่า (เพศผู้) และ 186 เท่า (เพศเมีย) ของ AUC ในคนที่ MRHD

Dapagliflozin ให้ผลลบในการทดสอบด้วย Ames mutagenicity assay และให้ผลลบใน clastogenicity assay ในหลอดทดลอง แต่ต้องมี S9 activation อยู่ด้วย และที่ความเข้มข้น  $\geq 100$  ไมโครกรัม/มิลลิลิตรเท่านั้น ที่สำคัญ dapagliflozin ให้ผลลบสำหรับ clastogenicity ในสิ่งมีชีวิตจากการศึกษาเป็นขั้นตอนเพื่อประเมิน micronuclei หรือการซ่อมแซม DNA ในหนูแรท ที่ได้รับยา  $>2100$  เท่าของค่า MRHD ในคน การศึกษาเหล่านี้ พร้อมด้วยการไม่พบเนื้องอกในหนูแรทและหนูเม้าส์ในการศึกษาการก่อมะเร็งสนับสนุนว่า dapagliflozin ไม่แสดงให้เห็นความเสี่ยงของความเป็นพิษต่อยีนในคน

ประเมินการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการถอดรหัสยีนที่เกี่ยวข้องกับ dapagliflozin ในไต ตับ เนื้อเยื่อไขมันและกล้ามเนื้อลายของหนูแรทที่อ้วนและเป็นเบาหวาน [Zucker Diabetic Fatty (ZDF) rats] ได้รับการรักษาด้วย dapagliflozin ทุกวันเป็นระยะเวลา 5 สัปดาห์ อวัยวะเหล่านี้ถูกเลือกอย่างเจาะจงเนื่องจากเป็นตัวแทนของอวัยวะเป้าหมายในการรักษาโรคเบาหวาน ไม่พบหลักฐานว่า dapagliflozin เป็นสาเหตุให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการถอดรหัสยีนที่เป็นการทำนายของสารส่งเสริมมะเร็ง (tumor promoter)

Dapagliflozin และเมทาบอลไลท์หลักในคน (3-O-glucuronide) ไม่ได้ส่งเสริมการโตของเซลล์มะเร็งกระเพาะปัสสาวะของคน [transitional cell carcinomas (TCC) cell lines] 6 เซลล์ไลน์ ที่ความเข้มข้น  $\geq 100$  เท่าของ  $C_{max}$  ในคนที่ MRHD การศึกษาในหนูเม้าส์ที่ปลูกถ่ายก้อนมะเร็ง (mouse xenograft study) การให้ dapagliflozin ทุกวัน แก่ nude mice เพศผู้และเพศเมียที่ได้รับการปลูกถ่าย human TCC tumor พบว่าไม่มีผลเพิ่มขนาดของก้อนมะเร็งอย่างมีนัยสำคัญเมื่อได้รับยาในขนาดมากถึง 75 เท่า และ 0.9 เท่าของการได้รับยาทางคลินิกที่ MRHD ของ dapagliflozin และ dapagliflozin 3-O-glucuronide ตามลำดับ การศึกษาเหล่านี้ได้ให้ข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่า dapagliflozin และเมทาบอลไลท์ไม่ได้ส่งเสริมการโตของก้อนมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

ในการศึกษา phenotyping study ระยะเวลา 15 เดือน ไม่พบความแตกต่างของอัตราการมีชีวิตรอด น้ำหนักตัว ตัวแปรทางพยาธิวิทยาคลินิก หรือการตรวจพบทางจุลพยาธิวิทยา ระหว่าง SGLT2 KO mice และ wild-type (WT) mice พบว่า SGLT2 KO mice มีภาวะปัสสาวะมีกลูโคส ซึ่งแตกต่างจาก WT mice ถึงอย่างไรก็ตามตลอดช่วงของภาวะปัสสาวะมีกลูโคส ไม่พบหลักของการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต หรือการเพิ่มจำนวนในไตหรือ

กระเพาะปัสสาวะของ SGLT2 KO mice จากข้อมูลนี้จึงแนะนำได้ว่าปริมาณของกลูโคสในปัสสาวะสูงไม่เหนียวน่าให้เกิดมะเร็งในทางเดินปัสสาวะหรือกระตุ้นพยาธิสภาพของกระเพาะปัสสาวะที่สัมพันธ์กับอายุ

ในการศึกษาเรื่องการสืบพันธุ์ และพัฒนาการของตัวอ่อนในระยะแรกในหนูแรท โดยให้ dapagliflozin ขนาด 15, 75 หรือ 300/210 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน กับหนูเพศผู้ (300 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แล้วลดลงเป็น 210 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ภายหลัง 4 วัน) และขนาด 3, 15 หรือ 75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ให้กับหนูเพศเมีย dapagliflozin ไม่มีผลต่อการผสมพันธุ์ การเจริญพันธุ์ หรือพัฒนาการของเอ็มบริโอในระยะแรกในหนูเพศผู้หรือเพศเมียที่ได้รับยาไม่无论在ขนาดยาใดๆที่ทดสอบ (ที่ระดับการได้รับยาหลายเท่า  $\leq 1708$  เท่า และ 998 เท่าของ MRHD ในเพศผู้และเพศเมียตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม ที่ขนาดยา 300/210 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ทำให้น้ำหนักของถุงน้ำสุจิและ epididymal ลดลง การเคลื่อนที่ของอสุจิและจำนวนอสุจิที่นับได้ลดน้อยลง และมีอสุจิจำนวนน้อยที่มีรูปร่างผิดปกติ

### การเกิดทารกวิรูปและการบกพร่องของพัฒนาการระยะแรก

การให้ dapagliflozin โดยตรงกับลูกหนูแรทที่กำลังหย่านม และให้ทางอ้อมโดยให้ในช่วงตั้งท้องระยะสุดท้ายและระหว่างให้กินนม (ระยะเวลาสอดคล้องกับไตรมาสที่ 2 และ 3 ของการตั้งท้องเมื่อเทียบกับการเจริญเติบโตเต็มที่ของไตในคน) ล้วนมีความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มอุบัติการณ์ และ/หรือความรุนแรงของการขยายตัวของกรวยไต และท่อไตในลูกหนู (progeny)

ในการศึกษาความเป็นพิษของสัตว์ที่ยังเล็ก เมื่อให้ dapagliflozin โดยตรงกับหนูแรทอายุน้อยจากวันหลังคลอด (Postnatal day, PND) 21 จนกระทั่ง PND 90 ที่ขนาดยา 1, 15 หรือ 75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน มีรายงานการขยายตัวของกรวยไต และท่อไต ทุกระดับขนาดยาที่ให้ ลูกหนูแรทที่ได้รับขนาดยาค่ำที่สุดคือ  $\geq 15$  เท่าของ MRHD การค้นพบเหล่านี้เกี่ยวข้องกับการเพิ่มตามขนาดยาของน้ำหนักไตและไตที่ขยายใหญ่เมื่อดูด้วยตาเปล่าที่พบในทุกขนาดยา พบว่ากรวยไตและท่อไตที่ขยายตัวในสัตว์ที่ยังเล็กนั้นไม่ได้กลับคืนมาเป็นปกติอย่างเต็มที่ในระยะเวลา 1 เดือน

มีการศึกษาที่แยกต่างหากของพัฒนาการก่อนคลอดและหลังคลอด แม่หนูแรทได้รับยาตั้งแต่ตั้งท้อง (Gestation day, GD) 6 วันจนถึงหลังคลอด PND 21 วัน (ให้ยาที่ 1, 15 หรือ 75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) และลูกหนูได้รับยาทางอ้อมในมดลูก (utero) และตลอดถึงช่วงให้นม (มีการศึกษาแบบ satellite กระทำเพื่อประเมินการได้รับ dapagliflozin ในน้ำนมและตัวลูก) การเพิ่มอุบัติการณ์หรือความรุนแรงของการขยายตัวของกรวยไตที่พบอีกในลูกหนูที่โตแล้วของแม่ที่ได้รับยา ถึงแม่เพียง 75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เท่านั้น (ปริมาณยา dapagliflozin ที่แม่หนูและลูกหนูได้รับ มีค่าเป็น 1415 เท่า และ 137 เท่าของค่า MRHD ในคน) ความเป็นพิษเพิ่มเติมต่อพัฒนาการถูกจำกัดอยู่ที่น้ำหนักตัวของลูกหนู ซึ่งเป็นไปตามขนาดยาที่ลดลงและขนาดยา  $\geq 15$  มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เท่านั้น ซึ่งเกี่ยวข้องกับการที่ลูกหนูได้รับยาที่  $\geq 29$  เท่าของค่า MRHD ในคน ความเป็นพิษต่อตัวแม่พบได้ที่ขนาดยา 75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เท่านั้น และจำกัดเพียงการลดลงเล็กน้อยของน้ำหนักตัว และการกินอาหารในระยะเริ่มแรก

ของการให้ยา ระดับยาที่ไม่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์เลย (NOAEL) สำหรับความเป็นพิษต่อพัฒนาการคือ 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เกี่ยวข้องกับปริมาณยาที่แม่หนูได้รับเป็นหลายเท่าซึ่งมีค่าประมาณ 19 เท่าของค่า MRHD ในคน

ในการศึกษาเพิ่มเติมของพัฒนาการของตัวอ่อน (embryo-fetus) ในหนูแรทและกระต่าย ได้ให้ dapagliflozin ในช่วงที่กำลังมีการสร้างอวัยวะต่างๆ ในแต่ละสายพันธุ์ ไม่พบว่าเกิดความเป็นพิษต่อแม่กระต่าย หรือต่อพัฒนาการในกระต่ายที่ขนาดยาใดๆ ที่ทดสอบ (20, 60 หรือ 180 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ) ขนาดยา 180 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน มีความเกี่ยวข้องกับการได้รับปริมาณยาเป็นหลายเท่าซึ่งมีค่าประมาณ 1191 เท่าของ MRHD ในหนูแรท

dapagliflozin ไม่ทำให้เกิดการตายของตัวอ่อนหรือความเป็นพิษต่อตัวลูก (ทารกวิรูป) ที่ขนาดสูงถึง 75 มก./กก./วัน (1141 เท่าของ MRHD) ที่ขนาด  $\geq 150$  มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ( $\geq 2344$  เท่าของ MRHD) เกี่ยวข้องทั้งพิษต่อตัวแม่หรือต่อพัฒนาการ ความเป็นพิษต่อตัวแม่ ได้แก่ การตาย มีอาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิก น้ำหนักตัวลด และลดการกินอาหาร ความเป็นพิษต่อพัฒนาการ ได้แก่ เพิ่มการตายของตัวอ่อนในท้อง เพิ่มอุบัติการณ์ที่มีการสร้างอวัยวะผิดปกติของตัวอ่อน และความผิดปกติของกระดูก และลดน้ำหนักของตัวอ่อน การสร้างอวัยวะผิดปกติได้แก่ การสร้างหลอดเลือดใหญ่ผิดปกติที่มีอุบัติการณ์น้อย กระดูกซี่โครงกับกระดูกไขสันหลังเชื่อมต่อกัน (fused ribs and vertebrae centras) และ duplicated manubria และ sterna centras ความผิดปกติอื่นๆ ได้แก่ ลดการสร้างกระดูกตั้งแต่แรกเริ่ม

### ความเป็นพิษต่อสัตว์

ผลส่วนมากที่สังเกตพบในการศึกษาความเป็นพิษแบบให้ยาซ้ำที่สำคัญทั้งในหนูแรทและสุนัข ได้รับการพิจารณาว่าเป็นผลมาจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ทำให้เพิ่มกลูโคสในปัสสาวะ และรวมทั้งการลดน้ำหนักตัวและ/หรือเพิ่มน้ำหนักตัว เพิ่มการรับอาหารและเพิ่มปริมาณปัสสาวะเนื่องจาก osmotic diuresis หนูแรทสามารถทนต่อ dapagliflozin ได้ดีเมื่อให้ทางปากเป็นเวลา 6 เดือนที่ขนาดยา  $\leq 25$  มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ( $\geq 346$  เท่าของค่า MRHD ในคน) และในสุนัขให้เป็นเวลา 12 เดือนที่ขนาดยา  $\leq 120$  มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ( $\geq 3200$  เท่าของ MRHD ในคน) นอกจากนี้ การศึกษาการให้ยาครั้งเดียวด้วย dapagliflozin บ่งชี้ว่าสารเมตาบอไลต์ dapagliflozin 3-O-glucuronide จะถูกสร้างขึ้นในการศึกษาความเป็นพิษทั้งในหนูแรทและสุนัขในระดับ (AUCs) ที่มากกว่า หรือโดยการประมาณเทียบเท่ากับระดับ dapagliflozin 3-O-glucuronide ของคนตามที่ได้คาดการณ์ไว้หลังการให้ dapagliflozin ที่ MRHD โดยในหนูแรท ส่วนใหญ่การตรวจพบความเป็นพิษในการศึกษาก่อนคลินิกที่น่าสนใจของการเพิ่ม trabecular bone และ tissue mineralization (เกี่ยวข้องกับการเพิ่มของแคลเซียมในซี่โครง) สามารถพบเมื่อได้รับยาในขนาดสูงหลายเท่าเท่านั้น ( $\geq 2100$  เท่าของการได้รับยาในคนที่ MRHD) ไม่ว่าจะได้รับยาในขนาดสูงหลายเท่า  $\geq 3200$  เท่าของ MRHD ในคน ไม่พบขนาดยาที่จำกัด หรือความเป็นพิษต่ออวัยวะเป้าหมายในการศึกษาในสุนัขเป็นระยะเวลา 12 เดือน

## 6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

### 6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม FORXIGA ประกอบด้วย dapagliflozin 10 มิลลิกรัมและตัวยาไม่สำคัญดังต่อไปนี้: microcrystalline cellulose, anhydrous lactose, crospovidone, silicon dioxide และ magnesium stearate. ส่วนประกอบเพิ่มเติมสำหรับฟิล์มเคลือบเม็ดยาที่ไม่ใช่ตัวยาสำคัญ: polyvinyl alcohol, titanium dioxide, polyethylene glycol, talc และ yellow iron oxide.

## 6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่มี

## 6.3 อายุของยา

36 เดือน

## 6.4 การเก็บรักษา

เก็บยาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

## 6.5 รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย

บรรจุแผงพลาสติกชนิด Alu/Alu กล่องละ 30 เม็ด (ใน 1 กล่อง บรรจุพลาสติก 3 แผง แผงละ 10 เม็ด)

## 7. ชื่อและที่อยู่ของผู้นำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท แอสตราเซนเนกา (ประเทศไทย) จำกัด กรุงเทพมหานคร

## 8. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

มีนาคม 2566

### คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข

1. ห้ามใช้ในผู้ที่เคยแพ้ยานี้
2. ห้ามใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ผู้ป่วยภาวะ ketoacidosis ผู้ป่วยภาวะติดเชื้อรุนแรง ผู้ป่วยที่ได้รับอุบัติเหตุรุนแรง
3. สตรีมีครรภ์ควรหลีกเลี่ยงการใช้นี้ และสตรีให้นมบุตรระมัดระวังในการใช้นี้
4. ไม่ควรใช้นี้ร่วมกับเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์
5. หากผู้ป่วยมีอาการ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดท้อง หิวน้ำผิดปกติ อ่อนเพลีย หายใจลำบาก สับสน แม้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงไม่มาก ให้รีบปรึกษาแพทย์ หรือเภสัชกรเนื่องจากอาจเกิดอาการ diabetic ketoacidosis
6. ควรระมัดระวังการติดเชื้อแบคทีเรีย และเชื้อราที่อวัยวะเพศ และระบบทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยที่ใช้นี้

Forxiga is a trademark of the AstraZeneca group of companies

© AstraZeneca 2023