

24주 임상시험에 확인된 HbA1c 및 체중 감소는 연장시험에서 계속되었다.
표 7 메트로프린과 설프닐우레아 병용요법으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병환자에서 이 약의 추가병용을 위하여 비교한 24주 시험결과(LCOF (전 체 분석 대상군))

유효성평가변수	메트로프린 + 설프닐우레아)		
	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)	—	—	—
베이스라인(평균)	8.15	8.07	8.1
베이스라인 대비 차이†	-0.17	-0.82	-0.77
위약 대비 차이‡	—	-0.64*	-0.39*
95% CI	—	(-0.79, -0.49)	(-0.74, -0.44)
N	216	209	202
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 달성 비율 (%)‡	9.3	26.3	32.2

1 LCOF: Last observation carried forward, 혈당 구제치료 전 자료
2 베이스라인 수치 및 총화에 대해 보정된 평균
3 통계적 유의성에 대한 평가 안됨. 이차 평가변수에 대한 순차 감점 절차의 부분이 아님
**p*-값 (0.0001)

메트로프린과 피오글리타존 병용요법에 대한 이 약의 추가병용
메트로프린과 피오글리타존 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 이 약의 추가병용의 유효성과 안전성은 이중 눈가림, 24주 위 약 대조 연구를 통해 평가되었다. 이 약10 mg 또는 25 mg은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 보였으며 HbA1c 베이스라인에 7% 이상인 환자(대체 목표인 HbA1c 7% 미만을 달성한 비율이)에 비해 더 높았다(표 8). FPG 및 체중에 대해서는 통계적으로 유의한 감소가 나타났다.

표 8 메트로프린과 피오글리타존 병용요법으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병환자에서 엠파글리플로진과 추가병용을 위하여 비교한 24주 시험결과(LCOF (전체 분석 대상군))

유효성평가변수	메트로프린 + 피오글리타존 (≥30mg)		
	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)	—	—	—
베이스라인(평균)	8.15	8.07	8.1
베이스라인 대비 차이†	-0.11	-0.55	-0.7
위약 대비 차이‡	—	-0.45*	-0.80*
95% CI	—	(-0.69, -0.21)	(-0.83, -0.36)
N	118	116	123
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 달성 비율 (%)‡	8.5	22.4	28.3

1 LCOF: Last observation carried forward, 혈당 구제치료 전 자료

2 베이스라인 및 총화에 대해 보정된 평균

3 통계적 유의성에 대한 평가 안됨. 이차 평가변수에 대한 순차 감점 절차의 부분이 아님

**p*-값 (0.0001)

메트로프린과 리나글렙틴 병용요법에 대한 이 약의 추가병용

메트로프린과 리나글렙틴 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 이 약 추가병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 이중 눈가림, 24주 위약 대조 연구가 수행되었다. 엠파글리플로진10 mg 또는 25 mg은 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소를 보였으며 HbA1c 베이스라인에 7% 이상인 환자(대체 목표인 HbA1c 7% 미만을 달성한 비율이)에 비해 더 높았다(표 9). FPG 및 체중에 대해서는 통계적으로 유의한 감소가 나타났다.

다.
베이스라인 HbA1c 8.5% 이상인 환자에 대한 사전에 정의된 하위군을 분석하여 엠파글리플로진 10 mg 또는 25 mg 투여 시 위약 대비 베이스라인으로 보정 된 HbA1c 감소는 ~1.3% (위약 대비 *p*0.0001)였다.

표 9 메트로프린과 리나글렙틴 병용으로 혈당조절이 충분하지 않은 제2형 당뇨병환자에서 엠파글리플로진의 추가병용을 위하여 비교한 24주 시험 결과

유효성평가변수	메트로프린 + 리나글렙틴 5 mg		
	위약	엠파글리플로진 10 mg‡	엠파글리플로진 25 mg‡
N	106	109	—
HbA1c (%)	—	—	—
베이스라인(평균)	—	7.97	7.97
베이스라인 대비 차이†	0.14	-0.65	-0.56
위약 대비 차이‡	—	-0.79*	-0.70*
95% CI	—	(-1.02, -0.55)	(-0.93, -0.46)
N	100	100	107
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만 달성 비율 (%)‡	17.0	37.0	32.7

1 FAS(OC)에 대한 MMRM 모형에는 베이스라인 HbA1c, 베이스라인 eGFR(MDRD), Modification model of Diet in Renal Disease), 지리적학적 지역, 방문 치료 및 치료 상호작용법 방문이 포함됨.

2 베이스라인 및 총화에 대해 보정된 평균

3 통계적 유의성에 대한 평가 안 됨. 이차 평가변수에 대한 순차 감점 절차의 부분이 아님

4 위약군에 무작위배정된 환자들은 메트로프린 배경요법 함께 위약/리나글렙틴 5mg을 투여하였음

5 엠파글리플로진 10mg 또는 25mg 시험군에 무작위배정된 환자들은 메트로프린 배경요법과 함께 고장동형혈당계로서 엠파글리플로진/리나글렙틴 10/5mg 또는 25/5mg을 투여하였음

**p*-값(0.0001)
†인슐린(일일 단독 또는 메트로프린 병용 또는 메트로프린과 설프닐우레아 병용) 요법에 대한 이 약의 추가병용

다.
일일 인슐린 투여(Multiple daily insulin, MDI) 요법+ 메트로프린에 대한 이 약10 mg 또는 25 mg 추가병용의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 이중 눈가림, 52주 위약 대조 연구가 수행되었다. 초기 18주 동안 인슐린 용량은 안정적으로 유지되었다. 19주차에서 40주차 사이에서 식전 혈당 수치 100 mg/dl (5.5 mmol/l) 미만 및 식후 혈당 수치 140 mg/dl (7.8 mmol/l) 미만 수준을 달성하기 위해 인슐린 용량이 조정되었다.

이 약10 mg 또는 25 mg을 일일 1회 18주 투여하였을 때 HbA1c의 통계적으로 유의한 개선이 나타났다(표 10). 각각의 배경요법인슐린 단독 또는 인슐린과 메트로프린 병용에 대한 하위분석 결과에서도 위약 대비 통계적으로 유의한 HbA1c 감소가 확인되었다.

52주차에 이 약10 mg 또는 25 mg은 위약 대비 통계적 유의한 HbA1c 체중 및 일일 인슐린 투여량 감소를 보였다.

표 10 MDI 인슐린 요법(+/- 메트로프린)에 대해 이 약의 추가병용에 대한 위약 대조 시험의 결과, 52주 시험결과(LCOF) †

유효성평가변수	MDI 인슐린 +/- 메트로프린		
	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg
N	188	186	189
18주차의 HbA1c(%)	—	—	—
베이스라인(평균)	8.33	8.39	8.29
베이스라인 대비 변화‡	-0.5	-0.84	-1.02
위약 대비 차이† (97.5% CI)	—	-0.44* (-0.61, -0.27)	-0.52* (-0.69, -0.35)
N	115	119	118
52주차의 HbA1c (%)‡‡	—	—	—
베이스라인(평균)	8.25	8.4	8.37
베이스라인 대비 변화‡	-0.81	-1.18	-1.27
위약 대비 차이† (97.5% CI)	—	-0.38** (-0.62, -0.13)	-0.46** (-0.70, -0.22)
N	113	118	118
베이스라인 HbA1c 7% 이상 환자 대상 HbA1c 7% 미만을 달성 한 환자 비율	28.5	39.8	45.8

1 LCOF: Last observation carried forward, 혈당 구제치료 전 자료

2 베이스라인 및 총화에 대해 보정된 평균

3 18주차 FAS 52주차 PFS-원로자-52

4 10 ~ 40주차: 기 정의된 포도당 목표 수치 (식전 수치 100 mg/dl(5.5mmol/l) 미만과 식후 수치 140 mg/dl(7.8 mmol/l) 미만을 달성하기 위한 인슐린 용량 조절에 대한 목표치인 blood-tight-to-target) 요법

5 52주차 PFS-원로자-52 통계적 유의성에 대한 평가 안됨. 이차 평가변수에 대한 순차 감점 절차의 부분이 아님

**p*-값 (0.0001)

***p*-값<0.0005

기저 인슐린 요법+/- 메트로프린 +/- 설프닐우레아에 대한 이 약10 mg 또는 25 mg 추가병용의 유효성과 안전성은 무작위 배정, 이중 눈가림, 78주 투여 대조 연구에서 평가되었다. 초기 18주 동안 인슐린 용량은 안정적으로 유지되었다. 이후 60주 동안 110 mg/dl, 미만의 FPG를 유지하기 위해 조정되었다. 이 약10 mg 및 25 mg을 일일 1회 18주 투여하였을 때 위약 대비 HbA1c가 통계적으로 유의하게 감소하였으며 1) 베이스라인 HbA1c가 7% 이상인 환자에서 위약에 비해 높은 비율로 7% 미만의 HbA1c를 달성했다. 각각의 배경요법인슐린 단독 또는 인슐린과 메트로프린 병용에 대한 하위분석 결과 통계적으로 유의한 HbA1c 감소가 확인되었다.

78주차에 위약 대비 통계적 유의한 HbA1c 및 기저 인슐린 투여량 감소가 확인되었다.

표 11 기저 인슐린요법+/- 메트로프린 +/- 설프닐우레아에 대해 이 약의 추가병용을 위하여 비교한 위약 대조 시험에서의 18주 및 78주 결과

1 베이스라인 수치 및 총화에 대해 보정된 평균

유효성평가변수	기저 인슐린 +/- 메트로프린 +/- 설프닐우레아)		
	위약	이 약 10 mg	이 약 25 mg
N	125	132	117
18주차의 HbA1c(%)	—	—	—
베이스라인 평균	8.1	8.26	8.34
베이스라인 대비 변화‡	-0.01	-0.57	-0.71
위약 대비 차이† (97.5% CI)	—	-0.56* (-0.78, -0.33)	-0.70* (-0.93, -0.47)
N	112	127	110
78주차의 HbA1c (%)	—	—	—
베이스라인 평균	8.09	8.27	8.29
베이스라인 대비 변화‡	-0.02	-0.48	-0.64
위약 대비 차이† (97.5% CI)	—	-0.46* (-0.73, -0.19)	-0.62* (-0.90, -0.34)

**p*-값 (0.0001)

심혈관계 영향(Cardiovascular outcome)

이중 눈가림, 위약 대조 시험인 EMPA-REG OUTCOME 임상시험에서 확인된 중증동맥경화성 심혈관계 질환이 있는 제2형 당뇨병환자에서 표준 치료에 추가 투여한 이 약10 mg 및 25 mg 용량을 통합해 위험을 비교하였다. 총 7,022명의 환자가 약 10 mg 2,345명, 이 약 25 mg 2,342명, 위약 2,335명이 투여 받 았고 24주에서 평가되었다. 평균 연령은 63세, 평균 HbA1c는 8.1%였고, 71.5%가 남성이었다. 베이스라인에서 메트로프린 투여 환자는 전체 환자 의 74%, 인슐린 투여 환자는 48%, 설프닐우레아 투여 환자는 43%이었다. 사구체 여과율(eGFR)이 60–90 ml/min/1.73m² 환자는 52.2%, <60 ml/min/1.73 m² 환자는 17.8%, 30–45 ml/min/1.73m² 환자는 7.7%이었다.

베이스라인에서 관상동맥질환(78%), 뇌졸중(23%), 말초동맥질환(2%)이 확인되었고, 전체 환자의 18%에서 2개 이상의 중증동맥질환성혈관계 질환이 확인 되었다. 베이스라인에서 심혈관질환자의 약 87%가 레닌-안지오텐신계 저해제, 65%가 베타-차단제, 43%가 이노제, 77%가 스타틴, 88%가 혈압-관류제(대부 분 아스피린을 복용하고 있었다.

12주 시험에서 베이스라인 대비 HbA1c의 보정된 평균표준오차 개선(adjusted mean (SE) improvement)은 위약 0.11%(0.02), 이 약 10 mg 0.65%(0.02), 이 약 25 mg 0.77%(0.02)으로 관찰되었다. 초기 12주 이후 혈당 조절은 투여군에 관계없이 최적화되었고 그 결과, 94주 시험에서 HbA1c의 보정된 평균표준 오차 개선률은 위약 0.08%(0.02), 이 약 10 mg 0.50%(0.02), 이 약 25 mg 0.55%(0.02)로 그 효과는 약화되었다.

EMPA-REG OUTCOME 임상시험의 일차 평가 변수는 주요 심혈관계 관련 사건(MACE)의 첫 발생까지의 시간이었다. MACE는 심혈관계 질환 사망, 비치비 명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중으로 정의되었다. 통계 분석은 이 약 10mg과 25mg을 통합하는 것으로 사전에 계획되었다. 사전에 설정된 MACE의 위험비에 대한 비열등성 한계1.30에 대해서 비열등성을 검증하고, 비열등성이 입증되면 우월성을 검증하는데 콕스 비례 위험 모델이 사용되었다.

이 연구 위약과 비교했을 때 일차 복합 평가변수(심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중을 감소시키는 데에 우월하였는지(그림 1), 치료 효 과는 심혈관계 질환 사망의 위험한 감소에서 기인한 것으로(그림 2, 비치명적 심근경색 및 비치명적 뇌졸중에는 유의한 변화가 없었다.

그림 1 MACE의 수정된 누적 발생률 그림 2 심혈관계 질환 사망의 수정된 누적 발생률

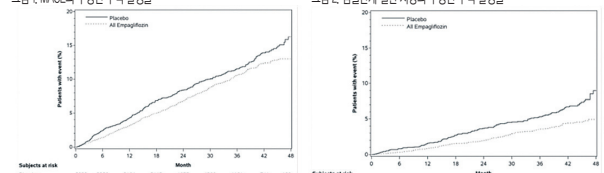


표 12 일차 복합 평가변수 각 구성요소로 대한 치료 효과

	위약	이 약	위험비 vs 위약(95% CI)
시험대상자 수*	2333	4697	—
MACE	282 (12.1)	490 (10.5)	0.86 (0.74, 0.99)*
(심혈관계 질환 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중) 시간† (%)	—	—	—
심혈관계 질환 사망 N (%)	137 (5.9)	172 (3.7)	0.62 (0.48, 0.77)
비치명적 심근경색 N (%)	121 (5.2)	213 (4.5)	0.87 (0.70, 1.09)
비치명적 뇌졸중 N (%)	60 (2.6)	130 (2.8)	1.24 (0.92, 1.67)
모든 원인 사망률 N (%)	194 (8.3)	289 (6.7)	0.68 (0.57, 0.82)
비-심혈관계 사망률 N (%)	57 (2.4)	97 (2.1)	0.84 (0.60, 1.18)

a 치료군(Treated set, TS), 즉 시험약의 일회 이상 투여 받은 환자

b 이 약 10 mg과 25 mg 통합

* MACE의 위험비에 대한 비열등성 한계는 1.30으로 설정되었다. 비열등성 입증 후 우월성을 검증하는데 Cox 비례 위험 모델이 사용되었다. 본 시험 결과가 중간 분석에 포함되었기 때문에, 유의성(significance)을 위한 값(0.048) 미만에는 95.02% 양측 신뢰구간에 적용되었다.

심부전으로 인한 입원 (Heart failure requiring hospitalization)

심부전으로 인한 입원에 관한 평가변수는 통계적 목적으로 평가되었다.

EMPA-REG OUTCOME 시험에서 엠파글리플로진은 위약과 비교하였을 때 심부전으로 인한 입원의 위험을 감소시켰다 (엠파글리플로진 2.7% 위약 4.1%; 위험비(하위 0.65, 95% CI 0.50, 0.85).

신장병증 (Nephropathy)

신장병증에 관한 평가변수들은 통계적 목적으로 평가되었다.

EMPA-REG OUTCOME 시험에서 복합평가변수인 사구 또는 약화된 신장병증 (혈청크레아티닌 발현, 혈청 크레아티닌의 2배 증가, 신장 치료 요법 (혈청크레아티닌 및 신장병증으로 인한 사구로 정의되는 첫 발생까지의 시간)에 대한 위험비(하위)는 0.68(95% CI 0.53, 0.70)이었다. (엠파글리플로진 12.7%, 위약 18.8%), 또한 혈청크레아티닌 값이 있는 환자에서 지속적인 정상혈부피뇨 또는 미세알부민뇨로의 전환은 위약에서 엠파글리플로진에서 더 높게 나타났다. (엠파글리플로진 44.7%, 위약 28.8%, 위험비(하위) 1.82, 95% CI 1.40, 2.37).

② 만성 심부전

좌심실 수축기능이 감소된 심부전환자에서의 엠파글리플로진

심부전의 표준 치료에 대해 추가된 엠파글리플로진 10 mg 일일 1회 투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 선행실험이 감소된(LVEF ≤ 40%) 만성 심부 전 환자(New York Heart Association (NYHA) I–II) 3703명을 대상으로 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상 시험(EMPEROR-reduced)이 수행되었다.

일차 평가변수는 심혈관계 질환(CV) 사망 또는 심부전으로 인한 입원(hospitalization for heart failure, HF)으로 판정된 첫 번째 사건(첫 발생까지의 시간)이었다. 판정된 HF (최초 및 재발) 원인의 발생이 확증적 검증에 포함되었다. 베이스라인에서 심부전 치료요법은 ACE 억제제/안지오텐신 수용체 차단제/안지오텐신 수용체-네프롤리딘 및 베타차단제(94.7%), 베타차단제(86.3%), 루미디아제(86.3%), 루미디아제(86.3%), 루미디아제(86.3%) 및 이노제(86.2%)가 포함되었다.

총 1863명의 환자가 이 약 10 mg군에 무작위배정되었고 (위약 1867명) 15.7개월 (중위값) 동안 추적관찰되었다. 시험 종료된 평균 66.8 (범위 25–94 세), 남성은 76.5% 및 여성 23.9%, 75세 이상이 26.8%로 구성되었다. 시험 집단 70.5%가 백인, 18.0%가 아시아인, 그리고 6.9%가 흑인(아메리카가 미국인이 었다. 무작위배정 시, 환자 중 75.1%가 NYHA I 등급이었고, 24.4%가 II 등급)이었다. 평균 LVEF는 27.5%였다. 베이스라인에서, 평균 eGFR은

62.0 ml/min/1.73 m²이었고, 소변 알부민-크레아티닌 비율(UACR) 중앙값은 22 mg/g이었다. 약 절반(51.7%)의 환자들이 eGFR ≥60 ml/min/1.73 m²이었고, 24%가 45 ~ 60 ml/min/1.73 m², 8.6%가 30 ~ 45 ml/min/1.73 m², 그리고 5.3%가 20 ~ 30 ml/min/1.73 m²이었다.

이 약 10mg은 일차 복합 평가변수인 심혈관계 질환 사망 또는 심부전으로 인한 입원 위험을 감소시키는 데 있어 위약에 비해 우월했다. 추가적으로, 엠파글리플로진은 HF (최초 및 재발) 발생 위험을 유의하게 감소시켰다 (표 13 참조).

표13 사전에 정의된 확증적 검증에 포함된 일차 복합 평가변수, 해당 구성 요소 및 주요 이차 변수에 대한 치료 효과

	위약	엠파글리플로진 10 mg	위험비 vs 위약(95% CI)	p-value
N	1867	1863	—	—
CV 사망 또는 HF 최초 발생 시험까지의 시간, N (%)	462 (24.7)	361 (19.4)	0.75 (0.65, 0.86)	(0.0001)
CV 사망, N (%)	202 (10.8)	187 (10.0)	0.92 (0.75, 1.12)	—
HF(최초 발생), N (%)	342 (18.3)	246 (13.2)	0.69 (0.58, 0.81)	—
HF (최초 및 재발) 사례 수	553	388	0.70 (0.58, 0.85)	0.0003
CV = 심혈관(cardiovascular), HF = 심부전으로 인한 입원(hospitalization for heart failure)				

그림 3 CV 사망 또는 HF가 최초로 발생한 시험까지의 시간

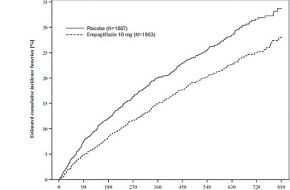
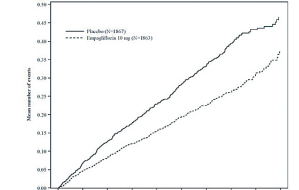
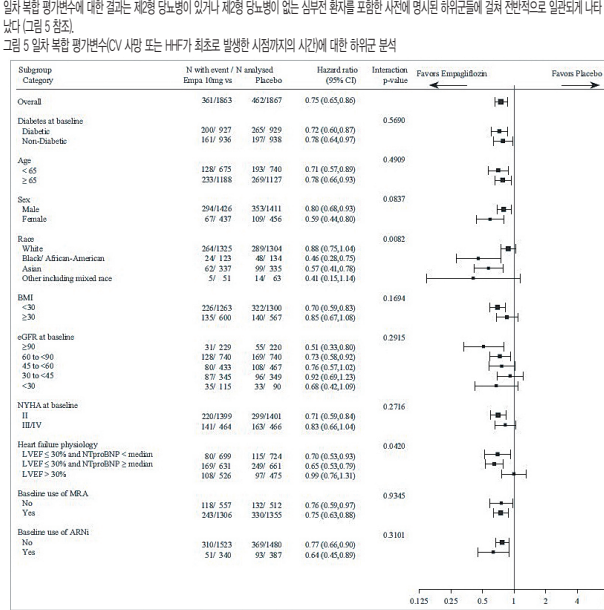


그림 4 HF(최초 및 재발)가 발생한 시험까지의 시간



일차 복합 평가변수에 대한 결과는 제2형 당뇨병이 있거나 제2형 당뇨병이 없는 심부전 환자를 포함한 사전에 정의된 하위군들에 걸쳐 전반적으로 일관되게 나타났다 (그림 5 참조).

그림 5 일차 복합 평가변수(CV 사망 또는 HF)가 최초로 발생한 시험까지의 시간에 대한 하위군 분석



LVEF 30%: NTproBNP 중앙값을 초과하는 경우와 미만인 경우 모두 포함. 시험 참여에 적합하려면 LVEF 30%인 환자들만 지난 12개월 이내에 HF 병력이 이 추가적으로 있었던 경우가 아닌 한 LVEF <30%인 환자들보다 더 높은 NTproBNP 기준을 충족해야 했다.

좌심실 수축기능이 보존된 심부전환자에서의 엠파글리플로진

심부전의 표준 치료에 대해 추가된 엠파글리플로진 10 mg 일일 1회 투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 선행실험이 보존된(LVEF40%) 만성 심부전 환자(New York Heart Association (NYHA) I–II) 5689명을 대상으로 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상 시험(EMPEROR-Preserved)이 수행되었다. 일차 평가변수는 심혈관계 질환(CV) 사망 또는 심부전으로 인한 입원(hospitalization for heart failure, HF)으로 판정된 첫 번째 사건까지의 경과 시간이었다. 판정된 HF (최초 및 재발)의 발생이 확증적 검증에 포함되었다. 베이스라인에서의 치료요법은 ACE 억제제/안지오텐신 수용체 차단제/안지오텐신 수용체-네프롤리딘 억제제(80.1%), 베타 차단제(86.3%), 루미디아제(86.3%), 루미디아제(86.3%) 및 이노제(86.2%)가 포함되었다.

총 2997명의 환자가 이 약 10 mg군에 무작위배정되었고 (위약 2991명) 26.2개월 (중위값) 동안 추적 관찰되었다. 시험 종료된 평균 79.4(범위 22–100 세), 남성은 55.3% 및 여성 44.7%, 75세 이상이 43.0%로 구성되었다. 시험 집단 70.5%가 백인, 18.0%가 아시아인, 그리고 4.3%가 흑인(아메리카가 미국인이 었다. 무작위배정 시, 환자 중 81.5%가 NYHA I 등급이었고, 18.1%가 II 등급, 그리고 0.3%가 III 등급)이었다. EMPEROR-Preserved 시험 집단에는 LVEF가 50% (33.1%), LVEF가 50 ~ 60% (34.4%) 그리고 LVEF가 ≥60% (32.5%)인 환자가 포함되었다. 베이스라인에서, 평균 eGFR은 60.6 ml/min/1.73 m² 이었고 소변 알부민-크레아티닌 비율(UACR)의 중앙값은 21 mg/g 이었다. 약 절반(51.6%)의 환자들이 eGFR ≥60 ml/min/1.73 m² 이었고, 26.1%가 45 ~ 60 ml/min/1.73 m², 18.6%가 30 ~ 45 ml/min/1.73 m², 그리고 4.9%가 20 ~ 30 ml/min/1.73 m²이었다.

이 약 10mg은 일차 복합평가변수인 심혈관계 질환 사망 또는 심부전으로 인한 입원 위험을 감소시키는 데 있어 위약에 비해 우월했다. 추가적으로, 엠파글리플로진은 HF (최초 및 재발) 발생 위험을 유의하게 감소시켰다(표 14 참조).

표 14 사전에 정의된 확증적 검증에 포함된 일차 복합 평가변수, 해당 구성 요소 및 주요 이차 결과변수에 대한 치료 효과

	위약	엠파글리플로진 10 mg	위험비 vs 위약(95% CI)	p-value
N	2991	2997	—	—
CV 사망 또는 HF의 첫 번째 사건까지 경과 시간, N (%)	511 (17.1)	415 (13.8)	0.79 (0.69, 0.90)	0.0003
CV 사망, N (%)	244 (8.2)	219 (7.3)	0.91 (0.76, 1.09)	—
HF (최초 발생), N (%)	352 (11.8)	259 (8.6)	0.71 (0.60, 0.83)	—
HF (최초 및 재발) 사례 수	541	407	0.73 (0.61, 0.88)	0.0009
CV = 심혈관(cardiovascular), HF = 심부전으로 인한 입원(hospitalization for heart failure)				

그림 6 CV 사망 또는 HF가 최초로 발생한 시험까지의 시간

