(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114980973 A
(43)申请公布日 2022.08.30

(21)申请号 202080092982.5
(22)申请日 2020.11.12
(30)优先权数据
62/934,121 2019.11.12 US
62/934,637 2019.11.13 US
62/934,879 2019.11.13 US
62/934,952 2019.11.13 US
62/948,058 2019.12.13 US
62/976,683 2020.02.14 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.07.12
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/060274 2020.11.12
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/097120 EN 2021.05.20

(71)申请人 阿马里纳药物爱尔兰有限公司
地址 爱尔兰都柏林
(72)发明人 P·索尼
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 郜红

(51)Int.Cl.
A61P 9/00(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 9/04(2006.01)
A61P 9/06(2006.01)

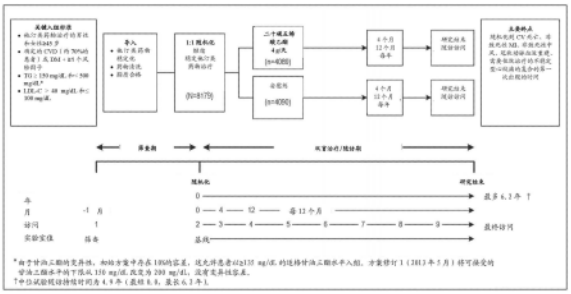
权利要求书3页 说明书243页 附图91页

(54)发明名称

降低心房纤颤和/或心房扑动受试者心血管事件风险的方法

(57)摘要

在多个实施例中,本公开提供了通过向受试者施用包含约1g至约4g二十碳五烯酸乙酯或其衍生物的药物组合物来降低接受他汀类药物治疗并患有心房纤颤和/或扑动的受试者心血管事件风险的方法。



CN 114980973 A

1.一种治疗患者的方法,包括:

通过以下方式确定或已经确定所述患者的甘油三酯水平是否至少为150mg/dl以及心房纤颤和/或心房扑动的病史:

获得或已经获得表明所述患者的甘油三酯水平至少为150mg/dl以及之前已经有心房纤颤和/或心房扑动的症状和/或之前被诊断患有心房纤颤和/或心房扑动的信息;和/或

监测或已经监测受试者的甘油三酯水平至少为150mg/dl以及心房纤颤和/或心房扑动的症状;并且

(a)如果所述患者之前已经有心房纤颤和/或心房扑动的症状,之前被诊断患有心房纤颤和/或心房扑动,和/或在监测时有心房纤颤和/或心房扑动的症状,则

(i)确定如果向所述患者每天施用约4g二十碳五烯酸(EPA),所述患者将经历心房纤颤和/或心房扑动的症状的风险是否大于降低所述患者的一种或多种心血管事件的风险;或

(ii)确定如果向所述患者每天施用约4g EPA,降低一种或多种心血管事件的风险是否大于所述患者将经历心房纤颤和/或心房扑动的症状的风险;并且

(b)如果(i)中所述患者将经历心房纤颤和/或心房扑动的症状的风险更大,则向所述患者施用心房纤颤和/或心房扑动治疗剂而不是每天约4g EPA;和

(c)如果降低(ii)中所述患者的一种或多种心血管事件风险的风险更大,则向所述患者每天施用约4g EPA。

2.根据权利要求1所述的方法,其中,如果每天施用约4g EPA,则(c)中所述受试者可能经历(1)心房纤颤和/或心房扑动的症状的频率增加,和(2)心血管事件的频率降低。

3.根据权利要求1所述的方法,其中,所述受试者正在接受他汀类药物治疗并且无论所述受试者处于(a)还是(b),均继续用所述他汀类药物治疗所述受试者。

4.一种治疗受试者的方法,包括:

通过以下方式确定或已经确定所述受试者的甘油三酯水平是否至少为150mg/dl以及心房纤颤和/或心房扑动的病史:

(i)获得或已经获得表明所述受试者的甘油三酯水平至少为150mg/dl以及之前已经有心房纤颤和/或心房扑动的症状和/或之前被诊断患有心房纤颤和/或心房扑动的信息;和/或

(ii)监测或已经监测所述受试者的甘油三酯水平至少为150mg/dl以及心房纤颤和/或心房扑动的症状;并且

(a)如果所述受试者之前已经有心房纤颤和/或心房扑动的症状,之前被诊断患有心房纤颤和/或心房扑动,和/或在监测期间确定了心房纤颤和/或心房扑动的症状,则向所述受试者施用心房纤颤和/或心房扑动治疗剂,和

(b)如果所述受试者之前没有心房纤颤和/或心房扑动的症状,之前没有被诊断患有心房纤颤和/或心房扑动,和/或在监测期间没有确定心房纤颤和/或心房扑动的症状,则向所述受试者每天施用约4g二十碳五烯酸(EPA)以降低心血管事件的风险,

其中,向(a)中所述受试者施用心房纤颤和/或心房扑动治疗剂后的心房纤颤和/或心房扑动的风险低于如果向(a)中所述受试者每天施用约4gEPA的风险。

5.根据权利要求4所述的方法,其中,如果每天施用约4g EPA,则(a)中所述受试者可能经历(1)心房纤颤和/或心房扑动的症状的频率增加,和(2)心血管事件的频率降低。

6.根据权利要求4所述的方法,其中,所述受试者正在接受他汀类药物治疗并且无论所述受试者处于(a)还是(b),均继续用所述他汀类药物治疗所述受试者。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中,所述心房纤颤和/或心房扑动治疗剂是华法林,β阻滞剂,钙通道阻滞剂中的一种或多种。

8.根据权利要求7所述的方法,其中,所述华法林以每天约25mg的剂量施用。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中,降低所述受试者心血管事件风险还包括确定预期发生一种或多种心血管益处。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中,所述心血管事件不包括心房纤颤和/或心房扑动。

11.一种治疗方法,包括:

确认其所测量的甘油三酯水平高于150mg/dl并且之前已经经历过心房纤颤或心房扑动的症状的受试者;

确定甘油三酯水平高于150mg/dl并且之前已经经历过心房纤颤或心房扑动发作的个体在每天用4g二十碳五烯酸(EPA)治疗后,可能经历(1)心房纤颤或心房扑动发作频率的增加,和(2)除心房纤颤或心房扑动以外的心血管事件频率的降低;并

根据以下(a)或(b)选择治疗:

(a)确定降低所述受试者除心房纤颤或心房扑动以外的心血管事件频率值得增加所述受试者心房纤颤或心房扑动频率的风险,并因此每天用4g EPA治疗所述受试者;或

(b)确定降低所述受试者除心房纤颤或心房扑动以外的心血管事件频率不值得增加所述受试者心房纤颤或心房扑动频率的风险,并因此将所述受试者排除在EPA治疗之外,而是用他汀类药物治疗所述受试者。

12.一种治疗方法,包括:

确认其所测量的甘油三酯水平高于150mg/dl,正在用他汀类药物治疗,并且之前已经经历过心房纤颤或心房扑动的症状的受试者;

确定甘油三酯水平高于150mg/dl,正在用他汀类药物治疗,并且之前已经经历过心房纤颤或心房扑动发作的个体在每天用4g二十碳五烯酸(EPA)治疗后,可能经历(1)心房纤颤或心房扑动发作频率的增加,和(2)除心房纤颤或心房扑动以外的心血管事件频率的降低;并

根据以下(a)或(b)选择治疗:

(a)确定降低所述受试者除心房纤颤或心房扑动以外的心血管事件频率值得增加所述受试者心房纤颤或心房扑动频率的风险,并因此每天用4gEPA和他汀类药物治疗所述受试者;或

(b)确定降低所述受试者除心房纤颤或心房扑动以外的心血管事件频率不值得增加所述受试者心房纤颤或心房扑动频率的风险,并因此将所述受试者排除在EPA治疗之外,而是继续用他汀类药物治疗所述受试者。

13.一种治疗方法,包括:

确认其所测量的甘油三酯水平高于150mg/dl,正在用他汀类药物治疗,并且之前有心房纤颤或心房扑动的病史的受试者;

确定甘油三酯水平高于150mg/dl,正在用他汀类药物治疗,并且之前有心房纤颤或心

房扑动的病史的个体在每天用4g二十碳五烯酸(EPA)治疗后,可能经历(1)心房纤颤或心房扑动发作频率的增加,和(2)EPA治疗预期产生的心血管益处;并

根据以下(a)或(b)选择治疗:

(a)确定该预期的心血管益处值得增加所述受试者心房纤颤或心房扑动频率的风险,并因此每天用4g EPA治疗所述受试者;或

(b)确定该预期的心血管益处不值得增加所述受试者心房纤颤或心房扑动频率的风险,并因此将所述受试者排除在EPA治疗之外,而是用他汀类药物治疗所述受试者。

14.一种降低甘油三酯水平为至少约150mg/dl的受试者心血管事件风险的方法,所述方法包括向所述受试者每天施用至少约4g二十碳五烯酸(EPA)持续有效减少所述心血管事件的时间段,其中,所述受试者在所述有效减少所述心血管事件的风险的时间段内发生心房纤颤和/或心房扑动。

15.根据权利要求14所述的方法,其中,所述受试者在被施用4g EPA之前不具有心房纤颤和/或扑动的病史。

16.一种降低甘油三酯水平为至少约150mg/dl且年龄小于65岁的受试者心血管事件风险的方法,所述方法包括向所述受试者每天施用至少约4g二十碳五烯酸(EPA)持续有效减少所述心血管事件的时间段,其中所述受试者不表现出心房纤颤和/或心房扑动的症状的增加。

17.根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中,所述受试者具有确定的心血管疾病。

18.根据权利要求17所述的方法,其中,所述已确定的心血管疾病通过以下任何一种的存在来确定:所记录的冠状动脉疾病,所记录的脑血管疾病,所记录的颈动脉疾病,所记录的外周动脉疾病,或其组合。

19.根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中,所述受试者没有已确定的心血管疾病,但至少有两种心血管疾病的风险因子。

20.根据权利要求1至19中任一项所述的方法,其中,EPA以每天1至4个剂量单位施用于所述受试者。

21.根据权利要求1至20中任一项所述的方法,其中,所述受试者具有以下一项或多项:约200mg/dL至约300mg/dL的基线非HDL-C值;约250mg/dL至约300mg/dL的基线总胆固醇值;约140mg/dL至约200mg/dL的基线VLDL-C值;约10mg/dL至约30mg/dL的基线HDL-C值;和/或约40mg/dL至约100mg/dL的基线LDL-C值。

22.根据权利要求1至21中任一项所述的方法,其中,向所述受试者施用EPA至少约4个月,至少约1年,至少约2年,至少约3年,至少约4年,或至少约5年。

降低心房纤颤和/或心房扑动受试者心血管事件风险的方法

[0001] 优先权要求

[0002] 本申请要求于2019年11月12日提交的美国临时申请号62/934,121,于 2019年11月13日提交的美国临时申请号62/934,637,于2019年11月13日提交的美国临时申请号62/934,952,于2019年11月13日提交的美国临时申请号 62/934,879,于2020年2月14日提交的美国临时申请号62/976,683,于2019年12 月13日提交的美国临时申请号62/948,058的优先权,其全部内容通过用并入本文且被依赖。

背景技术

[0003] 心血管疾病是美国和大多数欧洲国家的主要死亡原因之一。据估计,仅在美国就有超过7000万人患有心血管疾病或失调,包括但不限于高血压,冠心病,血脂异常,充血性心力衰竭,和中风。

[0004] 脂质调节剂Lovaza®被标示为饮食辅助剂以降低甘油三酯水平非常高的成人患者中的甘油三酯水平。不幸的是,Lovaza®可以显著提高某些患者的LDL-C和 /或非HDL-C水平。仍有需要用于心血管疾病和失调的改善的治疗。

发明内容

[0005] 在多个实施例中,本公开提供了治疗和预防心血管疾病和失调的方法。

[0006] 在多个实施例中,本公开提供了治疗和预防心血管疾病和失调的方法。

[0007] 在一个方面,本公开提供了治疗患者的方法,包括:通过以下方式确定或已经确定该患者的甘油三酯水平是否至少为150mg/dl以及心房纤颤和/或心房扑动的病史:获得或已经获得表明该患者的甘油三酯水平至少为150mg/dl以及之前已经有心房纤颤和/或心房扑动的症状和/或之前被诊断患有心房纤颤和/或心房扑动的信息;和/或监测或已经监测该受试者的甘油三酯水平至少为150mg/dl以及心房纤颤和/或心房扑动的症状;并且(a)如果该患者之前已经有心房纤颤和/或心房扑动的症状,之前被诊断患有心房纤颤和/或心房扑动,和/或在监测时有心房纤颤和/或心房扑动的症状,则(i)确定如果向该患者每天施用约4g二十碳五烯酸(EPA),该患者将经历心房纤颤和/或心房扑动的症状的风险是否大于降低该患者的一种或多种心血管事件的风险;或(ii)确定如果向该患者每天施用约4g EPA,降低一种或多种心血管事件的风险是否大于该患者将经历心房纤颤和/或心房扑动的症状的风险;并且(b)如果(i)中该患者将经历心房纤颤和/或心房扑动的症状的风险更大,则向该患者施用心房纤颤和/或心房扑动治疗剂而不是每天约4g EPA;和(c) 如果降低(ii)中该患者的一种或多种心血管事件风险的风险更大,则向该患者每天施用约4g EPA。

[0008] 在一些实施例中,如果每天施用约4g EPA,则(c)中该受试者可能经历 (1)心房纤颤和/或心房扑动的症状的频率增加,和(2)心血管事件的频率降低。在一些实施例中,该受试者正在接受他汀类药物治疗,并且无论该受试者处于(a) 还是(b),继续用他汀类药物治疗该受试者。

[0009] 在另一个方面,本公开提供了治疗受试者的方法,包括:通过以下方式确定或已经

确定该受试者的甘油三酯水平是否至少为150mg/dl以及心房纤颤和/或心房扑动的病史：(i)获得或已经获得表明该受试者的甘油三酯水平至少为150mg/dl 以及之前已经有心房纤颤和/或心房扑动的症状和/或之前被诊断患有心房纤颤和/ 或心房扑动的信息；和/或(ii)监测或已经监测该受试者的甘油三酯水平至少为150 mg/dl以及心房纤颤和/或心房扑动的症状；并且(a)如果该受试者之前已经有心房纤颤和/或心房扑动的症状，之前被诊断患有心房纤颤和/或心房扑动，和/或在监测期间确定了心房纤颤和/或心房扑动的症状，则向该受试者施用心房纤颤和/或心房扑动治疗剂，和(b)如果该受试者之前没有心房纤颤和/或心房扑动的症状，之前没有被诊断患有心房纤颤和/或心房扑动，和/或在监测期间没有确定心房纤颤和/或心房扑动的症状，则向该受试者每天施用约4g二十碳五烯酸(EPA)以降低心血管事件的风险，其中向(a)中该受试者施用心房纤颤和/或心房扑动治疗剂后的心房纤颤和/或心房扑动的风险低于如果向(a)中该受试者每天施用约4g EPA的风险。

[0010] 在一些实施例中，如果每天施用约4g EPA，则(a)中该受试者可能经历 (1)心房纤颤和/或心房扑动的症状的频率增加，和(2)心血管事件的频率降低。在一些实施例中，该受试者正在接受他汀类药物治疗，并且无论该受试者处于(a) 还是(b)，继续用他汀类药物治疗该受试者。

[0011] 在另一个方面，本公开提供了治疗方法，包括：确认其所测量的甘油三酯水平高于150mg/dl并且之前已经经历过心房纤颤或心房扑动的症状的受试者；确定甘油三酯水平高于150mg/dl并且之前已经经历过心房纤颤或心房扑动发作的个体在每天用4g二十碳五烯酸(EPA)治疗后，可能经历(1)心房纤颤或心房扑动发作频率的增加，和(2)除心房纤颤或心房扑动以外的心血管事件频率的降低；并根据(a)或(b)选择治疗：(a)确定降低该受试者除心房纤颤或心房扑动以外的心血管事件频率值得增加该受试者心房纤颤或心房扑动频率的风险，并因此每天用4 g EPA治疗该受试者；或(b)确定降低该受试者除心房纤颤或心房扑动以外的心血管事件频率不值得增加该受试者心房纤颤或心房扑动频率的风险，并因此将该受试者排除在EPA治疗之外，而是用他汀类药物治疗该受试者。

[0012] 在一些方面，本公开提供了治疗方法，包括：确认其所测量的甘油三酯水平高于150mg/dl，正在用他汀类药物治疗，并且之前已经经历过心房纤颤或心房扑动的症状的受试者；确定甘油三酯水平高于150mg/dl，正在用他汀类药物治疗，并且之前已经经历过心房纤颤或心房扑动发作的个体在每天用4g二十碳五烯酸(EPA) 治疗后，可能经历(1)心房纤颤或心房扑动发作频率的增加，和(2)除心房纤颤或心房扑动以外的心血管事件频率的降低；并根据(a)或(b)选择治疗：(a)确定降低该受试者除心房纤颤或心房扑动以外的心血管事件频率值得增加该受试者心房纤颤或心房扑动频率的风险，并因此每天用4g EPA和他汀类药物治疗该受试者；或(b)确定降低该受试者除心房纤颤或心房扑动以外的心血管事件频率不值得增加该受试者心房纤颤或心房扑动频率的风险，并因此将该受试者排除在EPA治疗之外，而是继续用他汀类药物治疗该受试者。

[0013] 在又一个方面，本公开提供了治疗方法，包括：确认其所测量的甘油三酯水平高于150mg/dl，正在用他汀类药物治疗，并且之前有心房纤颤或心房扑动的病史的受试者；确定甘油三酯水平高于150mg/dl，正在用他汀类药物治疗，并且之前有心房纤颤或心房扑动的病史的个体在每天用4g二十碳五烯酸(EPA)治疗后，可能经历(1)心房纤颤或心房扑动发作频率的增加，和(2)EPA治疗预期产生的心血管益处；并根据以下(a)或(b)选择治疗：(a)确

定该预期的心血管益处值得增加该受试者心房纤颤或心房扑动频率的风险，并因此每天用4g EPA治疗该受试者；或(b)确定该预期的心血管益处不值得增加该受试者心房纤颤或心房扑动频率的风险，并因此将该受试者排除在EPA治疗之外，而是用他汀类药物治疗该受试者。

[0014] 在另一个方面，本公开提供了降低甘油三酯水平为至少约150mg/dl的受试者心血管事件风险的方法，该方法包括向该受试者每天施用至少约4g二十碳五烯酸(EPA)持续有效减少心血管事件的时间段，其中该受试者在该有效减少心血管事件的风险的时间段内发生心房纤颤和/或心房扑动。

[0015] 在一些方面，本公开提供了降低甘油三酯水平为至少约150mg/dl且年龄小于65岁的受试者心血管事件风险的方法，该方法包括向该受试者每天施用至少约 4g二十碳五烯酸(EPA)持续有效减少心血管事件的时间段，其中该受试者不表现出心房纤颤和/或心房扑动的症状的增加。

[0016] 在一些实施例中，心房纤颤和/或心房扑动治疗剂是华法林，β阻滞剂，钙通道阻滞剂中的一种或多种。在一些实施例中，华法林以每天约25mg的剂量施用。

[0017] 在一些实施例中，降低受试者心血管事件风险还包括确定预期发生一种或多种心血管益处。在一些实施例中，心血管事件不包括心房纤颤和/或心房扑动。

[0018] 在一些实施例中，受试者在被施用4g EPA之前确实有心房纤颤和/或扑动的病史。在一些实施例中，受试者具有确定的心血管疾病。在一些实施例中，已确定的心血管疾病通过以下任何一种的存在来确定：所记录的冠状动脉疾病，所记录的脑血管疾病，所记录的颈动脉疾病，所记录的外周动脉疾病，或其组合。在一些实施例中，受试者没有已确定的心血管疾病，但至少有两种心血管疾病的风险因子。

[0019] 在一些实施例中，EPA以每天1至4个剂量单位施用于受试者。在一些实施例中，向受试者施用EPA至少约4个月，至少约1年，至少约2年，至少约3 年，至少约4年，或至少约5年。

[0020] 在一些实施例中，受试者具有以下一项或多项：约200mg/dL至约300mg/dL 的基线非HDL-C值；约250mg/dL至约300mg/dL的基线总胆固醇值；约140mg/dL 至约200mg/dL的基线VLDL-C值；约10mg/dL至约30mg/dL的基线HDL-C值；和/或约40mg/dL至约100mg/dL的基线LDL-C值。

附图说明

[0021] 图1是根据本公开的实施例的研究设计的示意图。

[0022] 图2是示出根据本公开的实施例的患者处置的示意图。

[0023] 图3A和3B是主要复合终点的累积发生率的代表性Kaplan-Meier事件曲线。图3A和3B表明在5年的时间内，主要复合终点的25％相对风险降低。

[0024] 图4是作为到每个个体终点的第一事件的时间进行分析的主要终点的个体成分的代表性森林图，并表明每个成分单独地减少。

[0025] 图5A和5B是关键次要复合终点的累积发生率的代表性Kaplan-Meier事件曲线。图5A和5B表明在5年的时间内，关键次要复合终点具有26％RRR。

[0026] 图6是ITT群体主要和关键次要终点的各个成分的代表性森林图分析。

[0027] 图7和8是所选择的预先指定亚组中主要功效结果的代表性森林图。图7和 8表明，受试者的基线甘油三酯水平(例如，≥150vs.<150mg/dL或≥200或<200 mg/dL)不影响主要终点结果。

[0028] 图9和10是所选择的预先指定亚组中次要功效结果的代表性森林图。图9 和10表明，受试者的基线甘油三酯水平(例如，≥150vs.<150mg/dL或≥200或< 200mg/dL)不影响关键次要终点结果。

[0029] 图11A和11B是一年时所达到的甘油三酯水平的主要和关键次要终点的代表性Kaplan-Meier曲线。图11A和11B表明，关于主要或关键次要功效终点结果，与安慰剂相比，患者的甘油三酯水平对二十碳五烯酸乙酯的功效无影响。

[0030] 图12是预先指定的终点分级测试的代表性森林图，且表明所有个体和复合缺血终点被二十碳五烯酸乙酯(AMR101)显著降低。

[0031] 图13是ITT群体的中位甘油三酯随时间变化的代表性图。

[0032] 图14是ITT群体的中位LDL-C(Hopkins近似)随时间变化的代表性图。

[0033] 图15是ITT群体从随机化日期到研究提前终止的代表性Kaplan-Meier曲线。

[0034] 图16是根据本公开的实施例的研究设计的示意图。

[0035] 图17是描绘患者中第一，第二，和复发的缺血事件的分布的代表性柱状图。图17表明，与安慰剂相比，随机化至二十碳五烯酸乙酯(IPE)的患者中第一，第二，和复发的缺血事件减少。

[0036] 图18是主要终点的代表性总体累积事件Kaplan-Meier事件曲线，表明在随机化至二十碳五烯酸乙酯的患者中总体累积主要终点减少。

[0037] 图19是二级预防队列中患者的主要终点的代表性累积事件Kaplan-Meier事件曲线，其与图18类似，表明随机化至二十碳五烯酸乙酯的二级预防队列中患者的累积主要终点也减少。

[0038] 图20是一级预防队列中患者的主要终点的代表性累积事件Kaplan-Meier事件曲线，其与图18和19类似，表明随机化至二十碳五烯酸乙酯的一级预防队列中患者的累积主要终点也减少。

[0039] 图21是主要终点的每次出现的总事件的代表性森林图。图21表明，与安慰剂相比，二十碳五烯酸乙酯组中主要复合终点的第一，第二，第三，或第四次出现的时间持续减少。

[0040] 图22包括第一和后续主要终点事件的比例的代表性饼图，总体和按成分。

[0041] 图23是描绘100名用二十碳五烯酸乙酯vs安慰剂治疗五年的患者中复合主要终点的风险差异的代表性图表。

[0042] 图24是主要和关键次要功效终点的每次出现的总事件的代表性森林图。图 24表明主要终点事件的每个成分的总事件显著减少。

[0043] 图25是关键次要终点的代表性总体累积事件Kaplan-Meier曲线，其表明在随机化至二十碳五烯酸乙酯的患者中总体累积关键次要终点减少。

[0044] 图26是二级预防队列中患者的关键次要终点的代表性累积事件Kaplan- Meier曲线，其与图25类似，表明随机化至二十碳五烯酸乙酯的二级预防队列中患者的累积关键次要终点也减少。

[0045] 图27是一级预防队列中患者的关键次要终点的代表性累积事件Kaplan- Meier曲

线,其与图25和26类似,表明随机化至二十碳五烯酸乙酯的一级预防队列中患者的累积主要终点也减少。

[0046] 图28是作为从主要终点的随机化开始的年数的函数的代表性总体累积 Kaplan-Meier事件曲线,表明随机化至二十碳五烯酸乙酯的患者中总体累积主要终点减少。

[0047] 图29是作为从关键次要终点的随机化开始的年数的函数的代表性总体累积事件Kaplan-Meier曲线,表明随机化至二十碳五烯酸乙酯的患者中总体累积关键次要终点减少。

[0048] 图30是对于二级预防队列中的患者,作为从主要终点的随机化开始的年数的函数的复发事件的代表性Kaplan-Meier曲线,表明随机化至二十碳五烯酸乙酯的二级预防队列中患者的累积主要终点减少。

[0049] 图31是对于二级预防队列中的患者,作为从关键次要终点的复发事件的随机化开始的年数的函数的代表性Kaplan-Meier曲线,表明随机化至二十碳五烯酸乙酯的二级预防队列中患者的累积关键次要终点也减少。

[0050] 图32是对于一级预防队列中的患者,作为从主要终点的复发事件的随机化开始的年数的函数的代表性Kaplan-Meier曲线,表明随机化至二十碳五烯酸乙酯的一级预防队列中患者的累积主要终点也减少。

[0051] 图33是对于一级预防队列中的患者,作为从关键次要终点的复发事件的随机化开始的年数的函数的代表性Kaplan-Meier曲线,表明随机化至二十碳五烯酸乙酯的一级预防队列中患者的累积关键次要终点减少。

[0052] 图34是对于随机化至二十碳五烯酸乙酯和安慰剂的患者,主要复合终点和各个体成分按每个患者的事件数的总事件数的代表性图。

[0053] 图35A和35B分别为随机化至AMR101和安慰剂的患者的总主要和次要复合终点事件的代表性流程图。

[0054] 图36包括第一和后续主要终点事件的比例的代表性饼图,总体和按成分。

[0055] 图37A是描绘患者中总(即,第一和后续)主要复合终点事件的分布的代表性柱状图。图37A表明随机化至二十碳五烯酸乙酯的患者中主要复合终点的总事件具有30%相对风险降低。

[0056] 图37B是示出ITT群体1:1随机至AMR101 vs安慰剂的患者的完整数据集中第一和后续主要复合终点事件的分布的代表性图。

[0057] 图38A和38B分别是总(即,第一和后续)及到第一主要复合事件和次要复合终点事件的时间随时间变化的代表性Kaplan-Meier曲线。图38A和38B表明,与安慰剂相比,随机化至二十碳五烯酸乙酯的患者中主要和关键次要终点两者均显著减少。

[0058] 图39是总主要和关键次要复合终点事件的代表性森林图,且表明与安慰剂相比,随机化至二十碳五烯酸乙酯的患者中到主要和次要终点的第一,第二,和第三次发生的时间显著减少。

[0059] 图40是随机化至二十碳五烯酸乙酯和安慰剂的患者的总主要和关键次要复合终点以及各个体成分或终点的代表性森林图,表明不仅主要和关键次要终点的复合显著减少,而且各个体成分也显著减少。

[0060] 图41A和41B是对于随机化至二十碳五烯酸乙酯和安慰剂的患者,分别在所选择的

亚组中按负二项模型的总主要和次要复合终点的代表性森林图。

[0061] 图42是描绘用二十碳五烯酸乙酯vs安慰剂治疗五年的患者的复合主要终点的总成分的风险差异的代表性图表,并表明在该时间框架内可防止约159个总主要终点事件,包括12个心血管死亡,42个心肌梗塞,14个中风,76个冠状动脉血运重建,和16个不稳定型心绞痛住院治疗经历。

[0062] 图43和44分别示出了具有未调整值和调整值的简化数据集的总主要和关键次要复合终点事件,以及第一,第二,和第三次出现的森林图。

[0063] 图45和46分别示出了具有未调整值的简化数据的总主要复合终点事件和总关键次要复合终点事件,以及第一,第二,和第三次出现的森林图。

[0064] 图47和48分别示出了具有调整值的简化数据集的总主要复合终点事件和关键次要复合终点事件以及第一,第二,和第三次出现。

[0065] 图49和50分别示出了未调整值和调整值的完整数据集的总主要和关键次要复合终点事件,以及第一,第二,和第三次出现。

[0066] 图51是示出ITT群体中用AMR101 vs安慰剂治疗5年的1000名患者的复合主要终点的总成分的风险差异的代表性柱状图。

[0067] 图52是描绘作为甘油三酯水平的函数的受试者中总主要复合终点事件的减少的代表性森林图。图52表明在所有患者中,在整个甘油三酯范围内以及在每个规定的甘油三酯三分位数内,总主要复合终点减少。

[0068] 图53是描绘作为甘油三酯水平的函数的受试者中到主要复合终点事件的第一事件的时间的代表性森林图。图53表明在整个甘油三酯范围内,到主要复合终点的第一事件的时间缩短。

[0069] 图54是通过一年时相对于基线的LDL-C百分比变化的四分位数示出二十碳五烯酸乙酯对ITT群体主要复合终点的效果的代表性森林图。

[0070] 图55是每天施用4g二十碳五烯酸乙酯的患者中血压的安慰剂校正的下降的代表性柱状图。

[0071] 图56是第一,第二,第三,和第四次事件中每一个的研究药物依从性随时间变化的代表性柱状图。

[0072] 图57A和57B分别是ITT群体的AMR101 vs按安慰剂组一年时LDL-C增加或无变化/下降的安慰剂从随机化日期到主要终点和关键次要终点的时间的代表性Kaplan-Meier曲线。

[0073] 图58A和58B分别是ITT群体的AMR101 vs按安慰剂组两年时hsCRP增加或无变化/下降的安慰剂从随机化日期到主要终点和关键次要终点的时间的代表性Kaplan-Meier曲线。

[0074] 图59是ITT群体按亚组(地理区域,心血管风险类别,基线依泽替米贝使用,性别,和年龄组)的主要终点的代表性森林图分析。

[0075] 图60是ITT群体按亚组(白人vs.非白人,基线糖尿病,基线他汀类药物强度,TG≥200vs.<200mg/dL,TG≥150vs.<150mg/dL,和TG≥200vs.HDL-C≤ 35mg/dL)的主要终点的代表性森林图分析。

[0076] 图61是ITT群体按亚组(美国vs.非美国,hsCRP≤2vs.>2mg/L,hsCRP ≤3vs.>3mg/

L,基线eGFR,按三分位(得出的)LDL-C,和按三分位(得出的) HDL-C)的主要终点的代表性森林图分析。

[0077] 图62是ITT群体按亚组(按三分位的Apo B,按三分位的非HDL-C,和按三分位的TG)的主要终点的代表性森林图分析。

[0078] 图63是ITT群体按亚组(地理区域,心血管风险类别,基线依泽替米贝使用,性别,和年龄组)的关键次要终点的代表性森林图分析。

[0079] 图64是ITT群体按亚组(白人vs.非白人,基线糖尿病,基线他汀类药物强度,TG≥200vs.<200mg/dL,TG≥150vs.<150mg/dL,和TG≥200以及HDL-C ≤35mg/dL)的关键次要终点的代表性森林图分析。

[0080] 图65是ITT群体按亚组(美国vs.非美国,hsCRP≤2vs.>2mg/L,hsCRP ≤3vs.>3mg/L,基线eGFR,按三分位(得出的)LDL-C,和按三分位(得出的) HDL-C)的关键次要终点的代表性森林图分析。

[0081] 图66是ITT群体按亚组(按三分位的Apo B,按三分位的非HDL-C,和按三分位的TG)的关键次要终点的代表性森林图分析。

[0082] 图67是示出预先指定的分级终点测试的代表性森林图,强调了每个终点的相对风险降低(RRR)。

[0083] 图68是示出ITT群体来自二十碳五烯酸乙酯和安慰剂组中自基线处心房纤颤和/或扑动后需要住院≥24小时的患者的代表性森林图。

[0084] 图69A是示出ITT群体安慰剂和二十碳五烯酸乙酯组之间的心房纤颤和/或扑动和出血重叠以及两组之间的风险差异的代表性图。

[0085] 图69B是示出二级预防队列安慰剂和二十碳五烯酸乙酯组之间的心房纤颤和/或扑动和出血重叠的代表性图。

[0086] 图69C是示出高风险一级预防队列安慰剂和二十碳五烯酸乙酯组之间的心房纤颤和/或扑动和出血重叠的代表性图。

[0087] 图70A和70B是描绘ITT群体按治疗组到需要住院治疗超过24小时的心房纤颤和/或扑动的终点的时间的代表性Kaplan-Meier曲线。

[0088] 图71是总结ITT群体按心房纤颤和/或扑动的病史的终点的代表性森林图。

[0089] 图72是示出ITT群体按研究中心房纤颤和/或扑动的终点的代表性森林图。

[0090] 图73是总结基于来自ITT群体的具有心房纤颤和/或扑动的病史的患者的终点的代表性森林图。

[0091] 图74是高风险一级预防队列按心房纤颤和/或扑动的基线病史的经明确裁定的心房纤颤或扑动的代表性森林图。

[0092] 图75是二级预防队列按心房纤颤或扑动的基线病史的经明确裁定的心房纤颤或扑动的代表性森林图。

[0093] 图76是示出ITT群体按基线需要住院治疗超过24小时的心房纤颤和/或扑动的森林图。

[0094] 图77是示出对小于65岁的患者的益处和风险考虑并示出患者群体中心房纤颤发病风险降低的代表性饼图。

[0095] 图78是示出对65岁或以上的患者的益处和风险考虑并示出患者群体中心房纤颤

发病风险增加的代表性饼图。

[0096] 图79是示出安全群体中位血红蛋白水平改变随时间变化的代表性图。

[0097] 图80是示出安全群体中位血小板计数改变随时间变化的代表性图。

[0098] 图81是示出安全群体中位丙氨酸氨基转移酶(ALT)改变随时间变化的代表性图。

[0099] 图82是示出安全群体中位天冬基酸氨基转移酶(AST)改变随时间变化的代表性图。

[0100] 图83是示出ITT群体ALT或AST峰值vs.评估药物诱导的严重肝毒性的总胆红素峰值的分布的代表性图。

具体实施方式

[0101] 尽管本公开能够以多种形式实施,但以下对几个实施例的描述是基于以下理解作出的,即本公开应被视为本技术的示例,而非旨在将限制于所示的特定实施例。标题仅为方便而提供,而不被解释为以任何方式限制本技术。在任何标题下阐明的实施例可与在任何其他标题下阐明的实施例相结合。

[0102] 除非另有明确说明,在本申请中规定的多个定量值中使用的数值被陈述为约数,如同所述范围内的最小值和最大值均有“约”前置。应当理解,尽管并非总是明确说明,所有数字指定前均有“约”一词。应当理解,该范围格式是为了方便和简洁而使用的,并且应当灵活地理解为包括明确规定为范围的限值的数值,但也包括该范围内涵盖的所有单个数值或子范围,如同每个数值和子范围均被明确规定。例如,在约1至约200范围内的比率应被理解为包括明确列举的约1至约200的限值,但也包括单个的比率,例如约2,约3,和约4,以及子范围,例如约10至约50,约 20至约100等。还应理解,尽管并非总是明确说明,但本文所述的试剂仅是示例性的,且其等同物在本领域中是已知的。

[0103] 本文使用的术语“约”在指可测量的值如数量或浓度等时,意思是包含指定量的20%,10%,5%,1%,0.5%,或甚至0.1%的变化。

[0104] 本文使用的术语“衍生物”在涉及脂肪酸时意思是包括脂肪酸的任何修饰的形式,例如通过游离酸形式的脂肪酸(即,末端羧酸官能团)的化学反应而衍生的脂肪酸。本文使用的脂肪酸衍生物的非限制性示例包括烷基酯,如甲酯,丙酯,丁酯,或乙酯,脂肪酸的盐,如锂,钠,或钾盐,或脂肪酸的甘油酯形式,如单,二,或三甘油脂肪酯。

[0105] 在一个实施例中,其中施用EPA的衍生物而不是EPA,每天施用于受试者的EPA衍生物的量是足以与通过每天施用于人类受试者4g E-EPA产生的EPA药代动力学特征(profile)(关于最大血清EPA浓度(Cmax)和曲线下面积(AUC)) 基本上匹配的量,在此称为“EPA衍生物的剂量等同量”。关于每天3.7g EPA的剂量,E-EPA的剂量等同量为每天约4g E-EPA。

[0106] 在一个实施例中,将二十碳五烯酸的游离脂肪酸施用于受试者并且所施用的量是足以与通过每天施用于人类受试者4g E-EPA产生的药代动力学特征基本上匹配的克重。在另一个实施例中,将二十碳五烯酸衍生物施用于受试者并且所施用的量是足以与通过每天施用于人类受试者4g E-EPA产生的药代动力学特征基本上匹配的克重。关于每天3.7g二十碳五烯酸的剂量,E-EPA的剂量等同量为每天约4g E-EPA。

[0107] 本文使用的短语“对照受试者”指用作与测试受试者进行比较的基础的任何受试

者。对照受试者包括但不限于未施用该组合物，施用测试组合物之外的组合物 (例如，由365mg E-EPA和375mg E-DHA组成的Lovaza®)，或施用安慰剂的任何受试者。

[0108] 本文使用的短语“心血管风险类别1”指被归类为患有已确定的心血管疾病的受试者。心血管风险类别1的患者被分到二级预防队列。通过心血管风险类别1定义的患者的指定统称为：二级预防层级，二级预防队列，和一级风险类别。

[0109] 本文使用的短语“心血管风险类别2”指被归类为患有糖尿病(其本身是心血管疾病的风险因子)和至少一种另外的心血管疾病风险因子但未患有已确定的心血管疾病的受试者。心血管风险类别2的患者被分到一级预防队列。心血管疾病风险类别1定义的患者的指定统称为：一级预防层级，一级预防队列，和二级风险类别。

[0110] 而且，范围的公开旨在作为包括所述的最小值和最大值之间的每一个值，以及可以由这样的值形成的任何范围的连续的范围。本文还公开了可以通过将所公开的数值除以任何其他公开的数值而形成的任何和所有比率(以及任何这样的比率的范围)。因此，本领域技术人员将理解，许多这样的比率，范围，和比率的范围可从本文中呈现的数值明确得出，并且在所有情况下，这样的比率，范围，和比率的范围代表本公开的多个实施例。

[0111] 本文使用的短语“统计学显著性”指通过测试或实验产生的数据的结果不太可能随机或偶然发生，而是可能归因于特定原因。统计显著性从计算的概率(p-值) 评估，其中p-值是数据样本的平均值和标准偏差的函数，并指示统计结果偶然或通过采样误差发生的概率。如果p-值为0.05或更小(对应于95％的置信水平)，则结果被认为是统计学显著的。

[0112] “包括”或“包含”旨在表示组合物和方法包括所述的要素，但不排除其他要素。用于定义组合物和方法时，“基本上由……组成”应指排除对所述目的的组合具有任何实质意义的其他要素。因此，基本上由本文定义的要素组成的组合物不排除不会实质性影响要求保护的发明的基本和新颖特征的其他材料或步骤。“由……组成”应指排除其他成分中超过微量的要素和实质性的方法步骤。由这些过渡术语中的每一个限定的实施例在本技术的范围内。

[0113] 缩写列表：ANOVA，方差分析；ASCVD，动脉粥样硬化性心血管疾病；CI，置信区间；RRR，相对风险降低；HR，风险比；CV，心血管的；DM，糖尿病；HDL- C，高密度脂蛋白胆固醇；HIV/AIDS，人类免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合征； ICD-9，国际疾病分类，第九次修订版；TG，甘油三酯；TC，总胆固醇；VLDL-C，极低密度脂蛋白胆固醇，apo B，载脂蛋白B；hsCRP，高敏感性C反应蛋白；hsTnT，高敏肌钙蛋白；RLP-C，脂蛋白残粒胆固醇；LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；MI，心肌梗塞；non-HDL-C，非高密度脂蛋白胆固醇；PAD，外周动脉疾病；REDUCE-IT，使用二十碳五烯酸乙酯干预减少心血管事件的试验；SD，标准偏差；TG，甘油三酯；和HLB；亲水亲油平衡。

[0114] 组合物

[0115] 在一个实施例中，本公开的组合物以足以提供约1mg至约10,000mg，25 至约5000mg，约50至约3000mg，约75mg至约2500mg，或约100mg至约1000 mg，例如约75mg，约100mg，约125mg，约150mg，约175mg，约200mg，约 225mg，约250mg，约275mg，约300mg，约325mg，约350mg，约375mg，约400mg，约425mg，约450mg，约475mg，约500mg，约525mg，约550mg，约575mg，约600mg，约625mg，约650mg，约675mg，约700mg，约725mg，约750mg，约775mg，约800mg，约825mg，约850mg，约875mg，约900mg，约925mg，约950mg，约975mg，约

1000mg,约1025mg,约1050mg,约1075 mg,约1100mg,约1025mg,约1050mg,约1075mg,约1200mg,约1225mg,约1250mg,约1275mg,约1300mg,约1325mg,约1350mg,约1375mg,约1400mg,约1425mg,约1450mg,约1475mg,约1500mg,约1525mg,约1550 mg,约1575mg,约1600mg,约1625mg,约1650mg,约1675mg,约1700mg,约1725mg,约1750mg,约1775mg,约1800mg,约1825mg,约1850mg,约 1875mg,约1900mg,约1925mg,约1950mg,约1975mg,约2000mg,约2025 mg,约2050mg,约2075mg,约2100mg,约2125mg,约2150mg,约2175mg,约2200mg,约2225mg,约2250mg,约2275mg,约2300mg,约2325mg,约 2350mg,约2375mg,约2400mg,约2425mg,约2450mg,约2475mg,约2500 mg,约2525mg,约2550mg,约2575mg,约2600mg,约2625mg,约2650mg,约2675mg,约2700mg,约2725mg,约2750mg,约2775mg,约2800mg,约 2825mg,约2850mg,约2875mg,约2900mg,约2925mg,约2950mg,约2975 mg,约3000mg,约3025mg,约3050mg,约3075mg,约3100mg,约3125mg,约3150mg,约3175mg,约3200mg,约3225mg,约3250mg,约3275mg,约 3300mg,约3325mg,约3350mg,约3375mg,约3400mg,约3425mg,约3450 mg,约3475mg,约3500mg,约3525mg,约3550mg,约3575mg,约3600mg,约3625mg,约3650mg,约3675mg,约3700mg,约3725mg,约3750mg,约 3775mg,约3800mg,约3825mg,约3850mg,约3875mg,约3900mg,约3925 mg,约3950mg,约3975mg,约4000mg,约4025mg,约4050mg,约4075mg,约4100mg,约4125mg,约4150mg,约4175mg,约4200mg,约4225mg,约 4250mg,约4275mg,约4300mg,约4325mg,约4350mg,约4375mg,约4400mg,约4425mg,约4450mg,约4475mg,约4500mg,约4525mg,约4550mg,约4575mg,约4600mg,约4625mg,约4650mg,约4675mg,约4700mg,约 4725mg,约4750mg,约4775mg,约4800mg,约4825mg,约4850mg,约4875 mg,约4900mg,约4925mg,约4950mg,约4975mg,约5000mg,约5025mg,约5050mg,约5075mg,约5100mg,约5125mg,约5150mg,约5175mg,约 5200mg,约5225mg,约5250mg,约5275mg,约5300mg,约5325mg,约5350 mg,约5375mg,约5400mg,约5425mg,约5450mg,约5475mg,约5500mg,约5525mg,约5550mg,约5575mg,约5600mg,约5625mg,约5650mg,约 5675mg,约5700mg,约5725mg,约5750mg,约5775mg,约5800mg,约5825mg,约5850mg,约5875mg,约5900mg,约5925mg,约5950mg,约5975mg,约6000mg,约6025mg,约6050mg,约6075mg,约6100mg,约6125mg,约 6150mg,约6175mg,约6200mg,约6225mg,约6250mg,约6275mg,约6300 mg,约6325mg,约6350mg,约6375mg,约6400mg,约6425mg,约6450mg,约6475mg,约6500mg,约6525mg,约6550mg,约6575mg,约6600mg,约 6625mg,约6650mg,约6675mg,约6700mg,约6725mg,约6750mg,约6775 mg,约6800mg,约6825mg,约6850mg,约6875mg,约6900mg,约6925mg,约6950mg,约6975mg,约7000mg,约7025mg,约7050mg,约7075mg,约 7100mg,约7125mg,约7150mg,约7175mg,约7200mg,约7225mg,约7250mg,约7275mg,约7300mg,约7325mg,约7350mg,约7375mg,约7400mg,约7425mg,约7450mg,约7475mg,约7500mg,约7525mg,约7550mg,约 7575mg,约7600mg,约7625mg,约7650mg,约7675mg,约7700mg,约7725 mg,约7750mg,约7775mg,约7800mg,约7825mg,约7850mg,约7875mg,约7900mg,约7925mg,约7950mg,约7975mg,约8000mg,约8025mg,约 8050mg,约8075mg,约8100mg,约8125mg,约8150mg,约8175mg,约8200 mg,约8225mg,约8250mg,约8275mg,约8300mg,约8325mg,约8350mg,约8375mg,约8400mg,约8425mg,约8450mg,约8475mg,约8500mg,约 8525mg,约8550mg,约8575mg,约8600mg,约8625mg,约8650mg,约8675mg,约8700mg,约8725mg,约8750mg,约8775mg,约8800mg,约8825mg,约8850mg,约8875mg,约

8900mg，约8925mg，约8950mg，约8975mg，约 9000mg，约9025mg，约9050mg，约9075mg，约9100mg，约9125mg，约9150 mg，约9175mg，约9200mg，约9225mg，约9250mg，约9275mg，约9300mg，约9325mg，约9350mg，约9375mg，约9400mg，约9425mg，约9450mg，约 9475mg，约9500mg，约9525mg，约9550mg，约9575mg，约9600mg，约9625 mg，约9650mg，约9675mg，约9700mg，约9725mg，约9750mg，约9775mg，约9800mg，约9825mg，约9850mg，约9875mg，约9900mg，约9925mg，约 9950mg，约9975mg，或约10,000mg的二十碳五烯酸的每日剂量的量施用于受试者。

[0116] 在一个实施例中，用于本公开的方法的组合物包含二十碳五烯酸或其药学上可接受的酯，衍生物，缀合物，或盐，或者任何前述物质的混合物，在此统称为“EPA”。上下文中的术语“药学上可接受的”指所述物质不会对受试者产生不可接受的毒性或与组合物的其他成分相互作用。在一个实施例中，EPA的衍生物包括但不限于甲基或其他烷基酯，再酯化的单甘油酯，再酯化的二甘油酯，和再酯化的三甘油酯，或其混合物。在一个实施例中，每天施用包含与四克二十碳五烯酸乙酯中所含的相同摩尔数的二十碳五烯酸乙酯的量的EPA衍生物。

[0117] 在另一个实施例中，EPA包含二十碳五烯酸酯。在另一个实施例中，EPA包含二十碳五烯酸的C1-C5烷基酯。在另一个实施例中，EPA包含二十碳五烯酸乙酯 (E-EPA)，二十碳五烯酸甲酯，二十碳五烯酸丙酯，或二十碳五烯酸丁酯。

[0118] 在另一个实施例中，EPA为EPA乙酯，EPA甲酯，EPA锂盐，单，二，或三甘油EPA酯，或EPA的任何其他酯或盐的形式，或者EPA的游离酸形式。EPA 也可以是2-取代衍生物或其他降低其氧化速率但不会以其他方式在任何实质性程度上改变其生物作用的衍生物。在本申请中提及任何特定形式的EPA(例如，二十碳五烯酸乙酯，二十碳五烯酸乙基酯，或E-EPA)时，EPA的任何药学上可接受的衍生物可取而代之，包括二十碳五烯酸甲酯或游离酸形式的二十碳五烯酸。二十碳五烯酸乙酯，二十碳五烯酸乙基酯，和E-EPA可互换使用。

[0119] 在另一个实施例中，根据本公开的方法有用的组合物中EPA的存在量为约 50mg至约5000mg，约75mg至约2500mg，或约100mg至约1000mg，例如约 75mg，约100mg，约125mg，约150mg，约175mg，约200mg，约225mg，约 250mg，约275mg，约300mg，约325mg，约375mg，约400mg，约425mg，约450mg，约475mg，约500mg，约525mg，约550mg，约575mg，约600mg，约625mg，约650mg，约675mg，约700mg，约725mg，约750mg，约775mg，约800mg，约825mg，约850mg，约875mg，约900mg，约925mg，约950mg，约975mg，约1000mg，约1025mg，约1050mg，约1075mg，约1100mg，约 1025mg，约1050mg，约1075mg，约1200mg，约1225mg，约1250mg，约1275mg，约1300mg，约1325mg，约1350mg，约1375mg，约1400mg，约1425mg，约1450mg，约1475mg，约1500mg，约1525mg，约1550mg，约1575mg，约 1600mg，约1625mg，约1650mg，约1675mg，约1700mg，约1725mg，约1750 mg，约1775mg，约1800mg，约1825mg，约1850mg，约1875mg，约1900mg，约1925mg，约1950mg，约1975mg，约2000mg，约2025mg，约2050mg，约 2075mg，约2100mg，约2125mg，约2150mg，约2175mg，约2200mg，约2225 mg，约2250mg，约2275mg，约2300mg，约2325mg，约2350mg，约2375mg，约2400mg，约2425mg，约2450mg，约2475mg，约2500mg，约2525mg，约 2550mg，约2575mg，约2600mg，约2625mg，约2650mg，约2675mg，约2700mg，约2725mg，约2750mg，约2775mg，约2800mg，约2825mg，约2850mg，约2875mg，约2900mg，约2925mg，约2950mg，约2975mg，约3000mg，约 3025mg，约3050mg，约3075mg，约3100mg，约

3125mg，约3150mg，约3175 mg，约3200mg，约3225mg，约3250mg，约3275mg，约3300mg，约3325mg，约3350mg，约3375mg，约3400mg，约3425mg，约3450mg，约3475mg，约 3500mg，约3525mg，约3550mg，约3575mg，约3600mg，约3625mg，约3650 mg，约3675mg，约3700mg，约3725mg，约3750mg，约3775mg，约3800mg，约3825mg，约3850mg，约3875mg，约3900mg，约3925mg，约3950mg，约 3975mg，约4000mg，约4025mg，约4050mg，约4075mg，约4100mg，约4125mg，约4150mg，约4175mg，约4200mg，约4225mg，约4250mg，约4275mg，约4300mg，约4325mg，约4350mg，约4375mg，约4400mg，约4425mg，约 4450mg，约4475mg，约4500mg，约4525mg，约4550mg，约4575mg，约4600 mg，约4625mg，约4650mg，约4675mg，约4700mg，约4725mg，约4750mg，约4775mg，约4800mg，约4825mg，约4850mg，约4875mg，约4900mg，约 4925mg，约4950mg，约4975mg，或约5000mg。

[0120] 在另一个实施例中，根据本公开有用的组合物包含不超过约10重量％，不超过约9重量％，不超过约8重量％，不超过约7重量％，不超过约6重量％，不超过约5重量％，不超过约4重量％，不超过约3重量％，不超过约2重量％，不超过约1重量％，或不超过约0.5重量％的二十二碳六烯酸(DHA)(如果有的话)。在另一个实施例中，本公开的组合物基本上不含DHA。在又一个实施例中，可用于本公开的组合物不含DHA和/或其衍生物。在一个实施例中，DHA的衍生物包括但不限于甲基或其他烷基酯，再酯化的单甘油酯，再酯化的双甘油酯，和再酯化的三甘油酯，或其混合物。

[0121] 在另一个实施例中，EPA占可用于本公开的方法的组合物中存在的所有脂肪酸的至少约70％，至少约80％，至少约90％，至少约95％，至少约96％，至少约 97％，至少约98％，至少约99％，或1约100％，以重量计。

[0122] 在一些实施例中，组合物包含至少96重量％的二十碳五烯酸乙酯和小于约 2重量％的防腐剂。在一些实施例中，防腐剂是生育酚，如全外消旋α-生育酚。

[0123] 在另一个实施例中，可用于本公开的方法的组合物包含按总组合物重量或按总脂肪酸含量的重量计小于约10％，小于约9％，小于约8％，小于约7％，小于约 6％，小于约5％，小于约4％，小于约3％，小于约2％，小于约1％，小于约0.5％，或小于约0.25％的除EPA之外的任何脂肪酸。“除EPA之外的脂肪酸”的说明性例子包括亚麻酸(LA)，花生四烯酸(AA)，二十二碳六烯酸(DHA)，α-亚麻酸 (ALA)，十八碳四烯酸(STA)，二十碳三烯酸(ETA)，和/或二十二碳五烯酸 (DPA)。在另一个实施例中，可用于本公开本公开的方法的组合物包含约0.1重量％至约4重量％，约0.5重量％至约3重量％，或约1重量％至约2重量％的除EPA和/或DHA之外的总脂肪酸。在一个实施例中，除EPA之外的脂肪酸包括这些脂肪酸的衍生物。所述脂肪酸的衍生物包括但不限于所述脂肪酸的甲基酯或其他烷基酯，再酯化的单甘油酯，再酯化的双甘油酯，和再酯化的三甘油酯，或其混合物。

[0124] 在另一个实施例中，根据本公开本公开有用的组合物具有一个或多个以下特征：(a)二十碳五烯酸乙酯占组合物中存在的所有脂肪酸的至少约96％，至少约 97％，或至少约98％(以重量计)；(b)该组合物包含的除二十碳五烯酸乙酯之外的总脂肪酸不超过约4重量％，不超过约3重量％，或不超过约2重量％；(c)该组合物包含的除二十碳五烯酸乙酯之外的任何一种脂肪酸不超过约0.6％，不超过约0.5％，或不超过约0.4％；(d)该组合物具有约1至约2，约1.2至约1.8，或约 1.4至约1.5的折射率(20℃)；(e)该组合物的比重(20℃)为约0.8至约1.0，约 0.85至约0.95，或约0.9至约0.92；(e)该组合物包含的重金属不超过约

20ppm,不超过约15ppm,或不超过约10ppm,(f)该组合物包含的砷不超过约5ppm,不超过约4ppm,不超过约3ppm,或不超过约2ppm,和/或(g)该组合物具有的过氧化值不超过约5meq/kg,不超过约4meq/kg,不超过约3meq/kg,或不超过约 2meq/kg。

[0125] 在一些实施例中,根据本公开本公开使用的组合物是自乳化组合物。在一些实施例中,自乳化组合物包含至少一种选自ω-3脂肪酸及其衍生物(例如,药学上可接受的盐和/或酯)的化合物。在另一个实施例中,组合物包含乳化剂。在一些实施例中,乳化剂具有至少约10的亲水亲油平衡(HLB)。乳化剂的非限制性例子包括聚氧乙烯氢化蓖麻油,聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯,聚氧乙烯蓖麻油,聚乙二醇脂肪酸酯,聚氧乙烯聚氧丙烯二醇,蔗糖脂肪酸酯,和卵磷脂。在另一个实施例中,ω-3脂肪酸或其衍生物的存在量为组合物总重量或总组合物的总脂肪酸重量的约50%至约95%。在一些实施例中,ω-3脂肪酸是EPA和/或DHA。在一些实施例中,EPA以自乳化组合物中存在的所有脂肪酸的至少约95重量%的量存在。在另一个实施例中,组合物基本上不含DHA。在又一个实施例中,组合物基本上不含乙醇。

[0126] 在另一个实施例中,组合物是自乳化组合物,其包含组合物总重量的约50 重量%至约95重量%的至少一种化合物,该化合物选自ω-3多不饱和脂肪酸及其衍生物(例如,药学上可接受的盐和/或酯)。在另一个实施例中,组合物包含组合物总重量约1重量%至约20重量%的蔗糖脂肪酸酯作为乳化剂,其具有至少约10的亲水亲油平衡。在另一个实施例中,组合物包含甘油。在另一个实施例中,组合物包含总组合物重量的约0重量%至约5重量%的乙醇。在另一个实施例中,自乳化组合物包含组合物总重量约50重量%至约95重量%的至少一种选自ω-3多不饱和脂肪酸及其衍生物的化合物;组合物总重量的约1重量%至约20重量%的蔗糖脂肪酸酯作为乳化剂,其具有至少约10的HLB值;甘油;和组合物总重量的约0重量%至约4重量%的乙醇。在另一个实施例中,蔗糖脂肪酸酯是以下一种或多种:蔗糖月桂酸酯,蔗糖肉豆蔻酸酯,蔗糖棕榈酸酯,蔗糖硬脂酸酯,或蔗糖油酸酯。在另一个实施例中,ω-3多不饱和脂肪酸是EPA,DHA,或其衍生物中的一种或多种。在又一个实施例中,ω-3多不饱和脂肪酸是EPA乙酯和/或DHA乙酯。

[0127] 在另一个实施例中,组合物是自乳化组合物,其包含组合物总重量的约50 重量%至约95重量%的至少一种选自ω-3多不饱和脂肪酸及其衍生物(例如,药学上可接受的盐和酯)的化合物;以及组合物总重量的约5%重量至约50重量%的具有至少约10的HLB的乳化剂;其中乙醇含量高达组合物总重量的约4重量%。在一些实施例中,ω-3多不饱和脂肪酸是EPA和/或DHA。在另一个实施例中,组合物不含乙醇。在另一个实施例中,乳化剂为至少一种选自聚氧乙烯氢化蓖麻油,聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯,聚氧乙烯蓖麻油,聚乙二醇脂肪酸酯,聚氧乙烯聚氧丙烯二醇,蔗糖脂肪酸酯,和卵磷脂的成员。在另一个实施例中,乳化剂为至少一种选自聚氧乙烯氢化蓖麻油,聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯,聚氧乙烯蓖麻油,和蔗糖脂肪酸酯的成员。

[0128] 在另一个实施例中,氢化蓖麻油是至少一种选自聚氧乙烯(20)氢化蓖麻油,聚氧乙烯(40)氢化蓖麻油,聚氧乙烯(50)氢化蓖麻油,聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油,或聚氧乙烯(100)氢化蓖麻油的成员。在另一个实施例中,聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯是至少一种选自聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯,聚氧乙烯脱水山梨醇三硬酯酸酯,聚氧乙烯脱水山梨醇单硬酯酸酯,聚氧乙烯脱水山梨醇单棕榈酸酯,和聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯的成员。

在另一个实施例中，蔗糖脂肪酸酯为至少一种选自蔗糖月桂酸酯，蔗糖内豆蔻酸酯，蔗糖棕榈酸酯，蔗糖硬脂酸酯，和蔗糖油酸酯的成员。

[0129] 在一些实施例中，组合物包含选自大豆卵磷脂，酶促分解的大豆卵磷脂，氢化大豆卵磷脂，和蛋黄卵磷脂的卵磷脂。在另一个实施例中，组合物包含多元醇，其中该多元醇是丙二醇或甘油。在另一个实施例中，组合物包含至少一种选自EPA，DHA，和/或其衍生物(例如，其药学上可接受的盐和酯)的成员，其中组合物包含 -EPA乙酯和/或DHA乙酯。在另一个实施例中，组合物包含具有至少约10的HLB 值的乳化剂，并且相对于100重量份的至少一种选自ω-3多不饱和脂肪酸和/或其衍生物(例如，药学上可接受的盐和/或酯)的化合物，该乳化剂为约10至约100 重量份。

[0130] 在另一个实施例中，自乳化组合物包含约70重量％至约90重量％的二十碳五烯酸乙酯作为第一药物组分。在一些实施例中，组合物进一步包含约0.5至约0.6 重量％的水。在一些实施例中，组合物包含约1重量％至约29重量％的聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯作为乳化剂。在另一个实施例中，相对于约100重量份的二十碳五烯酸乙酯，组合物包含约1至约25重量份的卵磷脂。在又一个实施例中，组合物包含匹伐他汀，罗苏伐他汀，或其盐作为第二药物组分。在另一个实施例中，乙醇和/或多元醇占组合物总重量的至多约4重量％。在另一个实施例中，相对于约 100重量份的二十碳五烯酸乙酯，组合物包含约0.01至约1重量份的匹伐他汀或其盐，或者相对于约100重量份的二十碳五烯酸乙酯，组合物包含约0.03至约5重量份的罗苏伐他汀或其盐作为第二药物组分。在一些实施例中，组合物被包封在硬胶囊和/或软胶囊中，其中软胶囊的胶囊膜可包含明胶。在另一个实施例中，自乳化组合物进一步包含聚氧乙烯氢化蓖麻油和/或聚氧乙烯蓖麻油。在另一个实施例中，乳化剂包括聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯和聚氧乙烯蓖麻油。在一些实施例中，匹伐他汀，罗苏伐他汀，或其盐为匹伐他汀钙或罗苏伐他汀钙。在另一个实施例中，卵磷脂是大豆卵磷脂。在另一个实施例中，聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯是聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单油酸酯。

[0131] 在一些实施例中，与标准E-EPA制剂相比，包含E-EPA的自乳化组合物具有提高的生物利用度。标准E-EPA配方是一种非自乳化的制剂。在一些实施例中，包含约1.8至约3.8g E-EPA的自乳化组合物具有与未配制成自乳化组合物的约4g E-EPA基本等同的生物利用度。在一些实施例中，使用例如美国食品药品监督管理局(FDA)的指南评估包含E-EPA的自乳化组合物与未被配制为自乳化的约4g E- EPA的生物等效性。

[0132] 在另一个实施例中，根据本公开本公开的方法有用的组合物可口服递送。本文中的术语“可口服递送”或“口服施用”包括治疗剂或其组合物向受试者的任何形式的递送，其中该治疗剂或组合物置于受试者的口腔中，无论该治疗剂或组合物是否被吞咽。因此，“口服施用”包括口腔和舌下施用以及食道施用。在一个实施例中，组合物存在于胶囊中，例如软明胶胶囊。

[0133] 根据本公开使用的组合物可配制成一种或多种剂量单位。本文的术语“剂量单位”和“单元剂量”指药物组合物的一部分包含适合于单次施用以提供治疗效果的治疗剂的量。这种剂量单位可以每天一次至多次(即1次至约10次，1次至8次， 1次至6次，1次至4次，或1次至2次)施用，或根据需要多次施用以引起治疗反应。

[0134] 在一个实施例中，本公开的组合物在储存于保持在室温，冷藏(例如，约5 至约5-10℃)温度，或冷冻的封闭容器中约1，2，3，4，5，6，7，8，9，10，11，或12个月时显示出至少约

90％，至少约95％，至少约97.5％，或至少约99％的最初存在于其中的活性成分。

[0135] 治疗方法

[0136] 在一个实施例中，本公开提供了用于治疗和/或预防心血管相关疾病和失调的方法。本文中的术语“心血管相关疾病和失调”指心脏或血管(即动脉和静脉)的任何疾病或失调或者其任何症状。心血管相关疾病和失调的非限制性例子包括高甘油三酯血症，高胆固醇血症，混合型血脂异常，冠心病，血管疾病，中风，动脉粥样硬化，心律失常，高血压，心肌梗塞，和其他心血管事件。

[0137] 与给定疾病或失调相关的术语“治疗”包括但不限于抑制疾病或失调，例如阻止疾病或失调的发展；减轻疾病或失调，例如导致疾病或失调的消退；或减轻由疾病或失调引起或导致的状况，例如减轻或治疗疾病或失调的症状。与给定疾病或失调而相关的术语“预防”指：防止疾病的发展(如果未发生)，防止疾病或失调在可能易患该疾病或失调但尚未被诊断为患有该疾病或失调的受试者中发生，和/或防止进一步的疾病/失调发展(如果已存在)。

[0138] 在多个实施例中，本公开提供了降低接受他汀类药物治疗的受试者心血管事件风险的方法。在一些实施例中，所述方法包括(a)确定接受他汀类药物治疗且其空腹基线甘油三酯水平为约135mg/dL至约500mg/d的受试者，其中所述受试者患有确定的心血管疾病或具有发生心血管疾病的高风险；和(b)向受试者每天施用包含约1g至约4g二十碳五烯酸(游离酸)或其衍生物(乙酯或甲酯)的组合物。本文提供的术语“组合物”和“药物组合物”可互换使用。

[0139] 在多个实施例中，本公开提供了降低受试者心血管事件风险的方法，该方法包括确定或已经确定该受试者的甘油三酯水平是否至少为150mg/dl以及心房纤颤和/或心房扑动的病史。

[0140] 在一些实施例中，确定该受试者的甘油三酯水平是否至少为150mg/dl以及心房纤颤和/或心房扑动的病史包括获得或已经获得表明该患者的甘油三酯水平至少为150mg/dl以及之前已经有心房纤颤和/或心房扑动的症状和/或之前被诊断患有心房纤颤和/或心房扑动的信息。在另一个实施例中，确定受试者的甘油三酯水平是否至少为150mg/dl以及心房纤颤和/或心房扑动的病史包括监测或已经监测该受试者的甘油三酯水平至少为150mg/dl以及心房纤颤和/或心房扑动的症状。在一些实施例中，通过测量从该受试者获得的血液样品中的甘油三酯水平来确定该受试者的甘油三酯水平是否至少为150mg/dl。在一些实施例中，通过确认受试者是否有或已经有心房纤颤和/或扑动的症状来确定受试者具有心房纤颤和/或心房扑动的病史。心房纤颤和/或扑动的症状的非限制性示例包括心率大于每分钟约100次(bpm)；心悸；呼吸急促；胸部疼痛，压迫，紧绷，或不适；头晕；眩晕；或昏厥。在一些实施例中，受试者具有心房纤颤和/或扑动的风险因子，包括(a)心力衰竭；(b) 既往心脏病发作；(c)心脏瓣膜异常；(d)高血压；(e)甲状腺功能障碍；(f) 慢性肺病；(g)糖尿病；(h)肥胖；和(i)先天性心脏病。在一些实施例中，使用以下一种或多种来监测受试者的心房纤颤和/或扑动的症状：心电图(ECG)，植入式起搏器，植入式心脏复律除颤器，和/或皮下植入式心脏监测器。

[0141] 在一些实施例中，该方法进一步包括确定受试者将经历心房纤颤和/或心房扑动的症状的风险，如果受试者之前已经有心房纤颤和/或心房扑动的症状，之前被诊断患有心

房纤颤和/或心房扑动，和/或在监测时有心房纤颤和/或心房扑动的症状。在一些实施例中，该方法包括确定如果受试者被施用EPA，受试者将经历心房纤颤和/或心房扑动的症状的风险。在一些实施例中，该方法包括确定如果受试者被施用 EPA，受试者将经历心房纤颤和/或心房扑动的症状的风险是否大于降低受试者心血管事件的风险。在一些实施例中，该方法包括确定如果受试者每天被施用约4g EPA，降低一种或多种心血管事件的风险是否大于受试者将经历心房纤颤和/或心房扑动的症状的风险。

[0142] 在一些实施例中，确定如果受试者被施用EPA，受试者将经历心房纤颤和/ 或心房扑动的症状的风险是否大于降低心血管事件的风险包括评估与增加心房纤颤和/或心房扑动的症状的风险相比，降低一种或多种心血管事件的风险益处。心房纤颤和/或扑动由心脏上腔开始的异常电信号引起。当异常信号移动通过心脏时，受试者可能经历心脏扑动(例如，快速跳动)，此外还有气促，疲倦，或轻微的头重脚轻。然而，尽管如果心脏快速跳动，心房纤颤和/或扑动可能会引起胸部不适，但与受试者经历心血管事件(例如，心血管死亡，冠状动脉血运重建，不稳定型心绞痛，心肌梗塞，和/或中风)相比，心房纤颤和/或扑动大体上不那么严重。因此，在一些实施例中，降低受试者一种或多种心血管事件的风险的益处超过了与增加心房纤颤和/或心房扑动的症状相关联的风险。在一些实施例中，当与受试者由于施用 EPA而经历的心房纤颤和/或心房扑动的症状相关联的风险增加相比，向受试者施用EPA的益处更大时，受试者将被施用EPA以降低一种或多种心血管事件的风险。

[0143] 在一些实施例中，如果向受试者施用EPA以减少一种或多种心血管事件的益处小于受试者经历与心房纤颤和/或心房扑动相关联的症状的风险，则将不向受试者施用EPA。例如，在一些实施例中，心房纤颤和/或心房扑动的症状非常严重，以至于这些症状表明，如果向受试者施用EPA，受试者将经历心血管事件。在一些实施例中，如果与心房纤颤和/或心房扑动的症状增加相关联的风险大于向受试者施用 EPA的益处，则受试者将不被施用EPA。在一些实施例中，受试者将改为施用他汀类药物和/或继续接受他汀类药物(如果受试者已经接受他汀类药物治疗)。

[0144] 在一些实施例中，与心房纤颤和/或心房扑动的症状相关联的风险通过监测受试者的心房纤颤和/或心房扑动的症状并确定如果受试者被施用EPA，症状是否严重到足以引起心血管事件来确定。在一些实施例中，风险基于评估受试者的心率一致性，心脏收缩，心房中的血液滞积，凝血风险增加，和/或血栓增加。

[0145] 在一些实施例中，如果患者之前已经有心房纤颤和/或心房扑动的症状，之前被诊断患有心房纤颤和/或心房扑动，和/或心房纤颤和/或心房扑动的症状，则该方法包括向患者施用心房纤颤和/或心房扑动治疗剂而不是EPA。在一些实施例中，施用心房纤颤和/或心房扑动治疗剂后受试者心房纤颤和/或心房扑动的风险低于要是向受试者施用EPA的风险。在一些实施例中，施用心房纤颤和/或心房扑动治疗剂后的心房纤颤和/或心房扑动的风险低于要是向受试者每天施用4g EPA的风险。

[0146] 在一些实施例中，如果受试者将经历心房纤颤和/或心房扑动的症状的风险更大，则该方法包括向患者施用心房纤颤和/或心房扑动治疗剂而不是EPA。在一些实施例中，向受试者施用心房纤颤和/或心房扑动治疗剂而不是每天约4g EPA。

[0147] 在一些实施例中，施用于受试者的心房纤颤和/或心房扑动治疗剂是β阻滞剂，抗凝剂，抗血栓形成剂，钙通道阻滞剂，抗血小板剂，钠通道阻滞剂，或钾通道阻滞剂中的一种

或多种。β阻滞剂的非限制性示例包括醋丁洛尔，美托洛尔，纳多洛尔，吲哚洛尔，索他洛尔(betapace)，普萘洛尔。抗凝剂的非限制性示例包括利伐沙班，达比加群，阿哌沙班，和依度沙班。抗血栓形成剂的非限制性示例包括华法林，肝素，阿司匹林，噻氯匹定，和双嘧达莫。钙通道阻滞剂的非限制性示例包括盐酸地尔硫卓，盐酸维拉帕米，和盐酸维拉帕米。抗血小板剂的非限制性示例包括阿司匹林，阿那格雷，双嘧达莫，沃拉帕沙(vorapaxar)，阿哌沙班，利伐沙班，达肝素，和磺达肝素。钠通道阻滞剂的非限制性示例包括普鲁卡因胺，丙吡胺，奎尼丁，和氟卡尼。钾通道阻滞剂的非限制性示例包括决奈达隆，伊布利特，和索他洛尔(sotalol)。

[0148] 在一些实施例中，以标准剂量的剂量向受试者施用心房纤颤和/或心房扑动治疗剂。在一些实施例中，向受试者施用约20mg至约80mg剂量的β-阻滞剂。在一些实施例中，向受试者施用约2.5mg至约250mg剂量的抗凝剂。在一些实施例中，向受试者施用约2.5mg至约10mg剂量的钙通道阻滞剂。在一些实施例中，向受试者施用约30mg至约300mg剂量的抗血小板剂。在一些实施例中，向受试者施用约20mg至约150mg剂量的钠通道阻滞剂。在一些实施例中，向受试者施用约20mg至约150mg剂量的钾通道阻滞剂。在一些实施例中，向受试者施用25mg 剂量的华法林。

[0149] 在又一个实施例中，如果受试者之前没有心房纤颤和/或心房扑动的症状，之前没有被诊断患有心房纤颤和/或心房扑动，和/或在监测期间没有确定心房纤颤和/或心房扑动的症状，则该方法包括向受试者施用EPA以降低心血管事件的风险。在一些实施例中，向受试者每天施用约4g EPA。

[0150] 在一些实施例中，如果受试者将具有降低的一种或多种心血管事件风险的风险更大，则该方法包括向受试者施用EPA。在一些实施例中，如果向受试者施用EPA，则受试者将经历心房纤颤和/或心房扑动的症状的频率增加和心血管事件的频率降低。在一些实施例中，向受试者每天施用约4g EPA。

[0151] 在一些实施例中，无论受试者将经历心房纤颤和/或扑动的症状的风险是否更大，如果受试者正在接受他汀类药物治疗，则该方法包括继续用他汀类药物治疗受试者。在一些实施例中，无论受试者将具有降低的一种或多种心血管事件风险的风险是否更大，如果受试者正在接受他汀类药物治疗，则该方法包括继续用他汀类药物治疗受试者。在一些实施例中，无论受试者是否可能经历心房纤颤和/或心房扑动的症状增加和心血管事件的频率降低，如果受试者正在接受他汀类药物治疗，则该方法包括继续用他汀类药物治疗受试者。

[0152] 在一些实施例中，该方法包括降低受试者心血管事件的风险，包括确定甘油三酯水平高于150mg/dl并且之前已经经历过心房纤颤或心房扑动发作的个体在每天用4g EPA治疗后，可能经历(1)心房纤颤或心房扑动发作频率的增加，和(2) 除心房纤颤或心房扑动以外的心血管事件频率的降低。在一些实施例中，该方法进一步包括确认其所测量的甘油三酯水平高于150mg/dl并且之前已经经历过心房纤颤和/或心房扑动的症状的受试者。

[0153] 在一些实施例中，该方法进一步包括确定降低受试者除心房纤颤或心房扑动以外的心血管事件频率值得增加受试者心房纤颤或心房扑动频率的风险。在一些实施例中，在该确定之后，该方法包括向受试者施用EPA。在一些实施例中，该方法包括向受试者每天施用约4g EPA。

[0154] 在又一个实施例中，该方法进一步包括确定降低受试者除心房纤颤或心房扑动以外的心血管事件频率不值得增加患者心房纤颤或心房扑动频率的风险。在一些实施例中，在该确定之后，受试者不被施用EPA，而是被施用他汀类药物。在一些实施例中，该方法包括继续向患者施用他汀类药物，如果受试者已经在接受他汀类药物治疗。

[0155] 在一些实施例中，该方法进一步包括通过确定预期发生一种或多种心血管益处来降低一种或多种心血管事件风险。在一些实施例中，心血管事件不包括心房纤颤和/或心房扑动。在一些实施例中，心血管事件是心血管死亡，冠状动脉血运重建，不稳定型心绞痛，中风，和心肌梗塞中的一种或多种。在一些实施例中，心血管事件是心脏性猝死，心脏停搏，或两者。

[0156] 在一些实施例中，该方法包括降低受试者心血管事件的风险，其中受试者在治疗过程中发生心房纤颤和/或心房扑动。在一些实施例中，该方法包括向受试者施用EPA持续有效降低心血管事件风险的时间段，其中受试者在有效降低心血管事件风险的时间段内发生心房纤颤和/或扑动。在一些实施例中，在治疗之前，确定受试者之前没有心房纤颤和/或心房扑动的症状，之前没有被诊断患有心房纤颤和/或心房扑动，和/或没有表现出心房纤颤和/或心房扑动的症状。在一些实施例中，向受试者每天施用约4g EPA。

[0157] 在一些实施例中，该方法包括降低小于65岁的受试者心血管事件的风险。在一些实施例中，该方法包括向受试者施用EPA持续有效减少心血管事件的时间段，其中受试者不表现出心房纤颤和/或心房扑动的症状的增加。在一些实施例中，在治疗之前，确定小于65岁的受试者之前没有心房纤颤和/或心房扑动的症状，之前没有被诊断患有心房纤颤和/或心房扑动，和/或没有表现出心房纤颤和/或心房扑动的症状。在一些实施例中，向受试者每天施用约4g EPA。在一些实施例中，受试者小于65岁，60岁，55岁，50岁，45岁，40岁，35岁，30岁，或更小。

[0158] 在一些实施例中，该方法包括降低具有心房纤颤和/或心房扑动的病史的受试者心脏性猝死的风险。在一些实施例中，该方法包括降低具有心房纤颤和/或心房扑动的病史的受试者心脏停搏的风险。在一些实施例中，该方法包括基于受试者之前是否已经有心房纤颤和/或心房扑动的症状，之前是否被诊断患有心房纤颤和/或心房扑动，和/或是否有过心房纤颤和/或心房扑动的症状来确定受试者是否有心房纤颤和/或扑动的病史。

[0159] 在多个实施例中，本公开提供了降低接受抗血栓形成治疗的受试者心血管事件风险的方法。在一些实施例中，该方法包括(a)确认接受抗血栓形成治疗并且空腹基线甘油三酯水平为约135mg/dL至约500mg/dL的受试者，其中所述受试者具有已确定的心血管疾病或具有发生心血管疾病的高风险；和(b)向受试者每天施用包含约1g至约4g二十碳五烯酸(游离酸)或其衍生物(乙酯或甲酯)的组合物。本文提供的术语“组合物”和“药物组合物”可互换使用。

[0160] 在多个实施例中，本公开提供了降低接受抗血栓形成治疗的受试者心血管事件风险的方法。在一些实施例中，该方法包括(a)确认接受抗血栓形成治疗并且空腹基线甘油三酯水平为约80mg/dL至约1500mg/dL的受试者，其中所述受试者具有已确定的心血管疾病或具有发生心血管疾病的高风险；和(b)向受试者每天施用包含约1g至约4g二十碳五烯酸(游离酸)或其衍生物(乙酯或甲酯)的组合物。在一些实施例中，心血管事件风险的降低与受试者甘油三酯水平的降低无关。

[0161] 在一些实施例中，本公开提供了降低具有或不具有相关联的受试者基线甘油三酯水平降低的接受抗血栓形成治疗的受试者心血管事件风险的方法。因此，心血管事件的减少与受试者甘油三酯水平的降低无关。因此，无论受试者是否表现出甘油三酯水平的降低，受试者都经历心血管事件风险的降低。在一些实施例中，该方法包括向受试者施用包含二十碳五烯酸或其衍生物的组合物，其中受试者在被施用该组合物后的时间段内未表现出空腹甘油三酯水平的统计学显著的变化。在一些实施例中，该时间段为约1年至约5年，约1年至约6年，约1年至约7年，约1年至约8年，或约1年至约9年。在另一个实施例中，受试者在超过约5年，超过约 6年，超过约7年，超过约8年，超过约9年，或超过约10年的时间段内表现出空腹甘油三酯降低。

[0162] 在一些实施例中，本公开提供了降低接受抗血栓形成治疗的受试者的总心血管事件风险的方法。在一些实施例中，该方法包括向受试者施用包含二十碳五烯酸或其衍生物的组合物。总心血管事件包括第一，第二，第三，第四，第五，第六，第八，第九，第十，或更多心血管事件。在一些实施例中，受试者还未经历心血管事件，但处于经历心血管事件的高风险。在一些实施例中，受试者已经经历多个心血管事件(即，第二，第三，第四，或更多)并且任何后续心血管事件的风险降低。在一些实施例中，总心血管事件减少至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少约45％，或至少约50％。在一些实施例中，无论受试者空腹基线甘油三酯水平如何，总心血管事件均减少。例如，空腹基线甘油三酯水平处于低，中，或高三分位的受试者总心血管事件减少。处于基线空腹甘油三酯低三分位的受试者甘油三酯水平在约80mg/dL至约190mg/dL之间(中位甘油三酯水平为160mg/dL)，处于基线空腹甘油三酯中三分位的受试者甘油三酯水平在约191 mg/dL至约250mg/dL之间(中位甘油三酯水平为215mg/dL)，最后，处于基线空腹甘油三酯高三分位的受试者甘油三酯水平在约251mg/dL至约1400mg/dL之间(中位甘油三酯水平为304mg/dL)。

[0163] 在一些实施例中，本公开提供了减少接受抗血栓形成治疗的受试者心血管事件的方法，该方法包括指示或已经指数受试者的护理人员询问受试者是否有或之前已经有心房纤颤和/或扑动，评估或已经评估受试者是否有或之前已经有心房纤颤和 /或扑动的症状，监测或已经监测受试者的心房纤颤和/或扑动的症状，和/或向受试者的护理人员提供或已经提供指导以监测受试者心房纤颤和/或扑动的症状。在一些实施例中，该方法进一步包括向受试者每天施用或已经施用包含二十碳五烯酸或其衍生物的组合物。

[0164] 在一些实施例中，本公开提供了降低接受抗血栓形成治疗的受试者心血管事件发生率的方法。在一些实施例中，该方法包括向受试者每天施用包含二十碳五烯酸或其衍生物的组合物，其中受试者经历心房纤颤和/或扑动并且心血管事件减少或无心血管事件。例如，组合物的施用将心血管事件转变为医学上较不严重的心房纤颤和/或扑动的后果。因此，在一些实施例中，受试者经历心房纤颤和/或扑动而非心血管事件。在另一个实施例中，与基线或安慰剂对照相比，受试者表现出心房纤颤和/或扑动的症状的增加和心血管事件的减少。在一些实施例中，与基线或安慰剂对照相比，心房纤颤和/或扑动的症状的增加是统计学显著的。例如，心房纤颤和/ 或扑动的症状增加至少约1％，至少约2％，至少约3％，至少约4％，或至少约5％。在又一个实施例中，与基线或安慰剂对照相比，受试者中需要住院治疗的心房纤颤和/或扑动的发生率更高。在一些实施例中，受试者经历心率降低。

[0165] 在多个实施例中，本公开提供了降低接受抗血栓形成和/或他汀类药物治疗的受

试者心血管事件风险的方法。在一些实施例中，该方法包括(a)确认接受抗血栓形成和/或他汀类药物治疗并且空腹基线甘油三酯水平为约135mg/dL至约500 mg/dL的受试者，其中所述受试者具有已确定的心血管疾病或具有发生心血管疾病的高风险；和(b)向受试者每天施用包含约1g至约4g二十碳五烯酸(游离酸) 或其衍生物(乙酯或甲酯)的组合物。本文提供的术语“组合物”和“药物组合物”可互换使用。

[0166] 在多个实施例中，本公开提供了降低接受抗血栓形成和/或他汀类药物治疗的受试者心血管事件风险的方法。在一些实施例中，该方法包括(a)确认接受抗血栓形成和/或他汀类药物治疗并且空腹基线甘油三酯水平为约80mg/dL至约1500 mg/dL的受试者，其中所述受试者具有已确定的心血管疾病或具有发生心血管疾病的高风险；和(b)向受试者每天施用包含约1g至约4g二十碳五烯酸(游离酸) 或其衍生物(乙酯或甲酯)的组合物。在一些实施例中，心血管事件风险的降低与受试者甘油三酯水平的降低无关。

[0167] 在一些实施例中，本公开提供了降低具有或不具有相关联的受试者基线甘油三酯水平降低的接受抗血栓形成和/或他汀类药物治疗的受试者心血管事件风险的方法。因此，心血管事件的减少与受试者甘油三酯水平的降低无关。因此，无论受试者是否表现出甘油三酯水平的降低，受试者都经历心血管事件风险的降低。在一些实施例中，该方法包括向受试者施用包含二十碳五烯酸或其衍生物的组合物，其中受试者在被施用该组合物后的时间段内未表现出空腹甘油三酯水平的统计学显著的变化。在一些实施例中，该时间段为约1年至约5年，约1年至约6年，约1 年至约7年，约1年至约8年，或约1年至约9年。在另一个实施例中，受试者在超过约5年，超过约6年，超过约7年，超过约8年，超过约9年，或超过约10年的时间段内表现出空腹甘油三酯降低。

[0168] 在一些实施例中，本公开提供了降低接受抗血栓形成和/或他汀类药物治疗的受试者的总心血管事件风险的方法。在一些实施例中，该方法包括向受试者施用包含二十碳五烯酸或其衍生物的组合物。总心血管事件包括第一，第二，第三，第四，第五，第六，第八，第九，第十，或更多心血管事件。在一些实施例中，受试者还未经历心血管事件，但处于经历心血管事件的高风险。在一些实施例中，受试者已经经历多个心血管事件(即，第二，第三，第四，或更多)并且任何后续心血管事件的风险降低。在一些实施例中，总心血管事件减少至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少约45％，或至少约50％。在一些实施例中，无论受试者空腹基线甘油三酯水平如何，总心血管事件均减少。例如，空腹基线甘油三酯水平处于低，中，或高三分位的受试者总心血管事件减少。处于基线空腹甘油三酯低三分位的受试者甘油三酯水平在约80mg/dL至约190mg/dL之间 (中位甘油三酯水平为160mg/dL)，处于基线空腹甘油三酯中三分位的受试者甘油三酯水平在约191mg/dL至约250mg/dL之间(中位甘油三酯水平为215mg/dL)，最后，处于基线空腹甘油三酯高三分位的受试者甘油三酯水平在约251mg/dL至约 1400mg/dL之间(中位甘油三酯水平为304mg/dL)。

[0169] 在一些实施例中，本公开提供了减少接受抗血栓形成和/或他汀类药物治疗的受试者心血管事件的方法，该方法包括指示或已经指数受试者的护理人员询问受试者是否有或之前已经有心房纤颤和/或扑动，评估或已经评估受试者是否有或之前已经有心房纤颤和/或扑动的症状，监测或已经监测受试者的心房纤颤和/或扑动的症状，和/或向受试者的护理人员提供或已经提供指导以监测受试者心房纤颤和/或扑动的症状。在一些实施例中，

该方法进一步包括向受试者每天施用或已经施用包含二十碳五烯酸或其衍生物的组合物。

[0170] 在一些实施例中，本公开提供了降低接受抗血栓形成和/或他汀类药物治疗的受试者心血管事件发生率的方法。在一些实施例中，该方法包括向受试者每天施用包含二十碳五烯酸或其衍生物的组合物，其中受试者经历心房纤颤和/或扑动并且心血管事件减少或无心血管事件。例如，组合物的施用将心血管事件转变为医学上较不严重的心房纤颤和/或扑动的后果。因此，在一些实施例中，受试者经历心房纤颤和/或扑动而非心血管事件。在另一个实施例中，与基线或安慰剂对照相比，受试者表现出心房纤颤和/或扑动的症状的增加和心血管事件的减少。在一些实施例中，与基线或安慰剂对照相比，心房纤颤和/或扑动的症状的增加是统计学显著的。例如，心房纤颤和/或扑动的症状增加至少约1％，至少约2％，至少约3％，至少约4％，或至少约5％。在又一个实施例中，与基线或安慰剂对照相比，受试者中需要住院治疗的心房纤颤和/或扑动的发生率更高。在一些实施例中，受试者经历心率降低。

[0171] 在一些实施例中，本公开提供了降低接受低，中，或高他汀类药物治疗的受试者心血管事件风险的方法。在一些实施例中，本方法包括向受试者每天施用包含二十碳五烯酸或其衍生物的组合物以及低，中，或高强度他汀类药物治疗。在一些实施例中，低强度他汀类药物治疗包括约5mg至约10mg辛伐他汀。在一些实施例中，中强度他汀类药物治疗包括约5mg至约10mg罗苏伐他汀，约10mg至约 20mg阿托伐他汀，约20mg至40mg辛伐他汀，或约10mg至约20mg辛伐他汀加约5mg至约10mg依泽替米贝。在一些实施例中，高强度他汀类药物治疗包括约20mg至约40mg罗苏伐他汀，约40mg至约80mg阿托伐他汀，约80mg辛伐他汀，或约40mg至约80mg辛伐他汀加约5mg至约10mg依泽替米贝。在一些实施例中，与接受低或中他汀类药物治疗的受试者相比，施用高他汀类药物治疗的受试者心血管事件的减少更大。在一些实施例中，与接受高或低他汀类药物治疗的受试者相比，接受中他汀类药物治疗的受试者表现出心血管事件的更大减少。在一些实施例中，与接受高或中他汀类药物治疗的受试者相比，接受低他汀类药物治疗的受试者表现出心血管事件的更大减少。在一些实施例中，更大的减少是至少约5％，至少约10％，至少约20％，至少约30％，至少约50％，至少约60％，至少约70％，至少约80％，至少约90％，至少约100％，或更多的减少。

[0172] 在一些实施例中，抗血栓形成治疗包括一种或多种抗血小板治疗和/或一种或多种抗凝剂治疗。在一些实施例中，抗血小板治疗是阿司匹林和/或氯吡格雷。在一些实施例中，抗凝剂治疗是华法林。在一些实施例中，阿司匹林，氯吡格雷，或华法林是抗血栓形成单一疗法。在一些实施例中，抗血栓形成治疗包括一种或多种抗血小板治疗和一种或多种抗凝剂治疗。在一些实施例中，与接受抗凝治疗或一种或多种抗血小板治疗和抗凝剂治疗的受试者相比，被施用一种或多种抗血小板治疗的受试者表现出心血管事件的更大减少。在一些实施例中，与接受抗血小板治疗或一种或多种抗血小板治疗和抗凝剂治疗的受试者相比，被施用一种或多种抗凝剂治疗的受试者表现出心血管事件的更大减少。在一些实施例中，与接受抗凝剂治疗或抗血小板治疗的受试者相比，被施用一种或多种抗血小板治疗和抗凝剂治疗的受试者表现出心血管事件的更大减少。在一些实施例中，更大的减少是至少约5％，至少约10％，至少约20％，至少约30％，至少约50％，至少约60％，至少约70％，至少约80％，至少约90％，至少约100％，或更多的减少。

[0173] 在多个实施例中，本公开提供了降低接受他汀类药物治疗的受试者心血管事件风

险的方法。在一些实施例中，该方法包括(a)确认接受他汀类药物治疗并且空腹基线甘油三酯水平为约80mg/dL至约1500mg/dL的受试者，其中所述受试者具有已确定的心血管疾病或具有发生心血管疾病的高风险；和(b)向受试者每天施用包含约1g至约4g二十碳五烯酸(游离酸)或其衍生物(乙酯或甲酯)的组合物。在一些实施例中，心血管事件风险的降低与受试者甘油三酯水平的降低无关。

[0174] 在多个实施例中，本公开提供了降低接受他汀类药物治疗并且具有以下一项或多项处于低，中，或高三分位的空腹甘油三酯水平，LDL-C水平，RLP-C水平， HDL-C水平，非HDL-C水平，Apo B水平，hsCRP水平，或eGFR水平的受试者心血管事件风险的方法。在一些实施例中，无论受试者的LDL-C水平，RLP-C水平，HDL-C水平，非HDL-C水平，Apo B水平，hsCRP水平，和/或eGFR水平处于低，中，或高三分位，受试者都表现出心血管事件的减少。例如，在一些实施例中，受试者可以具有低，中，或高LDL-C水平，RLP-C水平，HDL-C水平，非HDL- C水平，Apo B水平，hsCRP水平，和/或eGFR水平，并表现出心血管事件风险的降低。

[0175] 在一些实施例中，空腹基线甘油三酯水平处于低，中，或高三分位的受试者心血管事件风险降低。处于低基线空腹甘油三酯三分位的受试者的甘油三酯水平在约80mg/dL至约190mg/dL之间，处于中基线空腹甘油三酯三分位的受试者的甘油三酯水平在约191mg/dL至约250mg/dL之间，且最后，处于高基线空腹甘油三酯三分位的受试者的甘油三酯水平在约251mg/dL至约1400mg/dL之间。在一些实施例中，心血管事件的风险降低至少约20％，至少约30％，至少约40％，或至少约50％。

[0176] 在一些实施例中，空腹基线LDL-C水平处于低，中，或高三分位的受试者心血管事件风险降低。处于低基线空腹LDL-C三分位的受试者的LDL-C水平在约 1mg/dL至约67mg/dL之间，处于中基线空腹LDL-C三分位的受试者的LDL-C水平在约67mg/dL至约84mg/dL之间，且最后，处于高基线空腹LDL-C三分位的受试者的LDL-C水平在约84mg/dL至约208mg/dL之间。在一些实施例中，心血管事件的风险降低至少约20％，至少约30％，至少约40％，或至少约50％。

[0177] 在一些实施例中，空腹基线RLP-C水平处于低，中，或高三分位的受试者心血管事件风险降低。处于低基线空腹RLP-C三分位的受试者的RLP-C水平在约12mg/dL至约28mg/dL之间，处于中基线空腹RLP-C三分位的受试者的RLP-C水平在约28mg/dL至约34mg/dL之间，且最后，处于高基线空腹RLP-C三分位的受试者的RLP-C水平在约34mg/dL至约106mg/dL之间。在一些实施例中，心血管事件的风险降低至少约20％，至少约30％，至少约40％，或至少约50％。

[0178] 在一些实施例中，空腹基线HDL-C水平处于低，中，或高三分位的受试者心血管事件风险降低。处于低基线空腹HDL-C三分位的受试者的HDL-C水平在约 17mg/dL至约36mg/dL之间，处于中基线空腹HDL-C三分位的受试者的HDL-C 水平在约36mg/dL至约43mg/dL之间，且最后，处于高基线空腹HDL-C三分位的受试者的HDL-C水平在约43mg/dL至约107mg/dL之间。在一些实施例中，心血管事件的风险降低至少约20％，至少约30％，至少约40％，或至少约50％。

[0179] 在一些实施例中，空腹基线Apo B水平处于低，中，或高三分位的受试者心血管事件风险降低。处于低基线空腹Apo B三分位的受试者的Apo B水平在约17 mg/dL至约76mg/dL之间，处于中基线空腹Apo B三分位的受试者的Apo B水平在约76mg/dL至约89mg/dL之

间,且最后,处于高基线空腹Apo B三分位的受试者的Apo B水平在约89mg/dL至约207mg/dL之间。在一些实施例中,心血管事件的风险降低至少约20%,至少约30%,至少约40%,或至少约50%。

[0180] 在一些实施例中,空腹基线非HDL-C水平处于低,中,或高三分位的受试者心血管事件风险降低。处于低基线空腹非HDL-C三分位的受试者的非HDL-C水平在约60mg/dL至约109mg/dL之间,处于中基线空腹非HDL-C三分位的受试者的非HDL-C水平在约109mg/dL至约127mg/dL之间,且最后,处于高基线空腹非HDL-C三分位的受试者的非HDL-C水平在约127mg/dL至约244mg/dL之间。在一些实施例中,心血管事件的风险降低至少约20%,至少约30%,至少约40%,或至少约50%。

[0181] 在一些实施例中,空腹基线hsCRP水平处于低,中,或高三分位的受试者心血管事件风险降低。处于低基线空腹hsCRP三分位的受试者的hsCRP水平在约 2mg/dL至约109mg/dL之间,处于中基线空腹hsCRP三分位的受试者的hsCRP水平在约109mg/dL至约127mg/dL之间,且最后,处于高基线空腹hsCRP三分位的受试者的hsCRP水平在约127mg/dL至约244mg/dL之间。在一些实施例中,心血管事件的风险降低至少约20%,至少约30%,至少约40%,或至少约50%。

[0182] 在一些实施例中,空腹基线eGFR水平处于低,中,或高三分位的受试者心血管事件风险降低。处于低基线空腹eGFR三分位的受试者的eGFR水平小于60 mL/min/1.73m^2,处于中基线空腹eGFR三分位的受试者的eGFR水平在约60 mL/min/1.73m^2至约90mL/min/1.73m^2之间,且最后,处于高基线空腹eGFR三分位的受试者的eGFR≥大于90mL/min/1.73m^2。在一些实施例中,心血管事件的风险降低至少约20%,至少约30%,至少约40%,或至少约50%。

[0183] 在一些实施例中,本公开提供了降低具有或不具有相关联的受试者基线甘油三酯水平降低的接受他汀类药物治疗的受试者心血管事件风险的方法。因此,心血管事件的减少与受试者甘油三酯水平的降低无关。因此,无论受试者是否表现出甘油三酯水平的降低,受试者都经历心血管事件风险的降低。在一些实施例中,该方法包括向受试者施用包含二十碳五烯酸或其衍生物的组合物,其中受试者在被施用该组合物后的时间段内未表现出空腹甘油三酯水平的统计学显著的变化。在一些实施例中,该时间段为约1年至约5年,约1年至约6年,约1年至约7年,约1年至约8年,或约1年至约9年。在另一个实施例中,受试者在超过约5年,超过约 6年,超过约7年,超过约8年,超过约9年,或超过约10年的时间段内表现出空腹甘油三酯降低。

[0184] 在一些实施例中,本公开提供了降低具有或不具有相关联的受试者基线 LDL-C水平降低的接受他汀类药物治疗的受试者心血管事件风险的方法。因此,心血管事件的减少与受试者LDL-C水平的变化无关。因此,无论受试者是否表现出 LDL-C水平的降低或受试者是否表现出LDL-C水平的统计学不显著的变化,受试者都经历心血管事件风险的降低。在一些实施例中,该方法包括向受试者施用包含二十碳五烯酸或其衍生物的组合物,其中受试者在被施用该组合物后的时间段内未表现出LDL-C水平的统计学显著的变化。在一些实施例中,该时间段为约1年至约5年,约1年至约6年,约1年至约7年,约1年至约8年,或约1年至约9年。在另一个实施例中,受试者在超过约5年,超过约6年,超过约7年,超过约8年,超过约9年,或超过约10年的时间段内表现出LDL-C水平降低。

[0185] 在一些实施例中,本公开提供了降低接受他汀类药物治疗的受试者的总心血管事

件的风险的方法。在一些实施例中，该方法包括向受试者施用包含二十碳五烯酸或其衍生物的组合物。总心血管事件包括第一，第二，第三，第四，第五，第六，第八，第九，第十，或更多心血管事件。在一些实施例中，受试者未经历过心血管事件，但具有经历心血管事件的高风险。在一些实施例中，受试者经历了多次心血管事件(即，第二，第三，第四，或更多)并具有任何后续心血管事件的风险的降低。在一些实施例中，总心血管事件减少至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少约45％，或至少约50％。在一些实施例中，无论受试者的空腹基线甘油三酯水平如何，总心血管事件减少。例如，空腹基线甘油三酯水平处于低，中，或高三分位的受试者的总心血管事件减少。处于基线空腹甘油三酯低三分位的受试者的甘油三酯水平在约80mg/dL至约190mg/dL之间(中位甘油三酯水平为160mg/dL)，处于基线空腹甘油三酯中三分位的受试者的甘油三酯水平在约191mg/dL至约250mg/dL之间(中位甘油三酯水平为215mg/dL)，且最后，处于基线空腹甘油三酯高三分位的受试者的甘油三酯水平在约251mg/dL至约1400mg/dL之间(中位甘油三酯水平为304mg/dL)。

[0186] 在一些实施例中，本公开提供了减少接受他汀类药物治疗的受试者的心血管事件的方法，该方法包括指示或已经指示受试者的护理人员询问受试者是否具有或先前具有心房纤颤和/或扑动，评估或已经评估受试者是否具有或先前具有心房纤颤和/或扑动的症状，监测或已经监测受试者的心房纤颤和/或扑动的症状，和/或向受试者的护理人员提供或已经提供指导以监测受试者的心房纤颤和/或扑动的症状。在一些实施例中，该方法进一步包括向受试者每天施用或已经施用包含二十碳五烯酸或其衍生物的组合物。

[0187] 在一些实施例中，本公开提供了降低接受他汀类药物治疗的受试者的心血管事件发生率的方法。在一些实施例中，所述方法包括向受试者每天施用包含二十碳五烯酸或其衍生物的组合物，其中受试者经历心房纤颤和/或扑动，并且心血管事件减少或无心血管事件。例如，施用该组合物将心血管事件转变为医学上较不严重的心房纤颤和/或扑动的后果。因此，在一些实施例中，受试者经历心房纤颤和/或扑动而非心血管事件。在另一实施例中，与基线或安慰剂对照相比，受试者表现出心房纤颤和/或扑动症状的增加，并且心血管事件减少。在一些实施例中，与基线或安慰剂对照相比，心房纤颤和/或扑动症状的增加是统计学显著的。例如，心房纤颤和 /或扑动症状增加至少约1％，至少约2％，至少约3％，至少约4％，或至少约5％。在又一实施例中，与基线或安慰剂对照相比，需要住院治疗的心房纤颤和/或扑动的发生率在受试者中更高。在一些实施例中，受试者经历心率的降低。

[0188] 在一些实施例中，本公开提供了降低接受低，中，或高他汀类药物治疗的受试者心血管事件风险的方法。在一些实施例中，所述方法包括向受试者每天施用包含二十碳五烯酸或其衍生物的组合物以及低，中，或高强度他汀类药物治疗。在一些实施例中，低强度他汀类药物治疗包括约5mg至约10mg的辛伐他汀。在一些实施例中，中等强度的他汀类药物治疗包括约5mg至约10mg罗苏伐他汀，约10 mg至约20mg阿托伐他汀，约20mg至40mg辛伐他汀，或约10mg至约20mg 辛伐他汀加约5mg至约10mg依泽替米贝。在一些实施例中，高强度他汀类药物治疗包括约20mg至约40mg罗苏伐他汀，约40mg至约80mg阿托伐他汀，约80 mg辛伐他汀，或约40mg至约80mg辛伐他汀加约5mg至约10mg依泽替米贝。在一些实施例中，与接受低或中他汀类药物治疗的受试者相比，施用高他汀类药物治疗的受试者心血管事件的减少更大。在一些实施例中，与接受高或低他汀类药物治疗的受试者相比，接受中他汀类药物治疗

的受试者表现出心血管事件的更大减少。在一些实施例中，与接受高或中他汀类药物治疗的受试者相比，接受低他汀类药物治疗的受试者表现出心血管事件的更大减少。在一些实施例中，更大的减少是至少约5％，至少约10％，至少约20％，至少约30％，至少约50％，至少约60％，至少约70％，至少约80％，至少约90％，至少约100％，或更多的减少。

[0189] 在一些实施例中，本公开提供了延迟以下的发作的方法：(a)非致死性心肌梗塞；(b)致死或非致死性中风；(c)心血管死亡；(d)不稳定型心绞痛；(e) 冠状动脉血运重建；(f)不稳定型心绞痛住院治疗；(g)心血管死亡或非致死性心肌梗塞的复合；(h)致死性或非致死性心肌梗塞；(i)代表紧急或紧要分类的复合的非选择性冠状动脉血运重建；(j)心血管死亡；(k)通过侵入性或非侵入性测试确定为由心肌缺血引起的且需要紧急住院治疗的不稳定型心绞痛；和/或(l) 总死亡率，非致死性心肌梗塞，和/或非致死性中风的复合。疾病和/或心血管事件的发作是指首次出现心血管事件的迹象和/或症状。在一些实施例中，延迟心血管事件的发作防止受试者经历心血管事件和/或发生心血管事件的任何进一步的症状。在一些实施例中，该方法包括每天施用包含二十碳五烯酸或其衍生物的组合物。

[0190] 在又一个实施例中，本公开提供了降低接受他汀类药物治疗的受试者中发生由心血管死亡，非致死性心肌梗塞，或非致死性中风组成的3点复合终点的一个或多个成分的风险，或降低接受他汀类药物治疗的受试者中发生由心血管死亡，非致死性中风，非致死性心肌梗塞，冠状动脉血运重建，或需要住院治疗的不稳定型心绞痛组成的5点复合终点的一个或多个成分的风险的方法。在一些实施例中，3点复合终点和5点复合终点的每个单独成分减少。例如，心血管死亡，非致死性心肌梗塞，和非致死性中风各自在组合中减少。在一些实施例中，该方法包括每天施用包含二十碳五烯酸或其衍生物的组合物。在一些实施例中，3点复合终点或5点复合终点减少至少约20％，至少约30％，至少约40％，或至少约50％。在一些实施例中，3点复合终点或5点复合终点的每个单独成分减少至少约20％，至少约30％，至少约40％，或至少约50％。

[0191] 在另一个实施例中，本公开提供了减少心血管事件的方法，该方法包括施用包含EPA或其衍生物的组合物，该组合物被配制成使得当施用于受试者时，该组合物提供的EPA或其衍生物的量有效地实现与约4g剂量的EPA或其衍生物的功效等同剂量，但该EPA或其衍生物的每日剂量较低。在一些实施例中，EPA或其衍生物的较低每日剂量不超过约3.8克，不超过约3.6克，不超过约3.4克，不超过约3.2克，不超过约3克，不超过约2.8克，不超过约2.6克，或不超过约2.5克。在一些实施例中，与基线或安慰剂对照相比，受试者中EPA或其衍生物的较低每日剂量减少至少约10％，至少约20％，至少约30％，或至少约40％。在一个实施例中，与对照受试者相比，向受试者施用组合物导致受试者中药物动力学特性得到改善，其中受试者和对照受试者处于进食或禁食状态，并且其中药物动力学特征 (profile)由最大血清浓度(C_{max})和曲线下面积(AUC)限定。在一些实施例中，对照受试者接受他汀类药物治疗，并施用包含安慰剂或其他脂肪酸组合物，例如由 365mg E-EPA和375mg E-DHA组成的Lovaza。

[0192] 在一些实施例中，本公开提供了减少接受他汀类药物治疗的受试者的心血管事件的方法，该方法包括施用包含EPA或其衍生物的组合物，其中该受试者未经历不良事件。不良事件的非限制性例子包括背痛，鼻咽炎，关节痛，支气管炎，外周浮肿，呼吸困难，骨关节炎，白内障，疲劳，便秘，肌肉骨骼疼痛，痛风，跌倒 (fall)，2型糖尿病，胃食管反流病，失

眠,急性肾损伤,肝障碍,出血相关障碍 (例如,胃肠或中枢神经系统出血),新诊断的糖尿病,新诊断的肿瘤(例如,良性或恶性肿瘤),上呼吸道感染,胸痛,外周浮肿,肺炎,流行性感冒,尿路感染,咳嗽,头晕,肢体疼痛,心绞痛,和贫血。

[0193] 在又一个实施例中,本公开提供了减少接受他汀类药物治疗且小于约65岁或大于约65岁的受试者的心血管事件的方法,该方法包括向受试者施用包含EPA 或其衍生物的组合物。在一些实施例中,心血管事件减少的程度取决于受试者的年龄。例如,在一些实施例中,与大于约65岁的受试者相比,小于约65岁的受试者表现出心血管事件的统计学显著的减少。相反,在一些实施例中,与小于约65岁的受试者相比,大于约65岁的受试者表现出心血管事件的统计学显著的减少。因此,在一些实施例中,减少心血管事件的方法与受试者的年龄相关。

[0194] 在一些实施例中,本公开提供了减少接受他汀类药物治疗的受试者的心血管事件的方法,该方法包括向受试者施用自乳化组合物。在一些实施例中,自乳化组合物包含至少一种选自ω-3脂肪酸及其衍生物(例如,药学上可接受的盐和/或酯) 的化合物。在另一个实施例中,组合物包含乳化剂。在一些实施例中,乳化剂具有至少约10的亲水亲油平衡(HLB)。乳化剂的非限制性例子包括聚氧乙烯氢化蓖麻油,聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯,聚氧乙烯蓖麻油,聚乙二醇脂肪酸酯,聚氧乙烯聚氧丙烯二醇,蔗糖脂肪酸酯,和卵磷脂。在另一实施例中,ω-3脂肪酸或其衍生物的存在量为组合物总重量或总组合物的总脂肪酸重量的约50重量%至约95 重量%。在一些实施例中,ω-3脂肪酸是EPA和/或DHA。在一些实施例中,EPA 的存在量为自乳化组合物中存在的所有脂肪酸的至少约95重量%。在另一实施例中,组合物基本上不含DHA。在又一实施例中,组合物基本上不含乙醇。

[0195] 在一些实施例中,受试者具有心房纤颤和/或扑动的症状。心房纤颤和/或扑动症状的非限制性例子包括心率大于约100次/分钟(BPM);心悸;气短;胸部疼痛,压力,胸闷,或不适;头晕;眩晕;或昏厥。在一些实施例中,受试者具有心房纤颤和/或扑动的风险因子,包括(a)心力衰竭;(b)既往心脏病发作;(c)心脏瓣膜异常;(d)高血压;(e)甲状腺功能障碍;(f)慢性肺病;(g)糖尿病; (h)肥胖;和(i)先天性心脏病。

[0196] 在一些实施例中,该方法进一步包括监测受试者的心房纤颤和/或扑动或者心房纤颤和/或扑动的症状。监测心房纤颤和/或扑动的方法的非限制性例子包括心电图(ECG),植入式心脏起博器,植入式心脏复律除颤器,和/或皮下植入式心脏监测器。

[0197] 在一些实施例中,受试者具有心房纤颤和/或扑动或者具有心房纤颤和/或扑动的症状,并且已确定为具有约80bpm,约85bpm,约90bpm,约95bpm,约100 bpm,约105bpm,约110bpm,约115bpm,约120bpm,约125bpm,约130bpm,约135bmp,约140bmp,约145bmp,约150bpm,约155bpm,约160bpm,约 165bpm,约170bpm,约175bpm,约180bpm,约185bpm,约190bpm的心率,或约80bpm-约100bpm,约90bpm-约200bpm,约100bpm-约175bpm,约120 bpm-约180bpm,或约85bpm-约200bpm的心率。

[0198] 在一些实施例中,本公开提供了降低受试者血压的方法。在一个实施例中,与基线或安慰剂对照受试者相比,每天施用4克包含EPA或其衍生物(E-EPA)至少 1年,2年,3年或4年的时间降低收缩压至少约1毫米汞柱,并降低舒张压至少约 0.5毫米汞柱。

[0199] 在一些实施例中,受试者的空腹基线甘油三酯水平为约135mg/dL至约500 mg/dL,例如约135mg/dL至约500mg/dL,约150mg/dL至约500mg/dL,约200 mg/dL至约499mg/dL或约

200mg/dL至<500mg/dL。在一些实施例中,受试者的空腹基线甘油三酯水平为约50mg/dL至约1500mg/dL,例如约50mg/dL至约1500 mg/dL,约80mg/dL至约1500mg/dL,约50mg/dL至约190mg/dl,约80mg/dL至约190mg/dl,约190mg/dL至约250mg/dL,约250mg/dL至约1400mg/dL。在一个实施例中,受试者的空腹基线甘油三酯水平为约80mg/dL至约1400mg/dL。在一些实施例中,受试者或受试者组的基线甘油三酯水平(或在受试者组的情况中的中位基线甘油三酯水平)(进食或空腹)为约50mg/dL,约55mg/dL,约60mg/dL,约65mg/dL,约70mg/dL,约75mg/dL,约80mg/dL,约85mg/dL,约90mg/dL,约95mg/dL,约100mg/dL,约105mg/dL,约110mg/dL,约115mg/dL,约120 mg/dL,约125mg/dL,约130mg/dL,约135mg/dL,约140mg/dL,约145mg/dL,约150mg/dL,约155mg/dL,约160mg/dL,约165mg/dL,约170mg/dL,约175 mg/dL,约180mg/dL,约185mg/dL,约190mg/dL,约195mg/dL,约200mg/dL,约205mg/dL,约210mg/dL,约215mg/dL,约220mg/dL,约225mg/dL,约230 mg/dL,约235mg/dL,约240mg/dL,约245mg/dL,约250mg/dL,约255mg/dL,约260mg/dL,约265mg/dL,约270mg/dL,约275mg/dL,约280mg/dL,约285 mg/dL,约290mg/dL,约295mg/dL,约300mg/dL,约305mg/dL,约310mg/dL,约315mg/dL,约320mg/dL,约325mg/dL,约330mg/dL,约335mg/dL,约340 mg/dL,约345mg/dL,约350mg/dL,约355mg/dL,约360mg/dL,约365mg/dL,约370mg/dL,约375mg/dL,约380mg/dL,约385mg/dL,约390mg/dL,约395 mg/dL,约400mg/dL,约405mg/dL,约410mg/dL,约415mg/dL,约420mg/dL,约425mg/dL,约430mg/dL,约435mg/dL,约440mg/dL,约445mg/dL,约450 mg/dL,约455mg/dL,约460mg/dL,约465mg/dL,约470mg/dL,约475mg/dL,约480mg/dL,约485mg/dL,约490mg/dL,约495mg/dL,约500mg/dL,约1000 mg/dL,约1100mg/dL,约1200mg/dL,约1300mg/dL,约1400mg/dL,约1500 mg/dL,约2000mg/dL,约2500mg/dL,约3000mg/dL,约3500mg/dL,约4000 mg/dL,约4500mg/dL,约5000mg/dL,或大于约5000mg/dL。在一些实施例中,受试者或受试者组具有高于或等于80mg/dL,高于或等于约100mg/dL,高于或等于约120mg/dL,高于或等于约150mg/dL,高于或等于约175mg/dL,高于或等于约250mg/dL或高于等于约500mg/dL,例如约190mg/dL至约250mg/dL,约80 mg/dL至约190mg/dL,约250mg/dL至约1400mg/dL,约200mg/dL至约500 mg/dL,约300mg/dL至约1800mg/dL,约500mg/dL至约1500mg/dL,或约80 mg/dL至约1500mg/dL的基线甘油三酯水平(或受试者组的情况中,中位基线甘油三酯水平)(进食或空腹)。

[0200] 在一些实施例中,受试者或受试者组也接受他汀类药物的稳定治疗(具有或不具有依泽替米贝)。在一些实施例中,受试者或受试者组也具有确定的心血管疾病,或具有患心血管疾病的高风险。在一些实施例中,受试者的他汀类药物治疗包括施用一种或多种他汀类药物。例如但不限于,受试者的他汀类药物治疗可包括以下一种或多种:阿托伐他汀,氟伐他汀,洛伐他汀,匹伐他汀,普伐他汀,罗苏伐他汀,和辛伐他汀。在一些实施例中,受试者被另外施用以下一种或多种:氨氯地平,依泽替米贝,烟酸,和西他列汀。在一些实施例中,受试者的他汀类药物治疗包括施用他汀类药物和依泽替米贝。在一些实施例中,受试者的他汀类药物治疗包括施用他汀类药物而没有依泽替米贝。

[0201] 在一些实施例中,他汀类药物治疗分类为单一疗法,组合疗法和/或3-羟基- 3-甲基戊二酰辅酶A(HMG CoA)还原酶抑制剂联合疗法。在一些实施例中,单一疗法包括辛伐他汀,洛伐他汀,普伐他汀,氟伐他汀,阿托伐他汀,西立伐他汀,罗苏伐他汀,或匹伐他汀。在一些实施例中,组合疗法包括洛伐他汀和烟酸,辛伐他汀和依泽替米贝,普伐他汀和非诺贝

特,辛伐他汀和非诺贝特,阿托伐他汀和依泽替米贝,或者罗苏伐他汀和依泽替米贝。在一些实施例中,HMG CoA抑制剂组合疗法包括辛伐他汀和乙酰水杨酸;普伐他汀和乙酰水杨酸;阿托伐他汀和氨氯地平;辛伐他汀,乙酰水杨酸和雷米普利;罗苏伐他汀和乙酰水杨酸;阿托伐他汀,乙酰水杨酸和雷米普利;罗苏伐他汀,氨氯地平和赖诺普利;阿托伐他汀和乙酰水杨酸;罗苏伐他汀和氨氯地平;罗苏伐他汀和缬沙坦;阿托伐他汀,氨氯地平和培哚普利;阿托伐他汀,乙酰水杨酸和培哚普利;罗苏伐他汀,培哚普利和吲达帕胺;罗苏伐他汀,氨氯地平和培哚普利;或阿托伐他汀和培哚普利。

[0202] 在一些实施例中,他汀类药物治疗为低,中(即,中等)或高强度他汀类药物治疗。在一些实施例中,低强度他汀类药物治疗包括约5mg至约10mg的辛伐他汀。在一些实施例中,中等强度的他汀类药物治疗包括约5mg至约10mg的罗苏伐他汀,约10mg至约20mg的阿托伐他汀,约20mg至约40mg的辛伐他汀,或约10mg至约20mg的辛伐他汀加约5mg至约10mg依泽替米贝。在一些实施例中,高强度他汀类药物治疗包括约20mg至约40mg的罗苏伐他汀,约40mg至约80mg的阿托伐他汀,约80mg的辛伐他汀,或约40mg至约80mg的辛伐他汀加约5mg至约10mg的依泽替米贝。

[0203] 在一些实施例中,受试者的他汀类药物治疗不包括每天施用200mg或更多的烟酸和/或贝特类药物。在一些实施例中,受试者未同时接受ω-3脂肪酸治疗(例如,未施用或共同施用包含ω-3脂肪酸活性剂的处方和/或非处方组合物)。在一些实施例中,受试者未施用或未摄入包含ω-3脂肪酸的膳食补充剂。

[0204] 在一些实施例中,受试者具有确定的心血管(CV)疾病("CV疾病"或"CVD")。可通过本领域技术人员已知的任何合适的方法确定受试者患有CV疾病的状态。在一些实施例中,受试者通过以下任一项的存在而被确定为具有确定的CV疾病:记录的冠心病,记录的脑血管疾病,记录的颈动脉疾病,记录的外周动脉疾病,或其组合。在一些实施例中,如果受试者至少45岁并且:(a)在两个主要心外膜冠状动脉中存在一个或多个大于50%的狭窄;(b)具有之前记录的MI;(c)因有客观证据表明存在局部缺血的高风险NSTE ACS住院治疗(例如ST段偏离和/或生物标志物阳性);(d)有记录的先前缺血性中风;(e)患有具有至少有50%颈动脉狭窄的症状性动脉疾病;(f)具有无症状的颈动脉疾病,具有通过血管造影术或双功超声的至少70%的颈动脉狭窄;(g)踝臂指数("ABI")低于0.9,具有间歇性跛行症状;和/或(h)具有主-髂或外周动脉介入(基于导管或手术)的历史,则该受试者被确认为患有CV疾病。

[0205] 在一些实施例中,根据本公开的方法治疗的受试者或受试者组具有发生CV 疾病的高风险。例如但不限于,如果受试者或受试者组中的受试者年龄为约50岁或以上,患有糖尿病(1型或2型),且具有以下至少一项:(a)男性年龄为约55 岁或以上或者女性年龄为约65岁或以上;(b)是吸烟者或是在少于约3个月前停止吸烟的曾经吸烟者;(c)患有高血压(例如,收缩压为约140毫米汞柱或更高,或舒张压大于约90毫米汞柱);(d)男性的HDL-C水平≤约40mg/dL,女性≤约 50mg/dL;(e)hsCRP水平大于约3.0mg/L;(f)具有肾功能障碍(例如,肌酸酐清除率("CrCL")大于约30mL/min且小于约60mL/min);(g)患有视网膜病 (例如,定义为以下任何一种:非增殖性视网膜病,前增殖性视网膜病,增殖性视网膜病,黄斑病,晚期糖尿病性眼疾病,或光凝史);(h)具有微量白蛋白尿(例如,micral或其他试纸测试阳性,白蛋白/肌酸酐比率≥约2.5mg/mmol,或至少连续两次定时收集时白蛋白排泄率≥约20mg/

min)；(i)具有大量白蛋白尿(例如，Albustix 或其他总蛋白尿的浸棒证据，白蛋白/肌酸酐比率≥约25mg/mmol，或至少连续两次定时收集时白蛋白排泄率≥约200mg/min)；和/或(j)具有小于约0.9的踝臂指数，而无间歇性跛行症状，则受试者或受试者组具有发生CV疾病的高风险。

[0206] 在一些实施例中，在将组合物施用于受试者之前测量或确定受试者的基线脂质分布。可以通过本领域技术人员已知的任何合适的方法确定脂质分布特征，包括例如通过使用标准的血脂分布测定法测试从受试者获得的空腹或非空腹血液样品。在一些实施例中，受试者具有以下一项或多项：约200mg/dL至约300mg/dL的基线非HDL-C值；约250mg/dL至约300mg/dL的基线总胆固醇值；约140mg/dL至约200mg/dL的基线VLDL-C值；约10mg/dL至约30mg/dL的基线HDL-C值；约40mg/dL至约100mg/dL的基线LDL-C值；和/或约2mg/dL或更低的基线hsCRP 水平。

[0207] 在一些实施例中，风险降低的心血管事件为以下一项或多项：心血管死亡；非致死性心肌梗塞；非致死性中风；冠状动脉血运重建；不稳定型心绞痛(例如，通过例如侵入性或非侵入性测试确定为由心肌缺血引起的且需要住院治疗的不稳定型心绞痛)；心脏停搏；需要介入，血管成形术，旁路手术，或动脉瘤修复的外周心血管疾病；死亡；心脏性猝死，猝死，和新的充血性心力衰竭的发作。在一些实施例中，心血管事件是受试者经历的第一，第二，第三，第四，或更多心血管事件。

[0208] 在一些实施例中，受试者每天施用约1g至约4g的组合物约4个月，约1 年，约1.25年，约1.5年，约1.75年，约2年，约2.25年，约2.5年，约2.75年，约3年，约3.25年，约3.5年，约3.75年，约4年，约4.25年，约4.5年，约4.75 年，约5年，或超过约5年。此后，在一些实施例中，受试者表现出以下一项或多项：

[0209] (a)与基线或对照相比，甘油三酯水平降低；

[0210] (b)与基线或对照相比，Apo B水平降低；

[0211] (c)与基线或对照相比，HDL-C水平提高；

[0212] (d)与基线或对照相比，LDL-C水平没有提高或提高；

[0213] (e)与基线相比，LDL-C水平降低；

[0214] (f)与基线或对照相比，非HDL-C水平降低；

[0215] (g)与基线或对照相比，非HDL-C水平提高；

[0216] (h)与基线或对照相比，VLDL-C水平降低；

[0217] (i)与基线或对照相比，总胆固醇水平降低；

[0218] (j)与基线或对照相比，高敏感性C反应蛋白(hsCRP)水平降低；

[0219] (k)与基线或对照相比，高敏肌钙蛋白(hsTnT)水平降低；

[0220] (l)与基线或对照相比，心血管死亡，冠状动脉血运重建，不稳定型心绞痛，心肌梗塞，和/或中风的风险降低；

[0221] (m)与基线或对照相比，心脏停搏的风险降低；

[0222] (n)与基线或对照相比，猝死的风险降低；

[0223] (o)与基线或安慰剂对照相比，第一，第二，第三，第四，或更多心血管事件减少；

[0224] (p)与基线或对照相比，总心血管事件减少；

[0225] (q)与基线或对照相比，由心血管死亡，非致死性心肌梗塞，或非致死性中风组成

的3点复合终点的减少；

[0226] (r)与基线或对照相比，由心血管死亡，非致死性中风，非致死性心肌梗塞，冠状动脉血运重建，或不稳定型心绞痛的5点复合终点的减少；

[0227] (s)与基线或对照相比，心房纤颤和/或扑动的增加；

[0228] (t)与基线或对照相比，心房纤颤和/或扑动症状的增加；

[0229] (u)与基线或对照相比，总死亡率(即，任何原因导致的死亡)降低；

[0230] (v)与基线或安慰剂对照相比，总死亡率，非致死性心肌梗塞和中风的复合的减少；

[0231] (w)与基线或对照相比，新的充血性心力衰竭(CHF)或作为住院治疗的主要原因的新的CHF减少；

[0232] (x)与基线或对照相比，短暂性脑缺血发作减少；

[0233] (y)与基线或对照相比，外周血管疾病(PVD)的截肢风险降低；

[0234] (z)与基线或对照相比，颈动脉血运重建的风险降低；

[0235] (aa)与基线或对照相比，心律失常减少；

[0236] (bb)与基线或对照相比，高血压降低；

[0237] (cc)与基线或对照相比，1型或2型糖尿病减少；

[0238] (dd)与基线或对照相比，体重和/或腰围减小；和/或

[0239] (ee)与基线或对照相比，eGFR水平降低。

[0240] 在一个实施例中，本公开的方法包括在对受试者或受试者组给药前测量上文(a)-(ee)中所述的一种或多种标志物的基线水平。在另一实施例中，所述方法包括在确定(a)-(ee)中所述的一种或多种标志物的基线水平后，向受试者施用本文所公开的组合物，并随后对所述一种或多种标志物进行额外的测量。

[0241] 在另一个实施例中，在用本公开的组合物治疗后，受试者表现出以下一项或多项：

[0242] (a)与基线或对照相比，甘油三酯水平降低至少约5％，至少约10％，至少约15％，至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少约45％，至少约50％，或至少约55％；

[0243] (b)与基线或对照相比，Apo B水平降低至少约5％，至少约10％，至少约 15％，至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少约45％，至少约50％，至少约55％，或至少约75％；

[0244] (c)与基线或对照相比，HDL-C水平提高至少约5％，至少约10％，至少约 15％，至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少约 45％，至少约50％，至少约55％，或至少约75％；

[0245] (d)与基线或对照相比，LDL-C水平没有提高或提高少于30％，少于20％，少于10％，少于5％；和/或

[0246] (e)与基线或对照相比，LDL-C水平降低至少约5％，至少约10％，至少约 15％，至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少约 45％，至少约50％，或至少约55％。

[0247] (f)与基线或对照相比，非HDL-C水平降低至少约1％，至少约3％，至少约5％，至少约10％，至少约15％，至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少

约45％，或至少约50％；

[0248] (g)与基线或对照相比，非HDL-C水平提高少于30％，少于20％，少于10％，少于5％(实际％变化或中值％变化)，或非HDL-C水平无提高；

[0249] (h)与基线或对照相比，VLDL-C水平降低至少约5％，至少约10％，至少约15％，至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少约45％，至少约50％，或至少约100％；

[0250] (i)与基线或对照相比，总胆固醇水平降低至少约5％，至少约10％，至少约 15％，至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少约 45％，至少约50％，至少约55％，或至少约75％；和/或

[0251] (j)与基线或对照相比，hsCRP水平降低至少约5％，至少约10％，至少约 15％，至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少约 45％，至少约50％，或至少约100％；

[0252] (k)与基线或对照相比，高敏肌钙蛋白(hsTnT)水平降低至少约5％，至少约10％，至少约15％，至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少约45％，至少约50％或至少约100％；

[0253] (l)与基线或对照相比，心血管死亡，冠状动脉血运重建，不稳定型心绞痛，心肌梗塞，和/或中风的风险降低至少约5％，至少约10％，至少约15％，至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少约45％，至少约50％，至少约55％，至少约75％，至少约80％，至少约85％，至少约90％，至少约95％，或至少约100％。

[0254] (m)与基线或对照相比，心脏停搏的风险降低至少约5％，至少约10％，至少约15％，至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少约45％，至少约50％，至少约55％，至少约75％，至少约80％，至少约85％，至少约90％，至少约95％，或至少约100％；

[0255] (n)与基线或对照相比，心脏性猝死和/或猝死的风险降低至少约5％，至少约10％，至少约15％，至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少约45％，至少约50％，至少约55％，至少约75％，至少约80％，至少约85％，至少约90％，至少约95％，或至少约100％；

[0256] (o)与基线或对照相比，受试者经历的第一，第二，第三，第四，或更多心血管事件减少至少约5％，至少约10％，至少约15％，至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少约45％，至少约50％，至少约55％，至少约75％，至少约80％，至少约85％，至少约90％，至少约95％，或至少约100％；

[0257] (p)与基线或对照相比，总心血管事件减少至少约5％，至少约10％，至少约15％，至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少约45％，至少约50％，至少约55％，至少约75％，至少约80％，至少约85％，至少约90％，至少约95％，或至少约100％；

[0258] (q)与基线或对照相比，心血管死亡，非致死性心肌梗塞，或非致死性中风的3点复合终点减少至少约5％，至少约10％，至少约15％，至少约20％，至少约 25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少约45％，至少约50％，至少约 55％，至少约75％，至少约80％，至少约85％，至少约90％，至少约95％，或至少约100％；

[0259] (r)与基线或对照相比，心血管死亡，非致死性中风，非致死性心肌梗塞，冠状动脉血运重建，或不稳定型心绞痛的5点复合终点减少至少约5％，至少约10％，至少约15％，至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少约45％，至少约50％，至少约55％，至少约75％，至少约80％，至少约85％，至少约90％，至少约95％，或至少约100％；

[0260] (s)与基线或对照相比，心房纤颤和/或扑动增加至少约1％，至少约1.5％，至少约2％，至少约2.5％，至少约3％，至少约3.5％，至少约4％，至少约4.5％，至少约5％，至少约5.5％，至少约6％，至少约6.5％，至少约7％，至少约7.5％，至少约8％，至少约8.5％，至少约9％，至少约9.5％，或至少约10％；

[0261] (t)与基线或对照相比，心房纤颤和/或扑动症状增加至少约1％，至少约1.5％，至少约2％，至少约2.5％，至少约3％，至少约3.5％，至少约4％，至少约4.5％，至少约5％，至少约5.5％，至少约6％，至少约6.5％，至少约7％，至少约7.5％，至少约8％，至少约8.5％，至少约9％，至少约9.5％，或至少约10％；

[0262] (u)与基线或对照相比，总死亡率(即，任何原因导致的死亡)降低至少约 5％，至少约10％，至少约15％，至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约 35％，至少约40％，至少约45％，至少约50％，至少约55％，至少约75％，至少约 80％，至少约85％，至少约90％，至少约95％，或至少约100％；

[0263] (v)与基线或对照相比，总死亡率，非致死性心肌梗塞，和中风的复合减少至少约5％，至少约10％，至少约15％，至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少约45％，至少约50％，至少约55％，至少约75％，至少约80％，至少约85％，至少约90％，至少约95％，或至少约100％；

[0264] (w)与基线或对照相比，新CHF或作为住院治疗的主要原因的新CHF减少至少约5％，至少约10％，至少约15％，至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少约45％，至少约50％，至少约55％，至少约75％，至少约80％，至少约85％，至少约90％，至少约95％，或至少约100％；

[0265] (x)与基线或对照相比，短暂性局部缺血发作减少至少约5％，至少约10％，至少约15％，至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约45％，至少约50％，至少约55％，至少约75％，至少约80％，至少约85％，至少约90％，至少约95％，或至少约100％；

[0266] (y)与基线或对照相比，PVD的截肢的风险降低至少约5％，至少约10％，至少约15％，至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少约45％，至少约50％，至少约55％，至少约75％，至少约80％，至少约85％，至少约90％，至少约95％，或至少约100％；

[0267] (z)与基线或对照相比，颈动脉血运重建的风险降低至少约5％，至少约10％，至少约15％，至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少约45％，至少约50％，至少约55％，至少约75％，至少约80％，至少约85％，至少约90％，至少约95％，或至少约100％；

[0268] (aa)与基线或对照相比，心律失常减少至少约5％，至少约10％，至少约15％，至少约20％，至少约25％，至少约30％，至少约35％，至少约40％，至少约45％，至少约50％，至少约55％，至少约75％，至少约80％，至少约85％，至少约90％，至少约95％，或至少约100％；

[0269] (bb)与基线或对照相比,高血压降低至少约5%,至少约10%,至少约15%,至少约20%,至少约25%,至少约30%,至少约35%,至少约40%,至少约45%,至少约50%,至少约55%,至少约75%,至少约80%,至少约85%,至少约90%,至少约95%,或至少约100%;

[0270] (cc)与基线或对照相比,1型或2型糖尿病减少至少约5%,至少约10%,至少约15%,至少约20%,至少约25%,至少约30%,至少约35%,至少约40%,至少约45%,至少约50%,至少约55%,至少约75%,至少约80%,至少约85%,至少约90%,至少约95%,或至少约100%;

[0271] (dd)与基线或对照相比,体重和/或腰围减小至少约5%,至少约10%,至少约15%,至少约20%,至少约25%,至少约30%,至少约35%,至少约40%,至少约45%,至少约50%,至少约55%,至少约75%,至少约80%,至少约85%,至少约90%,至少约95%,或至少约100%;和/或

[0272] (ee)与基线或对照相比,体重和/或腰围减小至少约5%,至少约10%,至少约15%,至少约20%,至少约25%,至少约30%,至少约35%,至少约40%,至少约45%,至少约50%,至少约55%,至少约75%,至少约80%,至少约85%,至少约90%,至少约95%,或至少约100%。

[0273] 在一个实施例中,治疗的受试者或受试者组的基线EPA血液水平基于(摩尔%)低于2.6,低于2.5,低于2.4,低于2.3,低于2.2,低于2.1,低于2,低于 1.9,低于1.8,低于1.7,低于1.6,低于1.5,低于1.4,低于1.3,低于1.2,低于 1.1,或低于1。

[0274] 在另一实施例中,治疗的受试者或受试者组具有约135mg/dL至约500 mg/dL的基线甘油三酯水平(或受试者组的情况中,中位基线甘油三酯水平)(进食或空腹)。在一些实施例中,治疗的受试者或受试者组具有约80mg/dL至约1500 mg/dL的基线甘油三酯水平(或在受试者组的情况中,中位基线甘油三酯水平)。在一些实施例中,根据本公开的方法治疗的受试者或受试者组接受他汀类药物(具有或没有依泽替米贝)的稳定治疗。如本文所用,短语"他汀类药物的稳定治疗"指受试者或受试者组接受相同他汀类药物的相同日剂量至少28天,及(如果适用) 依泽替米贝的相同日剂量至少28天。在一些实施例中,接受稳定的他汀类药物治疗的受试者或受试者组具有约40mg/dL至约100mg/dL的LDL-C水平。

[0275] 在一些实施例中,受试者血液样品的安全性实验室测试包括以下一项或多项:血液学分析,具有全血细胞计数(CBC),包括RBC,血红蛋白(Hgb),血细胞比容 (Hct),白细胞计数(WBC),白血球差分,和血小板计数;和生物化学分析组,包括总蛋白,白蛋白,碱性磷酸酶,丙氨酸氨基转移酶(ALT/SGPT),天冬基酸氨基转移酶(AST/SGOT),总胆红素,葡萄糖,钙,电解质(钠,钾,氯),血尿素氮(BUN),血清肌酐,尿酸,肌酸激酶,和HbA1c。

[0276] 在一些实施例中,与受试者相关的空腹脂质检测包括TG,TC,LDL-C,HDL- C,非HDL-C,和VLDL-C。在一些实施例中,如果受试者的甘油三酯水平高于400 mg/dL,使用Friedewald公式计算,或者通过制备性超速离心(Beta Quant)测量LDL- C。在一些实施例中,在随机化时以及在随机化后约一年再次通过超速离心(Beta Quant)测量LDL-C。

[0277] 在一些实施例中,与从受试者获得的血液相关的生物标志物测定包括hsCRP, Apo B,和hsTnT。

[0278] 在一些实施例中,与受试者相关的医疗史包括家族史,关于所有病态和过敏的详情,包括例如发作日期,当前病症状态,以及吸烟和饮酒。

[0279] 在一些实施例中，与受试者相关的人口统计数据信息包括出生日期，月份和年份，种族，及性别。

[0280] 在一些实施例中，与受试者相关的生命体征包括收缩压和舒张压，心率，呼吸频率，和体温(例如，口腔体温)。

[0281] 在一些实施例中，受试者的身体检查包括对受试者的一般外观，皮肤，头部，颈部，心脏，肺，腹部，四肢，和神经肌肉的评估。

[0282] 在一些实施例中，测量受试者的身高和体重。在一些实施例中，记录受试者的体重时，受试者穿着室内服装，脱鞋，并且受试者的膀胱是空的。

[0283] 在一些实施例中，测量与受试者相关的腰部测量。在一些实施例中，在受试者的髋骨顶部用卷尺测量来测定腰部测量。

[0284] 在一些实施例中，获得与受试者相关的心电图。在一些实施例中，每年在研究的治疗/随访部分期间获取ECG。在一些实施例中，ECG是12导联ECG。在一些实施例中，对心电图进行分析以检测无症状MI。

[0285] 在一些实施例中，随机分配至治疗组的受试者每天接受4g包含至少96重量％的二十碳五烯酸乙酯的组合物。在一些实施例中，组合物包封在明胶胶囊中。在一些实施例中，该治疗组中的受试者持续每天服用4g组合物约1年，约2年，约3年，约4年，约4.75年，约5年，约6年，约7年，约8年，约9年，约10 年，或超过约10年。在一些实施例中，中位治疗持续时间计划为约4年。

[0286] 在一些实施例中，本公开提供了降低受试者心血管事件风险的方法。在一些实施例中，该方法包括向受试者施用包含至少96重量％的二十碳五烯酸乙酯的组合物。在一些实施例中，受试者每天施用约1g至约4g组合物。

[0287] 在一些实施例中，通过将与受试者或受试者组相关的从第一次给药至第一 CV事件的时间量(例如，平均时间量)与与安慰剂或未治疗受试者或受试者组相关的从第一次安慰剂给药到第一CV事件的时间量(例如，平均时间量)进行比较来指示或确定CV事件的降低的风险，所述第一CV事件选自：CV死亡，非致死性MI，非致死性中风，冠状动脉血运重建，和(例如，通过侵入性或非侵入性测试)确定为由心肌缺血引起的不稳定型心绞痛住院治疗(例如，紧急住院治疗)，其中所述安慰剂不包括二十碳五烯酸乙酯。在一些实施例中，使用对数秩检验比较与受试者或受试者组相关的时间量与与安慰剂或未治疗受试者或受试者组相关的时间量。在一些实施例中，对数秩检验包括一个或多个分层因素，例如CV风险类别，依泽替米贝的使用，和/或地理区域。

[0288] 在一些实施例中，本公开提供了一种降低接受稳定的他汀类药物治疗且患有 CV疾病或具有发生CV疾病的高风险的受试者的CV死亡风险的方法，包括向受试者施用本文公开的组合物。

[0289] 在另一实施例中，本公开提供了一种降低接受稳定他汀类药物治疗且患有 CV疾病或具有发生CV疾病的高风险的受试者的复发的非致死性心肌梗塞(包括无症状MI)风险的方法，包括向患者施用一种或多种本文公开的组合物。

[0290] 在一些实施例中，本公开提供了一种降低接受稳定的他汀类药物治疗且患有 CV疾病或具有发生CV疾病的高风险的受试者的非致死性中风的风险的方法，包括向该受试者施用本文公开的组合物。

[0291] 在一些实施例中,本公开提供了一种降低接受稳定的他汀类药物治疗且患有 CV疾病或具有发生CV疾病的高风险的受试者的冠状动脉血运重建的风险的方法,包括向该受试者施用本文公开的组合物。

[0292] 在一些实施例中,本公开提供了一种降低接受稳定他汀类药物治疗且患有 CV疾病或具有发生CV疾病的高风险的受试者中发生由心肌缺血引起的不稳定型心绞痛的风险的方法,包括向受试者施用本文公开的组合物。

[0293] 在一些实施例中,本公开提供了一种降低接受稳定的他汀类药物治疗且患有 CV疾病或具有发生CV疾病的高风险的受试者的心脏停搏的风险的方法,包括向该受试者施用本文公开的组合物。

[0294] 在一些实施例中,本公开提供了一种降低接受稳定的他汀类药物治疗且患有 CV疾病或具有发生CV疾病的高风险的受试者的心脏性猝死和/或猝死的风险的方法,包括向受试者施用本文公开的组合物。

[0295] 在一些实施例中,本公开提供了一种降低接受稳定他汀类药物治疗且患有 CV疾病或具有发生CV疾病的高风险的受试者的第一,第二,第三,第四,或更多心血管事件的风险的方法,包括向受试者施用本文公开的组合物。

[0296] 在另一实施例中,本文公开的任何方法用于食用传统西式饮食的一名或多名受试者的治疗或预防。在一个实施例中,本公开的方法包括将受试者鉴定为西式饮食消费者或谨慎饮食消费者,和然后在受试者被视为西式饮食消费者时治疗受试者的步骤。术语“西式饮食”在本文中通常指按照总热量的百分比由约45%至约50%的碳水化合物,约35%至约40%的脂肪,和约10%至约15%的蛋白质组成的典型饮食。西式饮食可替代地或另外地特征在于相对较高摄入红肉和加工肉类,甜食,精制谷物,和甜点,例如超过50%,超过60%,或超过70%的总热量来自这些来源。

[0297] 在另一实施例中,本文所述的组合物被每天施用于受试者一次或两次。在另一实施例中,向受试者每天施用1,2,3或4粒胶囊,每粒胶囊含有约1g本文所述的组合物。在另一实施例中,早上(例如约5am至约11am)将1或2粒胶囊(每粒含有约1g本文所述的组合物)施用于受试者,和晚上(例如约5pm至约11pm)将1 或2粒胶囊(每粒含有约1g本文所述的组合物)施用于受试者。

[0298] 在一些实施例中,与对照群体相比,受试者心血管事件风险降低。在一些实施例中,对照群体的多名对照受试者(其中每名对照受试者接受稳定的他汀类药物治疗)空腹基线甘油三酯水平为约135mg/dL至约500mg/dL,并且具有确定的心血管疾病或具有发生心血管疾病的高风险,并且其中对照受试者未被每天施用包含约1g至约4g二十碳五烯酸乙酯的组合物。

[0299] 在一些实施例中,与对照群体相比,受试者心血管事件风险降低。在一些实施例中,对照群体的多名对照受试者(其中每名对照受试者接受稳定的他汀类药物治疗)空腹基线甘油三酯水平为约80mg/dL至约1500mg/dL,并且具有确定的心血管疾病或发生心血管疾病的高风险,并且其中对照受试者未被每天施用包含约1g 至约4g二十碳五烯酸乙酯的组合物。

[0300] 在一些实施例中,从(a)向受试者初始施用本文公开的组合物至(b)受试者的第一心血管事件的第一时间间隔大于或基本上大于从(a')向对照受试者初始施用安慰剂至

(b')对照受试者的第一心血管事件的第一对照时间间隔。在一些实施例中,受试者的第一心血管事件是选自以下的主要心血管事件:心血管死亡,非致死性心肌梗塞,非致死性中风,冠状动脉血运重建,和由心肌缺血引起的不稳定型心绞痛。在一些实施例中,对照受试者的第一心血管事件是选自以下的主要心血管事件:心血管死亡,非致死性心肌梗塞,非致死性中风,冠状动脉血运重建,和由心肌缺血引起的不稳定型心绞痛。在一些实施例中,受试者的第一心血管事件和对照受试者的第一心血管事件为以下任一种:死亡(任何原因),非致死性心肌梗塞,或非致死性中风。在一些实施例中,受试者的第一心血管事件和对照受试者的第一心血管事件为以下任一种:心血管原因的死亡,非致死性心肌梗塞,冠状动脉血运重建,不稳定型心绞痛,外周心血管疾病,或需要住院治疗的心律失常。在一些实施例中,受试者的第一心血管事件和对照受试者的第一心血管事件为以下任一种:心血管原因的死亡,非致死性心肌梗塞以及冠状动脉血运重建,不稳定型心绞痛。在一些实施例中,受试者的第一心血管事件和对照受试者的第一心血管事件为以下任一种:心血管原因的死亡和非致死性心肌梗塞。在一些实施例中,受试者的第一心血管事件和对照受试者的第一心血管事件是死亡(任何原因)。在一些实施例中,受试者的第一心血管事件和对照受试者的第一心血管事件是以下任一种:致死性心肌梗塞和非致死性心肌梗塞(任选地包括无症状MI)。在一些实施例中,受试者的第一心血管事件和对照受试者的第一心血管事件是冠状动脉血运重建。在一些实施例中,受试者的第一心血管事件和对照受试者的第一心血管事件是不稳定型心绞痛(任选地由心肌缺血引起的不稳定型心绞痛)的住院治疗(例如紧急住院治疗)。在一些实施例中,受试者的第一心血管事件和对照受试者的第一心血管事件是以下任一种:致死性中风或非致死性中风。在一些实施例中,受试者的第一心血管事件和对照受试者的第一心血管事件是以下任一种:新的冠状动脉心力衰竭,导致住院治疗的新的冠状动脉心力衰竭,短暂性局部缺血性发作,冠状动脉血管疾病的截肢,和颈动脉血运重建。在一些实施例中,受试者的第一心血管事件和对照受试者的第一心血管事件是以下任一种:选择性冠状动脉血运重建和紧急冠状动脉血运重建。在一些实施例中,受试者的第一次心血管事件和对照受试者的第一次心血管事件是糖尿病的发作。在一些实施例中,受试者的第一心血管事件和对照受试者的第一心血管事件是需要住院治疗的心律失常。在一些实施例中,受试者的第一心血管事件和对照受试者的第一心血管事件是心脏停搏。在一些实施例中,受试者的第一心血管事件和对照受试者的第一心血管事件是心脏性猝死和/或猝死。

[0301] 在一些实施例中,从(a)向受试者初始施用组合物至(c)受试者的第二心血管事件的第二时间间隔大于或基本上大于从(a')向对照受试者初始施用安慰剂至(c') 对照受试者的第二心血管事件的第二对照时间间隔。在一些实施例中,受试者的第二心血管事件和对照受试者的第二心血管事件是选自以下的主要心血管事件:心血管死亡,非致死性心肌梗塞,非致死性中风,冠状动脉血运重建,和由心肌缺血引起的不稳定型心绞痛。在一些实施例中,主要心血管事件进一步选自:心脏停搏,心脏性猝死,和/或猝死。

[0302] 在一些实施例中,受试者患有糖尿病,而对照受试者均患有糖尿病。在一些实施例中,受试者具有代谢综合征,而对照受试者均具有代谢综合征。

[0303] 在一些实施例中,受试者表现出以下一项或多项:(a)与对照群体相比,甘油三酯水平降低;(b)与对照群体相比,Apo B水平降低;(c)与对照群体相比,HDL- C水平提高;(d)与对照群体相比,LDL-C没有提高;(e)与对照群体相比,LDL- C水平下降;(f)与对照群体相

比，非HDL-C水平下降；(g)与对照群体相比，VLDL 水平降低；(h)与对照群体相比，总胆固醇水平降低；(i)与对照群体相比，高敏感性C反应蛋白(hsCRP)水平降低；和/或(j)与对照群体相比，高敏肌钙蛋白(hsTnT) 水平降低。

[0304] 在一些实施例中，组合物施用后受试者的体重低于组合物施用前确定的基线体重。在一些实施例中，组合物施用后受试者的腰围小于组合物施用前确定的基线腰围。

[0305] 在确定或评估时间间隔的本公开的方法中，时间间隔可以是例如平均值，中位值，或平均时间间隔。例如，在其中第一对照时间间隔与多个对照受试者相关的实施例中，第一对照时间间隔是与每个对照受试者相关的多个第一对照时间间隔的平均值，中位值或均值。类似地，在其中第二对照时间间隔与多个对照受试者相关的实施例中，第二对照时间间隔是与每个对照受试者相关的多个第二对照时间间隔的平均值，中位值或均值。

[0306] 在一些实施例中，降低的心血管事件的风险被表示为研究组和对照群体之间的发生率差异。在一些实施例中，研究组中的受试者在以低于第二发生率的第一发生率在初始施用本文公开的组合物后经历第一主要心血管事件，其中第二发生率与对照群体中受试者的心血管事件发生率相关。在一些实施例中，第一主要心血管事件是以下任一种：心血管死亡，非致死性心肌梗塞，非致死性中风，冠状动脉血运重建，和不稳定型心绞痛住院治疗(任选地确定为由心肌缺血引起)。在一些实施例中，第一和第二发生率在从初始施用日开始至初始施用日后约4个月，约1年，约 2年，约3年，约4年，或约5年结束的时间段内确定。

[0307] 在另一实施例中，本公开提供了本文所述的任何组合物用于治疗需要的受试者的高甘油三酯血症的用途，包括：提供具有约135mg/dL至约500mg/dL的空腹基线甘油三酯水平的受试者，并向受试者施用本文所述的组合物。在一个实施例中，组合物包含约1g至约4g二十碳五烯酸乙酯，其中组合物基本上不含二十二碳六烯酸。

[0308] 在又一个实施例中，本公开提供了本文所述的任何组合物用于治疗需要的受试者的高甘油三酯血症的用途，包括：提供具有约80mg/dL至约1500mg/dL的空腹基线甘油三酯水平的受试者，并向受试者施用本文所述的组合物。在一个实施例中，组合物包含约1g至约4g二十碳五烯酸乙酯，其中组合物基本上不含二十二碳六烯酸。

[0309] 示例

[0310] 示例1：二十碳五烯酸乙酯对减少高风险的他汀类药物治疗患者中的心血管事件的效果

[0311] 在接受二级或一级预防治疗的具有心血管风险因子的患者中，心血管事件的发生率仍然很高。即使在接受他汀类药物的适当治疗的患者中，仍存在相当大的残余心血管风险。如流行病学和孟德尔随机化研究所显示的，在这类患者中，升高的甘油三酯水平用作缺血风险增加的独立标志物。在随机化试验中，降低甘油三酯的药物(如延释的烟酸和贝特类药物)在适当的药物治疗(包括他汀类药物)之外施用时并未降低心血管事件的发生率。此外，对ω-3脂肪酸产品的同期试验和最近的荟萃分析(meta-analyses)在接受他汀类药物治疗的患者中未显示益处。因此，本研究的目的是确定二十碳五烯酸乙酯(与AMR101或VASCEPA®可互换使用)是否以及如何减少接受他汀类药物治疗的甘油三酯水平升高的患者的心血管事件。

[0312] 以下研究(也称为REUCE-IT临床试验)是一项大型心血管(CV)结果试验，其设计为评估AMR101治疗(商业上称为VASCEPA®)相对于安慰剂在5点主要复合终点(CV死亡，非

致死性中风,非致死性心肌梗塞(MI),冠状动脉血运重建,或需要住院治疗的不稳定型心绞痛)上的CV风险降低益处。

[0313] 进行多中心,前瞻性,随机,双盲,安慰剂对照,平行分组研究以评估 AMR101(每天4g)对患有心血管疾病或具有心血管疾病高风险的高甘油三酯血症患者的心血管健康和死亡率的效果。本研究的预期扩展指标是将AMR101治疗作为他汀类药物治疗的补充以降低具有临床心血管疾病或具有多种心血管疾病风险因子的患者中心血管事件的风险。

[0314] 本研究的主要目的是,在达到LDL-C目标而同时接受他汀类药物治疗的,具有确定的心血管疾病(CVD)或具有CVD的高风险及高甘油三酯血症(例如,空腹甘油三酯(TG)≥200mg/dl和<500mg/dl)的患者中,评估每天施用AMR101 4g对于从随机化到以下主要CV事件的复合的任何成分第一次出现的时间的效果:CV死亡;非致死性MI;(包括无症状MI;每年进行心电图(ECG)检查以检测无症状MI);非致死性中风;冠状动脉血运重建;以及通过侵入性/非侵入性测试确定为由心肌缺血引起并需要紧急住院治疗的不稳定型心绞痛。

[0315] 本研究的关键次要目的是评估每天AMR101 4g对于从随机化到以下主要CV事件的复合的第一次出现时间的效果:CV死亡,非致死性MI(包括无症状MI),和非致死性中风。

[0316] 本研究的其他次要目的是评估治疗对于从随机化到以下单个或复合终点的第一次出现的时间的效果:CV死亡或非致死性MI(包括无症状MI)的复合;致死性或非致死性MI(包括无症状MI);代表紧急(emergent)或紧要(urgent) 分类的复合的非选择性冠状动脉血运重建;CV死亡;通过侵入性/非侵入性测试确定为由心肌缺血引起的并需要紧急住院治疗的不稳定型心绞痛;致死性或非致死性中风;总死亡率,非致死性MI(包括无症状MI),或非致死性中风的复合;和总死亡率。

[0317] 本研究的主要三级目的是评估每天AMR101 4g对空腹甘油三酯和LDL- C中的基线及从基线的百分比变化的效果。本研究的其他三级目的是评估治疗对支持功效和安全性分析以外的以下各项的效果:

[0318] ●总CV事件分析,定义为从随机化到第一和所有复发的主要CV事件的时间,该主要CV事件定义为CV死亡,非致死性MI(包括无症状MI),非致死性中风,冠状动脉血运重建,或通过侵入性/非侵入性测试确定为由心肌缺血引起的并需要紧急住院治疗的不稳定型心绞痛;

[0319] ●基线时糖尿病患者子集中的主要复合终点;

[0320] ●基线时代谢综合征患者子集中的主要复合终点,如通过对于所有女性及亚洲,西班牙裔,或拉美裔男性腰围≥35英寸(88cm),和对于所有其他男性腰围≥40英寸(102cm)定义的;

[0321] ●基线时糖代谢受损患者子集中的主要复合终点(访问2空腹血糖(FBG) 为100-125mg/dL);

[0322] ●基线时糖代谢受损患者子集中的关键次要复合终点(访问2FBG 100- 125mg/dL);

[0323] ●CV死亡,非致死性MI(包括无症状MI),非致死性中风,需要住院治疗≥24小时的心律失常,或心脏停搏的复合;

[0324] ●心血管死亡,非致死性MI(包括无症状MI),非选择性冠状动脉血运重建(定义为紧急或紧要分类),或通过侵入性/非侵入性测试确定为由心肌缺血引起并需要紧急住院的

不稳定型心绞痛的复合；

[0325] ●CV死亡，非致死性MI(包括无症状MI)，非选择性冠状动脉血运重建(定义为紧急或紧要分类)，通过侵入性/非侵入性测试确定为由心肌缺血引起并需要紧急住院治疗的不稳定型心绞痛，非致死性中风，或需要干预(如血管成形术，旁路手术，或动脉瘤修复)的外周血管疾病(PVD)的复合；

[0326] ●CV死亡，非致死性MI(包括无症状MI)，非选择性冠状动脉血运重建(定义为紧急或紧要分类)，通过侵入性/非侵入性测试确定为由心肌缺血引起并需要紧急住院治疗的不稳定型心绞痛，需要干预的PVD，或需要住院治疗≥24小时的心律失常的复合；

[0327] ●新的充血性心力衰竭(CHF)；

[0328] ●作为住院治疗的主要原因的新的CHF；

[0329] ●短暂性局部缺血性发作(TIA)；

[0330] ●PVD的截肢；

[0331] ●颈动脉血管血运重建；

[0332] ●定义为紧急，紧要，选择性，或挽救性的复合的所有冠状动脉血运重建；

[0333] ●紧急冠状动脉血运重建；

[0334] ●紧要冠状动脉血运重建；

[0335] ●选择性冠状动脉血运重建；

[0336] ●挽救性冠状动脉血运重建；

[0337] ●需要住院治疗≥24小时的心律失常；

[0338] ●心脏停搏；

[0339] ●缺血性中风；

[0340] ●出血性中风；

[0341] ●在基线前有中风史的患者子集中的致死性或非致死性中风；

[0342] ●新发作糖尿病，定义为在治疗/随访期间新诊断的2型糖尿病；

[0343] ●新发作高血压，定义为治疗/随访期间新诊断的收缩压≥140mmHg或舒张压≥90mmHg；

[0344] ●空腹甘油三酯(TG)，总胆固醇(TC)，低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)，高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)，非密度脂蛋白胆固醇(非HDL-C)，极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)，载脂蛋白B(Apo B)，高敏感性C反应蛋白(hsCRP 和log[hsCRP])，高敏肌钙蛋白(hsTnT)，和脂蛋白残粒胆固醇(RLP-C；从标准脂质测试(panel)估算，RLP-C＝TC-HDL-C-LDL-C[Varbo 2014])，(基于ITT被估量)：

[0345] ○评估基线生物标志物值与主要和关键次要终点内的治疗效果之间的关系；

[0346] ○评估AMR101对各标志物的效果；和

[0347] ○通过包括基线后生物标志物值(例如，在4个月或1年时)作为协变量，评估基线后生物标志物值与主要和关键次要复合终点内的治疗效果之间的关系。

[0348] ●空腹TG，TC，LDL-C，HDL-C，非HDL-C，VLDL-C，apo B，hsCRP， hsTnT，和RLP-C的自基线的变化和自基线变化百分比；

[0349] ●体重变化；和

[0350] ●腰围变化。

[0351] 研究群体

[0352] 本研究的群体为年龄≥45岁且具有确定的心血管疾病的男性和女性，或年龄≥50岁且患有糖尿病伴有一种另外的CVD风险因子的男性和女性。另外，所有患者均存在致动脉粥样硬化性血脂异常(定义为接受高胆固醇血症(但达到 LDL-C的治疗目标，通过他汀类药物治疗)和高甘油三酯血症治疗)。有关患者群体的更多详情列于以下入组标准中。患者需要同意参与研究并且愿意并能够遵守实验方案和研究程序。

[0353] 研究期间

[0354] 本研究包括以下研究期间：

[0355] 筛查期:在筛查期中，对患者进行入组和排除标准评估。

[0356] 在第一次访问研究单位(访问1)时，进行了评估患者在研究中的适格性(eligibility)的研究程序。在这一筛查访问中，患者在进行任何研究程序前签署知情同意表格;知情同意表格涵盖了治疗/随访期。基于访问1的评估，发生以下情况：

[0357] ●基于访问1的研究程序有资格(eligible)参与的患者返回研究单位进行访问2(随机化访问)以开始治疗/随访期。这种情况包括，例如，访问1时接受稳定剂量的他汀类药物，计划继续相同的他汀类药物和相同剂量的他汀类药物及无需清洗掉任何非他汀类调脂药物的患者。

[0358] ●基于访问1的研究程序没有资格参与且在接下来的28天内不太可能有资格(例如:不太可能稳定他汀类药物的剂量，不能清洗掉非他汀类调脂药物，等)的患者:这些患者在访问1后筛查失败。

[0359] ●基于访问1的研究程序没有资格参与的患者在接下来的28天内可变得有资格：为变得有资格，患者按照研究人员的决定返回进行第二次任选的筛查访问(访问1.1)，此时重复重新评估先前未通过的入组/排除标准所需的程序。这种情况包括例如，在访问1时开始接受他汀类药物治疗，在访问1时改变他汀类药物剂量和/或需要清洗掉非他汀类调脂药物的患者。以下适用于这些患者：

[0360] ○访问1时他汀类药物或他汀类药物剂量发生变化的患者需要在访问 1.1时进行脂质合格测量前至少28天保持稳定的他汀类药物剂量。在此期间，其他伴随药物(例如抗糖尿病治疗)可能已优化或稳定化。

[0361] ○在访问1时开始清洗的患者具有在访问1.1进行脂质合格测量前至少 28天(对于胆汁酸螯合剂仅7天)的清洗期。

[0362] ○访问1时接受稳定剂量的他汀类药物的患者，计划保持相同剂量的他汀类药物及不需要任何药物清洗，但被要求返回访问1.1以重复一项或多项与伴随药物无关的其他研究程序的患者。

[0363] ●基于访问1.1的额外研究程序有资格参与的患者返回研究单位进行访问 2(随机化访问)以开始治疗/随访期。

[0364] 在筛查期结束时，患者在随机化前需要满足所有入组和排除标准。筛查期后没有资格参与(基于访问1和/或说1.1的研究程序)的患者可在较晚日期返回进行重新筛查。这些患者需要重新启动访问1开始的所有程序。这包括需要更多时间来稳定一种或多种病症或治疗(例如:他汀类药物，抗糖尿病药，抗高血压药，甲状腺激素，HIV蛋白酶抑制剂治疗)的患者。

[0365] 治疗/随访期:第一次筛查访问(访问1)后42天内或对于具有第二次筛查访问(访问1.1)的那些患者在第一次筛查访问(访问1)后60天内,有资格的患者进入治疗/随访期。在此期间,患者在计划访问期间在研究场所接受研究药物,并在离开研究场所的同时服用研究药物。

[0366] 在访问期间,进行研究程序以评估功效和安全性。该程序的详细时间表见下表1。

[0367] 表1.程序的时间表

[0368]

	筛查	随访(FU)[13]

[0369]

研究日	第0天前最多42天	如果发生访问1.1，访问1可在第0天前至多60天发生[2]	0	120±10	360±10	720±10	1080±10	1440±10	1800+30	2160±10	最后访问(LV)[15]
FU月			0	4	12	24	36	48	60	72	可变
FU年			0	0.33	1	2	3	4	5	6	可变
访问#	1	1.1	2	3	4	5	6	7	8	9[14]	LV
研究程序：											
知情同意	X										
医疗，手术及家族史	X										
人口统计数据	X										
评估入组/排除标准	X[1]	X[3]	X								
身体检查			X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重，身高[4]	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
生命体征[5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
腰围			X			X					X
12导联ECG	X		X		X	X	X	X	X	X	X

[0370]

尿妊娠测试[6]	X		X							
伴随药物	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
随机化			X							
研究场所给药[7]			X	X	X	X	X	X	X	X	
功效事件				X	X	X	X	X	X	X	X
AE 评估			X	X	X	X	X	X	X	X	X
依从性检查[8]				X	X	X	X	X	X	X	X
化学和血液学[9]	X	X[3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
空腹脂质分布[10]	X	X[3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
遗传测试[11]			X							
生物标志物：hsCRP，apo B，hsTNT			X			X				X
归档的空腹血液样品[12]			X		X	X	X	X	X	X	X

[0371] [1]包括确定CV风险类别(参见入组标准)所需的程序和(空腹)血液样品(例如，hsCRP，计算的肌酐清除率)。

[0372] [2]筛查访问以对于基于访问1的数据没有资格参与的患者重新评估入组/排除标准。

[0373] [3]由于患者在访问1时未能满足入组/排除标准，因此对访问1.1时进行的选定研究程序重新评估入组/排除标准。

[0374] [4]仅第一次筛查访问时的身高。

[0375] [5]生命体征，包括收缩压和舒张压(mmHg)，心率，呼吸频率和体温。参与者在评估生命体征前至少坐5分钟。

[0376] [6]针对有生育潜能的女性。

[0377] [7]患者在到达研究场所前至少禁食10小时，此时获得所有的空腹血液样品。在取

得血液样品后,病人给予药物和食物。

[0378] [8]通过未使用的胶囊计数审查研究药物的依从性,需要时与患者讨论和商议依从性;最后访问时的最终研究依从性。

[0379] [9]安全性实验室研究-全血细胞计数:包括RBC,Hgb,Hct,WBC和差分以及血小板计数。生化指标包括总蛋白,白蛋白,碱性磷酸酶,ALT,AST,总胆红素,葡萄糖,钙,电解质(钠,钾,氯),血尿素氮(BUN),血清肌酐,尿酸,肌酸激酶,HbA1c。研究者认为必要时重复进行安全性实验室研究。

[0380] [10]TG,TC,HDL-C,LDL-C,非HDL-C,和VLDL-C。

[0381] [11]根据赞助者的决定将空腹血液样品储存用于未来的遗传学测试。该样品是任选的,因为当地法规可能禁止在国外收集或运输遗传样品,或者患者可能不同意。

[0382] [12]根据赞助者的决定用于进行方案中描述的重复分析或进行其他与心血管健康相关的测试。

[0383] [13]现场人员在访问2和访问3之间以及访问3和访问4之间通过电话联系每位患者。访问4后,每3个月进行联系。联系的目的是收集有关功效事件,不良事件,伴随药物的信息,确认患者的当前地址和联系信息,及提醒患者服用研究药物和下次访问的流程(logistics)。

[0384] [14]诊所访问以360天间隔持续和电话访问以90天间隔持续,直至研究结束日期确定。

[0385] [15]最后访问(LV)可能发生在DMC确定的研究结束日期后的30天内;研究结束日期暂定为第2160天,但由DMC确定的实际日期可能不同。

[0386] 研究持续时间

[0387] 患者在登记期内的不同时间进行随机分组,但所有患者均在大致相同的日期(即,研究结束日期)结束研究,且因此根据随机化的日期,随访的持续时间有所不同。计划的是所有随机化的患者接受研究药物,并进行随访直至研究结束日期。预计研究期间需要至少约1612个主要终点事件。在大约4.2年的时间内,8179名患者在全球多个研究场所随机化。随机化后,患者进行治疗和随访,直至估计最长6.5年。研究结束日期被确定为大约1612个主要功效事件被裁定的时间。表2显示了从筛查的第一名患者到最后的患者访问的研究时间表以及随后的数据库锁定。

[0388] 表2.研究时间表

[0389]

研究时间表	日期
第一个筛查的患者	2011年11月21日
第一个随机化的患者	2011年11月28日
最后一个随机化的患者	2016年8月4日
SAP终结	2016年7月8日
第一次DMC中期功效审查	2016年9月9日
第二次DMC中期功效审查	2017年8月11日
第一个最后访问患者	2018年3月1日
最后一个最后访问患者	2018年5月31日
数据库锁定	2018年9月6日

[0390] 研究组

[0391] 在访问2(第0天)时,有资格的研究患者被随机分配至以下治疗组:

[0392] ●第1组:AMR101(>96%E-EPA),每天4g(每天4粒1000mg胶囊)

[0393] ●第2组:安慰剂(每天四粒胶囊)

[0394] 每天服用4粒AMR101或安慰剂胶囊,上午2粒和晚上2粒(每天2次给药方案)。

[0395] 患者数

[0396] 这是事件驱动的试验,且预期在研究过程中需要至少1612个主要功效终点事件。共有约8179名患者进入研究以接受AMR101或安慰剂(每个治疗组约 4089名患者),以观察构成功效的主要复合终点的估计1612个事件。

[0397] 随机化

[0398] 在第0天,有资格的患者使用计算机生成的随机化方案随机分配到两个研究组中的一个。使用互联网(IWR)以1:1的比率提供对于AMR101或安慰剂的随机化治疗分配。

[0399] 盲法

[0400] 这是双盲研究。研究场所的患者,研究人员,药剂师和其他支持人员,赞助者的工作人员和指定人员,研究组织的研究管理人员和工作人员以及支持研究的供应商不知道随机化代码(即,他们不知道哪些研究参与者正在接受实验药物,和哪些参与者正在接受安慰剂药物)。研究药物AMR101和安慰剂胶囊在尺寸和外观上相似以保持致盲。

[0401] 在双盲治疗/随访期间,除进行分析的实验室人员外,所有人(患者,研究人员,药剂师和研究场所的其他支持人员,赞助者的工作人员和指定人员,研究组织的研究管理人员和工作人员以及管理/支持研究的供应商)对实验室功效测量的单个结果(包括脂质值)是盲的。在患者出现紧急事件的情况时,脂质分布的个人结果可以揭盲。

[0402] 分层

[0403] 参与者被分配到按照CV风险类别,依泽替米贝的使用和地理区域(例如,西方化,东欧和亚太国家)进行分层的治疗组。具有两个CV风险类别:

[0404] ●CV风险类别1:具有入组标准中定义的确定的CVD的患者。具有糖尿病和确定的CVD的患者包括在这一类别中。这些患者被定义为二级预防层级,一级风险类别和/或二级预防队列。

[0405] ●CV风险类别2:患有糖尿病和具有至少一种额外的CVD风险因子,但无确定的CVD的患者。这些患者被定义为一级预防层级,二级风险类别和/或一级预防队列。

[0406] 分层在入组时记录在IWR中。约70%的随机化患者属于CV风险类别1,和约30%的随机化患者属于CV风险类别2。当达到该风险类别的计划患者数时,停止对该风险类别的患者的入组。

[0407] 研究群体

[0408] 入组标准。本研究的入组标准详细列表提供于表3-5中。具体地,表3概述了本研究中患者的入组标准,而表4和表5进一步概述了基于该患者是否是患者的一级预防风险类别或二级预防风险类别的部分的入组标准。

[0409] 表3.本研究的患者入组标准

[0410]

研究入组标准	
1	年龄≥45岁且具有确定的CVD（即，一级预防风险类别；参见表4）或者年龄≥50岁的具有糖尿病合并一种另外的CVD风险因素（即，二级预防风险类别；见表5）的男性或女性。
2	空腹TG水平≥150 mg/dL (2.26 mmol/L)和<500 mg/dL (5.64 mmol/L)。由于甘油三酯的变异性，初始方案中存在10%的容差，这允许患者以≥135 mg/dL的适格甘油三酯水平入组。2013年5月进行的方案修订将可接受的甘油三酯水平的下限从150 mg/dL改变为200 mg/dL，没有变异容差。
3	LDL-C >40 mg/dL且≤100 mg/dL，并在用于随机化的LDL-C和TG适格测量前接受稳定的他汀类药物治疗(±依泽替米贝)≥4周。
4	未怀孕，未哺乳，没有怀孕计划，并且在研究期内采取可接受的避孕方式（如果有生育潜能）的女性，除非她们的性伴侣是手术绝育的或女性是禁欲的。有生育潜能的妇女在随机化前需要阴性尿妊娠测试。
5	能够提供知情同意并遵守研究时间表。
6	同意研究期间遵循并维持医生建议的饮食。

[0411] 稳定治疗定义为在进行脂质定量测量(TG和LDL-C)前至少28天相同日剂量的相同他汀类药物，和如果适用，脂质定量测量(TG和LDL-C)前至少28天相同日剂量的依泽替米贝。在访问1时开始其他汀类药物治疗或依泽替米贝使用的患者，或者在访问1时改变其他汀类药物，他汀类药物剂量和/或依泽替米贝剂量的患者，需要经历自开始/改变起至少28天的稳定期并在清除期后测量其适格(qualifying)脂质测量值(TG和LDL-C)(访问1.1时)。他汀类药物可以在使用或不使用依泽替米贝的情况下施用。

[0412] 如果患者在第一次资格审查访问(访问1)时TG和LDL-C合格并且符合所有其他入组/排除标准，则他们在访问2时随机化。如果患者在第一次资格审查访问(访问1)时不合格，则允许第二次重新资格审查访问(访问1.1)。对于某些患者，由于他们需要稳定药物治疗和/或需要清洗药物，因此需要在稳定/清洗期后进行第二次重复资格审查访问(访问1.1)。

[0413] 如果妇女符合研究者记录的以下标准之一，则不被视为具有生育潜能：她们在签署知情同意表格前进行了子宫切除术，输卵管结扎术或双侧卵巢切除术；和/或其处于绝经后，定义为自其最后一个月经期起≥1年或其卵泡刺激素 (FSH)水平处于绝经范围内。

[0414] 具有确定的CVD(CV风险类别1中)的患者如表4中详述的定义。

[0415] 表4.一级预防风险类别(即，CV风险类别1)的入组标准

[0416]

一级预防风险类别(即，二级预防队列)	
定义为年龄≥45岁且具有以下一项或多项的男性或女性：	
1	记录在案的冠状动脉疾病(CAD；必须满足以下主要标准中的一项或多项)： a. 记录的多血管 CAD(至少两条主要心外膜冠状动脉≥50%狭窄—有或没有先前的血运重建)。 b. 记录的先前 MI。 c. 高风险非ST段升高急性冠状动脉综合征(NSTE-ACS)的住院治疗(具有缺血的客观证据：ST段偏离或生物标志物阳性)。
2	记录的脑血管或颈动脉疾病(必须满足以下主要标准之一)： a. 记录的先前缺血性中风。 b. 颈动脉狭窄≥50%的症状性颈动脉疾病。

[0417]

	c. 无症状的颈动脉疾病，经血管造影术或双功能超声检查，颈动脉狭窄≥70%。 d. 颈动脉血运重建史(基于导管或手术)。
3	记录的外周动脉疾病(PAD：必须满足以下主要标准中的一项或多项)： a. 踝臂指数(ABI)<0.9，具有有间歇性跛行症状。 b. 主髂动脉或外周动脉介入史(基于导管或手术)。

[0418] CVD高风险(CV风险类别2中)的患者如表5中详述的定义。

[0419] 表5.二级预防风险类别(即,CV风险类别2)的入组标准

[0420]

二级预防风险类别(即，一级预防队列)	
定义为具有以下各项：	
1	需要药物治疗的糖尿病（1 型或 2 型）。
2	年龄≥50 岁的男性和女性。
3	访问 1 时以下情况之一（另外的 CVD 风险因子）： a. 男性≥55 岁；女性≥65 岁。 b. 吸烟者或访问 1 前 3 个月内停止吸烟。 c. 高血压(收缩压≥140 mmHg 或舒张压≥90 mmHg)或服用抗高血压药物。 d. 男性 HDL-C ≤40 mg/dL 或女性 ≤50 mg/dL。 e. HsCRP >3.00 mg/L (0.3 mg/dL)。 f. 肾功能障碍：肌酐清除率(CrCL) >30 和<60 mL/min。

[0421]

	g. 视网膜病，定义为以下任一种：非增殖性视网膜病，前增殖性视网膜病，增殖性视网膜病，黄斑病，晚期糖尿病性眼病，或光凝史。 h. 微量或大量白蛋白尿。微量白蛋白尿定义为阳性 micral 或其他试纸测试(可从医疗记录获得)，白蛋白/肌酐比率≥2.5 mg/mmol 或至少连续两次定时收集的白蛋白排泄率≥20 mg/min；大量白蛋白尿定义为 Albustix 或其他总蛋白尿的浸棒证据，白蛋白/肌酐比率≥25 mg/mmol 或至少连续两次定时收集时白蛋白排泄率≥200 mg/min。 i. ABI <0.9，无间歇性跛行症状(ABI <0.9 且有间歇性跛行症状的患者计入二级预防风险类别下)。
具有上述定义的糖尿病和 CVD 的患者基于心血管疾病要求是有资格的，并将计入 CV 风险层级 1 下。仅患有糖尿病且无记录的以上定义 CVD 的患者需要至少一种另外的风险因子，并计入一级预防风险类别下。	

[0422] 排除标准:符合表6中列举的以下排除标准的患者没有资格参于本研究。

[0423] 表6.本研究的患者排除标准

[0424]

研究排除标准	
1	严重(纽约心脏协会[NYHA]四级)心力衰竭。
2	预期在未来 2 年内导致死亡的任何威胁生命的疾病(CVD 除外)。
3	活动期严重肝病的诊断或实验室证据。
4	筛查时（访问 1）血红蛋白 A1c >10.0% (或 86 mmol/mol IFCC 单位)。如果患者在访问 1 时未达到该标准(HbA1c >10.0%或 86 mmol/mol IFCC 单位)，他们可以优化抗糖尿病治疗并在访问 1.1 时再次测试。
5	控制不良的高血压：收缩压(SBP) ≥200 mmHg 或舒张压(DBP) ≥100 mmHg(尽管接受抗高血压治疗)。

[0425]

6	计划的冠状动脉介入治疗或任何非心脏重大外科手术。
7	已知的家族性脂蛋白脂肪酶缺陷(Fredrickson I 型)，载脂蛋白 C-II 缺陷或家族性 β 脂蛋白血症(Fredrickson III 型)。
8	在筛查(访问 1)前 90 天内参与另一项涉及研究药剂的临床试验。在参与本研究的同时，患者不得参与任何其他研究药物或医疗器械临床试验(允许参与不进行额外治疗干预的登记或观察性研究)。
9	对他汀类药物治疗不耐受或过敏。
10	已知对鱼和/或贝类或者研究产品或安慰剂的成分过敏。
11	急性或慢性胰腺炎史。
12	吸收不良综合征和/或慢性腹泻。(注：经历胃/肠旁路手术的患者被视为具有吸收不良，因此被排除；经历胃束带术的患者被允许进入试验)。
13	在筛查期中(访问 1 后)使用非研究药物相关的，非他汀类，调脂药物，膳食补充剂或食品，和/或在治疗/随访期中计划使用，包括： a. 筛查期中(访问 1 后)和/或研究期间计划使用烟酸>200 mg/天或贝特类药物；在访问 1 前的最后 28 天内服用烟酸> 200 mg/天或贝特类药物的患者需要在最后一次使用后进行至少 28 天的清洗，并在清洗期后(访问 1.1)测量其适格脂质(TG 和 LDL-C)。 b. 筛查期中(访问 1 后)和/或计划在研究的治疗/随访期中使用任何 ω-3 脂肪酸药物(含有 EPA 和/或 DHA 的处方药)。为有资格参与研究，访问 1 前的最后 28 天内服用 ω-3 脂肪酸药物的患者(荷兰患者除外)需要在最后一次使用后进行至少 28 天的清洗期，并在清洗期后(访问 1.1)测量其适格脂质(TG 和 LDL-C)。但仅使用含有 EPA 和/或 DHA 的 ω-3 脂肪酸药物进行治疗的荷兰的患者被）排除，且不允许清洗。 c. 筛查期中(访问 1 后)和/或计划在研究的治疗/随访期中使用含 ω-3 脂肪酸的膳食补充剂(如亚麻籽，鱼，磷虾或藻油)。为有资格参与研究，访问 1 前的最后 28 天内服用>300

[0426]

	mg/天 ω-3 脂肪酸(EPA 和 DHA 的综合量)的患者(荷兰的患者除外)需要在最后一次使用后进行至少 28 天的清洗期，并在清洗期后(访问 1.1)测量其适格脂质测量(TG 和 LDL-C)。但仅使用>300 mg/天 EPA 和/或 DHA 的含 ω-3 脂肪酸的膳食补充剂治疗的荷兰的患者被排除，且不允许清洗。 d. 筛查期中(访问 1 后)和/或计划在研究的治疗/随访期中间使用胆汁酸螯合剂。为有资格参与研究，访问 1 前 7 天内服用内胆汁酸螯合剂的患者需要在最后一次使用后进行至少 7 天的清洗期，并在清洗期后(访问 1.1)测量其适格脂质测量(TG 和 LDL-C)。 e. 筛查期中(访问 1 后)和/或计划在研究的治疗/随访期中使用前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 kexin 9 (PCSK9)抑制剂。为有资格参与研究，患者在筛查访问前 90 天内不能服用 PCSK9 抑制剂。
14	其他药物(不被标示为用于改变血脂)： a. 他莫昔芬，雌激素类，黄体酮类，甲状腺激素治疗，系统性皮质类固醇(允许使用局部，外用，吸入或鼻用皮质类固醇)，筛查期间进行适格脂质测量(TG 和 LDL-C)前≥28 天不稳定 HIV 蛋白酶抑制剂。为有资格参与研究，访问 1 前 28 天内未服用稳定剂量的这些药物的患者需要进行在最后剂量改变起至少 28 天的稳定期，并在清洗期后(访问 1.1)测量其适格脂质测量(TG 和 LDL-C)。 b. 筛查期中(除非≥28 天清洗)和/或计划在研究的治疗/随访期中使用环磷酰胺或系统性类视黄醇类。为有资格参与研究，访问 1 前 28 天内服用这些药物的患者需要进行在最后一次使用起至少 28 天的清洗期，并在清洗期后(访问 1.1)测量其适格脂质测量(TG 和 LDL-C)。
15	已知的 AIDS（允许无 AIDS 的 HIV 阳性患者）。
16	肾功能不全或肌酐清除率<30 mL/min (0.50 mL/sec)需要腹膜透析或血液透析。
17	访问 1 时不明原因的肌酸激酶浓度升高 >5 × ULN 或由于已知肌肉疾病(如，多肌炎，线粒体功能障碍)的升高。

[0427]

18	研究者认为可能对患者构成风险或使得参与研究不符合患者最大利益的任何状况或治疗。
19	过去 6 个月内药物滥用或酗酒，以及在研究期间不能/不愿意避免药物滥用/过量饮酒，或在任何一小时内男性饮酒 5 单位或以上和女性饮酒 4 单位或以上(偶发的过量饮酒或狂饮)。过量饮酒是指平均每天>2 单位的酒精。酒精单位定义为 12 盎司(350 mL)啤酒，5 盎司(150 mL)葡萄酒或 1.5 盎司(45 mL)80 标准度数饮用酒精。
20	精神/心理障碍，或预期患者难以遵守研究要求或理解研究目标的其他任何原因和参与研究的潜在风险(访问 1 时评估)。

[0428] 研究程序

[0429] 本研究的筛查期包括两次访问，访问1和访问1.1。

[0430] 筛查访问(访问1)：在访问1期间，患者来到研究场所并被指示在访问前禁食至少10小时。如果患者基于访问1的程序确认为适合随机化，则需要在访问1后42天内随机化。筛查访问1时进行以下程序：

[0431] ●获得签署的知情同意；

[0432] ●为患者分配患者编号；

[0433] ●获得医疗，手术和家族史；

[0434] ●记录人口统计数据；

[0435] ●获得身高，体重和体重指数；

[0436] ●获得生命体征(收缩压和舒张压，心率，呼吸频率和体温)；

[0437] ●获得12导联心电图；

[0438] ●评估入组/排除标准；

[0439] ●这包括确定CV风险类别(参见入组标准)所需的程序和(空腹)血液样品 (例如，hsCRP，计算的肌酐清除率)；

[0440] ●获得用于化学和血液学测试的空腹血液样品；

[0441] ●获取脂质分布(TG，TC，HDL-C，LDL-C，非HDL-C，VLDL-C)所需的空腹血液样品；

[0442] ●对有生育潜能的妇女进行尿妊娠测试；

[0443] ●记录伴随药物治疗；和

[0444] ●指示患者在下次访问前禁食至少10小时。

[0445] 筛查访问(访问1.1)：因符合所有入组标准而没有任何排除标准而在访问 1后有资格参与研究的患者跳过访问1.1而返回研究场所进行用于随机化的访问2和开始研究的治疗/随访期。对于这些患者，访问2在访问1后不久发生。在访问1中不合格的患者根据研究者的决定返回研究场所进行第二次资格审查访问(访问1.1)。在访问1.1时，重复访问1时导致不合格的程序。如果患者符合所有入组标准且他们不再达到排除标准，则患者在访问1.1后有资格被随机化。如果患者在访问1.1时进行评估并且根据访问1.1时的重复程序适合随机化，则他们需要在访问1后60天内随机化。对于某些患者，在访问1后至少28 天必须进行

访问1.1以检查适格性。这些是在访问1时开始使用他汀类药物进行治疗,改变其他汀类药物,改变其他汀类药物的日剂量,开始清洗禁用药物或开始使用特定药物的稳定期(详情见上文入组/排除标准)的患者。访问1时的这些变化的任一种可能影响适格脂质水平,且因此患者需要进行访问1.1以基于访问1时测定的脂质水平要求(TG和LDL-C)确定其是否合格。导致访问1不合格的其他程序也在访问1.1时重复。在筛查访问1.1时执行以下程序:

[0446] ●获得生命体征(收缩压和舒张压,心率,呼吸频率和体温);

[0447] ●评估入组/排除标准;仅重复那些在访问1时患者被视为没有资格的那些评估;

[0448] ●获得用于化学和血液学测试的空腹血液样品。仅获得在访问1时患者被视为没有资格的那些样品;

[0449] ●如果患者在访问1时被视为没有资格,则获得用于脂质分布(TG,TC, HDL-C,LDL-C,非HDL-C,VLDL-C)的空腹血液样品。这包括在访问1时开始他汀类药物治疗,改变其他汀类药物,改变其他汀类药物的日剂量,开始清洗禁用药物或开始特定药物的稳定期的患者(详情参见入组/排除标准)。这些患者在访问1.1时采集用于适格脂质值(TG和LDL-C)的空腹血液样品,并评估TG 和LDL-C入组标准;和

[0450] ●记录伴随药物。

[0451] 本研究的治疗/随访期包括访问2,访问3和访问4-9。尽一切努力在规定的窗口期内完成后续访问。

[0452] 随机化访问(访问2;第0天):合格的患者返回研究场所进行访问2。在访问2时进行以下程序:

[0453] ●进行体检;

[0454] ●获得体重;

[0455] ●获得生命体征(收缩压和舒张压,心率,呼吸频率和体温);

[0456] ●测量腰围(诊断代谢综合征的因素之一);

[0457] ●获得12导联心电图;

[0458] ●评估入组/排除标准;

[0459] ●获得空腹血液样品,其用于:

[0460] ○化学和血液学测试;

[0461] ○脂质分布(基线);

[0462] ○生物标志物分析(基线);

[0463] ○遗传测试(任选的血液样品);和

[0464] ○归档(在由IRB/IEC批准的国家和地点,并取决于国家法规)。

[0465] ●对有生育潜能的妇女进行了尿妊娠测试(必须为阴性以随机化);

[0466] ●分配研究药物并记录随机化编号;

[0467] ●指导患者如何服用研究药物;

[0468] ●施用研究药物-注:研究药物在收集所有空腹血液样品后与食物一起口服;

[0469] ●评估并记录不良事件;

[0470] ●记录伴随药物;和

[0471] ●指导患者:

[0472] ○携带所有研究用品至下次访问;

[0473] ○在下一次访问的上午不服用研究药物;和

[0474] ○在下一次访问前禁食≥10小时。

[0475] 访问3(第120天;约4个月):在第120天±10天,患者返回研究场所进行访问3。执行以下程序:

[0476] ●体检;

[0477] ●获得体重;

[0478] ●获得生命体征(收缩压和舒张压,心率,呼吸频率和体温);

[0479] ●获取空腹血液样品,其用于:

[0480] ○化学和血液学测试;和

[0481] ○脂质分布。

[0482] ●通过未使用的胶囊计数审查研究药物依从性;按照需要,与患者讨论和商议依从性;

[0483] ●施用研究药物-注:研究药物应在收集所有空腹血液样品后与食物一起口服;

[0484] ●评估并记录功效事件;

[0485] ●评估并记录不良事件;

[0486] ●记录伴随药物;

[0487] ●指导患者:

[0488] ○携带所有研究用品至下一次访问;

[0489] ○在下一次访问的上午不服用研究药物;和

[0490] ○下一次访问前禁食≥10小时。

[0491] 访问4,5,6,7,8和9:在访问4:第360天±10;访问5:第720天±10;访问6:第1080天±10;和访问7:第1440天±10;访问8:第1800天±10:访问9:第2160天±10,执行以下程序:

[0492] ●体检;

[0493] ●获得体重;

[0494] ●获得生命体征(收缩压和舒张压,心率,呼吸频率和体温);

[0495] ●测量腰围(仅在访问5时收集);

[0496] ●获得12导联心电图;

[0497] ●获取空腹血液样品,其用于:

[0498] ○化学和血液学测试;

[0499] ○脂质分布;

[0500] ○生物标志物分析(仅在访问5时收集);和

[0501] ○归档(在国际审查委员会(IRB)/独立道德委员会(IEC)批准的国家和地点,并取决于国家法规);

[0502] ●通过未使用的胶囊计数审查研究药物的依从性;需要时,与患者讨论和商议依从性;

[0503] ●施用研究药物-注:研究药物应在收集所有空腹血液样品后与食物一起口服;

[0504] ●评估并记录功效事件;

[0505] ●评估并记录不良事件;

[0506] ●记录伴随药物;和

[0507] ●指导患者：

[0508] ○携带所有研究用品至下一次访问；

[0509] ○在下一次访问的上午不服用研究药物；和

[0510] ○下一次访问前禁食≥10小时。

[0511] 附加的访问：研究的结束日期预期为第2160天，但实际结束日期取决于 DMC对研究结束日期的确定以及发生大约1612个主要疗效事件的时间。如果实际研究结束日期晚于预期结束日期，则计划在访问7和最后访问之间进行附加的访问，访问之间最多360±10天。如果实际研究结束日期早于预期结束日期，则发生较少访问，且最后访问(见下文“最后访问-研究结束”的章节)发生得较早。在附加的访问时，执行相同的程序。无论附加访问的次数，在DMC确定研究结束日期后，进行最后访问，其程序如下文“最后访问-研究结束”一节中所列。

[0512] 最后访问-研究结束：所有患者同时完成研究(在研究结束日期后的30天窗口内)，无论其随机化的日期。研究的结束日期计划为第2160天，但实际结束日期取决于DMC在发生约1612个主要功效事件时确定的研究结束日期(事件驱动的试验)。对于每位患者，最后访问可能发生在由DMC确定的实际研究结束日期后的30天内。但是，对于基于CV事件的功效终点，只有在计划的实际研究结束日期之前(包括该日期)发生的事件包括在功效分析中。所有患者需要进行最终随访。在研究结束日期后30天内未进行最终随访的极少数情况中任何联系患者的尝试记录在特殊联系表中，直至/除非获得适当的信息。在最后访问中，执行以下程序：

[0513] ●体检；

[0514] ●获得体重；

[0515] ●获得生命体征(收缩压和舒张压，心率，呼吸频率和体温)；

[0516] ●测量腰围；

[0517] ●获得12导联心电图；

[0518] ●获取空腹血液样品，用于：

[0519] ○化学和血液学测试；

[0520] ○脂质分布；

[0521] ○生物标志分析；和

[0522] ○归档(在经IRB/IEC批准的国家和地点，并取决于国家法规)。

[0523] ●通过未使用的胶囊计数确定研究药物依从性；

[0524] ●评估并记录功效事件；

[0525] ●评估并记录不良事件；和

[0526] ●记录伴随药物。

[0527] 电话随访联系：现场人员在以下研究日通过电话联系每位患者：第60天±3天；第180天±5天；第270天±5天；第450天±5天；第540天±5天；第 630天±5天；第810天±5天；第900天±5天；第990天±5天；第1170天±5 天；第1260天±5天；第1350天±5天；第1530天±5天；第1620天±5天；第 1710天±5天；第1890天±5天；第1980天±5天；和第2070天±5天。

[0528] 如果研究的治疗/随访期延长超过预期的结束日期(第2160天)，则在附加的访问

±5天之间每3个月进行额外的电话随访。如果研究的治疗/随访期短于预期的结束日期,则需要较少的电话随访。在此时间范围内,尽最大努力与每位患者进行联系。从患者收集以下信息:

[0529] ●与CV事件相关的可能功效终点。要求患者返回研究场所以评估确认的任何终点或事件;

[0530] ●不良事件;

[0531] ●伴随药物;和

[0532] ●当前地址和联系信息。

[0533] 提醒患者以下事项:

[0534] ●根据指定的给药时间表服用研究药物,及食物;

[0535] ●返回研究中心进行下一次访问的时间;

[0536] ●将未使用的研究药物带到下一次访问;

[0537] ●在下一次访问的上午不服用研究药物;和

[0538] ●在下次访问前禁食至少10小时。

[0539] 实验室程序

[0540] 临床实验室程序和评估:用于筛查和安全性的所有临床实验室测定由经认证的临床实验室在赞助者或其指定人士的监督下进行。在任何可能和适当的情况下,在禁食至少10小时后收集用于临床实验室程序的样品。为本研究之目的,除水(和任何必需的药物)外,禁食被定义为不通过口腔摄入任何东西。研究人员审阅并签署所有实验室测试报告。在筛查时,实验室值超出排除标准中规定的排除限度的患者未纳入研究中(如果研究人员将这类值归类为无临床意义,则这类患者被考虑用于该研究)。随机化后,如果实验室值超出正常范围,研究者将收到通知。在这种情况下,研究人员需要进行临床适当的后续程序。

[0541] 安全性实验室测试:安全性参数由经认证的临床实验室在筛查(访问1或访问1.1),随机化访问(访问2;第0天),访问3(第120天;约4个月)和所有其他后续访问(包括最后访问)时分析。安全性实验室测试包括:

[0542] ●全血细胞计数(CBC)的血液学分析,包括RBC,血红蛋白(Hgb),血细胞比容(Hct),白细胞计数(WBC),白细胞分类和血小板计数;和

[0543] ●生化组分析,包括总蛋白,白蛋白,碱性磷酸酶,丙氨酸氨基转移酶(ALT/SGPT),天冬氨酸甜氨基转移酶(AST/SGOT),总胆红素,葡萄糖,钙,电解质(钠,钾,氯),血尿素氮(BUN),血清肌酐,尿酸,肌酸激酶,和HbA1c。

[0544] 根据实验室提供的正常范围,每次访问的各项实验室结果分类为低(L),正常(N)和高(H)。每一次基线后访问和总体基线后访问存在基线偏离。如果基线后患者访问可获得测试参数的多个测量值,则最大极值包括在偏移表(shift table) 中。对于总体基线后访问的基线偏离,包括来自所有访问的值(包括非计划测量值)。化学偏移表包括空腹脂质参数。连续脂质值作为功效分析的部分呈现。

[0545] 空腹脂质分布:空腹脂质分布包括:TG,TC,LDL-C,HDL-C,非HDL- C和VLDL-C。在所有访问时,使用Friedewald公式计算LDL-C。在访问1和访问1.1时,如果在同一次访问时TG>400mg/dL(4.52mmol/L),则使用直接 LDL-C。这些LDL-C值用于评估LDL-C入组标准(用于随机化的LDL-C合格测量)和用于评估LDL-C未达到目标时他汀类药物治疗的变化。在所有剩

余的访问(除访问2和访问4外)中,如果在同一访问中TG>400mg/dL(4.52mmol/L),通过直接LDL胆固醇或通过制备型超速离心测量LDL-C。另外,无论TG水平如何,在访问2(0个月的随访,基线)和访问4(12个月的随访)时,通过制备型超速离心法测量LDL-C。这些制备型超速离心LDL-C测量值用于统计分析,包括计算相对于基线的百分变化(1年相对于基线)。每次访问计算Hopkins LDL-C。

[0546] 遗传测试:根据赞助者的决定,储存空腹血液样品用于将来的遗传测试。该测试的具体内容日后确定。该样品是任选的,因为当地法规可能禁止在国外收集或运输遗传样品,或者患者可能不同意。遗传测试的研究寻找基因与某些疾病之间的关联,包括其治疗,如药物和医疗保健。血液样品在研究中心由常规的协议要求的实验室收集。每个带有用于遗传测试的样品的患者试管仅标记患者编号。现场保持受试者代码识别清单以供交叉参考。患者编号不包含任何可识别信息(即患者,姓名首字母,出生日期等)。未分析的样品在研究结束后由赞助者冷冻保存最多2年,其在此时被销毁。如果样品进行测试,结果不报告给患者,父母,亲属或主治医生,也不会记录在患者的医疗记录中。就该样品没有与现场或患者进行后续接触。受试者可以在直至分析的任何时候撤回其对基因测试的同意,即使在获得样品后。受试者可以书面通知现场其撤回对研究的基因测试部分的同意,并且由现场记录在受试者图表中,并记录在CRF中。实验室接到通知取出样品并销毁。可能已经进行可能的遗传生物检测,且可能与全基因组关联研究(GWAS)一样广泛或者与单一基因靶向方法一样有限;潜在的目标基因包括但不限于编码以下基因:Apo C3,Apo A5,CETP,LPL,PCSK9, TNFα,TNFβ,ALOX5,COX2,FABP基因,触珠蛋白1和触珠蛋白2。

[0547] 生物标志物测定:生物标志物测定包括:hsCRP,Apo B和hsTnT。

[0548] 另外的实验室测试:进行另外的实验室测试,且包括:

[0549] ●在如程序时间表(表1)中所列的特定访问时,对有生育潜能的妇女进行了尿妊娠测试。尿妊娠测试在研究场所使用市场上销售的测试试剂盒进行,或在经认证的临床实验室进行;

[0550] ●用于归档的空腹血液样品(10mL)。该样品仅在当地法规允许的国家和在 IRB或IEC批准的地点收集。来自归档样品的血浆冷冻保存在两个独立的等份中,并按照赞助者的决定用于进行实验方案中所述的重复分析或进行其他与心血管健康相关的测试;和

[0551] ●进行潜在的非遗传生物测定,包括但不限于:Apo A1,Apo C3,Apo E, NMR脂质分布(颗粒大小和数量),氧化LDL,Lp(a),Lp-PLA_2,血清脂肪酸浓度,和γ-谷氨酰转移酶(GGT)。

[0552] 实验室结果的盲法:在试验的双盲期内,所有功效实验室结果对于患者,研究人员,药剂师和研究场所的其他支持人员,赞助者的工作人员和指定人员,研究组织的研究管理人员和工作人员以及管理和/或支持研究的供应商是盲的 (不提供数值),但进行测定的实验室人员除外。为确保患者安全性,hsTnT值已报告至现场。

[0553] 临界实验室值的标记(flagging):临界实验室值是可能具有授权的医疗干预以避免对患者造成可能伤害的值。临界实验室值在研究的实验室手册中定义,并且通过向研究场所提供的实验室报告中的特殊注释(标志)通知研究场所临界实验室值(临界高或临界低)的发生。尽管在研究的双盲期内作为功效终点的部分的实验室值未提供给研究场所,但当患者样品的TG值大于1000mg/dL(11.29 mmol/L)(临界高TG值)或患者样品的LDL-C值大

于130mg/dL(3.37mmol/L)(临界高LDL-C值)时,通知研究场所。通过7天内的重复测量(新的空腹血液样品) 确认这些临界高值。大于2000mg/dL(22.58mmol/L)的TG值也被标记,以便研究人员能够尽快采取适当的医疗行动。

[0554] 如果TG值被确认为临界高,患者可以停止使用研究药物,并有选择得以留下来继续进行研究。研究人员对每位患者使用最佳临床判断,包括在患者停用研究药物后使用经批准的降TG的药物。如果LDL-C值被确认为临界高,研究人员需要采取适当的医疗行动,包括:加强/强化治疗生活方式的改变(包括饮食和体育活动),增加目前他汀类药物治疗的剂量,添加依泽替米贝或开出 (prescribing)更有效的他汀类药物以降低LDL-C。研究人员对每位患者采用最佳临床判断。

[0555] 医疗程序

[0556] 医疗,手术和家族史:收集所有患者的医疗史,包括家族史和关于病态和过敏的所有详情,发作日期,当前病症的状态以及吸烟和饮酒情况。

[0557] 人口统计数据:收集所有患者的人口统计数据信息,包括出生日期,月份和年份,种族,和性别。

[0558] 生命体征和患者测量:生命体征包括收缩压和舒张压,心率,呼吸频率,和体温。使用标准化流程测量血压:

[0559] ●患者坐≥5分钟,脚平放在地板上且测量臂得到支撑,使得血压计袖带的中点处于心脏水平;和

[0560] ●使用带适当尺寸袖带的水银血压计或自动血压测量装置,球囊置于臂动脉上方居中。

[0561] 将血压记录到血压计上最接近的2mmHg标记或自动装置上最接近的整数。1-2分钟后重复血压读数,并将第二次读数记录到最接近的2mmHg标记。

[0562] 测量并显示表7A中所示的基线值类别和基线后终点值类别。潜在临床重要(PCS)的生命体征治疗紧急值的定义见下表7b。

[0563] 表7A.生命体征值类别

[0564]

生命体征	低	正常	高
收缩压	≤90mmHg	>90mmHg至<160mmHg	≥160mmHg
舒张压	≤50mmHg	>50mmHg至<100mmHg	≥100mmHg
脉搏	≤50次/min	>50次/min至<90次/min	≥90次/min

[0565] 表7B.潜在临床重要的生命体征值定义

[0566]

生命体征	PCS 低	PCS 高
收缩压	≤90 mmHg 且降低≥20 mmHg; ≤90 mmHg; 降低≥20 mmHg	≥160 mmHg 且提高 ≥20 mmHg; ≥ 160 mmHg; 提高≥20 mmHg
舒张压	≤50 mmHg 且降低≥10 mmHg; ≤50 mmHg; 降低>10 mmHg	≥100 mmHg 且提高>10 mmHg; ≥100 mmHg; 提高 10 mmHg
脉搏	≤50 次/min 且降低≥15 次/min; ≤50 次/min; 降低≥15 次/min	≥90 次/min 且升高≥15 次/min; ≥90 次/min; 升高≥15 次/min

[0567] 按照治疗组总结具有任何基线后PCS生命体征值的患者数量(%)。提供了符合阈值标准的患者的列表。

[0568] 体检:体检包括一般外观,皮肤及特定头颈部,心脏,肺,腹部,四肢,和神经肌肉评估的原始记录。

[0569] 身高,体重和体重指数:测量身高和体重。对穿着室内服装,脱下鞋和膀胱排空的患者进行体重测量。

[0570] 腰围:用卷尺测量腰围,如下:从髋骨顶端开始,然后将卷尺环绕一周- 与肚脐齐平。确保卷尺贴紧,但不压迫皮肤,并与地板平行。患者在测量腰围时不应屏住呼吸。

[0571] 12导联心电图(ECG):每年获取ECG(标准12导联)。现场人员在每次访问时尽力使用相同的设备对患者进行ECG检查。现场对心电图进行了审查以检测无症状MI。发送无症状MI以用于事件裁判。所有随机化后的ECG(方案规定的和其他的)被发送至CEC以用于评估无症状MI。在筛查(访问1),随机化访问 (访问2;第0天)和所有其他后续访问(包括研究的最后访问)时,测量12导联心电图参数,包括心率(bpm),PR间期(msec),QRS间期(msec),QT间期(msec) 和QTc间期(msec),并对所有患者总结总体解释和无症状MI(是/否)。

[0572] 任何时候的治疗紧急PCS高值被定义为从低于或等于基线时定义的PCS 值的值到任何基线后测量时的PCS高值的变化。任何时候的治疗紧急PCS低值被定义为从大于或等于基线时的较低PCS值的值到任何基线后测量的PCS低值的变化。表8提供了PCS ECG值。

[0573] 表8.潜在临床重要的ECG值定义

[0574]

ECG参数	PCS低	PCS高
PR间期	<120msec	>120msec且从基线升高>20msec

QRS间期	N/A	>110msec
QTc	N/A	>500msec

按照治疗组显示基线后PCS ECG值的患者数量(%)。包括具有潜在临床重要的ECG值变化的受试者列表。

[0576] 治疗和程序

[0577] 治疗方案,剂量和持续时间:有资格的研究患者在第0天被随机分配至两个治疗组之一。根据随机分组的个体日期和表9中的总体研究停止日期,每组中的患者接受4g/天的AMR101或安慰剂,最长6.5年。研究药物的日剂量为每天4粒胶囊,每天2次2粒服用(每天2次给予2粒胶囊)。

[0578] 表9.治疗期中的给药时间表

[0579]

治疗组	日剂量	每日胶囊数
1	4g	4粒1000mg AMR101胶囊
2	安慰剂	4粒匹配的安慰剂胶囊

[0580] 患者被指示在进食时(即在早,晚餐时或结束时)服用研究药物。在患者安排进行研究访问的日子,研究药物的日剂量在收集所有空腹血液样品后与现场提供的食物一起由现场人员施用。为本研究的目的,禁食定义为除水(和任何必需的药物)外不通过口摄入任何东西至少10小时。治疗分配(assignment)

[0581] 识别编号:在每个地点为每个患者建立唯一的病人识别编号(患者编号)。在整个研究过程中,患者编号用于识别患者,并列入所有记录中。如果患者没有资格接受治疗,或如果患者中断研究,则不能将该患者编号重新分配给另一名患者。患者编号用于根据随机化时间表将患者分配至两个治疗组之一。

[0582] 药物随机化:仅符合所有入组标准且不符合任何排除标准的合格患者被随机分组并从访问2(第0天)开始接受研究药物治疗。有资格的患者被随机分配到两个治疗组之一。随机化按照CV风险类别,依泽替米贝的使用和地理区域 (西方化,东欧和亚太国家)进行分层。约70%的随机化患者属于CV风险类别1,包括具有确定的CVD的患者;和约30%的随机化患者属于CV风险类别2,包括患有糖尿病和具有至少一种另外的风险因子但没有确定的CVD的患者。当该疾病风险类别中达到计划的人数时,停止对该风险类别的患者的入组。

[0583] 紧急揭盲:在紧急情况下,当了解患者的治疗分配对于患者的临床管理或健康至关重要时,研究人员可以要求患者的治疗分配揭盲。在对患者的个体治疗分配揭盲之前,研究人员评估不良事件与研究药物施用(是或否)之间的关系。如果因任何原因导致破盲,研究人员在适当的病例报告表(CRF)和原始文件上记录破盲的日期和原因。

[0584] 依从性控制:除非出现明确的禁忌症,强烈鼓励患者在试验待续期间坚持研究药物的治疗方案。任何治疗的中断(如果可能)是短暂的(例如<4周),并且仅出于临床指示的原因,例如不良事件。尽可能阻止中断。任何中断基于强烈的临床原因。对于每一名患者,在每次安排的访问时获得对研究药物治疗方案的依从性的评估。研究药物的分配量超过了研究所需的量。患者被指示在下次访问时返还所有未使用的研究药物。通过对未使用的胶囊进行计数,在每次访问时对研究药物方案的依从性进行评估。对不符合的情况进行评估,并与每位患者进行讨论以评估依从性。如果依从性不令人满意,则与患者商讨遵守给药方案的重要性。在研究结束时,通过未使用的胶囊计数确定最终的研究药物依从性。

[0585] 研究限制

[0586] 治疗/随访期中的伴随药物:研究期中施用的任何药物记录在伴随药物 CRF中。患者在筛查前90天内未服用任何研究药剂。在参与本研究的同时,患者不能参与任何其他研究药物临床试验。在研究过程中(从访问1至最后访问- 研究结束后)禁止以下与非研究药物相关的,非他汀类药物,调脂药物和补充剂以及食物,但ODIS患者出于强烈(compelling)的医疗原因除外:

[0587] ●烟酸>200mg/天;

[0588] ●贝特类药物;

[0589] ●处方ω-3脂肪酸药物;

[0590] ●含有ω-3脂肪酸的膳食补充剂(如亚麻籽,鱼,磷虾或海藻油);

[0591] ●胆汁酸螯合剂;

[0592] ●PCSK9抑制剂;

[0593] ●环磷酰胺;和

[0594] ●全身性(systemic)类视黄醇类。

[0595] 如果在研究的治疗/随访期中使用了任何这些产品,则是出于ODIS患者中的强烈医学原因,并记录在伴随药物CRF中。如果ODIS患者同意重新开始研究药物治疗,则停止排除药物的使用。在研究期间访问1后强烈阻止食用富含ω-3脂肪酸的食品(不适用于仅荷兰或加拿大。因此,荷兰和加拿大的所有中心忽略这一要求)。允许使用以下产品:他汀类药物,依泽替米贝,和不含ω-3 脂肪酸的草药产品&膳食补充剂。

[0596] 他汀类药物:

[0597] ●相同剂量的相同他汀类药物持续直至研究结束,除非因不良事件或缺乏功效(LOE)而被认为在医学上有必要改变。如果LOE是决定性因素,则将依泽替米贝添加至当前剂量中是优选的;

[0598] ●在研究期间的任何时候,允许在他汀类药物原研药和相同他汀类药物的仿制版本之间进行切换;

[0599] ●他汀类药物在有或没有依泽替米贝的情况下施用;

[0600] ●根据FDA的建议,辛伐他汀80mg仅用于服用该剂量达12个月或以上且未出现任何肌肉毒性的患者。(参见参考资料:FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of high-dose Zocor(simvastatin)and increased risk of muscle injury.(http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatient sandProviders/ucm204882.htm);和

[0601] ●在研究的治疗/随访期间他汀类药物类型或他汀类药物剂量的改变仅出于强烈的医学原因而进行,并记录在CRF中。在整个研究过程中维持他汀类药物治疗是重要的,并且在医学上有强烈需要而停止使用他汀类药物的极少数情况下,经医疗监查批准患者可以继续保留在研究中并接受研究药物治疗。在这类情况下,在医学上合适时/情况下尝试恢复他汀类药物治疗。

[0602] ●如果在研究过程中LDL-C水平超过130mg/dL(3.37mmol/L)(初始测量并通过至少一周后的二次测定确认),研究人员增加目前他汀类药物治疗的剂量或加上依泽替米贝以降低LDL-C。研究人员对每位患者采用最佳临床判断。

[0603] LDL-C救援:如果在研究过程中LDL-C水平超过130mg/dL(3.37 mmol/L)(初始测量并在至少一周后通过二次测定确认),研究人员增加当前他汀类药物治疗的剂量或加上依泽替米贝以降低LDL-C。研究人员对每位患者使用最佳临床判断。

[0604] 没有关于EPA乙酯和口服避孕药之间潜在相互作用的数据。没有报告表明ω-3脂肪酸(包括EPA乙酯)会降低口服避孕药的效力。

[0605] 在筛查前≥28天未达到稳定剂量而排除的药物(即,他莫昔芬,雌激素类,黄体酮类,甲状腺激素治疗,系统性皮质类固醇和艾滋病毒蛋白酶抑制剂)如果医疗上得到保证可在随机化后开始。

[0606] 患者限制:从筛查访问开始,所有患者被指示避免过度饮酒,遵循医生建议的饮食,并在整个研究期间保持这类饮食。过量饮酒是平均每天2单位的酒精,或在任何一小时内对于男性饮酒5单位或以上和对于女性饮酒4单位以上(偶发的过量饮酒或狂饮)。酒精单位定义为12盎司(350mL)啤酒,5盎司(150 mL)葡萄酒,或1.5盎司(45mL)80标准度数饮用酒精。

[0607] 研究产品

[0608] 临床试验材料:以下临床材料由赞助者提供:

[0609] ●AMR101 1000mg胶囊

[0610] ●安慰剂胶囊(与AMR 01 1g胶囊匹配)

[0611] 赞助者提供足够数量的1000mg AMR101胶囊和安慰剂胶囊以便完成研究。所供应药品的批号记录在最终研究报告中。记录保持显示所有药品供应的接收和发放。研究结束时,任何未使用的研究药物被销毁。

[0612] 药物制剂:AMR101 1000mg和安慰剂胶囊(石蜡)在液体填充的椭圆形 (oblong)明胶胶囊中提供。每个胶囊中充满透明液体(无色至浅黄色)。胶囊长约25.5毫米和直径约9.5毫米。

[0613] 标签和包装:研究药物包装在高密度聚乙烯瓶内。标签和包装根据GMP 指南和所有适用的特定国家要求进行。根据随机化时间表对用于每位患者的瓶子进行编号。由IWR或研究赞助者指定人员(如果未使用IWR系统)分配的患者随机化编号对应于瓶上的编号。每位患者的瓶编号记录在研究的电子数据采集 (EDC)系统中。

[0614] 分配程序和储存条件

[0615] 分配程序:在访问2(第0天)时,根据通过随机化时间表确定的治疗组向患者分配研究药物。一旦分配到治疗组,患者获得研究药物供应。每次访问时,患者携带之前分配给他们的未使用的药品。从分配给每位患者的药品供应,现场人员在患者在研究场所量施用药物。当需要对研究药物进行任何未安排的替换时,研究人员或指定人员联系IWR系统或研究赞助者的指定人员(如果未使用IWR系统)。在治疗期的最后访问期间,患者将未使用的药物供应带给现场人员以根据未使用的胶囊数计算最终的研究药物依从性。

[0616] 储存条件:在研究场所,研究药物储存在室温下,68°F至77°F(20℃至 25℃)。储存温度不低于59°F(15℃)或高于86°F(30℃),且药品储存在原包装中。研究药物储存在药房或者锁定和安全的储存设备中,仅可由经研究者授权分配药物的那些个人获取。研究人员或其指定人员保留准确的分配记录。研究结束时,研究现场人员对所有已使用和未使用的研究药物进行计算。任何未使用的研究药物销毁。研究人员同意不向任何患者分发研究药

物,除参与研究的患者除外。

[0617] 功效评估

[0618] 变量和程序的说明:主要终点和大多数次要和三级终点基于与CVD和死亡率相关的临床事件。记录在随机化和研究结束日期(含)之间发生的所有事件。最终分析仅包括已裁定的事件。

[0619] 主要功效终点:主要功效终点为从随机化到下列临床事件第一次发生的时间:CV死亡;非致死性MI(包括无症状MI;每年进行心电图检查以检测无症状MI);非致死性中风;冠状动脉血运重建;以及通过侵入性/非侵入性测试确定为由心肌缺血引起并需要紧急住院治疗的不稳定型心绞痛。在研究的随访期内任何这类主要不良血管事件的首次发生包括在发生率中。

[0620] 次要功效终点:关键次要功效终点是从随机化到CV死亡,非致死性 MI(包括无症状MI)或非致死性中风的复合的第一次出现的时间。其他次要功效终点为从随机化到如下(按所列顺序测试)单个或复合终点的第一次出现的时间:

[0621] ●CV死亡或非致死性MI(包括无症状MI)的复合;

[0622] ●致死性或非致死性MI(包括无症状MI);

[0623] ●代表紧急或紧要分类的复合的非选择性冠状动脉血运重建;

[0624] ●CV死亡;

[0625] ●通过侵入性/非侵入性测试确定为由心肌缺血引起且需要紧急住院治疗的不稳定型心绞痛;

[0626] ●致死性和非致死性中风;

[0627] ●总死亡率,非致死性MI(包括无症状MI)或非致死性中风的复合;和/或

[0628] ●总死亡率。

[0629] 对于计数单一事件的次要终点,对每个患者计算从随机化到该类型事件第一次发生的时间。对于两种或两种以上事件的复合的次要功效终点,对每个患者计算从随机化到复合中包括的任何事件类型的第一次出现的时间。

[0630] 三级功效终点:以下三级终点评估为支持功效和安全性分析。在适用的情况下且除非另有规定,终点分析如下作为随机化到单个或复合终点第一次发生的时间进行:

[0631] ●总CV事件分析,定义为从随机化到第一和所有复发的主要CV事件发生的时间,主要CV事件定义为CV死亡,非致死性MI(包括无症状MI),非致死性中风,冠状动脉血运重建,或通过侵入性/非侵入性测试确定为由心肌缺血引起并需要紧急住院治疗的不稳定型心绞痛;

[0632] ●基线时糖尿病患者子集中的主要复合终点;

[0633] ●基线时代谢综合征患者子集中的主要复合终点,对于所有女性及亚洲,西班牙裔或拉美裔男性的腰围临界点明确设定为≥35英寸(88cm),和所有其他男性腰围临界点设定为≥40英寸(102cm);

[0634] ●基线(访问2FBG,100-125mg/dL)时糖代谢受损患者子集中的主要复合终点;

[0635] ●基线(访问2FBG 100-125mg/dL)时糖代谢受损患者子集中的关键次要复合终点;

[0636] ●CV死亡,非致死性MI(包括无症状MI),非致死性中风,需要住院治疗≥24小时的

心律失常,或心脏停搏的复合;

[0637] ●CV死亡,非致死性MI(包括无症状MI),非选择性冠状动脉血运重建(定义为紧急或紧要分类)或通过侵入性/非侵入性测试确定为由心肌缺血引起并需要紧急住院治疗的不稳定型心绞痛的复合;

[0638] ●CV死亡,非致死性MI(包括无症状MI),非选择性冠状动脉血运重建(定义为紧急或紧要分类),通过侵入性/非侵入性测试确定为由心肌缺血引起并需要紧急住院治疗的不稳定型心绞痛,非致死性中风或需要干预(如血管成形术,旁路手术,或动脉瘤修复)的PVD的复合;

[0639] ●CV死亡,非致死性MI(包括无症状MI),非选择性冠状动脉血运重建(定义为紧急或紧要分类),通过侵入性/非侵入性测试确定的因心肌缺血引起并需要紧急住院治疗的不稳定型心绞痛,需要干预的PVD或需要住院治疗≥24小时的心律失常的复合;

[0640] ●新CHF;

[0641] ●作为住院治疗的主要原因的新CHF;

[0642] ●短暂性局部缺血发作(TIA);

[0643] ●PVD的截肢;

[0644] ●颈动脉血管血运重建;

[0645] ●定义为紧急,紧要,选择性或挽救复合的所有冠状动脉血运重建;

[0646] ●紧急冠状动脉血运重建;

[0647] ●紧急冠状动脉血运重建;

[0648] ●选择性冠状动脉血运重建;

[0649] ●挽救性冠状动脉血运重建;

[0650] ●需要住院治疗≥24小时的心律失常;

[0651] ●心脏停搏;

[0652] ●缺血性中风;

[0653] ●出血性中风;

[0654] ●基线前具有中风史的患者子集中的致死性或非致死性中风;

[0655] ●新发糖尿病,定义为在治疗/随访期中新诊断的2型糖尿病;

[0656] ●新发高血压,定义为在治疗/随访期中新诊断的收缩压≥140mmHg或舒张压≥90mmHg;

[0657] ●空腹TG,TC,LDL-C,HDL-C,非HDL-C,VLDL-C,apo B,hsCRP (hsCRP和log[hsCRP]),hsTnT,和RLP-C(从标准脂质组估算,RLP-C=TC-HDL- C-LDL-C[Varbo 2014]),(基于ITT估计时长(estimands)):

[0658] ○评估基线生物标志物值与主要和关键次要复合终点内的治疗效果之间的关系;

[0659] ○评估AMR101对各标志物的效果;和

[0660] ○通过包括基线后生物标志物值(例如,4个月或1年时)作为协变量,评估基线后生物标志物值与主要和关键次要复合终点内的治疗效果之间的关系。

[0661] ●体重变化;和

[0662] ●腰围变化。

[0663] 在适用的情况下且除非另有规定,对于计算单个事件的三级终点,从随机化到该

类型事件第一次发生的时间在每个患者中进行计算。同样,在适用的情况下且除非另有规定,对于作为两种或更多种类型事件的复合的三级终点,从随机化到复合中包含的任何事件类型第一次出现的时间在每个患者中进行计算。

[0664] 进行对主要功效终点的其他灵敏度,支持性和探索性分析,即治疗中分析,其包括药物永久性中止后直至0天和30天的主要事件发作。

[0665] 以下经临床终点委员会(Clinical Endpoint Committee)明确裁定的临床事件对于ITT意向治疗(ITT)群体作为三级终点进行分析:

[0666] ●总死亡率或充血性心力衰竭(CHF)的复合;

[0667] ●CV死亡或新CHF的复合;

[0668] ●心脏性猝死;

[0669] ●外周动脉疾病(PAD);和

[0670] ●心房纤颤或心房扑动。

[0671] 上述三级终点与主要终点类似地分析。

[0672] 另外,以下对于ITT群体作为第三终点进行分析:

[0673] ●治疗中高敏感性C反应蛋白(hsCRP)与关键次要终点之间的关系;和

[0674] ●治疗中血清二十碳五烯酸(EPA)与主要和关键次要终点之间的关系。

[0675] 为评估治疗中hsCRP与主要和关键次要终点之间的关系,如对ITT群体所做的,对于按照基线时和2年时大于或等于或小于2mg/dL的值分组的患者完成亚组分析。为评估治疗中血清EPA与主要和关键次要终点之间的关系,对于根据其第1年的值将AMR101治疗的患者分为三分位组的患者产生Kaplan- Meier(KM)曲线,并与安慰剂治疗的患者进行比较。

[0676] 安全性评估

[0677] 变量和程序的说明:安全性评估包括不良事件,临床实验室测量(化学,血液学),12导联ECG,生命体征(收缩压和舒张压,心率,呼吸频率和体温),体重,腰围和根据表1研究程序的体检。访问1时完成了完整的医疗,手术和家族史。所有实验室测试结果由研究者评估其临床意义。研究者认为具有临床意义的任何体检的观察或实验室值到被视为不良事件。

[0678] 不良事件:不良事件被定义为任何意外的(untoward)医疗事件,其不一定与被调查的药物存在因果关系。因此,不良事件可以是与使用研究药物产品的使用时间上相关的任何不利和/或意外的迹象(包括异常实验室发现),症状,或疾病,无论是否与研究药物产品相关。所有不良事件(包括观察的或自诉的问题,投诉或症状)记录在适当的CRF上。评估每个不良事件的持续时间,强度以及与研究药物或其他因素的因果关系。

[0679] 不良事件(其包括临床实验室测试变量)从知情同意之时起至研究参与完成时进行监测。患者被指示向研究者报告其经历的任何不良事件。从访问2开始,研究人员在每次访问时评估不良事件,并在适当的不良事件CRF上记录该事件。

[0680] 在任何可能的情况下,研究人员鉴定特定的疾病或综合征而非个体相关的迹象和症状,并将其记录在CRF上。但是,如果观察或报告的迹象或症状未被研究人员视为特定疾病或综合征的成分,则将其作为单独的不良事件记录在 CRF上。

[0681] 对患者筛查时出现的或在基线时出现的未恶化的任何医疗状况被报告为不良事件。但是,基线时出现的,在研究过程中任何时候严重程度或严重性发生变化的医疗状况或

迹象或症状被报告为不良事件。

[0682] 在研究过程中检测的或在基线时呈现的且严重恶化的具有临床意义的异常实验室发现或其他异常评估报告为不良事件或SAE。研究人员运用其医学和科学判断来确定异常被实验室发现或其他异常评估是否具有临床意义。

[0683] 研究人员将每个不良事件的严重程度(强度)分级为轻微,中度或严重,并使用是或否的类别对每个不良事件与研究药物的潜在关系进行分类。严重程度定义为:

[0684] ●轻微—通常性质上是短暂且通常不干扰正常活动的事件。

[0685] ●中度—足够不适以干扰正常活动的事件。

[0686] ●严重—无法工作或进行正常活动或者无法工作或进行正常日常活动的丧失能力的事件。

[0687] 因果关系评估:根据以下定义评估不良事件与研究药物的施用之间的关系:

[0688] ●否(无关,不相关,无关系)—研究药物施用与不良事件发生或恶化之间的时间过程排除了因果关系且另一原因(伴随药物,治疗,并发症等)是可疑的。

[0689] ●是(相关,大概(probably)很可能相关,可能(possibly)相关)—研究药物施用与不良事件发生或恶化之间的过程时间符合因果关系,且没能找到其他原因(伴随药物,治疗,并发症等)。

[0690] 还考虑了以下因素:

[0691] ●研究药物施用的时间顺序;

[0692] ●事件在给予研究药物后发生。从研究药物暴露到事件的时间长度在事件的临床背景中评估;

[0693] ●基础的,并发的,间歇的疾病;

[0694] ●每份报告在所治疗疾病的自然历史和过程及患者可能患有的任何其他疾病的背景中评估;

[0695] ●伴随用药;

[0696] ●对患者正在服用的其他药物或接受的治疗进行检查以确定其中是否任何药物或治疗可能导致所述的事件;

[0697] ●该种类研究药物的已知反应模式;

[0698] ●临床和/或临床前数据可能表明特定反应是否可能是类效应(class effect);

[0699] ●暴露于身体和/或精神压力;

[0700] ●压力暴露可能导致患者中的不利变化,并为事件提供合理且更好的解释;

[0701] ●研究药物的药理学和药代动力学;和

[0702] ●考虑了研究药物的已知药物特性(吸收,分布,代谢和排泄)。

[0703] 意外不良事件:意外不良事件指先前未报告的或其性质,严重性,严重程度或后果与当前研究者手册不一致的不良事件。

[0704] 严重不良事件:严重不良事件定义为符合以下任一标准的不良事件:

[0705] ●导致死亡;

[0706] ●威胁生命的—在"严重"的定义中,术语"威胁生命"指患者在事件发生时有死亡风险的事件。它不指如果事件更严重则假设可能已经导致死亡的事件;

[0707] ●需要住院或延长现有住院。一般而言,用于治疗未从基线恶化的先前存在的病

症而住院不被视为不良事件且不被报告为SAE;

[0708] ●导致残疾/失能;

[0709] ●属于先天性异常/出生缺陷;和

[0710] ●重要的医疗事件。当基于适当的医疗判断,可能会危及患者且可能需要进医疗或手术干预以防止出现上述后果之一时,可能不导致死亡,威胁生命或需要住院治疗的重要医疗事件被视为SAE。此类医疗事件的例子包括需要在急救室或家中进行强化治疗的变应性支气管痉挛,未导致入院的住院治疗的血液失调(blood dyscrasias)或抽搐或者发生药物依赖性。

[0711] 根据本研究的设计,属于终点事件的SAE仅被记录用于终点确定而不捕获作为SAE。目的是将终点事件作为SAE报告给IRB,除非IRB要求报告这些。研究人员明确告知其机构/IRB该计划,并确认其是否希望报告终点事件。根据与US FDA的协议,这些终点也不作为SAE报告给US FDA;相反,它们被报告为终点事件。在裁定事件是否被确定为不符合事件的标准后,将该事件被评估为SAE,所述SAE从作为第0日的该日开始。

[0712] 特别关注的不良事件:分别总结了出血相关的不良事件,血糖控制(空腹血糖和HbA1c)和肝障碍的指标(例如,ALT或AST升高>3×ULN,总胆红素升高≥2×ULN),并在治疗组之间进行比较。

[0713] 严重不良事件报告—调查人员的程序

[0714] 初始报告:自知情同意之时起直至研究药物最后施用后28天发生的所有 SAE在知晓发生的24小时内报告给赞助者或指定人士(这是指符合上述任何严重标准的任何不良事件)。在28天随访期后发生的研究者认为与研究药物相关的SAE也报告给了赞助者或指定人士。研究者被要求根据当地要求向机构审查委员会(IRB)或独立伦理委员会(IEC)提交SAE报告。参与使用相同研究药物产品(IMP)的研究的所有研究人员收到任何疑似意外严重不良反应(SUSAR)报告以便按要求进一步提交给其当地IRB。发送给研究人员的所有报告都是盲的。另外,根据特定监管管辖法规和法律的要求,向另外监管机构通报SAE。

[0715] 随访报告:研究人员追踪患者直至SAE减轻或直至疾病性质变为慢性,稳定化(在持续受损的情况下)或患者死亡。在收到后续信息的24小时内,研究人员在用于该研究的EDC系统中以电子方式更新了SAE表,并通过传真或电子邮件向赞助者或指定人士提交了任何支持文件(例如,实验室测试报告,患者出院总结或尸检报告)。

[0716] 赞助者报告:根据当地要求向IRB和IEC通报SUSAR。根据要求,为报告目的,病例揭盲。

[0717] 临床试验期间的宫内暴露:如果患者在研究期间怀孕,研究人员在收到通知的24小时内向赞助者或指定人士报告怀孕。赞助者或指定人士随后将宫内暴露表转发给调查人员填写。研究人员对患者进行跟踪直至妊娠结束。如果妊娠因任何原因在预期日期前终止,研究人员通知赞助者或指定人士。在妊娠完成时,研究人员记录妊娠结果。如果妊娠结果符合用于即时分类为SAE的标准 (即,产后并发症,自发流产,死产,新生儿死亡或先天性异常),研究人员遵循报告SAE的程序。

[0718] 治疗中止/患者退出

[0719] 患者可以随时和因任何原因退出研究。研究药物施用也可以根据研究者的决定在任何时候中止。在任何情况下,在中止治疗但保留在研究中的受试者 (即,ODIS患者)中继

续功效和安全性随访。

[0720] 早期研究药物中止的原因:尽可能避免研究药物中止,但可能出于以下任何原因进行:

[0721] ●患者因任何原因撤回同意或要求提前中止研究。鼓励患者在整个研究期间继续参与研究,即使他们选择不再服用研究药物;

[0722] ●发生严重或不严重的临床或实验室不良事件,由研究者决定。如果患者因不良事件或实验室异常而中止治疗,则通知赞助者或指定人士。除非出现明确的禁忌症,否则建议强烈鼓励患者在试验持续期间坚持其研究药物的治疗方案。如果可能,任何治疗中断是短暂的(例如,<4周),并且仅出于临床指示的原因,例如不良事件。以下被认为是中止的原因:

[0723] ○ALT>3x ULN,和胆红素>1.5x ULN;

[0724] ○ALT>5x ULN;

[0725] ○ALT>3x ULN且肝炎出现或恶化;

[0726] ○ALT>3x ULN持续>4周;和/或

[0727] ○ALT>3x ULN,并且在4周内无法每周监测

[0728] ●研究者认为因继续研究而使患者面临风险或排除遵守方案的任何医疗状况或个人情况;

[0729] ●赞助者停止研究;

[0730] ●研究场所关闭,在以下情况下:

[0731] ○另一研究场所无法容纳患者,或

[0732] ○患者无法或不愿意移动到另一研究场所;和/或

[0733] ●TG值被标记为临界高,即,>1000mg/dL(11.29mmol/L),并在7天内通过重复测量(新的空腹血液样品)确认为临界高。在这种情况下,患者可以中止研究药物(可以选择保留ODIS),并且可以(重新)开始其他调脂药物。如果TG值标记为>2000mg/dL(22.58mmol/L),则研究人员尽快采取适当的医疗措施。

[0734] 根据研究人员的判断结果事件的发生不视为研究药物中止的有效原因。其研究药物治疗提前中止且未撤回同意的患者留在研究中并接受监测直至研究结束。在≥30天治疗中止后继续研究的患者被表征为研究中停药(ODIS)。一旦 ODIS患者停用研究药物>30天,要求该患者返回研究场所进行中期访问。这次访问的程序与访问5的程序一致。如果不是禁忌的,一旦表征为ODIS,患者也可以选择在任何时点重新开始研究药物治疗。对于中止研究药物治疗的患者(例如,对于可能与药物相关或不相关的AE),短暂的治疗中断后可跟随在临床适当的情况下尽快的再次挑战(重新开始研究药物治疗);从而允许确认或排除研究药物的致病作用,并在适当的情况下使患者继续参与研究和保持研究药物治疗。研究药物中止或中断的原因记录在CRF上。

[0735] 早期研究药物中止后的随访/失访

[0736] 不更换过早停止研究药物的患者。所有随机化的患者均进行随访直至研究结束日或死亡,无论其是否过早停止研究药物。早期研究药物中止后发生的任何事件记录直至研究结束日。为了跟踪患者的医疗状况,特别是当他们中止研究时,鼓励研究人员从患者的主要保健实施者(医生或任何其他医疗服务提供者)获取信息。研究人员还要求在试验结束时

尽可能多地重新联系这些患者以获得至少其生命状态以及其相关于主要终点的状态，且因此避免功效评估的失访。如果患者失访，则完成CRF直至最后访问或联系。

[0737] 统计学

[0738] 随机化群体：ITT群体包括签署知情同意表格，并在访问2(第0天)被分配随机编号的所有患者。

[0739] 意向治疗群体：ITT人群包括通过IRWS(交互式网络响应系统)随机化的所有患者。所有功效分析对ITT群体进行。患者按照随机化处理进行分析。

[0740] 修正的意向治疗群体：修正的意向治疗(mITT)群体包括在随机后分配研究药物的所有随机化患者。组根据随机化处理定义。

[0741] 按方案群体：按方案(PP)群体包括无任何重大方案偏差，且在治疗过程时依从性≥80％的所有mITT患者。PP群体中包括的接受治疗的最短时间为90天。

[0742] 安全性群体：所有安全性分析基于安全性群体进行，安全性群体定义为所有随机化的患者。这与ITT群体相同。

[0743] 统计方法：使用在单独的统计分析计划(SAP)中详细描述的适当统计方法分析安全性和功效变量。SAP在研究揭盲前定稿。

[0744] 患者处置和人口统计数据/基线特征：患者数量和百分比对于每个治疗组的以下各个类别列表：

[0745] ●筛查(仅总数)；

[0746] ●重新筛查及重新筛查的原因(仅总数)；

[0747] ●ITT总体和按分层因素(CV风险，依泽替米贝使用和地理区域)；

[0748] ●mITT群体；总体和按分层因素(CV风险，依泽替米贝使用和地理区域)；

[0749] ●PP群体；总体和按分层因素(CV风险，依泽替米贝使用和地理区域)；

[0750] ●安全性群体；

[0751] ●完成研究的患者；

[0752] ●提前终止试验的患者及提前终止的主要原因；

[0753] ●在发生经确认的主要终点事件之前提前终止试验的患者；

[0754] ●完全随访的患者，定义为在整个观察期(或直至死亡)确定主要终点的所有成分的患者；和

[0755] ●在研究完成时过早中止研究药物但继续在研究中的患者(即，ODIS患者)，及其主要原因。

[0756] 对于中止研究药物治疗的随机化患者，列出中止治疗的主要原因并按治疗组总结。人口统计数据和基线特征，包括年龄，性别，种族，人种，身高，体重，BMI，糖尿病，高血压，代谢综合征，根据MBI的超重/肥胖/正常以及糖尿病+肥胖，按照ITT群体中的治疗组使用描述性统计进行总结。

[0757] 比较了ITT和PP群体的治疗组间的人口统计数据和基线特征。使用卡方检验(针对分类变量)或t检验(针对连续变量)测试人口统计数据和基线特征的差异。所使用的p值被认为是描述性的，主要用作两组之间平衡的评估。使用随机化日期(访问2)和出生日期计算年龄(以年计)。

[0758] 研究药物暴露和依从性：使用每个时间点和总体的描述性统计按照治疗组对研究

药物暴露进行总结。总体研究药物依从性如下计算为相对于计划给药期的假定服用的剂量数：

[0759] $$依从性(\%)=\frac{(发放胶囊总\#-退回胶囊总\#)}{(最后给药日期-第一次给药日期+1)\times 4\ 胶囊/天}\times 100$$

[0760] 计算了ITT和修正ITT群体中每个患者的总体百分依从性，并使用描述性统计按照治疗组进行总结。

[0761] 伴随治疗：伴随药物/治疗的逐字术语在数据库锁定前使用世界卫生组织药物字典和解剖治疗化学分类系统的最新可用版本进行编码。总结了各治疗组中服用伴随药物的患者数和百分比。列出了所有非研究药物的所有逐字描述和编码术语。

[0762] 功效分析：对于功效终点(包括CV事件)，最终统计分析仅包括裁定的事件。

[0763] 汇总统计：基线和基线后测量的汇总统计数据(n，均值，标准偏差，中值，最小值和最大值)，百分比变化或相对于基线的变化对于所有分析的功效变量按治疗组和按访问提供。汇总统计包括按治疗组和按访问的体重和体重指数相对于基线的变化。

[0764] 主要终点分析：主要功效终点的分析是使用对两个治疗组(AMR101和安慰剂)进行比较且包括分层因素“CV风险类别”，依泽替米贝使用和地理区域(西方化，东欧和亚太国家)(每个如在入组时记录在IWR中的)作为协变量的对数秩检验进行。初步分析的双侧α水平从0.05降低以说明使用具有Lan-DeMetsα- 消耗函数生成的O'brien-Fleming边界的组序贯设计的中期分析。还报告了来自包含分层因素的Cox比例风险模型的治疗组(AMR101与安慰剂组)的风险比，以及相关的95％置信区间(CI)。绘制了从随机化到主要功效终点的时间的 Kaplan-Meier估计值。

[0765] 还确定了复合终点的单个成分的治疗效果的大小和方向及其对复合终点的相对贡献。由CEC明确裁定(positively adjudicated)的所有观察的数据，包括对过早中止研究药物的患者中止研究治疗后的数据，包括在主要分析中。在研究结束前未经历主要功效事件的患者或在未经历之前的主要功效事件的情况下提前退出研究的患者在最后访问/电话联系日审查。访问(现场或电话)之间的最长预定间隔为90天。鉴于CV事件的长达90天的监测期，在最后联系的90 天内发生非CV死亡而没有之前的CV事件的患者的主要终点在死亡的时间审查。最后联系后超过90天发生非CV疾病死亡而没有之前的CV事件的患者的主要终点在最后联系的时间审查。

[0766] 主要分析假设所有无症状MI发生在表明无症状MI的首次追踪之日；第二(敏感性)分析假设所有无症状MI发生在最后的正常ECG后之日；和第三(敏感性)分析假设所有无症状MI发生在最后的正常ECG和具有新MI的ECG之间的中点。所有原因裁定为“未确定”的死亡与裁定为“CV死亡”的那些死亡相结合用于初步分析。进行排除了“未确定的死亡原因”队列的CV死亡类别的敏感性分析。

[0767] 对ITT群体进行主要功效分析。使用mITT和PP群体进行敏感性分析。作为敏感性分析，提前中止研究药物的患者在中止药物之日进行主要复合终点分析的审查。对mITT群体使用该审查规则重复进行初步分析。作为支持性分析，对于主要终点构建了多变量，分层Cox比例风险模型以评估针对重要协变量调整的治疗效果。

[0768] 次要终点分析：关键次要假设仅在初步分析是统计学显著时作为验证过程的部分

进行测试。对于次要功效终点的分析，通过从关键终点开始依次测试每个终点来控制1类错误。测试在与用于主要终点的一致的显著性水平上进行，并在发现治疗对于其无显著差异的次要终点时停止。所有分析显示p值，但在获得第一个非显著性结果后p值被视为描述性的。每一个次要终点采用对主要功效终点描述的相同的方法进行分析。估计的Kaplan-Meier，按随机化时使用的分层因素分层的对数秩检验及包括上述对主要功效终点指定的分层因素的 Cox比例风险模型按治疗组进行总结。鉴于CV事件的90天监测期，对于在最后联系的90天内发生非CV死亡但没有之前的CV事件的患者，其关键次要终点在死亡的时间审查。对于在最后联系后超过90天发生非CV疾病死亡但没有之前的CV事件的患者，其关键次要终点在最后联系时审查。给出了按各分层因素分层的Kaplan-Meier曲线。这些分析针对ITT群体进行。

[0769] 三级终点分析：事件发生时间(time-to-event)三级终点通过对于主要功效终点描述的相同分析方法进行分析。按照治疗组总结Kaplan-Meier估计值，按随机化时使用的分层因素分层的对数秩检验以及如针对主要功效终点指定的Cox比例风险模型。鉴于CV事件的90天监测期，如果适用，在最后联系的90 天内发生非CV死亡但没有之前的CV事件的患者的三级终点在死亡的时间审查。如果适用，在最后联系后超过90天发生非CV死亡但没有之前的CV事件的患者的三级终点在最后联系的时间审查。给出了按各分层因素分层的Kaplan- Meier曲线。

[0770] 在筛查(访问1或访问1.1)，随机化访问(访问2;第0天)，访问3(第120 天;约4个月)和所有其他随访访问(包括最后访问)时测试空腹脂质组。对于从基线到1年的变化，分析LDL-C的制备型超速离心测量，除非缺失该值。如果缺失LDL-C制备型超速离心值，则使用另一LDL-C值，优先为从LDL-C直接测量获得的值，然后是通过Friedwald计算得出的LDL-C值(仅用于TG<400 mg/dL的受试者)，且最后是使用由Hopkins大学研究人员(Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB等，Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. JAMA.2013;310:2061-8)公布的计算得出的LDL-C值。另外，使用在访问2(第 0天)和前一访问1(或访问1.1)获得的LDL-C的算术平均值，利用Friedewald's 和Hopkins的方法分析LDL-C从基线到第120天的变化。如果这些值中的一个缺失，则使用单个可用LDL-C值。在每次访问计算根据Hopkins的LDL-C。

[0771] 随机化访问视为基线。如果随机化访问无法获得基线值，则使用最后的筛查值。对于脂质，脂蛋白和炎性标志物的测量，在每次访问时总结变化和百分变化。由于这些生物标志物通常不呈正态分布，因此Wilcoxon秩和检验用于对与基线相比的百分变化的治疗比较，并为每个治疗组提供中位值和四分位数。用Hodges-Lehmann方法估计治疗组之间的差异的中值95％CI。另外，按照需要生成偏移表。

[0772] 作为额外的探索性分析，通过添加生物标志物值(例如，4个月时或1年时等)作为Cox比例风险模型中的时间相关协变量来评估基线后生物标志物值与主要和关键次要终点的治疗效果之间的关系。评估了比例风险假设的诊断图。在筛查访问和所有后续访问(包括研究的最后访问)时测量体重。在随机化访问 (访问2;第0天)，访问5(第720天)和研究的最后访问时测量腰围。按访问和治疗组提供基线，治疗后相对于基线的变化和相对于基线的百分变化的描述性统计。重复测量的分析方法用于比较治疗之间相对于基线的百分变化。

[0773] 本研究的其他预先指定的功效终点和分析如下列出。这些终点和分析性质上是探索性的，且不包括在原始测试方案中：

[0774] ●如针对初步分析所做的事件发生时间分析针对ITT群体在1年和2 年里程碑(landmark)时进行；

[0775] ●对于基于5成分MACE(CV死亡，非致死性MI，非致死性中风，需要住院治疗的不稳定型心绞痛或冠状动脉血运重建)的复发性CV事件分析，总CV事件使用负二项式模型分析进行；

[0776] ●进行治疗敏感性分析，包括研究药物永久停止后至0天和30天发作的主要事件；

[0777] ●与对于初步分析进行的，对ITT群体的关键次要终点的1年和2年里程碑事件发生时间分析；

[0778] ●对ITT群体被明确裁定为三级终点的以下临床事件的分析：

[0779] ○总死亡率或新CHF的复合，

[0780] ○CV死亡或新CHF的复合；

[0781] ○心脏性猝死；

[0782] ○外周动脉疾病(PAD)；和

[0783] ○心房纤颤或心房扑动。

[0784] ●对ITT群体以下作为三级终点的分析：

[0785] ○治疗中的hsCRP与主要和关键次要终点之间的关系；和

[0786] ○治疗中的血清EPA与主要和关键次要终点之间的关系。

[0787] ●为评估正在治疗中hsCRP与主要和关键次要终点之间的关系，如对 ITT群体进行的基线时和2年时根据(1)大于或等于或(2)小于2mg/dL的值分组的患者的亚组分析；

[0788] ●为评估治疗中的血清EPA与主要和关键次要终点之间的关系，基于第1年的值分组成三分位的AMR101患者与安慰剂患者相比的Kaplan-Meier 曲线；

[0789] ●以下添加至亚组分析中：

[0790] ○基线HbA1c值(<6.5%，≥6.5%)；

[0791] ○基线PAD，和

[0792] ○基线TG≥150mg/dL，男性HDL-C≤40mg/dL和女性≤50mg/dL。

[0793] 以下列表示出了本研究中也探讨的对于一般临床和科学界有兴趣的额外预先指定的探索性功效分析:

[0794] ●ITT群体的非致死性心肌梗塞(MI)(包括临床表现和无症状MI分类)；

[0795] ●评估时间加权(或曲线下面积[AUC])EPA数据对ITT群体的主要和关键次要复合终点的效果；

[0796] ●通过排除在随机化后小于3个月发作的选择性冠状动脉血运重建；且也排除ITT群体的围手术期MI，对主要和关键次要复合终点的敏感性分析；

[0797] ●对主要和关键次要复合终点的两个无症状MI(SMI)敏感性分析—ITT 群体：

[0798] ○计算由CEC ECG审查者确认的所有潜在SMI，无论是否在最终ECG 确认；和

[0799] ○仅计算具有至少一个显示Q波持续(即使在最终ECG中不存在)的证实性ECG的潜在SMI。

[0800] ●使用NAFLD纤维化评分(NFS)的非酒精性脂肪肝病(NAFLD)分析，评估-ITT群体：

[0801] ○按基线NFS类别对主要和关键次要复合终点的效果;和

[0802] ○对1年和5年的NFS中相对于基线的变化的治疗效果。

[0803] ●2年以及研究结束时ITT群体的甘油三酯(TG)≤150mg/dL和hsCRP ≤2mg/L的单个和结合治疗中目标实现;

[0804] ●另外的肾功能(eGFR)分析—ITT群体:

[0805] ○基线肾功能障碍[eGFR]≥60和<90mL/min/1.73m^{2}的患者的主要和关键次要复合终点;和

[0806] ○对1年和5年时对肾功能(eGFR)基线的变化的治疗效果。

[0807] ●通过排除随机化后LDL-C值大于100mg/dL的患者,对主要和关键次要复合终点的敏感性分析;另一个针对ITT群体,>70mg/dL;

[0808] ●对于ITT群体,住院数据的分析(明确裁定的需要住院治疗的不稳定型心绞痛,需要住院治疗的充血性心力衰竭[CHF]和需要住院治疗的心律失常汇共);

[0809] ○从随机化到首次住院的时间;和

[0810] ○住院治疗的复发事件分析。

[0811] ●主要和关键次要复合终点的额外亚组分析(美国与非美国);也可能对于ITT群体的其他终点;

[0812] ●具有非常高风险的心血管疾病(CVD)(定义为复发性心血管(CV)事件或在超过一个血管床中的CV事件,即多血管疾病)的患者对主要和关键次要复合终点的额外亚组分析;也可能用于ITT群体的其他终点;

[0813] ●apo B的敏感性分析,以评估具有从基线的apo B降低超过特定阈值的亚组是否具有临床终点事件的相应更多的减少;

[0814] ●排除围手术期MI(4a型)的心肌梗塞的敏感性分析;

[0815] ○考虑先前MI的近期性和数量的因素的额外分析

[0816] ●中风的敏感性分析,考虑具有中风史的患者的因素

[0817] ●心力衰竭的敏感性分析,考虑具有心力衰竭史的患者的因素

[0818] ●对由排除早期选择性血运重建(例如,随机化后30-90天内)的冠状动脉血运重建组成的终点的敏感性分析

[0819] ●以下队列中主要(和潜在关键次要)终点的亚组分析:

[0820] ○具有“高甘油三酯血症腰”的高风险患者(高CV风险的肥胖患者);

[0821] ○由基线hsTNT水平(及潜在地由来自归档的冷冻样品的NT-proBNP) 定义的高风险亚组;和

[0822] ○高TG/低LDL-C表型;

[0823] ○通过其动脉粥样硬化血栓形成风险评分确定的高风险患者。

[0824] ●对以下的治疗效果:

[0825] ○外周动脉事件(例如,重大不良肢体事件[MALE]);和

[0826] ○高血压,使用BP作为连续变量。

[0827] ●使用归档的冷冻血清生物样品,对脂肪酸水平(和比率)(包括基线) 和对EPA,DHA,DPA,AA(和相关比率)的治疗中效果以及脂肪酸水平与心血管结果之间的关系的额外分析;

[0828] ○治疗中脂肪酸水平之间的关系；

[0829] ○基线脂肪酸水平；和

[0830] ○研究药物依从性。

[0831] ●使用归档的冷冻生物样品(例如，血清和全血)；对生物标志物和遗传标记物的治疗效果以及与结果的相关性的潜在分析，包括但不限于以下：

[0832] ○LDL-P；

[0833] ○RLP-C(测量的)；

[0834] ○LDL-TG；

[0835] ○Ox-LDL；

[0836] ○半乳凝集素-3；

[0837] ○基线的Lp(a)，作为CV益处的预测子；

[0838] ○LpPLA2；

[0839] ○HDL2，HDL3，apo A-I，apo A-II，HDL-P，apo C-III(和含apo-B蛋白质中的apo C-III)，apo A-V，Apo E亚型(2，3，4)，IL-6，脂蛋白脂肪酶 (LPL)；和

[0840] ○分析可能包括相对于基线的变化(和百分变化)，治疗组之间的治疗中比较，并进行测试以作为CV风险预测子(predictor)。

[0841] ●以下潜在益处(来自不良事件报告)的差异治疗效果的探索性分析：

[0842] ○眼科变化(例如，年龄相关性黄斑变性的发生率，糖尿病性视网膜病的进展)；

[0843] ○认知障碍；

[0844] ○勃起功能障碍；和

[0845] ○缺血性心肌病(如因CHF住院治疗，ICD植入等所表明的)。

[0846] ●另外的遗传生物学测定，包括可能与甘油三酯，脂代谢和CVD相关的基因；和

[0847] ●事后确定的潜在介质对主要/关键次要结果测量的效果。

[0848] 在本研究中，新发作糖尿病定义为在治疗/随访期中新诊断的2型糖尿病(即，随机化时无糖尿病史的患者)。为本研究的目的，糖尿病的诊断基于以下观察进行：

[0849] ●HbA_{1c}≥6.5％。该测试在实验室中使用National Glycohemoglobin Standardization Program(NGSP)认证并对于糖尿病控制和并发症试验(DCCT) 测定标准化的方法进行。在无明确高血糖的情况下，HbA_{1c}≥6.5％通过重复测试确认；

[0850] ●空腹血糖(FPG)≥126mg/dL(7.0mmol/L)。禁食定义为无热量摄入至少8小时。在无明确高血糖的情况下，通过重复测试确认FPG≥126mg/dL (7.0mmol/L)；

[0851] ●在口服葡萄糖耐量试验(OGTT)期间，2小时血糖≥200mg/dL(11.1 mmol/L)。测试按照世界卫生组织的描述使用含相当于溶于水的75g无水葡萄糖的糖负荷进行。在无明确高血糖的情况下，通过重复测试确认在口服葡萄糖耐量试验(OGTT)期间2小时血糖≥200mg/dL(11.1mmol/L)；和/或

[0852] ●在具有典型高血糖症状或高血糖危象的患者中，随机血糖≥200mg/dL(11.1mmol/L)。

[0853] 在没有明确的高血糖的情况下，前三项标准通过重复测试确认。

[0854] 探索性亚组分析：对停用研究药物和退出研究的患者对主要终点的效果进行分析。如对主要终点描述的，对主要和关键次要终点进行亚组分析。对于每个亚组，Kaplan-

Meier估计,按随机化时使用的分层因素分层的时序(log-rank) 检验(除亚组为分层因素的情况外)以及如针对主要功效终点指定的来自Cox比例风险模型的HR和CI按治疗组进行总结。研究了人口统计数据,疾病,治疗及基线血脂和脂蛋白参数。

[0855] 人口统计数据参数包括:性别;基线时年龄(<65岁和≥65岁);人种(白人和非白人,或占患者总数至少10%的任何其他子集);地理区域(西方化,东欧和亚太国家);及基线依泽替米贝使用(是/否)。

[0856] 疾病参数包括:CV风险类别;基线时是否糖尿病存在/不存在;使用如下Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration(CKD-EPI)公式的基线时肾功能障碍(估计肾小球滤过率[eGFR]<60mL/min/1.73m^2):

[0857] $eGFR = 141 \times \min(S_{cr}/\kappa,1)^{\alpha} \times \max(S_{cr}/\kappa,1)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.018$[如果女性] × 1.159[如果黑人]

[0858] 其中:

[0859] S_{cr}指血清肌酐,单位mg/dL。

[0860] κ对于女性为0.7,和对于男性为0.9,

[0861] α对于女性为-0.329,和对于男性为-0.411,

[0862] min表示最小的S_{cr}/κ或1,且

[0863] max表示最大的S_{cr}/κ或1。

[0864] 治疗参数包括:基线时的他汀类药物强度(他汀类药物类型和方案);以及 ACC/AHA胆固醇指南(Stone 2013)和患者的10年CV风险评分(Goff 2013)中定义的他汀类药物强度类别。

[0865] 基线脂质和脂蛋白参数包括:LDL-C(按三分位);HDL-C(按三分位,及按性别的三分位);TG(按性别分类,按性别分类);RLP-C(按三分位);TG≥150 mg/dL和TG<150mg/dL;TG≥200mg/dL和TG<200mg/dL;TG≥中值,TG <中值;TG的最高三分位和HDL-C的最低三分位的组合;性别特异性的TG最高三分位和HDL-C最低三分位;TG≥200mg/dL与HDL-C≤35mg/dL;hsCRP (≤3mg/L和>3mg/L)和按性别;hsCRP(≤2mg/L和>2mg/L)和按性别;Apo B(按三分位);非HDL-C(按三分位);基线血红蛋白A1c(Hb1c)值(<6.5%,≥6.5%);基线PAD;及基线TG水平≥150mg/dL,及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平男性≤40mg/dL和女性≤50mg/dL。

[0866] 如上所述但具有基线TG作为协变量的Cox比例风险(PH)模型在每个中期阶段与数据拟合。评估了对于PH假设的诊断图。针对主要和关键次要功效终点评估各亚组中治疗效果的一致性。对于每个亚组变量,进行具有治疗,分层因素(与分层因素相关的亚组变量除外,即CV风险类别),亚组和亚组与治疗相互作用的Cox PH模型。用该模型测试主治疗效果。测试相互作用项的p值<0.15 被认为是显著的。结果在森林图中展示。

[0867] 按照对于主要终点描述的,对主要和关键次要终点进行亚组分析。对于每个亚组,Kaplan-Meier估计,按随机化时使用的分层因素分层的时序检验(亚组为分层因素的情况除外)以及如针对主要功效终点指定的来自Cox比例风险模型的HR和CI按治疗组进行总结。所有亚组分析针对ITT,mITT和PP群体进行。

[0868] 中期功效分析:当达到计划的主要功效终点事件总数(1612)的约60% (967个事件)和约80%(1290个事件)时,计划使用裁定的事件对主要功效终点的两次中期分析。计划的中期分析基于组序贯设计。

[0869] 研究的中期结果由独立的数据监测委员会(DMC)进行监测。这些分析由独立的统计小组进行,该机构统计小组对于治疗分配是盲的且仅向DMC报告。如果研究在中期分析后提前终止,及时通知患者并进行其最后的关闭访问,且最终的功效和安全性分析包括直到其最后访问的所有数据。所有疑似事件由 CEC以盲法的方式进行裁定。事件发生的时间计算为从随机化到事件(由CEC 确定)发作日期的时间。在用于中期的数据截止时未经历任何上述事件但仍在试验中的患者被视为在中期数据截止前最后一次定期联系时审查。

[0870] 两个方案预先指定的中期分析和最终分析的α水平基于组序贯设计 (GSD),具有使用Lan-DeMetsα消耗函数生成的O'Brien-Fleming边界。表10 给出了基于Z检验的单侧α水平和边界,以及获得的两次中期分析各自和最终分析的p值。

[0871] 表10.根据两个实际中期分析信息部分的组序贯P值边界

[0872]

观察	分析	事件数	信息分数	功效边界 (单侧 α-水平)	功效边界 (双侧 α-水平)	获得的 P 值 (双侧)
1	IA#1	953	59.3%	0.00356	0.0071	**0.0000463**
2	IA#2	1218	75.8%	0.00885	0.0177	**0.00000082**
3	最终	1606	100%	0.02186	0.0437	**0.00000001**

[0873] 安全性分析:所有安全性分析对安全性群体进行,其定义为所有随机化患者。安全性评估基于不良事件的频率,体检,生命体征和安全实验室测试。对于每一名患者在研究药物开始和最后一剂研究药物后30天之间的研究期间新发作的AE视为治疗出现事件(TEAE)。这包括在研究药物开始前发作以及在治疗开始后严重程度增加的任何AE。

[0874] 按系统器官种类和首选术语和按治疗总结治疗出现的不良事件。这包括总体发生率(无论严重程度和与研究药物的关系)以及中度或严重不良事件的发生率。通过数据列表给出导致提前中止(≥30天)的SAE和不良事件的总结。重新开始研究药物的患者包括在导致中止的AE的总结中。按治疗组使用描述性统计通过各参数的相对于基线的治疗后变化总结安全实验室测试和生命体征。在数据列表中指出存在显著实验室异常的那些患者。数据清单中总结另外的安全性参数。

[0875] 除对治疗出现不良事件的分析外,对所有AE(严重和非严重)和所有严重的AE进行分析。

[0876] 所有AE包括:按高层群组术语(HLGT)的治疗出现不良事件(TEAE);按高层术语的TEAE;和按系统器官种类(SOC),HLGT,HLT和优选术语(PT)的 TEAE(4层级表)。

[0877] 所有SAE包括:按HLGT的治疗出现SAE;按HLT的治疗出现SAE;和按SOC,HLGT,HLT和PT的治疗出现SAE(4层级表)。

[0878] 临床实验室评估

[0879] 表11和表12提供了潜在临床重要(PCS)实验室值的标准。任何时候的治疗出现PCS高值定义为从低于或等于基线时的参考上限的值变化到任何基线后测量的PCS高值的变化。任何时候的治疗出现PCS低值定义为从基线时大于或等于参考下限的值变化到任何基线后测量的PCS低值的变化。按治疗组总结具有任何基线后PCS实验室值的患者数(%)。包括在任何时候(即,基线或任何基线后访问)具有PCS实验室值的患者列表。

[0880] 表11潜在临床重要的化学值

[0881]

参数	PCS 低	PCS 高
白蛋白	≤3.3 g/dL	≥5.8 g/dL
碱性磷酸酶	不适用(N/A)	>1x ULN 至 2x ULN >2x ULN 至 3x ULN >3x ULN
ALT	N/A	>1x ULN 至 2x ULN >2x ULN 至 3x ULN >3x ULN
AST	N/A	>1x ULN 至 2x ULN >2x ULN 至 3x ULN >3x ULN
胆红素	N/A	>1x ULN 至 2x ULN >2x ULN 至 3x ULN >3x ULN
ALT + 胆红素	N/A	>3x ULN + 2x ULN (胆红素)
AST + 胆红素	N/A	>3x ULN + 2x ULN (胆红素)
钙	≤7 mg/dL	≥11 g/dL

[0882]

		≤12 mg/dL
氯	<70 mmol/L	>120 mmol/L
肌酐	<0.5 mg/dL(女性) <0.65 mg/dL(男性)	>1.6 mg/dL(女性) >2.0 mg/dL(男性); 从基线≥50%提高
肌酸激酶	<30 U/L(女性) <0.55 U/L(男性)	>1x ULN 至 5x ULN >5x ULN 至 10x ULN >10x ULN
葡萄糖(空腹)	≤36 mg/dL; ≤70 mg/dL	≥126 mg/dL; ≥130 mg/dL
钾(K)	≤3.0 mEq/L	≥150 mEq/L
总蛋白质	<5.0 g/dL	≥9.5 g/dL
尿素氮(BUN)	N/A	≥31 mg/dL
尿酸	<1.9 mg/dL(女性) <2.5 mg/dL(男性)	>7.5 mg/dL(女性) >8 mg/dL(男性)

[0883] 表12.潜在临床重要的血液学值

[0884]

参数	PCS 低	PCS 高
红细胞(RBC)	<3.5 × 10^6/μL(女性) <3.8 × 10^6/μL(男性)	>3.5 × 10^6/μL(女性) >3.8 × 10^6/μL(男性)
血红蛋白(Hgb)	<10.0 g/dL(女性) < 10.0 g/dL(男性)	> >
血细胞比容(Hct)	<37%(女性) <42%(男性)	> >
白细胞(WBC)	<1.5 × 10^3/μL	N/A
白细胞分类	分页的中性粒细胞<50% 淋巴细胞<30% 单核细胞 N/A 嗜碱性粒细胞 N/A	分页的中性粒细胞>70% 淋巴细胞>45% 单核细胞>6% 嗜碱性粒细胞>1%

[0885]

	嗜酸性粒细胞 N/A	嗜酸性粒细胞>3%
血小板计数	<100 × 10^3/μL	>500 × 10^3/μL

[0886] 药物诱导的肝损害(DILI)

[0887] DILI病例通过以下分析进行调查：

[0888] ●使用对数标度绘制治疗期中丙氨酸氨基转移酶(ALT)的峰值相对于总胆红素

(TBL)的峰值的分布图。在该图中,针对每位患者,峰值TBL乘以正常上限(ULN)针对峰值ALT乘以ULN进行绘制,其中峰值TBL和峰值 ALT可能发生或可能不发生在肝脏测试的同一天。图分为4个象限,垂直线对应ALT的3x ULN和水平线对应TBL的2x ULN。右上象限称为潜在的Hy's定律象限,包括潜在的DILI病例。

[0889] ●对于天冬氨酸氨基转移酶(AST)绘制了类似的图。

[0890] ●通过图对于治疗期间ALT峰值>3x ULN和TBL峰值>2x ULN的所有患者提供随时间的肝功能测试(ALT,AST,碱性磷酸酶[ALP]和TBL)的个体患者分布。

[0891] ●提供以下的患者数(%):

[0892] ○ALT或AST>3x ULN;

[0893] ○ALT或AST>3x ULN和TBL>2x ULN;和

[0894] ○ALT或AST>3x ULN和TBL>2x ULN,且ALP<2x ULN。

[0895] 研究设计

[0896] 这是3b期,多中心,多国,前瞻性,随机,双盲,安慰剂对照,平行分组研究。这也是事件驱动的试验,其在上述作为主要终点列出的复合终点方面将AMR101的效果与安慰剂进行比较。安慰剂含有矿物油以模拟AMR101中二十碳五烯酸乙酯的颜色和稠度,并以与AMR101相同的胶囊填充体积和数量施用。该研究累积了总共1612个功效终点事件,其中裁定约967(60%)个事件和 1290(80%)个事件时具有两次计划的中期分析。该研究包括具有确定的CVD (CV风险类别1)的患者和患有糖尿病且具有至少一种另外的CCVD风险因子但未确定CVD的≥50岁的患者(CVD风险类别2)。随机化按心血管风险层级分层,其包括二级预防队列(即,CV风险类别1)或一级预防队列(即,CV风险类别2),一级预防队列的上限为招募的30%,使用或不使用依泽替米贝;并按地理区域分层。研究设计的详情见图1。

[0897] 样本量计算基于恒定风险(constant hazard)假设,不对称的随时间招募率且不考虑中途退出的因素。假设对应于HR 0.85(AMR101与安慰剂)的风险降低。以约90%的能力,单侧α水平2.5%和两次中期分析检测该HR需要1612次事件。该设计的运行特性与相应的组序贯设计的运行特性相同,双侧α水平为 0.05。

[0898] 招募期假设为4.2年,第一年招募20%,第二年招募40%,第三年招募 20%,第四年招募19%和最后0.2年其余的1%。除非试验因功效或安全性问题提前终止,否则预计最长研究持续时间为6.5年。还假设对照组中一年事件发生率为5.2%(风险比=0.053)。在这些假设下,招募的患者数为N=7990。

[0899] 由于这是事件驱动的试验,因此"样本量"指的是事件数而非患者数。发生的事件数主要取决于三个因素:多少患者入组;综合组事件率;以及患者追踪多长时间。由于难以预测综合事件率,赞助者随试验进展对事件率进行监测。如果综合事件率低于预期,则需要增加患者数,延长随访长度或平衡调整两个因素以达到1612个事件的样本量。

[0900] 在完成研究入组后,由于最后一名患者开始筛查的日期与最后一名患者被随机化的日期之间的固有延迟,随机化的实际患者数量可能与目标数量(无论是原始数量还是修正数量)可能不同。

[0901] 研究的完成

[0902] 本研究的结束为本研究随访期的最后一名患者最后一次访问的时间。根据具体国家的监管要求,通知IRB和IEC研究的结束。

[0903] 心血管试验终点事件的标准化定义

[0904] 在本临床试验中评估患者时,使用了以下定义:

[0905] 心血管死亡的定义:心血管死亡包括因急性心肌梗塞导致的死亡,心脏性猝死,因充血性心力衰竭(CHF)导致的死亡,因中风导致的死亡,因心血管(CV)手术导致的死亡,因心血管出血导致的死亡,以及因其他心血管原因导致的死亡。

[0906] 因急性心肌梗塞导致的死亡:指MI后30天内与MI的直接后果(例如,进行性CHF或顽固性心律失常)相关的任何机制(例如,心律失常,CHF)导致的死亡。"间歇期"(例如,CHF和至少一周的充无心律失常期)后发生的死亡事件应归类为CV或非CV死亡,且如果归类为CV死亡,应归因于直接原因,即使 MI可能增加了该事件的风险(例如,在急性MI后的多个月内心律失常死亡的风险增加)。应尽可能通过对急性MI概述的诊断标准(参见MI的定义)或显示近期 MI或近期冠状动脉血栓形成的尸检结果来验证急性MI。因治疗MI的手术(经皮冠状动脉介入治疗(PCI),冠状动脉搭桥术(CABG))或治疗MI引起的并发症而导致的死亡也应视为因急性MI导致的死亡。因治疗心肌缺血(即慢性稳定型心绞痛)的选择性冠状动脉手术导致的死亡或因CV检查/手术/操作的直接结果而发生的MI导致的死亡应视为因CV手术导致的死亡。

[0907] 心脏性猝死:指非在急性MI的30天内意外发生的死亡,且包括以下死亡:无新的或恶化的症状的见证的即时死亡;在新的或恶化的心脏症状发作60 分钟内见证的死亡,除非该症状表明急性MI;见证的和归因于确定的心律失常 (例如,在心电图(ECG)记录中捕获的,在监视器上见证的或未见证但在植入式心脏复律除颤器复查中发现的)的死亡;心脏停搏复苏失败后的死亡;心脏停搏复苏成功后且未发现非心脏病因的死亡;和/或无其他死亡原因的未见证的死亡 (如有,应提供有关死亡前患者的临床状态的信息)。

[0908] 心脏性猝死的一般考虑因素:在被发现死亡前12-24小时发现存活且临床稳定(没有任何特定死亡原因的证据或信息)的受试者应归类为"心脏性猝死"。除"病人发现在家中死亡"之外没有其他信息的死亡被归类为"其他心血管原因导致的死亡"。(详见下文"不明原因死亡的定义")。

[0909] 因充血性心力衰竭导致的死亡:指与临床恶化的心力衰竭症状和/或迹象相关的死亡(详见下文心力衰竭事件的定义)。由于心力衰竭导致的死亡可能有多种病因,包括单次或复发的心肌梗塞,缺血性或非缺血性心肌病,高血压或心脏瓣膜疾病。

[0910] 因中风导致的死亡:指因中风或其并发症直接导致的中风后死亡。急性中风应尽可能通过对中风概述的诊断标准进行验证(详见下文短暂性局部缺血发作和中风的定义)。

[0911] 因心血管手术导致的死亡:指因心脏手术的直接并发症导致的死亡。

[0912] 因心血管出血导致的死亡:指与出血如非中风性颅内出血(详见下文短暂性缺血发作和中风的定义),非手术性或非创伤性血管破裂(如主动脉瘤)或导致心脏压塞的出血相关的死亡。

[0913] 由其他心血管原因导致的死亡:指不包括在上述类别(例如,肺栓塞或外周动脉疾病)中的CV死亡。

[0914] 非心血管死亡的定义:非心血管死亡定义为不认非是因心血管原因引起的任何死亡。以下是用于本试验的非心血管死亡原因的建议清单:

[0915] ●非恶性,非心血管死亡:

[0916] ●肺部;

[0917] ●肾;

[0918] ●胃肠;

[0919] ●肝胆;

[0920] ●胰腺;

[0921] ●感染(包括败血症);

[0922] ●非传染性疾病(例如,系统性炎性反应综合征(SIRS));

[0923] ●既不是心血管出血也不是中风的出血;

[0924] ●意外(例如,物理事故或药物过量)或创伤;

[0925] ●自杀;和/或

[0926] ●处方药物错误(例如,处方药物过量,使用不当药物或药物-药物相互作用);和

[0927] ●非中风或出血的神经过程。

[0928] ●恶性肿瘤:如存在下列情况,恶性肿瘤解释为死亡原因:

[0929] ●癌症直接导致死亡;或者

[0930] ●可能因癌症原因的并发疾病导致死亡;或者

[0931] ●因担心与癌症相关的不良预后而退出其他治疗导致死亡;和

[0932] ●非癌症原因的疾病导致死亡。

[0933] 癌症死亡可能由随机化前存在的或随后发展的癌症引起。区分这两种情况(即先前恶性肿瘤的恶化;新的恶性肿瘤)可能是有用的。建议的分类包括以下器官系统:肺/喉,乳腺,白血病/淋巴瘤,上GI,黑色素瘤,中枢神经系统,结肠/直肠,肾,膀胱,前列腺,其他/未指定或未知。

[0934] 不明原因死亡的定义:指不可归因于上述心血管死亡类别的任一种或非心血管原因的死亡。无法对死亡原因进行分类通常是因为信息缺乏(例如,唯一可用的信息是“患者死亡”),或者当时没有足够的支持信息或详细信息来判定死亡原因。在本试验中,当死亡原因不明显时(例如,在家中发现死亡),除非发生以下两种情况之一,否则死亡原因被假定为源于心血管:除发生死亡外,没有关于死亡情况的信息或数据;或者关于死亡是心血管还是非心血管的现有数据存在冲突。

[0935] 心肌梗塞的定义:在符合心肌缺血的临床环境中,当有心肌坏死的证据时,使用术语“心肌梗塞(MI)”。一般而言,MI的诊断需要以下的组合:心肌坏死的证据(心脏生物标志物的变化或死亡后的病理发现);和从临床表现,心电图变化或者心肌或冠状动脉成像结果得出的支持信息。

[0936] 应综合考虑临床,心电图和心脏生物标志物信息以确定是否发生MI。具体而言,心脏生物标志物和心电图信息的时间和趋势需要仔细分析。MI的裁定还应考虑事件发生的临床环境。MI可对于具有MI特征但由于生物标志物或心电图结果不可用而不符合严格定义的事件裁定。

[0937] 心肌梗塞的标准包括临床表现,生物标志物评估和ECG变化。

[0938] 临床表现:临床表现与心肌缺血和梗塞的诊断一致。应考虑可能支持MI 诊断的其他发现,因为许多情况与心脏生物标志物的升高有关(例如,创伤,手术,起搏,消融,充血性心力衰竭,肥厚性心肌病,肺栓塞,严重肺动脉高压,中风或蛛网膜下出血,心肌的浸润性和

炎性失调,药物毒性,烧伤,严重疾病,极端消耗和慢性肾病)。支持性信息也可以从心肌成像和冠状动脉成像考虑。全部数据可有助于区分急性MI与背景疾病过程。

[0939] 生物标志物评估:对于心脏生物标志物,实验室应报告参考上限(URL)。如果执行测定的相应实验室的参考上限(URL)的第99分位数不可用,则应使用实验室的心肌坏死的URL。如果心肌坏死的URL的第99分位数或URL不可用,则应使用特定实验室的MI决策限度作为URL。实验室还可以报告参考上限的第99分位和MI决策限制。进行测定的实验室的参考限值优于制造商在测定使用说明中列出的参考限值。优选使用CK-MB和肌钙蛋白,但在缺乏CK- MB和肌钙蛋白的情况下,可使用CK。对于MI亚型,需要对CK,CK-MB或肌钙蛋白进行不同的生物标志物升高。具体标准参见URL。在本研究中,患者可能及时向非参与地点的医院陈述,规定使用单一生物标志物或测定是不实际的,且当地可得的结果将用作裁定的依据。由于不同类型的心肌梗塞(例如,围手术期心肌梗塞与自发性心肌梗塞)的预后意义可能不同,因此考虑了对这些患者子集的结果进行分别评估。

[0940] ECG变化:ECG变化可用于支持或确认MI。支持性证据可以是缺血性改变,而证实性信息可能是新的Q波。

[0941] 急性心肌缺血(无左室肥厚(LVH)和左束支传导阻滞(LBBB))的标准包括:

[0942] ●ST段抬高:两个解剖学上相邻的导联中J点处的新ST段抬高,其截止点为:男性≥0.2mV(<40岁男性≥0.25mV)或女性≥0.15 mV(导联V2-V3中)和/或其他导联中≥0.1mV。

[0943] ●ST段压降和T波改变:两条相邻导联中新的水平或向下倾斜ST压降≥0.05mV;和/或两条相邻导联中新的T波倒置≥0.1mV。

[0944] 上述ECG标准说明了符合心肌缺血的模式。在生物标志物异常的患者中,公认较小的ECG异常可代表缺血性反应,并可被纳入异常ECG发现的类别。

[0945] 病理性Q波的标准包括:V2-V3导联的任何Q波≥0.02秒或V2和V3 导联的QS复波;在相邻导联组(I,aVL,V6;v4-V6;II,III和aVF)的任何两个导联中导联I,II,aVL,aVF或V4-V6中Q波≥0.03秒和≥0.1mV深或QS 复波;及V1-V2中R波0.04s和R/S比率>1,在无传导缺陷的情况下具有一致的正T波。

[0946] 补充导联V7-V9和Cabrera正平面导联分组使用相同的标准。

[0947] 先前心肌梗塞的标准包括:上述定义的病理性Q波;且V1-V2中R波≥0.04秒和R/S≥1,在无传导缺陷的情况下具有一致的正T波。

[0948] 心肌梗塞亚型:临床研究中常见的几种MI亚型,且各自定义如下:

[0949] 1.自发MI:

[0950] ●检测具有至少一个高于URL的值的心脏生物标志物的上升和 /或下降,具有以下至少一项:

[0951] ○符合局部缺血的临床表现;

[0952] ○急性心肌缺血的ECG证据;

[0953] ○新的病理性Q波;

[0954] ○新的存活心肌丧失或新的区域性室壁运动异常的影像学证据;和/或

[0955] ○急性MI的尸检证据

[0956] ●如果生物标志物从先前的心肌梗塞升高,则自发性心肌梗塞定义为以下一种:

[0957] ○符合局部缺血的临床表现;

[0958] ○急性心肌缺血的ECG证据;

[0959] ○新的病理性Q波;

[0960] ○新的存活心肌丧失或新的区域性室壁运动异常的影像学证据;和/或

[0961] ○急性MI的尸检证据;和

[0962] ●以下两者:

[0963] ○在疑似MI前心脏生物标志物值下降的证据(例如,间隔3-6小时的两个样品)(注:如果生物标志物值上升或未达到峰值,则通常不可能明确诊断复发性MI);和

[0964] ○在首次表现时进行的测量和3-6小时后获取的进一步样品之间,肌钙蛋白或CK-MB的≥20%的提高(和>URL)。

[0965] 2.经皮冠状动脉介入相关的心肌梗塞:由以下任一标准定义。与PCI相关且发生于PCI的48小时内的MI,在具有正常基线值(≤第99分位URL)的患者中心脏生物标志值上升至URL的>5×第99分位,或如果基线值上升且稳定或下降,则[心脏生物标志物]值上升≥20%。该分类还要求以下至少一种:

[0966] ●提示心肌缺血的症状(即,持续缺血≥20分钟);

[0967] ●ECG或新LBBB的新的局部缺血变化;

[0968] ●主要冠状动脉或侧支的血管造影通畅性丧失或持续缓慢流动或无流动或栓塞;和/或

[0969] ●新的存活心肌丧失或新的区域性室壁运动异常的影像学证据。

[0970] 3.冠状动脉搭桥术(CABG)相关的心肌梗塞:由以下标准定义。不需要心脏局部缺血的症状,并且数据的收集方式使得可以同时进行使用≥20%或≥50%的分析。

[0971] ●CABG的48小时内生物标志物升高:

[0972] ○肌钙蛋白或CK-MB(优选)>10x URL的第99分位;和

[0973] ○无证据表明心脏生物标志物在手术前升高;或者

[0974] ○以下两者是真实的:

[0975] ■心脏生物标志物结果中≥50%的提高;和

[0976] ■疑似MI前心脏生物标志物值下降的证据(例如,间隔3-6小时的两个样品);和

[0977] ●以下任一为真:

[0978] ○新的病理性Q波持续30天;

[0979] ○新的持续性非速率相关LBBB;

[0980] ○血管造影术证明的新移植物或原发性冠状动脉阻塞,在手术室中导致心肌损失的其他并发症;或者

[0981] ○新的存活心肌损失的影像学证据。

[0982] ●急性MI的尸检证据。

[0983] 4.无症状心肌梗塞:定义如下:

[0984] ●无急性心肌梗塞的证据;和

[0985] ●以下任一标准:

[0986] ○新的病理性Q波。如果无心肌梗塞的临床症状或病史,建议进行确认性ECG;

[0987] ○在没有非缺血原因的情况下,变薄和未收缩的存活心肌损失区域的影像学证据;和/或

[0988] ○已治愈或正治愈的MI的尸检证据。

[0989] 在瞬逝Q波的情况下,最后的ECG确定是否发生了无症状心肌梗塞。

[0990] 心肌梗塞的亚分类:通用MI定义包括不同类型MI的临床分类,心电图特征和通过生物标志物评估,各自定义提供如下。

[0991] 不同类型心肌梗塞的临床分类包括以下:

[0992] ●类型1:由原发性冠状动脉事件(如斑块侵蚀和/或破裂,裂开或夹层)引起的与局部缺血相关的自发性心肌梗塞;

[0993] ●类型2:因氧需求增加或供应减少(例如,冠状动脉痉挛,冠状动脉栓塞,贫血,心律失常,高血压或低血压)而导致的继发于局部缺血的心肌梗塞;

[0994] ●类型3:突发意外心脏死亡,包括心脏停搏,通常伴有提示心肌缺血的症状,伴随假设新的st段抬高或新的LBBB,或通过血管造影术和/或尸体解剖的冠状动脉内中新的血栓的证据,但死亡发生在可获得血液样品之前,或在血液中出现心脏生物标志物之前的时间;

[0995] ●类型4a:与经皮冠状动脉介入(PCI)相关的心肌梗塞;

[0996] ●类型4b:通过血管造影术或尸检证实的与支架血栓形成相关的心肌梗塞;

[0997] ●类型4c:通过血管造影术或尸检检测的与支架再狭窄相关的心肌梗塞;和

[0998] ●类型5:与CABG相关的心肌梗塞。

[0999] 心电图特征包括:

[1000] ●ST-抬高MI(STEMI)。STEMI的其他类别包括:Q波,非Q波或未知 (无ECG或不可解释的ECG);

[1001] ●非ST-抬高MI(NSTEMI)。NSTEMI的其他类别可能包括:Q波,非Q 波或未知(无ECG或不可解释的ECG);和

[1002] ●未知(无ECG或不可解释的ECG)。

[1003] 所有被裁定为MI的事件被归类为STEMI,NSTEMI或未知;但是,公认很大部分的围手术期(PCI或CABG)事件可能具有缺失,不充分或无法解释的 ECG记录。

[1004] 通过生物标志物升高(根据通用MI定义):心脏生物标志物升高的幅度可计算为峰值生物标志物值除以第99分位URL的比率。可以对于多种MI亚型提供生物标志物升高。

[1005] 不稳定型心绞痛住院的定义:需要住院治疗的不稳定型心绞痛定义为:

[1006] ●持续时间≥10分钟的缺血性不适(心绞痛或认为等同的症状),发生在休息时或具有与进行性降低的运动能力相关的频繁发作的加速模式下;

[1007] ●在最近的症状的24小时内促使非计划的住院治疗。住院治疗定义为住院单位的入院或导致至少住院24小时的急诊部就医(或在无法获得住院/出院时间的情况下日期变化);和

[1008] ●以下至少一项:

[1009] ○静息ECG上新的或恶化的ST或T波变化(无混淆,如LBBB或 LVH);

[1010] ■短暂ST段抬高(持续时间<20分钟):两个解剖学上相邻的导联 J点处的新ST段抬高,截止点:男性≥0.2mV(<40岁男性,>0.25 mV)或女性≥0.15mV(V2-V3导联中)和/或其他导联中≥0.1mV

[1011] ■ST压降和T波变化:两个相邻导联中新的水平或向下倾斜ST压降≥0.05mV;和/

或两个相邻导联中新的T波倒置≥0.1mV。

[1012] ○诱导性心肌缺血的明确证据,如下证明:

[1013] ■早期正向运动压力测试,定义为ST段抬高或5mets前≥2mm ST 段压降;或以下至少一项:压力超声心动图(可逆壁运动异常);心肌闪烁照相术(可逆灌注缺陷);或MRI(药理压力下的心肌灌注不足)。

[1014] ○心外膜冠状动脉中新的或更严重的≥70%的损害和/或血栓的血管造影证据,其被认为造成心肌缺血症状/迹象;和

[1015] ○对于推定的肇因病灶,需要进行冠状动脉血运重建术(PCI或CABG)。如果在计划外住院期间或在转移至另一家机构后进行了血运重建而未中断家庭出院,则符合该标准;

[1016] ●阴性心脏生物标志物且无急性MI的证据。

[1017] 一般考虑因素包括:

[1018] 局部缺血药物治疗的升级(如静脉注射硝酸盐类或增加β-受体阻滞剂的剂量)应被视为支持不稳定型心绞痛的诊断。但是,如果没有第3类下列出的任何额外发现,药物治疗升级的典型表现和入院治疗不足以支持不稳定型心绞痛的住院治疗分类。

[1019] 如果受试者因疑似不稳定型心绞痛住院,且后续检测发现非心脏或非缺血性病因,则该事件不应被记录为不稳定型心绞痛住院。符合心肌梗塞标准的潜在缺血事件不应被裁定为不稳定型心绞痛。

[1020] 不符合不稳定型心绞痛标准的患者因进行选择性血运重建的计划住院或再次住院不应被视为不稳定型心绞痛住院。例如:因冠状动脉造影术和经门诊压力测试呈阳性提示的经皮冠状动脉介入治疗而住院的稳定劳力型心绞痛患者不应被视为因不稳定型心绞痛而住院;或符合不稳定型心绞痛标准的患者在稳定,出院并随后再次接受血运重建后再次住院不构成不稳定型心绞痛的二次住院。

[1021] 接受选择性导管插入术但发现附带性冠状动脉疾病且随后接受冠状动脉血运重建的患者不被视为符合不稳定型心绞痛终点的住院。

[1022] 短暂性局部缺血发作:短暂性局部缺血发作(TIA)被定义为由局灶性脑,脊髓,或视网膜局部缺血引起的短暂性神经功能障碍发作(<24小时),无急性梗死。

[1023] 中风:中风定义为由局部或整体脑,脊髓或视网膜血管损伤引起的神经功能障碍的急性发作。

[1024] 缺血性中风:缺血性中风被定义为由中枢神经系统组织梗塞引起的局灶性脑,脊髓或视网膜功能障碍的急性发作。出血可能是缺血性中风的后果。在这种情况下,中风是具有出血性转化的缺血性中风,而非出血性中风。

[1025] 出血性中风:出血性中风被定义为由非创伤性脑实质内,心室内或蛛网膜下腔出血引起的局部或整体脑或脊髓功能障碍的急性发作。然而,T2加权MRI 成像显示的微出血,硬膜下和硬膜外出血不被视为出血性中风。

[1026] 未确定的中风:未确定的中风被定义为由于出血或梗塞导致的假定的脑,脊髓或视网膜血管损伤引起的局部或整体神经功能障碍的急性发作,但其信息不足以允许归类为缺血性或出血性的。

[1027] 中风残疾:在所有情况下,通常在每次访问时和事件后90天,中风残疾应采用可靠和有效的量表对进行测量。例如,下表13所示的经修改的Rankin量表可用于满足该要求:

[1028] 表13.用于评估患者中风残疾的Rankin量表

[1029]

评分	残疾
0	完全无症状
1	尽管有症状，但无明显残疾；能够完成所有日常工作和活动。
2	轻度残疾；不能完成所有先前活动，但能够不需帮助照料自己的事务。
3	中度残疾；需要一些帮助，但能够在没有帮助的情况下行走。
4	中重度残疾；不能在没有帮助的情况下行走，不能在没有帮助的情况下满足自身身体需求。
5	重度残疾；卧床，失禁，且需要持续护理和照顾
6	死亡

[1030] 其他考虑因素:可观察到血管中枢神经系统损伤的证据,但无公认的神经功能障碍。实例包括微出血,无症状梗死和无症状出血。硬膜下血肿是颅内出血事件,而非中风。短暂性局部缺血发作和缺血性中风之间的区别在于存在梗塞。症状持续是急性梗塞的可接受指标。

[1031] 心力衰竭事件的定义:定义为符合以下所有标准的事件:

[1032] ●患者经初步诊断HF入院;

[1033] ●患者的住院时间延长至少24小时(或如果无法获得住院和出院时间,则日历日期有更改);

[1034] ●患者出现由于表现的HF导致的记录的新的或恶化的心力衰竭症状,包括以下至少一种:呼吸困难(用力呼吸困难,休息时呼吸困难,端坐呼吸,阵发性夜间呼吸困难),运动耐量下降,疲劳或其他恶化的终末器官灌注或容量负荷过重的症状(必须由方案规定和描述);

[1035] ●患者有新的或恶化的HF的客观证据,包括至少两项体检发现或一项体检发现和至少一项实验室标准),包括:

[1036] ○被认为是由心力衰竭引起的体检结果,包括新的或恶化的:外周浮肿,腹胀或腹水增加(在无原发性肝病的情况下),S_3奔马律(gallop),临床显著或快速的体重增加(被认为与液体滞留有关);或者

[1037] ○新的或恶化的HF的实验室证据,如果在出现后24小时内获得,包括:B型利钠肽(BNP)/N-末端前BNP(NT-proBNP)浓度增加,与心力衰竭失代偿一致(例如BNP>500pg/mL或NT-proBNP>2,000 pg/mL)。在利钠肽长期升高的患者中,应注意高于基线的显著提高,肺充血的影像学证据或临床上显著升高的左侧或右侧心室充盈压的非侵入性或侵入性诊断证据或低心排血量。例如,超声心动图标准可包括:E/e'>15或D-主导肺静脉流入模式,吸气时最小塌陷的过多下腔静脉,或左室流出道(LVOT)分钟行程距离(时间速度积分 [TVI])减少,或显示肺毛细血管楔压(肺动脉阻塞压)≥18mmHg的右心导管插入术,中心静脉压≥12mmHg或心脏指数<2.2L/min/m^2。

[1038] ●患者接受专门针对HF的初始或强化治疗,包括以下至少一项:显著增加口服利尿剂治疗,静脉利尿剂,强心剂(inotrope),或血管扩张剂治疗,或者机械或手术干预。机械

或手术干预,包括机械循环支持(例如,主动脉内球囊泵,心室辅助装置)和/或机械液体移除(例如,超滤,血液过滤,透析)。

[1039] 新心力衰竭/不需要住院的心力衰竭:被定义为符合以下所有条件的事件: 患者因初步诊断HF而进行紧急,非计划的诊室/诊所或急诊科就诊,但不符合 HF住院标准;HF住院治疗的所有迹象和症状必须符合上述心力衰竭住院治疗中的定义;并且患者接受专门针对HF的初始或强化治疗,如上节所详述的,口服利尿剂治疗除外,其并不充分。

[1040] 介入心脏病学定义

[1041] 临床定义:

[1042] 临床驱动的目标病变血运重建:如果通过定量冠状动脉造影术(QCA)发现目标病变直径狭窄>50%,且受试者存在无法通过其他天然冠状动脉或旁路移植物病变进行解释的临床或功能性局部缺血,则血运重建为临床驱动的。临床或功能性局部缺血包括以下任何一项:推测与目标血管有关的心绞痛史;休息时(心电图变化)或运动试验期间(或同等情况)的客观缺血迹象,推测与目标血管有关;以及任何侵入性功能诊断测试的异常结果(例如,冠状动脉流量储备[CFR] 或流量储备分数[FFR])。

[1043] 非目标损伤和非目标损伤血运重建:分别未尝试血运重建的损伤或使用非研究设备进行血运重建的损伤。

[1044] 非目标血管和非目标血管血运重建:分别未尝试血运重建的血管或使用非研究设备进行血运重建的血管。

[1045] 经皮冠状动脉介入(PCI)状态包括:

[1046] ●选择性的:该手术可在门诊或在后续住院期间进行,无明显的心肌梗塞(MI)或死亡风险。对于稳定的住院病人,手术在该住院期间为了方便和易于安排而进行,而不是因为病人的临床情况要求在出院前进行该手术。

[1047] ●紧要的(urgent):由于存在严重的心肌缺血,MI和/或死亡风险的重大担忧(concern),该手术应在住院期间和出院前进行。在要求进行心导管插入术时,门诊或急诊的患者将根据其临床表现获得住院许可。

[1048] ●紧急(emergency):由于严重担心持续的心肌缺血和/或心肌梗塞可能导致死亡,应尽快实施该手术。“尽快”指具有足够敏锐度的患者,其将在工作时间取消预定病例以便在下一个可用房间立即执行该手术,或在非工作时间激活应招小组(如果发生这种情况)。

[1049] ●挽救:该手术是最后的手段。当PCI开始时(即第一导引线或冠状动脉内装置被引入冠状动脉中或用于机械性血运重建的旁路移植的时间),或在病例开始前的最后十分钟内或在病例的诊断阶段,患者处于心源性休克,患者还接受了胸外按压或者接受了意外的循环支持 (例如,主动脉内球囊泵,体外机械充氧或心肺支持)。

[1050] 经皮冠状动脉介入(PCI):将血管成形术导引线,球囊或其他装置(例如支架,动脉粥样硬化切除术导管,近距离放射治疗递送装置或血栓切除术导管) 放置在天然冠状动脉或冠状动脉旁路移植物中以实现机械性冠状动脉血运重建的目的。在使用血管内超声,CFR或FFR评估冠状动脉病变的严重程度时,不考虑插入PCI导引线的插入。

[1051] 外周血管介入定义:

[1052] 外周血管介入定义:外周血管介入是一种基于导管的或开放式的外科手术,旨在

改善外周动脉或静脉的血液流动或以其他方式修改或修正血管管道。手术可包括但不限于球囊血管成形术,支架放置,血栓切除术,栓子切除术,斑块切除术,夹层修复术,动脉瘤排除术,透析导管治疗,多种装置放置,血管内溶栓或其他药物治疗,以及开放式手术旁路或修补。一般而言,进行经皮外周血管介入的意图通过将导引线插入外周动脉或静脉来表示。应详细说明并记录目标血管和血管血运重建术的类型(例如,外科旁路术,血栓切除术,动脉内膜剥离术,经皮血管成形术,支架置入术,血栓栓子切除术和溶栓术)。为简单起见,该定义适用于颅外颈动脉和其他非心脏动脉和静脉,且不包括颅内血管和淋巴管。

[1053] 手术状态包括:

[1054] ●非选择性的:非选择性手术包括紧急(emergent)手术和紧要 (urgent)手术。非选择性手术是一种立即执行的手术,因为临床上一致认为该手术应立即进行。非选择性手术意味着患者的不稳定程度,医疗状况的紧急程度或威胁性损害的不稳定性。

[1055] ○紧急:由于医疗条件的急性性质(例如,急性肢体缺血,急性主动脉夹层)以及与治疗时间延迟相关的发病率或死亡率的增加而立即进行的手术。

[1056] ○紧要的:紧要的手术是指非紧急但需要及时执行的手术(≤24小时)(例如,在急性肢体缺血初始治疗后已稳定的患者,且临床一致认为应在接下来的24小时内进行确定手术)。

[1057] ●选择性的:选择性的手术是指计划的和对疾病稳定的患者执行的,或非紧急的和/或不存在与计划的手术相关的增加的发病率或死亡率的手术。

[1058] 任何血运重建手术的定义:任何血运重建包括为治疗局部缺血或预防重大局部缺血事件而进行的任何动脉血管介入,包括冠状,外周或颈动脉的经皮或外科介入。不包括动脉瘤修复,夹层修复,动-静脉瘘或移植物放置或修复,或高血压或肾功能不全的肾动脉介入治疗。

[1059] 需要住院治疗的心律失常的定义:在最后一次治疗期间或结束24小时内导致住院(≥24小时)或需要继续住院治疗的心律失常,包括以下任何一种:

[1060] ●房性心律失常——需要心脏复律,药物治疗或持续超过1分钟的心房纤颤,心房扑动,室上性心动过速;

[1061] ●室性心律失常——室性心动过速或室性纤颤,需要进行心脏复律和/或静脉内抗心律失常治疗;和/或

[1062] ●缓慢性心律失常——高级AV阻滞(定义为三级AV阻滞或次级AV阻滞),交界性或室性逸搏节律或严重窦性心动过缓(通常心率< 30bpm)。心动过缓必须要求临时或永久性起搏。

[1063] 心脏停搏(心脏性猝死)的定义:因心脏机械活动停止而导致的突发意外死亡,并通过缺乏可检测到的脉搏,无反应性和推定心脏病因学的呼吸暂停(或濒死,喘息性呼吸)予以确认。根据可获得的信息,包括医院记录和尸体解剖数据,如果可能,则推定为心脏停搏(即与心脏病有关)。心脏停搏可进一步细分为以下两种情况之一:在除心血管外无明确原因的情况下,见证的,在出现新症状后60分钟内;或在没有先前存在的其他非心血管死亡原因的情况下,未见证的,在被观察到存活的24小时内;

[1064] 不得存在心脏停搏的非心脏原因,例如药物过量,自杀,溺水,缺氧,放血,脑血管意外,蛛网膜下腔出血或外伤。

[1065] 复苏性心脏停搏的定义:复苏性心脏停搏在以下两者均恢复时出现:有组织的电活动和有组织的机械活动,导致自发循环的恢复(定义为在开始复苏努力后的任何时间出现有记录的可测量的脉搏和血压)。

[1066] 代谢综合征的诊断标准:使用以下标准,代谢综合征的诊断需要以下五种特定成分中的三种成分的存在,其参数的截止点定义见表1并列于下文,且腰围截止点进一步由表14指导。

[1067] ●所有女性及亚洲,西班牙裔或拉丁裔男性腰围≥35英寸(88cm),所有其他男性腰围≥40英寸(102cm);

[1068] ●甘油三酯升高(甘油三酯≥150mg/dL);

[1069] ●降低的HDL-C(如果为男性,则HDL-C低于40mg/dL;如果女性,HDL-C<50mg/dL);

[1070] ●血压升高(收缩压≥130mmHg和/或舒张压≥85mmHg),或有高血压病史的抗高血压治疗;和

[1071] ●空腹血糖升高(空腹血糖≥100mg/dL),或因血糖升高接受药物治疗。

[1072] 表14.按组织和人群的当前推荐的腹型肥胖的腰围阈值

[1073]

组织	人群 (基准)	腰围阈值	
		男性(cm)	女性(cm)
IDF (4)	欧罗巴人	≥94	≥80
WHO (7)	高加索人	≥94 (风险增加)	≥80
		≥102 (仍然风险更高)	≥88
AHA/NHLBI (ATP III)*	美国	≥102	≥88
加拿大卫生部	加拿大	≥102	≥88
欧洲心血管学会	欧洲	≥102	≥88
IDF	亚洲 (包括日本)	≥90	≥80
WHO	亚洲	≥90	≥80
日本肥胖协会	日本	≥85	≥90
合作工作队	中国	≥85	≥80
IDF	中东，地中海	≥94	≥80
IDF	撒哈拉以南非洲	≥94	≥80
IDF	中南美洲种族	≥90	≥80

IDF=国际糖尿病联合会；WHO=世界卫生组织；AHA/NHLBI (ATP III)= 美国心脏协会/国家心肺，血液研究所成人治疗小组 III；

* 最新的 AHA/NHLBI 代谢综合征指南认为，男性腰围阈值≥94 cm 和女性≥80 cm 时，心血管疾病和糖尿病的风险增加，并将其确定为胰岛素抵抗增加的个人或人群的任选分界点。

[1074] 统计分析

[1075] 在该事件驱动的试验中，据估计，大约需要1612个裁定的主要终点事件才能提供90％的能力以检测出AMR101组的主要复合终点风险比安慰剂组低 15％。这导致约7990名患者的估计样本量以达到主要终点的数量。主要功效分析基于从随机化到主要复合终点的任何成分首次出现的时间。如果在主要终点中施用AMR101的相对风险降低是显著的(最终双侧α水平＝0.0437；在考虑了两个方案预指定的中期功效分析后，从使用Lan-DeMetsα-消耗函数生成的 O'brien-Fleming边界确定)，以分层方式，关键次要终点和其他预定的次要终点应在相同的最终α水平0.0437下进行测试。所有主要功效分析均遵循意向治疗原则。HR和95％置信区间是使用以治疗为协变量的Cox比例风险模型生成的，并根据心血管风险类别，地理区域和依泽替米贝的使用进行分层。通过Kaplan- Meier分析报告时序P值，并按三个随机化因素分层，以评估两个治疗组中事件的时机。

[1076] 结果

[1077] 受试者处置：按治疗组的受试者处置见图2。总共筛查了19,212名患者，其中8,179

人(43%)被随机化。在数据库锁定时,99.8%人的生命状态可得;152 名(1.9%)患者未完成最终研究访问,578名(7.1%)患者撤回同意。

[1078] 人口统计数据和基线疾病特征:在接受随机化的患者中,70.7%的患者在二级预防(即,已确定为心血管疾病的患者)的基础上被纳入,和29.3%的患者在一级预防(即,患者存在糖尿病和至少一个额外风险因素)的基础上被纳入。中位年龄为64岁,28.8%为女性,38.5%来自美国。基线时,LDL-胆固醇的中值为75.0 mg/dL,HDL-胆固醇为40.0mg/dL,甘油三酯为216.0mg/dL。患者的基线特征见下表16。

[1079] 表16.ITT群体的人口统计数据和随机分层信息

[1080]

	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)
年龄(岁), 中值(Q1-Q3)	64.0 (57.0 - 69.0)	64.0 (57.0 - 69.0)
女性, (n %)	1162 (28.4%)	1195 (29.2%)
非白种人, (n %)	398 (9.7%)	401 (9.8%)
年龄≥65 岁, n (%)	1857 (45.4%)	1906 (46.6%)
男性, n (%)	2927 (71.6%)	2895 (70.8%)
白种人, n (%)[1]	3691 (90.3%)	3688 (90.2%)
BMI (kg/m^2), 中值(Q1-Q3)	30.8 (27.8 - 34.5)	30.8 (27.9 - 34.7)
BMI ≥30 (kg/M^2), n (%)	2331 (57.0%)	2362 (57.8%)

[1081]

地理区域, n (%)		
西方化[2]	2906 (71.1%)	2905 (71.0%)
东欧[3]	1053 (25.8%)	1053 (25.7%)
亚太[4]	130 (3.2%)	132 (3.2%)
CV 风险类别, n (%)		
二级预防	2892 (70.7%)	2893 (70.7%)
一级预防	1197 (29.3%)	1197 (29.3%)
依泽替米贝使用, n (%)	262 (6.4%)	262 (6.4%)
他汀类药物强度, n (%)		
低	254 (6.2%)	267 (6.5%)
中等	2533 (61.9%)	2575 (63.0%)
高	1290 (31.5%)	1226 (30.0%)
缺失	12 (0.3%)	22 (0.5%)
糖尿病, n (%)		
I 型糖尿病	27 (0.7%)	30 (0.7%)
II 型糖尿病	2367 (57.9%)	2363 (57.8%)
基线时无糖尿病	1695 (41.5%)	1694 (41.4%)
数据缺失	0	3 (0.1%)
hsCRP (mg/L), 中值(Q1-Q3)	2.2 (1.1 - 4.5)	2.1 (1.1 - 4.5)
甘油三酯(mg/dL), 中值(Q1-Q3)	216.5 (176.5 - 272.0)	216.0 (175.5 - 274.0)

HDL-C (mg/dL), 中值(Q1-Q3)	40.0 (34.5 - 46.0)	40.0 (35.0 - 46.0)
LDL-C (mg/dL), 中值(Q1-Q3)	74.0 (61.5-88.0)	76.0 (63.0 - 89.0)
甘油三酯类别		
<150 mg/dL	412 (10.1%)	429 (10.5%)
150 至< 200 mg/dL	1193 (29.2%)	1191 (29.1%)
≥ 200 mg/dL	2481 (60.7%)	2469 (60.4%)
甘油三酯≥ 200 mg/dL 且 HDL-C ≤ 35 mg/dL	823 (20.1%)	794 (19.4%)
EPA (μg/mL), 中值(Q1-Q3)	26.1 (17.1 - 40.1)	26.1 (17.1 - 39.9)

[1082] 一般而言，基线值被定义为随机化前获得的最后一次非缺失测量值。使用通过制备型超速离心获得的基线 LDL-C 值，除非该值缺失。如果缺少 LDL-C 制备型超速离心值，则使用另一 LDL-C 值，优先考虑从 LDL-C 直接测量获得的值，然后是通过 Friedewald 计算得出的 LDL-C 值(仅适用于甘油三酯< 400 mg/dL 的患者)，最后是使用约翰·霍普金斯大学调查人员公布的计算得出的 LDL-C 值。22 在访问 1 和访问 1.1 时，如果在同一访问时 TG >400 mg/dL，则使用直接 LDL-C；在所有剩余访问时，如果在同一访问时 TG >400 mg/dL，则 LDL-C 通过直接 LDL-C 测量或制备型超速离心来测量。对于所有其他脂质和脂蛋白标志物参数，在任何可能的情况下，基线作为访问 2(第 0 天)值和前一访问 1(或访问 1.1)值的算术平均值得出。如果这些值中只有一个可用，则使用单个可用值作为基线。组间基线差异显著 $p < 0.05$ 的仅为 LDL-C ($p = 0.03$)。

[1] 研究人员报告的种族。

[2] 西方化地区包括澳大利亚，加拿大，荷兰，新西兰，美国和南非。

[3] 东欧地区包括波兰，罗马尼亚，俄罗斯联邦和乌克兰。

[4] 亚太地区包括印度。

[1083] 中位试验随访时间为4.9年，最长6.2年。从基线到一年的甘油三酯变化中值，AMR101组为-18.3%(-39.0mg/dL)，安慰剂组为+2.2%(4.5mg/dL)；AMR101组与安慰剂组相比，相对于基线的中值降低(使用Hodges-Lehmann方法估算的)高19.7%(多44.5mg/dL[0.50mmol/L]的降低;P<0.001)。从基线的LDL 胆固醇水平的中值变化在AMR101组中，提高为3.1%(2.0mg/dL[0.05mmol/L])，而在安慰剂组中，提高为10.2%(7.0mg/dL[0.18mmol/L])，AMR01组的提高比安慰剂组低6.6%(5.0mg/dL[0.13mmol/L])(P<0.001)。

[1084] 主要复合终点分析:

[1085] 总共有1606个裁定的主要终点第一事件(primary endpoint first events)。表17和图3A显示了AMR101组和安慰剂组首次发生心血管死亡，非致死性心肌梗塞，非致死性中风，冠状动脉血运重建或不稳定型心绞痛的时间的主要功效终点的Kaplan-Meier事件曲

线，插图显示了扩展的y轴上的数据。所有患者被包括在分析中，且经历超过一种类型的终点事件的患者每种事件类型的首次发生被计入。图3A所示的主要终点发生在17.2％的AMR101患者，相比于22.0％的安慰剂患者(HR，0.75；95％置信区间，0.68-0.83；P<0.001)，在平均随访4.9 年内，绝对风险降低(AAR)4.8％(95％置信区间，3.1-6.5％)，需要治疗数(NNT) 为21人(95％置信区间，15-33)。同样，图3B显示了对主要复合终点随时间的累积发生率的Kaplan-Meier估计。值得注意的是，图3B显示，在5年的时间里主要复合终点的相对风险降低25％。

[1086] 表17.从随机化日期到主要复合终点的时间的分层分析(ITT群体)

[1087]

终点 统计	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)
主要复合终点，n (%) [1]	705 (17.2)	901 (22.0)
治疗比较 [2]		
对数秩检验的 P 值	0.00000001	
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.752 (0.682 – 0.830)	
构成主要终点的成分，n (%) [3]		
CV 死亡 [4]	137 (3.4)	149 (3.6)
非致死性 MI [5]	205 (5.0)	280 (6.8)
非致死性中风	80 (2.0)	105 (2.6)
冠状动脉血运重建	189 (4.6)	244 (6.0)
不稳定型心绞痛住院	94 (2.3)	123 (3.0)

[1088]

终点 统计	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)

[1089] 缩写：CI＝置信区间；CV＝心血管；ECG＝心电图；HR＝风险比；TT＝意向治疗；MI＝心肌梗死。

[1090] 注：发生事件的患者人数(n)是每个治疗组内ITT群体中的患者人数(N)。

[1091] 1 主要复合终点包括CV死亡、非致死性MI、非致死性中风、冠状动脉血运重建、和因侵入性/非侵入性测试确定由心肌缺血引起的不稳定心绞痛住院。

[1092] 2 对数秩检验统计量和p值来自Kaplan-Meier分析，按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。风险比和95％CI来自Cox比例风险模型，以治疗为协变量，并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1093] 3 基于患者在随机化后首次发生对主要终点有贡献的事件。

[1094] 4 CV死亡包括经裁定的CV死亡和未确定因果关系的死亡。

[1095] 5 非致死性MI包括无症状MI，假定其发生在第一次随机化后ECG追踪指示无症状MI的日期。

[1096] 图4列出了主要终点的单个成分，其作为每个个体终点的首次事件的时间进行分析。图4首先显示了主要复合终点事件(首次发生心血管死亡，非致死性心肌梗塞，非致死性

中风,冠状动脉血运重建或不稳定型心绞痛的时间)的HR 和95%置信区间。图4下方单独显示了每种类型的个体主要终点组件事件的首次发生时间的HR和95%置信区间,无论是否导致主要复合终点事件。

[1097] 总体而言,AMR101组17.2%(705/4089)的患者发生主要终点事件,而安慰剂组为22.0%(901/4090)的患者(HR 0.752[95%CI:0.682至0.830);p=0.00000001];相对风险降低[RRR]为24.8%,需要治疗的人数[NNT]为21)。因此,达到了主要终点。与安慰剂相比,AMR101的主要不良心血管事件(即CV死亡、非致死性MI、非致死性中风、冠状动脉血运重建、和因心肌缺血引起的不稳定型心绞痛住院)的风险在统计学上显著降低。

[1098] 主要终点的敏感性分析

[1099] ITT和mITT群体的敏感性分析检查了原因不明的死亡、研究药物停药、研究药物停药+30天、最后一次正常ECG时的无症状MI、和最后一次正常ECG日期与第一个指示性ECG的日期之间的中间点的无症状MI。结果与初步分析基本一致,即AMR101组发生主要不良心血管事件的风险显著低于安慰剂组。对ITT群体的1 年和2年里程碑进行了与主要分析一样的事件发生时间分析。在2年里程碑时, AMR 101组发生主要不良心血管事件的风险显著低于安慰剂组(HR为0.799[95% CI:0.693至0.920;p=0.0017])。

[1100] 关键次要终点的分析:

[1101] 表18和图5A显示了AMR101组和安慰剂组心血管死亡,非致死性心肌梗塞或非致死性中风的首次发生时间的关键次要功效终点的Kaplan-Meier事件曲线,插图显示了扩展的y轴上的数据。所有患者被包括在分析中,且经历超过一种类型的终点事件的患者每种事件类型的首次发生被计入。图5A所示的关键次要功效终点发生在11.2%的AMR101患者中,相比于14.8%的安慰剂患者(HR,0.74,95%CI 0.65-0.83,P<0.001),在中位随访4.9年内,绝对风险降低3.6%(95%CI,2.1-5.0%),需要治疗数为28人(95%CI,20-47)。同样,图5B 显示了对关键次要复合终点随时间的累积发生率的Kaplan-Meier估计。值得注意的是,图5B显示,在5年的时间里,关键次要复合终点的相对风险降低26%。

[1102] 表18.从随机化日期到主要复合终点的时间分层分析(ITT群体)。

[1103]

终点 统计	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)
关键二级复合终点, n (%) [1]	459 (11.2)	606 (14.8)
治疗比较 [2]		
对数秩检验的 P 值	0.0000006	
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.735 (0.651 – 0.830)	
构成关键次要终点的成分, n (%) [3]		
CV 死亡 [4]	149 (3.6)	167 (4.1)
非致死性 MI [5]	230 (5.6)	325 (7.9)
非致死性中风	80 (2.0)	114 (2.8)

[1104] 缩写:CI=置信区间;CV=心血管;ECG=心电图;HR=风险比;ITT=意向治疗;

[1105] MACE=主要不良冠状动脉事件;MI=心肌梗死。

[1106] 注:发生事件的患者人数(n)是每个治疗组内ITT群体中的患者人数(N)。

[1107]

终点 统计	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)

[1108] 1 关键的次要复合(即严重的(hard)MACE)终点包括CV死亡、非致死性MI、和非致死性中风。

[1109] 2 对数秩检验统计量和p-值来自Kaplan-Meier分析,按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。风险比和95%CI来自Cox比例风险模型,以治疗为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1110] 3 基于患者在随机化后首次出现对关键次要终点有贡献的事件。

[1111] 4 CV死亡包括经裁定的CV死亡和未确定因果关系的死亡。

[1112] 5 非致死性MI包括无症状MI,假定其发生在第一次随机化后ECG追踪指示无症状MI的日期。

[1113] 总体而言,AMR101组11.2%(459/4089)的患者发生关键次要终点事件,而安慰剂组为14.8%(606/4090)的患者(HR为0.735[95%CI:0.651至0.830; p=0.0000006];RRR为26.5%,NNT为28)。因此,达到了关键的次要终点。与安慰剂组相比,AMR101组发生严重MACE事件(CV死亡、非致死性MI、和非致死性中风)的风险在统计学上显著降低。

[1114] 次要终点的敏感性分析

[1115] 正如主要分析那样,在ITT群体的关键次要终点的1年和2年里程碑时进行了探索性事件发生时间分析。在2年里程碑时,AMR101组发生主要不良心血管事件的风险显著低于安慰剂组(HR为0.831[95%CI:0.691至0.998;p=0.00469])。

[1116] 主要和关键次要终点的各成分

[1117] 主要和关键次要终点的各成分分析的森林图如图6所示,各自都作为独立的终点进行分析(例如,到第一次发生非致死性MI的时间,无论从同一患者的第一次发生到任何其他终点的时间如何)。在主要和关键次要终点的各成分中观察到 AMR101和安慰剂之间有利于AMR101的统计学显著差异。

[1118] 致死性或非致死性复合:心肌梗死:AMR101组9.6%(392/4089)的患者发生 CV致死性或非致死性MI,而安慰剂组12.4%(507/4090)的患者发生心血管死亡或非致死性MI(HR 0.753[95%CI:0.660至0.859;p<0.0001])。因此,与安慰剂相比,使用AMR101的CV死亡或非致死性MI的风险在统计学上显著降低。

[1119] 致死性或非致死性心肌梗死:AMR101组6.1%(250/4089)的患者发生任意的MI(致死性或非致死性MI,包括无症状MI),而安慰剂组为8.7%(355/4090)的患者发生(HR 0.688[95%CI:0.585至0.808;p<0.0001])。因此,与安慰剂相比, AMR101的任意MI风险在统计学上显著降低。AMR101组和安慰剂组分别有0.7% (27/4089)和0.7%(29/4090)的患者发生无症状MI(p=0.7590)。

[1120] 紧急或紧要冠状动脉血运重建:AMR101组5.3%(216/4089)的患者发生非选择性冠状动脉血运重建(表示为紧急或紧要冠状动脉血运重建的复合),而安慰剂组中为7.8%(321/4090)的患者(HR 0.653[95%CI:0.550至0.776;p<0.0001])。因此,与安慰剂相比,使用AMR101的非选择性冠状动脉血运重建的风险在统计学上显著降低。

[1121] 心血管死亡:AMR101组中4.3%(174/4089)的患者发生心血管死亡,而安慰剂组为5.2%(213/4090)的患者(HR 0.803[95%CI:0.657至0.981;p=0.0315])。因此,与安慰剂相比,AMR101的心血管死亡风险在统计学上显著降低。已裁定原因不明且没有先前主要终点事件的死亡被认为包括在已裁定的CV死亡中。

[1122] 不稳定型心绞痛住院:AMR101组2.6%(108/4089)的患者因不稳定型心绞痛住院,而安慰剂组为3.8%(157/4090)的患者(HR 0.679[95%CI:0.531至0.868; p=0.0018])。因此,与安慰剂相比,使用AMR101的不稳定型心绞痛住院风险在统计学上显著降低。

[1123] 致死性或非致死性中风:AMR101组有2.4%(98/4089)的患者发生致死性或非致死性中风,而安慰剂组有3.3%(134/4090)的患者发生致死性或非致死性中风 (HR为0.720[95%CI:0.555至0.934;p=0.0129])。因此,与安慰剂相比,AMR101 的致死性或非致死性中风风险在统计学上显著降低。

[1124] 总死亡、非致死性心肌梗死、或非致死性中风的复合:AMR101组中13.4% (549/4089)的患者发生总死亡、非致死性MI、或非致死性中风,而安慰剂组中为 16.9%(690/4090)的患者(HR为0.772[95%CI:0.690至0.864;p<0.0001])。因此,与安慰剂相比,使用AMR101的总死亡、非致死性MI、或非致死性中风的风险在统计学上显著降低。

[1125] 总死亡:AMR101组中6.7%(274/4089)的患者发生总死亡,即预先指定的层次结构中的最终次要终点,而安慰剂组中为7.6%(310/4090)的患者(HR 0.870[95%CI:0.739至1.023;p=0.0915])。因此,与安慰剂相比,AMR101的总死亡风险没有统计学上的显著降低。

[1126] 总死亡(包括CV死亡、非CV死亡、未确定的死亡和总死亡率)的总结示于表19。

[1127] 表19.安全群体的总死亡人数的总结

[1128]

死亡总结[1],n (%)	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	总体 (N=8179)
总死亡	274 (6.7)	310 (7.6)	584 (7.1)
CV 死亡 (不包括原因不明的死亡)	138 (3.4)	180 (4.4)	318 (3.9)
非心血管死亡	100 (2.4)	97 (2.4)	197 (2.4)
原因不明的死亡	36 (0.9)	33 (0.8)	69 (0.8)

[1129] 缩写:CV=心血管。

[1130] 注:CV死亡(不包括原因不明的死亡)和原因不明的死亡合并为"CV死亡",用于CV终点的主要疗效分析。

[1131] 糖尿病患者、代谢综合征患者、和基线葡萄糖代谢受损患者的主要终点

[1132] ITT群体的糖尿病患者、代谢综合征患者、和葡萄糖代谢受损患者的主要终点分析结果总结在表20中。

[1133] 表20.从随机化日期到主要终点的时间分层分析:基线时患有糖尿病、代谢综合征或葡萄糖代谢受损的患者(ITT群体)

[1134]

基线状况 统计	AMR101 n/N (%)	安慰剂 n/N (%)	治疗比较 [1] 对数秩检验 的P值	 HR (95% CI) AMR101/安慰剂
糖尿病				
主要终点，n (%) [2]	433/2394 (18.1)	536/2393 (22.4)	<0.0001	0.769 (0.677 – 0.873)
代谢综合征				
主要终点，n (%) [2]	652/3792 (17.2)	829/3753 (22.1)	<0.0001	0.744 (0.671 – 0.824)
葡萄糖代谢受损				

[1135]

基线状况 统计	AMR101 n/N (%)	安慰剂 n/N (%)	治疗比较 [1] 对数秩检验 的P值	 HR (95% CI) AMR101/安慰剂
主要终点，n (%) [2]	257/1454 (17.7)	324/1517 (21.4)	0.0061	0.795 (0.675 – 0.937)

[1136] 缩写:CI＝置信区间;CV＝心血管;ECG＝心电图;HR＝风险比;ITT＝意向治疗;MI＝心肌梗死。

[1137] 注:发生事件的患者人数(n)是每个治疗组中具有基线状况的ITT群体中发生事件的患者人数(N)。患者可能具有一个以上的基线状况类别。

[1138] 1 对数秩检验统计量和p值来自Kaplan-Meier分析,按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。风险比和95％CI来自Cox比例风险模型,以治疗为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1139] 2 基于患者在随机化后首次出现对主要终点有贡献的事件。主要终点包括心血管死亡、非致死性MI、非致死性中风、冠状动脉血运重建、以及通过侵入性/非侵入性测试确定的由心肌缺血引起的不稳定心绞痛住院。CV死亡包括裁定的CV死亡和未确定因果关系的死亡。非致死性心肌梗死包括无症状心肌梗死,假定其发生指示无症状MI的第一次随机化后ECG追踪的日期。

[1140] 基线葡萄糖代谢受损患者的关键次要终点:在基线葡萄糖代谢受损患者中,AMR101组11.3％(164/1454)的患者发生关键次要终点事件,而安慰剂组中为13.2％ (201/1517)的患者(HR为0.829[95％CI:0.675至1.020])。

[1141] 三级复合疗效分析:每个三级复合终点的分层事件发生时间分析总结见表 21。对于以下三级复合终点,HR和95％CI表明与安慰剂相比,AMR101的CV事件的风险显著降低:

[1142] ●CV死亡、非致死性MI(包括无症状MI)、非致死性中风、需要住院≥24小时的心律失常或心脏骤停的复合

[1143] ●CV死亡、非致死性MI(包括无症状MI)、非选择性冠状动脉血运重建(定义为紧急或紧要分类)、或通过侵入性/非侵入性测试确定的由心肌缺血引起并需要紧急住院治疗的

不稳定心绞痛的复合

[1144] ●CV死亡、非致死性MI(包括无症状MI)、非选择性冠状动脉血运重建(定义为紧急或紧要分类)、通过侵入性/非侵入性测试确定的由心肌缺血引起并需要紧急住院治疗的不稳定型心绞痛、非致死性中风,或需要干预的PVD(例如血管成形术、旁路手术、或动脉瘤修复)的复合

[1145] ●CV死亡、非致死性MI(包括无症状MI)、非选择性冠状动脉血运重建(定义为紧急或紧要分类)、通过侵入性/非侵入性测试确定的由心肌缺血引起并需要紧急住院治疗的不稳定型心绞痛、需要紧急住院的PVD干预,或需要住院≥24小时的心律失常的复合

[1146] 表21.从随机化日期到三级复合终点的时间分层分析(ITT群体)

[1147]

			治疗比较[1]	
复合终点，n (%)[2]	**AMR101 (N=4089)**	**安慰剂 (N=4090)**	**对数秩检验的 P 值**	**HR (95% CI) AMR101/安慰剂**
CV 死亡[3]、非致死性 MI[4]、非致死性中风、心律失常、或心脏骤停	589 (14.4)	701 (17.1)	0.0004	0.82 (0.73 – 0.91)
CV 死亡[3]、非致死性 MI[4],非选择性冠状动脉血运重建,[5]或不稳定型心绞痛[6]	513 (12.5)	656 (16.0)	<0.0001	0.76 (0.68 – 0.85)
CV 死亡[3]、非致死性 MI[4]、非选择性冠状动脉血运重建[5]、不稳定型心绞痛[6]、非致死性中风、或需要干预的 PVD	683 (16.7)	852 (20.8)	<0.0001	0.77 (0.70 – 0.86)
CV 死亡[3]、非致死性 MI[4]、非选择性冠状动脉血运重建[5]、不稳定型心绞痛[6]，需要干预的 PVD，或心律失常	741 (18.1)	844 (20.6)	0.0019	0.86 (0.78 – 0.94)
总死亡或新出现的 CHF	393 (9.6)	431 (10.5)	0.1281	0.90 (0.78 – 1.03)

[1148]

			治疗比较[1]	
复合终点，n (%)[2]	**AMR101 (N=4089)**	**安慰剂 (N=4090)**	**对数秩检验的 P 值**	**HR (95% CI) AMR101/安慰剂**
CV 死亡[3]或新出现的 CHF	306 (7.5)	346 (8.5)	0.0808	0.87 (0.75 – 1.02)

[1149] 缩写:CHF＝充血性心力衰竭;CI＝置信区间;CV＝心血管;ECG＝心电图;HR＝风险

比；ITT＝意向治疗;MI＝心肌梗死;PVD＝外周血管疾病。

[1150] 注:发生事件的患者人数(n)是每个治疗组内ITT群体中的患者人数(N)。

[1151] 1 对数秩检验统计量和p值来自Kaplan-Meier分析,按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。风险比和95％CI来自Cox比例风险模型,以治疗为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1152] 2 基于患者在随机化后首次出现对复合终点有贡献的事件。

[1153] 3 CV死亡包括经裁定的CV死亡和未确定因果关系的死亡。

[1154] 4 非致死性MI包括无症状MI,假定发生在指示无症状MI的第一次随机化后ECG追踪的日期。

[1155] 5 表示为紧急或紧要分类的组合。

[1156] 预指定亚组的分析

[1157] 图7和图8显示了选定的预指定亚组的主要功效结果,具有AMR101和安慰剂组中选定的预指定亚组首次发生心血管死亡,非致死性心肌梗塞,非致死性中风,冠状动脉血运重建或不稳定型心绞痛的时间的主要功效终点对应的 HR和95％置信区间。图9和图10显示了选定的预指定亚组的关键次要功效结果,具有AMR101和安慰剂组中选定的预指定亚组首次发生心血管死亡,非致死性心肌梗塞,非致死性中风,冠状动脉血运重建或不稳定型心绞痛的时间的关键次要功效终点对应的HR和95％置信区间。值得注意的是,图7-10表明受试者的基线甘油三酯水平(例如,≥150相比于<150mg/dL或≥200或<200mg/dL) 对主要或关键次要功效终点无效果。

[1158] 图11A和图11B的组合进一步证实了这一结论,其表明在一年时达到高于或低于150mg/dL的治疗中甘油三酯水平并不影响AMR101相对于安慰剂的功效。特别地,图11A和11B显示了在1年时达到的甘油三酯水平(例如,高于或低于150mg/dL)的主要和关键次要终点(例如,在接受AMR101 1年后甘油三酯水平高于或低于150mg/dL的患者)。图11A为第1年达到甘油三酯的AMR101 治疗组中和安慰剂组中首次发生心血管死亡,非致死性心肌梗塞,非致死性中风,冠状动脉血运重建或不稳定型心绞痛时间的主要终点的Kaplan-Meier曲线。相反,图11B为第1年达到甘油三酯的AMR101治疗组中和安慰剂组中首次发生心血管死亡,非致死性心肌梗塞或非致死性中风时间的关键次要终点的 Kaplan-Meier事件曲线。重要的是,图11A和图11B表明,无论受试者在第一年的甘油三酯水平如何,受试者首次发生心血管死亡,非致死性心肌梗塞,非致死性中风,冠状动脉血运重建或不稳定型心绞痛的时间均有统计学显著的减少。随机化后1年达到150mg/dL或更高或低于150mg/dL的甘油三酯水平在主要或关键次要功效终点上,对AMR101与安慰剂相比的功效无影响。在事后分析中,根据接受安慰剂的患者在1年时是否存在低密度脂蛋白胆固醇水平的提高或低密度脂蛋白胆固醇水平无变化或降低,相对于主要终点观察到 AMR101与安慰剂相比的益处没有实质性差异。

[1159] 图12描述了终点的预指定分层测试;除任何原因的死亡(也称为总死亡率)的最后层级次要终点外,AMR101显著降低所有其他单个和复合局部缺血终点,包括心血管死亡(4.3％相比于5.2％;HR,0.80;95％置信区间,0.66-0.98; P＝0.03)。AMR101组和安慰剂组中,总死亡率分别为6.7％相比于7.6％(HR, 0.87;95％置信区间,0.74-1.02;P＝0.09)。对于图12中的每一个预指定的终点,每天4g二十碳五烯酸乙酯对于主要复合终点提供25％的

RRR,次要复合终点 26%,心血管死亡或非致死性心肌梗塞的复合25%,致死性或非致死性心肌梗塞31%,紧要的或紧急血运重建35%,心血管死亡20%,不稳定型心绞痛住院治疗32%,致死性或非致死性中风28%,总死亡率,非致死性心肌梗塞或非致死中风的复合23%的降低,和最后,总死亡率13%的降低。

[1160] 表22显示了选定的三级结果的结果。三级终点,裁定的心脏性突发死亡为2.1%,相比于1.5%(HR,0.69;95%置信区间,0.50-0.96)。

[1161] 表22.选定的预指定的裁定三级终点

[1162]

三级终点	二十碳五烯酸乙酯 n/N (%)	安慰剂 n/N (%)	HR (95% CI)
基线时的糖尿病患者的主要终点	433/2394 (18.1%)	536/2393 (22.4%)	0.77 (0.68, 0.87)
新的心力衰竭	169/4089 (4.1%)	176/4090 (4.3%)	0.95 (0.77, 1.17)
需要住院治疗的新心力衰竭	141/4089 (3.4%)	144/4090 (3.5%)	0.97 (0.77, 1.22)
短暂性局部缺血发作	64/4089 (1.6%)	48/4090 (1.2%)	1.32 (0.91, 1.92)
PVD的截肢	22/4089 (0.5%)	21/4090 (0.5%)	1.04 (0.57, 1.89)
颈动脉血运重建	31/4089 (0.8%)	26/4090 (0.6%)	1.18 (0.70, 1.98)
冠状动脉血运重建	376/4089 (9.2%)	544/4090 (13.3%)	0.66 (0.58, 0.76)
紧急的血运重建	41/4089 (1.0%)	65/4090 (1.6%)	0.62 (0.42, 0.92)
紧要的血运重建	181/4089 (4.4%)	268/4090 (6.6%)	0.66 (0.54, 0.79)
选择性血运重建	194/4089 (4.7%)	278/4090 (6.8%)	0.68 (0.57, 0.82)
挽救性血运重建	0/4089 (0.0%)	2/4090 (0.0%)	0.00 (0.00, -)
需要住院≥24小时的心律失常	188/4089 (4.6%)	154/4090 (3.8%)	1.21 (0.97, 1.49)
心脏停搏	22/4089 (0.5%)	42/4090 (1.0%)	0.52 (0.31, 0.86)

突发心脏死亡	61/4089 (1.5%)	87/4090 (2.1%)	0.69 (0.50, 0.96)
缺血性中风	80/4089 (2.0%)	122/4090 (3.0%)	0.64 (0.49, 0.85)
出血性中风	13/4089 (0.3%)	10/4090 (0.2%)	1.28 (0.56, 2.93)
新发作糖尿病[1]	65/1695 (3.8%)	63/1697 (3.7%)	1.04 (0.73, 1.47)
新发高血压	13/4089 (0.3)	15/4090 (0.4)	0.86 (0.41-1.80)
外周动脉疾病	156/4089 (3.8)	159/4090 (3.0)	0.97 (0.78-1.21)

[1163]

[1164] [1]该终点分析排除基线时患有糖尿病的患者。

[1165] 新出现的紧急充血性心力衰竭事件:如表22所示,AMR101组中4.1% (169/4089)的患者发生新出现的CHF事件,而安慰剂组为4.3%(176/4090)的患者 (HR为0.95[95%CI:0.77至1.17])。AMR101组3.4%(141/4089)的患者发生了需要住院的新出现的CHF事件,而安慰剂组为3.5%(144/4090)的患者(HR 0.97[95% CI:0.77至1.22])。

[1166] 短暂性脑缺血发作事件:如表22所示,AMR101组有1.6%(64/4089)的患者发生TIA事件,而安慰剂组有1.2%(48/4090)的患者发生TIA事件(HR为1.32[95% CI:0.91至1.92])。

[1167] 外周血管疾病引起的截肢事件:如表22所示,AMR101组中0.5%(22/4089) 的患者发生PVD引起的截肢事件,而安慰剂组为0.5%(21/4090)的患者(HR 1.04 [95%CI:0.57至1.89])。

[1168] 冠状动脉血运重建事件:如表22所示,AMR101组9.2%(376/4089)的患者发生冠状动脉血运重建事件,而安慰剂组为13.3%(544/4090)的患者。AMR101组 1.0%(41/4089)的患者发生紧急血运重建事件,而安慰剂组为1.6%(65/4090)的患者 (HR为0.62[95%CI:0.42至0.92])。AMR101组4.4%(181/4089)的患者发生紧急血运重建事件,而安慰剂组为6.6%(268/4090)(HR 0.66[95%CI:0.54至0.79])。AMR101组4.7%(194/4089)的患者发生选择性血运重建事件,而安慰剂组为6.8% (278/4090)的患者(HR 0.68[95%CI:0.57至0.82])。

[1169] 需要住院≥24小时的心律失常事件:如表22所示,AMR101组4.6%(188/4089) 的患者发生需要住院≥24小时的心律失常事件,而安慰剂组为3.8%(154/4090)的患者(HR为1.21[95%CI:0.97至1.49])。

[1170] AMR101组3.1%(127/4089)的患者发生需要住院≥24小时的心房纤颤或心房扑动事件,而安慰剂组为2.1%(84/4090)的患者(HR为1.50[95%CI:1.14至 1.98])。HR和95%CI表明AMR101的心房纤颤或心房扑动事件的风险高于安慰剂。

[1171] 心律失常终点事件的选定时间结果显示在表23中。

[1172] 表23.从随机化日期到心律失常终点事件的时间分层分析(ITT群体)

[1173]

			治疗比较[1]	
复合终点，n (%)[2]	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	对数秩检验的 P 值	HR (95% CI) AMR101/安慰剂
CV 死亡[3]、非致死性 MI[4]、非致死性中风、心律失常、或心脏骤停	589 (14.4)	701 (17.1)	0.0004	0.82 (0.73 – 0.91)
CV 死亡[3]、非致死性 MI[4],非选择性冠状动脉血运重建[5],或不稳定型心绞痛[6]	513 (12.5)	656 (16.0)	<0.0001	0.76 (0.68 – 0.85)
CV 死亡[3]、非致死性 MI[4]、非选择性冠状动脉血运重建[5]、不稳定型心绞痛[6]、非致死性中风、或需要干预的 PVD	683 (16.7)	852 (20.8)	<0.0001	0.77 (0.70 – 0.86)
CV 死亡[3]，非致死性 MI[4]，非选择性冠状动脉血运重建[5]，不稳定型心绞痛[6]，需要干预的 PVD，或心律失常	741 (18.1)	844 (20.6)	0.0019	0.86 (0.78 – 0.94)

[1174]

			治疗比较[1]	
复合终点，n (%)[2]	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	对数秩检验的 P 值	HR (95% CI) AMR101/安慰剂
总死亡或新出现的 CHF	393 (9.6)	431 (10.5)	0.1281	0.90 (0.78 – 1.03)
CV 死亡[3]或新出现的 CHF	306 (7.5)	346 (8.5)	0.0808	0.87 (0.75 – 1.02)

[1175] 缩写:CHF＝充血性心力衰竭;CI＝置信区间;CV＝心血管;ECG＝心电图;HR＝风险比; ITT＝意向治疗;MI＝心肌梗死;PVD＝外周血管疾病。

[1176] 注:发生事件的患者人数(n)是每个治疗组内ITT群体中的患者人数(N)。

[1177] 1 对数秩检验统计量和p值来自Kaplan-Meier分析,按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。风险比和95％CI来自Cox比例风险模型,以治疗为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1178] 2 基于患者在随机化后首次出现对复合终点有贡献的事件。

[1179] 3 CV死亡包括经裁定的CV死亡和未确定因果关系的死亡。

[1180] 4 非致死性MI包括无症状MI,假定发生在指示无症状MI的第一次随机化后ECG追踪的日期。

[1181] 5 表示为紧急或紧要分类的组合。

[1182] 心脏骤停事件:如表23所示,AMR101组有0.5%(22/4089)的患者发生心脏骤停事件,而安慰剂组有1.0%(42/4090)的患者发生心脏骤停事件(HR 0.52[95% CI:0.31至0.86])。

[1183] 心源性猝死:如表23所示,AMR101组有1.5%(61/4089)的患者发生心源性猝死事件,而安慰剂组有2.1%(87/4090)的患者发生心源性猝死事件(HR 0.69[95% CI:0.50至0.96])。

[1184] 中风事件:如表23所示,AMR101组有2.0%(80/4089)的患者发生缺血性中风事件,而安慰剂组有3.0%(122/4090)的患者发生缺血性中风事件(HR 0.64[95% CI:0.49至0.85])。AMR101组0.3%(13/4089)的患者发生出血性中风事件,而安慰剂组为0.2%(10/4090)的患者(HR 1.28[95%CI:0.56至2.93])。

[1185] 新发2型糖尿病事件:如表23所示,AMR101组3.8%(65/1695)的患者发生新发2型糖尿病事件(即在治疗/随访期间新诊断),而安慰剂组为3.7%(63/1697) 的患者(HR 1.04[95%CI:0.73至1.47])。

[1186] 新发高血压事件:如表23所示,AMR101组0.3%(13/4089)的患者发生程序确定(即非裁定的)的新发高血压事件(即,治疗/随访期间新诊断的收缩压≥140 mmHg或舒张压≥90mmHg并作为基线病史发现、TEAE发现、和联合用药指征的考虑因素),而安慰剂组为0.4%(15/4090)的患者(HR 0.86[95%CI:0.41至1.80])。

[1187] 外周动脉疾病:如表23所示,AMR101组有3.8%(156/4089)的患者发生外周动脉疾病,而安慰剂组有3.9%(159/4090)的患者发生外周动脉疾病(HR 0.97[95% CI:0.78至1.21])。

[1188] 从基线的另外的生物标志物的分析:

[1189] 表24显示了至第1年时对另外的生物标志物的效果。

[1190] 表24.从基线到第1年对生物标志物的效果

[1191]

	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089) 中值		安慰剂 (N=4090) 中值		第1年时组间差异的中值		
生物标志物	基线	第1年	基线	第1年	从基线的绝对变化	从基线的%变化	%P值变化
甘油三酯(mg/dL)	216.5	175.0	216.0	221.0	-44.5	-19.7	<0.0001
非 HDL-C (mg/dL)	118.0	113.0	118.5	130.0	-15.5	-13.1	<0.0001
LDL-C (mg/dL)	74.5	77.0	76.0	84.0	-5.0	-6.6	<0.0001
HDL-C (mg/dL)	40.0	39.0	40.0	42.0	-2.5	-6.3	<0.0001
Apo B (mg/dL)	82.0	80.0	83.0	89.0	-8.0	-9.7	<0.0001
hsCRP (mg/L)	2.2	1.8	2.1	2.8	-0.9	-39.9	<0.0001
EPA (μg/mL)	26.1	144.0	26.1	23.3	114.9	358.8	<0.0001

[1192] 图13显示了中位TG随时间变化的图。在AMR101组中,在每个评估的时间点观察到TG中位值相对于基线的降低百分比,与安慰剂的差异在每个时间点都显著。AMR101组从基线到一年的TG中位变化百分比为-18.3%(-39.0mg/dL),安慰剂组为2.2%(4.5mg/dL),与基线变化百分比的中位差异为-19.7%(霍奇斯- 莱曼估计(Hodges-Lehmann estimate);p<0.0001)。

[1193] AMR101组从基线到最后研究值的TG中位变化百分比为-21.6%(-45.0 mg/dL),安慰剂组为-6.5%(-13.0mg/dL),从百分比变化的中位差异为-14.1% (Hodges-Lehmann估计;p<0.0001),比较各治疗之间所有可能的个体交叉患者差异。

[1194] 图14显示了中位LDL-C(霍普金斯近似值)随时间变化的图。在AMR101 组中,在每个评估的时间点观察到近似LDL-C(霍普金斯近似值)从基线的中位百分比下降,与安慰剂的差异在每个时间点都显著。AMR101组从基线到一年的近似 LDL-C(霍普金斯)的中位百分比变化为-1.2%(-1.1mg/dL),安慰剂组为10.9% (9.3mg/dL),与基线相比的百分比变化为-11.4%(Hodges-Lehmann估计;p<0.0001)。AMR101组从基线到最后研究值的近似LDL-C(Hopkins)的中位百分比变化为-1.2% (-1.0mg/dL),安慰剂组为6.5%(5.7mg/dL),中位值与基线的百分比变化差异为-7.4% (Hodges-Lehmann估计;p<0.0001)。

[1195] 表25显示了随时间对ITT群体的脂质,脂蛋白和炎性标志物的效果。

[1196]

表 25. ITT 群体随时间的脂质，脂蛋白和炎症标志物数据

生物标志物	访问	二十碳五烯酸乙酯(N=4089)				安慰剂(N=4090)				组间差异		
		观察值中值	从基线的绝对变化中值	从基线的%变化中值	P 值变化中值%[1]	观察值中值	从基线的绝对变化中值	从基线的%变化中值	P 值变化中值%[1]	从基线的绝对变化中值[2]	从基线的%变化中值[2]	P 值变化中值%[3]
甘油三酯 (mg/dL)	基线	216.5				216.0						
	第 4 个月	177.0	-37.5	-18.6	<0.001	221.0	5.5	2.7	<0.001	-45.5	-20.1	<0.001
	第 1 年	175.0	-39.0	-18.3	<0.001	221.0	4.5	2.2	<0.001	-44.5	-19.7	<0.001
	第 2 年	173.0	-38.5	-18.9	<0.001	220.0	4.3	2.1	<0.001	-43.8	-19.7	<0.001
	第 3 年	167.0	-44.0	-21.7	<0.001	212.0	1.0	0.4	<0.001	-45.5	-20.3	<0.001
	第 4 年	163.0	-42.5	-21.7	<0.001	200.0	-7.0	-3.7	>0.99	-38.0	-17.4	<0.001
	第 5 年	158.0	-38.0	-20.0	<0.001	193.0	-3.0	-1.5	0.23	-33.5	-16.7	<0.001
	最后访问	170.0	-45.0	-21.6	<0.001	202.0	-13.0	-6.5	<0.001	-32.0	-14.1	<0.001
非 HDL-C (mg/dL)	基线	118.0				118.5						
	第 4 个月	113.0	-4.5	-4.0	<0.001	128.0	9.5	8.2	<0.001	-14.3	-12.2	<0.001
	第 1 年	113.0	-4.0	-3.6	<0.001	130.0	12.0	10.4	<0.001	-15.5	-13.1	<0.001

[1197]

	第 2 年	113.0	-3.5	-3.1	0.002	129.0	11.5	9.8	<0.001	-14.5	-12.5	<0.001
	第 3 年	112.0	-4.8	-4.2	<0.001	128.0	10.5	9.2	<0.001	-14.5	-12.4	<0.001
	第 4 年	110.5	-5.0	-4.2	<0.001	126.0	9.5	8.1	<0.001	-14.0	-12.0	<0.001
	第 5 年	109.0	-5.0	-4.4	0.004	123.0	7.0	6.1	<0.001	-11.0	-9.9	<0.001
	最后访问	112.0	-5.0	-4.4	<0.001	124.0	6.0	5.1	<0.001	-10.0	-8.6	<0.001
LDL-C 衍生的 (mg/dL)[4]	基线	74.0				76.0						
	第 1 年	77.0	2.0	3.1	<0.001	84.0	7.0	10.2	<0.001	-5.0	-6.6	<0.001
	最后访问	77.0	2.0	3.1	<0.001	84.0	7.0	10.2	<0.001	-5.0	-6.6	<0.001
LDL-C Hopkins (mg/dL)	基线	85.8				86.7						
	第 4 个月	83.6	-1.6	-2.0	0.01	93.7	7.3	8.7	<0.001	-8.7	-10.3	<0.001
	第 1 年	85.3	-1.1	-1.2	0.06	95.8	9.3	10.9	<0.001	-9.6	-11.4	<0.001
	第 2 年	85.5	-0.1	-0.2	<0.001	96.1	9.5	11.4	<0.001	-9.4	-11.1	<0.001
	第 3 年	84.6	-1.0	-1.2	0.01	95.7	9.0	10.5	<0.001	-8.7	-10.4	<0.001
	第 4 年	83.6	-0.5	-0.6	0.07	94.7	8.8	10.1	<0.001	-8.9	-10.6	<0.001
	第 5 年	82.2	-0.8	-0.7	0.23	91.6	6.2	6.9	<0.001	-6.6	-8.0	<0.001
	最后访问	84.0	-1.0	-1.2	0.14	92.1	5.7	6.5	<0.001	-6.2	-7.4	<0.001

[1198]

HDL-C (mg/dL)	基线	40.0				40.0				40.0								
	第 4 个月	39.0	-1.0	-2.8	<0.001	42.0	2.0	4.7	<0.001					-3.0	-7.2	<0.001		
	第 1 年	39.0	-1.0	-2.6	<0.001	42.0	1.5	3.8	<0.001					-2.5	-6.3	<0.001		
	第 2 年	40.0	0.0	0.0	0.21	42.0	1.5	4.2	<0.001					-2.0	-4.6	<0.001		
	第 3 年	40.0	0.0	0.0	0.006	42.0	1.5	4.0	<0.001					-1.5	-3.8	<0.001		
	第 4 年	40.5	0.5	1.0	<0.001	43.0	2.0	4.8	<0.001					-1.5	-3.9	<0.001		
	第 5 年	41.0	0.0	0.0	0.02	43.0	1.5	3.0	<0.001					-1.5	-3.0	<0.001		
	最后访问	41.0	1.0	2.5	<0.001	42.0	2.0	5.7	<0.001					-1.0	-3.0	<0.001		
Apo B (mg/dL)	基线	82.0				83.0												
	第 2 年	80.0	-2.0	-2.5	0.05	89.0	6.0	7.8	<0.001					-8.0	-9.7	<0.001		
	最后访问	80.0	-2.0	-2.5	0.06	86.0	4.0	4.5	<0.001					-5.0	-6.7	<0.001		
hsCRP (mg/L)	基线	2.2				2.1												
	第 2 年	1.8	-0.2	-13.9	0.04	2.8	0.5	32.3	<0.001					-0.9	-39.9	<0.001		
	最后访问	1.8	-0.2	-12.6	0.75	2.8	0.4	29.9	<0.001					-0.8	-37.6	<0.001		
Log hsCRP (mg/L)	基线	0.8				0.8												
	第 2 年	0.6	-0.1	-21.8	<.0001	1.0	0.3	0.0	0.9203					-0.4	-22.5	<.0001		

[1199]

		0.6	-0.1	-23.1	<.0001		1.0	0.3	-4.0	0.0481		-0.4	-21.2	<.0001
EPA (μg/mL)[5]	最后访问													
	基线	26.1					26.1							
	第 1 年	144.0	112.6	393.5	<0.001		23.3	-2.9	-12.8	<0.001		114.9	358.8	<0.001

[1200] 安全性结果

[1201] 本研究的结果显示,在本研究的安全性群体中未观察到新的或意外的重要不良作用,如下表26和27所示。这些结论与独立的DMC审查结论和季度安全性审查结论一致。

[1202] 表26.安全性群体的治疗-出现不良事件的概括

[1203]

	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	p值[1]
有至少一个TEAE的受试者[2], n(%)	3343 (81.8%)	3326 (81.3%)	0.63
严重TEAE	1252 (30.6%)	1254 (30.7%)	0.98
导致研究药物退出的TEAE[3]	321 (7.9%)	335 (8.2%)	0.60
导致研究药物退出的严重TEAE[3]	88 (2.2%)	88 (2.2%)	1.00
严重致死的TEAE[4]	94 (2.3%)	102 (2.5%)	0.61

[1204] 注:治疗-出现不良事件(TEAE)是指在研究药物分发之日或之后以及研究完成或退出后30天内首次发生或严重恶化的事件。百分比基于安全性群体中随机分配至每个治疗组的患者数量(N)。被明确裁定为临床终点的事件不包括在内。

[1205] [1]费希尔精确检验的P值。

[1206] [2]所有不良事件均使用Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA 20.1版)进行编码。

[1207] [3]退出药物研究排除研究中中断药物(ODIS)30天或以上并重新开始研究药物的患者。

[1208] [4]按系统器官种类,导致死亡的最常见的严重TEAE为赘生物(1.1%);感染和侵扰(0.4%);呼吸,胸廓和纵隔疾病(0.2%);心脏失调(0.2%);和血管失调 (0.1%)。除了发生在3名(0.1%)VASCEPA®患者和15名(0.4%)安慰剂患者中的心脏失调外,各治疗组之间没有按照系统器官分类的导致死亡的严重TEAE是统计学显著的(p=0.008)。

[1209] 表27.按首选术语的严重出血治疗-出现不良事件

[1210]

[1211]

首选术语	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	p 值[1]
出血相关障碍	111 (2.7%)	85 (2.1%)	0.06
胃肠道出血	62 (1.5%)	47 (1.1%)	0.15
中枢神经系统出血	14 (0.3%)	10 (0.2%)	0.42
其他出血	41 (1.0%)	30 (0.7%)	0.19

[1212] 注:治疗-出现不良事件(TEAE)是指在研究药物分发之日或之后以及研究完成或退出后30天内首次发生或严重恶化的事件。百分比基于安全性群体中随机分配至每个治疗组的患者数量(N)。明确裁定为临床终点的事件不包括在内。

[1213] 所有不良事件均使用Medical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA 20.1版)进行编码。

[1214] [1]费希尔精确检验。

[1215] 发生率≥5%的不良事件见表22。与安慰剂相比,AMR101与心房纤颤 (5.3%相比

于3.9%)和外周水肿(6.5%相比于5%)的明显较高发生率相关,但腹泻 (9%相比于11.1%),贫血(4.7%相比于5.8%)和胃肠道不良事件(33.0%相比于 35.1%)的发生率较低。在预指定的裁定心力衰竭三级终点中没有显著差异(4.1%相比于4.3%)。需住院治疗的心房纤颤或扑动的预指定的三级终点中AMR101 组比安慰剂组更常见(3.1%相比于2.1%;P=0.004)。

[1216] 表28.对于安全性群体任一治疗组中按首选术语最常发生的治疗-出现不良事件(≥5%)的患者数量(%)

[1217]

首选术语	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	P 值 [1]
腹泻	367 (9.0%)	453 (11.1%)	0.002
背痛	335 (8.2%)	309 (7.6%)	0.29
高血压	320 (7.8%)	344 (8.4%)	0.35
鼻咽炎	314 (7.7%)	300 (7.3%)	0.56
关节痛	313 (7.7%)	310 (7.6%)	0.90
上呼吸道感染	312 (7.6%)	320 (7.8%)	0.77

[1218]

支气管炎	306 (7.5%)	300 (7.3%)	0.80
胸痛	273 (6.7%)	290 (7.1%)	0.48
外周性水肿	267 (6.5%)	203 (5.0%)	0.002
肺炎	263 (6.4%)	277 (6.8%)	0.56
流行性感冒	263 (6.4%)	271 (6.6%)	0.75
呼吸困难	254 (6.2%)	240 (5.9%)	0.52
尿路感染	253 (6.2%)	261 (6.4%)	0.75
咳嗽	241 (5.9%)	241 (5.9%)	1.00
骨关节炎	241 (5.9%)	218 (5.3%)	0.27
头昏	235 (5.7%)	246 (6.0%)	0.64
肢体疼痛	235 (5.7%)	241 (5.9%)	0.81
白内障	233 (5.7%)	208 (5.1%)	0.22
疲劳	228 (5.6%)	196 (4.8%)	0.11
便秘	221 (5.4%)	149 (3.6%)	<0.001
心房纤颤	215 (5.3%)	159 (3.9%)	0.003
心绞痛	200 (4.9%)	205 (5.0%)	0.84
贫血	191 (4.7%)	236 (5.8%)	0.03

[1219] 注:治疗-出现不良事件(TEAE)是指在研究药物分发之日或之后以及研究完成或退出后30天内首次发生或严重恶化的事件。百分比基于安全性群体中随机分配至每个治疗组的患者数量(N)。明确裁定为临床终点的事件不包括在内。

[1220] 所有不良事件均使用Medical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA 20.1版)进行编码。

[1221] [1]费希尔精确检验的P值。

[1222] 在≥2%中发生的严重治疗-出现不良事件报告于表29中。

[1223] 表29.任一治疗组中按首选术语的严重治疗-出现不良事件(≥2%)的患者数量(%)

[1224]

首选术语	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	p值 [1]
肺炎	105 (2.6%)	118 (2.9%)	0.42

注: 治疗-出现不良事

[1225] 件(TEAE)是指在研究药物分发之日或之后以及研究完成或退出后30天内首次发

生或严重恶化的事件。百分比基于安全性群体中随机分配至每个治疗组的患者数量(N)。明确裁定为临床终点的事件不包括在内。

[1226] 所有不良事件均使用Medical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA 20.1版)进行编码。

[1227] [1]费希尔精确检验。

[1228] 表30中报告了心房纤颤或心房扑动住院治疗的裁定事件。

[1229] 表30.任一治疗组中按首选术语的严重治疗-出现不良事件(≥2%)的患者数量(%)

[1230]

首选术语	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	p值 [1]
明确判定的心房纤颤/扑动[1]	127 (3.1%)	84 (2.1%)	0.0037

注：治疗-出现不良事

[1231] 件(TEAE)是指在研究药物分发之日或之后以及研究完成或退出后30天内首次发生或严重恶化的事件。百分比基于安全性群体中随机分配至每个治疗组的患者数量(N)。明确裁定为临床终点的事件不包括在内。

[1232] 所有不良事件均使用Medical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA 20.1版)进行编码。

[1233] [1]费希尔精确检验。

[1234] 表31报告了任一治疗组中胃肠TEAS的耐受性。

[1235] 表31.胃肠TEAS的耐受性

[1236]

主要系统器官种类 首选术语	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	P值[1]
胃肠障碍	1350 (33.0%)	1437 (35.1%)	0.04
腹泻	367 (9.0%)	453 (11.1%)	0.002
便秘	221 (5.4%)	149 (3.6%)	<0.001
恶心	190 (4.6%)	197 (4.8%)	0.75

[1237]

胃食管反流病	124 (3.0%)	118 (2.9%)	0.70

[1238] 注:治疗-出现不良事件(TEAE)是指在研究药物分发之日或之后以及研究完成或退出后30天内首次发生或严重恶化的事件。百分比基于安全性群体中随机分配至每个治疗组的患者数量(N)。明确裁定为临床终点的事件不包括在内。

[1239] 所有不良事件均使用Medical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA 20.1版)进行编码。

[1240] [1]费希尔精确检验。

[1241] 在对治疗-出现严重出血不良事件进行分组时,AMR101组的发生率为 2.7%,而安慰剂组为2.1%(P=0.06),尽管两组均未发生致死性出血事件,且裁定的出血性中风也无

显著增加(0.3%相比于0.2%;P=0.55),严重中枢神经系统出血(0.3%相比于0.2%;P=0.42),或胃肠出血(1.5%相比于1.1%;P=0.15)。表 32按优选术语列举了严重出血治疗-出现不良事件。

[1242] 表32.按类别和首选术语评估严重出血治疗-出现不良事件

[1243]

	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	P值[1]
出血相关失调患者[2]	111 (2.7%)	85 (2.1%)	0.06
按类别			
胃肠出血[3]	62 (1.5%)	47 (1.1%)	0.15
中枢神经系统出血[4]	14 (0.3%)	10 (0.2%)	0.42
其他出血[5]	41 (1.0%)	30 (0.7%)	0.19
按首选术语			
胃肠出血	26 (0.6%)	20 (0.5%)	0.38
直肠出血	10 (0.2%)	6 (0.1%)	0.33

	硬膜下血肿	9 (0.2%)	5 (0.1%)	0.30
	血尿	8 (0.2%)	4 (0.1%)	0.27
	鼻出血	7 (0.2%)	4 (0.1%)	0.39
	下消化道出血	5 (0.1%)	4 (0.1%)	0.75
	手术后出血	5 (0.1%)	3 (0.1%)	0.51
	出血性贫血	4 (0.1%)	1 (0.0%)	0.22
	胃溃疡出血	3 (0.1%)	1 (0.0%)	0.37
[1244]	吐血	3 (0.1%)	0 (0.0%)	0.12
	痔出血	3 (0.1%)	1 (0.0%)	0.37
	黑粪症	3 (0.1%)	4 (0.1%)	>0.99
	上消化道出血	3 (0.1%)	3 (0.1%)	>0.99
	肠出血性憩室	3 (0.1%)	3 (0.1%)	>0.99
	失血性休克	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0.25
	出血性膀胱炎	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0.25
	蛛网膜下腔出血	2 (0.0%)	1 (0.0%)	0.62

	硬膜下出血	2 (0.0%)	1 (0.0%)	0.62
	创伤性血肿	2 (0.0%)	1 (0.0%)	0.62
	十二指肠溃疡出血	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0.25
	主动脉瘤破裂	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
	瘀癍	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
	血液外渗	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
	胃出血	1 (0.0%)	3 (0.1%)	0.62
[1245]	消化道血管发育不良出血	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
	生殖器出血	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
	便血	1 (0.0%)	2 (0.0%)	>0.99
	血肿	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
	咯血	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
	出血性转化中风	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
	血胸	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
	腹内出血	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50

大肠出血	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
食管贲门粘膜撕裂综合征	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
月经过多	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
出血性胰腺炎	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
消化性溃疡出血	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
手术后血肿	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
视网膜出血	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
腹膜后出血	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50

[1246]

溃疡出血	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.50
膀胱出血	1 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
关节积血	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
脑挫伤	0 (0.0%)	2 (0.0%)	0.50
颅内出血	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
免疫性血小板减少性紫癜	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
导管部位出血	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
口腔出血	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99

食管出血	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
脑出血	0 (0.0%)	2 (0.0%)	0.50
心包出血	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
手术后血尿	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
肾出血	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
腹膜后血肿	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
创伤性颅内出血	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
肠出血性憩室炎	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99
出血性十二指肠炎	0 (0.0%)	1 (0.0%)	>0.99

[1247]

[1248] 注:治疗-出现不良事件(TEAE)是指在研究药物分发之日或之后以及研究完成或退出后30天内首次发生或严重恶化的事件。百分比基于安全性群体中随机分配至每个治疗组的患者数量(N)。明确裁定为临床终点的事件不包括在内。

[1249] 所有不良事件均使用Medical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA 20.1版)进行编码。

[1250] [1]费希尔精确检验的P值。

[1251] [2]出血相关事件使用出血术语(不包括实验室术语),标准MedDRA查询(SMQ)进行识别。

[1252] [3]胃肠(GI)相关的出血事件使用胃肠出血SMQ进行识别。

[1253] [4]中枢神经系统(CNS)相关出血事件使用中枢神经系统出血和脑血管疾病SMQ进行识别。

[1254] [5]其他出血事件从出血术语(不包括实验室术语)SMQ确定,排除GI出血和CNS出血。

[1255] 在中位4.9年随访的8,179名患者(70.7%二级预防)中,主要终点发生在 17.2%的AMR101患者中,相比于22.0%的安慰剂组(HR,0.75;95%置信区间,0.68-0.83;P<0.001),关键次要终点为11.2%,相比于14.8%(HR,0.74;95%置信区间,0.65-0.83;P<0.001)。根据预指定的分层方案评估的另外缺血终点显著减少,包括心血管死亡(4.3%相比于5.2%;HR,0.80;95%置信区间,0.66-0.98; P=0.03)。心房纤颤或扑动住院治疗在AMR101患者中比安慰剂患者更常见(3.1%相比于2.1%;P=0.004);严重出血发生在2.7%

的AMR101患者中,而安慰剂患者为2.1%(P=0.06)。在治疗-出现不良事件或导致研究药物退出的严重不良事件的总体发生率方面,治疗之间没有显著差异。发生频率≥2%的唯一严重不良事件是肺炎,在AMR101组为2.6%,而在安慰剂组为2.9%(P=0.42)。

[1256] 患者性情分析

[1257] 在8179名随机患者中,89.4%(7314/8179)完成了研究:AMR101组和安慰剂组分别为90.1%(3684/4089)和88.8%(3630/4090)。在完成研究的患者中,82.6% (6754/8179)在2018年最终访问窗口内完成了最终访问(AMR101和安慰剂组分别为83.6%[3419/4089]和81.5%[3335/4090]),以及6.8%(560/8179)在2018年最终访问窗口内的最终访问之前死亡(AMR101组和安慰剂组分别为6.5%[265/4089]和 7.2%[295/4090])。

[1258] 因此,AMR101和安慰剂组分别有10.6%(865/8179)、9.9%(405/4089)和 11.2%(460/4090)的患者提前终止了研究。在提前终止研究的患者中,9.6%(788/8179) 在确认主要事件之前终止:AMR101组和安慰剂组分别为9.3%(380/4089)和10.0% (408/4090)。在提前终止研究的患者中,总体上最常见的原因是:

[1259] ●撤回同意:AMR101组和安慰剂组分别为6.9%(281/4089)和7.3%(297/4090)。

[1260] ●最终访问未完成(失访):AMR101组和安慰剂组分别为1.5%(63/4089)和 2.2%(89/4090)。

[1261] ●研究者判断:AMR101组和安慰剂组分别为0.3%(12/4089)和0.3%(12/4090)早期研究药物中止的总体最常见原因是:

[1262] ●患者偏好:AMR101和安慰剂组分别为15.4%(629/4089)和17.4%(713/4090)

[1263] ●不良事件:AMR101和安慰剂组分别为9.2%(375/4089)和10.1%(413/4090)

[1264] ●医师决定:AMR101和安慰剂组分别为1.1%(47/4089)和1.7%(68/4090)

[1265] 总体上,有29.0%(2368/8179)的患者,在AMR101组和安慰剂组中分别有26.8%(1096/4089)和31.1%(1272/4090)的患者在研究期间的研究中停药超过30天。总体上,有24.3%(1989/8179)的患者,在AMR101组和安慰剂组中分别有22.4%(916/4089)和26.2%(1073/4090)的患者在最后一次随访时是研究中停药(ODIS)。在数据库锁定时,99.8%(8160/8179)的患者的生命状态已知:AMR101和安慰剂组分别为99.9%(4083/4089)和99.7%(4077/4090)。

[1266] 表33总结了从研究到提前终止的时间的Kaplan-Meier分析,图15显示了 Kaplan-Meier曲线。如图所示,对于从随机化到提前终止研究的估计时间,各组之间存在统计学显著差异,表明AMR101组的提前终止率较低。

[1267] 表33.从随机化日期到研究提前终止的日期的Kaplan Kaplan-Meier分析(ITT群体)。

[1268]

	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	总体 (N=8179)
发生事件的患者总数，n (%)[1]	670 (16.4)	755 (18.5)	1425 (17.4)
审查患者的总数，n (%)	3419 (83.6)	3335 (81.5)	6754 (82.6)
随访时间（天）的平均值（SE）[2]	NE	NE	NE
P 值[3]			0.0114
累积发生率(95% CI) 在：			
0.5 年（第 180 天）	1.7 (1.3, 2.1)	2.4 (2.0, 2.9)	2.1 (1.8, 2.4)
1 年（第 360 天）	3.6 (3.1, 4.2)	4.2 (3.6, 4.9)	3.9 (3.5, 4.3)
1.5 年（第 540 天）	5.9 (5.2, 6.7)	5.9 (5.2, 6.7)	5.9 (5.4, 6.5)
2 年（第 720 天）	7.3 (6.5, 8.1)	7.8 (7.0, 8.7)	7.6 (7.0, 8.1)
2.5 年（第 900 天）	8.7 (7.8, 9.6)	10.0 (9.1, 11.0)	9.4 (8.7, 10.0)
3 年（第 1080 天）	10.5 (9.6, 11.5)	11.7 (10.7, 12.7)	11.1 (10.4, 11.8)
3.5 年（第 1260 天）	11.8 (10.8, 12.8)	13.6 (12.5, 14.7)	12.7 (11.9, 13.4)
4 年（第 1440 天）	13.3 (12.2, 14.4)	15.3 (14.2, 16.4)	14.3 (13.5, 15.1)
4.5 年（第 1620 天）	15.0 (13.9, 16.2)	17.6 (16.4, 18.8)	16.3 (15.5, 17.1)
5 年（第 1800 天）	16.6 (15.4, 17.9)	19.1 (17.8, 20.4)	17.9 (17.0, 18.7)
5.5 年（1980 年）	19.1 (17.7, 20.5)	21.1 (19.7, 22.5)	20.1 (19.1, 21.1)
6 年（第 2160 天）	22.8 (19.6, 26.1)	25.2 (21.5, 29.0)	24.0 (21.5, 26.5)
6.5 年（第 2340 天）	22.8 (19.6, 26.1)	31.4 (19.4, 44.2)	26.5 (21.2, 32.1)

[1269]

	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	总体 (N=8179)
7 年（第 2520 天）	22.8 (19.6, 26.1)	31.4 (19.4, 44.2)	26.5 (21.2, 32.1)

[1270] 缩写:CI＝置信区间;ITT＝意向治疗;NE＝无法估算;SE＝标准误差。

[1271] 注:百分比基于ITT群体中随机分配到每个治疗组的患者人数(N)。

[1272] 1 包括研究中的事件。在此分析中审查了死亡数量。

[1273] 2 无法估计。

[1274] 3 P值基于比较治疗组的对数秩检验。

[1275] 伴随药物

[1276] 伴随他汀类药物的使用:在随机化(访问2)和评估的每个随机化后时间点,超过93%的他汀类药物治疗患者正在接受中度或高强度他汀类药物。

[1277] 其他关注的伴随药物:特别关注的基线药物的概述总结在表34中,按总体和按治疗组总结。AMR101组和安慰剂组在基线时服用每种特别关注的药物的患者比例相似。服用

抗糖尿病、抗高血压、抗血小板、和抗血栓药物的患者比例高，这表明这一高危患者群体接受了适当的治疗。在整个研究过程中，AMR101和安慰剂组之间服用每种特别关注的药物的患者比例相似。

[1278] 表34.特别关注药物概述(ITT群体)

基线时服用的药物，n (%)	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	总体 (N=8179)
抗糖尿病剂	2190 (53.6)	2196 (53.7)	4386 (53.6)
抗高血压剂	3895 (95.3)	3895 (95.2)	7790 (95.2)
抗血小板剂	3257 (79.7)	3236 (79.1)	6493 (79.4)
ACE 抑制剂	2112 (51.7)	2131 (52.1)	4243 (51.9)
ARB	1108 (27.1)	1096 (26.8)	2204 (26.9)
ACE 抑制剂或 ARB	3164 (77.4)	3176 (77.7)	6340 (77.5)
β 受体阻滞剂	2902 (71.0)	2880 (70.4)	5782 (70.7)

[1279]

[1280] 缩写:ACE＝血管紧张素转换酶;ARB＝血管紧张素受体阻滞剂;ITT＝意向治疗。

[1281] 注:百分比基于ITT群体中随机分配到每个治疗组的患者人数(N)。

[1282] 人口统计和其他基线特征分析

[1283] 总体和按治疗组的患者人口统计和基线特征总结在表35中。总体而言，大多数患者是男性(71.2%[5822/8179])和白人(90.2%[7379/8179])。患者的平均年龄为 63.4岁(范围44至92岁)，其中46.0%(3763/8179)的患者年龄为:::65岁。平均身高、体重和BMI分别为171.3cm、93.0kg和31.6kg/m^2。总体而言，22.2%(1816/8179) 的患者在基线时肾功能受损(eGFR<60mL/min/1.73m^2)。

[1284] 表35.按总体和按治疗组(ITT群体)的人口统计和基线特征。

[1285]

参数 统计	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	总体 (N=8179)	P 值 [1]
年龄（岁）[2]				0.7524
n	4089	4090	8179	
平均值 (SD)	63.4 (8.37)	63.4 (8.43)	63.4 (8.40)	
中位数	64.0	64.0	64.0	
Min，Max	45.0, 92.0	44.0, 91.0	44.0, 92.0	
年龄组，n (%)				0.2815
<65 岁	2232 (54.6)	2184 (53.4)	4416 (54.0)	
≥65 岁	1857 (45.4)	1906 (46.6)	3763 (46.0)	
性别，n (%)				0.4245
男性	2927 (71.6)	2895 (70.8)	5822 (71.2)	
女性	1162 (28.4)	1195 (29.2)	2357 (28.8)	
种族，n (%)				0.0877
西班牙裔或拉丁裔	188 (4.6)	157 (3.8)	345 (4.2)	
非西班牙裔或拉丁裔	3901 (95.4)	3933 (96.2)	7834 (95.8)	
人种，n (%)				0.3415
白人	3691 (90.3)	3688 (90.2)	7379 (90.2)	
黑人或非裔美国人	69 (1.7)	89 (2.2)	158 (1.9)	
亚洲人	225 (5.5)	221 (5.4)	446 (5.5)	
美洲印第安人或阿拉斯加原住民	18 (0.4)	11 (0.3)	29 (0.4)	
夏威夷原住民或其他太平洋岛民	7 (0.2)	3 (0.1)	10 (0.1)	
多种族	49 (1.2)	42 (1.0)	91 (1.1)	

参数 统计	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	总体 (N=8179)	P 值 [1]
其他	30 (0.7)	35 (0.9)	65 (0.8)	
缺失	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	
体重（公斤）				0.1347
n	4082	4076	8158	
平均值 (SD)	92.7 (18.32)	93.3 (18.46)	93.0 (18.39)	
中位数	91.0	91.2	91.1	
Min，Max	46.0, 197.3	40.8, 189.4	40.8, 197.3	
高度（厘米）				0.3441
n	4078	4072	8150	
平均值 (SD)	171.2 (9.76)	171.4 (9.62)	171.3 (9.69)	
中位数	172.0	172.0	172.0	
Min，Max	137.2、208.0	137.2、203.2	137.2、208.0	
BMI（kg/m^2）				0.2803
n	4078	4071	8149	
平均值 (SD)	31.5 (5.41)	31.7 (5.47)	31.6 (5.44)	
中位数	30.8	30.8	30.8	
Min，Max	18.3, 65.0	16.4、64.0	16.4、65.0	
BMI 组，n (%)				0.5287
<25 kg/m^2	320 (7.8)	295 (7.2)	615 (7.5)	
≥25 至<30 kg/m^2	1427 (34.9)	1414 (34.6)	2841 (34.7)	
≥30 kg/m^2	2331 (57.0)	2362 (57.8)	4693 (57.4)	
缺失	11 (0.3)	19 (0.5)	30 (0.4)	
腰围 (cm)				0.4730
n	4025	4031	8056	
平均值 (SD)	106.6 (13.39)	106.8 (13.40)	106.7 (13.40)	
中位数	105.0	105.5	105.4	
Min，Max	46.5, 182.9	44.0, 170.2	44.0, 182.9	

[1286]

[1287]

参数 统计	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	总体 (N=8179)	P 值 [1]
肾损伤 [3], n (%)				0.8872
是	905 (22.1)	911 (22.3)	1816 (22.2)	
否	3180 (77.8)	3177 (77.7)	6357 (77.7)	
缺失	4 (0.1)	2 (0.0)	6 (0.1)	
基线 eGFR，n (%)				0.8104
<60 mL/min/1.73m^2	905 (22.1)	911 (22.3)	1816 (22.2)	
≥60 且 <90 mL/min/1.73m^2	2217 (54.2)	2238 (54.7)	4455 (54.5)	
≥90 mL/min/1.73m^2	963 (23.6)	939 (23.0)	1902 (23.3)	
缺失	4 (0.1)	2 (0.0)	6 (0.1)	
糖尿病，n (%)				0.7627
基线时无糖尿病	1695 (41.5)	1694 (41.4)	3389 (41.4)	
1 型糖尿病	27 (0.7)	30 (0.7)	57 (0.7)	
2 型糖尿病	2366 (57.9)	2363 (57.8)	4729 (57.8)	
1 型和 2 型糖尿病	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	
缺失	0 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.0)	
1 或 2 型 [4]	2394 (58.5)	2393 (58.5)	4787 (58.5)	0.9622
BMI <25 kg/m^2	134 (5.6)	138 (5.8)	272 (5.7)	
BMI ≥25 至<30 kg/m^2	681 (28.4)	676 (28.2)	1357 (28.3)	
BMI ≥30 kg/m^2	1571 (65.6)	1567 (65.5)	3138 (65.6)	
BMI 缺失	8 (0.3)	12 (0.5)	20 (0.4)	
高血压 [5], n (%)				0.9706
是	3541 (86.6)	3543 (86.6)	7084 (86.6)	
否	548 (13.4)	547 (13.4)	1095 (13.4)	
代谢综合征 [6], n (%)				0.0988
是	3792 (92.7)	3753 (91.8)	7545 (92.2)	
否	297 (7.3)	337 (8.2)	634 (7.8)	
葡萄糖代谢受损 [7], n (%)				0.1570

[1288]

参数 统计	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	总体 (N=8179)	P 值 [1]
是	1454 (35.6)	1517 (37.1)	2971 (36.3)	
否	2630 (64.3)	2571 (62.9)	5201 (63.6)	
缺失	5 (0.1)	2 (0.0)	7 (0.1)	

[1289] 缩写:BMI＝体重指数;CRF＝病例报告表;eGFR＝估计的肾小球滤过率;ITT＝意向治疗; Max＝最大值;Min＝最小值;SD＝标准偏差。

[1290] 注:百分比是基于ITT群体中随机分配到每个治疗组的患者数量(N),除非如下所述。

[1291] 1 为评估治疗组之间的平衡,p值通过分类变量的卡方检验和连续变量的t检验被报告。缺失的类别被排除在任何比较之外。

[1292] 2 年龄(岁)是随机分组的。

[1293] 3 eGFR<60mL/min/1.73m^2。

[1294] 4 百分比基于1型或2型糖尿病患者的数量。

[1295] 5 CRF“心血管病史”中确定的高血压。

[1296] 6 关于代谢综合征的诊断,参见方案修正案2的附录D(附录16.1.1)。

[1297] 7 葡萄糖代谢受损基于100至125mg/dL的随访2空腹血糖。

[1298] 分析患者的心血管疾病史,如表36-38中所列。

[1299] 对于ITT群体,报告的CV疾病史和风险因素总结在表36中,按总体和按治疗组。对于此表,数据仅限于CV历史CRF的预填充术语。总体而言,报告的 CV疾病史或其他影响CV风险的既往病症的最常见的发生是高血压(86.6% [7084/8179])、2型糖尿病(57.8%[4730/8179])和MI(46.7%[3819]/8179])。在AMR101 组和安慰剂组之间,报告的CV疾病史或其他影响CV风险的既往病症的个体发生率类似。

[1300] 报告的CV疾病史或其他影响CV风险的既往病症的最常见发生率与ITT群体相同,包括高血压(86.6%[7067/8160])、2型糖尿病(57.8%[4717/8160]),和MI (46.7%[3812/8160])(表36)。在报告的CV疾病史和影响CV风险的其他病症的每个组成部分中观察到了类似的趋势,表明ITT和mITT群体之间类似。

[1301] 表36.报告的心血管疾病病史和风险因素,总体和按治疗组(ITT群体)。

[1302]

类别 术语	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	总体 (N=8179) n (%)
既往动脉粥样硬化性心血管疾病	2816 (68.9)	2835 (69.3)	5651 (69.1)
既往动脉粥样硬化性冠状动脉疾病和相关疾病	2387 (58.4)	2393 (58.5)	4780 (58.4)
缺血性扩张型心肌病	137 (3.4)	109 (2.7)	246 (3.0)
心肌梗死	1938 (47.4)	1881 (46.0)	3819 (46.7)
不稳定型心绞痛	1017 (24.9)	1015 (24.8)	2032 (24.8)
既往动脉粥样硬化性脑血管疾病和相关疾病	641 (15.7)	662 (16.2)	1303 (15.9)
颈动脉疾病	343 (8.4)	372 (9.1)	715 (8.7)
缺血性中风	267 (6.5)	242 (5.9)	509 (6.2)
短暂性脑缺血发作	194 (4.7)	181 (4.4)	375 (4.6)
既往动脉粥样硬化性外周动脉疾病	387 (9.5)	388 (9.5)	775 (9.5)
踝臂指数<0.9，无间歇性跛行症状	97 (2.4)	76 (1.9)	173 (2.1)
外周动脉疾病	377 (9.2)	377 (9.2)	754 (9.2)
既往非动脉粥样硬化性心血管疾病	3649 (89.2)	3645 (89.1)	7294 (89.2)
既往结构性心脏病	827 (20.2)	866 (21.2)	1693 (20.7)
充血性心力衰竭	703 (17.2)	743 (18.2)	1446 (17.7)
肥厚型心肌病	23 (0.6)	20 (0.5)	43 (0.5)
非缺血性扩张型心肌病	35 (0.9)	29 (0.7)	64 (0.8)
非风湿性心脏瓣膜病	150 (3.7)	163 (4.0)	313 (3.8)
风湿性心脏瓣膜病	17 (0.4)	9 (0.2)	26 (0.3)
既往心律失常	229 (5.6)	243 (5.9)	472 (5.8)
一级以上房室传导阻滞	51 (1.2)	54 (1.3)	105 (1.3)
病态窦房结综合征	30 (0.7)	32 (0.8)	62 (0.8)
除心房纤颤/心房扑动以外的室上性心动过速	74 (1.8)	77 (1.9)	151 (1.8)

[1303]

类别 术语	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	总体 (N=8179) n (%)
持续性室性心动过速	34 (0.8)	34 (0.8)	68 (0.8)
尖端扭转型室速	1 (0.0)	3 (0.1)	4 (0.0)
心室纤颤	61 (1.5)	65 (1.6)	126 (1.5)
既往非心脏/非动脉粥样硬化性血管疾病	3568 (87.3)	3566 (87.2)	7134 (87.2)
动脉栓塞	12 (0.3)	9 (0.2)	21 (0.3)
深静脉血栓形成	70 (1.7)	60 (1.5)	130 (1.6)
高血压	3541 (86.6)	3543 (86.6)	7084 (86.6)
低血压	45 (1.1)	33 (0.8)	78 (1.0)
肺栓塞	31 (0.8)	42 (1.0)	73 (0.9)
非缺血性中风	79 (1.9)	84 (2.1)	163 (2.0)
出血性中风	18 (0.4)	22 (0.5)	40 (0.5)
不明原因中风	63 (1.5)	62 (1.5)	125 (1.5)
其他影响心血管风险的既往病症或调查	3044 (74.4)	3055 (74.7)	6099 (74.6)
既往代谢紊乱	2480 (60.7)	2515 (61.5)	4995 (61.1)
1 型糖尿病	28 (0.7)	30 (0.7)	58 (0.7)
2 型糖尿病	2367 (57.9)	2363 (57.8)	4730 (57.8)
代谢综合征	507 (12.4)	540 (13.2)	1047 (12.8)
基线调查	1783 (43.6)	1707 (41.7)	3490 (42.7)
肾脏疾病	470 (11.5)	429 (10.5)	899 (11.0)
肌酐清除率>30 且 <60 mL/min	309 (7.6)	286 (7.0)	595 (7.3)
大量白蛋白尿	34 (0.8)	24 (0.6)	58 (0.7)
微量白蛋白尿	146 (3.6)	134 (3.3)	280 (3.4)
蛋白尿	75 (1.8)	63 (1.5)	138 (1.7)
脂质异常	1496 (36.6)	1419 (34.7)	2915 (35.6)
高 HDL-C (≥60 mg/dL)	187 (4.6)	187 (4.6)	374 (4.6)
低 HDL-C (<40 mg/dL)	1327 (32.5)	1259 (30.8)	2586 (31.6)

[1304]

类别 术语	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	总体 (N=8179) n (%)
甘油三酯>1000 mg/dL	76 (1.9)	72 (1.8)	148 (1.8)
hsCRP >3 毫克/升	236 (5.8)	252 (6.2)	488 (6.0)
其他疾病	173 (4.2)	173 (4.2)	346 (4.2)
胰腺炎	14 (0.3)	9 (0.2)	23 (0.3)
视网膜病变	161 (3.9)	167 (4.1)	328 (4.0)
颈动脉狭窄 (%)			
n	316	346	662
平均值 (SD)	59.0 (21.04)	56.9 (22.99)	57.9 (22.09)
中位数	60.0	59.0	59.5
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

[1305] 缩写:HDL-C＝高密度脂蛋白胆固醇;hsCRP＝高敏C反应蛋白;ITT＝意向治疗;Max＝最大值;Min＝最小值;SD＝标准偏差。

[1306] 注:百分比基于ITT群体中随机分配到每个治疗组的患者人数(N)。该总结基于从“心血管病史”病例报告表中收集的数据。分析中排除了两个超过100％的颈动脉狭窄(％)异常值。以>x％和 <y％的分类格式报告的颈动脉狭窄(％)数据分别分析为x％和y％,并报告为x％至y％,分析作为x％和y％的平均值。

[1307] 报告频率最高的CV病史发现是冠状动脉疾病(12.8％[1045/8179])、心绞痛(11.6％[947/8179]),和心房纤颤(8.7％[713/8179])。总体和按治疗组的报告的CV手术历史总结示于表37。总体而言,最常见的既往CV手术包括:

[1308] ●41.7％(3408/8179)的患者有PTCA/支架,从手术到随机化的中位时间为35.4个月。

[1309] ●22.5％(1837/8179)的患者接受了冠状动脉旁路移植术,从手术到随机化的中位时间为60.7个月。

[1310] 总体而言,<5％的患者之前曾接受过其他类型的CV手术,包括主动脉-髂动脉或外周动脉介入治疗(4.5％[365/8179]);颈动脉血运重建(2.6％[212/8179]);永久性起搏器放置(2.9％[237/8179]);和植入式心脏复律除颤器放置(2.0％[166/8179]) (表37)。

[1311] 表37.报告的心血管手术史,总体和按治疗组(ITT群体)。

手术，n (%)	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	总体 (N=8179)
PTCA/支架	1737 (42.5)	1671 (40.9)	3408 (41.7)
从手术到随机化的时间（月）			
n	1303	1256	2559
平均值(SD)	51.6 (51.34)	50.4 (53.52)	51.0 (52.41)
中位数	36.5	33.8	35.4
Min，Max	0.4, 354.3	0.4, 367.8	0.4, 367.8
紧急[1]	842 (48.5)	843 (50.4)	1685 (49.4)
非紧急	895 (51.5)	828 (49.6)	1723 (50.6)
成功[1]	1695 (97.6)	1625 (97.2)	3320 (97.4)
不成功	42 (2.4)	46 (2.8)	88 (2.6)
冠状动脉旁路移植	897 (21.9)	940 (23.0)	1837 (22.5)
从程手术到随机化的时间（月）			
n	619	644	1263
平均值(SD)	72.2 (65.66)	82.5 (69.92)	77.5 (68.04)
中位数	55.1	67.0	60.7
Min，Max	1.3, 367.6	0.7, 399.6	0.7, 399.6
紧急[2]	310 (34.6)	327 (34.8)	637 (34.7)
非紧急	587 (65.4)	613 (65.2)	1200 (65.3)
成功[2]	893 (99.6)	935 (99.5)	1828 (99.5)
不成功	4 (0.4)	5 (0.5)	9 (0.5)
植入式心脏复律除颤器	78 (1.9)	88 (2.2)	166 (2.0)
从手术到随机化的时间（月）			
n	51	56	107
平均值(SD)	52.2 (41.96)	41.1 (31.23)	46.4 (36.98)

[1312]

[1313]

手术，n (%)	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	总体 (N=8179)
中位数	42.8	34.7	38.2
Min，Max	1.4、191.6	1.9, 113.9	1.4、191.6
永久起搏器	105 (2.6)	132 (3.2)	237 (2.9)
从手术到随机化的时间（月）			
n	65	78	143
平均值(SD)	44.7 (36.66)	44.2 (49.22)	44.4 (43.81)
中位数	37.8	32.4	34.2
Min，Max	2.0、211.5	1.0, 325.8	1.0, 325.8
颈动脉血运重建	90 (2.2)	122 (3.0)	212 (2.6)
基于导管的[3]	30 (33.3)	28 (23.0)	58 (27.4)
外科的	60 (66.7)	94 (77.0)	154 (72.6)
主动脉-髂动脉或外周动脉介入	191 (4.7)	174 (4.3)	365 (4.5)
基于导管的[4]	108 (56.5)	72 (41.4)	180 (49.3)
外科的	83 (43.5)	102 (58.6)	185 (50.7)

[1314] 缩写:ITT＝意向治疗;Max＝最大值;Min＝最小值;PTCA＝经皮腔内冠状动脉成形术；SD＝标准偏差。

[1315] 注:百分比基于ITT群体中随机分配到每个治疗组的患者数量(N),除非另有说明。

[1316] 1 百分比基于有PTCA/支架病史的患者数量。

[1317] 2 百分比基于有冠状动脉旁路移植病史的患者人数。

[1318] 3 百分比基于有植入式心脏复律除颤器病史的患者数量。1例患者的治疗选择“否”,但治疗方法指定为“外科的”。

[1319] 4 百分比基于有主动脉-髂动脉外周动脉介入史的患者数量。

[1320] 表38总结了总体和按治疗组的早发CHD的家族史。如图所示,大约三分之一(30.4％[2483/8179])的患者有早发CHD的家族史,最常见于年龄小于55岁的男性一级亲属。

[1321] 表38.早发冠心病家族史,总体和按治疗组(ITT群体)。

[1322]

类别	AMR101 (N=4089)n (%)	安慰剂 (N=4090)n (%)	总体 (N=8179)n (%)
有早发冠心病家族史的患者	1245 (30.4)	1238 (30.3)	2483 (30.4)
男性一级亲属<55 岁	660 (16.1)	653 (16.0)	1313 (16.1)
女性一级亲属<65 岁	358 (8.8)	364 (8.9)	722 (8.8)
一级男性<55 岁且女性<65 岁	226 (5.5)	220 (5.4)	446 (5.5)

[1323] 缩写:CHD=冠心病;ITT=意向治疗。

[1324] 注:百分比基于随机分配到每个治疗组的患者人数(N)。“有”家族史的患者有5例患者缺失类别;3例“无”家族史的患者有非缺失类别。

[1325] 进一步分析患者的心血管疾病以外的疾病史。患者最常有代谢和营养系统疾病史(76.8%[6281/8179]),主要是脂质异常,包括高脂血症(28.2%[2303/8179])、高胆固醇血症(22.2%[1815/8179]),以及血脂异常(20.5%[1673/8179])。总体上超过 10%的患者报告的其他疾病是老年群体的典型疾病,包括胃食管反流病(18.9% [1545/8179])、骨关节炎(16.2%[1323/8179])、肥胖(16.4%[1339]/8179])、和抑郁症 (11.9%[977/8179])。

[1326] 结论

[1327] 在本研究中,每日两次每次2g二十碳五烯酸乙酯的患者的心血管死亡,非致死性心肌梗塞,非致死性中风,冠状动脉血运重建或不稳定型心绞痛的主要复合终点风险显著低于接受安慰剂的患者,降低达25%,如在事件发生时间分析中评估的,相当于终点发生率的组间绝对差异4.8个百分点,和需要治疗数的组间绝对差异为21。在事件发生时间分析中,每日两次接受2克二十碳五烯酸乙酯的患者发生心血管死亡,非致死性心肌梗塞或非致死性中风的关键次要复合终点的风险也显著低于接受安慰剂的患者,降低达26%,相当于终点发生率的组间绝对差异3.6个百分点,和需要治疗数的组间绝对差异为28。对其他次要终点进行的预指定的分层测试显示,AMR101组发生多种致死性和非致死性缺血事件的风险低于安慰剂组,包括心血管死亡风险降低20%。在基线时LDL 胆固醇水平中值为75.0mg/dL的患者中,在适当使用他汀类药物的背景下观察了益处。

[1328] 治疗组之间的总体不良事件发生率相似。尽管总体发生率较低,但与出血相关的严重不良事件在数量上更多,任何一组未观察到致死性出血,且在裁定的出血性中风或严重中枢神经系统或胃肠出血中未发现明显的增加。心房纤颤或扑动住院的发生率明显较高,但每日两次每次2克二十碳五烯酸乙酯的患者中的发生率较低。导致研究药物停用的不良事件和严重不良事件发生率与安慰剂相似。在两组中导致试验药物停用的不良事件和严重不良事件的发生率相似。

[1329] 这项研究的结果与近期其他也降低甘油三酯水平的药物(如其他ω-3脂肪酸,延长释放的烟酸,非诺贝特,和胆固醇酯转移蛋白抑制剂)的几项试验的负面结果不同。尚不清楚,在之前的试验中ω-3脂肪酸缺乏益处是否可能是由于低剂量还是由于EPA与DHA的低比率。本研究中使用的制剂(高度纯化且稳定的EPA酸乙酯)和剂量(每日4克)不同于所有先前的ω-3结果试验。尽管使用了标准的PROBE设计,但之前的试验的限制包括不含安慰剂的

开放标签设计,低强度他汀类药物的使用以及在单一国家进行;与本报告相反,这些试验中的患者具有较高的基线LDL-C水平(他汀类药物开始前182mg/dL)和较低的甘油三酯值(151mg/dL)。相比之下,本研究提供了有力的多国数据,表明在LDL-C 控制良好的患者中施用二十碳五烯酸乙酯,局部缺血事件显著减少。代谢数据支持二十碳五烯酸乙酯不提高LDL胆固醇水平,而含DHA的制剂会提高LDL 胆固醇水平。

[1330] 本研究要求包括甘油三酯水平≥150mg/dL,但是,由于这些水平的初始变异容差以及适格和随机化测量之间的差异,10.3%的入选患者在进入研究时甘油三酯低于150mg/dL。甘油三酯的基线水平(例如135-149,150-199和200 mg/dL或更高)之间心血管的益处表现为相似。此外,无论一年时达到高于或低于150mg/dL的甘油三酯水平,使用二十碳五烯酸乙酯似乎稳定降低主要不良心血管事件,表明心血管风险降低与达到更正常(即低于150mg/dL)的甘油三酯水平无关联。这些观察结果表明,除了降低甘油三酯之外,二十碳五烯酸乙酯对减少局部缺血事件的至少部分效果可以用代谢效应来解释。

[1331] 目前尚不清楚本研究中造成该益处的机制。Kaplan-Meier事件曲线的偏离时机表明获益延迟,这可能反映了受益于甘油三酯降低或其他机制的时间。适度较高的出血率表明可能存在抗血栓形成的作用机制。然而,抗血栓形成作用不太可能减少选择性血运重建。此外,如果完整的解释是抗血小板或抗凝血作用,则可以预期大出血的大量增加,但这种情况并未看到。潜在的膜稳定效应可以解释部分益处。冠状动脉斑块的稳定和/或退化也可能起一定作用。本研究中观察到的较低的心脏性死亡率可能支持这一机制,尽管这一发现应被视为探索性的。本试验中观察到的患者hsCRP减少40%也可能有助于获益。参与本试验的患者的样品(例如,血清和血浆)已被储存用于生物标志物和遗传分析,这可能提供更多关于作用机制的信息。

[1332] 关于矿物油安慰剂组的较高腹泻率,排除腹泻患者的事后分析仍导致主要终点的25%的显著风险降低。此外,与LDL-C无变化或降低的患者相比, LDL-C提高的安慰剂患者的主要或关键次要终点无差异。

[1333] 总之,每日4克的AMR101显示出与安慰剂相似的总体不良事件发生率,并在他汀类药物治疗的甘油三酯升高患者中减少重要缺血事件,包括心血管死亡。与安慰剂相比,每天4克二十碳五烯酸乙酯显著减少达25%的心血管事件,包括:心脏病发作减少31%,中风减少28%,心肌梗塞减少31%,和心血管事件导致的死亡减少20%。

[1334] 以下是从本试验中获得的关键结论,其表明非常有利的风险-益处特征: (1)主要终点显著减少,RRR为24.8%,ARR为4.8%,NNT为21,p值为 0.0000001,(2)关键次要终点显著减少,RRR为26.5%,ARR为3.6%,NNT为 28,p值为0.000062,(3)亚组间结果一致,以包括甘油三酯及二级和一级预防。 (4)分层次要终点的结果一致,包括心血管死亡;(5)复发事件的结果一致;以及(6)安全性,具有心房纤颤/扑动的小但不显著的增加(事件发生率低)及严重出血的非显著增加(事件发生率低)。

[1335] 示例2:二十碳五烯酸乙酯对他汀类药物治疗的患者的复发事件和总缺血事件的效果

[1336] 尽管采用了他汀类药物治疗,但具有确定的心血管疾病或糖尿病的患者仍然对于不仅首次而且复发的缺血事件存在高风险。示例1中所述的研究结果表明,二十碳五烯酸乙酯降低了心血管死亡,非致死性心肌梗塞,非致死性中风,冠状动脉血运重建,或不稳定型

心绞痛的复合的首次出现，相对风险降低了25％，绝对风险降低了4.8％。二十碳五烯酸乙酯还减少了心血管死亡，非致死性心肌梗塞和非致死性中风的复合的首次出现时间，相对风险降低了26％，绝对风险降低了3.6％。

[1337] 以下研究的目的是评估二十碳五烯酸乙酯对复发事件和总缺血事件的效果。随着事件数量的增加，预计在试验中可能有足够的统计学能力来检查二十碳五烯酸乙酯在两个独立的心血管风险层中的效果:具有确定的动脉粥样硬化的患者或糖尿病患者加至少一个其他心血管风险因子。因此，以下研究的目的是确定每日4克(例如，每日两次每次2克)施用的二十碳五烯酸乙酯是否减少空腹甘油三酯≥150且<500mg/dL和LDL-胆固醇>40且≤100mg/dL的患者(其尽管接受他汀类药物治疗但仍有增加的心血管风险)中总的主要不良心血管事件。

[1338] 研究设计

[1339] 以下研究是多中心，安慰剂对照的临床试验，其详情见上文示例1 (REDUCE-IT设计)。如图16所示，将患者以双盲方式随机分为4克/天(2克，每天两次，与食物一起)和安慰剂。随机化按心血管风险队列(即，二级或一级预防)，依泽替米贝的使用和地理区域进行分层。

[1340] 研究人群

[1341] 研究参与者包括接受他汀类药物治疗且空腹甘油三酯≥150且<500 mg/dL和低密度脂蛋白胆固醇>40且≤100mg/dL的有动脉粥样硬化或糖尿病史的患者。在研究参与者中，71％的患者有动脉粥样硬化史，29％有糖尿病史。为了有资格参加试验，患者必须≥45岁，患有确定的心血管疾病(即，二级预防层)，或≥50岁，患有需要药物治疗的2型或1型糖尿病，且至少有一个额外的风险因子(即，一级预防层)。

[1342] 二级预防层由具有记录的冠状动脉疾病(至少两个主要心外膜冠状动脉狭窄≥50％，无论之前是否进行了血运重建;先前的MI;因具有ST段偏离或阳性生物标志物的非ST段抬高型急性冠状动脉综合征住院治疗);记录的脑血管疾病(先前的缺血性中风;症状性≥50％颈动脉狭窄;≥70％狭窄的无症状颈动脉疾病;颈动脉血运重建史);或记录的外周动脉疾病(踝臂指数<0.9，伴有间歇性跛行症状;主-髂或外周手术或介入史)的患者组成。

[1343] 一级预防层由没有记录的上述定义的心血管疾病，患有糖尿病以及具有至少一种以下心血管危险因素的患者组成:男性≥55岁或女性≥65岁;吸烟或首次访问前3个月内停止吸烟;收缩压≥140mmHg或舒张压≥90mmHg或接受抗高血压药物治疗;男性高密度脂蛋白-胆固醇≤40mg/dL，女性≤50mg/dL;hsCRP >3毫克/升;肌酐清除率>30且<60mL/min;非增殖性视网膜病，前增殖性视网膜病，增殖性视网膜病，黄斑病，晚期糖尿病性眼病或光凝史;微量或大量白蛋白尿;或无症状的踝臂指数<0.9。

[1344] 参与者要求空腹甘油三酯≥150mg/dL至<500mg/dL，低密度脂蛋白-胆固醇>40mg/dL至≤100mg/dL。在临床试验方案的初始版本中，允许适格甘油三酯水平的10％容差，因此甘油三酯≥135mg/dL的患者被随机化。该研究包括 841名(10.3％)基线甘油三酯水平低于150mg/dL的患者。在约60％的患者被纳入研究后，一项修订将允许的甘油三酯水平下限改为200mg/dL，不允许容差。要求患者接受稳定的他汀类药物治疗至少四周。

[1345] 研究参与者的排除标准包括严重心力衰竭或肝病，血红蛋白A1c水平> 10.0％，计划的冠状动脉介入，家族性脂蛋白脂肪酶缺乏，对他汀类药物的不耐受或过敏，急性或慢性

胰腺炎史,以及对鱼,贝或二十碳五烯酸乙酯或安慰剂成分的过敏。

[1346] 主要结果和措施

[1347] 本研究的主要结果是由心血管死亡,非致死性心肌梗塞,非致死性中风,冠状动脉血运重建,或不稳定型心绞痛住院治疗的复合构成的总复发事件。还对关键次要终点(心血管死亡,非致死性心肌梗塞,或非致死性中风的复合)进行了复发事件分析。对于这些复合终点的每一个,分别检查了二十碳五烯酸乙酯在二级和一级预防层中的作用。

[1348] 统计学考虑因素

[1349] 人口统计数据和基线疾病特征使用分类变量的频率和百分比以及连续变量的中值和四分位范围表示。使用分类变量的卡方检验和连续变量的Wilcoxon 秩检验得出了治疗组之间的比较。功效分析中使用的所有临床终点事件由独立的临床终点委员会(CEC)裁定,其对治疗分配未知(blinded)。由于主要功效终点是从随机化到复合终点的任何成分首次出现的时间,且这样的事件在每个患者中可能复发,因此使用Cox比例风险及Andersen和Gill的计数过程公式进行了预指定的分析以模拟首次和所有复发的心血管事件。该模型报告了风险比 (HR)和相应的95%置信区间(CI)。作为边际模型和基于Cox比例风险模型的生存模型的扩展,用于分析存在死亡时的复发事件的改进的Wei-Lin- Weissfeld(WLW)方法作为支持性分析进行。另外,如前所述,使用Andersen- Gill和Wei-Lin-Weissfeld法的复发事件分析对CV死亡以外的单个主要事件成分进行。尽管未预先指定,但对关键次要终点(为CV死亡,非致死性心肌梗塞或非致死性中风的复合)以及一级和二级预防层中的主要终点和关键次要终点进行了额外的复发事件分析以进一步探索二十碳五烯酸乙酯的临床益处的一致性。在对两个心血管风险层级(即一级预防和二级预防)的亚组分析中,对进入时发生的和研究期间检测到的心血管风险组分配的场所级(site level)差异(1.8%) 进行了调整以符合随机化前的记录病史数据。所有功效分析均根据意向治疗原则进行。所有测试基于5%的双侧标称显著性水平,无对于多次比较的调整。

[1350] 结果

[1351] 基线特征

[1352] 共有8,179名患者被随机化,中值随访4.9年。如表16所示,二十碳五烯酸乙酯组和安慰剂组的患者匹配良好(参见示例1)。根据本研究的调整后分层的二级和一级预防见表38。

[1353] 表38.随机分配至安慰剂或二十碳五烯酸乙酯的患者按调整的分层的二级预防和一级预防

[1354]

	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	p 值[1]
分层因素			
			0.7367
调整的分层的二级预防	2933 (71.7%)	2920 (71.4%)	
调整的分层的一级预防	1156 (28.3%)	1170 (28.6%)	

[1355]

	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	p 值[1]
[1] P 值来自连续变量的 Wilcoxon 秩和检验和分类变量的卡方检验。			

[1356] 基线时，患者的中位甘油三酯水平为216mg/dL，中位LDL-C水平为75 mg/dL。无事件，单一事件和多个复发事件的患者的其他基线特征见表39。

[1357] 表39.无事件，单一事件或多个事件的患者的基线特征

[1358]

无事件，单一事件或多个事件的患者的基线特征				
	无事件 (N=6573)	**单一事件 (N=844)**	**多个事件 (N=762)**	**p 值[1]**
人口统计数据				
年龄(岁)，中值 (Q1-Q3)	63.0 (57.0 - 69.0)	65.0 (59.0 - 71.0)	64.0 (58.0 - 70.0)	<.0001
年龄 ≥65 岁，n(%)	2939 (44.7%)	456 (54.0%)	368 (48.3%)	<.0001
男性，n(%)	4556 (69.3%)	661 (78.3%)	605 (79.4%)	<.0001
白种人，n(%)[2]	5921 (90.1%)	765 (90.6%)	693 (90.9%)	0.6908
BMI (kg/m^2)，中值(Q1-Q3)	30.8 (27.8 - 34.6)	31.1 (27.8 - 34.7)	30.8 (28.0 - 34.2)	0.5124
BMI ≥30，n(%)[3]	3762 (57.2%)	499 (59.1%)	432 (56.7%)	0.7771
分层因素				
地理区域，n(%)				<.0001
西方化[4]	4547 (69.2%)	639 (75.7%)	625 (82.0%)	
东欧[5]	1796 (27.3%)	185 (21.9%)	125 (16.4%)	
亚太[6]	230 (3.5%)	20 (2.4%)	12 (1.6%)	
随机化的 CV 风险类别，n(%)				<.0001
按随机化的二级预防	4488 (68.3%)	640 (75.8%)	657 (86.2%)	
按随机化的一级预防	2085 (31.7%)	204 (24.2%)	105 (13.8%)	

[1359]

实际 CV 风险类别, n(%)				<.0001
按调整的分层的二级预防	4537 (69.0%)	652 (77.3%)	664 (87.1%)	
按调整的分层的一级预防	2036 (31.0%)	192 (22.7%)	98 (12.9%)	
依泽替米贝使用, n(%)	401 (6.1%)	59 (7.0%)	64 (8.4%)	0.0378
他汀类药物强度和糖尿病状态				
他汀类药物强度, n(%)				0.0819
低	428 (6.5%)	49 (5.8%)	44 (5.8%)	
中等	4141 (63.0%)	519 (61.5%)	448 (58.8%)	
高	1974 (30.0%)	274 (32.5%)	268 (35.2%)	
缺失	30 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	
糖尿病, n(%)				0.5535
I 型糖尿病	44 (0.7%)	5 (0.6%)	8 (1.0%)	
II 型糖尿病	3773 (57.4%)	511 (60.5%)	445 (58.4%)	
I 型和 II 型糖尿病均有	1 (0.0%)	0	0	
基线时无糖尿病	2752 (41.9%)	328 (38.9%)	309 (40.6%)	
缺失	3 (0.0%)	0	0	
实验室测量				
hsCRP (mg/L), 中值 (Q1-Q3)	2.1 (1.1 - 4.4)	2.4 (1.2 - 5.3)	2.4 (1.2 - 4.6)	0.0004
甘油三酯(mg/dL), 中值 (Q1-Q3)	215.5 (176.0 - 272.0)	215.5 (175.0 - 270.3)	223.0 (178.5 - 285.5)	0.0539
HDL-C (mg/dL), 中值 (Q1-Q3)	40.0 (35.0 - 46.0)	39.5 (34.4 - 45.5)	38.8 (33.5 - 44.5)	<.0001

LDL-C (mg/dL), 中值 (Q1-Q3)	75.0 (62.0 - 89.0)	75.0 (63.0 - 88.0)	75.0 (63.0 - 89.0)	0.9903
甘油三酯分类				0.3523
<150 mg/dL	686 (10.4%)	79 (9.4%)	76 (10.0%)	
150 至< 200 mg/dL	1922 (29.2%)	259 (30.7%)	203 (26.6%)	
≥ 200 mg/dL	3961 (60.3%)	506 (60.0%)	483 (63.4%)	
甘油三酯≥ 200 mg/dL 且 HDL-C ≤ 35 mg/dL	1254 (19.1%)	173 (20.5%)	190 (24.9%)	0.0005
EPA (μg/mL), 中值 (Q1-Q3)	26.2 (17.2 - 40.3)	24.6 (15.9 - 36.7)	26.9 (17.7 - 40.2)	0.0141

[1360] 一般而言，基线值被定义为随机化前获得的最后一次非缺失测量值。

使用通过制备型超速离心获得的基线 LDL-C 值，除非该值缺失。如果缺少 LDL-C 制备型超速离心值，则使用另一 LDL-C 值，从 LDL-C 直接测量获得的值优先，然后是通过 Friedewald 计算得出的 LDL-C 值(仅适用于 TG < 400 mg/dL 的受试者)，最后是使用约翰·霍普金斯大学研究人员公布的计算结果得出的 LDL-C 值。

对于所有其他脂质和脂蛋白标志物参数，在可能的情况下，基线作为访问 2 (第 0 天)值和之前访问 1(或访问 1.1)值的算术平均值得出。如果这些值中只有一个可用，则使用单个值作为基线。

[1]连续变量的 P 值由 Wilcoxon 秩和检验得到，分类变量的 P 值由卡方检验得到。

[2] 调查人员报告的种族

[3] 百分比基于随机化受试者的数量。

[4] 西方化地区包括澳大利亚，加拿大，荷兰，新西兰，美国和南非。

[5] 东欧地区包括波兰，罗马尼亚，俄罗斯联邦和乌克兰。

[6] 亚太地区包括印度。

[1361] 总主要功效终点事件:总主要功效终点事件显示,在8,179名患者中,有 1,606个(即,终点的55.2%)第一主要终点和1,303个(即,终点的44.8%)另外的主要终点,在1,606名患者中共2,909个终点事件。有762个第二事件,272个第三事件,和269个第四或以上事件。图17显示了试验前和试验后随机分配到二十碳五烯酸乙酯或安慰剂组的患者的首次和复发事件的分布。在整个试验中,二十碳五烯酸乙酯的总主要终点从1,724降至1,185(HR 0.68,95%CI 0.63-0.74, P<0.0001),如图17所示。在主要终点减少中,使用二十碳五烯酸乙酯第一事件从901减少到705(即,总共减少196个),第二事件从463减少到299(即,总共减少164个),另外的终点从360减少到131(即,总共减少179个)(见图17)。使用Wei-Lin-Weissfeld模型,二十碳五烯酸乙酯相比于安慰剂的主要复合终点第一次出现减少(HR 0.75,95%CI 0.68-0.83,P<0.0001),第二次出现也如此(HR 0.72,95%CI 0.62-0.83,P<0.0001)。图18-20描述了来自心血管死亡,非致死性心肌梗塞,非致死性中风,冠状动脉血

运重建,和不稳定型心绞痛的主要终点的总体累积事件曲线。总体累计事件见图18,二级预防层事件见图19,一级预防层事件见图20。

[1362] 主要终点每次出现的总事件,包括主要终点成分(即,心血管死亡,非致死性心肌梗塞,非致死性中风,冠状动脉血运重建,和不稳定型心绞痛)的首次和所有后续事件,见图21。重要的是,图21显示,与安慰剂对照组相比,二十碳五烯酸乙酯组主要复合终点第一次出现,第二次出现,第三次出现,或第四次出现的时间一致地减少。图22显示了首次和后续主要终点事件(总体和按成分)的比例。图23显示了每100名接受二十碳五烯酸乙酯与安慰剂对照治疗五年的患者对于复合主要终点成分的风险差异。

[1363] 图24显示了主要和关键次要功效终点的各成分的总事件,包括主要和关键次要终点成分(即,心血管死亡,非致死性心肌梗塞,非致死性中风,冠状动脉血运重建,和不稳定型心绞痛)和关键次要终点成分(即,非致死性心肌梗塞,非致死性中风,和心血管死亡)的首次和所有后续事件。重要的是,图24显示,主要终点的每个成分的总事件也显著减少。在二级预防层中,总主要终点事件从1,468减少到988(HR 0.66,95%CI 0.61-0.72,P<0.0001),且在一级预防层中,从256减少到197(HR 0.79,95%CI 0.65-0.96,P=0.018;$P_{相互作用}$=0.098)。在不针对分层差异调整的情况下,二级预防层的总主要终点事件从1,461降至 964(HR 0.65,95%CI 0.60-0.71,P<0.0001),和在一级预防层中从263降至221 (HR 0.86,95%CI 0.71-1.03,P=0.105);$P_{相互作用}$=0.009。

[1364] 关键次要功效终点的总事件:图25-27描述了来自心血管死亡,非致死性心肌梗塞和非致死性中风的关键次要终点的累积事件曲线。总体累计事件见图25,二级预防层事件见图26,一级预防层事件见图27。二十碳五烯酸乙酯与安慰剂相比,总关键次要终点从861显著减少至590(HR 0.71,95%CI 0.63-0.79, P<0.0001),如图25所示。在二级预防(HR 0.70,95%置信区间0.63-0.79,P<0.0001) 和一级预防(HR 0.71,95%置信区间0.55-0.93,P=0.011)层中,观察到关键次要终点的模式相似,分别见图26和图27,$P_{相互作用}$=0.90。在不调整分层差异的情况下,二级预防层的总关键次要终点事件从671降至478(HR 0.69,95%CI 0.61- 0.78,P<0.0001),一级预防层从142降至112(HR 0.78,95%CI 0.60-1.00,P= 0.047);$P_{相互作用}$=0.39。

[1365] 同样,主要和关键次要功效终点的总事件在图28-233中进一步描述为总累计发生率vs自随机化的年数的函数。相比之下,图18-20和图25-27以平均累积函数与随机化起的随访时间的函数来报告主要和关键次要功效终点的总事件。图28和29分别显示了主要复合终点和关键次要终点的总体平均累积复发事件。图30和31分别描述了二级预防层的主要和关键次要终点的复发事件。最后,图32和33分别进一步描述了一级预防层的主要和关键次要终点的复发事件。

[1366] 总的来说,本研究的结果表明,在减少总局部缺血事件方面,使用二十碳五烯酸乙酯优于安慰剂,在二级预防和一级预防中具有一致的益处。

[1367] 结论

[1368] 本研究,对上述示例1中概述的REDUCE-IT试验中总事件的分析,表明与安慰剂相比,二十碳五烯酸乙酯显著减少缺血事件。更具体地说,本研究的结果表明,主要复合功效结果的总事件中相对风险降低了32%。另外,第一事件减少25%,第二事件减少28%,第三或以上事件减少50%。每100名用二十碳五烯酸乙酯治疗五年的患者中,约16个总主要终点

事件可被阻止:1个心血管死亡,4个心肌梗塞,1个中风,8个冠状动脉血运重建,和2个不稳定型心绞痛发作。对关键次要终点总事件的考查符合主要终点事件观察到的重要缺血事件的显著减少。二级预防和一级预防层中有一致的益处。

[1369] 复合主要终点的各单个成分的总事件显著减少。二十碳五烯酸乙酯在多种不同终点(即,冠状动脉,大脑,致死性,非致死性,缺血性事件,血运重建) 的这种益处表明,药物益处不太可能仅通过降低甘油三酯来解释,而是强烈表明,除了降低甘油三酯之外,药物还有多种作用机制共同作用以实现观察到的益处。基础调查支持这一观点。二十碳五烯酸乙酯具有良好的耐受性,严重不良事件发生率与安慰剂相比无显著差异。尽管两个治疗组的总体发生率均较低,且无致死性事件,但存在严重出血增加的趋势,而在裁定的出血性中风,严重中枢神经系统出血,或胃肠出血中无显著增加。示例1中所述的REDUCE-IT研究发现,存在心房纤颤或扑动住院的较小但统计显著的提高。尽管如此,大量重要的局部缺血事件得以避免,包括心血管死亡的显著减少,提供了非常有利的风险-利益特性。考虑到广泛的入组标准和相对较少的排除标准,这些结果可能适用于大部分他汀类药物治疗的动脉粥样硬化或糖尿病患者。

[1370] 总之,对于确定的动脉粥样硬化或糖尿病且具有另外的心血管危险因素的已接受他汀类药物治疗的患者,每日4克(即,每日2克)二十碳五烯酸乙酯显著减少这些患者的总缺血事件,在多种单独的缺血终点中具有一致的益处。在伴有心血管疾病或糖尿病的甘油三酯升高的患者中,二十碳五烯酸乙酯在二级和一级预防中减少总缺血事件。对于空腹甘油三酯135mg/dL及以上的这类患者,应考虑使用二十碳五烯酸乙酯以减少动脉粥样硬化事件的总负荷。

[1371] 示例3:二十碳五烯酸乙酯对他汀类药物治疗的患者中总缺血事件的效果如上文示例1所述,在首次事件发生时间分析中,在接受他汀类药物治疗的甘油三酯升高的患者中,二十碳五烯酸乙酯显著降低缺血事件(包括心血管死亡)的风险。但是,这些患者仍存在首次和后续缺血事件的风险。示例2的结果表明,在减少总的局部缺血事件方面,与安慰剂相比,使用二十碳五烯酸乙酯具有更好的效果,在二级预防以及一级预防中具有一致的益处。本示例中所述研究的目的是使用预指定的分析方法以确定二十碳五烯酸乙酯降低REDUCE-IT试验患者的总缺血事件的程度。

[1372] 方法

[1373] 以下研究是多中心,安慰剂对照的临床试验,其详情见上文示例1 (REDUCE-IT设计)。简而言之,REDUCE-IT试验将8,179名甘油三酯≥135和< 500mg/dL(中位基线为216mg/dL)且LDL-胆固醇>40和≤100mg/dL(中位基线为75mg/dL)且具有动脉粥样硬化史(即71%的患者)或糖尿病史(即29%的患者) 的接受他汀类药物治疗的患者随机分配至二十碳五烯酸乙酯4g/天或安慰剂。主要结果为定义为心血管死亡,非致死性心肌梗塞,非致死性中风,冠状动脉血运重建,或不稳定型心绞痛住院的总主要复合终点事件,以及定义为心血管死亡,非致死性心肌梗塞,或非致死性中风的总关键次要复合终点事件。在本研究的情况中,总事件指任何第一事件和任何后续事件。使用其他统计模型(包括 Andersen-Gill,Wei-Lin-Weisfeld(Li和Lagakos))确定总事件的差异,两者均为预指定的,并进行事后和联合脆弱性分析。

[1374] 就目前的预指定分析而言,主要结果为首次+后续缺血事件的总和,由心血管死

亡,非致死性心肌梗塞,非致死性中风,冠状动脉血运重建,或不稳定型心绞痛住院治疗的复合组成。根据美国食品药品监督管理局的建议,严重的主要不良心血管事件(即心血管死亡,非致死性心肌梗塞,非致死性中风)的复合被指定为“关键次要终点”。还对关键次要复合终点进行了首次和后续事件总和的探索性分析。

[1375] 使用分类变量的卡方检验和连续变量的Wilcoxon秩和检验比较治疗组之间的基线特征。有多种方法可用于分析首次和后续(复发的)事件数据。作为预指定的统计方法,负二项式回归被用于计算总心血管事件的发生率和发生比率,这说明了每个患者风险事件的变异性。作为预指定的支持性分析,使用改进的 Wei-Lin-Weissfeld方法(Li和Lagakos改进)计算第一事件,第二事件,或第三事件发生时的风险比(HR)。进行了另外的预指定分析,使用了带有计数过程公式的Cox比例风险的Andersen-Gill模型,以对总事件进行建模。另外,为了说明因心血管死亡导致的信息审查,使用联合脆弱模型计算总非致死性事件的 HR(参见Rondeau V.Joint frailty models for recurring events and death using maximum penalized likelihood estimation:application on cancer events. Biostatistics.2007;8:708-21)。联合脆弱性模型同时评估了非致死性和致死性心血管事件的风险函数,并考虑易发生非致死性事件的患者心血管死亡风险较高的事实。联合脆弱模型的应用使用了脆弱性项的γ分布。

[1376] 为了提高统计模型的性能和有效性,采用了集束(bundling)方法,从而排除了与CV死亡同一天发生的非死亡事件,并且最多在任何给定的一天计数一个非死亡事件(例如,对于最终导致患者死亡的心肌梗塞后发生的冠状动脉血运重建,仅包括死亡)。还确定了使用裁定终点事件的完全数据集的统计分析,没有使用该集束方法的排除。

[1377] 所有功效分析均按照意向治疗原则进行。所有测试均基于5%的双侧标称显著性水平,且没有对于多重比较的调整,与用于这样的终点的预指定方案一致。

[1378] 结果

[1379] 共有8,179名患者随机化,中值随访4.9年。如表40所示,二十碳五烯酸乙酯组和安慰剂组的基线特征完全匹配。基线时,甘油三酯的中值水平为216 mg/dL,LDL-C的中值水平为75mg/dL。表39和表40分别显示了治疗组间和对于无事件,单事件和多个后续事件的患者的其他基线特征。

[1380] 表39.二十碳五烯酸乙酯和安慰剂治疗组患者的基线特征

[1381]

	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	P 值 [1]
人口统计数据			
年龄(岁)，中值(Q1-Q3)	64.0 (57.0 - 69.0)	64.0 (57.0 - 69.0)	0.7446
年龄≥65 岁，n (%)	1857 (45.4%)	1906 (46.6%)	0.2815
男性 n (%)	2927 (71.6%)	2895 (70.8%)	0.4245
白种人, n (%)[2]	3691 (90.3%)	3688 (90.2%)	0.9110
BMI (kg/m^2)，中值(Q1-Q3)	30.8 (27.8 - 34.5)	30.8 (27.9 - 34.7)	0.3247
BMI ≥30, n (%)[3]	2331 (57.0%)	2362 (57.8%)	0.5287
分层因素			
地理区域, n (%)			0.9924
西方化[4]	2906 (71.1%)	2905 (71.0%)	
东欧[5]	1053 (25.8%)	1053 (25.7%)	
亚太[6]	130 (3.2%)	132 (3.2%)	
CV 风险类别, n (%)			0.9943
二级预防	2892 (70.7%)	2893 (70.7%)	
一级预防	1197 (29.3%)	1197 (29.3%)	

依泽替米贝使用, n (%)	262 (6.4%)	262 (6.4%)	0.9977
他汀类药物强度和糖尿病状态			
他汀类药物强度, n (%)			0.1551
低	254 (6.2%)	267 (6.5%)	
中等	2533 (61.9%)	2575 (63.0%)	
高	1290 (31.5%)	1226 (30.0%)	
缺失	12 (0.3%)	22 (0.5%)	
糖尿病, n (%)			0.9926
I 型糖尿病	27 (0.7%)	30 (0.7%)	
II 型糖尿病	2367 (57.9%)	2363 (57.8%)	
基线时无糖尿病	1695 (41.5%)	1694 (41.4%)	
缺失	0	3 (0.1%)	
实验室测量			
hsCRP (mg/L), 中值(Q1-Q3)	2.2 (1.1 - 4.5)	2.1 (1.1 - 4.5)	0.7197
甘油三酯(mg/dL), 中值(Q1-Q3)	216.5 (176.5 - 272.0)	216.0 (175.5 - 274.0)	0.9120
HDL-C (mg/dL), 中值(Q1-Q3)	40.0 (34.5 - 46.0)	40.0 (35.0 - 46.0)	0.1370
LDL-C (mg/dL), 中值(Q1-Q3)	74.5 (62.0 - 88.0)	76.0 (63.0 - 89.0)	0.0284
LDL-C 三分位, n(%)			0.0556
最低(≤67 mg/dL)	14831 (36.2%)	1386 (33.9%)	
中间(>67 - ≤84 mg/dL)	1347 (32.9%)	1364 (33.3%)	
高(>84 mg/dL)	1258 (30.8%)	1339 (32.7%)	
缺失	3 (0.1%)	1	
甘油三酯类别, n (%)			0.8297
<150 mg/dL	412 (10.1%)	429 (10.5%)	
150 至 < 200 mg/dL	1193 (29.2%)	1191 (29.1%)	
≥ 200 mg/dL	2481 (60.7%)	2469 (60.4%)	
甘油三酯三分位, n (%)			0.4887
最低(≤190 mg/dL)	1378 (33.7%)	1381 (33.8%)	
中间(>190 - ≤250 mg/dL)	1370 (33.5%)	1326 (32.4%)	

[1382]

[1383]

高(>250 mg/dL)	1338 (32.7%)	1382 (33.8%)	
缺失	3 (0.1%)	1	
甘油三酯≥ 200 mg/dL 且 HDL-C ≤ 35 mg/dL, n (%)	823 (20.1%)	794 (19.4%)	0.4019
EPA (μg/mL), 中值(Q1-Q3)	26.1 (17.1 - 40.1)	26.1 (17.1 - 39.9)	0.8867
心血管病史[7]			
先前的动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD), n (%)	2816 (68.9%)	2835 (69.3%)	0.6667
先前的动脉粥样硬化性冠状动脉疾病及相关病	2387 (58.4%)	2393 (58.5%)	0.9107
缺血性扩张型心肌病	137 (3.4%)	109 (2.7%)	0.0702
心肌梗塞	1938 (47.4%)	1881 (46.0%)	0.2065
不稳定型心绞痛	1017 (24.9%)	1015 (24.8%)	0.9592
先前的动脉粥样硬化性脑血管疾病及相关病, n (%)	641 (15.7%)	662 (16.2%)	0.5457
颈动脉疾病	343 (8.4%)	372 (9.1%)	0.2730
缺血性中风	267 (6.5%)	242 (5.9%)	0.2529
短暂性局部缺血发作	194 (4.7%)	181 (4.4%)	0.4925
先前的动脉粥样硬化性外周动脉疾病, n (%)	387 (9.5%)	388 (9.5%)	1.0000
ABI <0.9，无间歇性跛行症状	97 (2.4%)	76 (1.9%)	0.1073
外周动脉疾病	377 (9.2%)	377 (9.2%)	1.0000
先前的非动脉粥样硬化性心血管疾病, n (%)	3649 (89.2%)	3645 (89.1%)	0.8868
先前的结构性心脏疾病	827 (20.2%)	866 (21.2%)	0.2997
充血性心力衰竭	703 (17.2%)	743 (18.2%)	0.2583
肥厚型心肌病	23 (0.6%)	20 (0.5%)	0.6507
非缺血性扩张型心肌病	35 (0.9%)	29 (0.7%)	0.4552

[1384]

非风湿性心脏瓣膜病	150 (3.7%)	163 (4.0%)	0.4892
风湿性心脏瓣膜病	17 (0.4%)	9 (0.2%)	0.1215
先前的心律失常	229 (5.6%)	243 (5.9%)	0.5377
一级以上房室传导阻滞	51 (1.2%)	54 (1.3%)	0.8444
病窦综合征	30 (0.7%)	32 (0.8%)	0.8987
除心房纤颤/扑动外的室上性心动过速	74 (1.8%)	77 (1.9%)	0.8696
持续性室性心动过速	34 (0.8%)	34 (0.8%)	1.0000
尖端扭转	1 (0.0%)	3 (0.1%)	0.6249
心室纤颤	61 (1.5%)	65 (1.6%)	0.7877
先前的非心脏/非动脉粥样硬化性血管疾病, n (%)	3568 (87.3%)	3566 (87.2%)	0.9472
动脉栓塞	12 (0.3%)	9 (0.2%)	0.5229
深静脉血栓形成	70 (1.7%)	60 (1.5%)	0.3785
高血压	3541 (86.6%)	3543 (86.6%)	0.9741
低血压	45 (1.1%)	33 (0.8%)	0.1745
肺栓塞	31 (0.8%)	42 (1.0%)	0.2396
非缺血性中风	79 (1.9%)	84 (2.1%)	0.7518
出血性中风	18 (0.4%)	22 (0.5%)	0.6350
不明原因的中风	63 (1.5%)	62 (1.5%)	0.9285
其他在先状况			
代谢综合征	507 (12.4%)	540 (13.2%)	0.2896
基线实验室异常, n (%)	1783 (43.6%)	1707 (41.7%)	0.0893
肾脏疾病	470 (11.5%)	429 (10.5%)	0.1474
肌酐清除率(CRCL) >30 且<60 ML/Min	309 (7.6%)	286 (7.0%)	0.3279
大量白蛋白尿	34 (0.8%)	24 (0.6%)	0.1909

微量白蛋白尿	146 (3.6%)	134 (3.3%)	0.4664
蛋白尿	75 (1.8%)	63 (1.5%)	0.3046
其他病	173 (4.2%)	173 (4.2%)	1.0000
胰腺炎	14 (0.3%)	9 (0.2%)	0.3067
视网膜病	161 (3.9%)	167 (4.1%)	0.7782
颈动脉狭窄[8]			
n	316	346	
平均(%) (SD)	59.0 (21.04)	56.9 (22.99)	0.4101
基线时用药			
抗糖尿病药, n (%)	2190 (53.6%)	2196 (53.7%)	0.9036
抗高血压药	3895 (95.3%)	3895 (95.2%)	0.9605
抗血小板药[9]	3257 (79.7%)	3236 (79.1%)	0.5514
一种抗血小板药	2416 (59.09%)	2408 (58.88%)	0.8469
两种或更多种抗血小板药	841 (20.57%)	828 (20.4%)	0.7171
抗凝血剂	385 (9.4%)	390 (9.5%)	0.8531
抗凝血剂加抗血小板	137 (3.4%)	137 (3.4%)	0.9984
无抗血栓形成药	584 (14.3%)	601 (14.7%)	0.5965
ACE	2112 (51.7%)	2131 (52.1%)	0.6825
ARB	1108 (27.1%)	1096 (26.8%)	0.7598
ACE 或 ARB	3164 (77.4%)	3176 (77.7%)	0.7662
β 阻滞剂	2902 (71.0%)	2880 (70.4%)	0.5812

[1385]

缩写: ABI =踝臂指数; ACE =血管紧张素转化酶; ARB =血管紧张素受体阻滞剂。

百分比基于 ITT 群体中随机分配至每个治疗组的受试者人数(N)。

一般而言，基线值被定义为随机化前获得的最后一次非缺失测量值。

使用通过制备型超速离心获得的基线 LDL-C 值，除非该值缺失。如果缺少 LDL-C 制备型超速离心值，则使用另一 LDL-C 值，从 LDL-C 直接测量获得的值优先，然后是通过 Friedewald 计算得出的 LDL-C 值(仅适用于 TG < 400 mg/dL 的受试者)，最后是使用约翰·霍普金斯大学研究人员公布的计算结果得出的 LDL-C 值。[1]

对于所有其他脂质和脂蛋白标志物参数，在可能的情况下，基线作为访问 2(第 0 天)值和之前访问 1(或访问 1.1)值的算术平均值得出。如果这些值中只有一个可用，则使用单个可用值作为基线。

[1] 连续变量的 P 值由 Wilcoxon 秩和检验得到，分类变量的 P 值由卡方检验得到。

[1386] [2] 调查人员报告的种族。

[3] 体重指数是以千克为单位的重量除以以米为单位的高度的平方。

[4] 西方化地区包括澳大利亚，加拿大，荷兰，新西兰，美国和南非。

[5] 东欧地区包括波兰，罗马尼亚，俄罗斯联邦和乌克兰。

[6] 亚太地区包括印度。

[7] 总结基于从 CV 史病例报告表(CRF)中收集的数据。

[8] 两个超过 100%的值的颈动脉狭窄异常值(%)被排除在分析之外。按>x%和<y%的分类格式报告的颈动脉狭窄(%)数据分别按 x%和 y%进行分析；报告为 x%至 y%的数据按 x%和 y%的平均值进行分析。

[9] 如果两种成分均具有确认抗血小板作用的强力的监管批准历史，则被归类为双重抗血小板，因此排除了其中一种缺乏强力的监管批准的组合(例如，阿司匹林+氧化镁被归类为单一药剂，因为后一成分作为抗血小板剂缺乏强力的监管支持)。

[1387] 表40.无主要终点事件,单一事件,或多个事件的患者的基线特征

[1388]

	无事件 (N=6573)	1 事件 (N=844)	多个事件 (N=762)	P 值[1]
人口统计数据				
年龄（岁），中值(Q1-Q3)	63.0 (57.0 - 69.0)	65.0 (59.0 - 71.0)	64.0 (58.0 - 70.0)	0.0400

[1389]

年龄≥65 岁 n (%)	2939 (44.7%)	456 (54.0%)	368 (48.3%)	0.0217
男性 n (%)	4556 (69.3%)	661 (78.3%)	605 (79.4%)	0.5972
白种人 n (%)[2]	5921 (90.1%)	765 (90.6%)	693 (90.9%)	0.8328
BMI (kg/m^2)，中值(Q1-Q3)	30.8 (27.8 - 34.6)	31.1 (27.8 - 34.7)	30.8 (28.0 - 34.2)	0.2609
BMI ≥ 30, n (%)[3]	3762 (57.2%)	499 (59.1%)	432 (56.7%)	0.4656
分层因素				
地理区域				0.0082
西方化[4]	4547 (69.2%)	639 (75.7%)	625 (82.0%)	
东欧[5]	1796 (27.3%)	185 (21.9%)	125 (16.4%)	
亚太[6]	230 (3.5%)	20 (2.4%)	12 (1.6%)	
随机化 CV 风险类别，n (%)				<.0001
二级预防	4488 (68.3%)	640 (75.8%)	657 (86.2%)	
一级预防	2085 (31.7%)	204 (24.2%)	105 (13.8%)	
依泽替米贝使用, n (%)	401 (6.1%)	59 (7.0%)	64 (8.4%)	0.2892
他汀类药物强度与糖尿病状态				
他汀类药物强度，n (%)				0.7138
低	436 (6.6%)	52 (6.2%)	44 (5.8%)	
中	4153 (63.2%)	520 (61.6%)	451 (59.2%)	
高	1953 (29.7%)	270 (32.0%)	265 (34.8%)	
缺失	31 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	
糖尿病，n (%)				0.4420
I 型	44 (0.7%)	5 (0.6%)	8 (1.0%)	
II 型	3773 (57.4%)	511 (60.5%)	445 (58.4%)	
基线时无糖尿病	2752 (41.9%)	328 (38.9%)	309 (40.6%)	
缺失	3 (0.0%)	0	0	
实验室测量				
hsCRP (mg/L)，中值(Q1-Q3)	2.1 (1.1 - 4.4)	2.4 (1.2 - 5.3)	2.4 (1.2 - 4.6)	0.3325
甘油三酯(mg/dL)，中值(Q1-Q3)	215.5 (176.0 - 272.0)	215.5 (175.0 - 270.3)	223.0 (178.5 - 285.5)	0.0701

[1390]

HDL-C (mg/dL)，中值(Q1-Q3)	40.0 (35.0 - 46.0)	39.5 (34.4 - 45.5)	38.8 (33.5 - 44.5)	0.0631
LDL-C (mg/dL)，中值(Q1-Q3)	75.0 (62.0 - 89.0)	75.0 (63.0 - 88.0)	75.0 (63.0 - 89.0)	0.7384
LDL-C 三分位，n (%)				0.5416
最低(≤67 mg/dL)	2321 (35.3%)	283 (33.5%)	263 (34.5%)	
中间(>67 - ≤84 mg/dL)	2156 (32.8%)	302 (35.8%)	253 (33.2%)	
高(>84 mg/dL)	2092 (31.8%)	259 (30.7%)	246 (32.3%)	
甘油三酯类别				
<150 mg/dL	686 (10.4%)	79 (9.4%)	76 (10.0%)	
150 至≤200 mg/dL	1922 (29.2%)	259 (30.7%)	203 (26.6%)	
≥ 200 mg/dL	3961 (60.3%)	506 (60.0%)	483 (63.4%)	
甘油三酯三分位，n (%)				0.1993
最低(≤190 mg/dL)	2235 (34.0%)	287 (34.0%)	237 (31.1%)	
中间(>190 - ≤250 mg/dL)	2167 (33.0%)	283 (33.5%)	246 (32.3%)	
高(>250 mg/dL)	2167 (33.0%)	274 (32.5%)	279 (36.6%)	
最低				
甘油三酯≥ 200 mg/dL 且 HDL-C ≤ 35 mg/dL	1254 (19.1%)	173 (20.5%)	190 (24.9%)	0.0336
EPA (μg/mL)，中值(Q1-Q3)	26.2 (17.2 - 40.4)	24.6 (15.9 - 36.7)	26.9 (17.7 - 40.2)	0.0120
心血管病史[7]				
先前的动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)	4370 (66.5%)	633 (75.0%)	648 (85.0%)	<.0001
先前的动脉粥样硬化性冠状动脉疾病和相关病	3662 (55.7%)	542 (64.2%)	576 (75.6%)	<.0001
心肌梗塞	2931 (44.6%)	430 (50.9%)	458 (60.1%)	<.0002
不稳定型心绞痛	1497 (22.8%)	236 (28.0%)	299 (39.2%)	<.0001
缺血性扩张型心肌病	164 (2.5%)	46 (5.5%)	36 (4.7%)	0.5707
先前的动脉粥样硬化性脑血管疾病及	965 (14.7%)	173 (20.5%)	165 (21.7%)	0.5816

[1391]

颈动脉疾病	543 (8.3%)	90 (10.7%)	82 (10.8%)	1.0000
缺血性中风	380 (5.8%)	64 (7.6%)	65 (8.5%)	0.5203
短暂性脑缺血发作	254 (3.9%)	61 (7.2%)	60 (7.9%)	0.6371
先前的动脉粥样硬化性外周动脉疾病	548 (8.3%)	109 (12.9%)	118 (15.5%)	0.115
外周动脉疾病	534 (8.1%)	106 (12.6%)	114 (15.0%)	0.1679
ABI <0.9，无间歇性跛行症状	132 (2.0%)	24 (2.8%)	17 (2.2%)	0.5269
先前的非动脉粥样硬化性心血管疾病	5836 (88.8%)	775 (91.8%)	683 (89.6%)	0.1420
先前的结构性心脏障碍	1289 (19.6%)	234 (27.7%)	170 (22.3%)	0.0133
充血性心力衰竭	1099 (16.7%)	200 (23.7%)	147 (19.3%)	0.0337
肥厚型心肌病	32 (0.5%)	6 (0.7%)	5 (0.7%)	1.0000
非缺血性扩张型心肌病	49 (0.7%)	11 (1.3%)	4 (0.5%)	0.1239
非风湿性心脏瓣膜病	225 (3.4%)	54 (6.4%)	34 (4.5%)	0.0996
风湿性心脏瓣膜病	22 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0.6265
先前的心律失常	354 (5.4%)	65 (7.7%)	53 (7.0%)	0.6323
一级以上房室传导阻滞	77 (1.2%)	15 (1.8%)	13 (1.7%)	1.0000
病窦综合征	49 (0.7%)	5 (0.6%)	8 (1.0%)	0.4056
除心房纤颤/扑动外的室上性心动过速	115 (1.7%)	24 (2.8%)	12 (1.6%)	0.0934
持续性室性心动过速	50 (0.8%)	10 (1.2%)	8 (1.0%)	0.8179
尖端扭转	3 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0.4744
心室纤颤	95 (1.4%)	16 (1.9%)	15 (2.0%)	1.0000
先前的非心脏/非动脉粥样硬化性血管疾病	5716 (87.0%)	752 (89.1%)	666 (87.4%)	0.3125
低血压	52 (0.8%)	9 (1.1%)	17 (2.2%)	0.0754
高血压	5669 (86.2%)	750 (88.9%)	665 (87.3%)	0.3544
非缺血性中风	123 (1.9%)	24 (2.8%)	16 (2.1%)	0.4231

[1392]

出血性中风	32 (0.5%)	4 (0.5%)	4 (0.5%)	1.0000
不明原因的中风	92 (1.4%)	20 (2.4%)	13 (1.7%)	0.3826
动脉栓塞	9 (0.1%)	11 (1.3%)	1 (0.1%)	0.0069
深静脉血栓形成	90 (1.4%)	20 (2.4%)	20 (2.6%)	0.7514
肺栓塞	49 (0.7%)	12 (1.4%)	12 (1.6%)	0.8391
影响心血管风险的其他先前状况或调查	4870 (74.1%)	642 (76.1%)	587 (77.0%)	0.6799
先前的代谢失调	3988 (60.7%)	530 (62.8%)	477 (62.6%)	0.9588
I 型糖尿病	45 (0.7%)	5 (0.6%)	8 (1.0%)	0.4056
II 型糖尿病	3774 (57.4%)	511 (60.5%)	445 (58.4%)	0.3872
代谢综合征	843 (12.8%)	108 (12.8%)	96 (12.6%)	0.9402
基线实验室异常	2725 (41.5%)	395 (46.8%)	370 (48.6%)	0.4842
肾脏疾病	660 (10.0%)	129 (15.3%)	110 (14.4%)	0.6737
肌酐清除率>30 且<60 mL/Min	430 (6.5%)	83 (9.8%)	82 (10.8%)	0.5651
蛋白尿	100 (1.5%)	20 (2.4%)	18 (2.4%)	1.0000
大量白蛋白尿	43 (0.7%)	7 (0.8%)	8 (1.0%)	0.7964
微量白蛋白尿	217 (3.3%)	38 (4.5%)	25 (3.3%)	0.2468
其他病	275 (4.2%)	42 (5.0%)	29 (3.8%)	0.2754
胰腺炎	19 (0.3%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)	1.0000
视网膜病	259 (3.9%)	42 (5.0%)	27 (3.5%)	0.1758
颈动脉狭窄[8]				
n	503	86	73	
均值(%) (SD)	57.0 (21.94)	58.2 (22.85)	63.5 (21.67)	0.1582
基线时用药				
抗糖尿病药	3498 (53.2%)	478 (56.6%)	410 (53.8%)	0.2548
抗高血压药	6239 (94.9%)	817 (96.8%)	734 (96.3%)	0.6008
抗血小板药	5138 (78.2%)	691 (81.9%)	664 (87.1%)	0.0037
一种抗血小板药	3912 (59.52%)	486 (57.58%)	426 (55.91%)	0.4980

两种或更多种抗血小板药	1226 (18.65%)	205 (24.29%)	238 (31.23%)	0.0019
抗凝血剂	560 (8.5%)	125 (14.8%)	90 (11.8%)	0.0780
抗凝血剂加抗血小板药	185 (2.8%)	46 (5.5%)	43 (5.6%)	0.8661
无抗血栓形成药	1060 (16.1%)	74 (8.8%)	51 (6.7%)	0.1212
ACE	3424 (52.1%)	429 (50.8%)	390 (51.2%)	0.8880
ARB	1743 (26.5%)	235 (27.8%)	226 (29.7%)	0.4220
ACE 或 ARB	5090 (77.4%)	645 (76.4%)	605 (79.4%)	0.1518
β 阻滞剂	4541 (69.1%)	655 (77.6%)	586 (76.9%)	0.7368

缩写：ABI =踝臂指数；ACE =血管紧张素转化酶；ARB =血管紧张素受体阻滞剂。

一般而言，基线值被定义为随机化前获得的最后一次非缺失测量值。

使用通过制备型超速离心获得的基线 LDL-C 值，除非该值缺失。如果缺少 LDL-C 制备型超速离心值，则使用另一 LDL-C 值，从 LDL-C 直接测量获得的值优先，然后是通过 Friedewald 计算得出的 LDL-C 值(仅适用于 TG < 400 mg/dL 的受试者)，最后是使用约翰·霍普金斯大学研究人员公布的计算结果得出的 LDL-C 值。

[1393] 对于所有其他脂质和脂蛋白标志物参数，在可能的情况下，基线作为访问 2(第 0 天)值和之前访问 1(或访问 1.1)值的算术平均值得出。如果这些值中只有一个可用，则使用单个可用值作为基线。

[1] 比较单一事件组和多个事件组的 P 值，连续变量的 P 值由 Wilcoxon 检验得到，分类变量的 P 值由 Fishers 精确检验得到。

[2] 研究人员报告的种族。

[3] 体重指数是以千克为单位的重量除以以米为单位的高度的平方。

[4] 西方化地区包括澳大利亚，加拿大，荷兰，新西兰，美国，和南非。

[5] 东欧地区包括波兰，罗马尼亚，俄罗斯联邦，和乌克兰。

[6] 亚太地区包括印度。

[7] 总结基于从 CV 史病例报告表(CRF)中收集的数据。

[8] 两个超过 100%值的颈动脉狭窄异常值(%)被排除在分析之外。按>x%和<y%的分类格式报告的颈动脉狭窄(%)数据分别按 x%和 y%进行分析；报告为 x%至 y%的数据按 x%和 y%的平均值进行分析。

[9] 如果两种成分均具有确认抗血小板作用的强力的监管批准历史，则被归类为双重抗血小板药，因此排除了其中一种缺乏强力的监管批准的组合(例如，阿司匹林+氧化镁被归类为单一药剂，因为

[1394] 后者作为抗血小板药缺乏强力的监管支持)。

[1395] 在基线时，在二十碳五烯酸乙酯治疗组和安慰剂治疗组中，使用至少一种包括以下的其他心血管药物的患者比例分别为，抗血小板药(79.7％和79.1％)，β受体阻滞剂(71.0％和70.4％)，血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂(51.7％和52.1％)，或血管紧张素受体阻滞剂(27.1％和26.8％)。

[1396] 主要功效终点的总事件：在8,179名随机化患者中，有1,606个(即55.2％) 首次主

要终点事件和1,303个(即44.8%)另外的主要终点事件,共2,909个终点事件,如表41和图34、35A和35B所示。有762个第二主要终点事件、272个第三主要终点事件、129个第四主要终点事件、和140多个主要终点事件。AMR101组发生一个或多个主要终点事件的患者数量(%)为705(17.2%),安慰剂组为901(22.0%)。

[1397] 表41.单个日历日中作为单一事件发生的用于多终点的统计处理的总主要和关键次要复合终点

n(%)	主要终点			关键次要终点		
	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	总计 (N=8179)	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	总计 (N=8179)
减少前总事件	1185 (40.7)	1724 (59.3)	2909* (100)	590 (42.0)	816 (58.0)	1406 (100)
减少后总事件	1076 (41.0)	1546 (59.0)	2622 (100)	558 (42.1)	767 (57.9)	1325 (100)
致死性事件	174 (45.0)	213 (55.0)	387 (100)	174 (45.0)	213 (55.0)	387 (100)
非致死性事件	902 (40.4)	1333 (59.6)	2235 (100)	384 (40.9)	554 (59.1)	938 (100)

[1398]

[1399] 百分比基于各类别中随机化患者总数。

[1400] *844名患者经历了单一事件(844个事件),762名患者经历了两个或更多个事件(2065个),共 1606名患者经历总共2909个事件。

[1401] †减少是指1)任何与死亡同一天的非致死性事件被去除,以及2)如果两个非致死事件在同一天发生,则仅计算第一个事件。

[1402] 主要和关键次要终点的总事件汇总见表42,包括同一天的复发事件。有1065 起(75.7%)第一关键次要终点事件和341起(24.3%)额外关键次要终点事件,总共1406个关键次要终点事件。有253个第二关键次要终点事件、57个第三关键次要终点事件、14个第四关键次要终点事件和17个更多关键次要终点事件。AMR101 组发生一项或多项关键次要终点事件的患者人数(%)为459人(11.2%),安慰剂组为 606人(14.8%)。

[1403] 表42.主要和关键次要终点的总事件汇总,包括同一天的复发事件(ITT群体)

[1404]

事件，n (%)	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	总体 (N=8179)
主要终点事件	1185 (40.7)	1724 (59.3)	2909
≥1 个事件	705 (43.9)	901 (56.1)	1606
≥2 个事件	299 (39.2)	463 (60.8)	762
≥3 个事件	96 (35.3)	176 (64.7)	272
≥4 个事件	36 (27.9)	93 (72.1)	129
其他	49 (35.0)	91 (65.0)	140
关键次要终点事件	590 (42.0)	816 (58.0)	1406
≥1 个事件	459 (43.1)	606 (56.9)	1065
≥2 个事件	96 (37.9)	157 (62.1)	253
≥3 个事件	20 (35.1)	37 (64.9)	57
≥4 个事件	6 (42.9)	8 (57.1)	14
其他	9 (52.9)	8 (47.1)	17

[1405] 缩写:ITT＝意向治疗。

[1406] 注:每个类别中事件的百分比使用事件总数作为分母计算。

[1407] 图36显示了首次和后续主要终点事件(总体和按成分类型)的比例。有762个第二事件,272个第三事件,和269个第四或以上事件。总体而言,使用二十碳五烯酸乙酯,总(即,首次和后续)主要终点事件率从每1000个患者X年 89个减少至61个(即发生率比率(RR) 0.70,95%CI 0.62-0.78,P<0.0001),如图 37A中的中间所示。使用Wei-Lin-Weissfeld模型,二十碳五烯酸乙酯相比于安慰剂的主要复合终点第一次出现减少(即,HR 0.75,95%CI 0.68-0.83,P<0.0001),第二次出现也如此(即,HR 0.68,95%CI 0.60-0.78,P<0.0001)。使用二十碳五烯酸乙酯,主要复合终点的总(首次和后续)缺血事件的相对风险降低了30%。第一事件减少25%,第二事件减少32%,第三事件减少31%,第四或以上事件减少 48%。图37B类似地显示了主要和关键次要终点,包括同一天的复发事件。

[1408] 图38A和38B显示了一段时间内的累积事件。具体而言,图38A显示了总(即首次和后续事件)第一主要复合终点事件和其时间,图38B显示了关键次要终点事件。二十碳五烯酸乙酯相比于安慰剂,总关键次要终点事件发生率分别从每1000患者X年44个显著降低至32个(即RR 0.72,95%置信区间0.63- 0.82,P<0.0001),如图38B所示。主要复合终点第一次出现,第二次出现,第三次出现,或第四次出现的时间一致性减少,如图39所示。如表43-45所示,无论是否采用集束和/或单一计数,模型的结果相似。

[1409] 表43.利用简化数据集对主要和关键次要复合终点事件总数的预指定分析的HR

[1410]

		主要复合终点				关键次要复合终点			
		未调整 RR/HR (95% CI)	未调整 p 值	调整 RR/HR (95% CI)	调整 p 值	未调整 RR/HR (95% CI)	未调整 p 值	调整 RR/HR (95% CI)	调整 p 值
负二项式	.	0.68 (0.61, 0.77)	1.5×10^{-10}	0.70 (0.62, 0.78)	3.6×10^{-10}	0.71 (0.62, 0.82)	8.9×10^{-7}	0.72 (0.63, 0.82)	7.1×10^{-7}
Andersen-Gill (I)		0.69 (0.64, 0.74)	3.5×10^{-21}	0.69 (0.64, 0.74)	3.3×10^{-21}	0.72 (0.64, 0.80)	2.4×10^{-9}	0.72 (0.64, 0.80)	2.4×10^{-9}
Andersen-Gill (II)	.	0.69 (0.61, 0.77)	9.1×10^{-11}	0.69 (0.61, 0.77)	5.2×10^{-11}	0.72 (0.63, 0.82)	1.2×10^{-6}	0.72 (0.63, 0.82)	1.0×10^{-6}
改进 WLW	第一事件	0.76 (0.69, 0.83)	2.7×10^{-8}	0.75 (0.68, 0.83)	1.6×10^{-8}	0.74 (0.65, 0.83)	7.4×10^{-7}	0.74 (0.65, 0.83)	7.0×10^{-7}
	第二事件	0.69 (0.60, 0.79)	2.7×10^{-8}	0.68 (0.60, 0.78)	1.8×10^{-8}	0.75 (0.63, 0.89)	1.1×10^{-3}	0.75 (0.63, 0.89)	1.1×10^{-3}
	第三事件	0.69 (0.59, 0.82)	2.1×10^{-5}	0.69 (0.59, 0.82)	2.0×10^{-5}	0.79 (0.65, 0.96)	.0170	0.79 (0.65, 0.96)	.0171

[1411]

[1412] 负二项式模型的结果显示了发生率比率(RR);Andersen-Gill(I)模型,Andersen-Gill(II)模型和改进Wei-Lin-Weisfeld模型的结果给出了风险比(HR)。

[1413] 未调整的分析仅包括模型中的治疗组;除了模型中的治疗组,调整的分析还包括分层因素(心血管风险类别,地理区域和依泽替米贝的使用)作为协变量。

[1414] Andersen Gill(I)模型是基于具有基于模型的方差估计的强度模型,且是预指定的方法。

[1415] Andersen Gill(II)模型基于具有聚类-稳健标准误差的比例均值模型,并将聚类设置为患者ID。这是一种比预指定的方法更新的方法。Wei-Lin-Weisfeld模型基于Li-Lagarks修正。分析基于将单个日历日内发生的多个终点作为单一事件进行统计处理的简化数据集。

[1416] 表44.利用简化数据集的主要和关键次要终点的联合脆弱模型的结果

[1417]

		非致死性心血管事件		心血管死亡	
		HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
主要终点	未调整的	0.66 (0.60, 0.73)	7.40×10^{-17}	0.80 (0.65, 0.98)	0.0282

[1418]

	调整的	0.67 (0.61, 0.74)	7.20×10^{-16}	0.80 (0.65, 0.98)	0.0306
关键次要终点	未调整的	0.68 (0.59, 0.78)	3.30×10^{-8}	0.79 (0.63, 0.99)	0.0366
	调整的	0.68 (0.59, 0.78)	4.30×10^{-8}	0.79 (0.63, 0.99)	0.0380

[1419] 联合脆弱模型基于Rondeau(参见Rondeau V.Joint frailty models for recurring events and death using maximum penalized likelihood estimation: application on cancer events.Biostatistics.2007;8:708- 21),其在脆弱包R软件包中实施。使用了默认设置,除了使用3节来模拟基线风险函数(以提高速度,假定我们从平均累积图中知道基线风险函数的形状不太可能是复杂的)和复发AG＝＝真 (即,从而假设脆弱项上有条件事件之间的独立性)。

[1420] 未调整的分析仅包括模型中的治疗组;除了模型中的治疗组,调整的分析还包括分层因素(心血管风险类别,地理区域,和依泽替米贝的使用)作为协变量。

[1421] 分析基于将单个日历日内发生的多个终点作为单一事件进行统计处理的简化数据集。

[1422] 表45.利用完整数据集的主要和关键次要终点的预指定分析的风险和发生率比率

[1423]

	主要复合终点				关键次要复合终点			
	未调整的		调整的		未调整的		调整的	
	RR/HR (95% CI)	P 值	RR/HR (95% CI)	P 值	RR/HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
负二项式	0.67 (0.60, 0.76)	1.6×10^{-10}	0.69 (0.61, 0.77)	4.4×10^{-10}	0.71 (0.62, 0.81)	1.4e-06	0.71 (0.62, 0.82)	1.2×10^{-06}
Andersen-Gill (I)	0.68 (0.63, 0.74)	3.4e-22	0.68 (0.63, 0.74)	3.0e-22	0.71 (0.64, 0.79)	1.8×10^{-10}	0.71 (0.63, 0.79)	1.7×10^{-10}
Andersen-Gill (II)	0.68 (0.61, 0.77)	4.5×10^{-11}	0.68 (0.61, 0.76)	3.4×10^{-11}	0.71 (0.62, 0.81)	4.1×10^{-7}	0.71 (0.62, 0.81)	3.4×10^{-07}

[1424]

改进的 WLW								
第一事件	0.76 (0.69, 0.83)	2.7×10^{-8}	0.75 (0.68, 0.83)	1.7×10^{-8}	0.74 (0.65, 0.83)	7.4×10^{-7}	0.74 (0.65, 0.83)	7.1×10^{-07}
第二事件	0.69 (0.61, 0.78)	4.6×10^{-9}	0.68 (0.60, 0.78)	3.1×10^{-9}	0.75 (0.63, 0.89)	0.0011	0.75 (0.63, 0.89)	0.0011
第三事件	0.70 (0.60, 0.83)	2.2×10^{-5}	0.70 (0.60, 0.83)	2.1×10^{-5}	0.79 (0.65, 0.96)	0.0170	0.79 (0.65, 0.96)	0.0171

[1425] 负二项式模型的结果显示了发生率比率(RR);Andersen-Gill(I)模型,Andersen-Gill(II)模型,和改进Wei-Lin-Weisfeld模型的结果给出了风险比(HR)。

[1426] 未调整的分析仅包括模型中的治疗组;除了模型中的治疗组,调整的分析还包括分层因素(心血管风险类别,地理区域,和依泽替米贝的使用)作为协变量。

[1427] 负二项式模型。(添加参考)

[1428] Andersen Gill(I)模型基于具有基于模型的方差估计的强度模型,是预指定的方法。

[1429] Andersen Gill(II)模型基于具有聚类-稳健标准误差的比例均值模型,并将聚类设置为患者ID。这是比预指定的方法更新的方法。

[1430] 如图40,图34和表47所示,主要终点各成分的总事件也显著减少。

[1431] 图41A和41B显示了通过负二项式模型进行的选定亚组分析中总主要和关键次要

复合终点。图42显示了每1000名接受二十碳五烯酸乙酯治疗五年的患者对于复合主要终点的五个成分的风险差异;在该时间段内,可阻止约159个总主要终点事件:12个心血管死亡,42个心肌梗塞,14个中风,76个冠状动脉血运重建,和16个不稳定型心绞痛住院。图43和图44分别显示了对于具有未调整和调整的值的简化数据集的总主要和关键次要复合终点事件以及第一,第二,和第三事件的森林图。图47和图48分别显示了对于具有未调整的值的简化数据总主要复合终点事件和总关键次要复合终点事件以及第一,第二,和第三次出现的森林图。图43和图44分别显示了对于具有调整的值的简化数据的总主要复合终点事件和关键次要复合终点事件以及第一,第二,和第三次出现。图49和图50分别显示了对于未调整和调整值的完整数据集的总主要和关键次要复合终点事件以及第一,第二,和第三次出现。

[1432] 图51显示了每1000名接受AMR101治疗五年的患者在复合主要终点的五个成分的风险差异;在该时间范围内,总共可以预防大约159起主要终点事件:12 起心血管死亡、42起心肌梗死、14起中风、76起冠状动脉血运重建、和16起不稳定型心绞痛住院。

[1433] 还探讨了具有复发事件的患者的研究药物依从性。在第一主要终点事件 (致死或非致死)时,81.3%(573/705)的二十碳五烯酸乙酯和81.8%(737/901)的安慰剂的具有第一主要终点事件的患者正在接受随机化研究药物。在后续主要终点事件(致死或非致死)时,具有第二事件的患者中79.7%(188/236)和79.5% (299/376),具有第三事件的患者中68.1%(49/72)和74.1%(106/143),和具有第四事件的患者中68.0%(17/25)和71.6%(48/67)接受二十碳五烯酸乙酯和安慰剂组的随机化研究药物。因此,第一,第二,第三,和第四事件大部分在患者接受随机研究治疗时发生。治疗组之间具有复发事件的患者的研究药物依从性数值差异无统计学意义。

[1434] 结论

[1435] 在示例1所述的REDUCE-IT临床试验的这些总事件分析中,与安慰剂相比,二十碳五烯酸乙酯的总缺血事件在总事件分析中发现大幅和显著减少。三项预指定的分析和一项采用多种统计方法的事后分析均显示了对总缺血事件的一致效果,相对和绝对风险实质降低。使用二十碳五烯酸乙酯,主要复合终点的总(即,首次和后续)缺血事件的相对风险降低30%。对于每1000名接受二十碳五烯酸乙酯治疗五年的患者,可防止约159个总主要终点事件。严重的 MACE关键次要终点的总事件也显示出大的且有临床意义的减少,这进一步证实主要终点观察到的重要缺血事件的显著减少。

[1436] 对于复合主要终点的各单个成分的首次,后续,和总缺血事件均显著减少。二十碳五烯酸乙酯在多种不同的局部缺血终点(例如,冠状动脉,脑,致死性和非致死性事件,以及血运重建)上的益处表明,药物益处不太可能仅通过降低甘油三酯来解释,并且强烈表明,除了降低甘油三酯之外,药物还有多种作用机制可以共同发挥作用以实现观察到的益处。

[1437] 二十碳五烯酸乙酯具有良好的耐受性,严重不良事件发生率与安慰剂相比无显著差异。尽管两个治疗组的总体发生率均较低,且无致死事件发生,但使用二十碳五烯酸乙酯后,尽管裁定的出血性中风,中枢神经系统严重出血,或胃肠出血没有显著增加,但仍有严重出血增加的趋势。在临床试验中观察到,因心房纤颤或扑动终点而住院的患者中存在较小但具有统计显著性的提高。尽管如此,该药物避免了大量重要的局部缺血事件,包括致死和非致死性中风 (28%),心脏停搏(48%),猝死(31%),和心血管死亡(20%)的显著减少,这表明非常有利的风险-利益特性。

[1438] 如年化安慰剂事件发生率(5.74%)所表示的,REDUCE-IT临床试验的患者代表了发生缺血事件的高风险人群,这是根据研究设计可以预见的,并且与他汀类药物治疗的类似高风险患者群体的历史数据相一致。因此,对于 REDUCE-IT患者而言,总动脉粥样硬化事件负荷也很高并不令人惊讶。在对主要终点,每个贡献成分,和关键次要终点的总事件分析中,观察到使用二十碳五烯酸乙酯的显著和一致的风险降低。首次事件发生时间结果提供了较低需要治疗数(NNT)的值(即,主要终点为21;关键次要终点为28);总事件分析结果提供了增加的证据表明在这些患者中使用二十碳五烯酸乙酯显著降低总动脉粥样硬化负荷,每100名接受二十碳五烯酸乙酯治疗5年的患者防止16个总主要事件。在不受任何特定理论约束的情况下,考虑到广泛的入组标准和相对较少的排除标准,这些结果可推广至大部分高风险的他汀类药物治疗的动脉粥样硬化或糖尿病患者。

[1439] 在两个治疗组中第一主要终点事件时,具有复发事件的患者对研究药物的依从性高,从第一事件到第四次事件发生,两个治疗组的依从性略微下降。例如,在首次发生致死或非致死主要终点事件时,81.3%的二十碳五烯酸乙酯和 81.8%的安慰剂的具有第一主要终点事件的患者正在使用研究药物;对于具有第四主要终点事件的患者,该比率分别降至68.0%和71.6%。

[1440] 本研究中讨论的REDUCE-IT试验的主要研究结果以及复发和总终点事件发现与其他降低甘油三酯水平的药剂和低剂量ω-3脂肪酸混合物的心血管结果研究形成了鲜明对比,后者在接受他汀类药物治疗的患者中并未持续观察到心血管结果益处。EPA具有独特的脂质和脂蛋白,抗炎,抗血小板,抗血栓形成,和细胞修饰效果,所有这些作用均有助于动脉粥样硬化过程中的益处,例如减少动脉粥样硬化斑块的发展,减缓其进展,和增加其稳定性。这些EPA相关效应的总体贡献可导致观察到的二十碳五烯酸乙酯的总缺血事件的大幅减少。

[1441] 本研究中使用的各总事件分析模型提供了对后续事件的统计处理,具有一些独特和一些重叠的优势。尽管统计方法存在差异,但各模型的发现的一致性证明了研究结论和基础结果数据的稳健性。

[1442] 总之,每日四克(即每日两次施用,每次两克)二十碳五烯酸乙酯显著降低了接受他汀类药物治疗的患者的总缺血事件,这些患者的LDL-C和心血管风险因子(包括甘油三酯升高)得到了良好控制,并且在多个单独的缺血终点上观察到了一致的益处。在此类患者中,二十碳五烯酸乙酯提供了一种重要的治疗选择,以进一步降低动脉粥样硬化事件的总负荷,其超过仅使用他汀类药物治疗所能提供的。

[1443] 示例4:作为基线甘油三酯和LDL-C三分位的函数的二十碳五烯酸乙酯对他汀类药物治疗患者的缺血事件的效果

[1444] 以下示例的目的是确定在示例1中所述REDUCE-IT试验中,作为甘油三酯水平和LDL-C水平的函数描述二十碳五烯酸乙酯降低患者缺血事件的程度。

[1445] 在示例1所述的REDUCE-IT试验中,对患者进行了筛查访问以确定其适格性,包括测试他汀类药物稳定的甘油三酯水平。如果患者符合入组和排除标准,包括甘油三酯水平和LDL-C水平,则其可在随后的随机经访问中纳入研究。还从随机化访问时抽取的血液测量甘油三酯水平和LDL-C水平,但随机化值未用于研究资格确定。随机化值并不总是落入先前资格确定访问中符合的入组标准内。

[1446] 甘油三酯水平分析

[1447] 总之，患者的基线甘油三酯水平在81mg/dL至1401mg/dL的范围内。然后根据患者的甘油三酯水平将其分类到为三分位组中。最低三分位范围包括甘油三酯水平≥81至≤190mg/dL且中位甘油三酯水平为163mg/dL的患者，中间甘油三酯三分位范围包括甘油三酯水平>190至≤250mg/dL且中位甘油三酯水平为217mg/dL的患者，最高三分位范围包括甘油三酯水平>250至≤1401 mg/dL且中位甘油三酯水平为304mg/dL的患者。下面表46显示了包括按三分位的甘油三酯类别的患者的基线特征。

[1448] 表46.患者的基线特征

[1449]

	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)
年龄(岁)	64	64
女性 %	28.4%	29.2%
CV 风险类别%		
二级预防队列	70.7%	70.7%
一级预防队列	29.3%	29.3%
先前的动脉粥样硬化性心血管疾病，%	68.9%	69.3%
先前的动脉粥样硬化性脑血管疾病，%	15.7%	662 (16.2%)
先前的动脉粥样硬化性外周动脉疾病，%	9.5%	388 (9.5%)
LDL-C (mg/dL)，中值(Q1-Q3)	74.0 (61.5 - 88.0)	76.0 (63.0 - 89.0)
甘油三酯(mg/dL)，中值(Q1-Q3)	216.5 (176.5 - 272.0)	216.0 (175.5 - 274.0)
甘油三酯类别(按三分位)*		
≥81 至≤190 mg/dL	中值 163 mg/dL	
>190 至≤250 mg/dL	中值 217 mg/dL	
>250 至≤1401 mg/dL	中值 304 mg/dL	

[1450] 图52是表明在整个甘油三酯范围内和每一个定义的甘油三酯三分范围内的所有患者对于心血管死亡，非致死性中风，非致死性心肌梗塞，冠状动脉血运重建，或需要住院治疗的不稳定型心绞痛的主要复合终点的总事件(即，首次和后续)减少的森林图。类似地，图53表明，在整个甘油三酯范围内，主要复合终点的首次事件发生时间缩短。

[1451] LDL-C水平分析

[1452] 总体而言，患者的LDL-C水平范围从低于1mg/dL到低于208mg/dL的患者。然后根据LDL-C水平将患者分为三个三分位数。最低三分位数范围包括LDL-C水平≥1mg/dL至≤67mg/dL的患者，中间三分位数范围包括LDL-C水平 >67至≤84mg/dL的患者，最高三分位数范围包括LDL-C水平>84至≤208的患者。图54是一个森林图，显示了在整个LDL-C范围内以及在第1年的每个定义的LDL-C三分位数范围内的所有患者中施用二十碳五烯酸乙酯对主要复合终点CV死亡、非致死性中风、非致死性心肌梗死、冠状动脉血运重建、或不稳定心绞

痛的效果。研究表明,无论患者的LDL-C水平如何,关键主要复合终点都降低了。

[1453] 结论

[1454] 总之,来自REDUCE-IT临床试验的具有所有三分位的基线甘油三酯水平(例如,在81mg/dL至1410mg/dL之间)和/或所有三分位数的LDL-C水平 (例如,1mg/dl至208mg/dl)的患者,无论其具体的甘油三酯基线水平和/或 LDL-C水平如何,均受益于每天施用4克二十碳五烯酸乙酯,并且不仅在首次发生心血管事件的时间,而且在主要和关键次要复合终点的总心血管事件上经历具有统计学意义的显著减少。

[1455] REDUCE-IT临床试验的结果显示了与施用二十碳五烯酸乙酯相关的显著的心血管益处。预想许多因素有助于显著降低心血管风险。在不受任何特定理论约束的情况下,其中促成因素之一可能与施用给患者的二十碳五烯酸乙酯的剂量和制剂有关,这与之前ω-3脂肪酸的研究明显相反。另外的因素可能与患者的血压有关。例如,未对多次比较进行调整的预指定的二十碳五烯酸乙酯的探索性分析显示,收缩压相对于基线的的平均安慰剂校正的下降为1.3毫米汞柱(95%置信区间,0.9至1.6),舒张压为0.5毫米汞柱(95%置信区间,0.3至 0.7),如图55所示。图55显示了通过混合效应模型对ITT人群随时间的相对于基线血压的变化的重复测量分析(二十碳五烯酸乙酯:n=4089,安慰剂:n=4091,每个患者的最大观察次数=6)。这些差异似乎是适度的,但可以考虑,它们可有助于二十碳五烯酸乙酯的益处。进一步考虑,生物标志物(例如,EPA与花生四烯酸的比率)和血压也可以提供对二十碳五烯酸乙酯的效果的理解以及观察到的心血管风险降低的潜在机制认识。此外,如长期临床试验中常见的,研究药物的依从性随着时间下降。然而,尽管有所下降,但对总事件仍有长期持续的治疗效果,如图56所示。

[1456] 示例5:REDUCE-IT试验的对照组反应分析

[1457] 以下示例的目的是对来自REDUCE-IT试验的患者的缺血事件进行对照组分析,如示例1中所述。该研究的重点是探索结果是否受到可能的吸收不良的效果。如果安慰剂中的矿物油可能对某些患者的他汀类药物吸收产生负面效果,这可能会导致组间结果的差异。

[1458] 为了探索这种可能性,进行了事后(post hoc)分析,根据安慰剂治疗的患者在一年时得出的LDL-C水平是否增加或LDL-C水平没有变化/降低,比较 AMR101与安慰剂在主要和关键次要终点方面的效果,同时直接比较这两个安慰剂组。

[1459] 结果

[1460] 图57A显示了AMR101与安慰剂的从随机化日期到主要终点的时间的 Kaplan-Meier曲线,安慰剂组在一年时LDL-C增加或无变化/减少。对于AMR101 组与LDL-C升高的安慰剂患者组的比较,HR为0.79(95%CI:0.70至0.88);对于AMR101组与LDL-C没有变化或降低的安慰剂患者组的比较,HR也为0.79(95% CI:0.70至0.91);对于LDL-C升高的安慰剂患者组与LDL-C没有变化或降低的安慰剂患者组的比较,HR为1.01(95%CI:0.87至1.17)。因此,安慰剂组中LDL- C升高的患者与LDL-C没有变化或降低的患者相比,主要终点事件发生率没有明显差异。

[1461] 图57B显示了AMR101与安慰剂的从随机化日期到关键次要终点的时间的Kaplan-Meier曲线,安慰剂组在一年时LDL-C增加或无变化/减少。对于 AMR101组与LDL-C升高的安慰剂患者组的比较,HR为0.80(95%CI:0.70至 0.93);对于AMR101组与LDL-C没有变化或降低的安慰剂患者组的比较,HR为 0.74(95%CI:0.63至0.88);对于LDL-C升高的安慰剂患者

组与LDL-C没有变化或降低的安慰剂患者组的比较,HR为0.92(95%CI:0.77至1.10)。

[1462] 因此,与主要终点事件发生率的发现相似,安慰剂组中LDL-C升高的患者与LDL-C没有变化或降低的患者相比,关键次要终点事件发生率没有明显差异。

[1463] 进行了类似的事后分析以根据安慰剂治疗的患者的非LDL-C、TG、和 HDL-C水平(均在一年时)以及apo Band hsCRP水平(分别在两年时)是否增加或没有变化/降低,比较AMR101与安慰剂在主要和关键次要终点方面的效果。

[1464] 图58A显示了AMR101与安慰剂从随机化日期到主要终点的时间的 Kaplan-Meier曲线,安慰剂组在两年时hsCRP增加或无变化/减少。对于AMR101 组与hsCRP增加的安慰剂患者组的比较,HR为0.79(95%CI:0.71至0.89);对于AMR101组与hsCRP没有变化或降低的安慰剂组的比较,HR为0.83(95%CI: 0.72至0.96);对于hsCRP升高的安慰剂患者组与hsCRP没有变化或降低的安慰剂患者组的比较,HR为1.05(95%CI:0.90至1.22)。

[1465] 因此,安慰剂组中hsCRP升高的患者与hsCRP没有变化或降低的患者相比,主要终点事件发生率没有明显差异。

[1466] 图58B显示了AMR101与安慰剂从随机化日期到关键次要终点的时间的Kaplan-Meier曲线,安慰剂组在两年时hsCRP增加或无变化/减少。对于AMR101 组与hsCRP升高的安慰剂组患者的比较,HR为0.83(95%CI:0.71至0.95);对于AMR101组与hsCRP无变化或降低的安慰剂组的比较,HR为0.85(95%CI:0. 71至1.02);对于hsCRP升高的安慰剂患者组与hsCRP没有变化或降低的安慰剂患者组的比较,HR为1.03(95%CI:0.85至1.24)。

[1467] 因此,安慰剂组中hsCRP升高的患者与hsCRP没有变化或降低的患者相比,关键次要终点事件发生率没有明显差异。

[1468] 结论

[1469] 在这些事后分析中,与脂质和炎症生物标志物没有变化或减少的安慰剂组患者相比,脂质和炎症生物标志物增加的安慰剂组患者的主要终点或关键次要终点事件发生率没有明显差异。

[1470] 如果安慰剂中的矿物油引起他汀类药物或其他关键药物的显著吸收不良,那么腹泻患者(作为吸收不良理论情景中的潜在标志物)可能会预期出现与吸收减少相关的更高的事件发生率和其他给药疗法的潜在降低的吸收和疗效的发生率。通过在腹泻发作日期检查患者(作为吸收不良理论情景中的潜在标志物)对主要和关键次要终点的分析表明,使用整体ITT群体进行的主要分析没有差异。

[1471] 示例6:REDUCE-IT试验的统计和分析考虑和分析

[1472] 以下示例的目的是对REDUCE-IT试验进行探索性和支持性分析,如示例1 中所述。

[1473] 协变量的调整

[1474] 在REDUCE-IT试验的主要终点的主要分析中,治疗是分层Cox比例风险模型中使用的唯一协变量。分层变量包括基线时的CV风险类别(一级预防队列和二级预防队列)、基线时依泽替米贝的使用(是/否)、和地理区域(西方化、东欧、和亚太)。

[1475] 该模型包括治疗和以下任何变量,通过逐步选择程序确定:(1)性别;(2) 基线时年龄(<65或≥65岁);(3)种族(白人和非白人);(4)基线时是否存在糖尿病;(5)基线LDL-C(按三分位数);(6)基线HDL-C(按三分位数);(7)基线非HDL- C(按三分位数);(8)基线TG(按三分位数);(9)基线hsCRP(≤3mg/L和>3mg/L); (10)基线apo B(按三分位数);(11)基

线RLP-C(按三分位数);(12)霍普金斯经计算的基线时LDL-C(按三分位数);(13)基线腰围/身高比;(14)基线腰围。

[1476] SAS比例风险回归程序用于自动进行重要基线协变量的逐步选择。将基线协变量纳入比例风险模型的最小p值为0.05,并且在通过模型评估所有基线协变量后,这些选定的p<0.10的基线协变量将作为重要的基线协变量保留在最终模型中。给出了比较两个治疗组的HR、95%CI和p值,以及用于调整最终模型中每个选定的重要基线协变量的HR、95%CI和p值。

[1477] 对通过逐步选择程序确定的基线协变量的主要终点调整的分析结果总结在表47中。HR和95%CI表明AMR101的主要CV事件风险显著低于安慰剂,与主要终点分析的发现一致。

[1478] 表47.通过调整由逐步选择程序确定的基线协变量,对从随机化日期到主要终点的时间进行分层分析(ITT群体)

[1479]

协变量	显著性 P 值	HR (95% CI) AMR101/安慰剂
调整已识别的重要协变量[1]		
性别	<0.0001	0.751 (0.680 – 0.829)
基线年龄（<65 或≥65 岁）	0.0006	0.755 (0.684 – 0.833)
基线时存在/不存在糖尿病	<0.0001	0.750 (0.679 – 0.827)
基线 hsCRP（≤3 mg/L 或>3 mg/L）	<0.0001	0.750 (0.679 – 0.828)
基线非 HDL-C（按三分位数）	0.0003	0.755 (0.684 – 0.833)
总体（包含所有选定的协变量）		0.750 (0.680 – 0.828)

[1480]

协变量	显著性 P 值	HR (95% CI) AMR101/安慰剂

[1481] 缩写:CI=置信区间;CV=心血管;HR=风险比;hsCRP=高敏C反应蛋白;ITT=

[1482] 意向治疗;非-HDL-C=非高密度脂蛋白胆固醇。

[1483] 1 风险比和95%CI来自Cox比例风险模型,其中治疗为因素,确定的重要基线变量为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。协变量显著性的P值来自使用Cox比例风险模型的逐步选择过程的最终模型,协变量的p值分别为0.05和0.1,以分别进入和保留在模型中。

[1484] 对通过逐步选择程序确定的基线协变量的关键次要终点的调整的分析结果总结在表48中。HR和95%CI表明AMR101的严重MACE事件风险显著低于安慰剂,与关键次要终点分析的发现一致。

[1485] 表48.通过调整逐步选择程序确定的基线协变量,对从随机化日期到关键次要终点的时间进行分层分析(ITT群体)

协变量	显著性 P 值	HR (95% CI) AMR101/安慰剂
调整已确定的重要协变量[1]		
性别	<0.0001	0.734 (0.650 – 0.829)
基线年龄（<65 或≥65 岁）	<0.0001	0.739 (0.654 – 0.834)
基线时存在/不存在糖尿病	<0.0001	0.731 (0.647 – 0.825)
基线 hsCRP（≤3 mg/L 或>3 mg/L）	<0.0001	0.731 (0.648 – 0.826)
基线非 HDL-C（按三分位数）	0.0015	0.738 (0.654 – 0.833)
总体（包含所有选定的协变量）		0.730 (0.647 – 0.825)

[1486]

[1487] 缩写:CI＝置信区间;CV＝心血管;HR＝风险比;hsCRP＝高敏C反应蛋白;ITT＝意向治疗;非-HDL-C＝非高密度脂蛋白胆固醇。

[1488] 1 风险比和95％CI来自Cox比例风险模型,其中治疗为因素,确定的重要基线变量为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。协变量显著性的P值来自使用Cox比例风险模型的逐步选择过程的最终模型,协变量的p值分别为0.05和0.1,以分别进入和保留在模型中。

[1489] 作为一项额外的探索性分析,基线后脂质值和治疗效果与主要和关键次要终点之间的关系通过在Cox比例风险模型中添加脂质值(4个月、1年等)作为时变协变量来进行评估。评估了比例风险假设的诊断图。

[1490] 表49总结了对基线后脂质的时变协变量进行调整的主要终点的分析结果。HR和95％CI表明AMR101的主要CV事件风险显著低于安慰剂,与主要终点分析的发现一致。

[1491] 表49:通过调整基线后脂质的时变协变量,对从随机化日期到主要终点的时间进行分层分析(ITT群体)

[1492]

脂质协变量[1]	治疗 (AMR101 vs 安慰剂) 治疗的 HR (95% CI) (调整协变量[2])	脂质协变量 一单位协变量变化[3] 的 HR (95% CI)	显著性 P 值[4]
TG（mg/dL）	0.772 (0.700 – 0.853)	1.001 (1.000 – 1.001)	<0.0001
LDL-C 得到的 (mg/dL)	0.752 (0.681 – 0.830)	1.000 (0.998 – 1.002)	0.8043
LDL-C（超速离心）（mg/dL）	0.759 (0.687 – 0.839)	1.000 (0.998 – 1.002)	0.9774
LDL-C (弗里德瓦尔德) (mg/dL)	0.760 (0.688 – 0.839)	1.002 (1.000 – 1.003)	0.0521
LDL-C (霍普金斯) (mg/dL)	0.772 (0.699 – 0.852)	1.004 (1.002 – 1.006)	<0.0001
高密度脂蛋白胆固醇 (mg/dL)	0.730 (0.661 – 0.806)	0.978 (0.973 – 0.983)	<0.0001
非 HDL-C (mg/dL)	0.784 (0.710 – 0.866)	1.004 (1.003 – 1.005)	<0.0001
apo B (mg/dL)	0.762 (0.690 – 0.842)	1.002 (1.000 – 1.005)	0.0309
hsCRP (mg/dL)	0.758 (0.686 – 0.836)	1.068 (1.021 – 1.117)	0.0043
RLP-C (mg/dL)	0.784 (0.709 – 0.866)	1.008 (1.006 – 1.011)	<0.0001

[1493] 缩写:apo B＝载脂蛋白B;CI＝置信区间;CV＝心血管;HDL-C＝高密度脂蛋白胆固醇;HR＝风险比;hsCRP＝高敏C反应蛋白;ITT＝意向治疗;LDL-C＝低密度脂蛋白胆固醇;RLP-C＝残余脂蛋白胆固醇;TG＝甘油三酯。

[1494] 1 时变脂质协变量是作为在功效终点发生之前收集的最后一个非缺失脂质数据得出的。

[1495] 2 风险比和95％CI报告自Cox比例风险模型,其中治疗为因素,时变脂质为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1496]

脂质协变量[1]	治疗 (AMR101 vs 安慰剂) 治疗的 HR (95% CI) (调整协变量[2])	脂质协变量 一单位协变量变化[3] 的 HR (95% CI)	显著性 P 值[4]

[1497] 3 基于Cox比例风险模型估计的时变协变量,脂质协变量增加一单位的风险比。

[1498] 4 P值用于检验在比例风险模型中包含时变协变量的显著性。

[1499] 表50总结了对基线后血脂随时间变化的协变量进行调整的关键次要终点的分析结果。HR和95％CI表明AMR101的严重MACE事件风险显著低于安慰剂,与关键次要终点分析的发现一致。

[1500] 表50.通过调整基线后脂质的时变协变量,对从随机化日期到关键次要终点的时间进行分层分析(ITT群体)

[1501]

脂质协变量[1]	治疗 (AMR101 vs 安慰剂) 治疗的 HR (95% CI) (调整协变量[2])	脂质协变量 一单位协变量变化[3] 的 HR (95% CI)	显著性 P 值[4]
TG（mg/dL）	0.754 (0.668 – 0.851)	1.001 (1.000 – 1.001)	<0.0001
LDL-C 得到的 (mg/dL)	0.740 (0.655 – 0.836)	1.001 (0.999 – 1.003)	0.3818
LDL-C（超速离心）（mg/dL）	0.737 (0.652 – 0.834)	1.001 (0.999 – 1.003)	0.3873
LDL-C (弗里德瓦尔德) (mg/dL)	0.747 (0.662 – 0.844)	1.003 (1.001 – 1.005)	0.0014
LDL-C (霍普金斯) (mg/dL)	0.761 (0.674 – 0.860)	1.006 (1.004 – 1.008)	<0.0001
HDL-C (mg/dL)	0.710 (0.629 – 0.802)	0.975 (0.969 – 0.981)	<0.0001
非 HDL-C (mg/dL)	0.773 (0.684 – 0.874)	1.005 (1.004 – 1.006)	<0.0001
apo B (mg/dL)	0.752 (0.665 – 0.850)	1.005 (1.002 – 1.007)	0.0004
hsCRP (mg/dL)	0.745 (0.660 – 0.841)	1.120 (1.070 – 1.171)	<0.0001
RLP-C (mg/dL)	0.768 (0.679 – 0.867)	1.009 (1.006 – 1.012)	<0.0001

[1502]

脂质协变量[1]	治疗 (AMR101 vs 安慰剂) 治疗的 HR (95% CI) (调整协变量[2])	脂质协变量 一单位协变量变化[3] 的 HR (95% CI)	显著性 P 值[4]

[1503] 缩写:apo B＝载脂蛋白B;CI＝置信区间;CV＝心血管;HDL-C＝高密度脂蛋白胆固醇; HR＝风险比;hsCRP＝高敏C反应蛋白;ITT＝意向治疗;LDL-C＝低密度脂蛋白胆固醇;RLP-C＝残余脂蛋白胆固醇;TG＝甘油三酯。

[1504] 1 时变脂质协变量是作为在功效终点发生之前收集的最后一个非缺失脂质数据得出的。

[1505] 2 风险比和95％CI报告自Cox比例风险模型,其中治疗为因素,时变脂质为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1506] 3 基于Cox比例风险模型估计的时变协变量,脂质协变量增加一单位的风险比。

[1507] 4 P值用于检验在比例风险模型中包含时变协变量的显著性。

[1508] 亚组检查

[1509] 主要终点的亚组分析。

[1510] 对以下主要关注亚组进行了主要终点分析:(1)性别(男性和女性);(2) 年龄组(<65岁和≥65岁);(3)种族(白人和非白人);(4)地理区域(西方化、东欧、和亚太地区);(5)美国和非美国;(6)基线依泽替米贝使用(是和否);(7)CV 风险类别(CV风险类别1＝二级预防队列;CV风险类别2＝一级预防队列);(8) 基线糖尿病(是和否);(9)基线他汀类药物强度

(高、中、低)；(10)基线TG≥200 mg/dL且<200mg/dL；(11)基线TG≥150mg/dL且<150mg/dL；(12)基线TG≥中位数且TG<中位数；(13)基线TG≥200mg/dL和HDL-C≤35mg/dL(是和否)；(14) 基线TG水平≥150mg/dL，男性HDL-C水平≤40mg/dL，女性HDL-C水平≤50mg/dL；(15)基线HbA1c值(<6.5%或≥6.5%)；(16)基线外周动脉疾病(是和否)；(17)三分位数的基线RLP-C；(18)基线hsCRP(≤2mg/L和>2mg/L)和按性别；(19)基线 hsCRP(≤3mg/L且>3mg/L)和按性别；(20)基线eGFR(<60mL/min/1.73m^2、60至 <90mL/min/1.73m^{2}和≥90mL/min/1.73m^2)；(21)按三分位数划分的基线LDL-C(≥1 至≤67mg/dL、>67至≤84mg/dL和>84至≤208mg/dL)；(22)按三分位数划分的基线HDL-C(≥17至>36.5mg/dL、>36.5至≤43.5mg/dL、和>43.5至≤107.5mg/dL)、和按性别的三分位数；(23)按三分位数的基线apo B(≥17.5至≤76mg/dL，>76至≤89 mg/dL，和>89至≤207mg/dL)；(24)按三分位数的基线非HDL-C(≥60.5至≤109 mg/dL、>109至≤127.5mg/dL、和>127.5至≤244mg/dL)；(25)按三分位数的基线 TG(≥81.25至≤190mg/dL、>190至>250mg/dL、和>250至≤1401mg/dL)和按性别的三分位数；(25)结合的基线TG的最高三分位数和基线HDL-C的最低三分位数；(26)基线TG的性别特异性最高三分位数和基线HDL-C的最低三分位数。

[1511] 对于交互作用项，p值<0.15被认为是显著的，表明亚组交互作用可能影响了治疗益处。值得注意的是，对于以下亚组分析，根据研究设计，亚组分析不足以检测每个单独亚组内的统计学显著性结果，特别是当亚组代表少于50%的登记群体，以及当亚组的事件发生率较低时。例如，如果单个亚组的统计数据接近亚组比较的显著性和非显著交互作用p值，则这些结果表明，如果已招募来自特定亚组的更多患者，或者如果招募的患者随访时间更长，则更多事件将会累积，单个分析的趋势可能会从几乎显著转变为实际显著。即使亚组交互作用p值显著，这也不一定表示在一个亚组中缺乏效果，而只是表示亚组之间的差异效果。

[1512] 图59显示了按地理区域、CV风险类别、基线依泽替米贝使用、性别、和年龄组的亚组分析的主要终点的森林图。如图59左侧的HR点估计所示1值(unity) 线(HR＝1)，结果与主要分析基本一致，即AMR101的治疗益处(主要不良CV事件的风险显著降低)在这些亚组中基本一致，并且对非显著交互作用p值按地区、依泽替米贝使用、和性别进行观察以进行亚组分析。

[1513] 对于二级预防亚组(CV风险类别1)，AMR101组19.3%(559/2892)的患者发生主要终点事件，而安慰剂组为25.5%(738/2893)的患者(HR 0.726[95%CI:0.650 至0.810])。对于一级预防亚组(CV风险类别2)，AMR101组有12.2%(146/1197) 的患者发生主要终点事件，而安慰剂组为13.6%(163/1197)的患者(HR 0.876[95% CI:0.700至1.095])。交互作用p值显著(p＝0.1388)。

[1514] 与研究设计一致，在ITT群体中随机分配的29.3%的患者属于一级预防亚组 (CV风险类别2)，与二级预防亚组(CV风险类别1)相比，事件发生率较低。

[1515] 对于<65岁的亚组，AMR101组14.4%(322/2232)的患者发生主要终点事件，而安慰剂组为21.1%(460/2184)的患者(HR 0.650[95%CI:0.564至0.750])。对于≥65岁的亚组，AMR101组20.6%(383/1857)的患者发生主要终点事件，而安慰剂组为23.1%(441/1906)的患者(HR 0.873[95%CI:0.761至1.001])。交互作用p值是显著的(p＝0.0037)。不到一半的随机患者(46%)基线年龄≥65岁，95%CI的上限刚刚超过1值(unity)(1.001)，表明有获益

的趋势。

[1516] 按白人vs非白人、基线糖尿病、基线他汀类药物强度、基线TG≥200vs<200 mg/dL、基线TG≥150、和基线TG≥200mg/dL以及HDL-C≤35mg/dL的亚组分析主要终点的森林图如图60所示。

[1517] 值得注意的是，对于基线TG≥150mg/dL vs TG<150mg/dL的患者，或基线 TG≥200mg/dL vs TG<200mg/dL的患者，孤立TG的交互作用p值不显著。基线 TG<150mg/dL患者的AMR101效果并未独立达到显著性，如95％CI的上限(1.087) 超过1值所示，但该亚组很小(10.3％的随机患者)。结合处于150和200mg/dL 基线TG的非显著交互作用p值，无论研究群体中的基线TG水平如何，都表明 AMR101在主要终点中有益。

[1518] 基线TG≥200mg/dL和HDL-C≤35mg/dL的患者可能代表具有致动脉粥样硬化性脂蛋白表型(即致动脉粥样硬化性血脂异常)的混合性血脂异常亚组，这被认为会增加CHD风险(NCEP 2002)。对于致动脉粥样硬化性血脂异常患者， AMR101组18.1％(149/823)的患者发生主要终点事件，而安慰剂组为27.0％(214/794) 的患者(HR 0.623[95％CI:0.505至0.769])。对于无致动脉粥样硬化血脂异常的患者，AMR101组17.0％(554/3258)的患者发生主要终点事件，而安慰剂组为20.9％ (687/3293)的患者(HR 0.791[95％CI:0.707至0.885])。交互作用p值显著(p＝0.0408)。综上所述，这些数据表明，尽管无论是否存在致动脉粥样硬化性血脂异常，这两个亚组都受益，但患有致动脉粥样硬化性血脂异常的患者可能会在AMR101治疗中获得更大的治疗益处。

[1519] 美国vs非美国，基线hsCRP≤2vs>2mg/L，基线hsCRP≤3vs>3mg/L，基线eGFR，按三分位数的基线LDL-C(衍生的)，和按三分位数的基线HDL-C的亚组的主要终点分析的森林图示于图61。如位于1值线左侧(HR＝1)的HR的点估计所示，结果与主要分析基本一致，即，AMR101的治疗益处(显著降低主要不良心血管事件的风险)在这些亚组中基本一致，并且所有单个亚组都达到了显著性。

[1520] 对于美国患者，AMR101组18.2％(281/1548)的患者发生主要终点事件，而安慰剂组为24.7％(394/1598)的患者(HR 0.687[95％CI:0.590)至0.801])。对于非美国患者，AMR101组16.7％(424/2541)的患者发生主要终点事件，而安慰剂组为20.3％(507/2492)的患者(HR为0.803[95％CI:0.706至0.913])。交互作用p值显著(p＝0.1383)，这表明尽管这两个子集无论在美国还是美国以外都受益，但美国境内的患者可能会在AMR101治疗中获得更大的益处。

[1521] 对于基线hsCRP≤2mg/L的患者，AMR101组15.0％(288/1919)的患者发生主要终点事件，而安慰剂组的患者为21.0％(407/1942)(HR 0.680[95％CI:0.585至 0.791])。对于基线hsCRP>2mg/L的患者，AMR101组19.2％(417/2167)的患者发生主要终点事件，而安慰剂组的患者为23.0％(494/2147)(HR 0.813[95％CI： 0.713至0.926])。交互作用p值是显著的(p＝0.0716)，这表明尽管无论基线hsCRP 水平高于还是低于2mg/L，这两个子集都可以获益，但hsCRP≤2mg/L的患者可能会在AMR101治疗中获得更大的益处。

[1522] 图62显示了按三分位数的基线apo B亚组、按三分位数的非HDL-C、和按三分位数的TG亚组主要终点的分析的森林图。如1值线(HR＝1)左侧的HR的点估计所示，结果与主要分析基本一致，即AMR101的治疗益处(显著降低主要不良 CV事件的风险)在这些亚组中基本一致。所有单个亚组均达到显著性，并且没有交互作用p值达到显著性。

[1523] 通过基线TG<中位数和TG≥中位数对主要终点的分析总结在表51中。

[1524] 对于低于基线TG中位数(≥81.25和≤216mg/dL)的患者,AMR101组17.3% (353/2041)的患者发生主要终点事件,而安慰剂组为21.0%(432/2057)的患者(HR 0.803[95%CI:0.698至0.924;p=0.0022])。对于高于或处于基线TG中位数(>216 和s1401 mg/dL)的患者,AMR101组17.2%(352/2045)的患者发生主要终点事件,而安慰剂组为23.1%(469/2032)的患者(HR 0.709[95%CI:0.618至0.815;p<0.0001])。

[1525] 结果与主要分析基本一致,即AMR101的治疗益处(显著降低主要不良CV 事件的风险)在这些亚组中基本一致。每个亚组均达到显著性,并且存在不显著的交互作用p值。

[1526] 表51.按基线TG<中位数和≥中位数的从随机化日期到主要终点的时间分析(ITT群体)

[1527]

主要终点 统计	AMR101 n/N (%)	安慰剂 n/N (%)	交互作用 P 值 [2]
TG 较低的一半 (≥81.25 和 ≤216 mg/dL)	353/2041 (17.3)	432/2057 (21.0)	0.2243

[1528]

主要终点 统计	AMR101 n/N (%)	安慰剂 n/N (%)	交互作用 P 值 [2]
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	0.0022		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.803 (0.698 – 0.924)		
TG 较高的一半 (>216 和 ≤1401 mg/dL)	352/2045 (17.2)	469/2032 (23.1)	
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	<0.0001		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.709 (0.618 – 0.815)		

[1529] 缩写:CI=置信区间;CV=心血管;HR=风险比;ITT=意向治疗;TG=甘油三酯。

[1530] 1 对数秩检验统计量和p值来自Kaplan-Meier分析,按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。风险比和95%CI来自Cox比例风险模型,以治疗为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1531] 2 亚组交互作用治疗的P值来自Cox比例风险模型,其中治疗、亚组、和亚组交互作用治疗作为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1532] 表52总结了基线TG水平≥150mg/dL、男性HDL-C水平≤40mg/dL和女性≤50mg/dL的主要终点的分析。

[1533] 对于基线TG水平≥150mg/dL且HDL-C水平≤40mg/dL(男性)或≤50mg/dL (女性)的患者,AMR101组16.5%(399/2414)的患者发生主要终点事件,而安慰剂组的患者为22.3%(533/2386)(HR 0.691[95%CI:0.607至0.787;p<0.0001])。对于基线TG水平<150mg/dL且HDL-C水平>40mg/dL(男性)或>50mg/dL(女性)的患者,AMR101组18.2%(303/

1665)的患者发生主要终点事件,而安慰剂组的患者为21.5%(365/1695)(HR 0.842[95% CI:0.723至0.980;p=0.0263])。

[1534] 每个亚组都达到了显著性。交互作用p值是显著的(p=0.0506),这表明无论基线TG水平高于或低于150mg/dL和HDL-C水平高于或低于40mg/dL(男性) 或50mg/dL(女性)、基线TG水平≥150mg/dL和HDL-C水平≤40mg/dL(男性) 或≤50mg/dL(女性)的患者使用AMR101可能会获得更大的治疗益处。

[1535] 表52.按基线TG≥150mg/dL且HDL-C≤40mg/dL(男性)或≤50mg/dL(女性)对从随机化日期到主要终点的时间进行分层分析(ITT群体)

[1536]

主要终点 统计	AMR101 n/N (%)	安慰剂 n/N (%)	交互作用 P 值 [2]
基线 TG ≥150 mg/dL 且 HDL-C ≤40 mg/dL（男性）或≤50 mg/dL（女性）	399/2414 (16.5)	533/2386 (22.3)	0.0506
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	<0.0001		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.691 (0.607 – 0.787)		
基线 TG <150 mg/dL 且 HDL-C >40 mg/dL（男性）或>50 mg/dL（女性）	303/1665 (18.2)	365/1695 (21.5)	
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	0.0263		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.842 (0.723 – 0.980)		

[1537] 缩写:CI=置信区间;CV=心血管;HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇;HR=风险比;ITT=

[1538] 意向治疗;TG=甘油三酯。

[1539] 1 对数秩检验统计量和p值来自Kaplan-Meier分析,按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。风险比和95%CI来自Cox比例风险模型,以治疗为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1540] 2 亚组交互作用治疗的P值来自Cox比例风险模型,其中治疗、亚组、和亚组交互作用治疗作为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1541] 通过基线RLP-C三分位数(由TC-HDL-C-LDL-C[Varbo 2014]得出)对主要终点的分析总结在表53中。

[1542] 对于基线RLP-C最低三分位数(≥11.89至≤28.09mg/dL)的患者,AMR101 组有17.1%(230/1347)的患者发生主要终点事件,而安慰剂组为20.6%(283/1372) 的患者(HR 0.806[95%CI:0.677至0.959;p=0.0150])。

[1543] 对于基线RLP-C中间三分位数(>28.09至≤34.30mg/dL)的患者,AMR101 组有16.8%(234/1391)的患者发生主要终点事件,而安慰剂组为21.7%(288/1329) 的患者(HR 0.750[95%CI:0.631至0.891;p=0.0010])。

[1544] 对于基线RLP-C最高三分位数(>34.30至≤105.86mg/dL)的患者,AMR101 组有

17.8%(238/1339)的患者发生主要终点事件,而安慰剂组为23.6%(326/1379) 的患者(HR为0.715[95%CI:0.605至0.846;p<0.0001])。

[1545] 结果与主要分析基本一致,即AMR101的治疗益处(显著降低的主要不良 CV事件的风险)在这些亚组中基本一致。每个亚组均达到显著性,并且存在不显著的交互作用p值。

[1546] 表53.按基线RLP-C三分位数对从随机化日期到主要终点的时间进行分层分析(ITT群体)

[1547]

主要终点 统计	AMR101 n/N (%)	安慰剂 n/N (%)	交互作用 P 值[2]
RLP-C（得出的）最低三分位数（≥11.89 至≤28.09 mg/dL）	230/1347 (17.1)	283/1372 (20.6)	0.6349
治疗比较[1]			
对数秩检验的 P 值	0.0150		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.806 (0.677 – 0.959)		
RLP-C（得出的）中间三分位数（>28.09 至≤34.30 mg/dL）	234/1391 (16.8)	288/1329 (21.7)	
治疗比较[1]			
对数秩检验的 P 值	0.0010		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.750 (0.631 – 0.891)		
RLP-C（得出的）最高三分位数（>34.30 至≤105.86 mg/dL）	238/1339 (17.8)	326/1379 (23.6)	
治疗比较[1]			
对数秩检验的 P 值	<0.0001		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.715 (0.605 – 0.846)		

[1548] 缩写:CI=置信区间;CV=心血管;HR=风险比;ITT=意向治疗;RLP-C=残余脂蛋白胆固醇。

[1549]

主要终点 统计	AMR101 n/N (%)	安慰剂 n/N (%)	交互作用 P 值[2]

[1550] 1 对数秩检验统计量和p值来自Kaplan-Meier分析,按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。风险比和95%CI来自Cox比例风险模型,以治疗为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1551] 2 亚组交互作用治疗的P值来自Cox比例风险模型,其中治疗、亚组和亚组交互作用治疗作为协变量,并按地理区域、CV风险类别和依泽替米贝的使用进行分层。

[1552] 表54总结了按基线HbA1c<6.5%和≥6.5%对主要终点的分析。

[1553] 对于基线HbA1c<6.5%的患者,AMR101组16.5%(378/2289)的患者发生主要终点事件,而安慰剂组为20.1%(466/2314)的患者(HR为0.793[95%CI:0.692 至0.908;p=

0.0008])。

[1554] 对于基线HbA1c≥6.5%的患者,AMR101组有18.1%(325/1791)的患者发生主要终点事件,而安慰剂组有24.6%(434/1765)的患者发生主要终点事件(HR为 0.701[95%CI:0.607至0.809;p<0.0001])。

[1555] 结果与主要分析基本一致,即AMR101的治疗益处(显著降低的主要不良 CV事件的风险)在这些亚组中基本一致。每个亚组均达到显著性,并且存在不显著的交互作用p值。

[1556] 表54.从随机化日期到主要终点的时间按基线HbA1c<6.5%和≥6.5%的分层分析(ITT群体)

[1557]

主要终点	AMR101	安慰剂	交互作用
统计	n/N (%)	n/N (%)	P 值 [2]
基线 HbA1c <6.5%	378/2289 (16.5)	466/2314 (20.1)	0.2089
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	0.0008		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.793 (0.692 – 0.908)		
基线 HbA1c ≥6.5%	325/1791 (18.1)	434/1765 (24.6)	
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	<0.0001		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.701 (0.607 – 0.809)		

[1558]

主要终点	AMR101	安慰剂	交互作用
统计	n/N (%)	n/N (%)	P 值 [2]

[1559] 缩写:CI=置信区间;CV=心血管;HbA1c=糖化血红蛋白;HR=风险比;ITT=意向治疗。

[1560] 1 对数秩检验统计量和p值来自Kaplan-Meier分析,按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。风险比和95%CI来自Cox比例风险模型,以治疗为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1561] 2 亚组交互作用治疗的P值来自Cox比例风险模型,其中治疗、亚组、和亚组交互作用治疗作为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1562] 通过基线外周动脉疾病状态对主要终点的分析总结在表55中。

[1563] 对于有外周动脉疾病史的患者,AMR101组26.6%(103/387)的患者发生主要终点事件,而安慰剂组为32.0%(124/388)的患者(HR 0.803[95%CI:0.617至 1.046;p=0.1024])。这个亚组没有达到显著性,但样本量很小(9.5%的随机患者)。对于没有外周动脉疾病病史的患者,AMR101组16.3%(602/3702)的患者发生主要终点事件,而安慰剂组为21.0%(777/3702)的患者(HR为0.744[95%CI:0.669至 0.828;p<0.0001])。有一个不显著的交互作用p值,表明无论外周动脉疾病史如何,主要终点均具有一致的AMR101益处。

[1564] 表55.按基线外周动脉疾病状态从随机化日期到主要终点的时间分层分析(ITT群体)

[1565]

主要终点	AMR101	安慰剂	交互作用
统计	n/N (%)	n/N (%)	P 值 [2]
PAD 历史 - 是	103/387 (26.6)	124/388 (32.0)	0.5811
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	0.1024		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.803 (0.617 – 1.046)		
PAD 历史 - 否	602/3702 (16.3)	777/3702 (21.0)	
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	<0.0001		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.744 (0.669 – 0.828)		

[1566]

主要终点	AMR101	安慰剂	交互作用
统计	n/N (%)	n/N (%)	P 值 [2]

[1567] 缩写:CI＝置信区间;CV＝心血管;HR＝风险比;ITT＝意向治疗;PAD＝外周动脉疾病。

[1568] 1 对数秩检验统计量和p值来自Kaplan-Meier分析,按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。风险比和95％CI来自Cox比例风险模型,以治疗为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1569] 2 亚组交互作用治疗的P值来自Cox比例风险模型,其中治疗、亚组、和亚组交互作用治疗作为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1570] 表56总结了通过基线hsCRP≤2和>2mg/L(总体和性别特异性)对主要终点的分析。

[1571] 总体而言(男性和女性),对于基线hsCRP≤2mg/L的患者,AMR101组 15.0％(288/1919)的患者发生主要终点事件,而安慰剂组为21.0％(407/1942)的患者 (HR 0.680[95％CI:0.585至0.791;p<0.0001])。对于基线hsCRP>2mg/L的患者,AMR101组19.2％(417/2167)的患者发生主要终点事件,而安慰剂组为23.0％(494/2147)的患者(HR 0.813[95％CI:0.713至0.926;p＝0.0018])。交互作用p值是显著的(p＝0.0716),这表明无论基线hsCRP水平高于还是低于2mg/L,这两个亚组都可以获益,但hsCRP≤2mg/L的患者可能会在AMR101治疗中获得更大的治疗益处。

[1572] 结果与主要分析基本一致,即AMR101的治疗益处(显著降低主要不良心血管事件的风险)在这些亚组中基本一致。

[1573] 在男性和女性亚组中,AMR101组发生主要终点事件的患者比例低于安慰剂组。AMR101组和安慰剂组之间的差异在每个亚组中都很显著,除了hsCRP>2mg/L 的女性。如前所述,整个研究中女性患者的数量(占随机患者的28.8％)远低于男性患者的数量,从而在每个亚组中远低于男性患者的数量,这在招募西方化患者的 CV结果试验中很常见。此外,与男性相比,女性的事件发生率要低得多。

[1574] 交互作用p值(0.0851)对女性显著,表明hsCRP≤2mg/L的女性患者使用 AMR101可能比hsCRP>2mg/L的女性患者获得更大的治疗益处。

[1575] 结果与按性别的基线hsCRP≤3和>3mg/L的主要终点的主要分析基本一致，即AMR101的治疗益处(显著降低的主要不良CV事件的风险)在这些亚组中基本一致。在男性和女性亚组中，与安慰剂组相比，AMR101组中发生主要终点事件的患者百分比较低。AMR101和安慰剂组之间的差异对于男性亚组是显著的，但对于女性亚组并非如此。同样，在整个研究中，女性患者的数量(随机患者的28.8%) 远远低于男性患者的数量，从而在每个亚组中观察到女性患者的事件发生率较低。

[1576] 表56.按基线hsCRP≤2和>2mg/L，总体和性别特异性(ITT群体)对从随机化日期到主要终点的时间进行分层分析

主要终点	**AMR101**	**安慰剂**	**交互作用**
统计	**n/N (%)**	**n/N (%)**	**P 值[2]**
总体（男性和女性）			
基线 hsCRP ≤2 mg/L	288/1919 (15.0)	407/1942 (21.0)	0.0716
治疗比较[1]			
对数秩检验的 P 值	<0.0001		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.680 (0.585 – 0.791)		
基线 hsCRP >2 mg/L	417/2167 (19.2)	494/2147 (23.0)	
治疗比较[1]			
对数秩检验的 P 值	0.0018		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.813 (0.713 – 0.926)		
男性			
基线 hsCRP ≤2 mg/L	247/1510 (16.4)	337/1493 (22.6)	0.3244
治疗比较[1]			
对数秩检验的 P 值	<0.0001		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.691 (0.587 – 0.815)		
基线 hsCRP >2 mg/L	304/1415 (21.5)	378/1401 (27.0)	
治疗比较[1]			
对数秩检验的 P 值	0.0008		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.772 (0.663 – 0.898)		
女性			

[1577]

[1578]

主要终点	AMR101	安慰剂	交互作用
统计	n/N (%)	n/N (%)	P 值[2]
基线 hsCRP ≤2 mg/L	41/409 (10.0)	70/449 (15.6)	0.0851
治疗比较[1]			
对数秩检验的 P 值	0.0149		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.621 (0.422 – 0.915)		
基线 hsCRP >2 mg/L	113/752 (15.0)	116/746 (15.5)	
治疗比较[1]			
对数秩检验的 P 值	0.5836		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.930 (0.717 – 1.206)		

[1579] 缩写:CI＝置信区间;CV＝心血管;HR＝风险比;hsCRP＝高敏C反应蛋白;ITT＝意向治疗。

[1580] 1 对数秩检验统计量和p值来自Kaplan-Meier分析,按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。风险比和95％CI来自Cox比例风险模型,以治疗为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1581] 2 亚组交互作用治疗的P值来自Cox比例风险模型,其中治疗、亚组、和亚组交互作用治疗作为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1582] 按三分位数和性别的甘油三酯和HDL-C

[1583] 表57和表58分别总结了按基线TG三分位数(总体和性别特异性)对主要终点的分析。

[1584] 总体而言(男性和女性),对于基线TG最低三分位数的患者(≥81.25至≤190 mg/dL),AMR101组16.9％(233/1378)的患者发生主要终点事件,而安慰剂组中有21.1％(291/1381)的患者(HR 0.789[95％CI:0.664至0.938;p＝0.0069])。

[1585] 对于基线TG中间三分位数的患者(>190至≤250mg/dL),AMR101组18.0％ (246/1370)的患者发生主要终点事件,而安慰剂组为21.3％(283/1326)的患者(HR 0.804[95％CI:0.677至0.954;p＝0.0121])。

[1586] 对于基线TG最高三分位数的患者(>250至≤401mg/dL),AMR101组16.9％ (226/1338)的患者发生主要终点事件,而安慰剂组为23.7％(327/1382)的患者(HR 0.675[95％CI:0.570至0.800;p<0.0001])。

[1587] 结果与主要分析基本一致,即AMR101的治疗益处(显著降低的主要不良 CV事件的风险)在这些亚组中基本一致。每个亚组均达到显著性,并且存在不显著的交互作用p值。

[1588] 在男性和女性亚组中,AMR101组发生主要终点事件的患者比例低于安慰剂组,但基线TG处于中间三分位数的女性除外(>186至≤241.5mg/dL)(AMR101组为15.1％,安慰剂组为13.4％)(HR 1.077[95％CI:0.739至1.568;p＝0.7001]),但交互作用p值不显著,表明在女性的全部TG三分位数中具有一致的效果。AMR101和安慰剂组之间的差异对于男性是显著的而对于女性不显著,但交互作用 p值不显著,表明对男性所有三分位数的一致效果。如前所述,整个研究中女性患者的数量远远低于男性患者的数量(随机患者的28.8％),从

而在每个三分位数内，女性患者的事件发生率较低。

[1589] 同样，AMR101组和安慰剂组之间的差异对于男性基线HDL-C最低和中间三分位数以及女性基线HDL-C中间三分位数是显著的，但对于男性基线HDL-C最高三分位数或女性基线HDL-C最低和最高三分位数不显著。女性的交互作用p值不显著，表明AMR101对女性HDL-C的所有三分位数的效果相似。

[1590] 表57.按基线TG三分位数对从随机化日期到主要终点的时间进行分层分析(ITT群体)

[1591]

主要终点	AMR101	安慰剂	交互作用
统计	n/N (%)	n/N (%)	P 值 [2]
总体（男性和女性）			
TG 最低三分位数（≥81.25 至≤190 mg/dL）	233/1378 (16.9)	291/1381 (21.1)	0.3311
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	0.0069		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.789 (0.664 – 0.938)		
TG 中间三分位数（>190 至≤250 mg/dL）	246/1370 (18.0)	283/1326 (21.3)	
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	0.0121		

[1592]

主要终点	AMR101	安慰剂	交互作用
统计	n/N (%)	n/N (%)	P 值 [2]
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.804 (0.677 – 0.954)		
TG 最高三分位数（>250 至≤1401 mg/dL）	226/1338 (16.9)	327/1382 (23.7)	
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	<0.0001		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.675 (0.570 – 0.800)		

[1593] 缩写：CI＝置信区间；CV＝心血管；HR＝风险比；ITT＝意向治疗；TG＝甘油三酯。

[1594] 1 对数秩检验统计量和p值来自Kaplan-Meier分析，按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。风险比和95％CI来自Cox比例风险模型，以治疗为协变量，并按地理区域、CV风险类别和依泽替米贝的使用进行分层。

[1595] 2 亚组交互作用治疗的P值来自Cox比例风险模型，其中治疗、亚组、和亚组交互作用治疗作为协变量，并按地理区域、CV风险类别和依泽替米贝的使用进行分层。

[1596] 表58.按基线TG三分位数和性别(ITT群体)从随机化日期到主要终点的时间分层分析

[1597]

主要终点 统计	AMR101 n/N (%)	安慰剂 n/N (%)	交互作用 P 值 [2]
男性			
TG 最低三分位数（≥81.25 至≤191.5 mg/dL）	185/972 (19.0)	225/971 (23.2)	0.4887
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	0.0233		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.799 (0.657 – 0.970)		
TG 中间三分位数（>191.5 至≤253.5 mg/dL）	185/993 (18.6)	232/950 (24.4)	
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	0.0023		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.741 (0.611 – 0.900)		

主要终点 统计	AMR101 n/N (%)	安慰剂 n/N (%)	交互作用 P 值 [2]
TG 最高三分位数（>253.5 至≤830 mg/dL）	181/960 (18.9)	258/973 (26.5)	
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	<0.0001		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.671 (0.554 – 0.812)		
女性			
TG 最低三分位数（≥92.5 至≤186 mg/dL）	49/396 (12.4)	68/394 (17.3)	0.2965
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	0.0903		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.728 (0.503 – 1.053)		
TG 中间三分位数（>186 至≤241.5 mg/dL）	59/390 (15.1)	53/395 (13.4)	
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	0.7001		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	1.077 (0.739 – 1.568)		
TG 最高三分位数（>241.5 至≤1401 mg/dL）	46/375 (12.3)	65/406 (16.0)	
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	0.1082		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.734 (0.502 – 1.072)		

[1598]

[1599] 缩写:CI＝置信区间;CV＝心血管;HR＝风险比;ITT＝意向治疗;TG＝甘油三酯。

[1600] 1 对数秩检验统计量和p值来自Kaplan-Meier分析,按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。风险比和95％CI来自Cox比例风险模型,以治疗为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1601] 2 亚组交互作用治疗的P值来自Cox比例风险模型,其中治疗、亚组、和亚组交互作用治疗作为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1602] 表59和表60分别总结了通过基线HDL-C三分位数(整体和性别特异性) 对主要终点的分析。

[1603] 总体而言(男性和女性),对于基线HDL-C(≥17至≤36.5mg/dL)最低三分位数的患者,AMR101组18.1％(257/1416)的患者发生主要终点事件,而安慰剂组为25.3％(346/1368)的患者(HR 0.667[95％CI:0.567至0.784;p<0.0001])。

[1604] 对于基线HDL-C(>36.5至≤43.5mg/dL)中间三分位数的患者,AMR101组 17.6％

(233/1324)的患者发生主要终点事件,而安慰剂组为21.6%(292/1353)的患者 (HR 0.800 [95%CI:0.674to 0.951;p=0.0112])。

[1605] 对于基线HDL-C最高三分位数(>43.5至≤107.5mg/dL)的患者,AMR101 组15.9%(212/1337)的患者发生主要终点事件,而安慰剂组为19.1%(259/1359)的患者(HR 0.812 [95%CI:0.677至0.974;p=0.0242])。

[1606] 结果与主要分析基本一致,即AMR101的治疗益处(显著降低主要不良CV 事件的风险)在这些亚组中基本一致。每个亚组均达到显著性,并且存在不显著的交互作用p值。

[1607] 在男性和女性亚组中,AMR101组发生主要终点事件的患者比例低于安慰剂组。对于基线HDL-C最低和中间三分位数的男性和基线HDL-C中间三分位数的女性,AMR101和安慰剂组之间的差异显著。如前所述,整个研究中女性患者的数量 (随机患者的28.8%)远远低于男性患者的数量,从而在每个三分位数内,女性患者的事件发生率较低。此外,女性的交互作用p值不显著,表明AMR101在女性 HDL-C的所有三分位数中效果相似。

[1608] 男性的交互作用p值显著(0.1417),这表明虽然每个子集可能在不同的基线HDL-C水平上受益,但这些益处可能因三分位数而异,男性患者最低HDL-C三分位数(≥17且≤35.5mg/dL)可能获得最大益处。

[1609] 表59.按基线HDL-C三分位数对从随机化日期到主要终点的时间进行分层分析(ITT群体)

[1610]

主要终点	AMR101	安慰剂	交互作用
统计	n/N (%)	n/N (%)	P 值 [2]
总体（男性和女性）			

[1611]

主要终点	AMR101	安慰剂	交互作用
统计	n/N (%)	n/N (%)	P 值 [2]
HDL-C 最低三分位数（≥17 至≤36.5 mg/dL）	257/1416 (18.1)	346/1368 (25.3)	0.1686
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	<0.0001		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.667 (0.567 – 0.784)		
HDL-C 中间三分位数（>36.5 至≤43.5 mg/dL）	233/1324 (17.6)	292/1353 (21.6)	
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	0.0112		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.800 (0.674 – 0.951)		
HDL-C 最高三分位数（>43.5 至≤107.5 mg/dL）	212/1337 (15.9)	259/1359 (19.1)	
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	0.0242		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.812 (0.677 – 0.974)		

[1612] 缩写：CI＝置信区间；CV＝心血管；HDL-C＝高密度脂蛋白胆固醇；HR＝风险比；ITT＝意向治疗。

[1613] 1 对数秩检验统计量和p值来自Kaplan-Meier分析，按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。风险比和95％CI来自Cox比例风险模型，以治疗为协变量，并按地理区域、CV风险类别和依泽替米贝的使用进行分层。

[1614] 2 亚组交互作用治疗的P值来自Cox比例风险模型，其中治疗、亚组和亚组交互作用治疗作为协变量，并按地理区域、CV风险类别和依泽替米贝的使用进行分层。

[1615] 表60：按基线HDL-C三分位数和性别对从随机化日期到主要终点的时间进行分层分析(ITT群体)

[1616]

主要终点	AMR101	安慰剂	交互作用
统计	n/N (%)	n/N (%)	P 值 [2]
男性			

[1617]

主要终点 统计	AMR101 n/N (%)	安慰剂 n/N (%)	交互作用 P 值 [2]
HDL-C 最低三分位数（≥17 至≤35.5 mg/dL）	201/1060 (19.0)	271/1018 (26.6)	0.1417
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	<0.0001		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.652 (0.543 – 0.783)		
HDL-C 中间三分位数（>35.5 至≤42 mg/dL）	160/945 (16.9)	230/968 (23.8)	
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	0.0012		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.717 (0.586 – 0.877)		
HDL-C 最高三分位数（>42 至≤107.5 mg/dL）	187/913 (20.5)	210/903 (23.3)	
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	0.1252		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.857 (0.703 – 1.044)		
女性			
HDL-C 最低三分位数（≥21 至≤41 mg/dL）	71/426 (16.7)	70/402 (17.4)	0.2723
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	0.5059		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.894 (0.642 – 1.246)		
HDL-C 中三分位数（>41 至≤48 mg/dL）	33/374 (8.8)	50/376 (13.3)	
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	0.0258		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.609 (0.392 – 0.946)		

[1618]

主要终点 统计	AMR101 n/N (%)	安慰剂 n/N (%)	交互作用 P 值 [2]
HDL-C 最高三分位数（>48 至≤96.5 mg/dL）	50/359 (13.9)	66/413 (16.0)	
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	0.7257		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.936 (0.645 – 1.357)		

[1619] 缩写:CI＝置信区间;CV＝心血管;HDL-C＝高密度脂蛋白胆固醇;HR＝风险比;ITT＝意向治疗。

[1620] 1 对数秩检验统计量和p值来自Kaplan-Meier分析,按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。风险比和95％CI来自Cox比例风险模型,以治疗为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1621] 2 亚组交互作用治疗的P值来自Cox比例风险模型,其中治疗、亚组、和亚组交互作用治疗作为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1622] 表61总结了通过组合基线TG最高三分位数和基线HDL-C最低三分位数 (总体和性别特异性)对主要终点的分析。

[1623] 总体而言(男性和女性),对于基线TG最高三分位数和基线HDL-C最低三分位数的患者,AMR101组有19.1％(118/619)的患者发生主要终点事件,而安慰剂组为26.7％(165/618)的患者(HR 0.670[95％CI:0.528至0.849;p＝0.0009])。对于不处于基线TG最高三分位数和基线HDL-C最低三分位数的患者,AMR101 组16.3％(247/1516)的患者发生主要终点事件,而安慰剂组为22.7％(343/1514)的患者(HR 0.679[95％CI:0.577至0.800;p<0.0001])。

[1624] 结果与初步分析基本一致,即在这些亚组中AMR101的治疗益处(显著降低主要不良CV事件的风险)基本一致;除女性外,每个亚组均达到显著性水平,并且没有交互作用p值达到显著性。

[1625] 在男性和女性亚组中,AMR101组患者发生主要终点事件的百分比均低于安慰剂组。AMR101和安慰剂组间的差异对男性显著,但对女性不显著。值得注意的是,在整个研究中,女性患者的数量(28.8％的随机患者)远远低于男性患者的数量,从而在每个三分位数内也是如此,这在纳入西方化患者的CV结果试验中很常见。此外,女性中事件发生率远远低于男性。

[1626] 表61:按合并的基线TG最高三分位数和基线HDL-C最低三分位数的从随机化日期到主要终点的时间的分层分析,总体和性别特异性(ITT群体)

[1627]

主要终点 统计	AMR101 n/N (%)	安慰剂 n/N (%)	交互作用 P 值 [2]
总体（男性和女性）			
基线 TG 最高三分位数和基线 HDL-C 最低三分位数（是）	118/619 (19.1)	165/618 (26.7)	0.8085
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	0.0009		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.670 (0.528 – 0.849)		
基线 TG 最高三分位数和基线 HDL-C 最低三分位数（否）	247/1516 (16.3)	343/1514 (22.7)	
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	<0.0001		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.679 (0.577 – 0.800)		
男性			
基线 TG 最高三分位数和基线 HDL-C 最低三分位数（是）	90/453 (19.9)	130/451 (28.8)	0.5049
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	0.0008		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.632 (0.482 – 0.829)		
基线 TG 最高三分位数和基线 HDL-C 最低三分位数（否）	202/1114 (18.1)	269/1089 (24.7)	
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	<0.0001		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.693 (0.577 – 0.832)		
女性			

[1628]

主要终点 统计	AMR101 n/N (%)	安慰剂 n/N (%)	交互作用 P 值 [2]
基线 TG 最高三分位数和基线 HDL-C 最低三分位数（是）	29/185 (15.7)	33/198 (16.7)	0.5823
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	0.7906		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.934 (0.564 – 1.547)		
基线 TG 最高三分位数和基线 HDL-C 最低三分位数（否）	59/431 (13.7)	69/412 (16.7)	
治疗比较 [1]			
对数秩检验的 P 值	0.1132		
HR (95% CI) AMR101/安慰剂	0.755 (0.533 – 1.070)		

[1629] 缩写:CI＝置信区间;CV＝心血管;HDL-C＝高密度脂蛋白胆固醇;HR＝风险比;ITT＝

[1630] 意向治疗;TG＝甘油三酯。

[1631] 1 对数秩检验统计量和p值来自Kaplan-Meier分析,按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。风险比和95％CI来自Cox比例风险模型,以治疗为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1632] 2 亚组交互作用治疗的P值来自Cox比例风险模型,其中治疗、亚组、和亚组交互作用治疗作为协变量,并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1633] 其他亚组分析:

[1634] 对关键次要终点进行了与主要终点同样的亚组分析。对于交互作用项,关于主要终点,p值<0.15被认为是显著的,表明亚组交互作用可能影响了治疗益处。正如主要终点亚组分析所指出的,根据研究设计,亚组分析不足以检测每个单独亚组内的统计学显著性结果,特别是当一个亚组代表少于50％的入组群体时,以及当一个亚组的事件发生率较低时。此外,显著的亚组交互作用p值不一定表示在一个亚组中缺乏效果,只是表示亚组之间的差异效果。

[1635] 地理区域、CV风险类别、基线依泽替米贝使用、性别、和年龄组的亚组的关键次要终点的分析的森林图示于图63。如1值线(HR＝1)左侧的HR点估计所示,结果与关键次要终点分析基本一致,即AMR101的治疗益处(显著降低严重的MACE事件[CV死亡、非致死性MI、和非致死性中风]的风险)在这些亚组之间基本保持一致,并且在按地区、CV风险类别、依泽替米贝使用、和性别的亚组分析中观察到非显著的交互作用p值。

[1636] 对于<65岁的亚组,AMR101组9.0％(200/2232)的患者发生关键次要终点事件,而安慰剂组为13.3％(290/2184)的患者(HR 0.652[95％CI:0.544至0.781])。对于≥65岁的亚组,AMR101组13.9％(259/1857)的患者发生了关键次要终点事件,而安慰剂组为16.6％(316/1906)的患者(HR 0.824[95％CI:0.699至0.972])。交互作用p值是显著的(p＝0.0589),表明尽管两个亚组都受益,无论年龄65岁以上或以下,但<65岁的患者可能会在

AMR101治疗中获得更大的治疗益处。

[1637] 按白人与非白人、基线糖尿病、基线他汀类药物强度、基线TG:2:200vs<200 mg/dL、基线TG≥150vs<150mg/dL、基线TG≥200mg/dL和HDL-C≤35mg/dL的亚组的关键次要终点的分析的森林图示于图64。如位于1值线(HR=1)左侧的HR的点估计所示,结果与关键次要终点分析基本一致,即AMR101的治疗益处(显著降低严重的MACE事件[CV死亡、非致死性MI、和非致死性中风]的风险)在这些亚组中基本一致。与主要终点的亚组分析一样,例外情况是基线时使用低强度他汀类药物的患者,其HR的点估计越过1值线的右侧(1.200),但该亚组样本量小(6.4%的随机患者)且事件率低(整个亚组69个事件)。所有其他亚组各自均达到显著性。

[1638] 对于关键次要终点的亚组分析,白人与非白人的交互作用p值显著。对于白人患者,AMR101组11.3%(418/3691)的患者发生了关键的次要终点事件,而安慰剂组为14.6%(538/3688)的患者(HR 0.758[95%CI:0.667至0.861])。对于非白人患者,AMR101组10.3%(41/398)的患者发生关键次要终点事件,而安慰剂组为 17.0%(68/401)的患者(HR 0.554[95%CI:0.376至0.818])。交互作用p值显著 (p=0.1327),表明虽然白人和非白人患者都受益,但非白人患者可能会在AMR101 治疗中获得更大的治疗益处。然而,非白人患者的样本量不成比例地小(8179名随机患者中的9.8%),这可能影响了交互作用p值。

[1639] 对于关键次要终点的亚组分析,有或没有基线TG≥200mg/dL和HDL-C≤35 mg/dL的患者的交互作用p值不显著。值得注意的是,对于基线TG≥150mg/dL vs TG<150mg/dL的患者,或基线TG≥200mg/dL vs TG<200mg/dL的患者,孤立TG 的交互作用p值不显著,表明无论研究群体中的基线TG水平如何,AMR101在关键次要终点方面的益处始终一致。

[1640] 美国vs非美国、基线hsCRP≤2vs>2mg/L、基线hsCRP≤3vs>3mg/L、基线eGFR、按三分位数的基线LDL-C亚组、按三分位数的基线HDL-C的关键次要终点分析的森林图(得到的)示于图65。如位于1值线(HR=1)左侧的HR的点估计所示,结果与关键次要终点分析基本一致,即AMR101的治疗益处(显著降低严重的MACE事件[CV死亡、非致死性MI、和非致死性中风]的风险)在这些亚组中基本一致。所有单个亚组均达到显著性,并且没有交互作用p值达到显著性。

[1641] 对于主要终点的亚组分析,基线hsCRP≤2mg/L的患者与基线hsCRP>2 mg/L的患者或美国vs非美国患者的交互作用p值不显著。

[1642] 按三分位数的基线apo B、按三分位数的非HDL-C、和按三分位数的TG的亚组的关键次要终点的分析的森林图示于图66。如位于1值线(HR=1)左侧的HR 的点估计所示,结果与关键次要终点分析基本一致,即AMR101的治疗益处(显著降低严重的MACE事件的风险[CV死亡、非致死性MI、和非致死性中风])在这些亚组中基本一致。除TG中间三分位数(>190至≤250mg/dL)外,所有单个亚组均达到显著性水平。

[1643] 结论

[1644] 在这项他汀类药物治疗且具有升高的TG水平和CVD或糖尿病合并至少一个额外的CVD风险因素的患者的研究中,主要终点是从随机化到以下临床事件的复合中的任何成分首次出现的时间:CV死亡、非致死性MI(包括无症状MI;每年进行心ECG以检测无症状MI)、非致死性中风、冠状动脉血运重建、或通过侵入性/非侵入性测试确定由心肌缺血引起并需要紧急住院的不稳定型心绞痛。AMR101组17.2%的患者发生主要终点事件,而安慰剂组为

22.0%的患者(HR 0.752 [95%CI:0.682至0.830;p=0.00000001];RRR 24.8%和NNT 21)。因此,达到了主要终点,表明AMR101的主要不良心血管事件风险显著低于安慰剂。AMR101和安慰剂Kaplan-Meier曲线在随机化大约一年后开始分离。

[1645] 关键次要终点是从随机化到首次出现CV死亡、非致死性MI(包括无症状 MI)、或非致死性中风(即严重的MACE终点)的复合的时间。AMR101组11.2%的患者发生了关键次要终点事件,而安慰剂组为14.8%的患者(HR 0.735[95%CI: 0.651至0.830;p=0.0000006];RRR 26.5%和NNT 28)。因此,达到了关键次要终点,表明AMR101的严重的MACE事件风险显著低于安慰剂。AMR101和安慰剂 Kaplan-Meier曲线在随机化后大约1.75年开始分离。

[1646] 此外,在主要和关键次要终点的每个单独组成部分中观察到AMR101和安慰剂之间有利于AMR101的实质性和统计学显著差异,包括CV死亡的20% RRR(HR为0.803[95%CI:0.657至0.981;p=0.0315])。

[1647] 主要和关键次要终点的亚组分析表明,在许多预先指定的亚组中,AMR101 治疗的益处是大体一致的。

[1648] AMR101的效果在其他次要终点上也基本一致。预先指定的分层测试程序后的所有其他次要终点显示,除了最终的预先指定的总死亡率次要终点外,AMR101 组的致死和非致死缺血事件发生率在统计学上显著低于安慰剂组。与安慰剂相比的 AMR101的选定次要终点在统计学上的显著降低包括:

[1649] ●CV死亡或非致死性MI的复合(9.6%vs 12.4%;HR 0.753[95%Cl:0.660至0.859;p<0.0001])

[1650] ●CV死亡(4.3%vs 5.2%;HR 0.803[95%CI:0.657至0.981;p=0.0315])

[1651] ●致死性或非致死性MI(6.1%vs 8.7%;HR 0.688[95%Cl:0.585至0.808; p<0.0001])

[1652] ●致死性或非致死性中风(2.4%vs 3.3%;HR 0.720[95%Cl:0.555至0.934; p=0.0129])

[1653] 总死亡率是预先指定的分层结构中的最终次要终点,是唯一没有达到统计学显著性的终点,尽管它趋于降低(HR 0.870[95%Cl:0.739至1.023;p=0.0915])。

[1654] 与主要和关键次要终点结果的发现一致,在总主要终点事件(HR 0.68或比率0.69)和总关键次要终点事件(HR或比率0.71)的三级终点中观察到临床意义的降低。在其他三级终点(包括四个复合终点)中观察到AMR101组vs安慰剂组具有临床意义的更低的风险;所有冠状动脉血运重建(HR 0.66[95%CI:0.58至 0.76];p<0.0001)和单独的紧急、紧要、和择期血运重建;心脏骤停(HR 0.52[95% CI:0.31至0.86];p=0.0105);心源性猝死(HR 0.69[95%CI:0.50至0.96];p=0.0259);和缺血性中风(HR 0.64[95%CI:0.49至0.85];p=0.002)。

[1655] REDUCE-IT研究并非旨在区分生物标志物变化对CV结果的相对贡献。尽管如此,与安慰剂相比,AMR101中观察到脂质和炎症生物标志物具有临床意义的降低,包括TG、LDL-C、非HDL-C、apo B和hsCRP。

[1656] 如主要和关键次要终点的亚组分析所示,与安慰剂相比,无论基线TG分别高于或低于150mg/dL或200mg/dL,AMR101治疗似乎都能提供一致的益处。尽管TG水平较高的患者与TG水平正常的患者相比,仍可能被定义为风险更高的群体,但在测试的基线TG亚组中,使

用AMR101治疗始终是有益的。基线时有或没有致动脉粥样硬化性血脂异常的患者(TG≥200mg/dL和HDL-C≤35mg/dL)的主要和关键次要终点均显著降低,主要终点的交互作用p值也达到显著性,表明患有致动脉粥样硬化性血脂异常的患者可能会体验到AMR101治疗的额外益处。

[1657] REDUCE-IT患者代表了CV事件风险明显的群体,正如年化的安慰剂事件发生率(5.74%)所暗示的那样,这是每个研究设计所预期的,并且与类似的具有风险的他汀类药物治疗患者群体的历史数据一致。REDUCE-IT患者的LDL-C控制良好(基线中位数75mg/dL),并观察到全部患者亚组中主要和关键次要终点的风险实质且一致地降低,表明对广泛的患者群体有益。总体而言,与安慰剂相比,在该 TG水平和其他CVD风险因素升高的他汀类药物治疗患者的群体中,使用AMR101 治疗导致主要不良CV事件的风险显著且一致地降低。

[1658] 示例7:二十碳五烯酸乙酯对心房纤颤和扑动的效果

[1659] 以下研究的目的是确定二十碳五烯酸乙酯如何影响来自如示例1所述的 REDUCE-IT试验的患者的心房纤颤和/或扑动的发生率。

[1660] 术语“正在治疗的(on-therapy)”患者是指在指定时间段内的任何一天有 AMR101有效处方的所有患者。正在治疗的患者包括在指定时间段内被开出处方的患者和在之前的时间段内被开出处方且天数供应使他们进入指定时间段的患者。

[1661] REDUCE-IT临床试验并未排除有房性心律失常病史的患者。相反,9.2%的入组患者有心房纤颤和/或扑动病史。房颤和/或扑动的治疗时(on-treatment)发生率相对较低。例如,在二十碳五烯酸乙酯和安慰剂组中,6个月时明确裁定事件治疗组的绝对风险差异为0.3%。此外,在整个研究过程中,累积绝对风险差异在3年内保持小于1%,并且在整个研究群体中小于或等于2%(即,<1%至≤2%)。与安慰剂组的4.5%相比,二十碳五烯酸乙酯组的不良事件为5.8%的TEAE,并且两组都有0.5%的SEA。如下所述,表62-75和图67-78中提供了该研究的数据总结。

[1662] 表62显示了二十碳五烯酸乙酯组和安慰剂组的意向治疗(ITT)群体中其他三级终点的治疗比较。

[1663] 表62.二十碳五烯酸乙酯和安慰剂组意向治疗(ITT)群体中其他三级终点的治疗比较

[1664]

其他三级终点事件(ITT)。				
			治疗比较[1]	
终点事件，n (%)[2]	二十碳五烯酸乙酯 n/N (%)	安慰剂 n/N (%)	HR (95% CI) 二十碳五烯酸乙酯 / 安慰剂	对数秩检验的 P 值
新的紧急（emergent）CHF	169/4089 (4.1)	176/4090 (4.3)	0.95 (0.77 - 1.17)	0.6260
新的需要住院的紧急 CHF	141/4089 (3.4)	144/4090 (3.5)	0.97 (0.77 - 1.22)	0.7810
短暂性脑缺血发作	64/4089 (1.6)	48/4090 (1.2)	1.32 (0.91 - 1.92)	0.1459
PVD 截肢	22/4089 (0.5)	21/4090 (0.5)	1.04 (0.57 - 1.89)	0.9053
颈动脉血运重建	31/4089 (0.8)	26/4090 (0.6)	1.18 (0.70 - 1.98)	0.5399
冠状动脉血运重建[3]	376/4089 (9.2)	544/4090 (13.3)	0.66 (0.58 - 0.76)	<0.0001
紧急血运重建	41/4089 (1.0)	65/4090 (1.6)	0.62 (0.42 - 0.92)	0.0158
紧要血运重建	181/4089 (4.4)	268/4090 (6.6)	0.66 (0.54 - 0.79)	<0.0001
择期血运重建	194/4089 (4.7)	278/4090 (6.8)	0.68 (0.57 - 0.82)	<0.0001
抢救性血运重建	0/4089 (0.0)	2/4090 (0.0)	0.00 (0.00 - 0.00)	0.1563
需要住院≥24 小时的心律失常	188/4089 (4.6)	154/4090 (3.8)	1.21 (0.97 - 1.49)	0.0856
心脏骤停	22/4089 (0.5)	42/4090 (1.0)	0.52 (0.31 - 0.86)	0.0105
心源性猝死	61/4089 (1.5)	87/4090 (2.1)	0.69 (0.50 - 0.96)	0.0259
缺血性中风	80/4089 (2.0)	122/4090 (3.0)	0.64 (0.49 - 0.85)	0.0020
出血性中风	13/4089 (0.3)	10/4090 (0.2)	1.28 (0.56 - 2.93)	0.5507
新发 2 型糖尿病[4]	65/1695 (3.8)	63/1697 (3.7)	1.04 (0.73 - 1.47)	0.8361
新发高血压[5]	13/4089 (0.3)	15/4090 (0.4)	0.86 (0.41 - 1.80)	0.6847
外周动脉疾病	156/4089 (3.8)	159/4090 (3.9)	0.97 (0.78 - 1.21)	0.7604
缩写：AE = 不良事件；CHF = 充血性心力衰竭；CI = 置信区间；CV = 心血管；HR = 风险比；ITT = 意向治疗；MedDRA = 监管活动医学词典；PVD = 外周血管疾病。				

[1665]

注：发生事件的患者人数(n)是每个治疗组(N)内 ITT 群体中发生事件的患者人数。

[1]对数秩检验统计数据和 p 值来自 Kaplan-Meier 分析，按地理区域、CV 风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。风险比和 95%CI 来自 Cox 比例风险模型，以治疗为协变量，并按地理区域、CV 风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[2]基于患者在随机化后首次出现的指定终点事件。

[3]冠状动脉血运重建被定义为紧急、紧要、择期、和抢救性血运重建的复合。

[4]排除基线时患有 1 型或 2 型糖尿病的患者。

[5]根据临床终点委员会章程，新发高血压是通过程序确定的。为了识别新发的高血压病例，使用高血压标准化 MedDRA 查询来搜索所有 AE 和裁定为阴性（negative）的终点。所有在心血管病史页面上报告有高血压的患者均被排除。

[1666] 图67显示了预先指定的分层终点测试。数据显示了与心房纤颤和/或扑动相关的临床后遗症，强调了每个终点的相对风险降低(RRR)。例如，主要复合终点的 RRR为25%；关键次要终点为26%；心血管死亡或非致死性心肌梗死为25%；致死性或非致死性心肌梗死为31%；紧急或紧要血运重建为35%；心血管死亡为20%；不稳定型心绞痛住院率为32%；致死或非致死性中风为28%；总死亡率、非致死性心肌梗死或非致死性中风为23%。

[1667] 图68是一个森林图，显示了来自二十碳五烯酸乙酯和安慰剂组的患者，这些患者在基线时有心房纤颤和/或扑动病史，对于ITT群体需要住院≥24小时治疗。

[1668] 图69A-69C是显示安慰剂和二十碳五烯酸乙酯组之间的心房纤颤和/或扑动和出血重叠的图。图69A显示了安慰剂组和二十碳五烯酸乙酯组之间的心房纤颤和 /或扑动和出血重叠，以及ITT群体的两组之间的风险差异。图69B和69C是分别显示二级预防组群和高风险一级预防组群的安慰剂组和二十碳五烯酸乙酯组之间的心房纤颤和/或扑动和出血重叠的图。如图69A-69C所示，安慰剂之外发生的其他事件的发生率较低。数据包括所有出血事件(例如，TEAE和出血性中风)和明确裁定的心房纤颤和/或扑动终点。

[1669] 对主要风险和关键次要风险复合终点进行事后分析，如表63所示。表63显示了ITT群体中每个终点的心房纤颤和/或扑动和出血风险的效果。

[1670] 表63.ITT群体中每个终点的心房纤颤和/或扑动和出血风险的效果。

[1671]

主要+风险和关键次要+风险复合终点的事后分析总结

[1672]

					比率/1000 pt yrs	
端点	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	HR (95% CI)	P 值	二十碳五烯酸乙酯	安慰剂
主要+AFib/AFlutter	785 (19.2%)	946 (23.1%)	0.803 (0.731, 0.883)	<0.0001	49.0	60.7
关键次要+AFib/AFlutter	552 (13.5%)	660 (16.1%)	0.818 (0.731, 0.916)	0.0005	33.1	40.3
主要+严重出血	775 (19.0%)	950 (23.2%)	0.785 (0.714, 0.863)	<0.0001	48.2	61.0
关键次要+严重出血	539 (13.2%)	664 (16.2%)	0.789 (0.704, 0.884)	<0.0001	32.1	40.6
主要+AFib/AFlutter+严重出血	850 (20.8%)	992 (24.3%)	0.830 (0.757, 0.910)	<0.0001	53.5	64.2
关键次要 +AFib/AFlutter+严重出血	625 (15.3%)	715 (17.5%)	0.855 (0.768, 0.952)	0.0042	37.8	44.1
AFib/AFlutter+MI+中风 +心脏骤停+心源性猝死	491 (12.0%)	609 (14.9%)	0.789 (0.701, 0.889)	<0.0001	29.4	37.2

注：表中除严重出血外的所有成分均由 CEC 裁定。

注：发生事件的受试者数(n)是每个治疗组内 ITT 群体中发生事件的受试者数(N)。每 1000 患者年(pt-yrs)的比率为 1000 x n/pt-yrs 有风险的受试者。

对数秩检验统计数据和 p 值由 Kalpan-Meier 分析报告，按地理区域、CV 风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。风险比和 95%CI 来自 Cox 比例风险模型，以治疗为协变量，并按地理区域、CV 风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[1673] 本研究的一个裁定终点包括需要住院超过24小时的患者的心房纤颤，基线特征见表64。临床试验显示中风，心肌梗死，心脏骤停，和突发心源性猝死减少，与在基线时有心房纤颤病史的人的结果一致。图70A和70B是ITT群体的按治疗组的从时间到需要住院超过24小时的心房纤颤和/或扑动终点的Kaplan-Meier曲线，这证实了在基线有心房纤颤病史的患者中心血管风险与安慰剂对照相比降低的发现。该数据提供了显著p值0.0037和HR 1.5000(1.138,1.976)。

[1674] 表64.显示需要住院≥24小时的心房纤颤的裁定终点的数据

[1675]

	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	P 值
心房纤颤/扑动 AE	236 5.8)	183 (4.5)	0.008
严重的 Afib/Aflutter AE	22 (0.5)	20 (0.5)	0.76
需要住院≥24 小时的裁定为明确的心房纤颤/扑动	127 (3.1)	84 (2.1)	0.004

[1676] 表65显示了明确裁定心房纤颤和/或扑动终点的多变量cox回归,以通过逐步选择ITT群体来识别显著的基线协变量。表66显示了关于心房纤颤和/或心房扑动TEAE(不包括终点)的多变量cox回归。有或没有心房纤颤和/或扑动的患者相关的基线特征的一些差异是显著的;然而,这些差异并不影响试验的总体结论。

[1677] 表65.心房纤颤和/或扑动的明确裁定终点的多变量cox回归

[1678]

	逐步选择的协变量		
	协变量[1]	显著性 P 值[2]	HR (95% CI) (二十碳五烯酸乙酯/安慰剂)
按地理区域、CV 风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层	基线年龄（岁）（≤65，>65）	<0.0001	1.516 (1.151, 1.997)
	基线 hsCRP，2*std 偏差 (≤1.27, >1.27)	0.0011	1.505 (1.143, 1.983)
	总体（包含所有选定的协变量）		1.520 (1.154, 2.003)

未分层	基线年龄（岁）（<65，≥65）	<0.0001	1.518 (1.152, 1.999)
	种族（白人，非白人）	0.0404	1.503 (1.141, 1.980)
	基线 hsCRP，2*std 偏差（≤1.27，>1.27）	0.0013	1.507 (1.144, 1.985)
	美国与非美国	0.0084	1.505 (1.143, 1.983)
	总体（包含所有选定的协变量）		1.526 (1.158, 2.010)

缩写：CI＝ 置信区间；CV＝ 心血管；hsCRP＝ 高敏 C 反应蛋白；

[1679] HR＝ 风险比；ITT＝ 意向治疗；标准 ＝ 标准；US＝ 美国；yr＝ 岁。

考虑的基线变量：年龄、性别、种族、心血管风险层、甘油三酯（150，150-200，≥200）、甘油三酯中位数（≤216，>216）、LDL-C（≤70，>70）、LDL-C 平均值（<76.21,≥76.21),hs-CRP 2*std 偏差(≤1.27,>1.27),依泽替米贝使用,位置(西方化,东欧,亚太),西方地区与其他地区,美国 vs 非美国，基线他汀类药物强度。

[1]协变量来自 Cox 比例风险模型，其中治疗为因素，确定的显著基线变量为协变量。

[2]协变量显著性的 P 值来自最终模型，每个逐步选择过程使用 Cox 比例风险模型，协变量的 p 值分别为 0.05 和 0.1 以进入和留在模型中。

[1680] 表66.心房纤颤和/或心房扑动TEAE的多变量cox回归

	逐步选择的协变量		
	协变量[1]	**显著性 P 值[2]**	**HR (95% CI)（二十碳五烯酸乙酯/安慰剂）**
按地理区域、CV 风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层	基线年龄（岁）（<65，≥65）	<0.0001	1.295 (1.068, 1.571)
	性别	0.0231	1.281 (1.056, 1.553)
	种族（白人，非白人）	0.0073	1.284 (1.058, 1.557)
	总体（包含所有选择的协变量）		1.292 (1.065, 1.567)

[1681]

非分层	基线年龄（岁）（<65，≥65）	<0.0001	1.296 (1.069, 1.573)
	性别	0.0051	1.281 (1.056, 1.554)
	种族（白人，非白人）	0.0002	1.285 (1.059, 1.558)
	CV 风险层	0.0466	1.283 (1.058, 1.556)
	地区（西方，其他）	<0.0001	1.284 (1.059, 1.558)
	总体（包含所有选定的协变量）		1.293 (1.066, 1.569)

[1682] 缩写：CI = 置信区间；CV = 心血管；HR = 风险比；ITT = 意向治疗；TEAE = 治疗中出现的不良事件；yr = 岁。

考虑的基线变量：年龄、性别、种族、心血管风险层、甘油三酯（150，150-200，≥200）、甘油三酯中位数（≤216、>216）、LDL-C（≤70，>70）、LDL-C 平均值(<76.21,≥76.21),hs-CRP 2*std 偏差 (≤1.27,>1.27),依泽替米贝使用，位置 (西方化,东欧,亚太),西方地区与其他地区,美国 vs.非美国，基线他汀类药物强度。

[1]协变量来自 Cox 比例风险模型，其中治疗为因素，确定的显著基线变量为协变量。

[2]协变量显著性的 P 值来自最终模型，每个逐步选择过程使用 Cox 比例风险模型，协变量的 p 值分别为 0.05 和 0.1 以进入和留在模型中。

[1683] 表67显示ITT群体以6个月为间隔的到心房纤颤和/或扑动的首次发作的时间。每个治疗组的6个月发生率为0.3%，经时累积发生率持续低于2%。

[1684] 表67.ITT群体以6个月为间隔到心房纤颤和/或扑动首次发作的时间

[1685]

	累积发生率[1], % (SE)		
时间（天）	**二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)**	**安慰剂 (N=4090)**	**二十碳五烯乙基安慰剂风险差异, % (95% CI)**
0.5 年时（第 180 天）	0.3 (0.08)	0.3 (0.08)	-0.00 (-0.23, 0.23)
1 年时（第 360 天）	0.6 (0.12)	0.4 (0.10)	0.20 (-0.12, 0.51)
1.5 年时（第 540 天）	1.1 (0.16)	0.6 (0.12)	0.51 (0.11, 0.91)
2 年时（第 720 天）	1.4 (0.19)	0.8 (0.15)	0.59 (0.12, 1.06)
2.5 年时（第 900 天）	1.9 (0.22)	1.1 (0.17)	0.78 (0.24, 1.32)
3 年时（第 1080 天）	2.3 (0.24)	1.4 (0.20)	0.83 (0.22, 1.44)

[1686]

3.5 年时（第 1260 天）	2.6 (0.26)	1.4 (0.20)	1.17 (0.52, 1.81)
4 年时（第 1440 天）	2.9 (0.28)	1.7 (0.22)	1.23 (0.53, 1.93)
4.5 年时（第 1620 天）	3.1 (0.29)	2.1 (0.25)	1.00 (0.25, 1.74)
5 年时（第 1800 天）	3.4 (0.31)	2.4 (0.27)	1.08 (0.27, 1.89)
5.5 年时（1980 年）	3.7 (0.35)	2.7 (0.31)	1.00 (0.09, 1.92)
6 年时（第 2160 天）	5.4 (1.03)	3.3 (0.56)	2.07 (-0.23, 4.37)
注：SE＝ 标准误差 [1]基于 Kaplan-Meier 分析估计累积发生率。			

[1687] 图71显示了紧急心房纤颤和/或扑动的终点。终点按有或没有研究中心房纤颤和/或扑动的患者计。如图71所示，紧急房颤和/或扑动并未显著改变主要和关键次要复合分析。图72还显示了研究中心房纤颤和/或扑动的终点，类似地表明无论患者是否患有心房纤颤和/或扑动，患者的主要复合终点、次要复合终点，以及心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性中风、冠状动脉血运重建和不稳定型心绞痛的个体心血管风险的发生率(incidence)均有所降低。

[1688] 图73显示了来自该ITT群体的具有心房纤颤和/或扑动病史的患者的终点的总结。如图73所示，心房纤颤和/或扑动病史没有实质性改变主要和关键次要复合分析，也没有显著改变心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性中风、冠状动脉血运重建、和不稳定型心绞痛的个体风险降低。

[1689] 表68A-68B显示了二十碳五烯酸乙酯和安慰剂组患者的出血发生率(prevalence)风险。数据表明，患者群体的风险的发生率增加，但与没有心房纤颤和/或扑动的患者相比，风险与患有心房纤颤和/或扑动的患者相似。大多数与紧急 (emergent)心房纤颤和/或扑动相关的出血事件涉及非严重出血，与心房纤颤和/或扑动的既往史无关。表68A显示有基线或基线后心房纤颤和/或扑动的患者的出血性TEAE(包括出血性中风)，表68B显示无基线或基线后心房纤颤和/或扑动的患者的出血性TEAE(包括出血性中风)。

[1690] 表68A.二十碳五烯酸乙酯和安慰剂组患者的出血发生率风险

[1691]

	二十碳五烯酸乙酯 (N=449)	**安慰剂 (N=443)**	**p 值[2]**
出血相关疾病[1]	113 (25.2%)	77 (17.4%)	0.0054

胃肠道出血	25 (5.6%)	31 (7.0%)	0.4095
中枢神经系统出血	5 (1.1%	5 (1.1%)	1.0000
出血性中风	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0.6242
其他出血	91 (20.3%)	49 (11.1%)	0.0002

[1692] 缩写：AE＝ 不良事件；MedDRA＝ 监管活动医学词典。

[1]出血相关疾病通过标准化 MedDRA 查询“胃肠道出血”、“中枢神经系统出血和脑血管疾病”、和“出血术语（不包括实验室术语）”来确定。

[2]费希尔精确检验。

基线：心房纤颤/心房扑动史/AE（随机化前）

基线后：需要住院≥24 小时的心房纤颤或扑动

[1693] 表68B.二十碳五烯酸乙酯和安慰剂组患者的出血发生率风险

	二十碳五烯酸乙酯 (N=3640)	**安慰剂 (N=3647)**	**p 值[2]**
出血相关疾病[1]	381 (10.5%)	335 (9.2%)	0.0702
胃肠道出血	102 (2.8%)	85 (2.3%)	0.2086
中枢神经系统出血	15 (0.4%)	7 (0.2%)	0.0924
出血性中风	10 (0.3%)	9 (0.2%)	0.8234
其他出血	285 (7.8%)	263 (7.2%)	0.3286

[1694] 缩写：AE＝ 不良事件；MedDRA＝ 监管活动医学词典。

[1]出血相关疾病通过标准化 MedDRA 查询“胃肠道出血”、“中枢神经系统出血和脑血管疾病”、和“出血术语（不包括实验室术语）”来识别。

[2]费希尔精确检验。

基线：心房纤颤/心房扑动史/AE（随机化前）

基线后：需要住院≥24 小时的心房纤颤或扑动

[1695] 表69-73A-73C包括来自本研究的安全群体的裁定数据。具体而言，表69- 73A-73C显示来自临床裁定的心律失常后遗症(表69)、治疗中出现的心律失常(表 70)、治疗中出现的心房扑动发生率(表71)、和治疗中出现的心房纤颤发生率(表72)的数据。表73A-73C中提供了安全群体在基线时有心房纤颤和/或扑动病史的患者的明确(positive)和阴性(negative)裁定心律失常的总结。

[1696] 表69.安全群体的临床裁定心律失常后遗症

[1697]

事件	二十碳五烯酸乙酯事件 n/N (%)	安慰剂事件 n/N (%)	HR (95% CI)	对数秩 p 值[1]
任何中风	98/4089 (2.4%)	134/4090 (3.3%)	0.72（0.55 至 0.93）	0.0129
短暂性脑缺血发作	64/4089 (1.6%)	48/4090 (1.2%)	1.32（0.91 至 1.92）	0.1459
任何心肌梗死	250/4089 (6.1%)	355/4090 (8.7%)	0.69（0.58 至 0.81）	<0.0001
颈动脉血运重建	31/4089 (0.8%)	26/4090 (0.6%)	1.18（0.70 至 1.98）	0.5399
冠状动脉血运重建[2]	376/4089 (9.2%)	544/4090 (13.3%)	0.66（0.58 至 0.76）	<0.0001
心脏骤停	22/4089 (0.5%)	42/4090 (1.0%)	0.52（0.31 至 0.86）	0.0105
心源性猝死	61/4089 (1.5%)	87/4090 (2.1%)	0.69（0.50 至 0.96）	0.0259
[1]对数秩检验统计数据和 p 值来自 Kaplan-Meier 分析，按地理区域、CV 风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。风险比和 95%CI 来自 Cox 比例风险模型，以治疗为协变量，并按地理区域、CV 风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。 [2] 紧急、紧要、择期、和抢救性血运重建的复合。				

[1698] 表70.安全群体的治疗中出现的心律失常

[1699]

	二十碳五烯酸乙酯		安慰剂	
优选术语[1]	受试者数量（N=4089）	事件率	受试者数量（N=4089）	事件率
心房纤颤	215	5.3%	159	3.9%
心室早搏	27	0.7%	48	1.2%
室性心动过速	12	0.3%	24	0.6%
心室纤颤	0	0.0%	6	0.1%
注：治疗中出现的不良事件(TEAE)定义为在研究药物配药之日或之后以及完成或退出研究后 30 天内首次发生或严重程度恶化的事件。对于每个受试者，同一优选术语的多个 TEAE 在每个优选术语内仅计算一次。TEAE 按 AMR101 频率的降序排列。百分比基于随机分配到安全群体中每个治疗组的受试者数量(N)。明确裁定的临床终点的事件不包括在内。 [1]所有不良事件均使用《监管活动医学词典》（MedDRA 20.1 版）进行编码。				

[1700]

[1701] 表71.安全群体的治疗中出现的心房扑动发生率

[1702]

	二十碳五烯酸乙酯		安慰剂	
优选术语[1]	受试者数量（N=4089）	事件率	受试者数量（N=4089）	事件率
心房纤颤	32	0.8%	26	0.6%
心房扑动（严重）	1	0.0%	3	0.1%

[1703] 表72.安全群体的治疗中出现的心房纤颤发生率

[1704]

	二十碳五烯酸乙酯		安慰剂	
优选术语[1]	受试者数量（N=4089）	事件率	受试者数量（N=4089）	事件率
心房纤颤	215	5.3%	159	3.9%
心房纤颤（严重）	21	0.5%	17	0.4%

[1705] 表73A.安全群体基线时有心房纤颤和/或扑动病史的患者的被裁定为明确和阴性的心律失常

[1706]

	事件水平	患者水平

[1707]

类别	二十碳五烯酸乙酯 m	安慰剂 m	二十碳五烯算乙酯 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)
报告的潜在心律失常[1] [2]	315	292	239 (5.8)	223 (5.5)
有 AF 病史的患者	102	76	72 (1.8)	52 (1.3)
无 AF 病史的患者	213	216	167 (4.1)	171 (4.2)
裁定为 AF（有或没有住院≥24 小时）	179	134	142 (3.5)	109 (2.7)
有 AF 病史的患者	63	42	47 (1.1)	30 (0.7)
无 AF 病史的患者	116	92	95 (2.3)	79 (1.9)
裁定为 VT/VF（有或没有住院≥24 小时）	43	51	36 (0.9)	41 (1.0)
有 AF 病史的患者	11	9	9 (0.2)	5 (0.1)
无 AF 病史的患者	32	42	27 (0.7)	36 (0.9)
裁定为心动过缓/心脏传导阻滞（有或没有住院≥24 小时）	31	44	29 (0.7)	41 (1.0)
有 AF 病史的患者	7	8	7 (0.2)	8 (0.2)
无 AF 病史的患者	24	36	22 (0.5)	33 (0.8)
裁定为其他心动过速（有或没有住院≥24 小时）	11	13	11 (0.3)	11 (0.3)
有 AF 病史的患者	3	3	3 (0.1)	3 (0.1)
无 AF 病史的患者	8	10	8 (0.2)	8 (0.2)

AF = 心房纤颤/心房扑动；VT/VF = 室性心动过速/室颤；Hosp = 住院。

[1]包括 2 个明确裁定为住院≥24 小时的心律失常，类型缺失的事件（二十碳五烯酸乙酯组中的 2 个）。

[2]包括 99 个针对心律失常被裁定为负面的事件（49 个在二十碳五烯酸乙酯中，50 个在安慰剂组中）。

注：n 是每个治疗组的每个类别中 ITT 群体中发生事件的受试者数量。

注：m 是每个治疗组的每个类别中 ITT 群体中发生事件的受试者的事件数。

[1708] 表73B.安全群体基线时有心房纤颤和/或扑动病史的患者的被裁定为明确和阴性的心律失常

[1709]

	事件水平		患者水平	
类别	二十碳五烯酸乙酯 m	安慰剂 m	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)
住院≥24 小时明确裁定的心律失常[1][2]	239	200	188 (4.6)	154 (3.8)
有 AF 病史的患者	80	52	61 (1.5)	35 (0.9)
无 AF 病史的患者	159	148	127 (3.1)	119 (2.9)
住院≥24 小时明确裁定的 AF	159	104	127 (3.1)	84 (2.1)
有 AF 病史的患者	59	32	46 (1.1)	24 (0.6)
无 AF 病史的患者	100	72	81 (2.0)	60 (1.5)
住院≥24 小时明确裁定的 VT/VF	41	46	35 (0.9)	37 (0.9)
有 AF 病史的患者	10	9	8 (0.2)	5 (0.1)
无 AF 病史的患者	31	37	27 (0.7)	32 (0.8)
住院≥24 小时明确裁定的心动过缓/心脏传导阻滞	30	42	28 (0.7)	40 (1.0)
有 AF 病史的患者	7	8	7 (0.2)	8 (0.2)
无 AF 病史的患者	23	34	21 (0.5)	32 (0.8)
住院≥24 小时明确裁定的其他心动过速	7	8	7 (0.2)	7 (0.2)
有 AF 病史的患者	3	3	3 (0.1)	3 (0.1)
无 AF 病史的患者	4	5	4 (0.1)	4 (0.1)

AF=心房纤颤/心房扑动；VT/VF=室性心动过速/室颤；Hosp=住院。

[1]包括 2 个明确裁定为住院≥24 小时的心律失常，类型缺失的事件（二十碳五烯酸乙酯组中的 2 个）。

[2]包括 99 个针对心律失常被裁定为阴性的事件（49 个在二十碳五烯酸乙酯中，50 个在安慰剂组中）。

注：n 是每个治疗组的每个类别中 ITT 群体中发生事件的受试者数量。

注：m 是每个治疗组的每个类别中 ITT 群体中发生事件的受试者的事件数。

[1710] 表73C.安全群体基线时有心房纤颤和/或扑动病史的患者的明确和阴性裁定的心律失常

[1711]

	事件级别		患者级别	
类别	二十碳五烯酸乙酯米	安慰剂	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)
住院≥24 小时被裁定为阴性的心律失常[1][2]	76	92	70 (1.7)	85 (2.1)
有 AF 病史的患者	22	24	21 (0.5)	20 (0.5)
无 AF 病史的患者	54	68	49 (1.2)	65 (1.6)
裁定为 AF(无住院≥24 小时)	20	30	19 (0.5)	29 (0.7)
有 AF 病史的患者	4	10	4 (0.1)	9 (0.2)
无 AF 病史的患者	16	20	15 (0.5)	20 (0.5)
裁定为 VT/VF(无住院≥24 小时)	2	5	2 (0.0)	5 (0.1)
有 AF 病史的患者	1	0	1 (0.0)	0 (0.0)
无 AF 病史的患者	1	5	1 (0.0)	5 (0.1)
裁定为心动过缓/心脏传导阻滞(无住院≥24 小时)	1	3	1 (0.0)	1 (0.0)
有 AF 病史的患者	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)
无 AF 病史的患者	1	2	1 (0.0)	1 (0.0)
裁定为其他心动过速(无住院≥24 小时)	4	5	4 (0.1)	4 (0.1)
有 AF 病史的患者	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)
无 AF 病史的患者	4	5	4 (0.1)	4 (0.1)

[1712]

AF = 心房纤颤/心房扑动；VT/VF=室性心动过速/室颤；Hosp=住院。

[1]包括 2 个明确裁定为住院≥24 小时的心律失常，类型缺失的事件（二十碳五烯酸乙酯组中的 2 个）。

[2]包括 99 个针对心律失常被裁定为阴性的事件（49 个在二十碳五烯酸乙酯中，50 个在安慰剂组中）。

注：n 是每个治疗组的每个类别中 ITT 群体中发生事件的受试者数量。

注：m 是每个治疗组的每个类别中 ITT 群体中发生事件的受试者的事件数。

[1713] 图74-76总结了表73A-73C中所示的数据，并包括显示高风险一级预防队列的按心房纤颤或扑动的基线病史的明确裁定的心房纤颤或扑动的森林图(图74)，显示按心房纤颤或扑动的基线病史的明确裁定的心房纤颤或扑动的森林图(图75)，以及显示ITT基线时需要住院超过24小时的心房纤颤和/或扑动的森林图(图76)。

[1714] 表74显示了ITT群体的研究中发生心房纤颤/心房扑动事件的患者的按类型的基线或研究中药物使用。表75显示了按类型的受试者的基线或研究中药物使用是ITT群体的心房纤颤和/或扑动的病史。

[1715] 表74.ITT群体的研究中发生心房纤颤/心房扑动事件的患者的按类型的基线或研究中药物使用

[1716]

药物类别	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	费雪精确度 P 值
发生至少一次心房纤颤/心房扑动事件的受试者	321	248	
抗凝剂	276/321 (86.0%)	211/248 (85.1%)	0.8101
无抗凝剂	45/321 (14.0%)	37/248 (14.9%)	
抗血小板剂	277/321 (86.3%)	209/248 (84.3%)	0.5497
一种抗血小板剂	152/321 (47.4%)	118/248 (47.6%)	1.0000
两种或多种抗血小板剂	125/321 (38.9%)	91/248 (36.7%)	0.6020
无抗血小板剂	44/321 (13.7%)	39/248 (15.7%)	
抗凝剂加抗血小板剂	233/321 (72.6%)	179/248 (72.2%)	0.9249
无（抗凝剂加抗血小板剂）	88/321 (27.4%)	69/248 (27.8%)	
抗血栓剂	32/321 (99.7%)	241/248 (97.2%)	0.0241
无抗血栓剂	1/321 (0.3%)	7/248 (2.8%)	
注：百分比基于每个治疗组发生心房纤颤/心房扑动事件的 ITT 受试者数量。			

[1717]

[1718] 表75.受试者中按类型的基线或研究中药物使用是ITT群体的心房纤颤和/或扑动病史

[1719]

药物类别	二十碳五烯酸乙酯 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	费雪精确度 P 值
有心房纤颤/心房扑动基线病史的受试者	368	383	
抗凝剂	286/328 (77.7%)	298/383 (77.8%)	1.0000
无抗凝剂	82/328 (22.3%)	85/383 (22.2%)	
抗血小板剂	239/328 (64.9%)	243/383 (63.4%)	0.7036
一种抗血小板剂	157/328 (42.7%)	173/383 (45.2%)	1.5085
两种或多种抗血小板剂	82/328 (22.3%)	70/383 (18.3%)	0.1745
无抗血小板剂	129/328 (35.1%)	140/383 (36.6%)	
抗凝剂加抗血小板剂	163/328 (44.3%)	166/383 (43.3%)	0.8254
无（抗凝剂加抗血小板剂）	205/328 (55.7%)	217/383 (56.7%)	
抗血栓剂	362/328 (98.4%)	375/383 (97.9%)	0.7891
无抗血栓剂	6/328 (1.6%)	8/383 (2.1%)	
注：百分比基于每个治疗组发生心房纤颤/心房扑动事件的 ITT 受试者数量。			

[1720] 图77-78显示了基于患者年龄的AMR101施用的风险和益处相关性，并表明65岁或以上亲属(图77)的患者发生心房纤颤和出血的风险比小于65岁(图 78)的患者更高。然而，如图77-78所示，无论患者的年龄和心房纤颤或出血事件的相关增加如何，患者仍然表现出心血管事件的减少。

[1721] 作为结论，发生治疗中心房纤颤或扑动的患者和/或有心房纤颤或扑动病史的患者中，与RRR相关的裁定事件在中风、心肌梗死、心脏骤停、和心源性猝死中没有增加。新CHF或因新CHF住院的情况同样没有变化。有心房纤颤和/或扑动病史的患者在使用二十碳五烯酸乙酯时可能会出现更多的出血，以及明确裁定的心房纤颤。然而，心房纤颤和/或扑动的有无中趋势是一致的，并且大多数出血事件并不严重。正如在主要和关键次要终点中观察到的那样，有病史或治疗中心房纤颤和/或扑动似乎不会影响心血管益处。此外，在主要和关键次要分析中包括裁定的心房纤颤和/或扑动和/或出血并没有改变研究结论。因此，虽然心房纤颤和/或扑动(和出血性SAE)在临床上很重要，但它们可能不如主要终点事件那么重要。

[1722] 例8:REDUCE-IT试验的安全性分析

[1723] 以下示例的目的在于对REDUCE-IT试验(如示例1所述)进行深入的安全性评估。

[1724] 不良事件：

[1725] 表76示出了总体和按治疗组的TEAE概述。总体而言，在AMR101组和安慰剂组中，分别有81.8％(3343/4089)和81.3％(3326/4090)的患者经历了至少一种 TEAE。经历表64中所列的TEAE类别的患者比例在AMR101组和安慰剂组之间相似。

[1726] 表76.治疗中出现的不良事件概述，总体和按治疗组(安全群体)

[1727]

	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	总体 (N=8179) n (%)
有至少 1 次 TEAE 的患者，n(%)	3343 (81.8)	3326 (81.3)	6669 (81.5)
严重的 TEAE	805 (19.7)	816 (20.0)	1621 (19.8)
研究药物相关的 TEAE [1]	514 (12.6)	499 (12.2)	1013 (12.4)
严重的 TEAE	1252 (30.6)	1254 (30.7)	2506 (30.6)
研究药物相关的严重的 TEAE [1]	8 (0.2)	5 (0.1)	13 (0.2)
导致研究药物退出的 TEAE[2]	321 (7.9)	335 (8.2)	656 (8.0)
导致研究药物退出的研究药物相关的 TEAE[1,2]	139 (3.4)	164 (4.0)	303 (3.7)
导致研究药物退出的严重的 TEAE[2]	88 (2.2)	88 (2.2)	176 (2.2)
导致死亡的严重的 TEAE	94 (2.3)	102 (2.5)	196 (2.4)
导致研究药物退出的研究药物相关的严重的 TEAE[1,2]	2 (0.0)	4 (0.1)	6 (0.1)

[1728]

	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	总体 (N=8179) n (%)

[1729] 缩写:ODIS＝研究中停用药物;TEAE＝治疗中出现的不良事件。

[1730] 注:TEAE定义为在研究药物配发之日或之后以及完成或退出研究后30天内首次发生或严重程度恶化的事件。百分比基于随机分配到在安全群体(N)中的每个治疗组的患者数量。被明确裁定为临床终点的事件不包括在内。

[1731] 1 研究药物相关的TEAE包括那些被表征为相关、大概(probably)相关、或可能(possibly)相关的TEAE。

[1732] 2 退出研究药物不包括ODIS 30天或更长时间并重新开始研究药物的患者。

[1733] 最常见的TEAE

[1734] 总体而言,在AMR101组和安慰剂组中,分别有81.8%(3343/4089)和81.3%(3326/4090)的患者经历了至少一种TEAE,最常见的TEAE类别是感染和侵染(分别为44.6%[1822/4089]和43.4%[1774/4090])。

[1735] 除了感染和侵染,AMR101组中最常见的TEAE类别以及安慰剂组中的相应发生率是:

[1736] ●肌肉骨骼和结缔组织疾病(分别为35.9%[1466/4089]和34.4%[1406/4090])

[1737] ●胃肠道(GI)疾病(分别为33.0%[1350/4089]和35.1%[1437/4090])

[1738] ●一般疾病和给药部位状况(分别为25.2%[1030/4089]和23.9%[979/4090])

[1739] ●神经系统疾病(分别为24.6%[1004/4089]和23.8%[972/4090])

[1740] 安慰剂组的胃肠道疾病发生率比AMR101组高2.1%。

[1741] 按MedDRA SOC和PT、总体和按治疗组的任一治疗组中发生率≥3%的 TEAE总结示于表77。

[1742] 在任一治疗组中发生率≥5%且各组之间存在统计学差异的最常见个体 TEAE是：

[1743] ●腹泻(AMR101组和安慰剂组分别为9.0%[367/4089]和11.1%[453/4090])

[1744] ●外周水肿(AMR101组和安慰剂组分别为6.5%[267/4089]和5.0%[203/4090])

[1745] ●便秘(AMR101组和安慰剂组分别为5.4%[221/4089]和3.6%[149/4090])

[1746] ●心房纤颤(AMR101组和安慰剂组分别为5.3%[215/4089]和3.9%[159/4090])

[1747] ●贫血(AMR101组和安慰剂组分别为4.7%[191/4089]和5.8%[236/4090])

[1748] 表77：按MedDRA系统器官分类和优选术语，总体和按治疗组(安全群体)的任一治疗组中发生率≥3%的治疗中出现的不良事件

[1749]

系统器官类别 优选术语[1]	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	总体 (N=8179) n (%)
感染和侵染	1822 (44.6)	1774 (43.4)	3596 (44.0)
鼻咽炎	314 (7.7)	300 (7.3)	614 (7.5)
上呼吸道感染	312 (7.6)	320 (7.8)	632 (7.7)
支气管炎	306 (7.5)	300 (7.3)	606 (7.4)
肺炎	263 (6.4)	277 (6.8)	540 (6.6)
流感	263 (6.4)	271 (6.6)	534 (6.5)
尿路感染	253 (6.2)	261 (6.4)	514 (6.3)
鼻窦炎	169 (4.1)	166 (4.1)	335 (4.1)
肌肉骨骼和结缔组织疾病	1466 (35.9)	1406 (34.4)	2872 (35.1)
背疼	335 (8.2)	309 (7.6)	644 (7.9)
关节痛	313 (7.7)	310 (7.6)	623 (7.6)
骨关节炎	241 (5.9)	218 (5.3)	459 (5.6)
四肢疼痛	235 (5.7)	241 (5.9)	476 (5.8)
肌肉骨骼疼痛	176 (4.3)	130 (3.2)	306 (3.7)
肌痛	135 (3.3)	147 (3.6)	282 (3.4)
肌肉痉挛	101 (2.5)	136 (3.3)	237 (2.9)
胃肠道疾病	1350 (33.0)	1437 (35.1)	2787 (34.1)
腹泻	367 (9.0)	453 (11.1)	820 (10.0)
便秘	221 (5.4)	149 (3.6)	370 (4.5)
恶心	190 (4.6)	197 (4.8)	387 (4.7)
胃食管反流病	124 (3.0)	118 (2.9)	242 (3.0)
一般疾病和给药部位状况	1030 (25.2)	979 (23.9)	2009 (24.6)

[1750]

系统器官类别 优选术语[1]	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	总体 (N=8179) n (%)
胸痛	273 (6.7)	290 (7.1)	563 (6.9)
外周水肿	267 (6.5)	203 (5.0)	470 (5.7)
疲劳	228 (5.6)	196 (4.8)	424 (5.2)
非心脏性胸痛	161 (3.9)	173 (4.2)	334 (4.1)
神经系统疾病	1004 (24.6)	972 (23.8)	1976 (24.2)
头晕	235 (5.7)	246 (6.0)	481 (5.9)
头痛	171 (4.2)	180 (4.4)	351 (4.3)
呼吸、胸和纵隔疾病	989 (24.2)	946 (23.1)	1935 (23.7)
呼吸困难	254 (6.2)	240 (5.9)	494 (6.0)
咳嗽	241 (5.9)	241 (5.9)	482 (5.9)
代谢和营养疾病	953 (23.3)	877 (21.4)	1830 (22.4)
痛风	171 (4.2)	127 (3.1)	298 (3.6)
糖尿病	169 (4.1)	173 (4.2)	342 (4.2)
2 型糖尿病	147 (3.6)	133 (3.3)	280 (3.4)
心脏疾病	910 (22.3)	855 (20.9)	1765 (21.6)
心房纤颤	215 (5.3)	159 (3.9)	374 (4.6)
心绞痛	200 (4.9)	205 (5.0)	405 (5.0)
损伤、中毒和手术并发症	748 (18.3)	697 (17.0)	1445 (17.7)
跌落	149 (3.6)	138 (3.4)	287 (3.5)
血管疾病	709 (17.3)	717 (17.5)	1426 (17.4)
高血压	320 (7.8)	344 (8.4)	664 (8.1)
眼疾	478 (11.7)	429 (10.5)	907 (11.1)
白内障	233 (5.7)	208 (5.1)	441 (5.4)
精神疾病	372 (9.1)	362 (8.9)	734 (9.0)
失眠	124 (3.0)	111 (2.7)	235 (2.9)
血液和淋巴系统疾病	321 (7.9)	372 (9.1)	693 (8.5)

[1751]

系统器官类别 优选术语[1]	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	总体 (N=8179) n (%)
贫血	191 (4.7)	236 (5.8)	427 (5.2)

[1752] 缩写:MedDRA=监管活动医学词典;TEAE=治疗中出现的不良事件。

[1753] 注:TEAE定义为在研究药物配发之日或之后以及完成或退出研究后30天内首次发生或严重程度恶化的事件。对于每位患者,同一优选术语的多个TEAE在每个优选术语中仅计算一次。

[1754] TEAE按AMR101频率的降序排列。百分比基于随机分配到安全群体(N)的每个治疗组的患者数量。被明确裁定为临床终点的事件不包括在内。

[1755] 1 所有不良事件均使用MedDRA第20.1版进行编码。

[1756] 研究药物相关的TEAE

[1757] 总体而言,在AMR101组和安慰剂组中,分别有12.6%(514/4089)和12.2% (499/4090)的患者经历了至少一种TEAE,其特征是至少可能与研究药物相关(即研究药物相关),最常见的研究药物相关TEAE是GI疾病(分别为7.4%[302/4089] 和7.5%[305/4090])

[1758] 按MedDRA SOC和PT、总体和按治疗组列出了在任一治疗组中发生率≥0.5%的研究药物相关的TEAE的总结示于表78。AMR101组中个体研究药物相关 TEAE的发生率较低。两个治疗组中最常见的研究药物相关TEAE是腹泻,AMR101 组中的发生率低于安慰剂组(分别为2.7%[110/4089]和3.9%[161/4090])。

[1759] 表78.任一治疗组中发生率≥0.5%的研究药物相关的治疗中出现的不良事件,按MedDRA系统器官分类和优选术语,总体和按治疗组(安全群体)

[1760]

系统器官类别 优选术语[1]	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	总体 (N=8179) n (%)
具有至少 1 次研究药物相关 TEAE 的患者	514 (12.6)	499 (12.2)	1013 (12.4)
胃肠道疾病	302 (7.4)	305 (7.5)	607 (7.4)
腹泻	110 (2.7)	161 (3.9)	271 (3.3)
嗳气	35 (0.9)	12 (0.3)	47 (0.6)
胀气	34 (0.8)	34 (0.8)	68 (0.8)

[1761]

系统器官类别 优选术语[1]	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	总体 (N=8179) n (%)
恶心	34 (0.8)	30 (0.7)	64 (0.8)
消化不良	18 (0.4)	20 (0.5)	38 (0.5)
肌肉骨骼和结缔组织疾病	58 (1.4)	33 (0.8)	91 (1.1)
关节痛	23 (0.6)	10 (0.2)	33 (0.4)

[1762] 缩写:MedDRA=监管活动医学词典;TEAE=治疗中出现的不良事件。

[1763] 注:TEAE定义为在研究药物配发之日或之后以及完成或退出研究后30天内首次发生或严重程度恶化的事件。对于每位患者,同一优选术语的多个TEAE在每个优选术语中仅计算一次。

[1764] TEAE按AMR101频率的降序排列。百分比基于随机分配到安全群体(N)的每个治疗组的患者数量。被明确裁定为临床终点的事件不包括在内。

[1765] 研究药物相关的TEAE包括那些被表征为相关、大概(probably)相关、或可能(possibly)相关的TEAE。

[1766] 1 所有不良事件均使用MedDRA第20.1版进行编码。

[1767] 按严重程度划分的治疗紧急不良事件

[1768] 大多数TEAE的强度为轻度或中度。总体而言,在AMR101组和安慰剂组中,分别有19.7%(805/4089)和20.0%(816/4090)的患者经历了至少一次严重的 TEAE,最常见的严重TEAE类别是感染和侵染(分别为5.1%[210/4089]和4.8% [198/4090])。

[1769] 按MedDRA SOC和PT、总体和按治疗组的任一治疗组中发生率≥0.5%的严重TEAE的总结示于表79。两个治疗组中最常见的严重TEAE是肺炎,AMR101组和安慰剂组的发生率相似(分别为1.5%[62/4089]和1.5%[61/4090])。

[1770] 除肺炎外,AMR101组中最常见的个体严重TEAE以及安慰剂组的相应发生率是:

[1771] ●骨关节炎(分别为0.8%[34/4089]和0.7%[29/4090])

[1772] ●急性肾损伤(分别为0.7%[29/4089]和0.6%[24/4090])

[1773] ●胸痛(分别为0.7%[29/4089]和0.6%[25/4090])

[1774] 表79.任一治疗组中发生率≥0.5%的严重治疗中出现的不良事件,按MedDRA系统器官分类和优选术语,总体和按治疗组(安全群体)

系统器官分类 优选术语[1]	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	总体 (N=8179) n (%)
具有至少 1 次严重 TEAE 的患者	805 (19.7)	816 (20.0)	1621 (19.8)
感染和侵染	210 (5.1)	198 (4.8)	408 (5.0)
肺炎	62 (1.5)	61 (1.5)	123 (1.5)
败血症	22 (0.5)	29 (0.7)	51 (0.6)
尿路感染	13 (0.3)	20 (0.5)	33 (0.4)
肌肉骨骼和结缔组织疾病	117 (2.9)	100 (2.4)	217 (2.7)
骨关节炎	34 (0.8)	29 (0.7)	63 (0.8)
背疼	21 (0.5)	16 (0.4)	37 (0.5)
呼吸、胸和纵隔疾病	104 (2.5)	102 (2.5)	206 (2.5)
急性呼吸衰竭	20 (0.5)	20 (0.5)	40 (0.5)
慢性阻塞性肺疾病	18 (0.4)	21 (0.5)	39 (0.5)
心脏疾病	98 (2.4)	143 (3.5)	241 (2.9)
不稳定心绞痛	12 (0.3)	24 (0.6)	36 (0.4)
心绞痛	7 (0.2)	20 (0.5)	27 (0.3)
神经系统疾病	78 (1.9)	77 (1.9)	155 (1.9)
昏厥	12 (0.3)	19 (0.5)	31 (0.4)
肾脏和泌尿系统疾病	77 (1.9)	58 (1.4)	135 (1.7)
急性肾损伤	29 (0.7)	24 (0.6)	53 (0.6)
一般疾病和给药部位状况	76 (1.9)	71 (1.7)	147 (1.8)
胸痛	29 (0.7)	25 (0.6)	54 (0.7)

[1775]

[1776] 缩写:MedDRA=监管活动医学词典;TEAE=治疗中出现的不良事件。

[1777] 注:TEAE定义为在研究药物配发之日或之后以及完成或退出研究后30天内首次发生或严重程度恶化的事件。对于每位患者,同一优选术语的多个TEAE在每个优选术语中仅计算一次。

[1778]

系统器官分类 优选术语[1]	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	总体 (N=8179) n (%)

[1779] TEAE按AMR101频率的降序排列。百分比基于随机分配到安全群体的每个治疗组的患者数量 (N)。被明确裁定为临床终点的事件不包括在内。

[1780] 1 所有不良事件均使用MedDRA第20.1版进行编码。

[1781] 特别关注的不良事件

[1782] 总体和按治疗组的特别关注的预先指定的TEAE的概述示于表80。AMR101 组15.2%(621/4089)的患者和安慰剂组15.4%(630/4090)的患者出现血糖控制异常。AMR101组11.8%(482/4089)的患者和安慰剂组9.9%(404/4090)的患者发生出血相关疾病。AMR101组5.4%(221/4089)的患者和安慰剂组4.9%(201/4090)的患者发生肝病。

[1783] 表80.特别关注的预先指定的治疗中出现的不良事件概述,总体和按治疗组(安全群体)

[1784]

	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	P 值[4]
肝脏疾病[1]	221 (5.4)	201 (4.9)	0.3180
出血相关疾病[2]	482 (11.8)	404 (9.9)	0.0055
胃肠道出血	127 (3.1)	116 (2.8)	0.4747
中枢神经系统出血	20 (0.5)	12 (0.3)	0.1619
其他出血	376 (9.2)	312 (7.6)	0.0108
血糖控制异常[3]	621 (15.2)	630 (15.4)	0.8059

[1785] 缩写:AE=不良事件;excl=排除;MedDRA=监管活动医学词典;SMQ=标准化MedDRA 查询;TEAE=治疗中出现的不良事件。

[1786] 注:TEAE定义为在研究药物配发之日或之后以及完成或退出研究后30天内首次发生或严重程度恶化的事件。对于每位患者,同一优选术语的多个TEAE在每个优选术语中仅计算一次。

[1787] 1 肝脏疾病由肝脏疾病SMQ(MedDRA v20.0)确定。

[1788]

	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	P 值[4]

[1789] 2 出血相关疾病由“胃肠道出血”、“中枢神经系统出血和脑血管疾病”和“出血术语(不包括实验室术语)”的SMQ确定。

[1790] 3 葡萄糖控制不良事件是根据研究者手册中定义的葡萄糖控制受损风险确定的。

[1791] 4 p值基于Fisher精确检验。

[1792] 出血TEAE的总结示于表81。AMR101组的出血TEAE的发生率在统计学上显著高于安慰剂组(分别为11.8%[482/4089]和9.9%[404/4090];p=0.0055)。与安慰剂组相比,AMR101组的严重出血TEAE趋于显著(分别为2.7%[111/4089]vs 2.1%[85/4090];p=0.0605)。

[1793] 值得注意的是,AMR101组的裁定的出血性中风的比率并未显著高于安慰剂组。

[1794] 表81.出血治疗中出现的不良事件总结(安全群体)

[1795]

出血 AE 的发生率	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	P 值[1]
出血 TEAE	482 (11.8)	404 (9.9)	0.0055
严重出血 TEAE	111 (2.7)	85 (2.1)	0.0605

[1796] 缩写:AE=不良事件;MedDRA=监管活动医学词典;TEAE=治疗中出现的不良事件。

[1797] 注:TEAE定义为在研究药物配发之日或之后以及完成或退出研究后30天内首次发生或严重程度恶化的事件。百分比基于每个治疗组内安全群体中的患者人数(N)。所有AE均使用 MedDRA20.1版进行编码。

[1798] 1 p值基于Fisher精确检验。

[1799] 由于患者死亡前不久的临床事件的趋同,无法始终确定个体出血事件与死亡的直接因果关系。发生在临近死亡时的出血相关临床事件(即TEAE、SAE或明确裁定的终点)(按研究人员、CEC或赞助者医学评估)示于表82中,发生在23名 (0.6%)AMR101组患者和34例(0.8%)安慰剂组患者,治疗组之间无统计学显著差异(p=0.18)。赞助者医学评估将AMR101组中的20名(0.5%)患者和安慰剂组中的23名(0.6%)患者分类为具有可能导致死亡的出血事件,治疗组之间没有统计学显著差异(p=0.76)。赞助者医学评估还将AMR101组中的3名(0.1%)患者和安慰剂组中的11名(0.3%)患者归类为具有不太可能导致死亡的出血事件(p=0.06)。根据研究者的评估,这57例死亡均与研究药物无关;根据研究者的评估,每个治疗组中有一个出血事件被认为可能与研究药物有关。

[1800] 表82.可能致死关联的出血事件总结(安全群体)

[1801]

	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	P 值[1]
任何可能致死关联的出血	23 (0.6)	34 (0.8)	0.18
出血可能导致致死事件	20 (0.5)	23 (0.6)	0.76
出血不太可能导致致死事件	3 (0.1)	11 (0.3)	0.06

[1802] 注:通过对临床不良事件数据集和临床终点委员会(CEC)终点数据库的详尽搜索,以及通过对相关数据/源文件的全面赞助者医学审查,对具有可能与出血事件相关的致死事件的患者进行识别。

[1803] 1 p值基于Fisher精确检验。

[1804] 尽管不是预先指定的特别关注的TEAE,但心房纤颤和心房扑动也作为潜在的安全信号进行了事后研究,如上文示例7中讨论的那样。表83示出了心房纤颤/ 扑动的TEAE和SAE的总结,以及需要住院≥24小时的明确裁定的心房纤颤/扑动作为所有记录在案的这些房性心律失常的随机化后发生的综合汇总。根据严重性标准,不符合终点标准(即未明确裁定为终点)的心房纤颤或扑动的发生被计为TEAE 或SAE。

[1805] 临床数据库内AE数据集中报告的心房纤颤/扑动TEAE的发生率(即,未明确裁定为终点)在AMR101组中统计学上显著高于安慰剂组(分别为7.7% [315/4089]vs 5.9%[243/4090];p=0.0016),而在安全性数据库中报告的心房纤颤/ 扑动SAE的发生率(即,未明确裁定为终点且符合严重性标准)在AMR101组和安慰剂组之间相似(分别为0.6%[23/4089]和0.5%[22/4090])。在AMR101组中,需要住院≥24小时的明确裁定的心房纤颤/扑动的发生率在统计学上也显著高于安慰剂组(分别为3.1%[127/4089]和2.1%[84/4090];p=0.0037)。

[1806] 表83.心房纤颤和心房扑动总结(ITT群体)

[1807]

	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	P 值
心房纤颤/扑动 AE[1]	315 (7.7)	243 (5.9)	0.0016
严重心房纤颤/扑动 AE[2]	23 (0.6)	22 (0.5)	0.8827
需要住院≥24 小时的明确裁定的心房纤颤/扑动[3]	127 (3.1)	84 (2.1)	0.0037

[1808] 缩写:AE=不良事件;ITT=意向治疗;MedDRA=监管活动医学词典。

[1809] 注:百分比基于每个治疗组内ITT群体中的患者数量(N)。所有AE均使用MedDRA 20.1版进行编码。心房纤颤/扑动AE的计数和明确裁定的心房纤颤/扑动事件的计数是相互排除的。

[1810] 1 包括心房纤颤/扑动AE。p值基于Fisher精确检验。

[1811] 2 包括符合严重性标准的心房纤颤/扑动AE的子集。p值基于Fisher精确检验。

[1812] 3 包括由临床终点委员会积极裁定的需要住院≥24小时临床事件的心房纤颤/扑动。p值基于分层对数秩检验。

[1813] 按关注亚组的不良事件最常见类别

[1814] TEAE最常见类别(即总体安全群体中前6的SOC)的按关注亚组的TEAE 发生率(种族、性别、年龄、BMI、基线依泽替米贝使用、CV风险类别、和地理区域)总结在表84中。在所有亚组中,AMR101组和安慰剂组的TEAE总发生率相似,但亚太地区亚组除外,其中AMR101组的TEAE发生率比安慰剂组高>5%(分别为76.9%[100/130]和70.5%[93/132])。然而,这个亚组很小(3.2%的随机患者),可能不足以得出这些差异的结论。

[1815] 在基线时服用依泽替米贝的患者中,对于以下类别的TEAE,AMR101组的 TEAE发生率低于安慰剂组:

[1816] ●肌肉骨骼和结缔组织疾病(分别为41.2%[108/262]和47.3%[124/262])

[1817] ●GI疾病(分别为37.4%[98/262]和46.2%[121/262])

[1818] ●一般疾病和给药部位状况(分别为26.3%[69/262]和34.4%[90/262])

[1819] ●神经系统疾病(分别为23.7%[62/262]和31.3%[82/262])

[1820] ●呼吸、胸部和纵隔疾病(分别为27.5%[72/262]和34.4%[90/262])

[1821] 在BMI≥25且<30kg/m^2的亚组中,GI疾病在AMR101组中的TEAE发生率低于安慰剂

组(分别为30.8%[440/1427]和36.1%[511/1414])。在亚太地区亚组中,神经系统疾病在AMR101组中的TEAE发生率高于安慰剂组(分别为20.8% [27/130]和15.2%[20/132])。在所有亚组中,在最常见的TEAE类别(即总体安全群体中的前6的SOC)中,治疗组之间没有其他类别的差异>5%的TEAE。

[1822] 表84.按亚组的治疗中出现的不良事件的最常见类别(总体前6)的发生率,按治疗组(安全群体)

[1823]

		TEAE 类别, n (%)						
治疗组	亚组 (N)	至少有 1 次 TEAE 的患者	感染和侵染	肌肉-骨骼和结缔组织疾病	GI 疾病	一般疾病和给药部位状况	神经系统疾病	呼吸、胸和纵隔疾病
种族								
AMR101	白人 (N=3691)	3019 (81.8)	1670 (45.2)	1343 (36.4)	1235 (33.5)	929 (25.2)	911 (24.7)	894 (24.2)
	非白色 (N=398)	324 (81.4)	152 (38.2)	123 (30.9)	115 (28.9)	101 (25.4)	93 (23.4)	95 (23.9)
安慰剂	白人(N=3688)	3006 (81.5)	1624 (44.0)	1282 (34.8)	1307 (35.4)	891 (24.2)	891 (24.2)	863 (23.4)
	非白人(N=401)	320 (79.8)	150 (37.4)	124 (30.9)	130 (32.4)	88 (21.9)	81 (20.2)	83 (20.7)
性别								
AMR101	男性 (N=2927)	2414 (82.5)	1254 (42.8)	1029 (35.2)	905 (30.9)	734 (25.1)	683 (23.3)	717 (24.5)
	女性 (N=1162)	929 (79.9)	568 (48.9)	437 (37.6)	445 (38.3)	296 (25.5)	321 (27.6)	272 (23.4)
安慰剂	男性 (N=2895)	2359 (81.5)	1192 (41.2)	947 (32.7)	973 (33.6)	674 (23.3)	676 (23.4)	641 (22.1)
	女性 (N=1195)	967 (80.9)	582 (48.7)	459 (38.4)	464 (38.8)	305 (25.5)	296 (24.8)	305 (25.5)

[1824]

治疗组	亚组 (N)	TEAE 类别，n (%)						
		至少有 1 次 TEAE 的患者	感染和侵染	肌肉-骨骼和结缔组织疾病	GI 疾病	一般疾病和给药部位状况	神经系统疾病	呼吸、胸和纵隔疾病
年龄								
AMR101	<65 岁 (N=2232)	1725 (77.3)	883 (39.6)	700 (31.4)	622 (27.9)	483 (21.6)	453 (20.3)	422 (18.9)
	≥65 岁 (N=1857)	1618 (87.1)	939 (50.6)	766 (41.2)	728 (39.2)	547 (29.5)	551 (29.7)	567 (30.5)
安慰剂	<65 岁 (N=2184)	1686 (77.2)	865 (39.6)	671 (30.7)	668 (30.6)	468 (21.4)	453 (20.7)	426 (19.5)
	≥65 岁 (N=1906)	1640 (86.0)	909 (47.7)	735 (38.6)	769 (40.3)	511 (26.8)	519 (27.2)	520 (27.3)
BMI								
AMR101	<25 kg/m^2 (N=320)	258 (80.6)	124 (38.8)	86 (26.9)	108 (33.8)	74 (23.1)	73 (22.8)	68 (21.3)
	≥25 至<30 kg/m^2 (N=1427)	1163 (81.5)	579 (40.6)	477 (33.4)	440 (30.8)	343 (24.0)	337 (23.6)	324 (22.7)
	≥30 kg/m^2 (N=2331)	1918 (82.3)	1119 (48.0)	903 (38.7)	800 (34.3)	613 (26.3)	594 (25.5)	597 (25.6)
安慰剂	<25 kg/m^2 (N=295)	228 (77.3)	114 (38.6)	82 (27.8)	109 (36.9)	69 (23.4)	67 (22.7)	53 (18.0)

		TEAE 类别，n (%)						
治疗组	亚组 (N)	至少有 1 次 TEAE 的患者	感染和侵染	肌肉-骨骼和结缔组织疾病	GI 疾病	一般疾病和给药部位状况	神经系统疾病	呼吸、胸和纵隔疾病
	≥25 至<30 kg/m ^{2} (N=1414)	1150 (81.3)	581 (41.1)	461 (32.6)	511 (36.1)	334 (23.6)	325 (23.0)	315 (22.3)
	≥30 公斤/米 ^{2} （N=2362）	1945 (82.3)	1077 (45.6)	861 (36.5)	817 (34.6)	574 (24.3)	579 (24.5)	577 (24.4)
基线依泽替米贝使用								
AMR101	依泽替米贝(N = 262)	241 (92.0)	134 (51.1)	108 (41.2)	98 (37.4)	69 (26.3)	62 (23.7)	72 (27.5)
	无依泽替米贝(N = 3827)	3102 (81.1)	1688 (44.1)	1358 (35.5)	1252 (32.7)	961 (25.1)	942 (24.6)	917 (24.0)
安慰剂	依泽替米贝 (N=262)	236 (90.1)	137 (52.3)	124 (47.3)	121 (46.2)	90 (34.4)	82 (31.3)	90 (34.4)
	无依泽替米贝 (N=3828)	3090 (80.7)	1637 (42.8)	1282 (33.5)	1316 (34.4)	889 (23.2)	890 (23.2)	856 (22.4)
CV 风险类别								
AMR101	风险类别 1 (N=2892)	2360 (81.6)	1210 (41.8)	972 (33.6)	905 (31.3)	732 (25.3)	676 (23.4)	676 (23.4)

[1826]

治疗组	亚组 (N)	TEAE 类别，n (%)						
		至少有 1 次 TEAE 的患者	感染和侵染	肌肉-骨骼和结缔组织疾病	GI 疾病	一般疾病和给药部位状况	神经系统疾病	呼吸、胸和纵隔疾病
	风险类别 2 (N=1197)	983 (82.1)	612 (51.1)	494 (41.3)	445 (37.2)	298 (24.9)	328 (27.4)	313 (26.1)
安慰剂	风险类别 1 (N=2893)	2350 (81.2)	1193 (41.2)	936 (32.4)	968 (33.5)	713 (24.6)	634 (21.9)	659 (22.8)
	风险类别 2 (N=1197)	976 (81.5)	581 (48.5)	470 (39.3)	469 (39.2)	266 (22.2)	338 (28.2)	287 (24.0)
地区								
AMR101	西方化 (N=2906)	2631 (90.5)	1573 (54.1)	1348 (46.4)	1201 (41.3)	936 (32.2)	871 (30.0)	898 (30.9)
	东欧(N=1053)	612 (58.1)	217 (20.6)	NA	125 (11.9)	NA	NA	NA
	亚太(N=130)	100 (76.9)	32 (24.6)	23 (17.7)	24 (18.5)	29 (22.3)	27 (20.8)	23 (17.7)
安慰剂	西方化 (N=2905)	2619 (90.2)	1540 (53.0)	1287 (44.3)	1273 (43.8)	885 (30.5)	852 (29.3)	854 (29.4)
	东欧 (N=1053)	614 (58.3)	205 (19.5)	NA	137 (13.0)	NA	NA	NA
	亚太 (N=132)	93 (70.5)	29 (22.0)	24 (18.2)	27 (20.5)	27 (20.5)	20 (15.2)	18 (13.6)

[1827]

治疗组	亚组 (N)	TEAE 类别，n (%)								
		至少有 1 次 TEAE 的患者	感染和侵染疾病	肌肉-骨骼和结缔组织疾病	GI 疾病	一般疾病和给药部位状况	神经系统疾病	呼吸、胸和纵隔疾病		

缩写：BMI = 体重指数； CV = 心血管； GI = 胃肠道； NA = 不适用（即此类 TEAE 的 TEAE [优选术语]的发生率低于 3%）；TEAE = 治疗中出现的不良事件。

注：TEAE 定义为在研究药物配发之日或之后以及完成或退出研究后 30 天内首次发生或严重程度恶化的事件。对于每位患者，同一优选术语的多个 TEAE 在每个优选术语中仅计算一次。百分比基于安全群体中随机分配到每个治疗组的患者数量(N)。被明确裁定为临床终点的事件不包括在内。

[1828] 死亡、其他严重不良事件和其他重大不良事件

[1829] 死亡：在AMR101组和安慰剂组中，严重TEAE导致死亡的发生率相似(分别为2.3%[94/4089]和2.5%[102/4090])。需注意，导致死亡的严重TEAE 和死亡本身将被记录为单独的事件。

[1830] CEC裁定的死亡(包括CV死亡、非CV死亡、未确定的死亡、和总死亡率)的总结示于表85。研究期间CEC裁定的死亡共有584/8179(7.1%)：AMR101组为274/4089(6.7%)，安慰剂组为310/4090(7.6%)。其中，总共有 318/8179(3.9%)CV死亡(不包括原因不明的死亡)：AMR101组为138/4089 (3.4%)，安慰剂组为180/4090(4.4%)；共有197/8179(2.4%)非心血管死亡：AMR101组为100/4089(2.4%)，安慰剂组为97/4090(2.4%)。

[1831] 表85.CEC裁定的死亡总结(包括CV死亡、非CV死亡、未确定的死亡和总死亡率)(安全群体)

[1832]

死亡总结[1], n (%)	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)	总体 (N=8179)
总死亡率	274 (6.7)	310 (7.6)	584 (7.1)
CV 死亡（不包括原因不明的死亡）	138 (3.4)	180 (4.4)	318 (3.9)
非 CV 死亡	100 (2.4)	97 (2.4)	197 (2.4)
原因不明的死亡	36 (0.9)	33 (0.8)	69 (0.8)

[1833] 缩写:CV＝心血管。

[1834] 注:CV死亡(不包括原因不明的死亡)和原因不明的死亡合并为“CV死亡”，用于CV终点的主要效用分析。

[1835] 利用截至2018年5月31日(研究结束日期)的已知生命状态数据和截至2018年9月6日的评估(数据库锁定)，AMR101组和安慰剂组的总死亡率分别为7.3%(298/4089)和8.3%(339/4090)。

[1836] 其他严重不良事件

[1837] 按MedDRA SOC和PT、总体和按治疗组的任一治疗组中发生率≥0.5%的SAE的总结示于表86。需注意，明确裁定的终点事件不会在安全数据库中报告为SAE。总体而言，在AMR101组和安慰剂组中，分别有30.6%(1252/4089) 和30.7%(1254/4090)的患者经历了至少一种SAE，最常见的SAE类别是感染和侵染(分别为8.1%[332/4089]和7.6%[309/4090])。

[1838] 除了感染和侵染，AMR101组中最常见的SAE类别以及安慰剂组的相应发生率是：

[1839] ●良性、恶性和未明确的肿瘤(包括囊肿和息肉)(分别为5.4%[222/4089] 和5.1%[208/4090])

[1840] ●心脏疾病(分别为4.7%[192/4089]和5.5%[224/4090])

[1841] ●GI疾病(分别为4.7%[191/4089]和4.3%[176/4090])

[1842] ●肌肉骨骼和结缔组织疾病(分别为4.6%[188/4089]和4.0%[165/4090])

[1843] AMR101和安慰剂组之间SAE类别和个体SAE的发生率相似。两个治疗组中最常见的SAE是肺炎，在AMR101和安慰剂组中的发生率相似(分别为2.6%[105/4089]和2.9%[118/4090])。除肺炎外，AMR101组中最常见的个体SAE以及安慰剂组的相应发生率是：

[1844] ●骨关节炎(分别为2.0%[81/4089]和1.8%[73/4090])

[1845] ●胸痛(分别为1.6%[66/4089]和1.6%[66/4090])

[1846] ●非心脏性胸痛(分别为1.2%[49/4089]和1.3%[52/4090])

[1847] ●心绞痛(分别为1.2%[48/4089]和1.2%[48/4090])

[1848] ●急性肾损伤(分别为1.1%[47/4089]和0.8%[34/4090])

[1849] 在AMR101组中,没有其他个体SAE在>1%的患者中发生。值得注意的是,AMR101和安慰剂组的严重GI出血发生率相似(分别为0.6%[26/4089] 和0.5%[20/4090]),严重贫血的发生率也相似(分别为0.5%[22/4089]和0.5% [20/4090])。

[1850] 表86.任一治疗组中发生率≥0.5%的严重不良事件,按MedDRA系统器官分类和优选术语,总体和按治疗组(安全群体)

[1851]

系统器官类别 优选术语[1]	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	总体 (N=8179) n (%)
具有至少 1 次严重 TEAE 的患者	1252 (30.6)	1254 (30.7)	2506 (30.6)
感染和侵染	332 (8.1)	309 (7.6)	641 (7.8)

[1852]

系统器官类别 优选术语[1]	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	总体 (N=8179) n (%)
肺炎	105 (2.6)	118 (2.9)	223 (2.7)
蜂窝组织炎	36 (0.9)	28 (0.7)	64 (0.8)
败血症	25 (0.6)	31 (0.8)	56 (0.7)
尿路感染	25 (0.6)	22 (0.5)	47 (0.6)
良性、恶性和未明确的肿瘤（包括囊肿和息肉）	222 (5.4)	208 (5.1)	430 (5.3)
前列腺癌	26 (0.6)	26 (0.6)	52 (0.6)
心脏疾病	192 (4.7)	224 (5.5)	416 (5.1)
心绞痛	48 (1.2)	48 (1.2)	96 (1.2)
不稳定心绞痛	41 (1.0)	53 (1.3)	94 (1.1)
心房纤颤	21 (0.5)	17 (0.4)	38 (0.5)
心力衰竭充血	19 (0.5)	13 (0.3)	32 (0.4)
胃肠道疾病	191 (4.7)	176 (4.3)	367 (4.5)
胃肠道出血	26 (0.6)	20 (0.5)	46 (0.6)
肌肉骨骼和结缔组织疾病	188 (4.6)	165 (4.0)	353 (4.3)
骨关节炎	81 (2.0)	73 (1.8)	154 (1.9)
呼吸、胸和纵隔疾病	143 (3.5)	141 (3.4)	284 (3.5)
慢性阻塞性肺疾病	33 (0.8)	34 (0.8)	67 (0.8)
急性呼吸衰竭	19 (0.5)	18 (0.4)	37 (0.5)
肺栓塞	14 (0.3)	22 (0.5)	36 (0.4)
一般疾病和给药部位状况	139 (3.4)	153 (3.7)	292 (3.6)
胸痛	66 (1.6)	66 (1.6)	132 (1.6)
非心脏性胸痛	49 (1.2)	52 (1.3)	101 (1.2)
肾脏和泌尿系统疾病	120 (2.9)	100 (2.4)	220 (2.7)
急性肾损伤	47 (1.1)	34 (0.8)	81 (1.0)
神经系统疾病	104 (2.5)	100 (2.4)	204 (2.5)

[1853]

系统器官类别 优选术语[1]	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	总体 (N=8179) n (%)
昏厥	28 (0.7)	31 (0.8)	59 (0.7)
血液和淋巴系统疾病	39 (1.0)	35 (0.9)	74 (0.9)
贫血	22 (0.5)	20 (0.5)	42 (0.5)

[1854] 缩写:incl＝包括;MedDRA＝监管活动医学词典;TEAE＝治疗中出现的不良事件。注:TEAE定义为在研究药物配发之日或之后以及完成或退出研究后30天内首次发生或严重程度恶化的事件。对于每位患者,同一优选术语的多个TEAE在每个优选术语中仅计算一次。TEAE按AMR101频率的降序排列。百分比基于安全群体中随机分配到每个治疗组的患者数量(N)。被明确裁定为临床终点的事件不包括在内。

[1855] 1 所有不良事件均使用MedDRA第20.1版进行编码。

[1856] 按类别和PT、总体和按治疗组的任一治疗组中以>0.1％的发生率发生的严重出血TEAE的总结示于表87。AMR101组和安慰剂组的严重中枢神经系统(CNS)出血和严重GI出血的发生率相似。

[1857] 表87.任一治疗组中发生率>0.1％的严重出血不良事件,按类别和优选术语,总体和按治疗组(安全群体)

[1858]

类别 优选术语[1]	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	总体 (N=8179) n (%)
具有任何严重出血 TEAE 的患者	111 (2.7)	85 (2.1)	196 (2.4)
严重 CNS 出血患者	14 (0.3)	10 (0.2)	24 (0.3)
硬膜下血肿	9 (0.2)	5 (0.1)	14 (0.2)
严重 GI 出血患者	62 (1.5)	47 (1.1)	109 (1.3)
胃肠道出血	26 (0.6)	20 (0.5)	46 (0.6)
直肠出血	10 (0.2)	6 (0.1)	16 (0.2)
其他严重出血患者	41 (1.0)	30 (0.7)	71 (0.9)
血尿	8 (0.2)	4 (0.1)	12 (0.1)
鼻出血	7 (0.2)	4 (0.1)	11 (0.1)

[1859]

类别 优选术语[1]	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	总体 (N=8179) n (%)

[1860] 缩写:CNS＝中枢神经系统;GI＝胃肠道;MedDRA＝监管活动医学词典;TEAE＝治疗

中出现的不良事件。

[1861] 注:TEAE定义为在研究药物配发之日或之后以及完成或退出研究后30天内首次发生或严重程度恶化的事件。对于每位患者,同一优选术语的多个TEAE在每个优选术语中仅计算一次。TEAE按AMR101频率的降序排列。百分比基于安全群体中随机分配到每个治疗组的患者数量(N)。被明确裁定为临床终点的事件不包括在内。

[1862] 1 所有不良事件均使用MedDRA第20.1版进行编码。

[1863] 总体而言,在AMR101和安慰剂组中,分别有0.2%(8/4089)和0.1% (5/4090)的患者经历了至少一种被研究者认为至少可能与研究药物相关的SAE (即,研究药物相关)。

[1864] 导致研究药物退出的不良事件

[1865] 总体而言,在AMR101组和安慰剂组中,分别有7.9%(321/4089)和8.2% (335/4090)的患者经历了至少一种导致研究药物退出的TEAE,其中导致研究药物退出的最常见的TEAE类别是GI疾病(分别为3.6%[146/4089]和3.9% [160/4090])。

[1866] 在AMR101组中,导致>0.5%患者研究药物退出的仅有的TEAE是腹泻(1.1%[47/4089]vs安慰剂组1.9%[76/4090])和恶心(0.6%[23/4089]vs安慰剂组0.4%[18/4090])。在任一治疗组中,<0.5%的患者经历了导致研究药物退出的所有其他TEAE。

[1867] 在任一治疗组中发生率≥0.1%的导致研究药物退出的所有研究药物相关TEAE的总结按MedDRA SOC和PT、总体和按治疗组示于表88。总体而言,在AMR101和安慰剂组中,分别有3.4%(139/4089)和4.0%(164/4090)的患者经历了至少一种研究者认为至少可能与研究药物有关(即研究药物相关) 的导致研究药物退出的TEAE。导致任一治疗组中>0.5%的患者的研究药物退出的仅有的研究药物相关TEAE是腹泻,AMR101组的发生率低于安慰剂组 (分别为1.0%[41/4089]和1.6%[66/4090])。

[1868] 表88.按MedDRA系统器官分类和优选术语,总体和按治疗组(安全群体)的在任一治疗组中导致研究药物退出的发生率≥0.1%的研究药物相关的治疗中出现的不良事件

[1869]

系统器官类别 优选术语[1]	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	总体 (N=8179) n (%)
具有至少 1 次导致研究药物退出的研究药物相关的 TEAE 的患者	139 (3.4)	164 (4.0)	303 (3.7)
胃肠道疾病	97 (2.4)	121 (3.0)	218 (2.7)
腹泻	41 (1.0)	66 (1.6)	107 (1.3)
恶心	16 (0.4)	11 (0.3)	27 (0.3)
腹部不适	6 (0.1)	6 (0.1)	12 (0.1)
胀气	6 (0.1)	6 (0.1)	12 (0.1)
胃食管反流病	5 (0.1)	3 (0.1)	8 (0.1)
上腹痛	4 (0.1)	5 (0.1)	9 (0.1)
消化不良	4 (0.1)	5 (0.1)	9 (0.1)
便秘	4 (0.1)	2 (0.0)	6 (0.1)
胃病	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.0)
嗳气	3 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.1)
呕吐	3 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.1)
腹胀	3 (0.1)	3 (0.1)	6 (0.1)
腹痛	1 (0.0)	3 (0.1)	4 (0.0)
粪便异常	0 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.0)
皮肤和皮下疾病	16 (0.4)	15 (0.4)	31 (0.4)
皮疹	3 (0.1)	8 (0.2)	11 (0.1)
全身瘙痒	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)
皮肤气味异常	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)
瘙痒	1 (0.0)	3 (0.1)	4 (0.0)
肌肉骨骼和结缔组织疾病	13 (0.3)	10 (0.2)	23 (0.3)

[1870]

系统器官类别 优选术语[1]	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)	总体 (N=8179) n (%)
关节痛	7 (0.2)	2 (0.0)	9 (0.1)
关节炎	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)
肌肉痉挛	0 (0.0)	3 (0.1)	3 (0.0)
免疫系统疾病	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.0)
过敏	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)

[1871] 缩写:MedDRA＝监管活动医学词典;TEAE＝治疗中出现的不良事件。

[1872] 注:TEAE定义为在研究药物配发之日或之后以及完成或退出研究后30天内首次发生或严重程度恶化的事件。对于每位患者,同一优选术语的多个TEAE在每个优选术语中仅计算一次。TEAE按AMR101频率的降序排列。百分比基于安全群体中随机分配到每个治疗组的患者数量(N)。被明确裁定为临床终点的事件不包括在内。

[1873] 研究药物相关的TEAE包括那些被表征为相关、大概(probably)相关、或可能(possibly)相关的TEAE。

[1874] 1 所有不良事件均使用MedDRA第20.1版进行编码。

[1875] 临床实验室评估

[1876] 血液学:服用omega-3脂肪酸的患者此前曾报告过出血和贫血。按治疗组的血红蛋白和血小板计数的平均(SD)基线值和相对于基线的经时变化的总结示于表89。经时的中位血红蛋白和血小板计数的图分别示于图79-80。

[1877] AMR101和安慰剂组中的每个基线后时间点观察到的血红蛋白相对于基线的平均变化小,组间没有显著差异。在AMR101组中,在访问9时观察到与基线的最大平均变化为-4.1g/L,此时只有8名患者有数据;排除访问9,最后一次访问时与基线的最大平均变化为-1.1g/L。

[1878] 关于血小板计数,AMR101组和安慰剂组均观察到从基线到每个基线后时间点的连续平均下降,在每个时间点,AMR101组的平均下降略低于安慰剂组,访问9除外。在AMR101组中,再次在访问9时观察到从基线的最大平均下降32.9x10^9/L,只有8名患者有数据;排除访问9,与基线相比的最大平均下降为访问8的18.5x10^9/L。

[1879] 表89.研究中血红蛋白和血小板计数的平均(SD)基线值和经时基线变化,按治疗组(安全群体)

参数	AMR101 (N=4089)		安慰剂 (N=4090)	
时间点	n	平均值 (SD)	n	平均值 (SD)
血红蛋白 (g/L)				
基线（访问 2）	4080	141.16 (14.270)	4085	141.73 (14.219)
从基线到以下的变化：				
访问 3	3812	0.17 (8.170)	3838	-0.61 (8.346)
访问 4	3609	0.85 (9.507)	3549	-0.55 (9.614)
访问 5	3264	1.39 (10.609)	3190	-0.74 (10.463)
访问 6	2820	0.92 (10.775)	2740	-1.97 (11.366)
访问 7	2405	0.64 (11.161)	2311	-2.69 (11.887)
访问 8	1355	-0.33 (12.309)	1274	-3.45 (12.591)
访问 9	8	-4.13 (16.522)	3	-5.67 (8.622)
最后一次访问	3960	-1.12 (12.326)	3963	-3.88 (12.727)
血小板计数 ($\times 10^9$/L)				
基线（访问 2）	4075	243.01 (66.094)	4075	241.51 (64.636)
从基线到以下的变化：				
访问 3	3780	-2.36 (42.661)	3807	-5.69 (44.001)
访问 4	3578	-4.85 (41.965)	3512	-6.62 (43.820)
访问 5	3240	-10.50 (45.440)	3164	-13.73 (45.157)
访问 6	2802	-13.68 (44.121)	2718	-17.29 (46.312)
访问 7	2390	-17.30 (45.665)	2288	-21.94 (46.669)
访问 8	1347	-18.54 (47.493)	1264	-22.21 (50.418)
访问 9	8	-32.88 (42.273)	3	-16.67 (24.214)
最后一次访问	3951	-5.52 (51.553)	3952	-10.84 (52.235)

[1880]

[1881] 缩写:SD=标准偏差。

[1882] 肝功能测试:按治疗组的ALT和AST的平均(SD)基线值和从基线的经时变化的总结示于表90。图81-82分别显示了中值ALT和AST的经时的图。

[1883] 表90.研究中AST和ALT的平均(SD)基线值和基线经时变化,按治疗组(安全群体)

[1884]

参数	AMR101 (N=4089)		安慰剂 (N=4090)	
时间点	n	平均值 (SD)	n	平均值 (SD)
ALT (U/L)				
基线（访问 2）	4085	27.72 (13.730)	4088	28.64 (21.080)
从基线到以下的变化：				
访问 3	3853	0.39 (11.963)	3861	-1.27 (19.833)
访问 4	3665	-0.28 (13.371)	3607	-1.69 (21.558)
访问 5	3330	-1.27 (19.522)	3240	-3.37 (23.165)
访问 6	2869	-1.66 (18.890)	2775	-2.77 (22.577)
访问 7	2444	-2.80 (15.272)	2345	-4.29 (17.995)
访问 8	1368	-3.42 (15.494)	1290	-4.18 (16.217)
访问 9	8	-1.25 (10.938)	3	-8.33 (13.577)
最后一次访问	3968	-2.33 (17.416)	3970	-3.47 (24.834)
AST (U/L)				
基线（访问 2）	4084	24.47 (9.564)	4086	24.76 (11.641)
从基线到以下的变化：				
访问 3	3819	0.24 (8.895)	3809	-0.59 (11.179)
访问 4	3639	0.03 (9.940)	3574	-0.46 (13.161)
访问 5	3296	-0.83 (11.518)	3202	-1.38 (21.361)
访问 6	2842	-1.10 (13.081)	2746	-1.26 (23.793)
访问 7	2416	-1.56 (11.888)	2328	-2.16 (11.374)
访问 8	1357	-1.66 (11.164)	1278	-1.32 (15.565)
访问 9	8	0.25 (8.812)	3	-3.00 (3.606)
最后一次访问	3965	-1.25 (12.925)	3965	-1.01 (22.231)

[1885]

参数	AMR101 (N=4089)		安慰剂 (N=4090)	
时间点	n	平均值 (SD)	n	平均值 (SD)

[1886] 缩写:ALT＝丙氨酸氨基转移酶;AST＝天冬氨酸氨基转移酶;SD＝标准偏差。

[1887] 其他临床化学:回顾其他临床化学参数,包括白蛋白、碱性磷酸酶、胆红素、BUN、氯化物、肌酸激酶、肌酸酐、葡萄糖、钙、钾、蛋白质、钠、或尿酸盐(尿酸),未发现AMR101组中任何参数从基线的显著变化或与安慰剂的差异。需注意,在访问9时,只有11名患者有临床化

学数据;因此,这个时间点的平均变化与其他时间点的变化不具有可比性,在这些其他时间点有明显更多的患者有数据。值得注意的是,在研究期间未观察到HbA1c显著增加。

[1888] 个体患者变化

[1889] 血液学:除了嗜碱性粒细胞PCS高>1%外,AMR101组具有PCS血液学值的患者比例低于或与安慰剂组相似(分别为47.0%和41.4%)。

[1890] 肝功能测试:治疗中出现的肝功能测试升高的总结按治疗组示于表91。如所示,除了总胆红素>ULN外,AMR101组肝功能检查中的治疗中出现的增加的患者比例低于或与安慰剂组相似(分别为7.5%和2.7%)。ALT和AST的增加通常与总胆红素的增加无关。

[1891] ALT或AST峰值与总胆红素峰值的分布图示于图83。右上象限(ALT 或AST>3x ULN,总胆红素>2x ULN)包含可能满足海氏定律(Hy's Law)或为潜在药物诱发的肝损伤病例。

[1892] 在各治疗组中,有一名患者报告了ALT或AST的3x ULN增加和总胆红素的2x ULN增加。AMR101组的一名患者报告了ALT或AST的3x ULN 增加,总胆红素的2x ULN增加,碱性磷酸酶的≤2x ULN减少。

[1893] 表91.治疗中出现的肝功能测试升高,按治疗组(安全群体)

[1894]

任何基线后访问的统计数据, n (%)	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)
ALT	3977	3978
>3×ULN	44 (1.1)	57 (1.4)
>ULN	1308 (32.9)	1206 (30.3)

[1895]

任何基线后访问的统计数据，n (%)	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)
AST	3975	3975
>3×ULN	36 (0.9)	40 (1.0)
>ULN	932 (23.4)	894 (22.5)
总胆红素	3977	3978
>2×ULN	21 (0.5)	7 (0.2)
>ULN	297 (7.5)	106 (2.7)
碱性磷酸酶	3977	3978
>2×ULN	18 (0.5)	30 (0.8)
>ULN	308 (7.7)	494 (12.4)
ALT+总胆红素	3977	3978
PCS 高>3×ULN (ALT)和>2 ×ULN（总胆红素）[1]	1 (0.0)	1 (0.0)
AST+总胆红素	3975	3975
PCS 高>3×ULN (AST)和>2 ×ULN（总胆红素）[1]	1 (0.0)	1 (0.0)
ALT 和 AST	3975	3975
ALT 或 AST>3 ×ULN	61 (1.5)	71 (1.8)
ALT、AST 和总胆红素	3975	3975
ALT 或 AST >3 ×ULN 和总胆红素>2 ×ULN [1]	1 (0.0)	1 (0.0)
ALT、AST、总胆红素和 ALP	3975	3975
ALT 或 AST>3 ×ULN，总胆红素>2 ×ULN，和 ALP ≤2 ×ULN[1]	1 (0.0)	0 (0.0)

[1896] 缩写:ALP＝碱性磷酸酶;ALT＝丙氨酸氨基转移酶;AST＝天冬氨酸氨基转移酶;PCS＝潜在的临床意义;ULN＝正常上限。

[1897] 注:通过上述肝毒性分析,研究了潜在的药物诱发的肝损伤。百分比基于参考实验室测试(n)的任何基线后访问(或最后一次访问)中随机分配到安全群体中每个治疗组的患者数量(N)。类别不是相互排除的。

[1898] 1 每个治疗组的同一患者示于这些行中的每一行。

[1899] 个体临床显著异常:研究者认为具有临床显著性的治疗中出现的实验室异常将被报告为TEAE。在接受AMR101治疗的患者中,没有发生率2:3%的个体血液学或临床化学TEAE。报告为TEAE的所有个体血液学异常的发生率都低(<1%)。

[1900] 正如患者群体可能预期的那样,总体上最常报告的临床化学TEAE是葡萄糖异常,与安慰剂组相比,AMR101的发生率相似或更低,最常见的包括:

[1901] ●血糖升高(分别为2.6%[105/4089]和2.9%[120/4090])

[1902] ●高血糖(分别为1.7%[71/4089]和2.3%[93/4090])

[1903] ●低血糖(分别为1.5%[60/4089]和1.4%[58/4090])

[1904] 报告为在AMR101治疗的患者中发生率>1％且<3％的TEAE的其他临床化学异常包括血肌酸磷酸激酶升高、HbA1c升高、和低钾血症。

[1905] 大多数报告为TEAE的临床实验室异常被研究者评估为与研究药物无关。在AMR101组中，所有个体研究药物相关的血液学和临床化学TEAE的发生率均小于0.2％。

[1906] 心电图、生命体征、体格检查结果、和其他与安全相关的观察

[1907] 按治疗组的平均(SD)基线值和所选ECG参数的从基线的经时变化的总结示于表92。CEC还审查了所有ECG，以在研究的任何时间点检测无症状Mi。AMR101组0.7％(27/4089)的患者和安慰剂组0.7％(29/4090)的患者中检测到无症状Mi(p＝0.7590)。

[1908] 表92.研究中所选ECG参数的平均(SD)基线值和从基线的经时变化，按治疗组(安全群体)

[1909]

参数	AMR101 (N=4089)		安慰剂 (N=4090)	
时间点	n	平均值 (SD)	n	平均值 (SD)
心率（次/分钟）				
基线（访问 2）	4085	66.6 (10.97)	4084	66.7 (11.58)
从基线到以下的变化：				
访问 4	3679	1.2 (9.33)	3628	1.2 (9.41)
访问 5	3363	1.7 (10.15)	3268	1.7 (10.41)

参数	AMR101 (N=4089)		安慰剂 (N=4090)	
时间点	n	平均值 (SD)	n	平均值 (SD)
访问 6	2892	1.6 (10.76)	2791	1.6 (10.76)
访问 7	2461	1.8 (11.36)	2357	1.5 (10.89)
访问 8	1387	1.4 (10.80)	1308	1.5 (11.49)
访问 9	7	7.6 (8.00)	3	2.0 (5.00)
最后一次访问	3825	2.1 (11.55)	3791	2.0 (11.75)
PR 间隔（毫秒）				
基线（访问 2）	3925	172.2 (30.85)	3906	173.0 (30.95)
从基线到以下的变化：				
访问 4	3465	-0.3 (24.37)	3404	0.0 (21.10)
访问 5	3149	0.4 (21.77)	3060	1.9 (26.41)
访问 6	2667	0.8 (25.09)	2599	0.8 (25.14)
访问 7	2246	1.4 (22.54)	2178	2.0 (25.29)
访问 8	1253	2.2 (31.33)	1200	4.5 (35.35)
访问 9	5	-21.2 (27.66)	1	-7.0 (NA)
最后一次访问	3636	1.7 (26.03)	3600	2.4 (29.88)
QTc 间隔（毫秒）				
基线（访问 2）	4085	422.4 (30.79)	4082	422.7 (32.45)
从基线到以下的变化：				
访问 4	3675	1.8 (27.56)	3627	3.1 (28.83)
访问 5	3364	2.8 (29.61)	3262	5.5 (29.35)
访问 6	2892	3.7 (29.96)	2788	6.1 (30.78)
访问 7	2457	5.0 (32.01)	2354	7.0 (32.34)
访问 8	1380	6.6 (32.43)	1298	8.2 (34.77)
最后一次访问	3812	5.0 (32.97)	3773	6.6 (33.90)

[1910]

[1911] 缩写:ECG＝心电图;NA＝不适用;SD＝标准偏差。

[1912] 按治疗组的研究中任何时间有PCS ECG发现的患者比例总结在表93 中。

[1913] 表93.研究中任何时间有潜在临床显著ECG发现的患者比例,按治疗组(安全群体)

[1914]

任何基线后访问的 12 导联 ECG 结果，n (%)	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)
PR 间隔（毫秒）	3683	3661
<120 毫秒	261 (7.1)	224 (6.1)
>120 毫秒并从基线增加>20 毫秒	913 (24.8)	938 (25.6)
QRS 间隔 (毫秒)	3834	3802
>110 毫秒	1124 (29.3)	1034 (27.2)
QTc 间隔（毫秒）	3823	3785
>500 毫秒	208 (5.4)	245 (6.5)

[1915] 缩写:ECG＝心电图;PCS＝具有潜在临床意义。

[1916] 注:治疗中出现的PCS值是符合指定标准的任何基线后值。百分比基于在参考ECG测试(n)的任何基线后访问(或最后一次访问)中随机分配到安全群体中每个治疗组的患者数量(N)。

[1917] 研究者认为具有临床意义的心电图异常被报告为TEAE,如表94中的总结(排除被明确裁定为CV事件的事件[或临床上显著的ECG异常])。如所示,每个治疗组中个体ECG TEAE的发生率低(<0.5%),AMR101组中个体 ECG TEAE的发生率低于或与安慰剂组相似。除安慰剂组1名患者(ECG T波异常)外,所有ECG TEAE均不严重。

[1918] 表94.报告为治疗中出现的不良事件的ECG异常,按治疗组(安全群体)

[1919]

优选术语[1]	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)
心电图 QT 延长	10 (0.2)	15 (0.4)
心电图异常	10 (0.2)	7 (0.2)
心电图 T 波倒置	7 (0.2)	6 (0.1)
心电图 T 波异常	6 (0.1)	10 (0.2)

[1920]

优选术语[1]	AMR101 (N=4089) n (%)	安慰剂 (N=4090) n (%)
心电图 ST 段异常	6 (0.1)	4 (0.1)
心电图 ST 段压低	4 (0.1)	1 (0.0)
心电图变化	3 (0.1)	2 (0.0)
心电图 ST-T 段异常	2 (0.0)	1 (0.0)
心肌缺血的心电图征象	2 (0.0)	2 (0.0)
心电图 QRS 波群异常	2 (0.0)	0 (0.0)
心电图 ST-T 变化	1 (0.0)	3 (0.1)
心电图 Q 波异常	1 (0.0)	1 (0.0)
运动心电图异常	1 (0.0)	0 (0.0)
心电图 T 波幅度降低	0 (0.0)	2 (0.0)
心电图 PR 延长	0 (0.0)	1 (0.0)
心电图 T 波正常	0 (0.0)	1 (0.0)

[1921] 缩写:ECG=心电图;MedDRA=监管活动医学词典;TEAE=治疗中出现的不良事件。

[1922] 注:TEAE定义为在研究药物配发之日或之后以及完成或退出研究后30天内首次发生或严重程度恶化的事件。对于每位患者,同一优选术语的多个TEAE在每个优选术语中仅计算一次。TEAE按 AMR101频率的降序排列。百分比基于安全群体中随机分配到每个治疗组的患者数量(N)。被明确裁定为临床终点的事件不包括在内。

[1923] 1 所有不良事件均使用MedDRA第20.1版进行编码。

[1924] 生命体征:按治疗组的平均(SD)基线值和所选生命体征参数从基线的变化汇总在表95中。

[1925] 表95:选定的生命体征参数从基线的平均(SD)变化,按治疗组(安全群体)

[1926]

参数	AMR101 (N=4089)		安慰剂 (N=4090)	
时间点	n	平均值 (SD)	n	平均值 (SD)
收缩压 (mmHg)				
基线 (访问 2)	4082	132.6 (15.64)	4076	132.5 (15.49)

[1927]

参数	AMR101 (N=4089)		安慰剂 (N=4090)	
时间点	n	平均值 (SD)	n	平均值 (SD)
从基线到以下的变化：				
访问 3	3913	-0.5 (13.99)	3904	0.9 (13.93)
访问 4	3716	-0.2 (14.82)	3660	1.3 (14.81)
访问 5	3377	0.5 (15.51)	3283	1.8 (15.87)
访问 6	2920	0.9 (16.17)	2811	2.0 (16.67)
访问 7	2485	0.8 (16.79)	2378	1.7 (16.89)
访问 8	1394	0.4 (16.77)	1320	1.8 (17.97)
访问 9	8	-5.4 (15.57)	3	-1.2 (12.89)
最后一次访问	3980	0.9 (17.11)	3981	1.5 (17.13)
舒张压 (mmHg)				
基线（访问 2）	4082	78.1 (9.13)	4076	78.0 (9.04)
从基线到以下的变化：				
访问 3	3913	0.1 (8.46)	3904	0.7 (8.38)
访问 4	3716	-0.1 (8.91)	3660	0.5 (8.98)
访问 5	3377	-0.1 (9.27)	3283	0.3 (9.50)
访问 6	2920	-0.4 (9.63)	2811	0.0 (9.73)
访问 7	2485	-0.5 (9.89)	2378	-0.2 (10.26)
访问 8	1394	-1.0 (10.29)	1320	-1.0 (10.39)
访问 9	8	-2.7 (10.00)	3	2.0 (15.06)
最后一次访问	3980	-0.7 (10.11)	3981	-0.4 (10.11)
心率（次/分钟）				
基线（访问 2）	4082	68.1 (10.31)	4076	68.0 (10.55)
从基线到以下的变化：				
访问 3	3912	1.2 (9.03)	3901	1.5 (8.63)
访问 4	3716	0.9 (9.23)	3661	1.4 (9.38)
访问 5	3376	1.3 (9.93)	3281	1.3 (9.82)

[1928]

参数	AMR101 (N=4089)		安慰剂 (N=4090)	
时间点	n	平均值 (SD)	n	平均值 (SD)
访问 6	2920	1.4 (10.35)	2811	1.4 (10.42)
访问 7	2485	1.5 (11.05)	2378	1.3 (10.81)
访问 8	1393	0.9 (10.96)	1320	1.4 (10.91)
访问 9	8	2.8 (11.84)	3	-3.7 (6.03)
最后一次访问	3980	1.7 (11.23)	3981	1.9 (10.98)

[1929] 缩写:SD=标准偏差。

[1930] 按治疗组的研究中任何时间具有PCS生命体征值的患者比例总结在表 96中。如所示,在AMR101组和安慰剂组中,具有PCS生命体征值的患者比例没有观察到有意义的差异。

[1931] 表96.研究中任何时间具有潜在临床显著生命体征值的患者比例,按治疗组(安全群体)

[1932]

任何基线后访问的生命体征值, n (%)	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)
收缩压	3983	3985
PCS 低 ≤90 mmHg	40 (1.0)	22 (0.6)
降低≥20 mmHg	1009 (25.3)	904 (22.7)
PCS 低 ≤90 mmHg, 和降低 ≥20 mmHg	27 (0.7)	19 (0.5)
PCS 高 ≥160 mmHg	715 (18.0)	784 (19.7)
增加≥20 mmHg	1163 (29.2)	1192 (29.9)
PCS 高 ≥160 mmHg, 和增加 ≥20 mmHg	450 (11.3)	496 (12.4)
舒张压	3983	3985
PCS 低 ≤50 mmHg	42 (1.1)	37 (0.9)
降低≥10 mmHg	1569 (39.4)	1444 (36.2)
PCS 低 ≤50 mmHg, 和降低 ≥10 mmHg	35 (0.9)	34 (0.9)
PCS 高 ≥100 mmHg	223 (5.6)	199 (5.0)

[1933]

任何基线后访问的生命体征值，n (%)	AMR101 (N=4089)	安慰剂 (N=4090)
增加≥10 mmHg	1442 (36.2)	1468 (36.8)
PCS 高 ≥100 mmHg，和增加 ≥10 mmHg	179 (4.5)	164 (4.1)
脉冲	3983	3985
PCS 低 ≤50 次/分钟	293 (7.4)	284 (7.1)
减少≥15 次/分	562 (14.1)	501 (12.6)
PCS 低 ≤50 次/分，和减少 ≥15 次/分	68 (1.7)	74 (1.9)
PCS 高 ≥90 次/分钟	551 (13.8)	531 (13.3)
增加≥15 次/分	1092 (27.4)	1055 (26.5)
PCS 高 ≥90 次/分钟，和增加≥15 次/分钟	370 (9.3)	328 (8.2)

[1934] 缩写:PCS＝具有潜在临床意义。

[1935] 注:治疗中出现的PCS生命体征是符合指定标准的任何基线后值。百分比基于参考生命体征(n)的任何基线后访问(或最后一次访问)中随机分配到安全群体中的每个治疗组的患者数量(N)。

[1936] 治疗中抗血栓药物引起的严重出血事件

[1937] 表97A-97D提供了ITT群体的严重出血事件患者的基线或治疗中抗血栓药物使用情况的总结。

[1938] 表97A:具有严重出血事件的患者汇总,按治疗中抗血栓药物(ITT群体)

出血患者/有风险的患者 (%)

[1939]

抗血栓疗法（治疗中）	二十碳五烯酸乙基 n/N (%)	安慰剂 n/N (%)	Fisher 精确 P 值
所有随机患者	111/4089 (2.7)	85/4090 (2.1)	0.0605
无抗血栓药	1/449 (0.2)	1/455 (0.2)	1.0000
抗血栓药	110/3640 (3.0)	84/3635 (2.3)	0.0686
抗血小板剂	96/3407 (2.8)	72/3417 (2.1)	0.0610
一种抗血小板剂	41/2166 (1.9)	32/2098 (1.5)	0.4088
两种或多种抗血小板剂	55/1241 (4.4)	40/1319 (3.0)	0.0749

出血患者/有风险的患者 (%)

[1940]

抗血栓疗法（治疗中）	二十碳五烯酸乙基 n/N (%)	安慰剂 n/N (%)	Fisher 精确 P 值
阿司匹林	62/2832 (2.2)	38/2800 (1.4)	0.0201
仅阿司匹林（阿司匹林作为单一疗法）	19/1699 (1.1)	13/1631 (0.8)	0.3780
氯吡格雷	34/951 (3.6)	16/971 (1.6)	0.0094
仅氯吡格雷（氯吡格雷作为单一疗法）	3/103 (2.9)	0/91 (0.0)	0.2490
抗凝剂	63/989 (6.4)	58/1009 (5.7)	0.5748
华法林	23/345 (6.7)	18/339 (5.3)	0.5205
仅华法林（华法林作为单一疗法）	8/143 (5.6)	5/140 (3.6)	0.5722
单一抗血小板剂加抗凝剂	20/401 (5.0)	19/396 (4.8)	1.0000
两种或多种抗血小板剂加抗凝剂	29/355 (8.2)	27/395 (6.8)	0.4910

[1941] 注:n为治疗突发出血不良事件的患者人数;N是每个药物类别中的受试者总数。

[1942] 表97B:具有严重出血事件的患者汇总,按基线抗血栓药物(ITT群体)

出血患者/具有风险的患者 (%)

[1943]

抗血栓疗法（基线）	二十碳五烯酸乙基 n/N (%)	安慰剂 n/N (%)	Fisher 精确 P 值
所有随机患者	111/4089 (2.7)	85/4090 (2.1)	0.0605
无抗血栓剂	8/584 (1.4)	6/601 (1.0)	0.6004
抗血栓剂	103/3505 (2.9)	79/3489 (2.3)	0.0840

出血患者/具有风险的患者 (%)

[1944]

抗血栓疗法（基线）	二十碳五烯酸乙基 n/N (%)	安慰剂 n/N (%)	Fisher 精确 P 值
抗血小板剂	89/3257 (2.7)	62/3236 (1.9)	0.0321
一种抗血小板剂	58/2416 (2.4)	43/2408 (1.8)	0.1589
两种或多种抗血小板剂	31/841 (3.7)	19/828 (2.3)	0.1139
阿司匹林	83/3095 (2.7)	57/3084 (1.8)	0.0323
仅阿司匹林（阿司匹林作为单一疗法）	44/2174 (2.0)	34/2168 (1.6)	0.3038
氯吡格雷	35/847 (4.1)	17/817 (2.1)	0.0167
仅氯吡格雷（氯吡格雷作为单一疗法）	6/134 (4.5)	0/119 (0.0)	0.0310
抗凝剂	27/385 (7.0)	27/390 (6.9)	1.0000
华法林	24/327 (7.3)	25/332 (7.5)	1.0000
仅华法林（华法林作为单一疗法）	13/217 (6.0)	15/220 (6.8)	0.8456
单一抗血小板剂加抗凝剂	8/114 (7.0)	8/123 (6.5)	1.0000
两种或多种抗血小板剂加抗凝剂	5/23 (21.7)	2/14 (14.3)	0.6869

[1945] 注:n为具有治疗中出现的出血不良事件的患者人数;N是每个药物类别中的受试者总数。

[1946] 表97C.具有任何出血事件的患者总结,按治疗中抗血栓药物(ITT群体)

出血患者/具有风险的患者 (%)

[1947]

抗血栓疗法（治疗中）	二十碳五烯酸乙基 n/N (%)	安慰剂 n/N (%)	Fisher 精确 P 值
所有随机患者	482/4089 (11.8)	404/4090 (9.9)	0.0055
无抗血栓剂	22/449 (4.9)	22/455 (4.8)	1.0000
抗血栓剂	460/3640 (12.6)	382/3635 (10.5)	0.0048
抗血小板剂	415/3407 (12.2)	349/3417 (10.2)	0.0101
一种抗血小板剂	216/2166 (10.0)	174/2098 (8.3)	0.0628
两种或多种抗血小板剂	199/1241 (16.0)	175/1319 (13.3)	0.0501
阿司匹林	290/2832 (10.2)	219/2800 (7.8)	0.0016
仅阿司匹林（阿司匹林作为单一疗法）	125/1699 (7.4)	93/1631 (5.7)	0.0584
氯吡格雷	124/951 (13.0)	91/971 (9.4)	0.0113
仅氯吡格雷（氯吡格雷作为单一疗法）	7/103 (6.8)	6/91 (6.6)	1.0000
抗凝剂	230/989 (23.3)	195/1009 (19.3)	0.0331
华法林	70/345 (20.3)	50/339 (14.7)	0.0701
仅华法林（华法林作为单一疗法）	26/143 (18.2)	16/140 (11.4)	0.1327
单一抗血小板剂加抗凝剂	89/401 (22.2)	76/396 (19.2)	0.3362
两种或多种抗血小板剂加抗凝剂	96/355 (27.0)	86/395 (21.8)	0.1050

[1948] 注:n为具有治疗中出现的出血不良事件的患者人数;N是每个药物类别中的受试者总数。

[1949] 表97D.具有任何出血事件的患者总结,基线抗血栓药物(ITT群体)

出血患者/具有风险的患者 (%)

[1950]

抗血栓疗法（基线）	二十碳五烯酸乙基 n/N (%)	安慰剂 n/N (%)	Fisher 精确 P 值
所有随机患者	482/4089 (11.8)	404/4090 (9.9)	0.0055
无抗血栓剂	45/584 (7.7)	42/601 (7.0)	0.6572
抗血栓剂	437/3505 (12.5)	362/3489 (10.4)	0.0061
抗血小板剂	389/3257 (11.9)	321/3236 (9.9)	0.0097
一种抗血小板剂	269/2416 (11.1)	234/2408 (9.7)	0.1094
两种或多种抗血小板剂	120/841 (14.3)	87/828 (10.5)	0.0213
阿司匹林	369/3095 (11.9)	302/3084 (9.8)	0.0078
仅阿司匹林（阿司匹林作为单一疗法）	228/2174 (10.5)	201/2168 (9.3)	0.1862
氯吡格雷	122/847 (14.4)	80/817 (9.8)	0.0043
仅氯吡格雷（氯吡格雷作为单一疗法）	15/134 (11.2)	11/119 (9.2)	0.6812
抗凝剂	81/385 (21.0)	64/390 (16.4)	0.1172
华法林	69/327 (21.1)	57/332 (17.2)	0.2345
仅华法林（华法林作为单一疗法）	42/217 (19.4)	38/220 (17.3)	0.6215
单一抗血小板剂加抗凝剂	26/114 (22.8)	21/123 (17.1)	0.3283
两种或多种抗血小板剂加抗凝剂	7/23 (30.4)	2/14 (14.3)	0.4339

[1951] 注:n为具有治疗中出现的出血不良事件的患者人数;N是每个药物类别中的受试者总数。

[1952] 结论

[1953] 与安慰剂相比,AMR101治疗的耐受性普遍良好。在所有亚组中，AMR101组和安慰剂组的TEAE总发生率大致相似。

[1954] 总体而言,在AMR101组和安慰剂组中,分别有81.8%(3343/4089)和 81.3%(3326/4090)的患者经历了至少一种TEAE。经历任何SAE(30.6%vs 30.7%)、严重TEAE(19.7%vs 20.0%)、研究药物相关TEAE(12.6%vs 12.2%)、研究药物相关SAE(0.2%vs 0.1%)的患者比例,导致研究药物退出的TEAE (7.9%vs 8.2%)、导致研究药物退出的SAE(2.2%vs 2.2%)、或导致死亡的 SAE(2.3%vs 2.5%)在AMR101组和安慰剂组之间分别相

似。

[1955] 两个治疗组中最常见的个体TEAE是腹泻,AMR101组的发生率低于安慰剂组(分别为9.0%[367/4089]vs 11.1%[453/4090])。AMR101组中个体研究药物相关TEAE的发生率低,最常见的是腹泻(2.7%[110/4089]);腹泻被报告为一项研究药物相关的TEAE,安慰剂组的发生率略高(3.9%[161/4090])。大多数TEAE的强度为轻度或中度,AMR101组和安慰剂组的严重TEAE发生率相似(分别为19.7%[805/4089]和20.0%[816/4090])。

[1956] AMR101组外周水肿TEAE的发生率高于安慰剂组(分别为6.5% [267/4089]vs 5.0%[203/4090])。心力衰竭可能与外周水肿相关,但在新出现的CHF事件(HR 0.95[95%CI:0.77至1.17])或新出现的需要住院的CHF事件(HR 0.97[95%CI:0.77to 1.22])的三级终点在AMR101和安慰剂组中未观察到显著差异。

[1957] AMR101组的出血事件发生率在统计学上显著高于安慰剂组(分别为 11.8%[482/4089]vs 9.9%[404/4090];p=0.0055)。与安慰剂组相比,AMR101 组的严重出血事件趋于显著(分别为2.7%[111/4089]vs 2.1%[85/4090]; p=0.0605),而AMR101组中裁定的出血性中风的比率并未显著高于安慰剂组。AMR101组和安慰剂组的严重GI出血、严重CNS出血、和严重贫血的发生率总体较低且相似。两个治疗组中最常见的SAE是肺炎,AMR101组为2.6% (105/4089)的患者,安慰剂组为2.9%(118/4090])的患者。

[1958] 需要住院≥24小时的心房纤颤或扑动是CEC裁定的终点;不符合终点标准(即未明确裁定为终点)心房纤颤或扑动的发生计为TEAE或SAE。AMR101组中的明确裁定的心房纤颤/扑动终点事件的发生率显著高于安慰剂组(分别为3.1%vs 2.1%;p=0.0037)。AMR101组在临床数据库的AE数据集中报告的心房纤颤/扑动TEAE的发生率(即没有被明确裁定为终点)也显著高于安慰剂组(分别为7.7%vs 5.9%;p=0.0016);安全性数据库中报告的心房纤颤/扑动SAE的发生率(即,未明确裁定为终点和符合严重性标准)在 AMR101组和安慰剂组之间相似(分别为0.6%vs 0.5%;p=0.8827)。中风、心肌梗死、心脏骤停、和心源性猝死可能与心房纤颤或心房扑动相关,但在致死或非致死性中风(HR 0.720[95%CI:0.555至0.934;p=0.0129]),致死或非致死性心肌梗死(HR 0.688[95%CI:0.585至0.808;p<0.0001]),心脏骤停(HR 0.52[95%CI:0.31至0.86]),和心源性猝死(HR 0.69[95%CI:0.50 至0.96])方面,AMR101组的风险显著低于安慰剂组。

[1959] 唯一导致任一治疗组中>0.5%患者研究药物退出的研究药物相关TEAE 是腹泻,AMR101组的发生率低于安慰剂组(分别为1.0%[41/4089]和1.6% [66/4090])。与临床实验室、ECG、生命体征、或体格检查参数相关的发现在治疗组之间基本一致。

[1960] 示例6:二十碳五烯酸乙酯(VASCEPA®)的安全性分析

[1961] 超过320,000名患者目前正在接受二十碳五烯酸乙酯(可与AMR101或VASCEPA®互换引用)治疗。凭借超过7年的上市后经验,没有迹象表明需要更改标签,也没有出于安全性原因采取任何行动。在接受二十碳五烯酸乙酯治疗的患者中,共报告了1,204起独特的不良事件(AE)。然而,上市后报告中没有发现心房纤颤和扑动的迹象。

[1962] 不良事件:在报告的1,204种独特AE中,最常见的包括:关节痛、产品味道异常、血液甘油三酯升高、腹泻、恶心、和打嗝。定期全面审查未发现任何新的显著安全性信息,也未出于任何安全性原因采取任何行动。迄今为止收到的上市后报告的益处风险评估没有变化。

[1963] 严重不良事件:共有48例严重和意外AE报告,共计69例个体严重 AE。四份报告显示了致死的结果,包括:一份自杀报告,一份意外火灾死亡报告,以及两份原因不明但有二十碳五烯酸乙酯服用的报告。然而,只有三种严重的AE可能与二十碳五烯酸乙酯相关,包括:冠状动脉闭塞、新生儿呼吸窘迫疾病、和肝酶升高。在三个严重的不良事件中,只有新生儿和肝酶升高被评估为可能与使用二十碳五烯酸乙酯相关。上市后安全性分析显示另外13种可能与二十碳五烯酸乙酯相关的严重AE,包括:2份关于窒息/窒息感的报告,2 份关于鼻出血的报告、心房纤颤、腹泻、呼吸困难、过敏、意识丧失、恶心、预晕厥、前列腺癌、和晕厥。

[1964] 非严重不良事件:上市后安全性分析显示共有1,156例独特的非严重 AE。最常见的非严重AE报告是胃肠道(GI)疾病,包括:腹泻、恶心、打嗝、腹痛、上腹痛、腹部不适、消化不良、吞咽困难、腹胀、干呕、胀气和呕吐。

[1965] 总之,FDA在批准后不迟于18个月审查新产品的安全性。FDA报告说,二十碳五烯酸乙酯没有需要更改标签的重大安全问题。所有肝脏报告均处于持续监测之下。

[1966] 本公开的多个实施例在下文阐述。

[1967] 段落A.一种治疗患者的方法,包括:通过以下方式确定或已经确定所述患者的甘油三酯水平是否至少为150mg/dl以及心房纤颤和/或心房扑动的病史:获得或已经获得表明所述患者的甘油三酯水平至少为150mg/dl以及之前已经有心房纤颤和/或心房扑动的症状和/或之前被诊断患有心房纤颤和/或心房扑动的信息;和/或监测或已经监测受试者的甘油三酯水平至少为150mg/dl 以及心房纤颤和/或心房扑动的症状;并且(a)如果所述患者之前已经有心房纤颤和/或心房扑动的症状,之前被诊断患有心房纤颤和/或心房扑动,和/或在监测时有心房纤颤和/或心房扑动的症状,则(i)确定如果向所述患者每天施用约4g二十碳五烯酸(EPA),所述患者将经历心房纤颤和/或心房扑动的症状的风险是否大于降低所述患者的一种或多种心血管事件的风险;或(ii)确定如果向所述患者每天施用约4g EPA,降低一种或多种心血管事件的风险是否大于所述患者将经历心房纤颤和/或心房扑动的症状的风险;并且(b)如果 (i)中所述患者将经历心房纤颤和/或心房扑动的症状的风险更大,则向所述患者施用心房纤颤和/或心房扑动治疗剂而不是每天约4g EPA;和(c)如果降低(ii)中所述患者的一种或多种心血管事件风险的风险更大,则向所述患者每天施用约4g EPA。

[1968] 段落B.根据段落A所述的方法,其中,如果每天施用约4g EPA,则 (c)中所述受试者可能经历(1)心房纤颤和/或心房扑动的症状的频率增加,和(2)心血管事件的频率降低。

[1969] 段落C.根据段落A或B所述的方法,其中,所述受试者正在接受他汀类药物治疗并且无论所述受试者处于(a)还是(b),均继续用所述他汀类药物治疗所述受试者。

[1970] 段落D.一种治疗受试者的方法,包括:通过以下方式确定或已经确定所述受试者的甘油三酯水平是否至少为150mg/dl以及心房纤颤和/或心房扑动的病史:(i)获得或已经获得表明所述受试者的甘油三酯水平至少为150mg/dl 以及之前已经有心房纤颤和/或心房扑动的症状和/或之前被诊断患有心房纤颤和/或心房扑动的信息;和/或(ii)监测或已经监测所述受试者的甘油三酯水平至少为150mg/dl以及心房纤颤和/或心房扑动的症状;并且(a)如果所述受试者之前已经有心房纤颤和/或心房扑动的症状,之前被诊断患有心房纤颤和/或心房扑动,和/或在监测期间确定了心房纤颤和/或心房扑动的症状,则向所述受试者施用心房纤颤和/或心房扑动治疗剂,和(b)如果所述受试者之前没有心房纤颤和/或

心房扑动的症状，之前没有被诊断患有心房纤颤和/或心房扑动，和/或在监测期间没有确定心房纤颤和/或心房扑动的症状，则向所述受试者每天施用约4g二十碳五烯酸(EPA)以降低心血管事件的风险，其中，向(a) 中所述受试者施用心房纤颤和/或心房扑动治疗剂后的心房纤颤和/或心房扑动的风险低于如果向(a)中所述受试者每天施用约4g EPA的风险。

[1971] 段落E.根据段落D所述的方法，其中，如果每天施用约4g EPA，则 (a)中所述受试者可能经历(1)心房纤颤和/或心房扑动的症状的频率增加，和(2)心血管事件的频率降低。

[1972] 段落F.根据段落E或D所述的方法，其中，所述受试者正在接受他汀类药物治疗并且无论所述受试者处于(a)还是(b)，均继续用所述他汀类药物治疗所述受试者。

[1973] 段落G.根据段落A至F中任一项所述的方法，其中，所述心房纤颤和 /或心房扑动治疗剂是华法林，β阻滞剂，钙通道阻滞剂中的一种或多种。

[1974] 段落H.根据段落G所述的方法，其中，所述华法林以每天约25mg的剂量施用。

[1975] 段落I.根据段落A至H中任一项所述的方法，其中，降低所述受试者心血管事件风险还包括确定预期发生一种或多种心血管益处。

[1976] 段落J.根据段落A至I中任一项所述的方法，其中，所述心血管事件不包括心房纤颤和/或心房扑动。

[1977] 段落K.一种治疗方法，包括：确认其所测量的甘油三酯水平高于150 mg/dl并且之前已经经历过心房纤颤或心房扑动的症状的受试者；确定甘油三酯水平高于150mg/dl并且之前已经经历过心房纤颤或心房扑动发作的个体在每天用4g二十碳五烯酸(EPA)治疗后，可能经历(1)心房纤颤或心房扑动发作频率的增加，和(2)除心房纤颤或心房扑动以外的心血管事件频率的降低；并根据以下(a)或(b)选择治疗：(a)确定降低所述受试者除心房纤颤或心房扑动以外的心血管事件频率值得增加所述受试者心房纤颤或心房扑动频率的风险，并因此每天用4g EPA治疗所述受试者；或(b)确定降低所述受试者除心房纤颤或心房扑动以外的心血管事件频率不值得增加所述受试者心房纤颤或心房扑动频率的风险，并因此将所述受试者排除在EPA治疗之外，而是用他汀类药物治疗所述受试者。

[1978] 段落L.一种治疗方法，包括：确认其所测量的甘油三酯水平高于150 mg/dl，正在用他汀类药物治疗，并且之前已经经历过心房纤颤或心房扑动的症状的受试者；确定甘油三酯水平高于150mg/dl，正在用他汀类药物治疗，并且之前已经经历过心房纤颤或心房扑动发作的个体在每天用4g二十碳五烯酸 (EPA)治疗后，可能经历(1)心房纤颤或心房扑动发作频率的增加，和(2) 除心房纤颤或心房扑动以外的心血管事件频率的降低；并根据以下(a)或(b) 选择治疗：(a)确定降低所述受试者除心房纤颤或心房扑动以外的心血管事件频率值得增加所述受试者心房纤颤或心房扑动频率的风险，并因此每天用4g EPA和他汀类药物治疗所述受试者；或(b)确定降低所述受试者除心房纤颤或心房扑动以外的心血管事件频率不值得增加所述受试者心房纤颤或心房扑动频率的风险，并因此将所述受试者排除在EPA治疗之外，而是继续用他汀类药物治疗所述受试者。

[1979] 段落M.一种治疗方法，包括：确认其所测量的甘油三酯水平高于150 mg/dl，正在用他汀类药物治疗，并且之前有心房纤颤或心房扑动的病史的受试者；确定甘油三酯水平高于150mg/dl，正在用他汀类药物治疗，并且之前有心房纤颤或心房扑动的病史的个体在每天用4g二十碳五烯酸(EPA)治疗后，可能经历(1)心房纤颤或心房扑动发作频率的增加，和(2)EPA治疗预期产生的心血管益处；并根据以下(a)或(b)选择治疗：(a)确定该预期的心

血管益处值得增加所述受试者心房纤颤或心房扑动频率的风险，并因此每天用4 g EPA治疗所述受试者；或(b)确定该预期的心血管益处不值得增加所述受试者心房纤颤或心房扑动频率的风险，并因此将所述受试者排除在EPA治疗之外，而是用他汀类药物治疗所述受试者。

[1980] 段落N.一种降低甘油三酯水平为至少约150mg/dl的受试者心血管事件风险的方法，所述方法包括向所述受试者每天施用至少约4g二十碳五烯酸 (EPA)持续有效减少所述心血管事件的时间段，其中，所述受试者在所述有效减少所述心血管事件的风险的时间段内发生心房纤颤和/或心房扑动。

[1981] 段落O.根据段落N所述的方法，其中，所述受试者在被施用4g EPA 之前不具有心房纤颤和/或扑动的病史。

[1982] 段落P.一种降低甘油三酯水平为至少约150mg/dl且年龄小于65岁的受试者心血管事件风险的方法，所述方法包括向所述受试者每天施用至少约4 g二十碳五烯酸(EPA)持续有效减少所述心血管事件的时间段，其中所述受试者不表现出心房纤颤和/或心房扑动的症状的增加。

[1983] 段落Q.根据段落A至P中任一项所述的方法，其中，所述受试者具有确定的心血管疾病。

[1984] 段落R.根据段落Q所述的方法，其中，所述已确定的心血管疾病通过以下任何一种的存在来确定：所记录的冠状动脉疾病，所记录的脑血管疾病，所记录的颈动脉疾病，所记录的外周动脉疾病，或其组合。

[1985] 段落S.根据段落A至P中任一项所述的方法，其中，所述受试者没有已确定的心血管疾病，但至少有两种心血管疾病的风险因子。

[1986] 段落T.根据段落A至S中任一项所述的方法，其中，EPA以每天1至 4个剂量单位施用于所述受试者。

[1987] 段落U.根据段落A至T中任一项所述的方法，其中，所述受试者具有以下一项或多项：约200mg/dL至约300mg/dL的基线非HDL-C值；约250 mg/dL至约300mg/dL的基线总胆固醇值；约140mg/dL至约200mg/dL的基线VLDL-C值；约10mg/dL至约30mg/dL的基线HDL-C值；和/或约40mg/dL 至约100mg/dL的基线LDL-C值。

[1988] 段落V.根据段落A至U中任一项所述的方法，其中，向所述受试者施用EPA至少约4个月，至少约1年，至少约2年，至少约3年，至少约4年，或至少约5年。

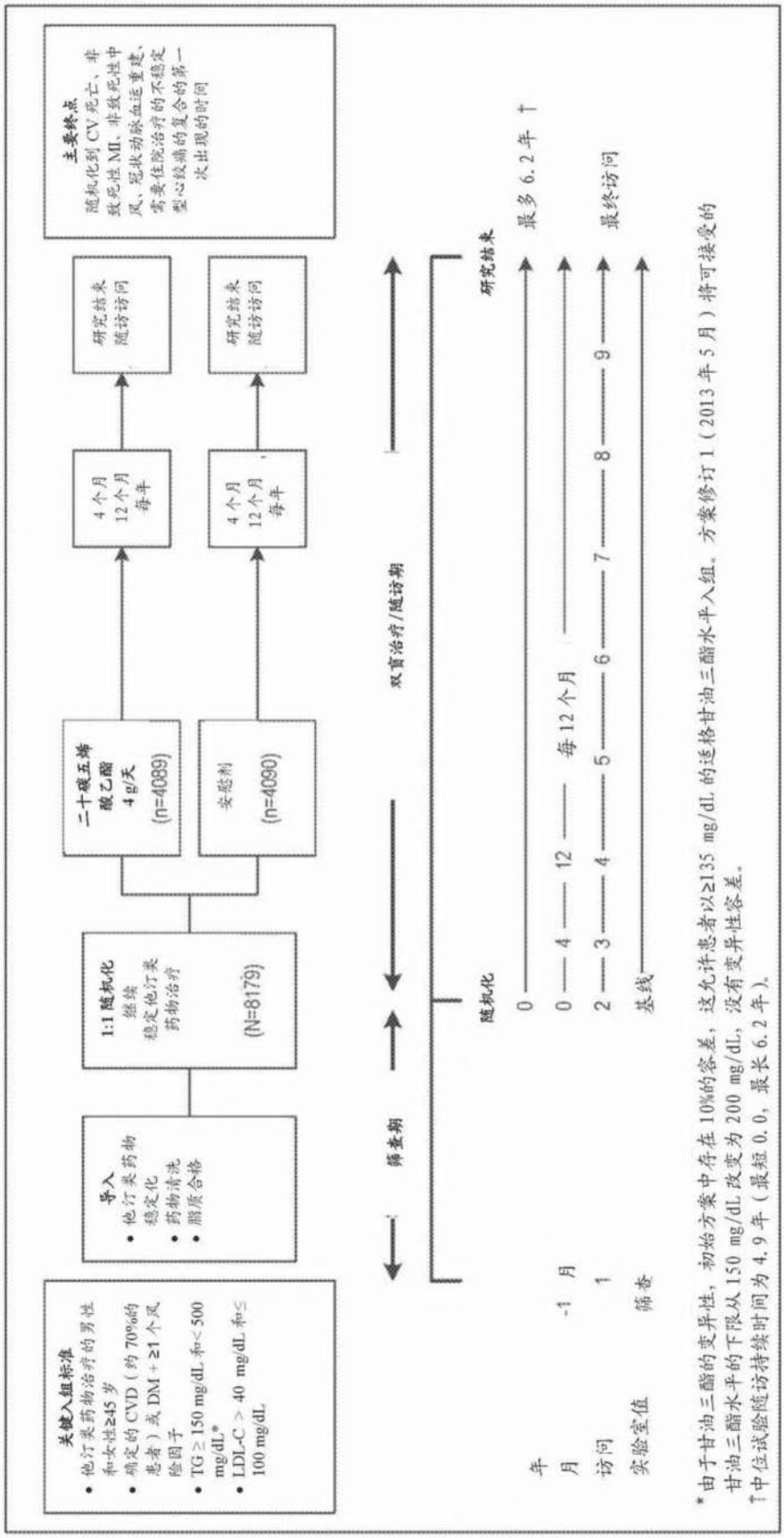

关键入组标准
• 他汀类药物治疗的男性和女性≥45 岁
• 确定的 CVD（约 70%的患者）或 DM + ≥1 个风险因子
• TG ≥ 150 mg/dL 和< 500 mg/dL*
• LDL-C > 40 mg/dL 和≤ 100 mg/dL
导入
• 他汀类药物稳定化
• 药物清洗
• 脂质合格
1:1 随机化
继续稳定他汀类药物治疗
(N=8179)
二十碳五烯酸乙酯 4 g/天 (n=4089)
安慰剂 (n=4090)
4 个月 12 个月 每年
4 个月 12 个月 每年
研究结束随访访问
研究结束随访访问
主要终点
随机化到 CV 死亡、非致死性 MI、非致死性中风、冠状动脉血运重建、需要住院治疗的不稳定型心绞痛的复合的第一次出现的时间
筛查期
双盲治疗/随访期
随机化
研究结束
年
月
访问
实验室值
筛查
-1 月
1
基线
0
0 — 4 — 12 — 每 12 个月
2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9
最多 6.2 年 †
最终访问
* 由于甘油三酯的变异性，初始方案中存在 10%的容差，这允许患者以≥135 mg/dL 的适格甘油三酯水平入组。方案修订 1（2013 年 5 月）将可接受的甘油三酯水平的下限从 150 mg/dL 改变为 200 mg/dL，没有变异性容差。
† 中位试验随访持续时间为 4.9 年（最短 0.0，最长 6.2 年）。

图1

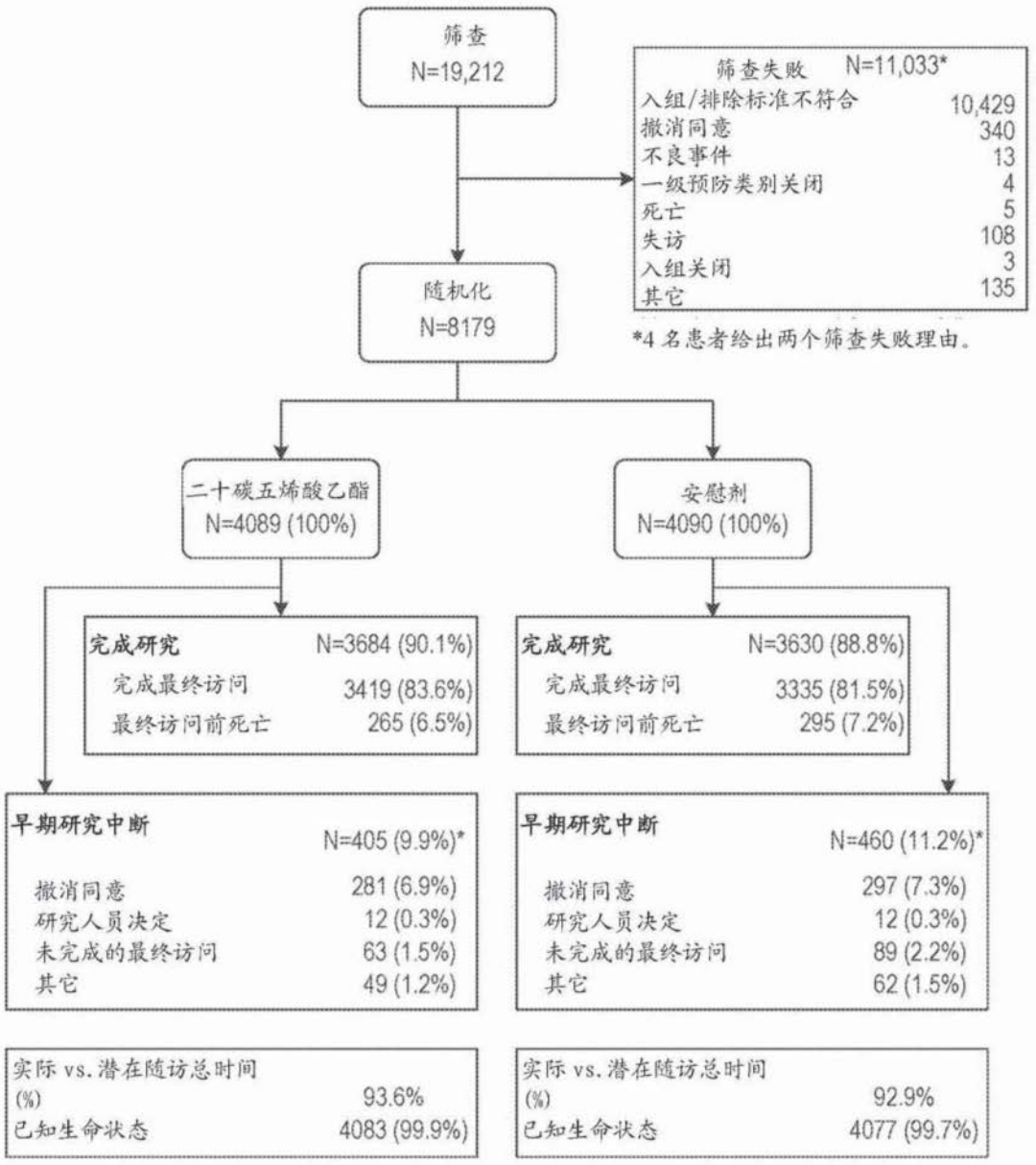

筛查
N=19,212
筛查失败 N=11,033*
入组/排除标准不符合 10,429
撤消同意 340
不良事件 13
一级预防类别关闭 4
死亡 5
失访 108
入组关闭 3
其它 135
*4 名患者给出两个筛查失败理由。
随机化
N=8179
二十碳五烯酸乙酯
N=4089 (100%)
安慰剂
N=4090 (100%)
完成研究 N=3684 (90.1%)
完成最终访问 3419 (83.6%)
最终访问前死亡 265 (6.5%)
完成研究 N=3630 (88.8%)
完成最终访问 3335 (81.5%)
最终访问前死亡 295 (7.2%)
早期研究中断 N=405 (9.9%)*
撤消同意 281 (6.9%)
研究人员决定 12 (0.3%)
未完成的最终访问 63 (1.5%)
其它 49 (1.2%)
早期研究中断 N=460 (11.2%)*
撤消同意 297 (7.3%)
研究人员决定 12 (0.3%)
未完成的最终访问 89 (2.2%)
其它 62 (1.5%)
实际 vs. 潜在随访总时间 (%) 93.6%
已知生命状态 4083 (99.9%)
实际 vs. 潜在随访总时间 (%) 92.9%
已知生命状态 4077 (99.7%)

图2

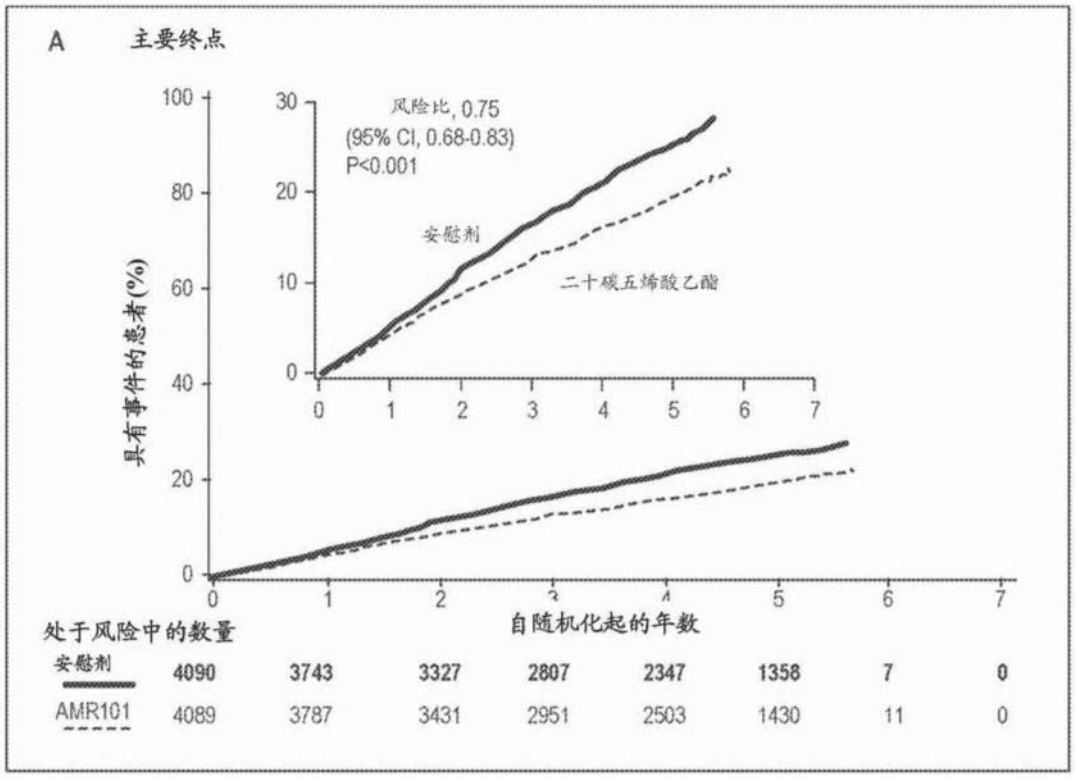

A 主要终点
风险比, 0.75
(95% CI, 0.68-0.83)
P<0.001
安慰剂
二十碳五烯酸乙酯
具有事件的患者(%)
自随机化起的年数
处于风险中的数量
安慰剂 4090 3743 3327 2807 2347 1358 7 0
AMR101 4089 3787 3431 2951 2503 1430 11 0

图3A

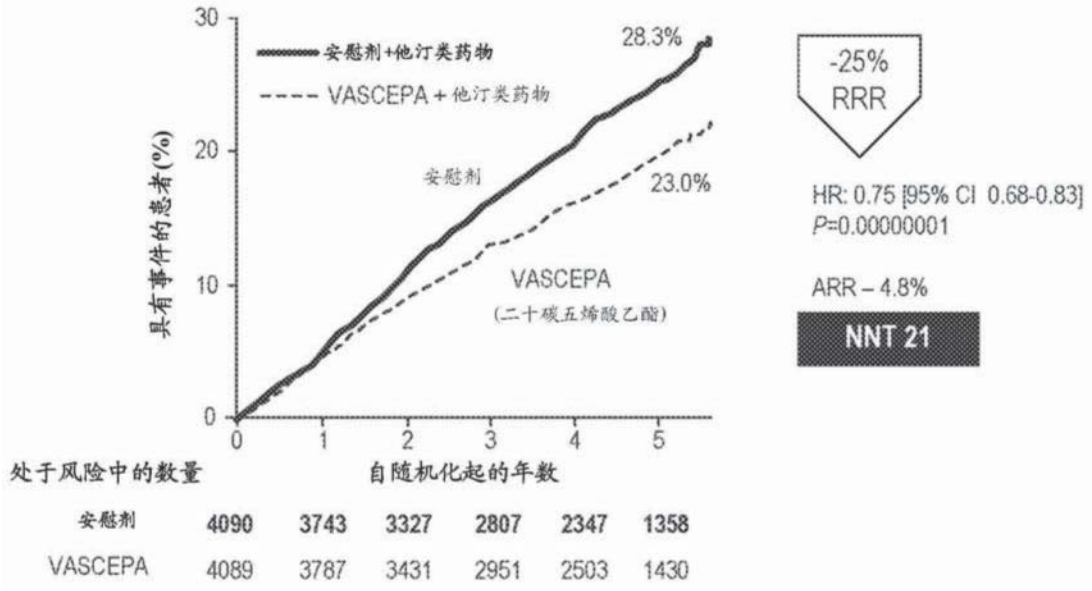

安慰剂+他汀类药物
VASCEPA + 他汀类药物
28.3%
23.0%
安慰剂
VASCEPA
(二十碳五烯酸乙酯)
具有事件的患者(%)
自随机化起的年数
-25% RRR
HR: 0.75 [95% CI 0.68-0.83]
P=0.00000001
ARR – 4.8%
NNT 21
处于风险中的数量
安慰剂 4090 3743 3327 2807 2347 1358
VASCEPA 4089 3787 3431 2951 2503 1430

图3B

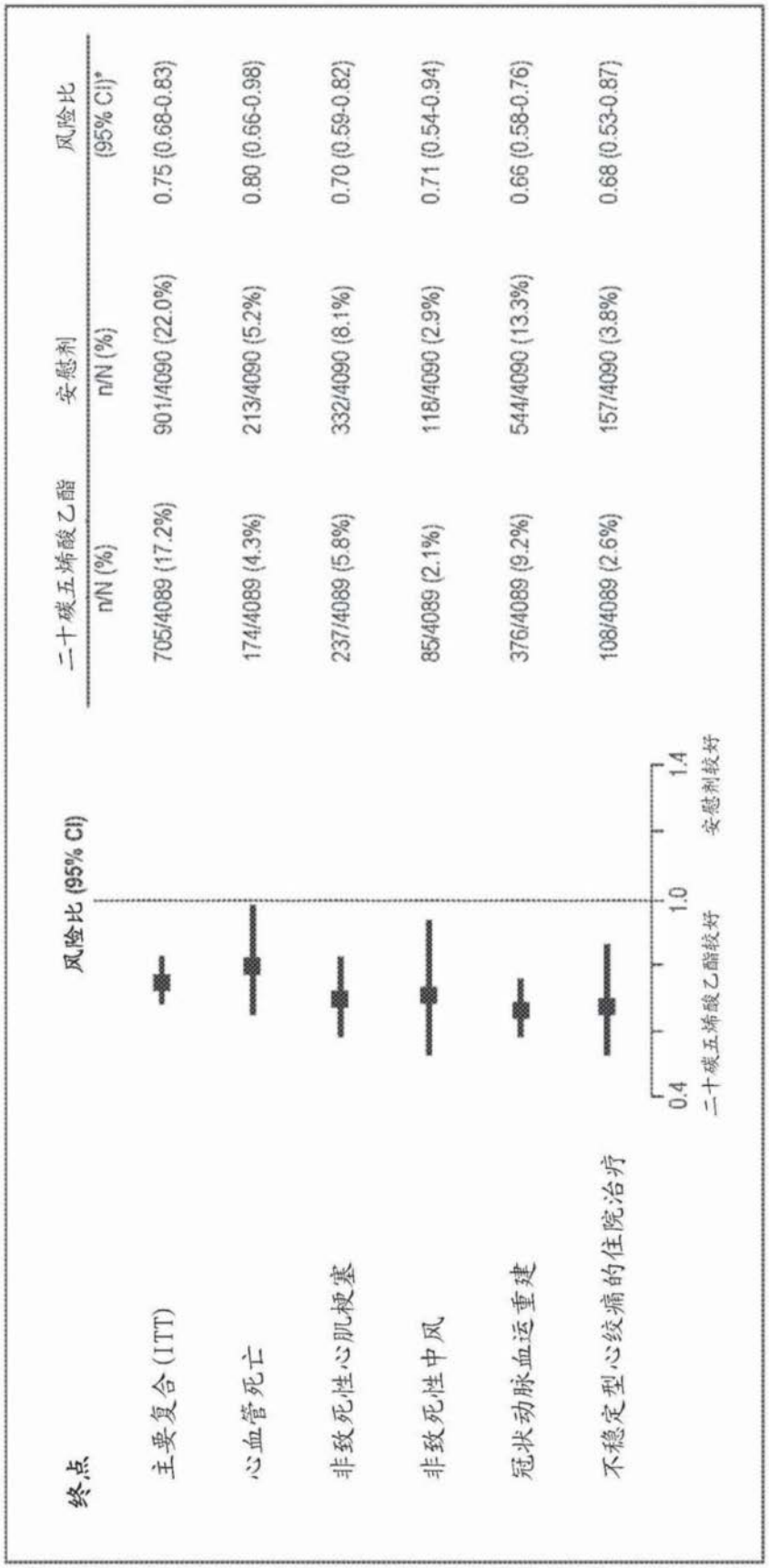

终点
风险比 (95% CI)
二十碳五烯酸乙酯 安慰剂 风险比
n/N (%) n/N (%) (95% CI)*
主要复合 (ITT) 705/4089 (17.2%) 901/4090 (22.0%) 0.75 (0.68-0.83)
心血管死亡 174/4089 (4.3%) 213/4090 (5.2%) 0.80 (0.66-0.98)
非致死性心肌梗塞 237/4089 (5.8%) 332/4090 (8.1%) 0.70 (0.59-0.82)
非致死性中风 85/4089 (2.1%) 118/4090 (2.9%) 0.71 (0.54-0.94)
冠状动脉血运重建 376/4089 (9.2%) 544/4090 (13.3%) 0.66 (0.58-0.76)
不稳定型心绞痛的住院治疗 108/4089 (2.6%) 157/4090 (3.8%) 0.68 (0.53-0.87)
0.4
1.0
1.4
二十碳五烯酸乙酯较好
安慰剂较好

图4

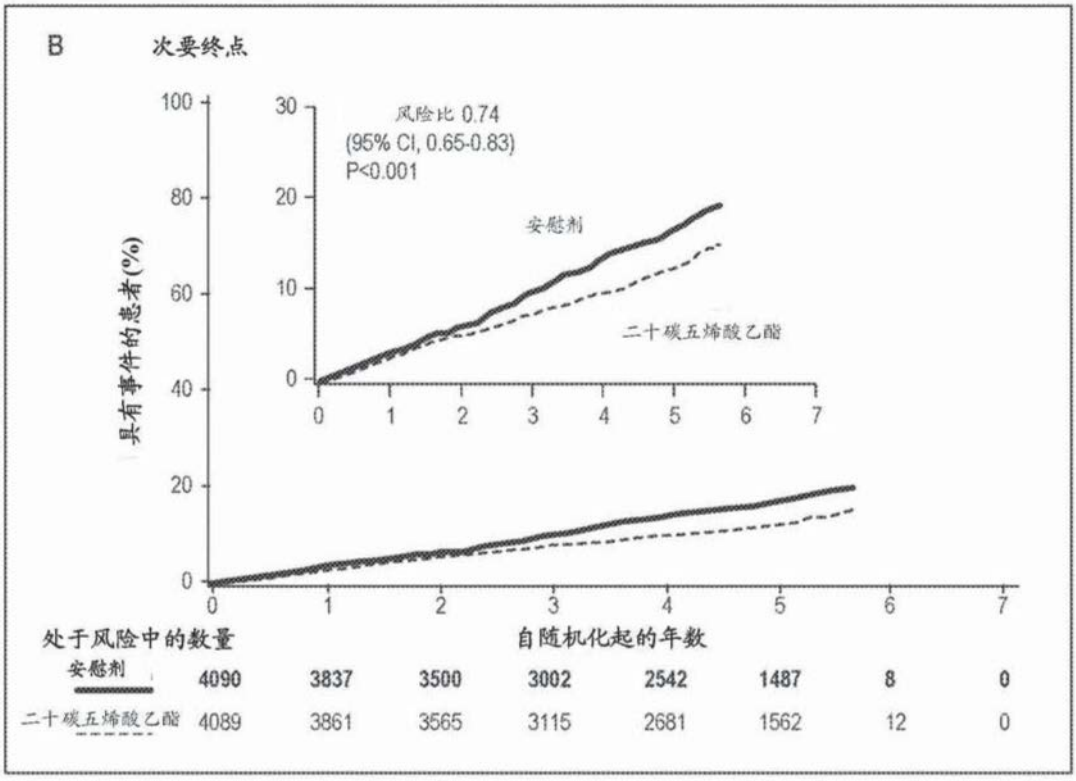

B
次要终点
风险比 0.74
(95% CI, 0.65-0.83)
P<0.001
安慰剂
二十碳五烯酸乙酯
具有事件的患者(%)
自随机化起的年数
处于风险中的数量
安慰剂 4090 3837 3500 3002 2542 1487 8 0
二十碳五烯酸乙酯 4089 3861 3565 3115 2681 1562 12 0

图5A

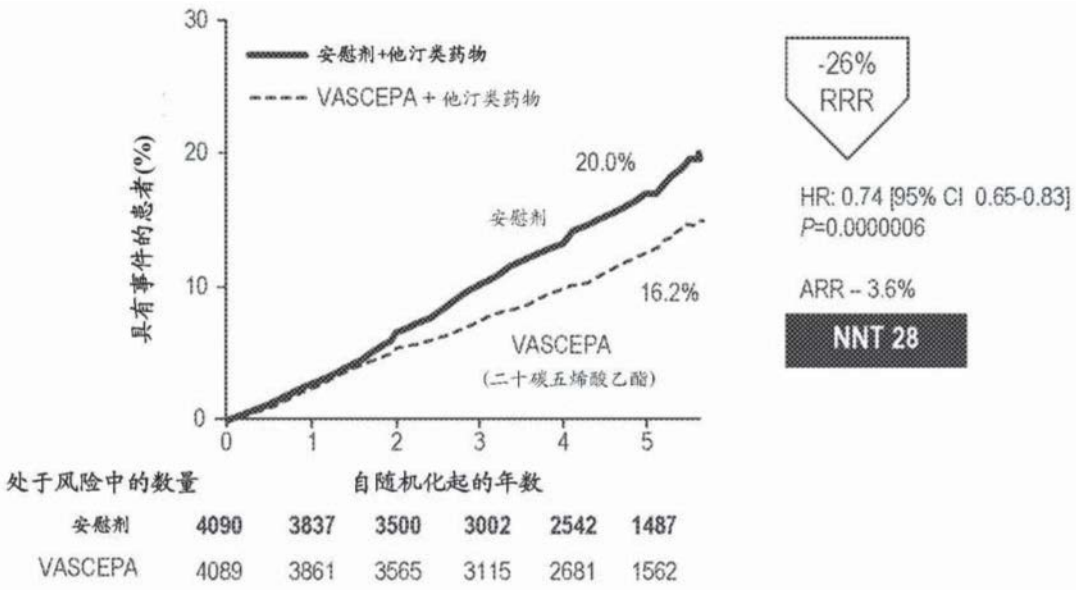

安慰剂+他汀类药物
VASCEPA + 他汀类药物
20.0%
安慰剂
16.2%
VASCEPA
(二十碳五烯酸乙酯)
具有事件的患者(%)
自随机化起的年数
-26%
RRR
HR: 0.74 [95% CI 0.65-0.83]
P=0.0000006
ARR - 3.6%
NNT 28
处于风险中的数量
安慰剂 4090 3837 3500 3002 2542 1487
VASCEPA 4089 3861 3565 3115 2681 1562

图5B

图11-3：主要和关键次要终点的个体成分的分析的森林图（ITT群体）

缩写：CI = 置信区间；MI = 心肌梗死；ITT = 意向治疗。

图6

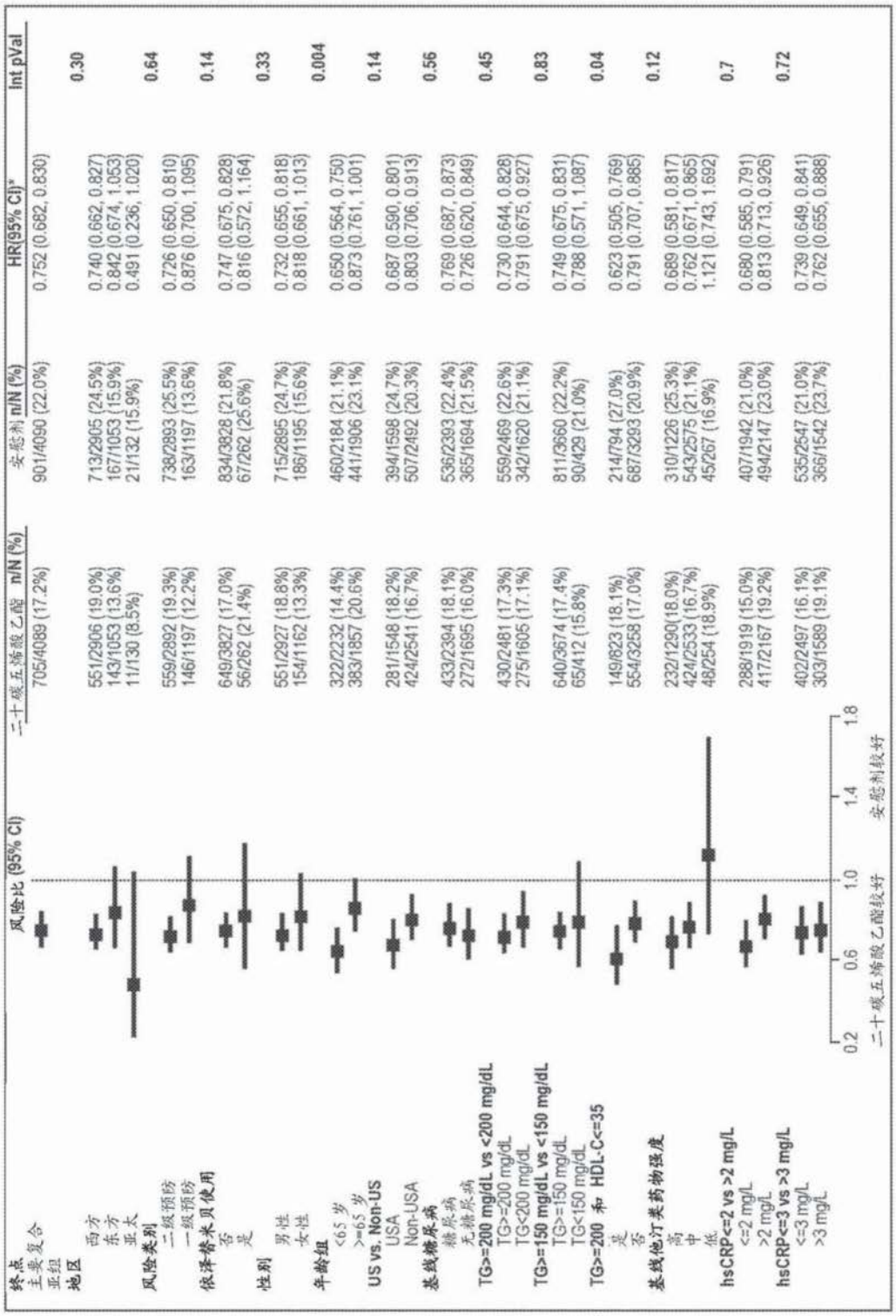

终点
主要复合
亚组
地区
西方
东方
亚太
风险类别
二级预防
一级预防
依泽替米贝使用
否
是
性别
男性
女性
年龄组
<65 岁
>=65 岁
US vs. Non-US
USA
Non-USA
基线糖尿病
糖尿病
无糖尿病
TG>=200 mg/dL vs <200 mg/dL
TG>=200 mg/dL
TG<200 mg/dL
TG>=150 mg/dL vs <150 mg/dL
TG>=150 mg/dL
TG<150 mg/dL
TG>=200 和 HDL-C<=35
是
否
基线他汀类药物强度
高
中
低
hsCRP<=2 vs >2 mg/L
<=2 mg/L
>2 mg/L
hsCRP<=3 vs >3 mg/L
<=3 mg/L
>3 mg/L
风险比 (95% CI)
二十碳五烯酸乙酯 n/N (%)
安慰剂 n/N (%)
HR(95% CI)*
Int pVal
705/4089 (17.2%)
901/4090 (22.0%)
0.752 (0.682, 0.830)
0.30
551/2906 (19.0%)
713/2905 (24.5%)
0.740 (0.662, 0.827)
143/1053 (13.6%)
167/1053 (15.9%)
0.842 (0.674, 1.053)
11/130 (8.5%)
21/132 (15.9%)
0.491 (0.236, 1.020)
0.64
559/2892 (19.3%)
738/2893 (25.5%)
0.726 (0.650, 0.810)
146/1197 (12.2%)
163/1197 (13.6%)
0.876 (0.700, 1.095)
0.14
649/3827 (17.0%)
834/3828 (21.8%)
0.747 (0.675, 0.828)
56/262 (21.4%)
67/262 (25.6%)
0.816 (0.572, 1.164)
0.33
551/2927 (18.8%)
715/2895 (24.7%)
0.732 (0.655, 0.818)
154/1162 (13.3%)
186/1195 (15.6%)
0.818 (0.661, 1.013)
0.004
322/2232 (14.4%)
460/2184 (21.1%)
0.650 (0.564, 0.750)
383/1857 (20.6%)
441/1906 (23.1%)
0.873 (0.761, 1.001)
0.14
281/1548 (18.2%)
394/1598 (24.7%)
0.687 (0.590, 0.801)
424/2541 (16.7%)
507/2492 (20.3%)
0.803 (0.706, 0.913)
0.56
433/2394 (18.1%)
536/2393 (22.4%)
0.769 (0.687, 0.873)
272/1695 (16.0%)
365/1694 (21.5%)
0.726 (0.620, 0.849)
0.45
430/2481 (17.3%)
559/2469 (22.6%)
0.730 (0.644, 0.828)
275/1605 (17.1%)
342/1620 (21.1%)
0.791 (0.675, 0.927)
0.83
640/3674 (17.4%)
811/3660 (22.2%)
0.749 (0.675, 0.831)
65/412 (15.8%)
90/429 (21.0%)
0.788 (0.571, 1.087)
0.04
149/823 (18.1%)
214/794 (27.0%)
0.623 (0.505, 0.769)
554/3258 (17.0%)
687/3293 (20.9%)
0.791 (0.707, 0.885)
0.12
232/1290 (18.0%)
310/1226 (25.3%)
0.689 (0.581, 0.817)
424/2533 (16.7%)
543/2575 (21.1%)
0.762 (0.671, 0.865)
48/254 (18.9%)
45/267 (16.9%)
1.121 (0.743, 1.692)
0.7
288/1919 (15.0%)
407/1942 (21.0%)
0.680 (0.585, 0.791)
417/2167 (19.2%)
494/2147 (23.0%)
0.813 (0.713, 0.926)
0.72
402/2497 (16.1%)
535/2547 (21.0%)
0.739 (0.649, 0.841)
303/1589 (19.1%)
366/1542 (23.7%)
0.762 (0.655, 0.888)
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
二十碳五烯酸乙酯较好
安慰剂较好

图7

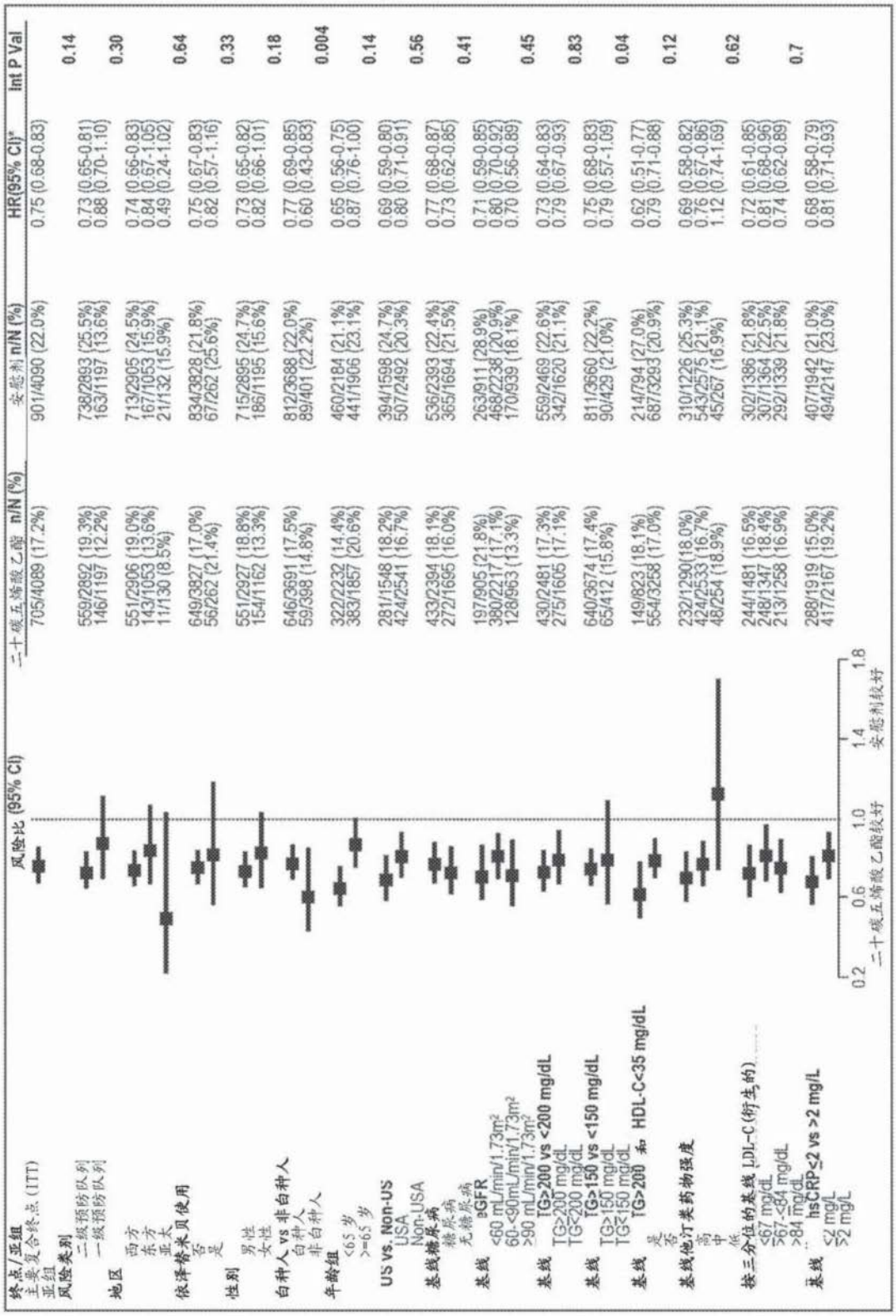

终点/亚组
主要复合终点 (ITT)
亚组
风险类别
二级预防队列
一级预防队列
地区
西方
东方
亚太
依泽替米贝使用
否
是
性别
男性
女性
白种人 vs 非白种人
白种人
非白种人
年龄组
<65 岁
>=65 岁
US vs. Non-US
USA
Non-USA
基线糖尿病
糖尿病
无糖尿病
基线 eGFR
<60 mL/min/1.73m²
60-<90mL/min/1.73m²
>90 mL/min/1.73m²
基线 TG>200 vs <200 mg/dL
TG>200 mg/dL
TG<200 mg/dL
基线 TG>150 vs <150 mg/dL
TG>150 mg/dL
TG≤150 mg/dL
基线 TG>200 & HDL-C<35 mg/dL
是
否
基线他汀类药物强度
高
中
低
按三分位的基线 LDL-C (衍生的)
≤67 mg/dL
>67-≤84 mg/dL
>84 mg/dL
基线 hsCRP≤2 vs >2 mg/L
≤2 mg/L
>2 mg/L
二十碳五烯酸乙酯 n/N (%)
765/4089 (17.2%)
559/2892 (19.3%)
146/1197 (12.2%)
551/2906 (19.0%)
143/1053 (13.6%)
11/130 (8.5%)
649/3827 (17.0%)
56/262 (21.4%)
551/2927 (18.8%)
154/1162 (13.3%)
646/3691 (17.5%)
59/398 (14.8%)
322/2232 (14.4%)
383/1857 (20.6%)
281/1548 (18.2%)
424/2541 (16.7%)
433/2394 (18.1%)
272/1695 (16.0%)
197/905 (21.8%)
380/2217 (17.1%)
128/963 (13.3%)
430/2481 (17.3%)
275/1605 (17.1%)
640/3674 (17.4%)
65/412 (15.8%)
149/823 (18.1%)
554/3258 (17.0%)
232/1290 (18.0%)
424/2533 (16.7%)
48/254 (18.9%)
244/1481 (16.5%)
248/1347 (18.4%)
213/1258 (16.9%)
288/1919 (15.0%)
417/2167 (19.2%)
安慰剂 n/N (%)
901/4090 (22.0%)
738/2893 (25.5%)
163/1197 (13.6%)
713/2905 (24.5%)
167/1053 (15.9%)
21/132 (15.9%)
834/3828 (21.8%)
67/262 (25.6%)
715/2895 (24.7%)
185/1195 (15.6%)
812/3688 (22.0%)
89/401 (22.2%)
460/2184 (21.1%)
441/1906 (23.1%)
394/1598 (24.7%)
507/2492 (20.3%)
536/2393 (22.4%)
365/1694 (21.5%)
263/911 (28.9%)
468/2238 (20.9%)
170/939 (18.1%)
559/2469 (22.6%)
342/1620 (21.1%)
811/3660 (22.2%)
90/429 (21.0%)
214/794 (27.0%)
687/3293 (20.9%)
310/1226 (25.3%)
543/2575 (21.1%)
45/267 (16.9%)
302/1386 (21.8%)
307/1364 (22.5%)
292/1339 (21.8%)
407/1942 (21.0%)
494/2147 (23.0%)
HR(95% CI)*
0.75 (0.68-0.83)
0.73 (0.65-0.81)
0.88 (0.70-1.10)
0.74 (0.66-0.83)
0.84 (0.67-1.05)
0.49 (0.24-1.02)
0.75 (0.67-0.83)
0.82 (0.57-1.16)
0.73 (0.65-0.82)
0.82 (0.66-1.01)
0.77 (0.69-0.85)
0.60 (0.43-0.83)
0.65 (0.56-0.75)
0.87 (0.76-1.00)
0.69 (0.59-0.80)
0.80 (0.71-0.91)
0.77 (0.68-0.87)
0.73 (0.62-0.85)
0.71 (0.59-0.85)
0.80 (0.70-0.92)
0.70 (0.56-0.89)
0.73 (0.64-0.83)
0.79 (0.67-0.93)
0.75 (0.68-0.83)
0.79 (0.57-1.09)
0.62 (0.51-0.77)
0.79 (0.71-0.88)
0.69 (0.58-0.82)
0.76 (0.67-0.86)
1.12 (0.74-1.69)
0.72 (0.61-0.85)
0.81 (0.68-0.96)
0.74 (0.62-0.89)
0.68 (0.58-0.79)
0.81 (0.71-0.93)
Int P Val
0.14
0.30
0.64
0.33
0.18
0.004
0.14
0.56
0.41
0.45
0.83
0.04
0.12
0.62
0.7
风险比 (95% CI)
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
二十碳五烯酸乙酯较好
安慰剂较好

图8

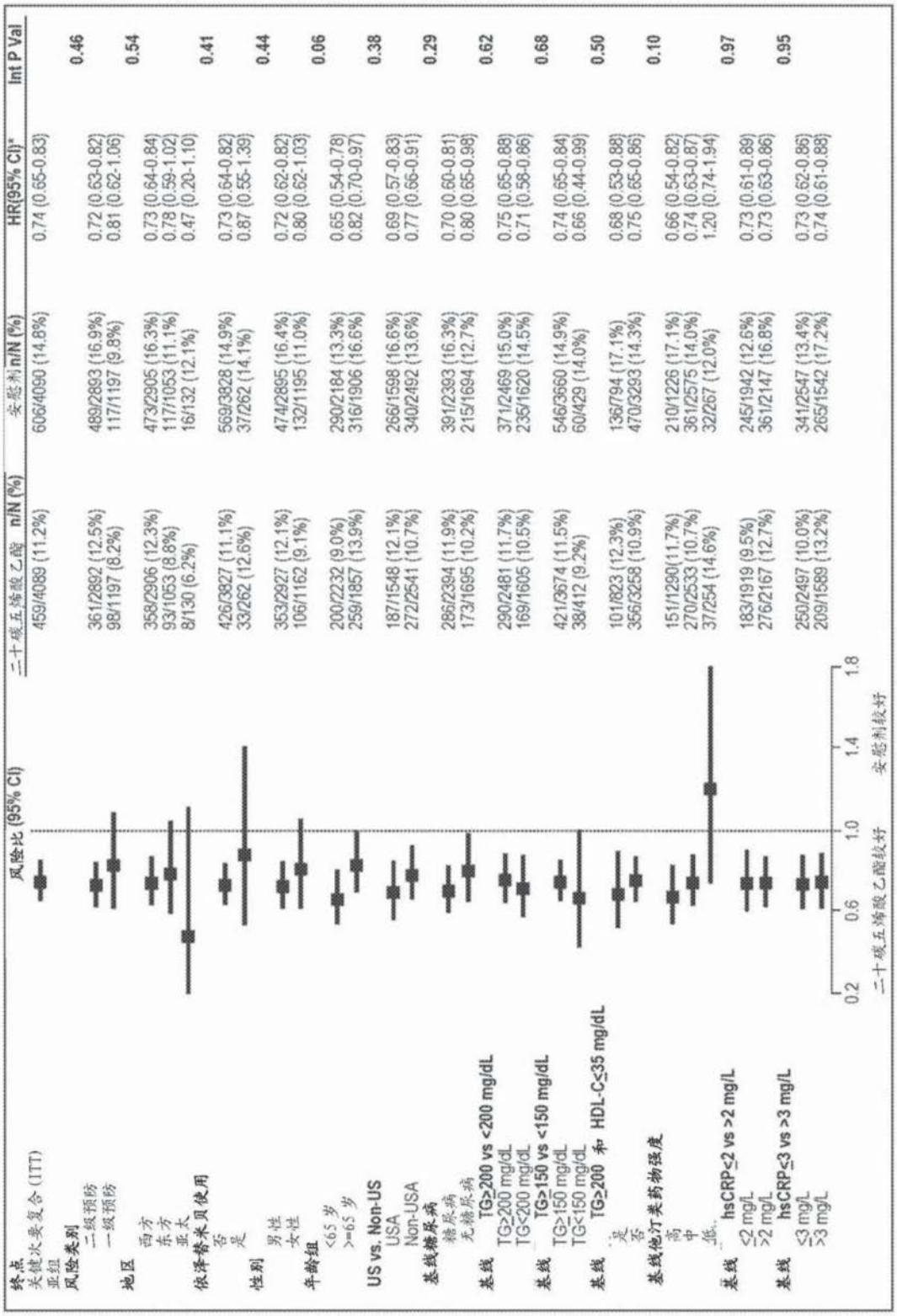

终点
关键次要复合(ITT)
亚组
风险比 (95% CI)
二十碳五烯酸乙酯 n/N (%)
安慰剂 n/N (%)
HR(95% CI)*
Int P Val
459/4089 (11.2%)
606/4090 (14.8%)
0.74 (0.65-0.83)
0.46
风险类别
二级预防
361/2892 (12.5%)
489/2893 (16.9%)
0.72 (0.63-0.82)
一级预防
98/1197 (8.2%)
117/1197 (9.8%)
0.81 (0.62-1.06)
0.54
地区
西方
358/2906 (12.3%)
473/2905 (16.3%)
0.73 (0.64-0.84)
东方
93/1053 (8.8%)
117/1053 (11.1%)
0.78 (0.59-1.02)
亚太
8/130 (6.2%)
16/132 (12.1%)
0.47 (0.20-1.10)
0.41
依泽替米贝使用
否
426/3827 (11.1%)
569/3828 (14.9%)
0.73 (0.64-0.82)
是
33/262 (12.6%)
37/262 (14.1%)
0.87 (0.55-1.39)
0.44
性别
男性
353/2927 (12.1%)
474/2895 (16.4%)
0.72 (0.62-0.82)
女性
106/1162 (9.1%)
132/1195 (11.0%)
0.80 (0.62-1.03)
0.06
年龄组
<65 岁
200/2232 (9.0%)
290/2184 (13.3%)
0.65 (0.54-0.78)
>=65 岁
259/1857 (13.9%)
316/1906 (16.6%)
0.82 (0.70-0.97)
0.38
US vs. Non-US
USA
187/1548 (12.1%)
266/1598 (16.6%)
0.69 (0.57-0.83)
Non-USA
272/2541 (10.7%)
340/2492 (13.6%)
0.77 (0.66-0.91)
0.29
基线糖尿病
糖尿病
286/2394 (11.9%)
391/2393 (16.3%)
0.70 (0.60-0.81)
无糖尿病
173/1695 (10.2%)
215/1694 (12.7%)
0.80 (0.65-0.98)
0.62
基线 TG≥200 vs <200 mg/dL
TG≥200 mg/dL
290/2481 (11.7%)
371/2469 (15.0%)
0.75 (0.65-0.88)
TG<200 mg/dL
169/1605 (10.5%)
235/1620 (14.5%)
0.71 (0.58-0.86)
0.68
基线 TG≥150 vs <150 mg/dL
TG≥150 mg/dL
421/3674 (11.5%)
546/3660 (14.9%)
0.74 (0.65-0.84)
TG<150 mg/dL
38/412 (9.2%)
60/429 (14.0%)
0.66 (0.44-0.99)
0.50
基线 TG≥200 和 HDL-C≤35 mg/dL
是
101/823 (12.3%)
136/794 (17.1%)
0.68 (0.53-0.88)
否
356/3258 (10.9%)
470/3293 (14.3%)
0.75 (0.65-0.86)
0.10
基线他汀类药物强度
高
151/1290 (11.7%)
210/1226 (17.1%)
0.66 (0.54-0.82)
中
270/2533 (10.7%)
361/2575 (14.0%)
0.74 (0.63-0.87)
低
37/254 (14.6%)
32/267 (12.0%)
1.20 (0.74-1.94)
0.97
基线 hsCRP≤2 vs >2 mg/L
≤2 mg/L
183/1919 (9.5%)
245/1942 (12.6%)
0.73 (0.61-0.89)
>2 mg/L
276/2167 (12.7%)
361/2147 (16.8%)
0.73 (0.63-0.86)
0.95
基线 hsCRP≤3 vs >3 mg/L
≤3 mg/L
250/2497 (10.0%)
341/2547 (13.4%)
0.73 (0.62-0.86)
>3 mg/L
209/1589 (13.2%)
265/1542 (17.2%)
0.74 (0.61-0.88)
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
二十碳五烯酸乙酯较好
安慰剂较好

图9

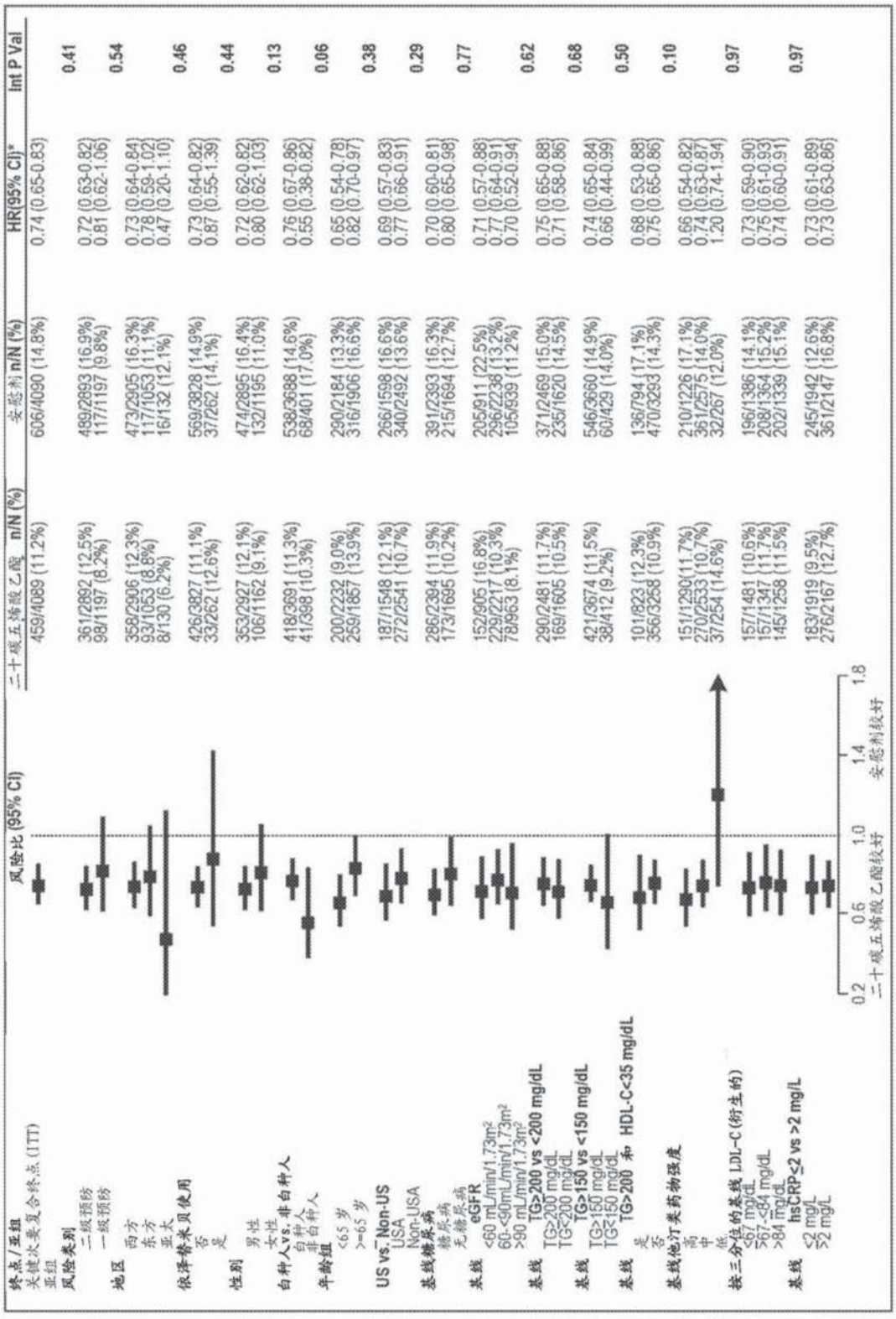

终点/亚组
关键次要复合终点(ITT)
亚组
风险类别
二级预防
一级预防
地区
西方
东方
亚太
依洛格米贝使用
否
是
性别
男性
女性
白种人vs.非白种人
白种人
非白种人
年龄组
<65 岁
>=65 岁
US vs. Non-US
USA
Non-USA
基线糖尿病
糖尿病
无糖尿病
基线 eGFR
<60 mL/min/1.73m²
60-<90mL/min/1.73m²
>90 mL/min/1.73m²
基线 TG>200 vs <200 mg/dL
TG>200 mg/dL
TG<200 mg/dL
基线 TG>150 vs <150 mg/dL
TG>150 mg/dL
TG<150 mg/dL
基线 TG>200 和 HDL-C<35 mg/dL
是
否
基线他汀类药物强度
高
中
低
按三分位的基线 LDL-C(衍生的)
<67 mg/dL
>67-<84 mg/dL
>84 mg/dL
基线 hsCRP≤2 vs >2 mg/L
≤2 mg/L
>2 mg/L
风险比 (95% CI)
二十碳五烯酸乙酯 n/N (%)
安慰剂 n/N (%)
HR(95% CI)*
Int P Val
459/4089 (11.2%)
606/4090 (14.8%)
0.74 (0.65-0.83)
0.41
361/2892 (12.5%)
489/2893 (16.9%)
0.72 (0.63-0.82)
98/1197 (8.2%)
117/1197 (9.8%)
0.81 (0.62-1.06)
0.54
358/2906 (12.3%)
473/2905 (16.3%)
0.73 (0.64-0.84)
93/1053 (8.8%)
117/1053 (11.1%)
0.78 (0.59-1.02)
8/130 (6.2%)
16/132 (12.1%)
0.47 (0.20-1.10)
0.46
426/3827 (11.1%)
569/3828 (14.9%)
0.73 (0.64-0.82)
33/262 (12.6%)
37/262 (14.1%)
0.87 (0.55-1.39)
0.44
353/2927 (12.1%)
474/2895 (16.4%)
0.72 (0.62-0.82)
106/1162 (9.1%)
132/1195 (11.0%)
0.80 (0.62-1.03)
0.13
418/3691 (11.3%)
538/3688 (14.6%)
0.76 (0.67-0.86)
41/398 (10.3%)
68/401 (17.0%)
0.55 (0.38-0.82)
0.06
200/2232 (9.0%)
290/2184 (13.3%)
0.65 (0.54-0.78)
259/1857 (13.9%)
316/1906 (16.6%)
0.82 (0.70-0.97)
0.38
187/1548 (12.1%)
266/1598 (16.6%)
0.69 (0.57-0.83)
272/2541 (10.7%)
340/2492 (13.6%)
0.77 (0.66-0.91)
0.29
286/2394 (11.9%)
391/2393 (16.3%)
0.70 (0.60-0.81)
173/1695 (10.2%)
215/1694 (12.7%)
0.80 (0.65-0.98)
0.77
152/905 (16.8%)
205/911 (22.5%)
0.71 (0.57-0.88)
229/2217 (10.3%)
296/2238 (13.2%)
0.77 (0.64-0.91)
78/963 (8.1%)
105/939 (11.2%)
0.70 (0.52-0.94)
0.62
290/2481 (11.7%)
371/2469 (15.0%)
0.75 (0.65-0.88)
169/1605 (10.5%)
235/1620 (14.5%)
0.71 (0.58-0.86)
0.68
421/3674 (11.5%)
546/3660 (14.9%)
0.74 (0.65-0.84)
38/412 (9.2%)
60/429 (14.0%)
0.66 (0.44-0.99)
0.50
101/823 (12.3%)
136/794 (17.1%)
0.68 (0.53-0.88)
356/3258 (10.9%)
470/3293 (14.3%)
0.75 (0.65-0.86)
0.10
151/1290 (11.7%)
210/1226 (17.1%)
0.66 (0.54-0.82)
270/2533 (10.7%)
361/2575 (14.0%)
0.74 (0.63-0.87)
37/254 (14.6%)
32/267 (12.0%)
1.20 (0.74-1.94)
0.97
157/1481 (10.6%)
196/1386 (14.1%)
0.73 (0.59-0.90)
157/1347 (11.7%)
208/1364 (15.2%)
0.75 (0.61-0.93)
145/1258 (11.5%)
202/1339 (15.1%)
0.74 (0.60-0.91)
0.97
183/1919 (9.5%)
245/1942 (12.6%)
0.73 (0.61-0.89)
276/2167 (12.7%)
361/2147 (16.8%)
0.73 (0.63-0.86)
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
二十碳五烯酸乙酯较好
安慰剂较好

图10

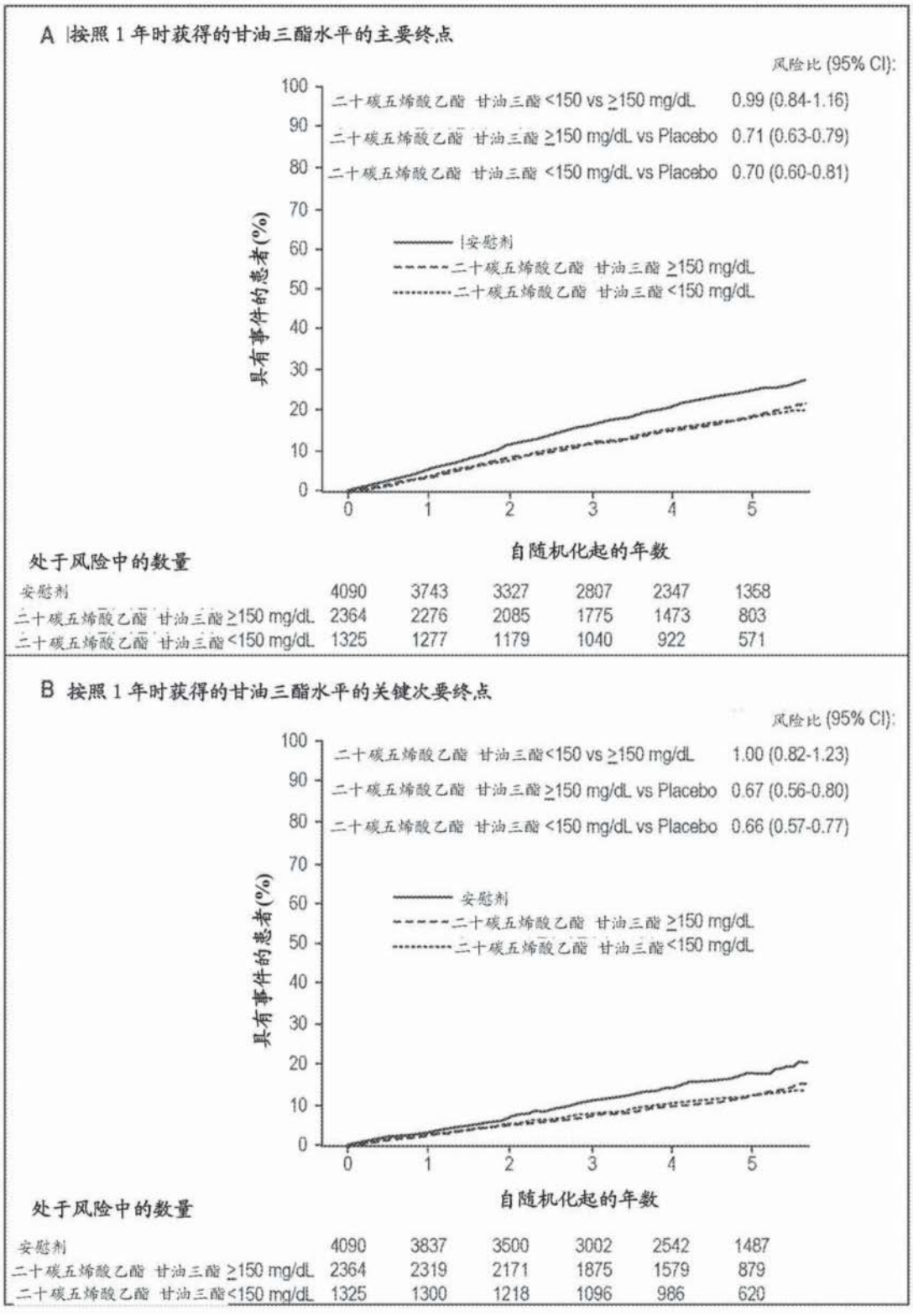

A 按照1年时获得的甘油三酯水平的主要终点
风险比 (95% CI):
二十碳五烯酸乙酯 甘油三酯 <150 vs ≥150 mg/dL 0.99 (0.84-1.16)
二十碳五烯酸乙酯 甘油三酯 ≥150 mg/dL vs Placebo 0.71 (0.63-0.79)
二十碳五烯酸乙酯 甘油三酯 <150 mg/dL vs Placebo 0.70 (0.60-0.81)
安慰剂
二十碳五烯酸乙酯 甘油三酯 ≥150 mg/dL
二十碳五烯酸乙酯 甘油三酯 <150 mg/dL
具有事件的患者(%)
自随机化起的年数
处于风险中的数量
安慰剂 4090 3743 3327 2807 2347 1358
二十碳五烯酸乙酯 甘油三酯 ≥150 mg/dL 2364 2276 2085 1775 1473 803
二十碳五烯酸乙酯 甘油三酯 <150 mg/dL 1325 1277 1179 1040 922 571
B 按照1年时获得的甘油三酯水平的关键次要终点
风险比 (95% CI):
二十碳五烯酸乙酯 甘油三酯 <150 vs ≥150 mg/dL 1.00 (0.82-1.23)
二十碳五烯酸乙酯 甘油三酯 ≥150 mg/dL vs Placebo 0.67 (0.56-0.80)
二十碳五烯酸乙酯 甘油三酯 <150 mg/dL vs Placebo 0.66 (0.57-0.77)
安慰剂
二十碳五烯酸乙酯 甘油三酯 ≥150 mg/dL
二十碳五烯酸乙酯 甘油三酯 <150 mg/dL
具有事件的患者(%)
自随机化起的年数
处于风险中的数量
安慰剂 4090 3837 3500 3002 2542 1487
二十碳五烯酸乙酯 甘油三酯 ≥150 mg/dL 2364 2319 2171 1875 1579 879
二十碳五烯酸乙酯 甘油三酯 <150 mg/dL 1325 1300 1218 1096 986 620

图11

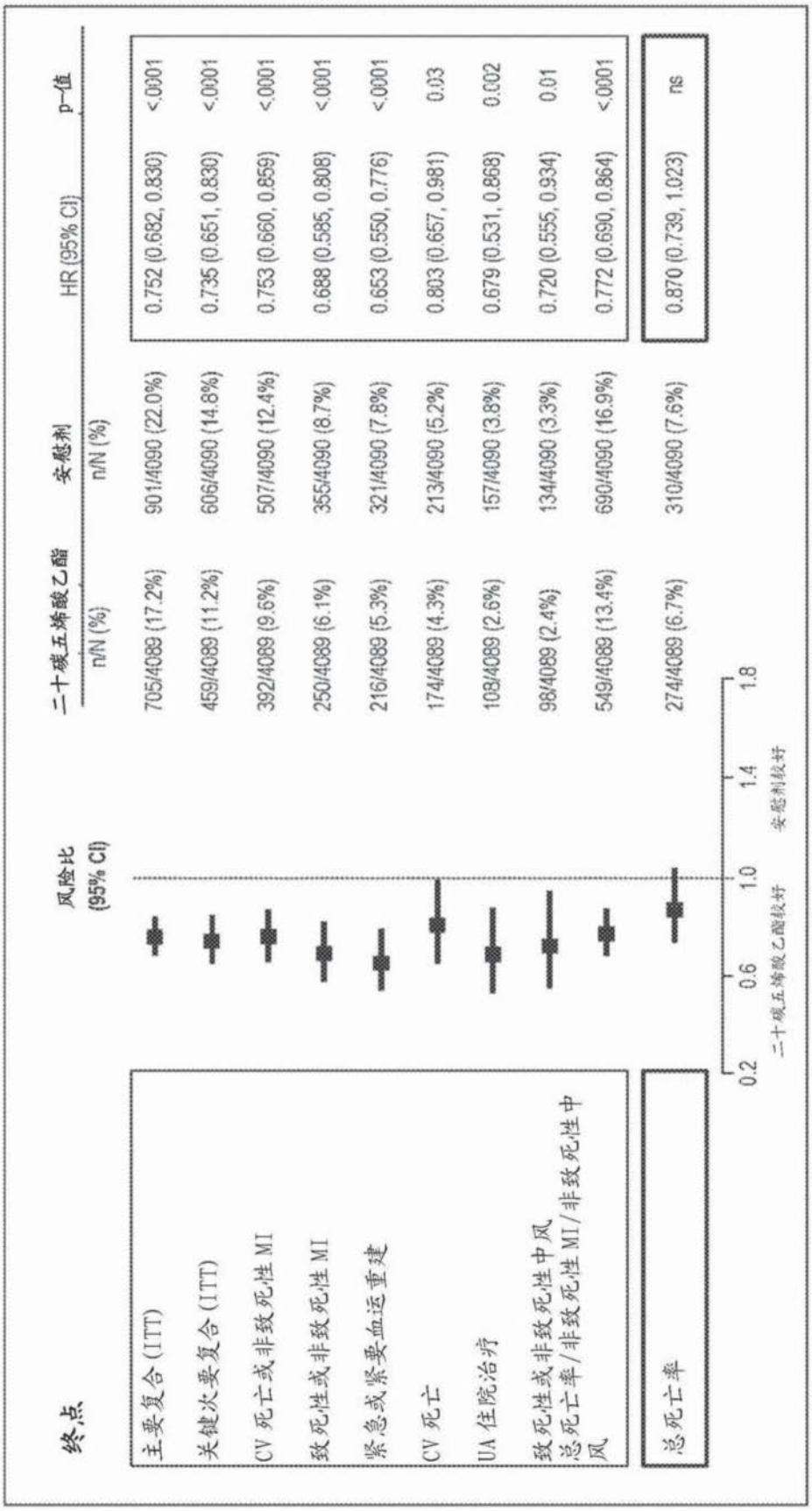

终点
风险比 (95% CI)
二十碳五烯酸乙酯 n/N (%)
安慰剂 n/N (%)
HR (95% CI)
p-值
主要复合 (ITT) 705/4089 (17.2%) 901/4090 (22.0%) 0.752 (0.682, 0.830) <.0001
关键次要复合 (ITT) 459/4089 (11.2%) 606/4090 (14.8%) 0.735 (0.651, 0.830) <.0001
CV 死亡或非致死性 MI 392/4089 (9.6%) 507/4090 (12.4%) 0.753 (0.660, 0.859) <.0001
致死性或非致死性 MI 250/4089 (6.1%) 355/4090 (8.7%) 0.688 (0.585, 0.808) <.0001
紧急或紧要血运重建 216/4089 (5.3%) 321/4090 (7.8%) 0.653 (0.550, 0.776) <.0001
CV 死亡 174/4089 (4.3%) 213/4090 (5.2%) 0.803 (0.657, 0.981) 0.03
UA 住院治疗 108/4089 (2.6%) 157/4090 (3.8%) 0.679 (0.531, 0.868) 0.002
致死性或非致死性中风 98/4089 (2.4%) 134/4090 (3.3%) 0.720 (0.555, 0.934) 0.01
总死亡率/非致死性 MI/非致死性中风 549/4089 (13.4%) 690/4090 (16.9%) 0.772 (0.690, 0.864) <.0001
总死亡率 274/4089 (6.7%) 310/4090 (7.6%) 0.870 (0.739, 1.023) ns
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
二十碳五烯酸乙酯较好
安慰剂较好

图12

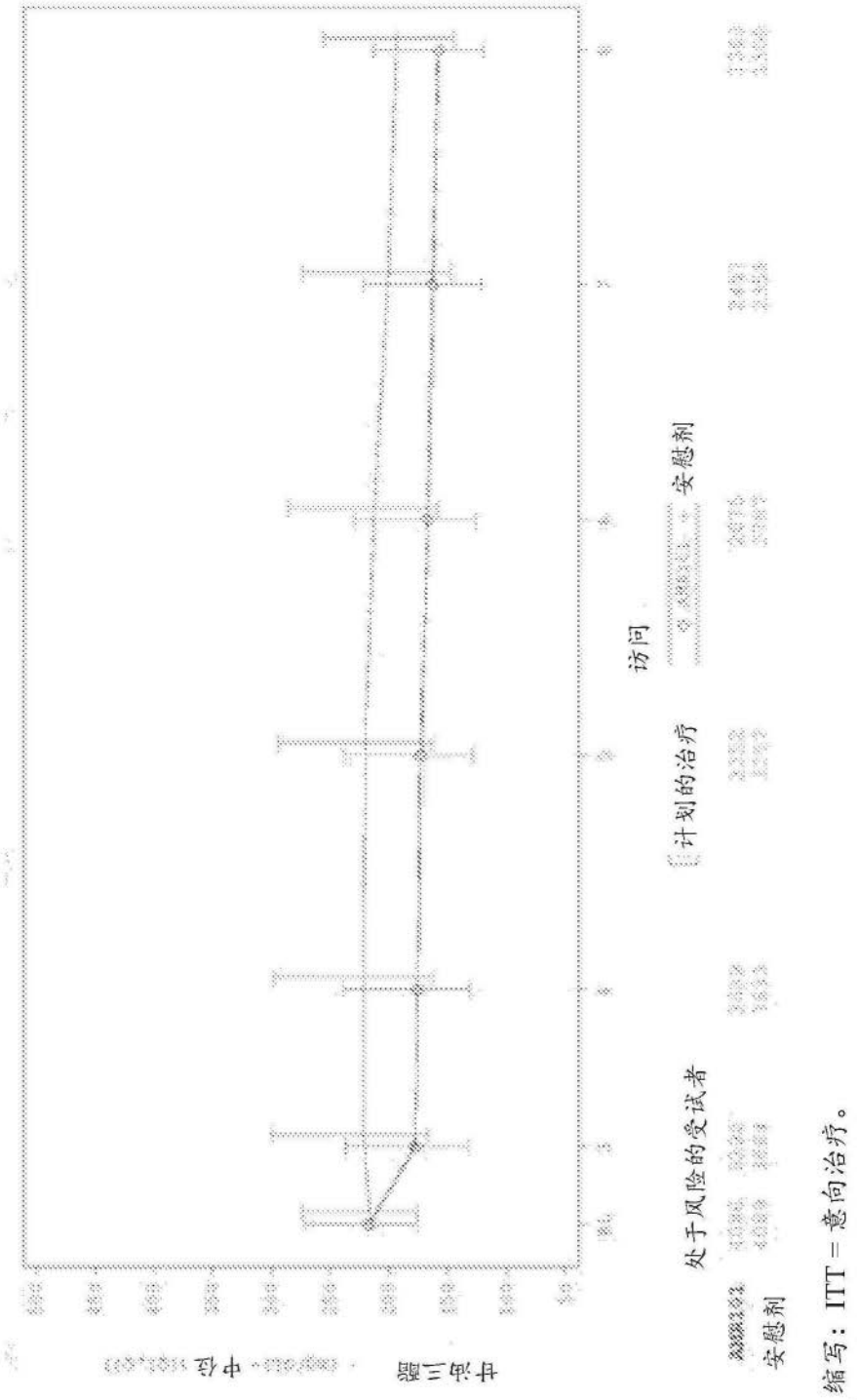


图13

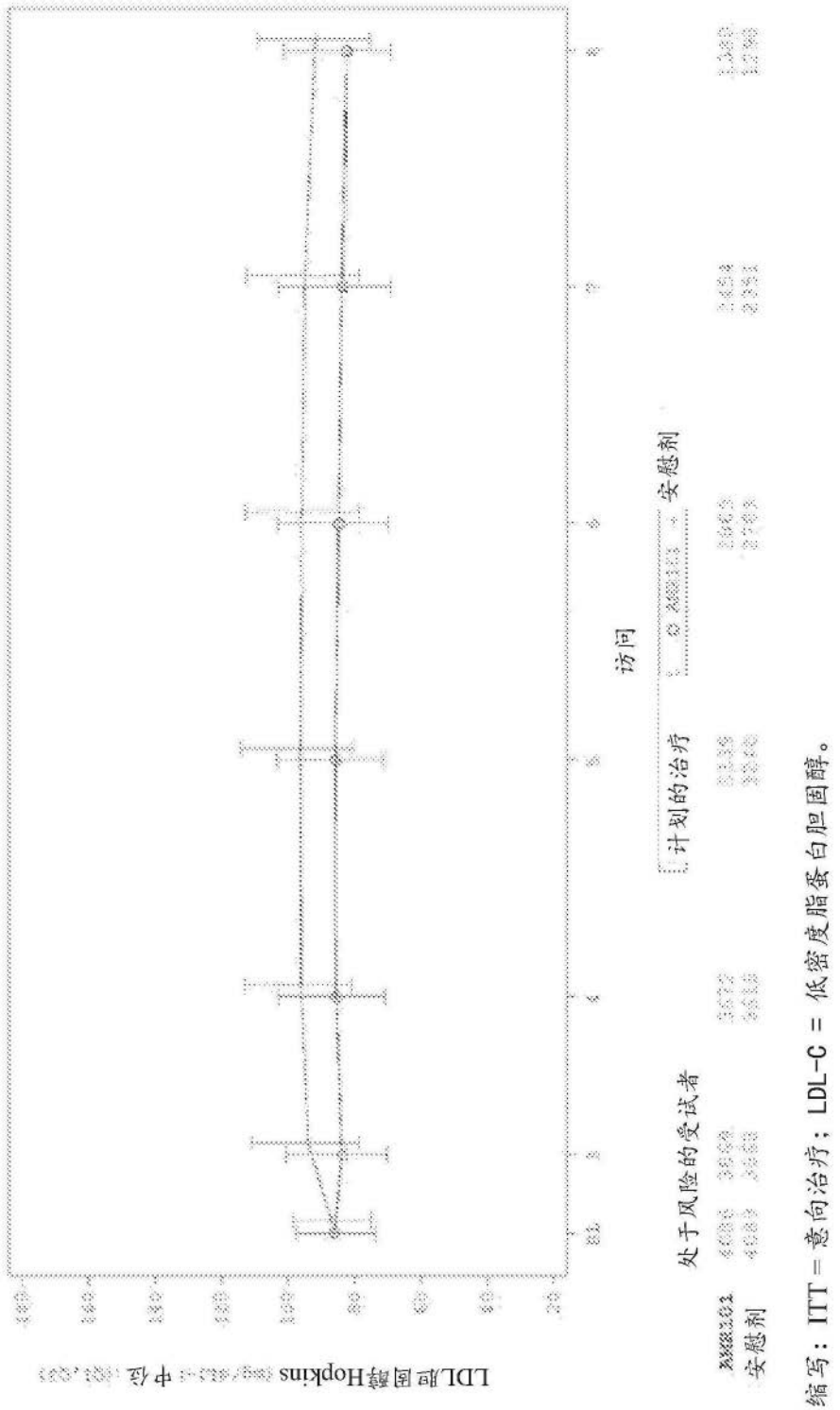


图14

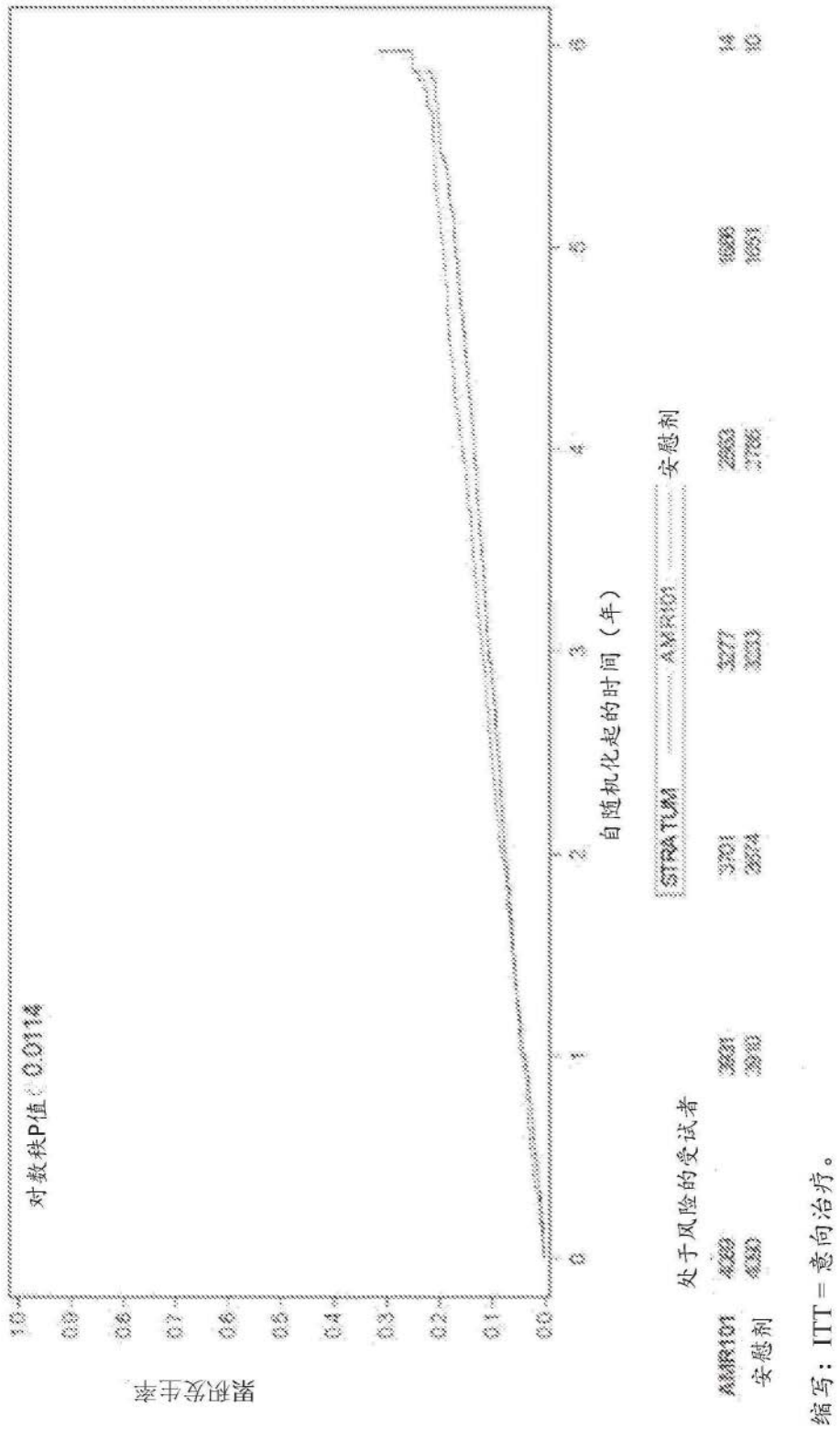

累积发生率
对数秩P值 0.0116
自随机化起的时间（年）
处于风险的受试者
AMR101
安慰剂
缩写：ITT = 意向治疗。

图15

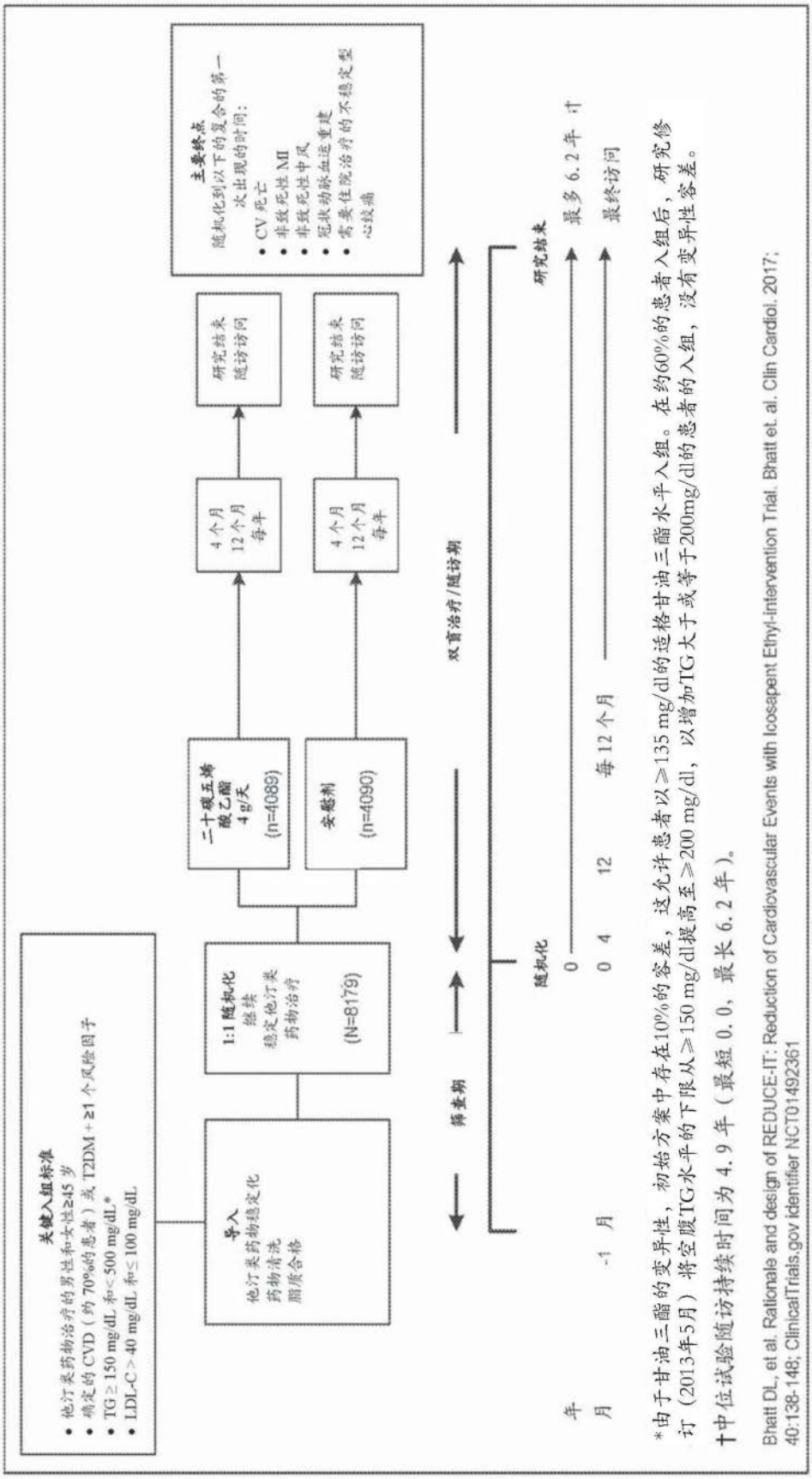

关键入组标准
• 他汀类药物治疗的男性和女性≥45 岁
• 确定的 CVD（约 70%的患者）或 T2DM + ≥1 个风险因子
• TG ≥ 150 mg/dL 和< 500 mg/dL*
• LDL-C > 40 mg/dL 和≤ 100 mg/dL
导入
他汀类药物稳定化
药物清洗
脂质合格
1:1 随机化
继续
稳定他汀类
药物治疗
(N=8179)
二十碳五烯
酸乙酯
4 g/天
(n=4089)
安慰剂
(n=4090)
4 个月
12 个月
每年
4 个月
12 个月
每年
研究结束
随访访问
研究结束
随访访问
主要终点
随机化到以下的复合的第一
次出现的时间：
• CV 死亡
• 非致死性 MI
• 非致死性中风
• 冠状动脉血运重建
• 需要住院治疗的不稳定型
心绞痛
筛查期
随机化
双盲治疗/随访期
研究结束
年
月
0
0 4 12 每 12 个月
-1 月
最多 6.2 年 †
最终访问
*由于甘油三酯的变异性，初始方案中存在10%的容差，这允许患者以≥135 mg/dl的适格甘油三酯水平入组。在约60%的患者入组后，研究修订（2013年5月）将空腹TG水平的下限从≥150 mg/dl提高至≥200 mg/dl，以增加TG大于或等于200mg/dl的患者的入组，没有变异性容差。
†中位试验随访持续时间为 4.9 年（最短 0.0，最长 6.2 年）。
Bhatt DL, et al. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-intervention Trial. Bhatt et. al. Clin Cardiol. 2017; 40:138-148; ClinicalTrials.gov identifier NCT01492361

图16

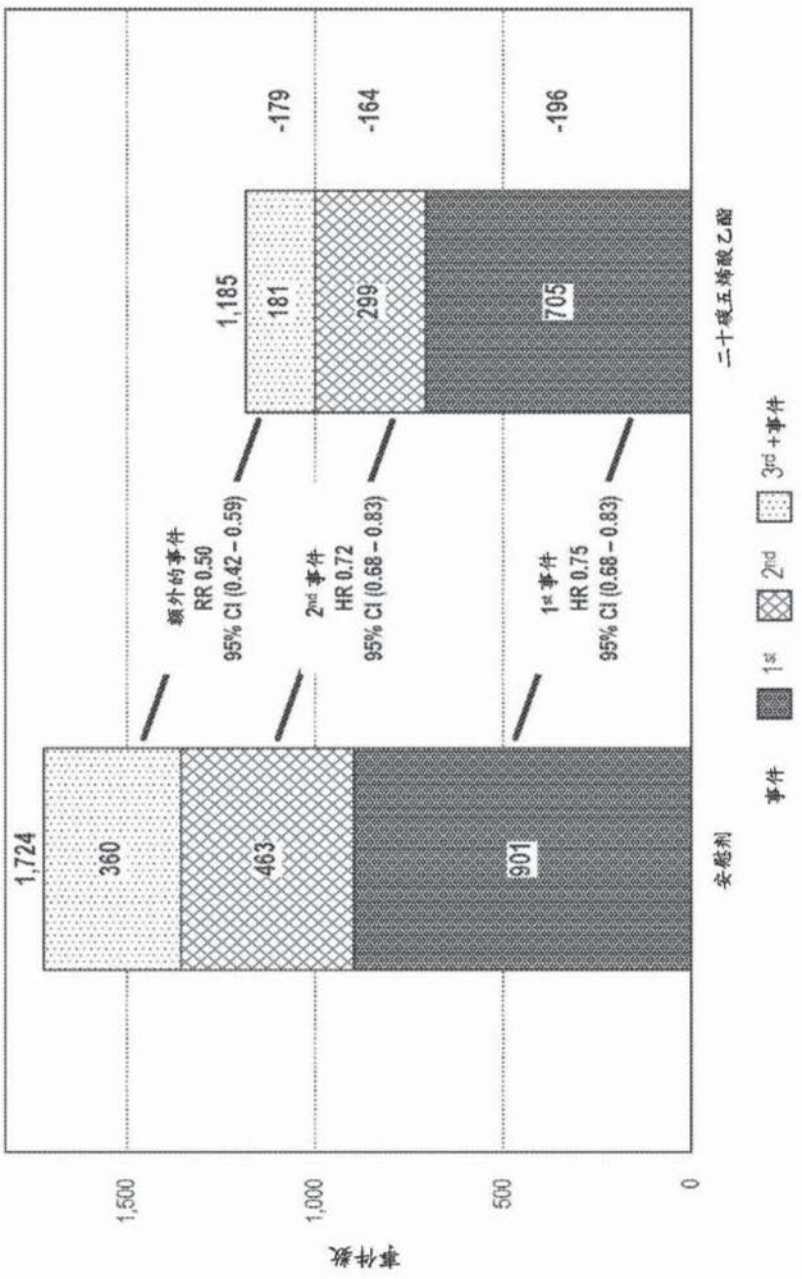

事件数
1,500
1,000
500
0
安慰剂
二十碳五烯酸乙酯
1,724
360
463
901
1,185
181
299
705
-179
-164
-196
额外的事件
RR 0.50
95% CI (0.42 – 0.59)
2nd 事件
HR 0.72
95% CI (0.68 – 0.83)
1st 事件
HR 0.75
95% CI (0.68 – 0.83)
事件
1st
2nd
3rd +事件

图17

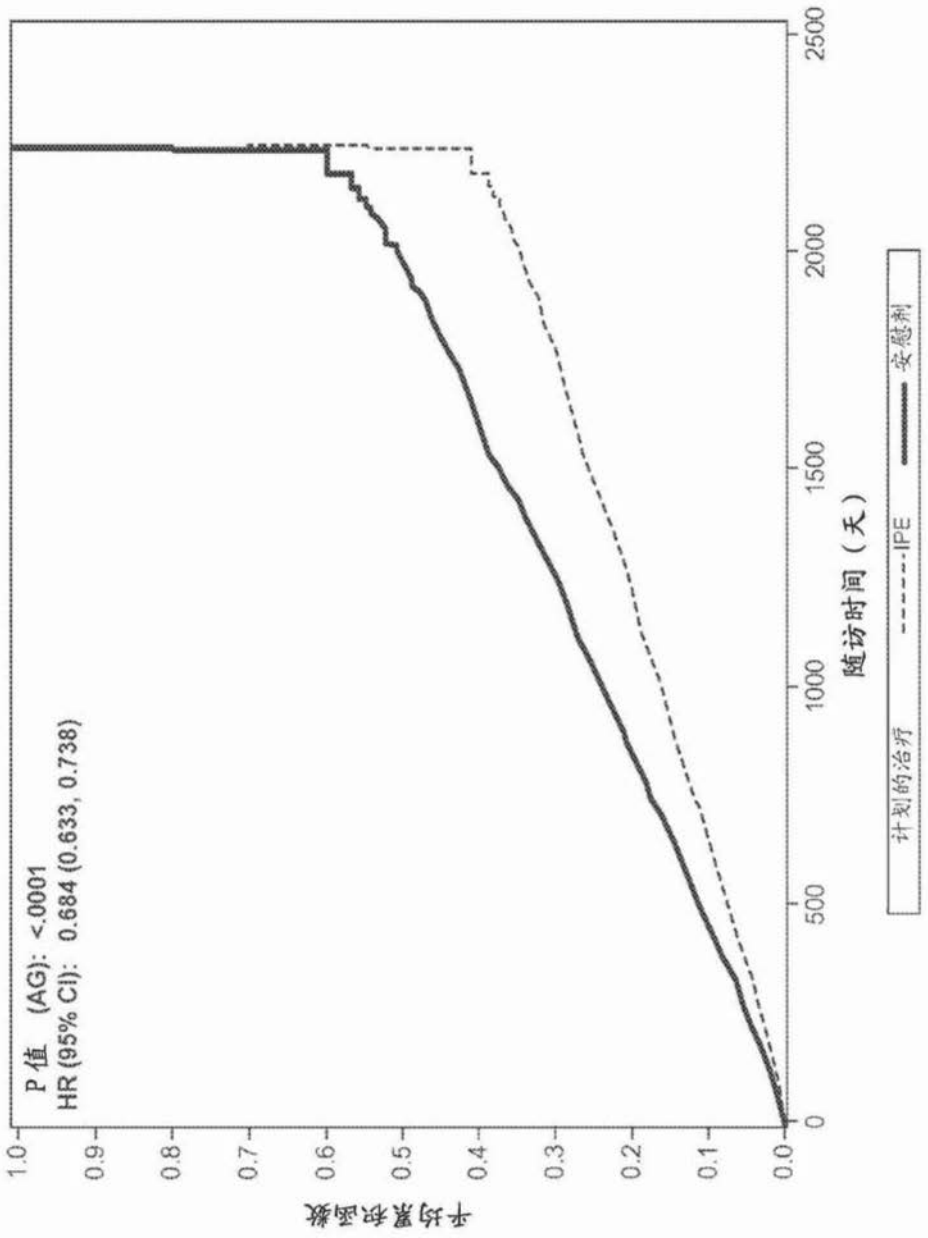

P 值 (AG): <.0001
HR (95% CI): 0.684 (0.633, 0.738)
平均累积函数
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
500
1000
1500
2000
2500
随访时间（天）
计划的治疗
IPE
安慰剂

图18

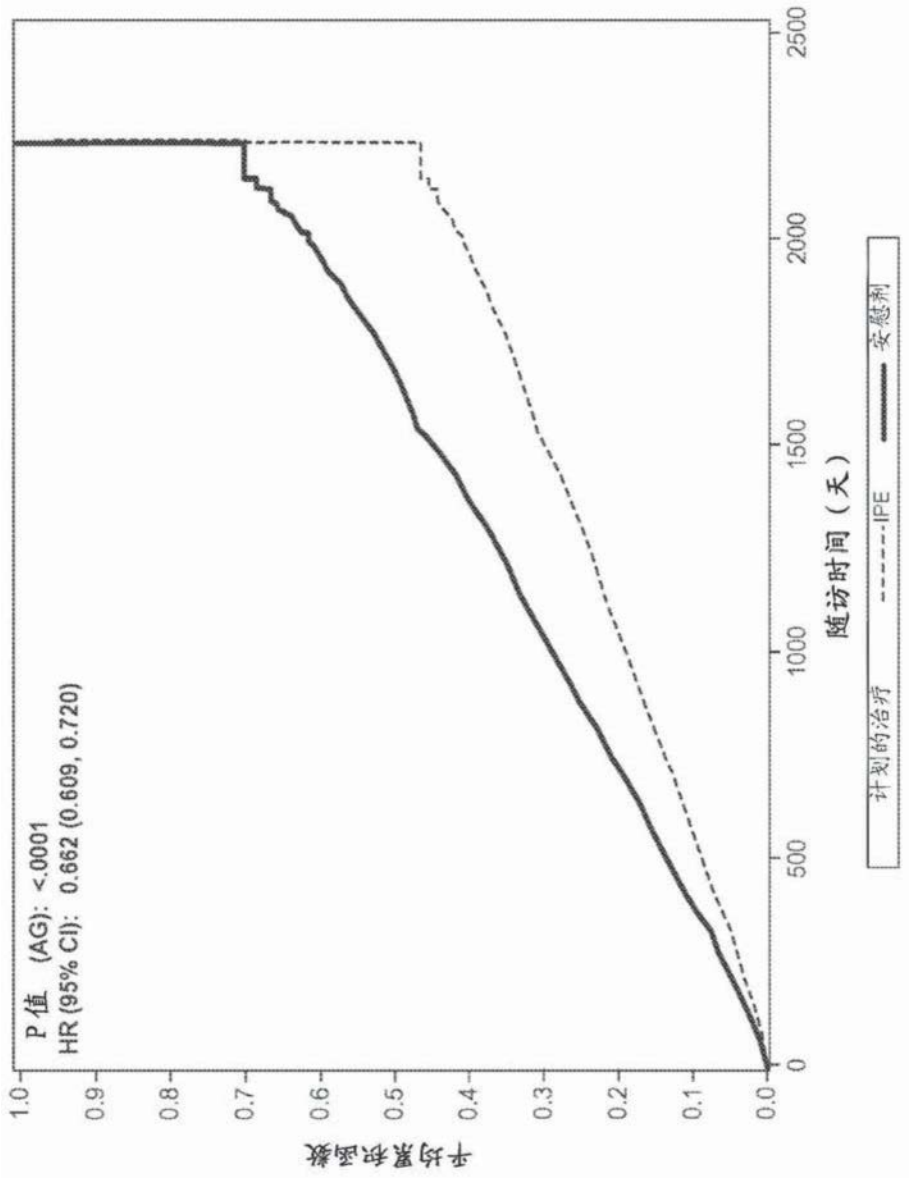

P 值 (AG): <.0001
HR (95% CI): 0.662 (0.609, 0.720)
平均累积函数
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
500
1000
1500
2000
2500
随访时间（天）
计划的治疗
------IPE
安慰剂

图19

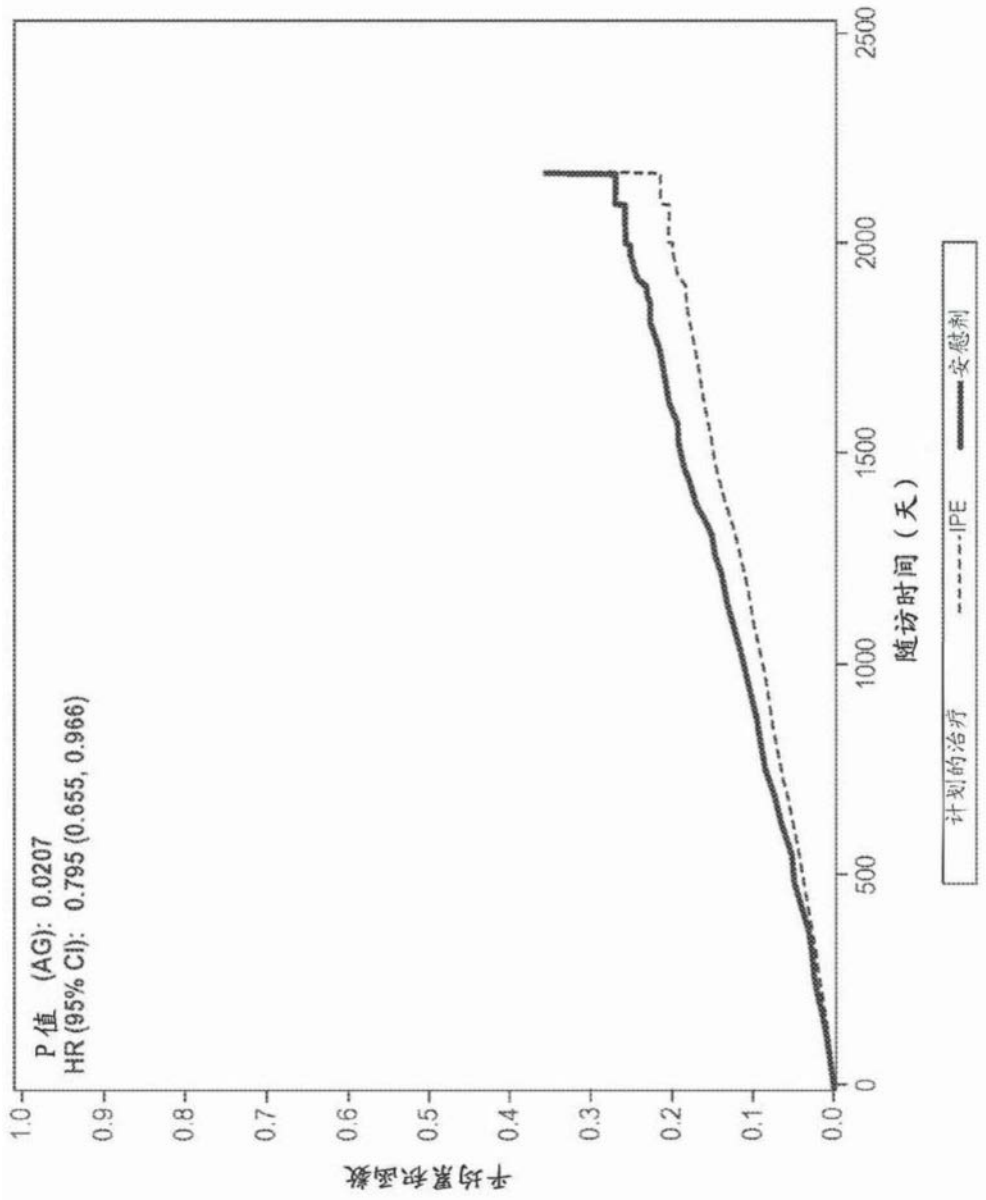

P 值 (AG): 0.0207
HR (95% CI): 0.795 (0.655, 0.966)
平均累积函数
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
500
1000
1500
2000
2500
随访时间（天）
计划的治疗
IPE
安慰剂

图20

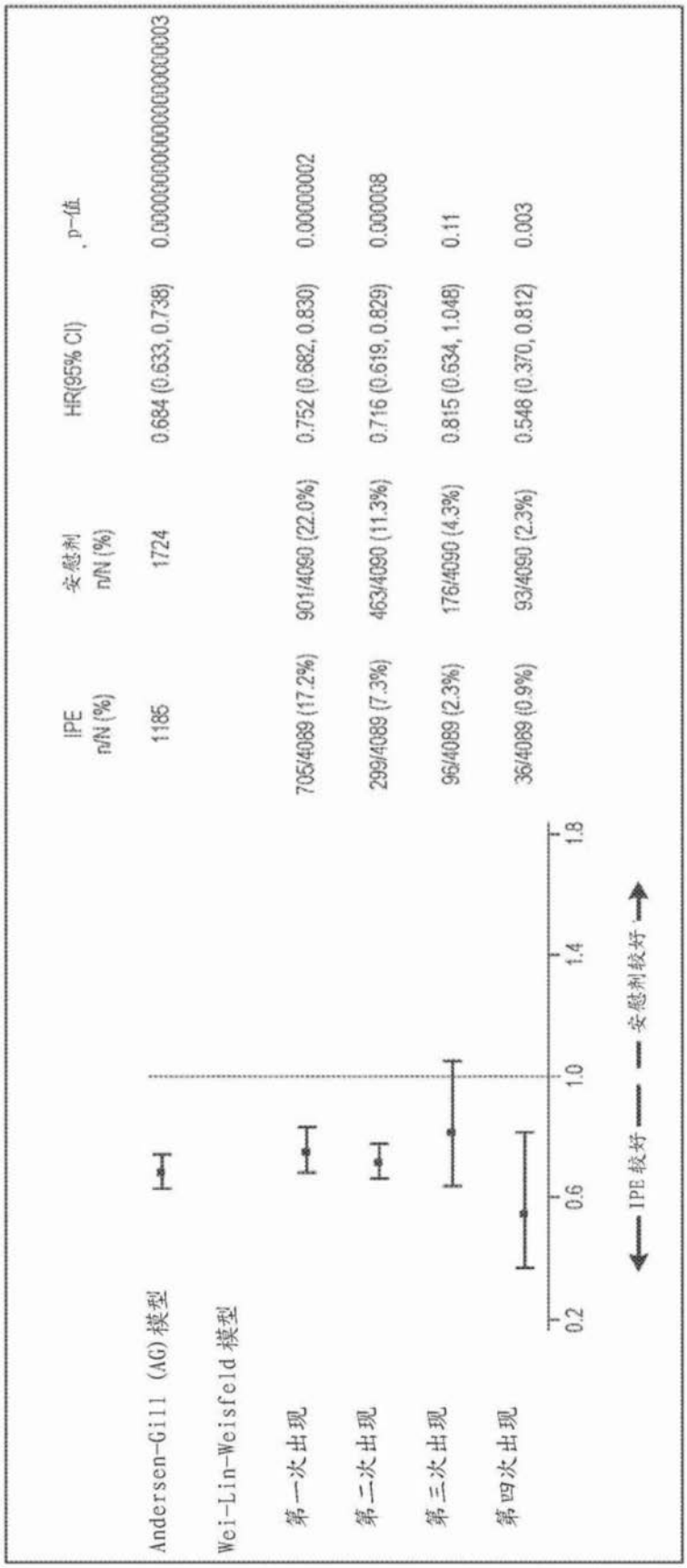

IPE n/N (%)
安慰剂 n/N (%)
HR(95% CI)
p-值
Andersen-Gill (AG)模型
1185
1724
0.684 (0.633, 0.738)
0.000000000000000000003
Wei-Lin-Weisfeld模型
第一次出现
705/4089 (17.2%)
901/4090 (22.0%)
0.752 (0.682, 0.830)
0.00000002
第二次出现
299/4089 (7.3%)
463/4090 (11.3%)
0.716 (0.619, 0.829)
0.000008
第三次出现
96/4089 (2.3%)
176/4090 (4.3%)
0.815 (0.634, 1.048)
0.11
第四次出现
36/4089 (0.9%)
93/4090 (2.3%)
0.546 (0.370, 0.812)
0.003
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
IPE较好
安慰剂较好

图21

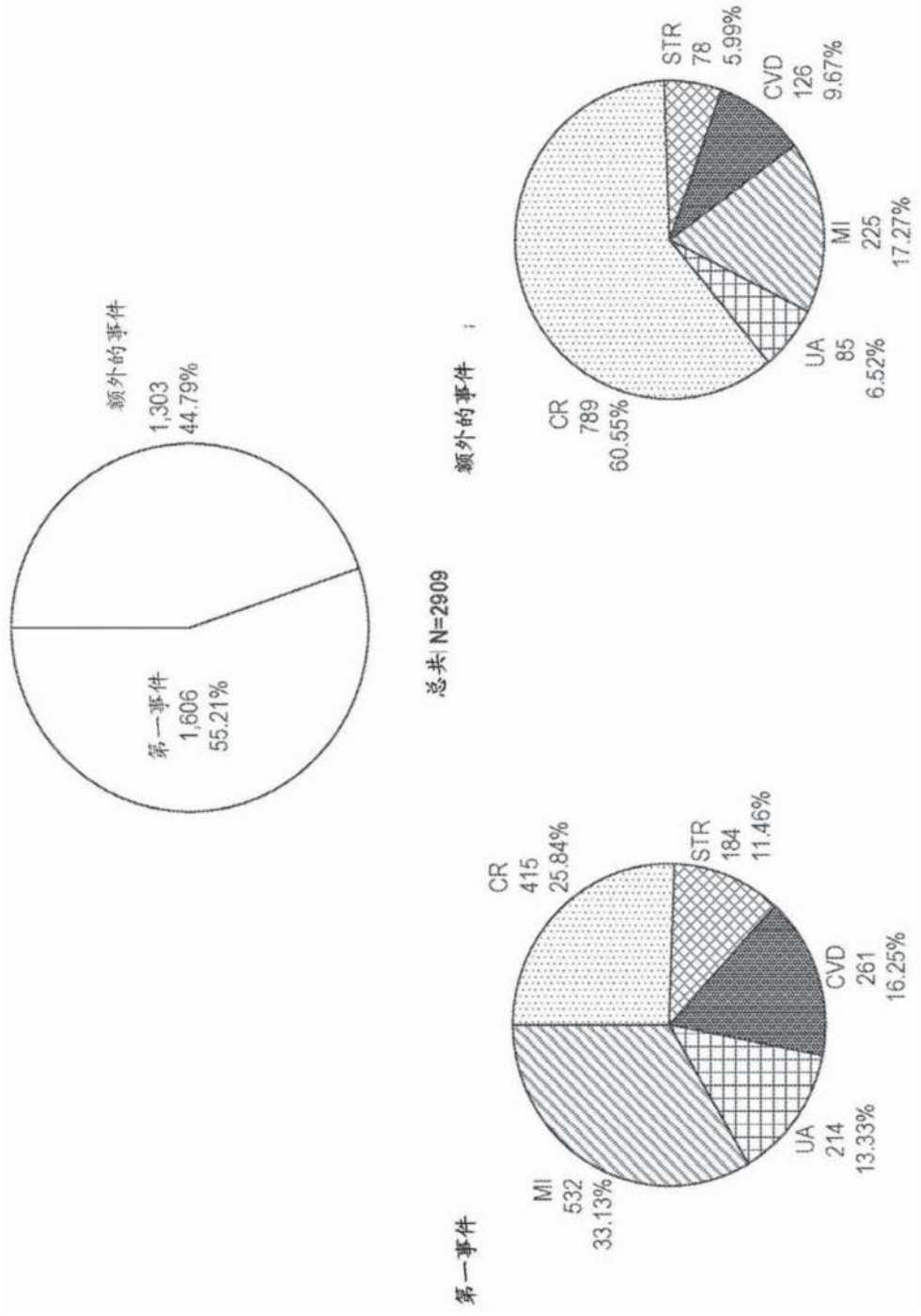

额外的事件
1,303
44.79%
第一事件
1,606
55.21%
总共 N=2909
额外的事件
STR
78
5.99%
CVD
126
9.67%
MI
225
17.27%
UA
85
6.52%
CR
789
60.55%
第一事件
CR
415
25.84%
STR
184
11.46%
CVD
261
16.25%
UA
214
13.33%
MI
532
33.13%

图22

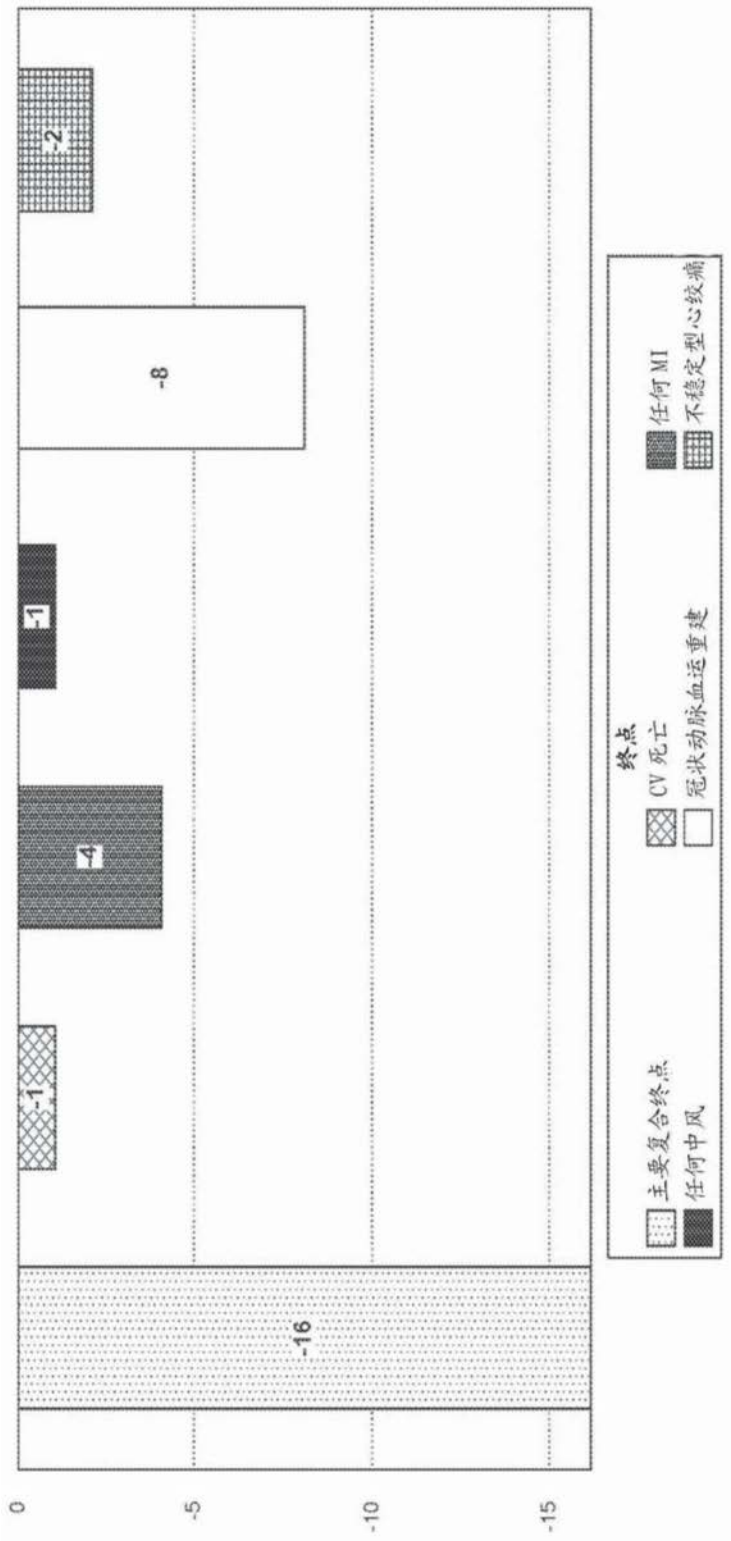


图23

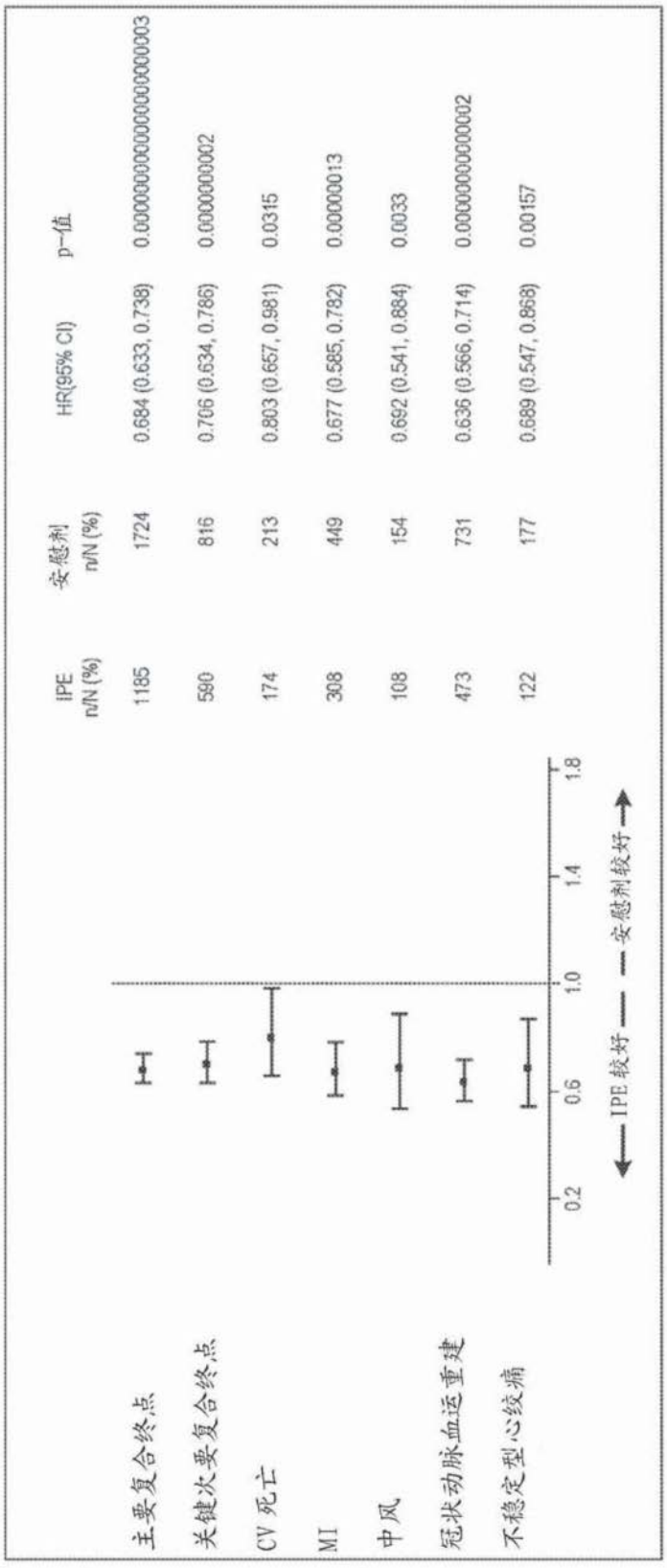

IPE n/N (%)
安慰剂 n/N (%)
HR(95% CI)
p-值
主要复合终点
1185
1724
0.684 (0.633, 0.738)
0.000000000000000000003
关键次要复合终点
590
816
0.766 (0.634, 0.786)
0.0000000002
CV 死亡
174
213
0.803 (0.657, 0.981)
0.0315
MI
308
449
0.677 (0.585, 0.782)
0.00000013
中风
108
154
0.692 (0.541, 0.884)
0.0033
冠状动脉血运重建
473
731
0.636 (0.566, 0.714)
0.0000000000002
不稳定型心绞痛
122
177
0.689 (0.547, 0.868)
0.00157
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
IPE 较好
安慰剂较好

图24

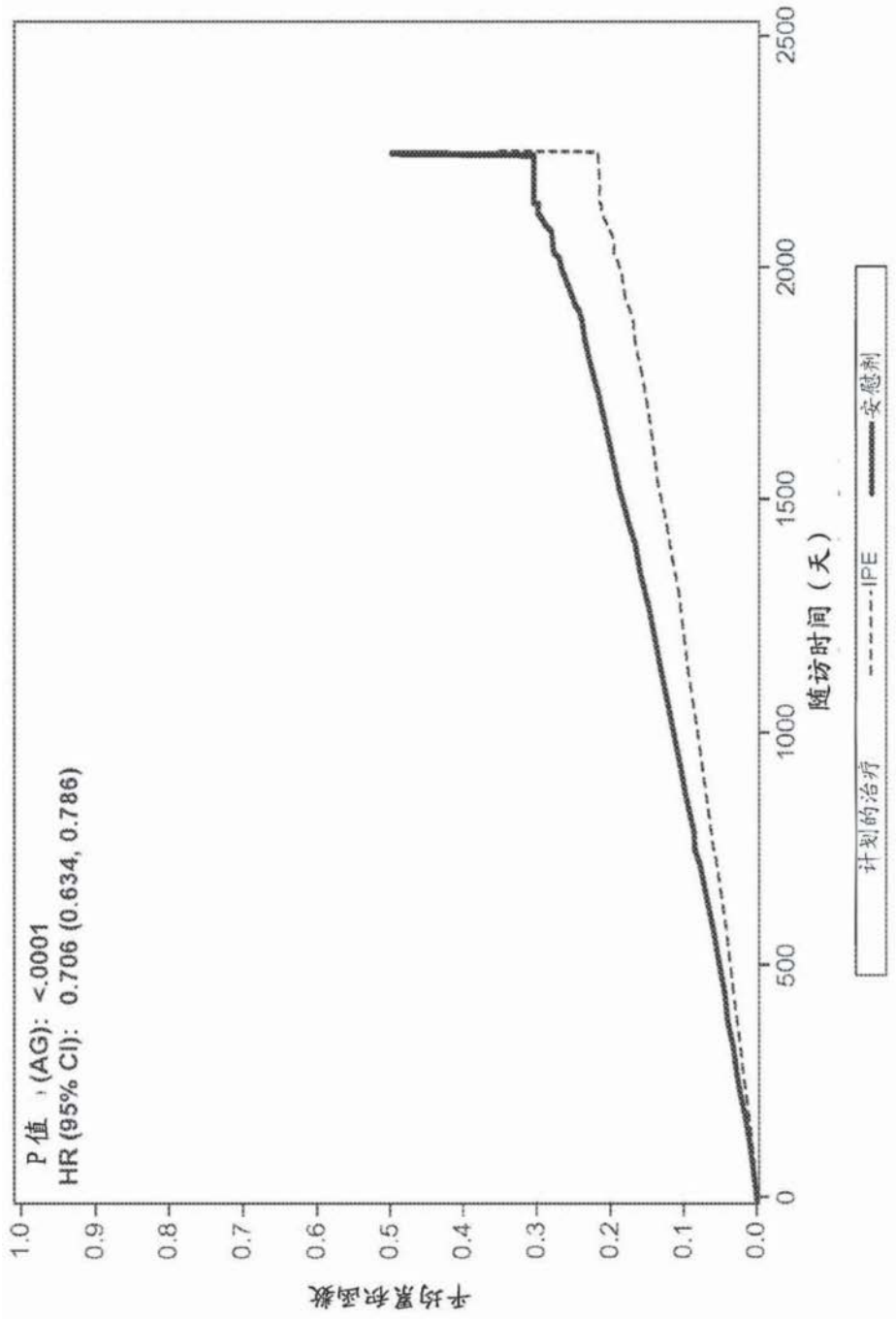

P值 (AG): <.0001
HR (95% CI): 0.706 (0.634, 0.786)
平均累积函数
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
500
1000
1500
2000
2500
随访时间（天）
计划的治疗
IPE
安慰剂

图25

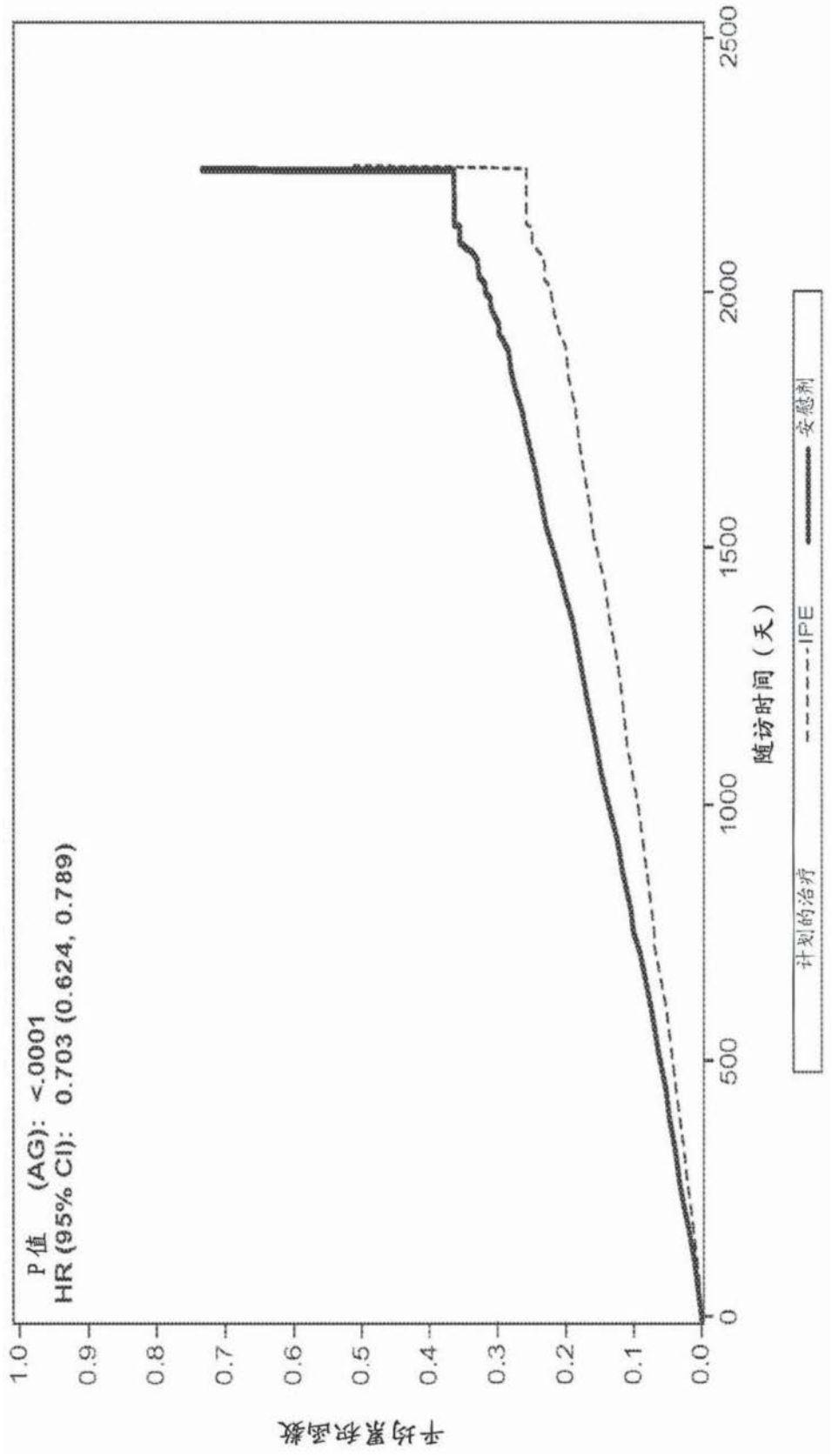

平均累积函数
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
500
1000
1500
2000
2500
随访时间（天）
计划的治疗
IPE
安慰剂
P值 (AG): <.0001
HR (95% CI): 0.703 (0.624, 0.789)

图26

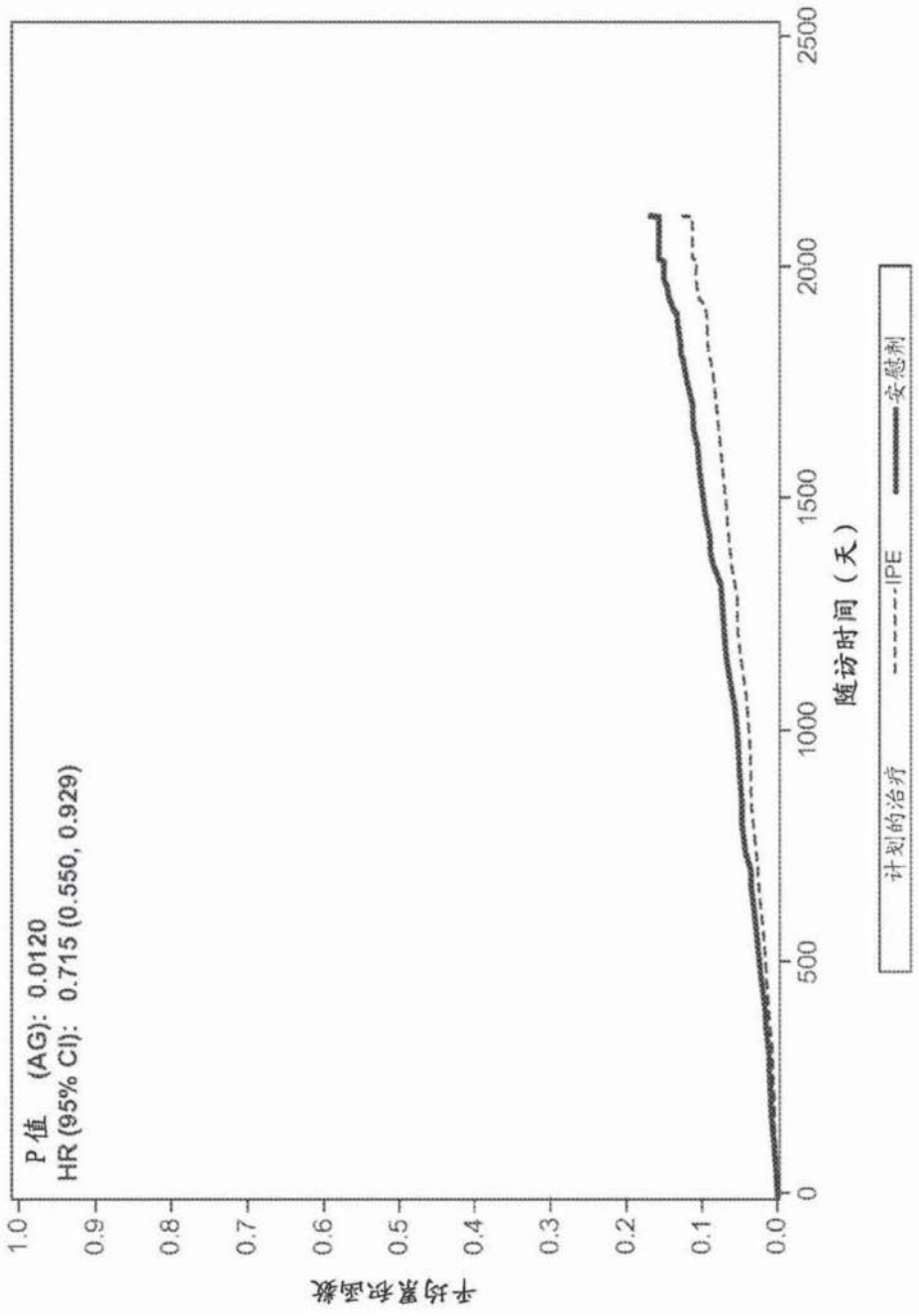

P 值 (AG): 0.0120
HR (95% CI): 0.715 (0.550, 0.929)
平均累积函数
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
500
1000
1500
2000
2500
随访时间（天）
计划的治疗
IPE
安慰剂

图27

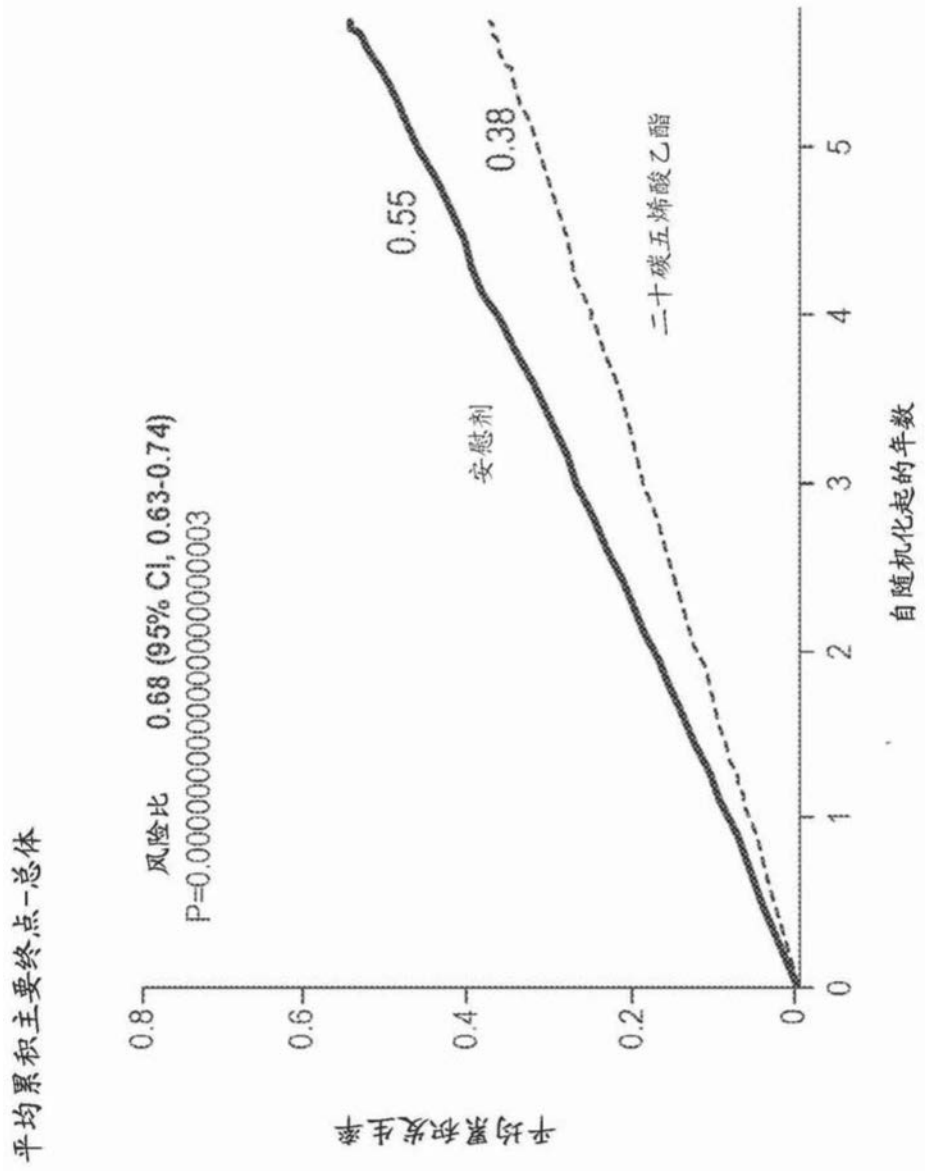

平均累积主要终点-总体
风险比 0.68 (95% CI, 0.63-0.74)
P=0.0000000000000000003
0.55
0.38
安慰剂
二十碳五烯酸乙酯
平均累积发生率
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
1
2
3
4
5
自随机化起的年数

图28

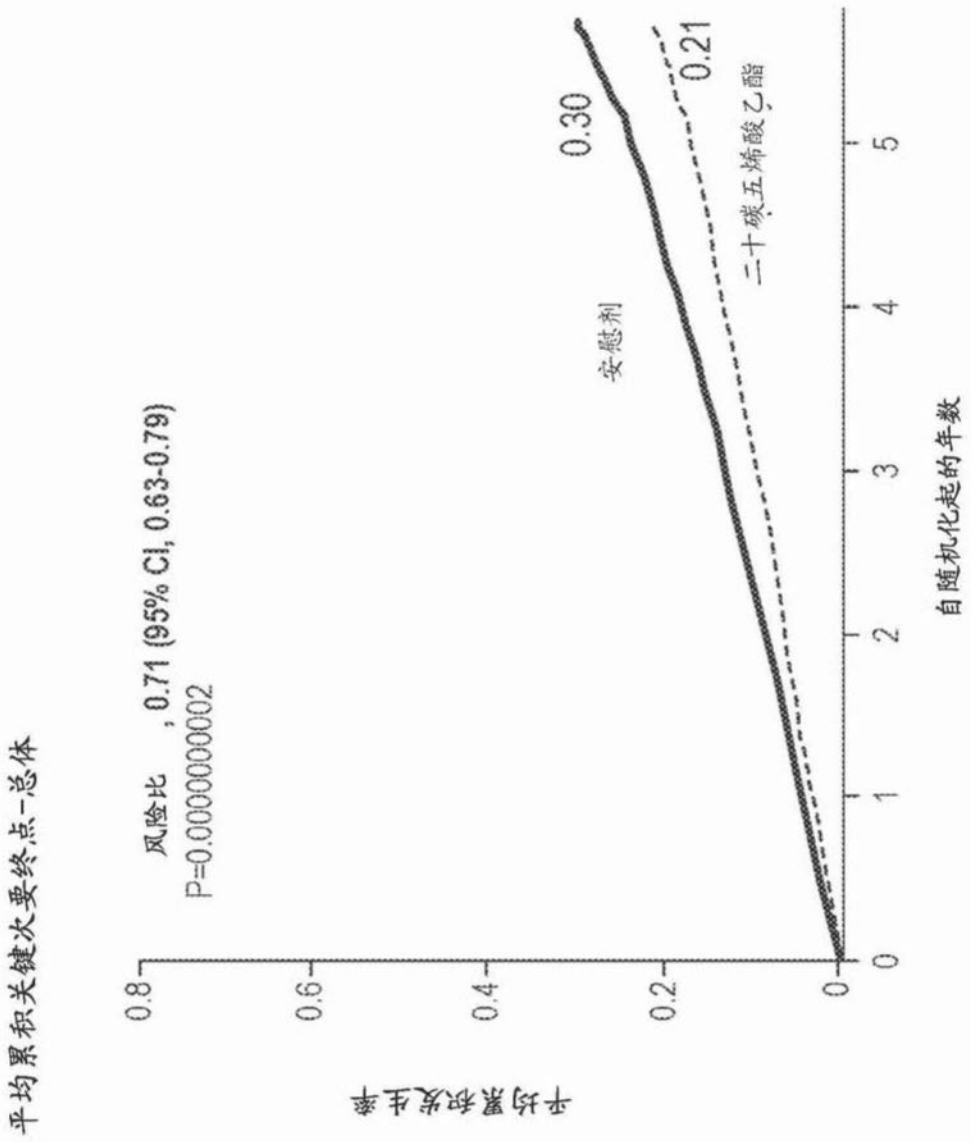

平均累积关键次要终点-总体
风险比 , 0.71 (95% CI, 0.63-0.79)
P=0.0000000002
0.8
0.6
0.4
0.2
0
平均累积发生率
0.30
0.21
安慰剂
二十碳五烯酸乙酯
0
1
2
3
4
5
自随机化起的年数

图29

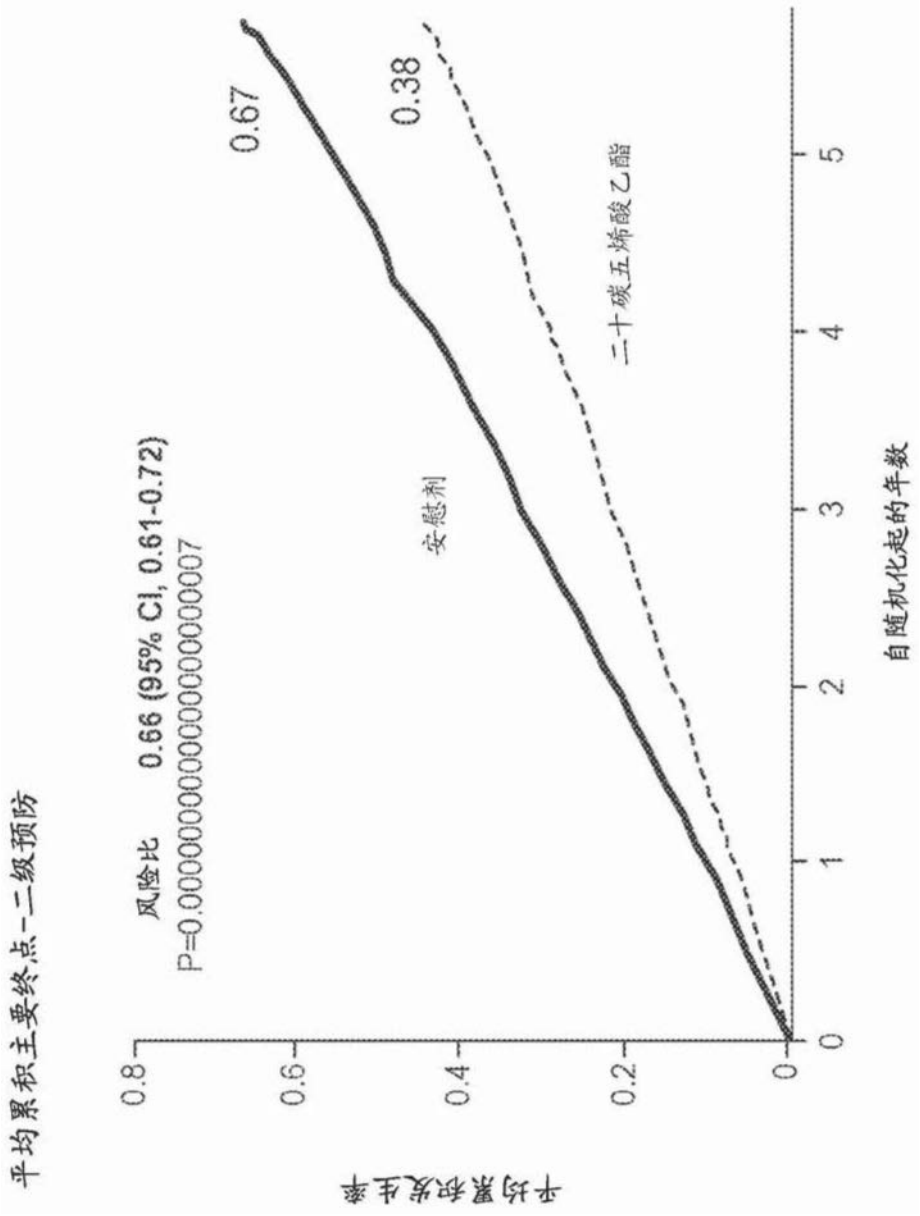

平均累积主要终点-二级预防
风险比 0.66 (95% CI, 0.61-0.72)
P=0.0000000000000000007
0.67
0.38
安慰剂
二十碳五烯酸乙酯
平均累积发生率
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
1
2
3
4
5
自随机化起的年数

图30

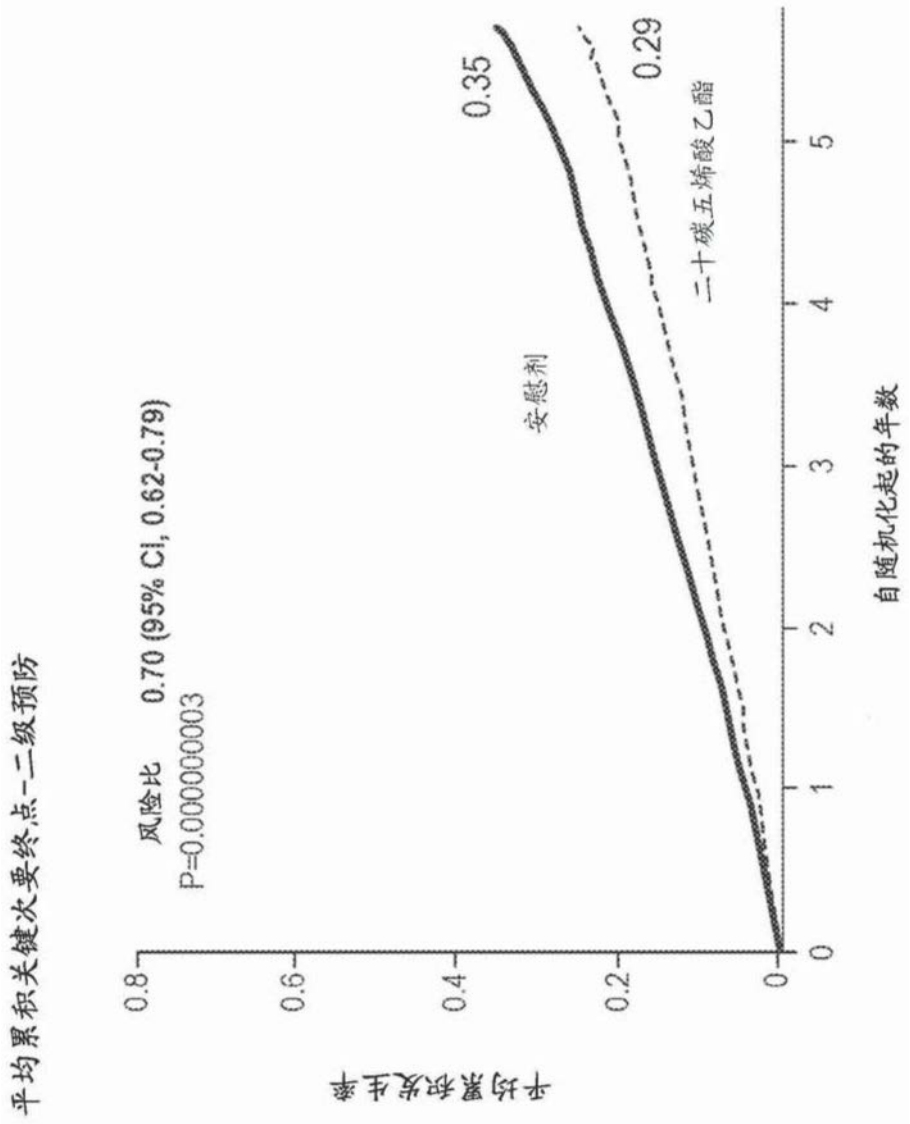

平均累积关键次要终点-二级预防
风险比 0.70 (95% CI, 0.62-0.79)
P=0.00000003
0.35
0.29
安慰剂
二十碳五烯酸乙酯
平均累积发生率
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
1
2
3
4
5
自随机化起的年数

图31

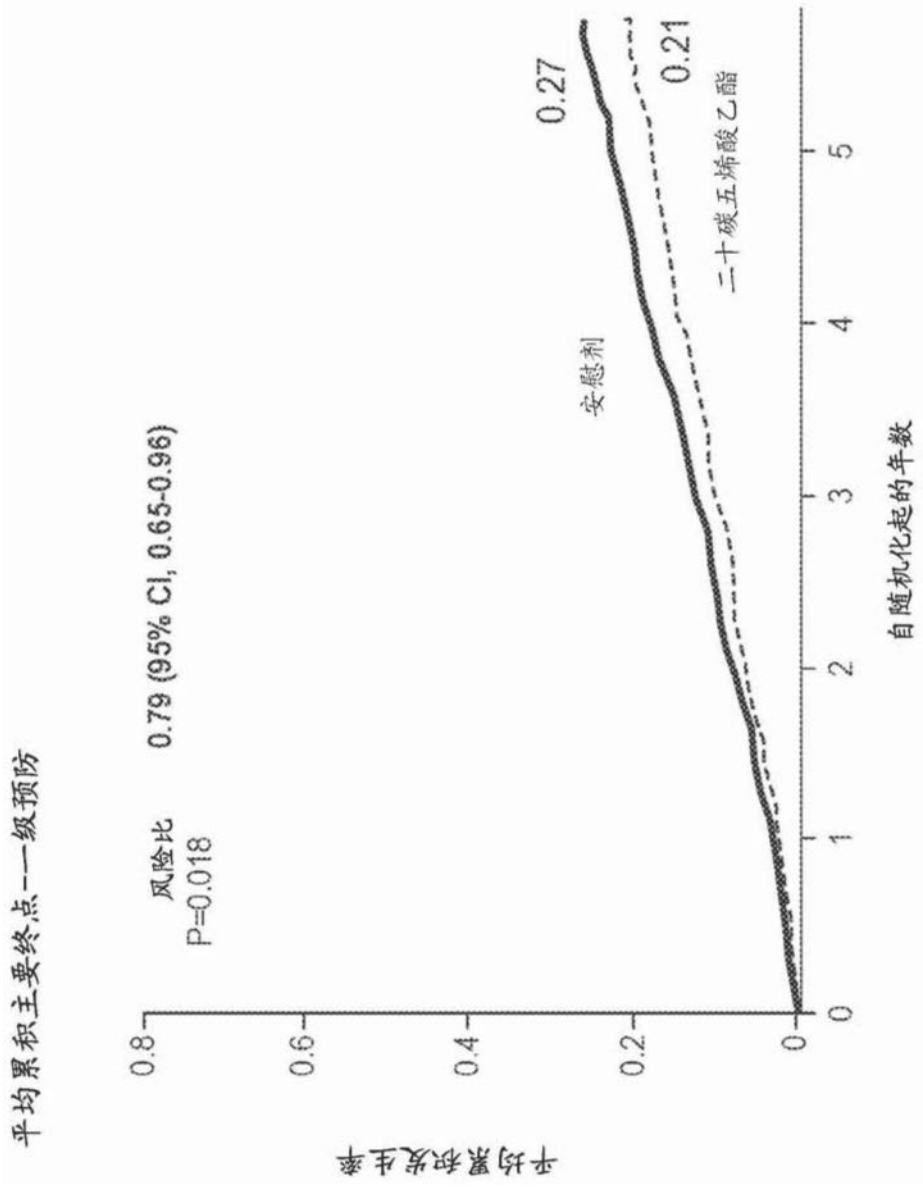

平均累积主要终点--一级预防
风险比
P=0.018
0.79 (95% CI, 0.65-0.96)
0.27
0.21
安慰剂
二十碳五烯酸乙酯
平均累积发生率
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
1
2
3
4
5
自随机化起的年数

图32

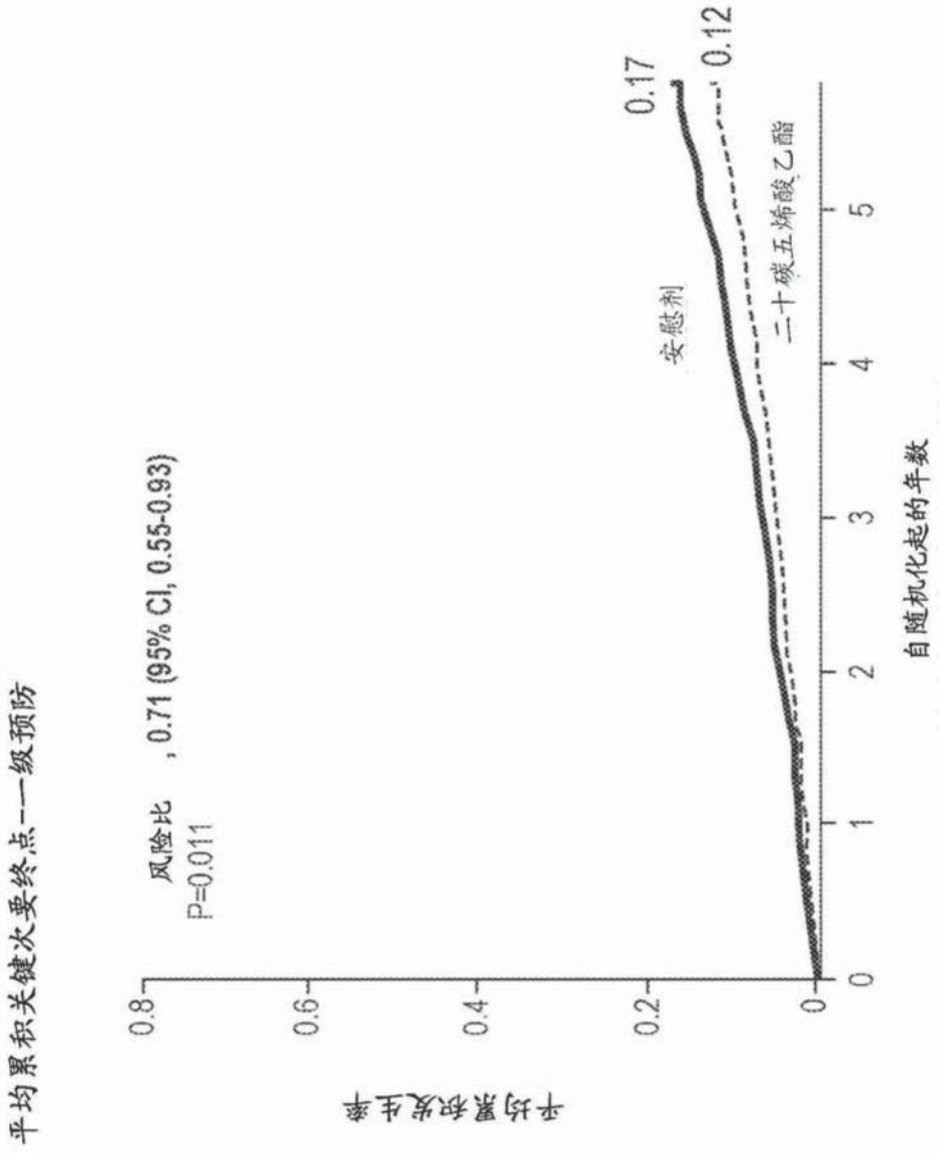

平均累积关键次要终点——级预防
风险比 , 0.71 (95% CI, 0.55-0.93)
P=0.011
0.8
0.6
0.4
0.2
0
平均累积发生率
0.17
0.12
安慰剂
二十碳五烯酸乙酯
0
1
2
3
4
5
自随机化起的年数

图33

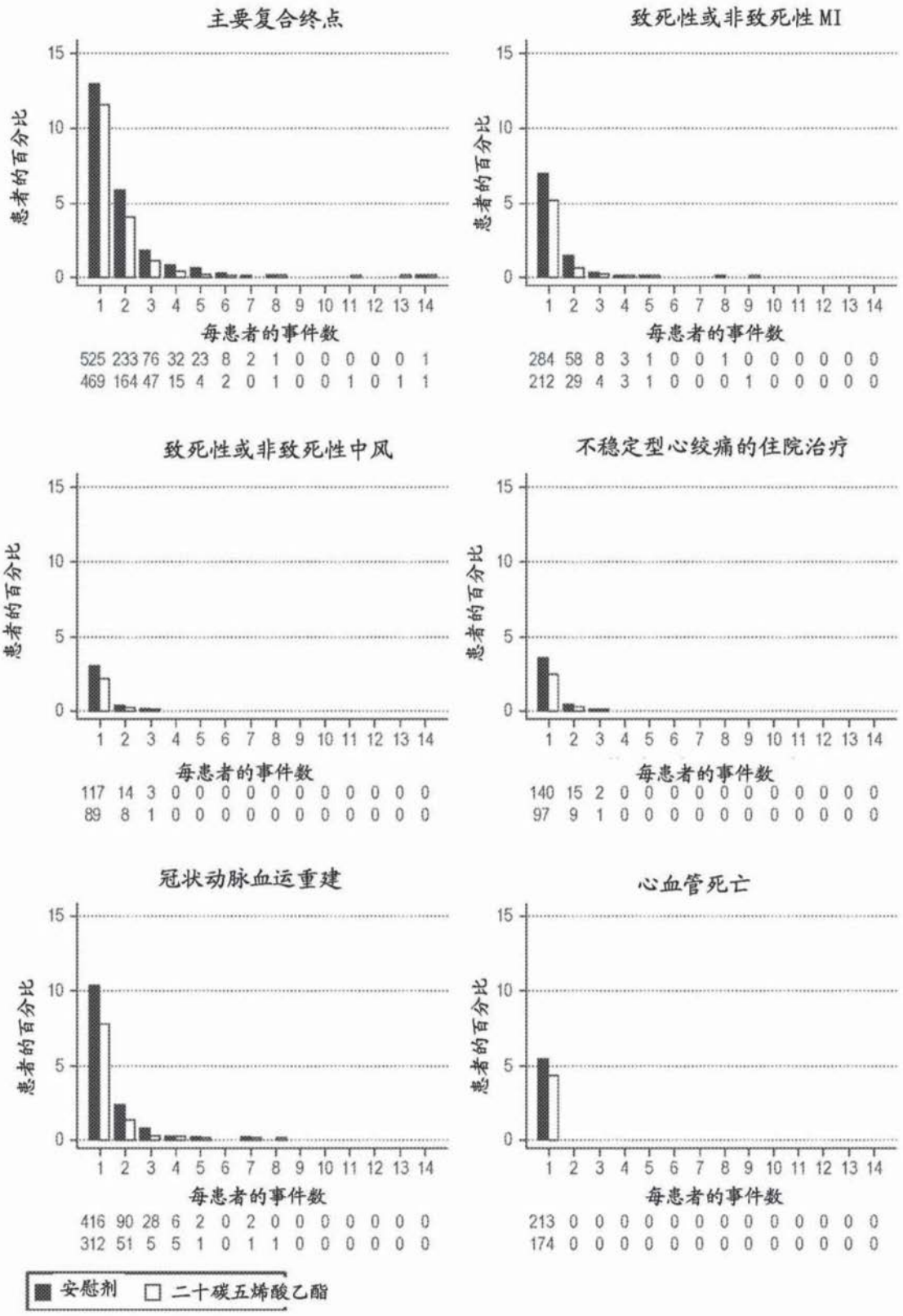

主要复合终点
患者的百分比
每患者的事件数
525 233 76 32 23 8 2 1 0 0 0 0 0 1
469 164 47 15 4 2 0 1 0 0 1 0 1 1
致死性或非致死性 MI
284 58 8 3 1 0 0 1 0 0 0 0 0 0
212 29 4 3 1 0 0 0 1 0 0 0 0 0
致死性或非致死性中风
117 14 3 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
89 8 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
不稳定型心绞痛的住院治疗
140 15 2 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
97 9 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
冠状动脉血运重建
416 90 28 6 2 0 2 0 0 0 0 0 0 0
312 51 5 5 1 0 1 1 0 0 0 0 0 0
心血管死亡
213 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
174 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
安慰剂
二十碳五烯酸乙酯

图34

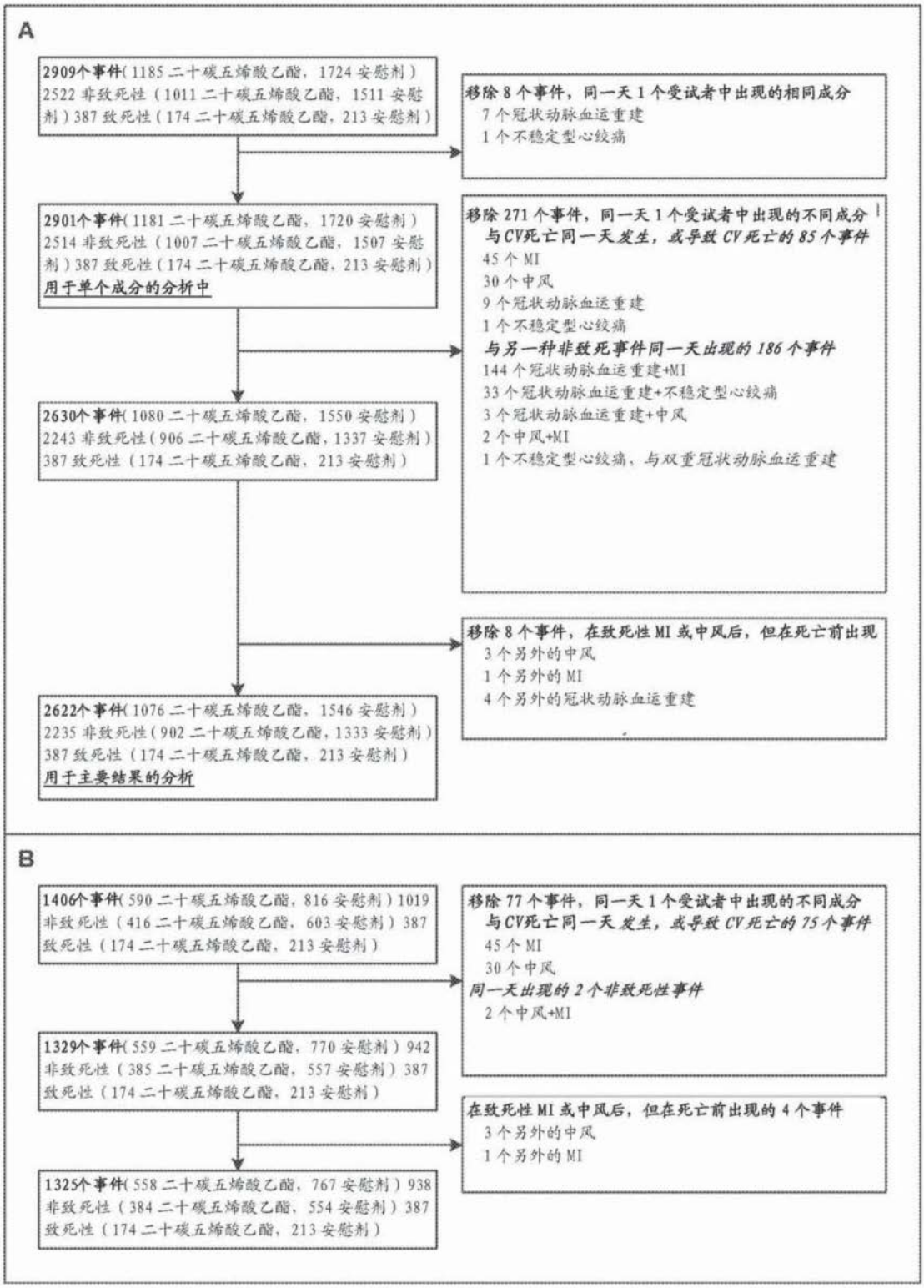

A
2909个事件(1185二十碳五烯酸乙酯，1724安慰剂)
2522非致死性(1011二十碳五烯酸乙酯，1511安慰剂)387致死性(174二十碳五烯酸乙酯，213安慰剂)
移除8个事件，同一天1个受试者中出现的相同成分
7个冠状动脉血运重建
1个不稳定型心绞痛
2901个事件(1181二十碳五烯酸乙酯，1720安慰剂)
2514非致死性(1007二十碳五烯酸乙酯，1507安慰剂)387致死性(174二十碳五烯酸乙酯，213安慰剂)
用于单个成分的分析中
移除271个事件，同一天1个受试者中出现的不同成分
与CV死亡同一天发生，或导致CV死亡的85个事件
45个MI
30个中风
9个冠状动脉血运重建
1个不稳定型心绞痛
与另一种非致死事件同一天出现的186个事件
144个冠状动脉血运重建+MI
33个冠状动脉血运重建+不稳定型心绞痛
3个冠状动脉血运重建+中风
2个中风+MI
1个不稳定型心绞痛，与双重冠状动脉血运重建
2630个事件(1080二十碳五烯酸乙酯，1550安慰剂)
2243非致死性(906二十碳五烯酸乙酯，1337安慰剂)
387致死性(174二十碳五烯酸乙酯，213安慰剂)
移除8个事件，在致死性MI或中风后，但在死亡前出现
3个另外的中风
1个另外的MI
4个另外的冠状动脉血运重建
2622个事件(1076二十碳五烯酸乙酯，1546安慰剂)
2235非致死性(902二十碳五烯酸乙酯，1333安慰剂)
387致死性(174二十碳五烯酸乙酯，213安慰剂)
用于主要结果的分析
B
1406个事件(590二十碳五烯酸乙酯，816安慰剂)1019非致死性(416二十碳五烯酸乙酯，603安慰剂)387致死性(174二十碳五烯酸乙酯，213安慰剂)
移除77个事件，同一天1个受试者中出现的不同成分
与CV死亡同一天发生，或导致CV死亡的75个事件
45个MI
30个中风
同一天出现的2个非致死性事件
2个中风+MI
1329个事件(559二十碳五烯酸乙酯，770安慰剂)942非致死性(385二十碳五烯酸乙酯，557安慰剂)387致死性(174二十碳五烯酸乙酯，213安慰剂)
在致死性MI或中风后，但在死亡前出现的4个事件
3个另外的中风
1个另外的MI
1325个事件(558二十碳五烯酸乙酯，767安慰剂)938非致死性(384二十碳五烯酸乙酯，554安慰剂)387致死性(174二十碳五烯酸乙酯，213安慰剂)

图35

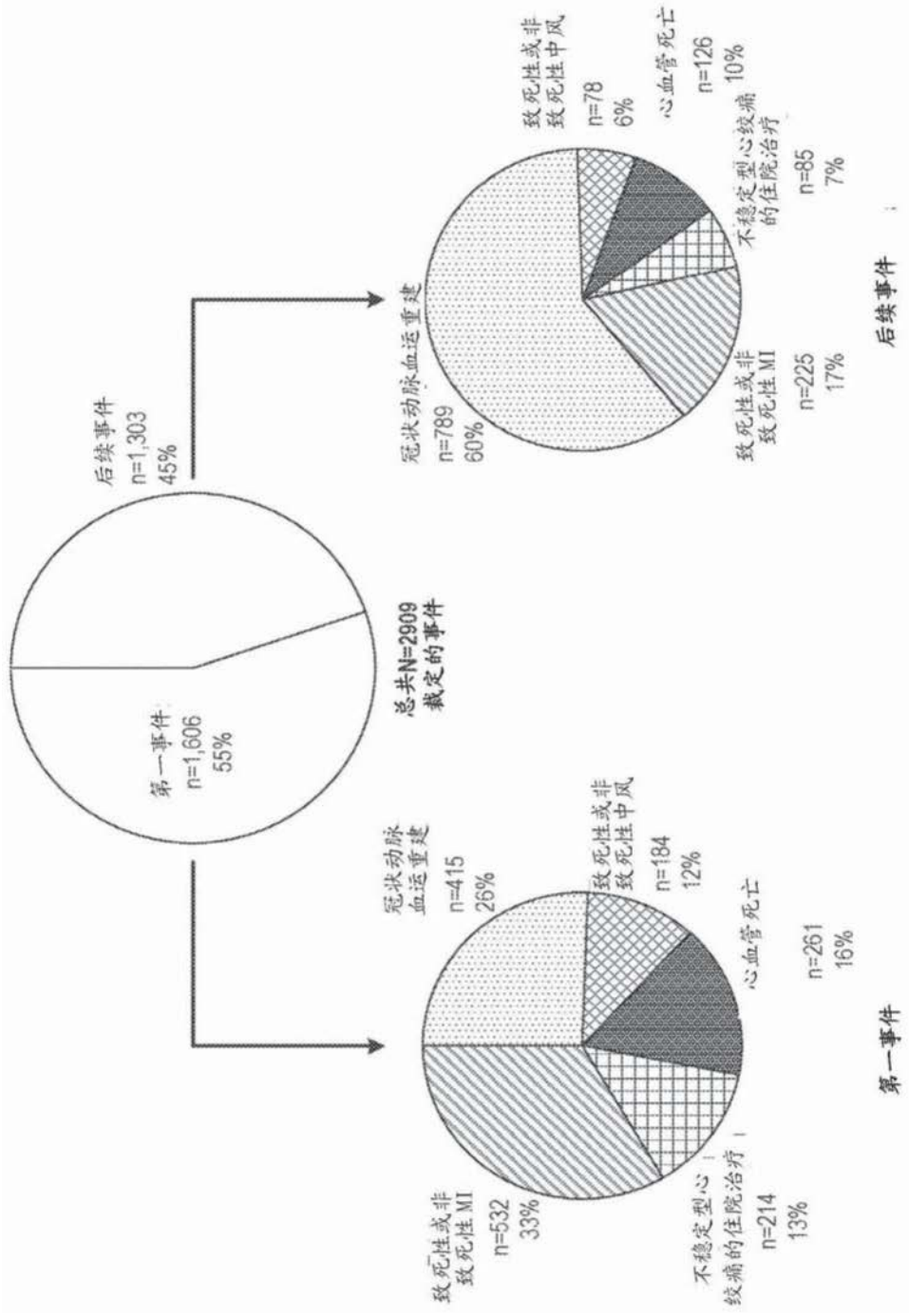

后续事件
n=1,303
45%
第一事件
n=1,606
55%
总共N=2909
裁定的事件
冠状动脉血运重建
n=789
60%
致死性或非致死性中风
n=78
6%
心血管死亡
n=126
10%
不稳定型心绞痛的住院治疗
n=85
7%
致死性或非致死性 MI
n=225
17%
后续事件
冠状动脉血运重建
n=415
26%
致死性或非致死性中风
n=184
12%
心血管死亡
n=261
16%
不稳定型心绞痛的住院治疗
n=214
13%
致死性或非致死性 MI
n=532
33%
第一事件

图36

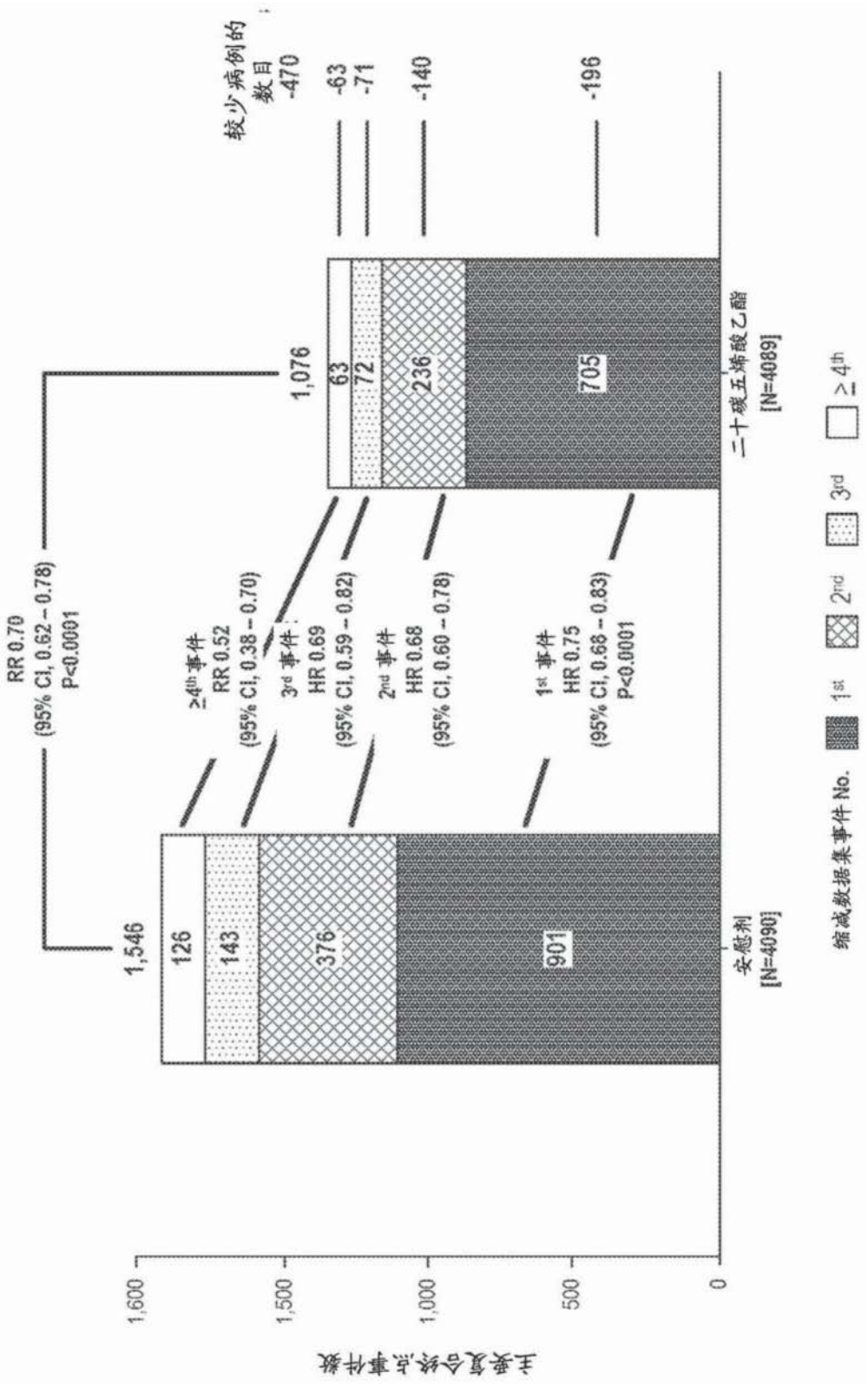
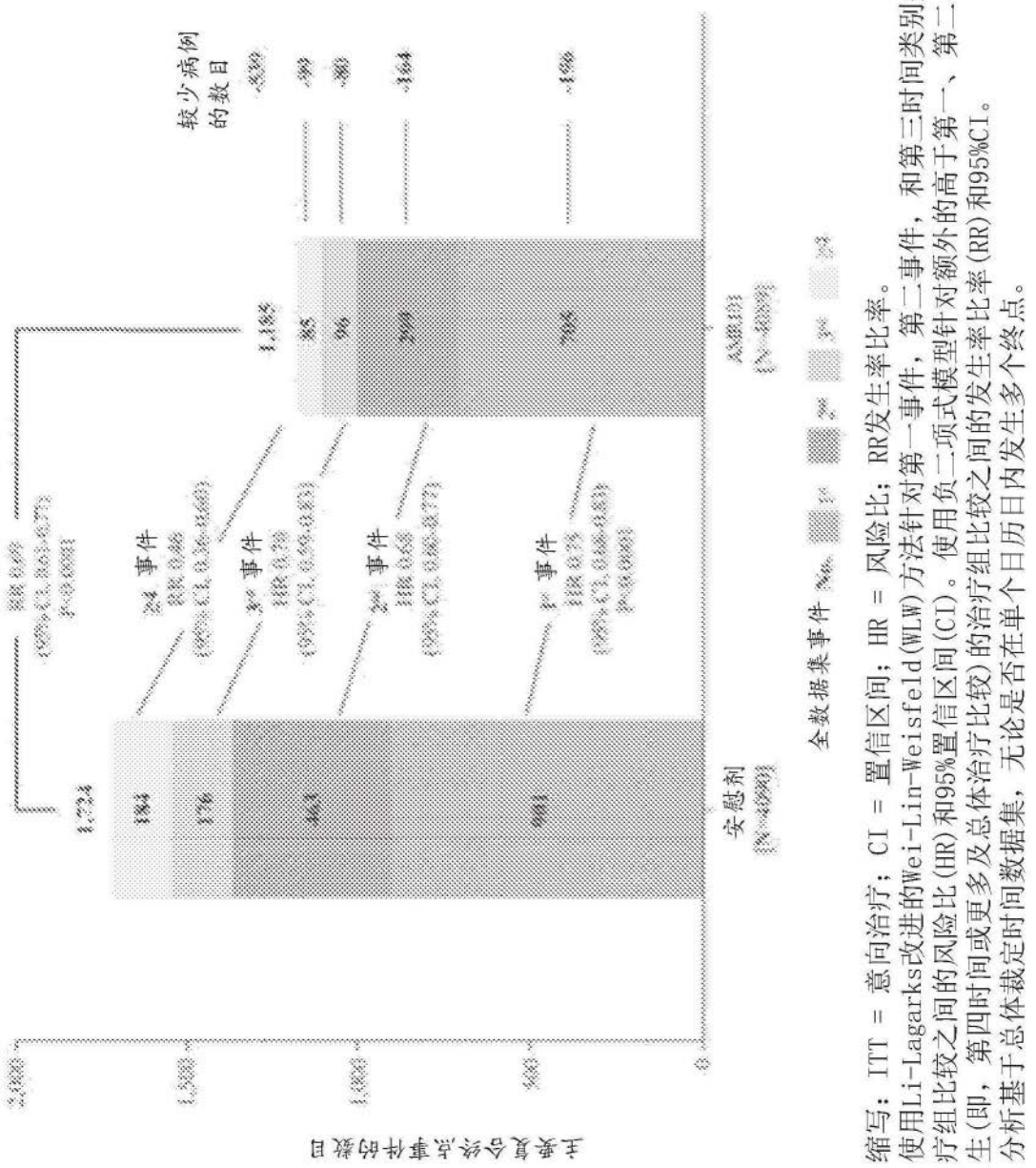

主要复合终点事件数
1,600
1,500
1,000
500
0
缩减数据集事件 No.
1st
2nd
3rd
≥4th
安慰剂
[N=4090]
二十碳五烯酸乙酯
[N=4089]
126
143
376
901
63
72
236
705
1,546
1,076
RR 0.70
(95% CI, 0.62 – 0.78)
P<0.0001
≥4th事件
RR 0.52
(95% CI, 0.38 – 0.70)
3rd 事件
HR 0.69
(95% CI, 0.59 – 0.82)
2nd 事件
HR 0.68
(95% CI, 0.60 – 0.78)
1st 事件
HR 0.75
(95% CI, 0.68 – 0.83)
P<0.0001
较少病例的数目
-470
-63
-71
-140
-196

图37A



缩写：ITT = 意向治疗；CI = 置信区间；HR = 风险比；RR发生率比率。
使用Li-Lagarks改进的Wei-Lin-Weisfeld(WLW)方法针对第一事件，第二事件，和第三时间类别生成了治疗组比较之间的风险比(HR)和95%置信区间(CI)。使用负二项式模型针对额外的高于第一、第二、第三发生(即，第四时间或更多及总体治疗比较)的治疗组比较之间的发生率比率(RR)和95%CI。
分析基于总体裁定时间数据集，无论是否在单个日历日内发生多个终点。

图37B

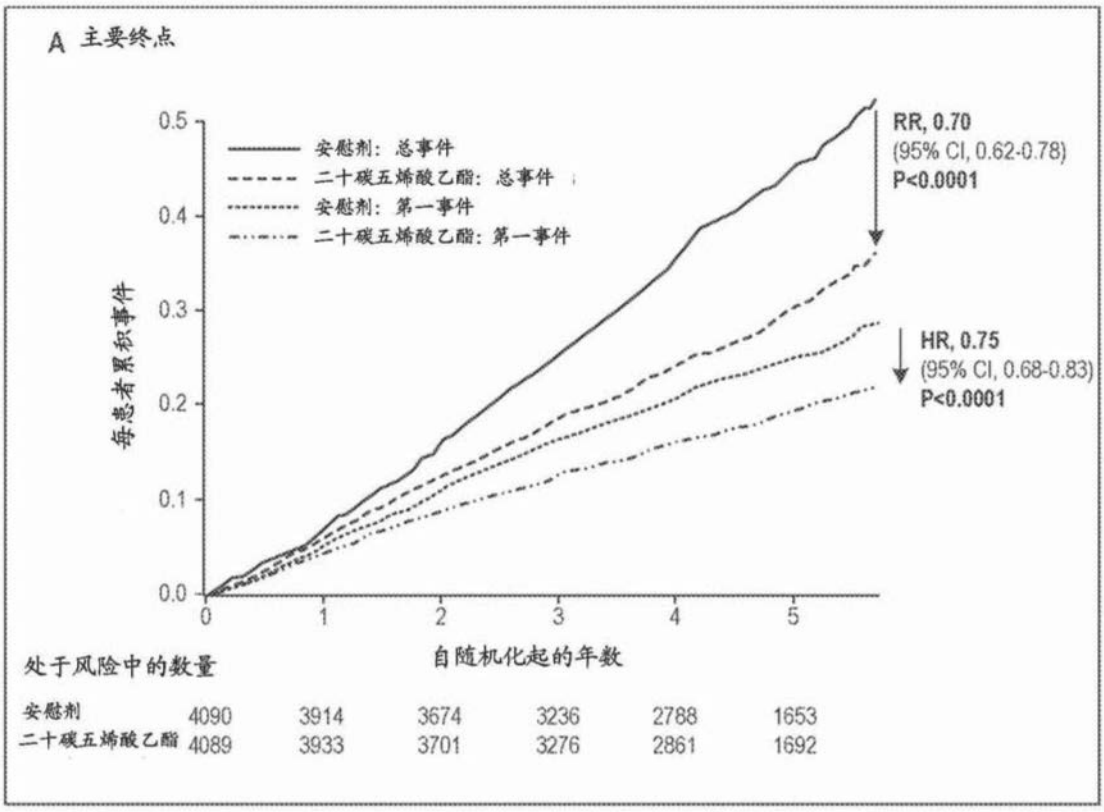

A 主要终点
每患者累积事件
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
安慰剂：总事件
二十碳五烯酸乙酯：总事件
安慰剂：第一事件
二十碳五烯酸乙酯：第一事件
RR, 0.70
(95% CI, 0.62-0.78)
P<0.0001
HR, 0.75
(95% CI, 0.68-0.83)
P<0.0001
0
1
2
3
4
5
自随机化起的年数
处于风险中的数量
安慰剂 4090 3914 3674 3236 2788 1653
二十碳五烯酸乙酯 4089 3933 3701 3276 2861 1692

图38A

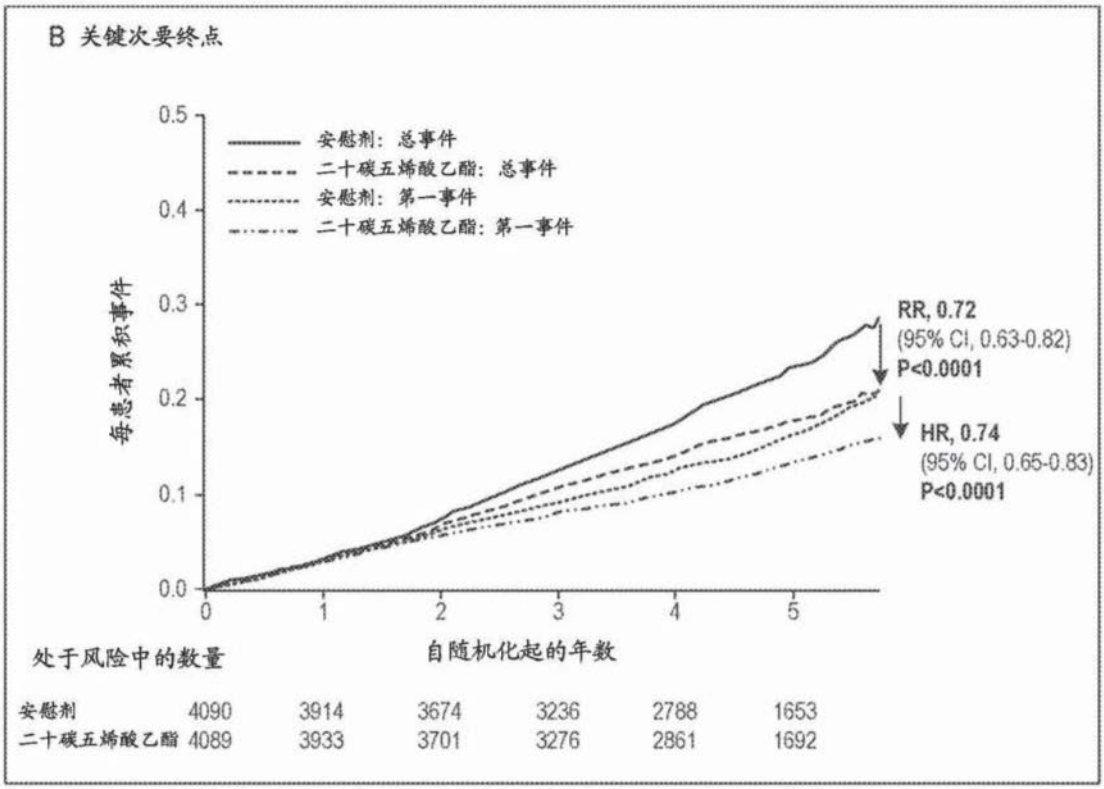

B 关键次要终点
安慰剂：总事件
二十碳五烯酸乙酯：总事件
安慰剂：第一事件
二十碳五烯酸乙酯：第一事件
每患者累积事件
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
RR, 0.72
(95% CI, 0.63-0.82)
P<0.0001
HR, 0.74
(95% CI, 0.65-0.83)
P<0.0001
0
1
2
3
4
5
自随机化起的年数
处于风险中的数量
安慰剂 4090 3914 3674 3236 2788 1653
二十碳五烯酸乙酯 4089 3933 3701 3276 2861 1692

图38B

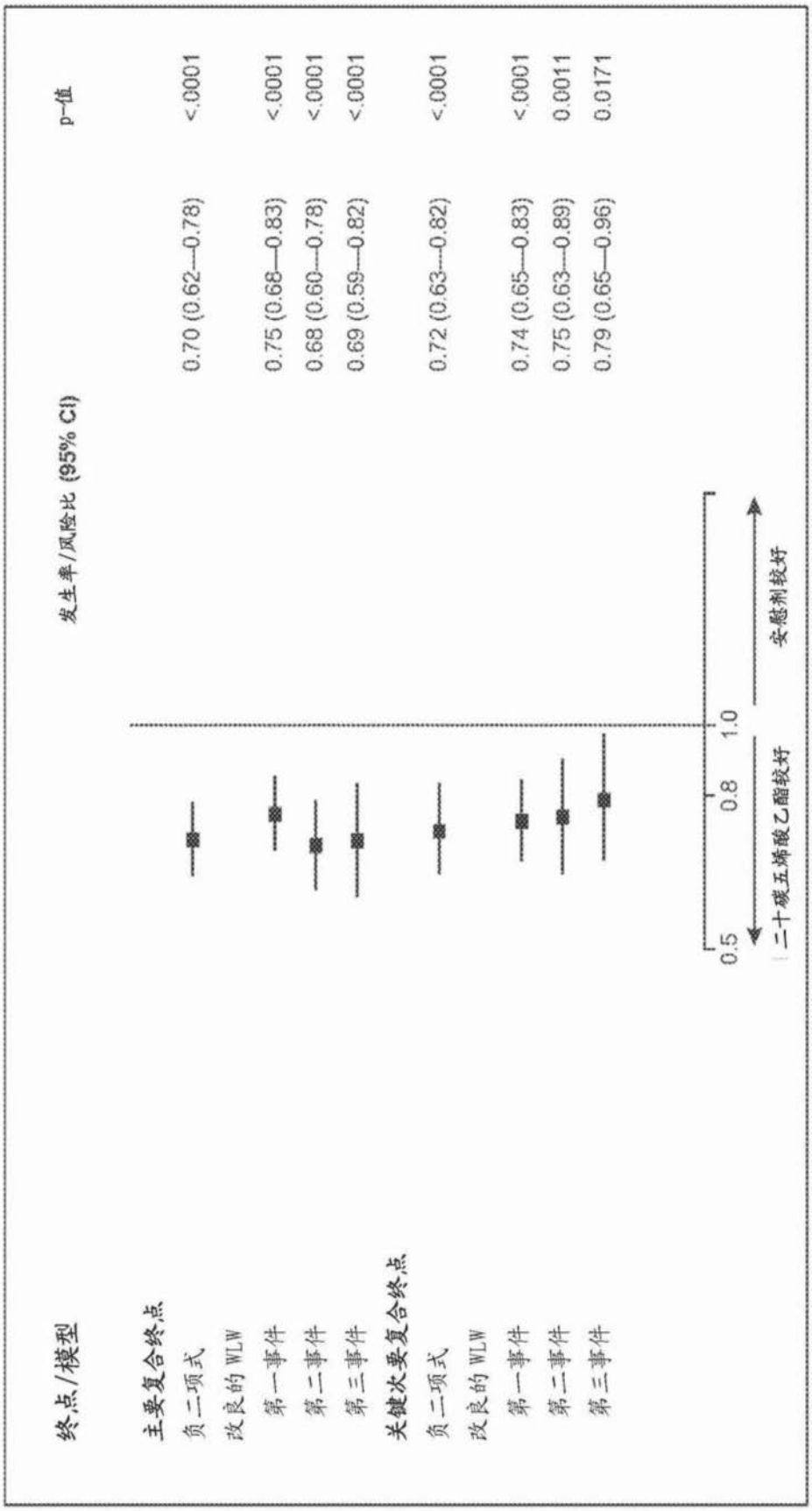

终点/模型
发生率/风险比 (95% CI)
p-值
主要复合终点
负二项式
0.70 (0.62—0.78)
<.0001
改良的 WLW
第一事件
0.75 (0.68—0.83)
<.0001
第二事件
0.68 (0.60—0.78)
<.0001
第三事件
0.69 (0.59—0.82)
<.0001
关键次要复合终点
负二项式
0.72 (0.63—0.82)
<.0001
改良的 WLW
第一事件
0.74 (0.65—0.83)
<.0001
第二事件
0.75 (0.63—0.89)
0.0011
第三事件
0.79 (0.65—0.96)
0.0171
0.5
0.8
1.0
二十碳五烯酸乙酯较好
安慰剂较好

图39

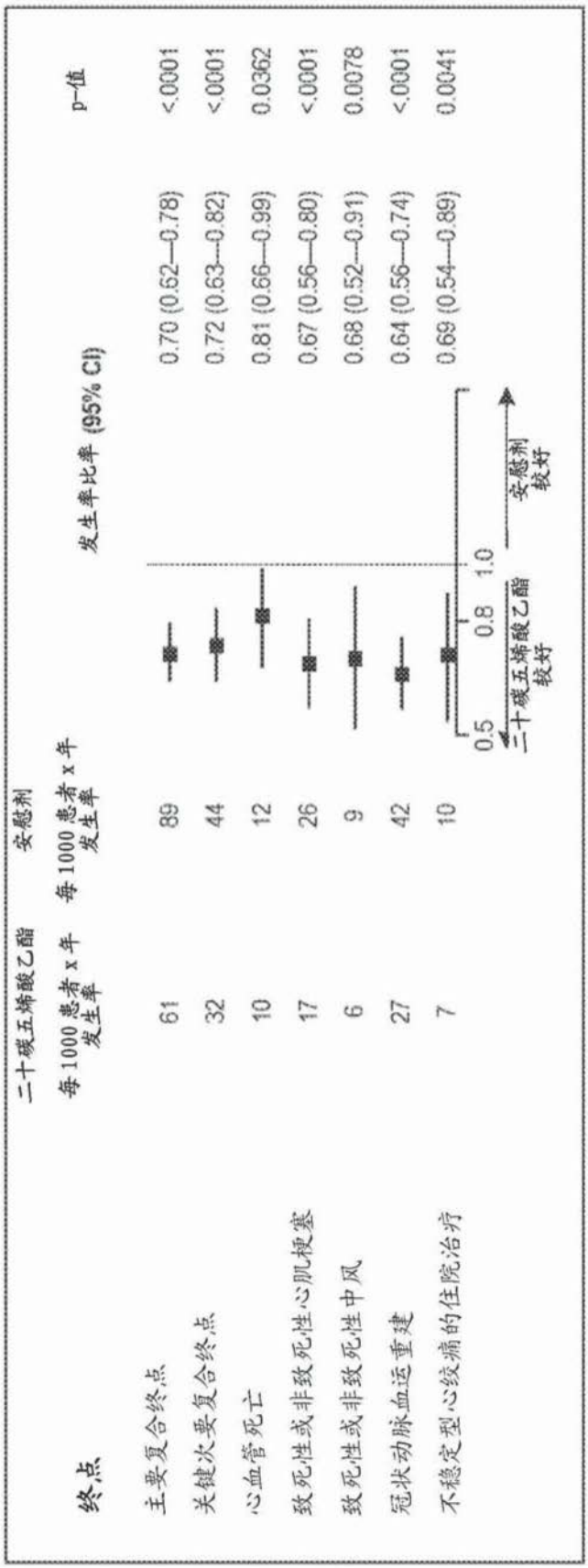

二十碳五烯酸乙酯
安慰剂
终点
每1000患者x年发生率
每1000患者x年发生率
发生率比率 (95% CI)
p-值
主要复合终点 61 89 0.70 (0.62—0.78) <.0001
关键次要复合终点 32 44 0.72 (0.63—0.82) <.0001
心血管死亡 10 12 0.81 (0.66—0.99) 0.0362
致死性或非致死性心肌梗塞 17 26 0.67 (0.56—0.80) <.0001
致死性或非致死性中风 6 9 0.68 (0.52—0.91) 0.0078
冠状动脉血运重建 27 42 0.64 (0.56—0.74) <.0001
不稳定型心绞痛的住院治疗 7 10 0.69 (0.54—0.89) 0.0041
0.5
0.8
1.0
二十碳五烯酸乙酯较好
安慰剂较好

图40

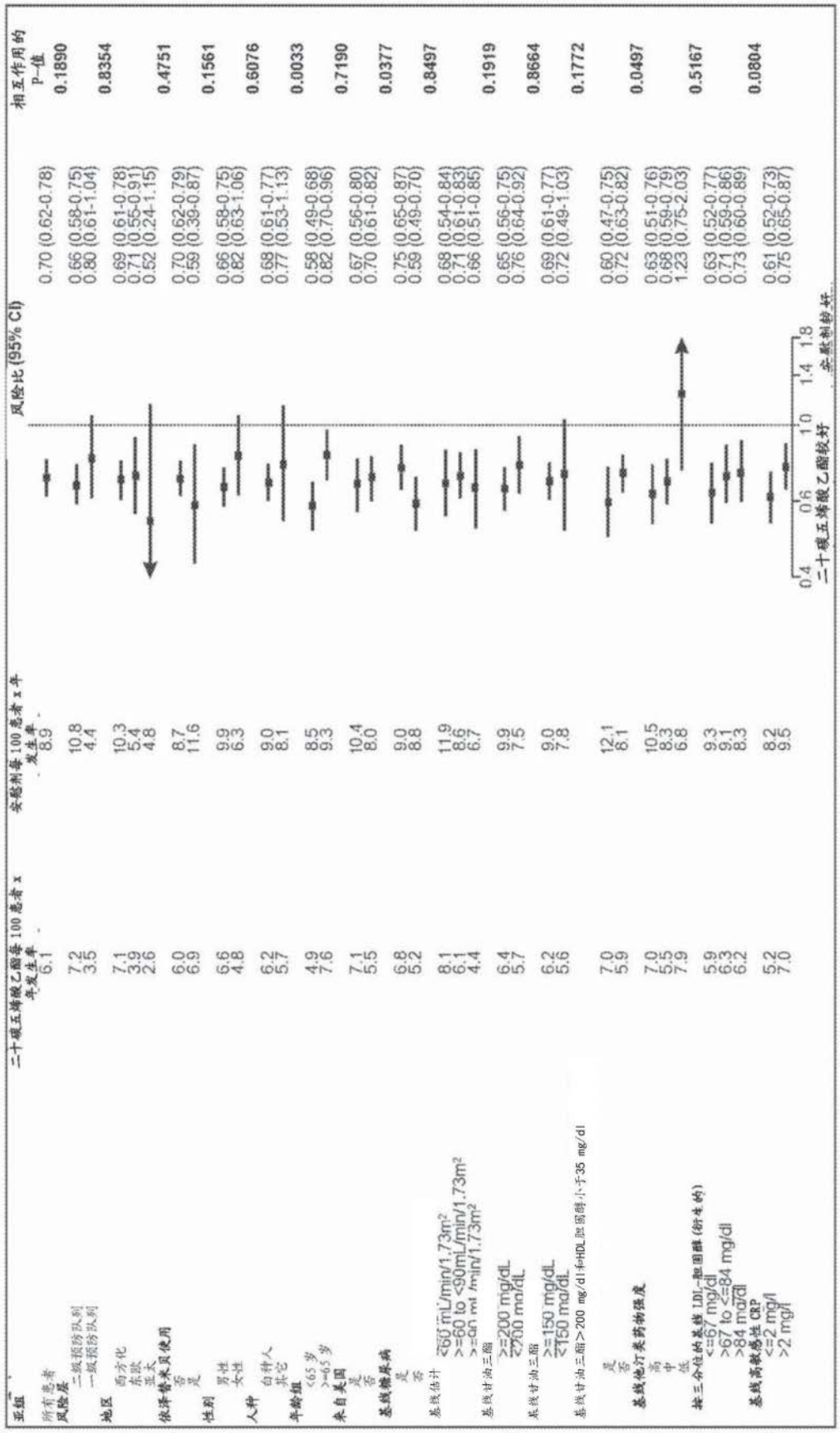

亚组
二十碳五烯酸乙酯每100患者x
年发生率
安慰剂每100患者x年
发生率
风险比(95% CI)
相互作用的
P-值
所有患者 6.1 8.9 0.70 (0.62-0.78)
风险层 0.1890
二级预防队列 7.2 10.8 0.66 (0.58-0.75)
一级预防队列 3.5 4.4 0.80 (0.61-1.04)
地区 0.8354
西方化 7.1 10.3 0.69 (0.61-0.78)
东欧 3.9 5.4 0.71 (0.55-0.91)
亚太 2.6 4.8 0.52 (0.24-1.15)
依泽替米贝使用 0.4751
否 6.0 8.7 0.70 (0.62-0.79)
是 6.9 11.6 0.59 (0.39-0.87)
性别 0.1561
男性 6.6 9.9 0.66 (0.58-0.75)
女性 4.8 6.3 0.82 (0.63-1.06)
人种 0.6076
白种人 6.2 9.0 0.68 (0.61-0.77)
其它 5.7 8.1 0.77 (0.53-1.13)
年龄组 0.0033
<65 岁 4.9 8.5 0.58 (0.49-0.68)
>=65 岁 7.6 9.3 0.82 (0.70-0.96)
来自美国 0.7190
是 7.1 10.4 0.67 (0.56-0.80)
否 5.5 8.0 0.70 (0.61-0.82)
基线糖尿病 0.0377
是 6.8 9.0 0.75 (0.65-0.87)
否 5.2 8.8 0.59 (0.49-0.70)
基线估计 0.8497
<60 mL/min/1.73m2 8.1 11.9 0.68 (0.54-0.84)
>=60 to <90mL/min/1.73m2 6.1 8.6 0.71 (0.61-0.83)
>=90 mL/min/1.73m2 4.4 6.7 0.66 (0.51-0.85)
基线甘油三酯 0.1919
>=200 mg/dL 6.4 9.9 0.65 (0.56-0.75)
<200 mg/dL 5.7 7.5 0.76 (0.64-0.92)
基线甘油三酯 0.8664
>=150 mg/dL 6.2 9.0 0.69 (0.61-0.77)
<150 mg/dL 5.6 7.8 0.72 (0.49-1.03)
基线甘油三酯>200 mg/dl和HDL胆固醇小于35 mg/dl 0.1772
是 7.0 12.1 0.60 (0.47-0.75)
否 5.9 6.1 0.72 (0.63-0.82)
基线他汀类药物强度 0.0497
高 7.0 10.5 0.63 (0.51-0.76)
中 5.5 8.3 0.68 (0.59-0.79)
低 7.9 6.8 1.23 (0.75-2.03)
按三分位的基线 LDL-胆固醇 (衍生的) 0.5167
<=67 mg/dl 5.9 9.3 0.63 (0.52-0.77)
>67 to <=84 mg/dl 6.3 9.1 0.71 (0.59-0.86)
>84 mg/dl 6.2 8.3 0.73 (0.60-0.89)
基线高敏感性 CRP 0.0804
<=2 mg/l 5.2 8.2 0.61 (0.52-0.73)
>2 mg/l 7.0 9.5 0.75 (0.65-0.87)
0.4 0.6 1.0 1.4 1.8
二十碳五烯酸乙酯较好
安慰剂较好

图41A

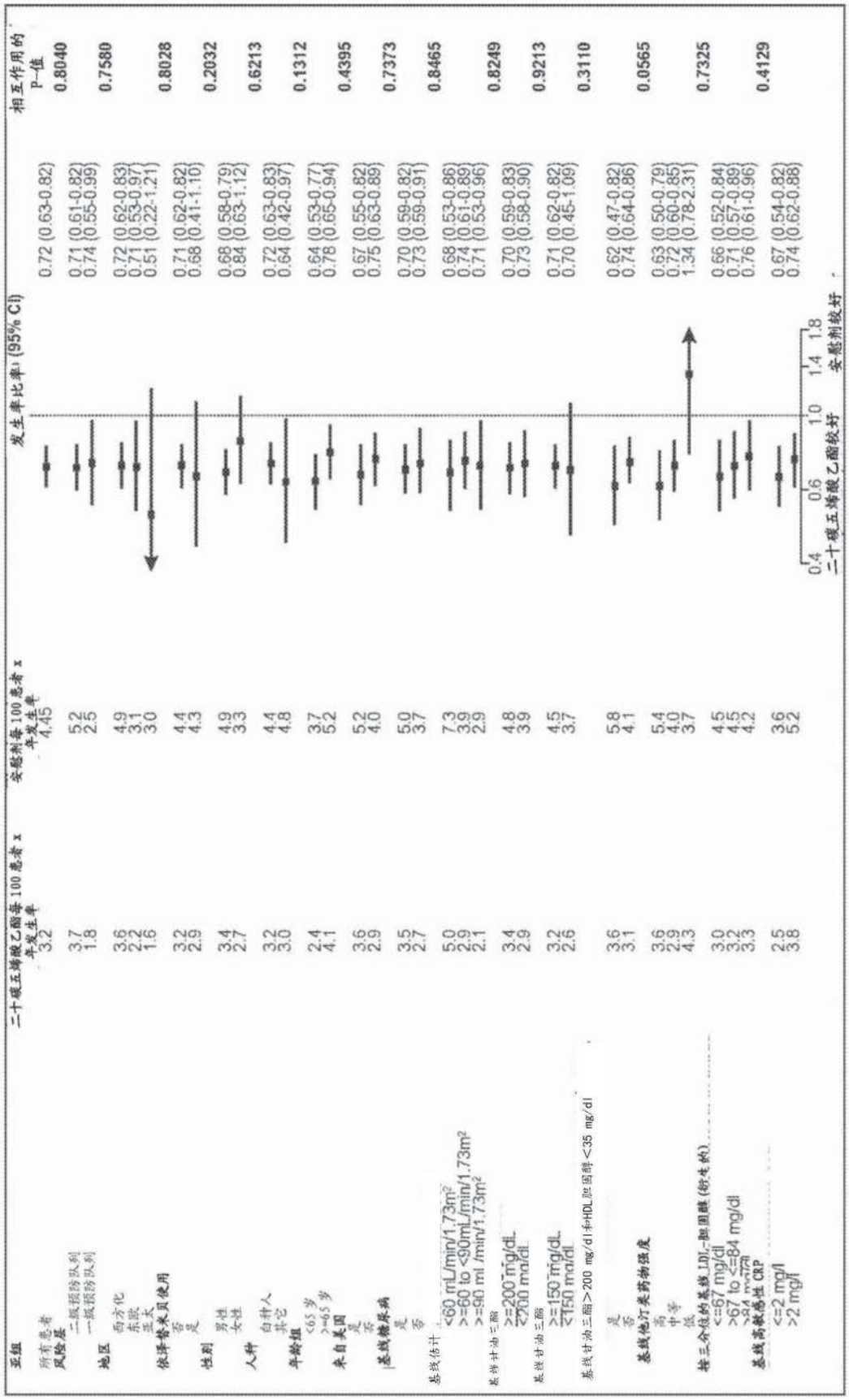

亚组
二十碳五烯酸乙酯每100患者x
年发生率
安慰剂每100患者x
年发生率
发生率比率1 (95% CI)
相互作用的
P-值
所有患者 3.2 4.45 0.72 (0.63-0.82)
风险层 0.8040
二级预防队列 3.7 5.2 0.71 (0.61-0.82)
一级预防队列 1.8 2.5 0.74 (0.55-0.99)
地区 0.7580
西方化 3.6 4.9 0.72 (0.62-0.83)
东欧 2.2 3.1 0.71 (0.53-0.97)
亚太 1.6 3.0 0.51 (0.22-1.21)
依泽替米贝使用 0.8028
否 3.2 4.4 0.71 (0.62-0.82)
是 2.9 4.3 0.68 (0.41-1.10)
性别 0.2032
男性 3.4 4.9 0.68 (0.58-0.79)
女性 2.7 3.3 0.84 (0.63-1.12)
人种 0.6213
白种人 3.2 4.4 0.72 (0.63-0.83)
其它 3.0 4.8 0.64 (0.42-0.97)
年龄组 0.1312
<65 岁 2.4 3.7 0.64 (0.53-0.77)
>=65 岁 4.1 5.2 0.78 (0.65-0.94)
来自美国 0.4395
是 3.6 5.2 0.67 (0.55-0.82)
否 2.9 4.0 0.75 (0.63-0.89)
基线糖尿病 0.7373
是 3.5 5.0 0.70 (0.59-0.82)
否 2.7 3.7 0.73 (0.59-0.91)
基线估计 0.8465
<60 mL/min/1.73m² 5.0 7.3 0.68 (0.53-0.86)
>=60 to <90mL/min/1.73m² 2.9 3.9 0.74 (0.61-0.89)
>=90 ml /min/1.73m² 2.1 2.9 0.71 (0.53-0.96)
基线甘油三酯 0.8249
>=200 mg/dL 3.4 4.8 0.70 (0.59-0.83)
<200 mg/dl 2.9 3.9 0.73 (0.58-0.90)
基线甘油三酯 0.9213
>=150 mg/dL 3.2 4.5 0.71 (0.62-0.82)
<150 mg/dl 2.6 3.7 0.70 (0.45-1.09)
基线甘油三酯>200 mg/dl和HDL胆固醇<35 mg/dl 0.3110
是 3.6 5.8 0.62 (0.47-0.82)
否 3.1 4.1 0.74 (0.64-0.86)
基线他汀类药物强度 0.0565
高 3.6 5.4 0.63 (0.50-0.79)
中等 2.9 4.0 0.72 (0.60-0.85)
低 4.3 3.7 1.34 (0.78-2.31)
将三分位的基线 LDL-胆固醇 (标准的) 0.7325
<=67 mg/dl 3.0 4.5 0.66 (0.52-0.84)
>67 to <=84 mg/dl 3.2 4.5 0.71 (0.57-0.89)
>84 mg/dl 3.3 4.2 0.76 (0.61-0.96)
基线高敏感性 CRP 0.4129
<=2 mg/l 2.5 3.6 0.67 (0.54-0.82)
>2 mg/l 3.8 5.2 0.74 (0.62-0.88)
0.4
0.6
1.0
1.4
1.8
二十碳五烯酸乙酯较好
安慰剂较好

图41B

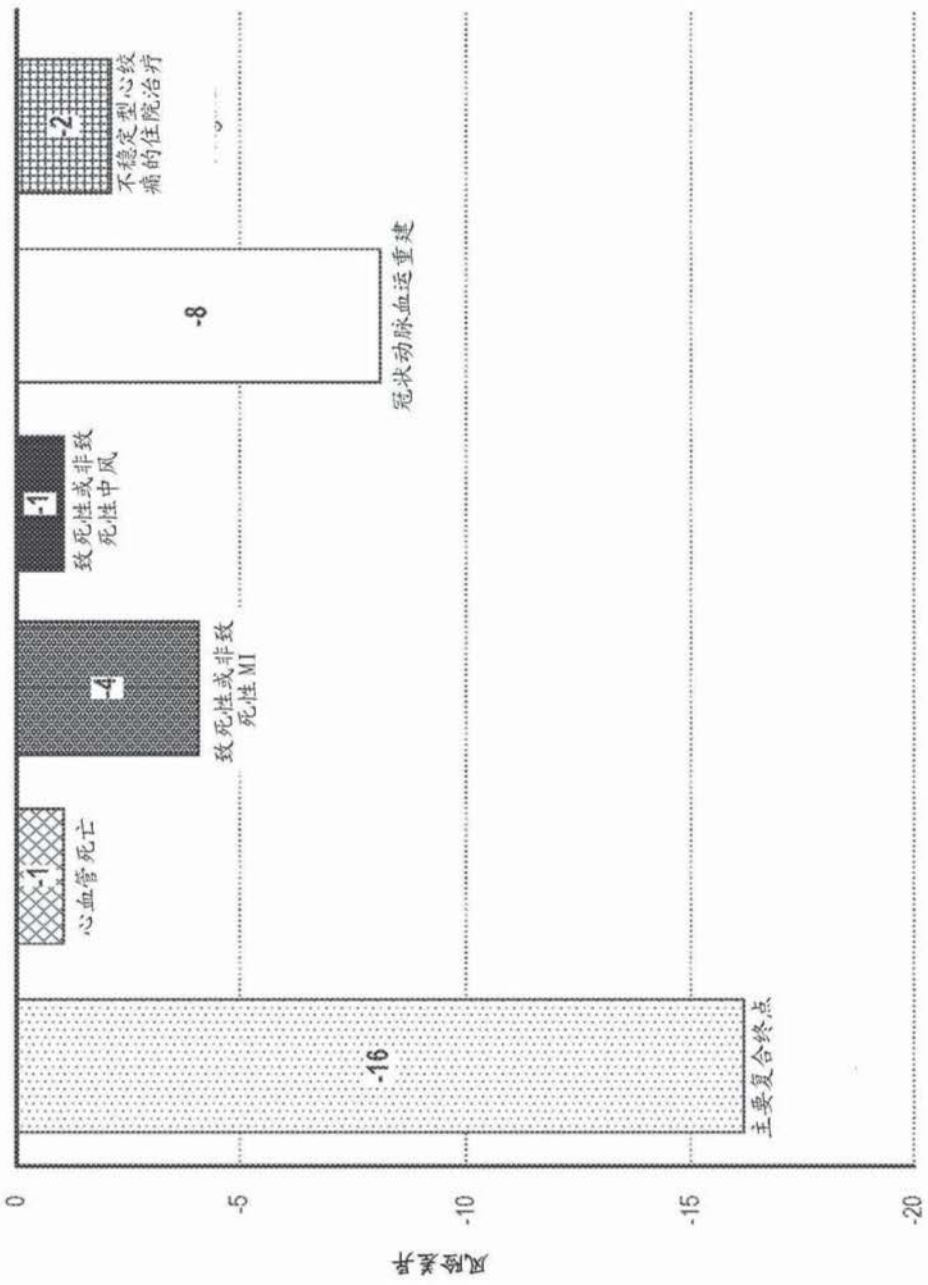

-1
心血管死亡
-4
致死性或非致死性MI
-1
致死性或非致死性中风
-8
冠状动脉血运重建
-2
不稳定型心绞痛的住院治疗
-16
主要复合终点
0
-5
-10
-15
-20
风险差异

图42

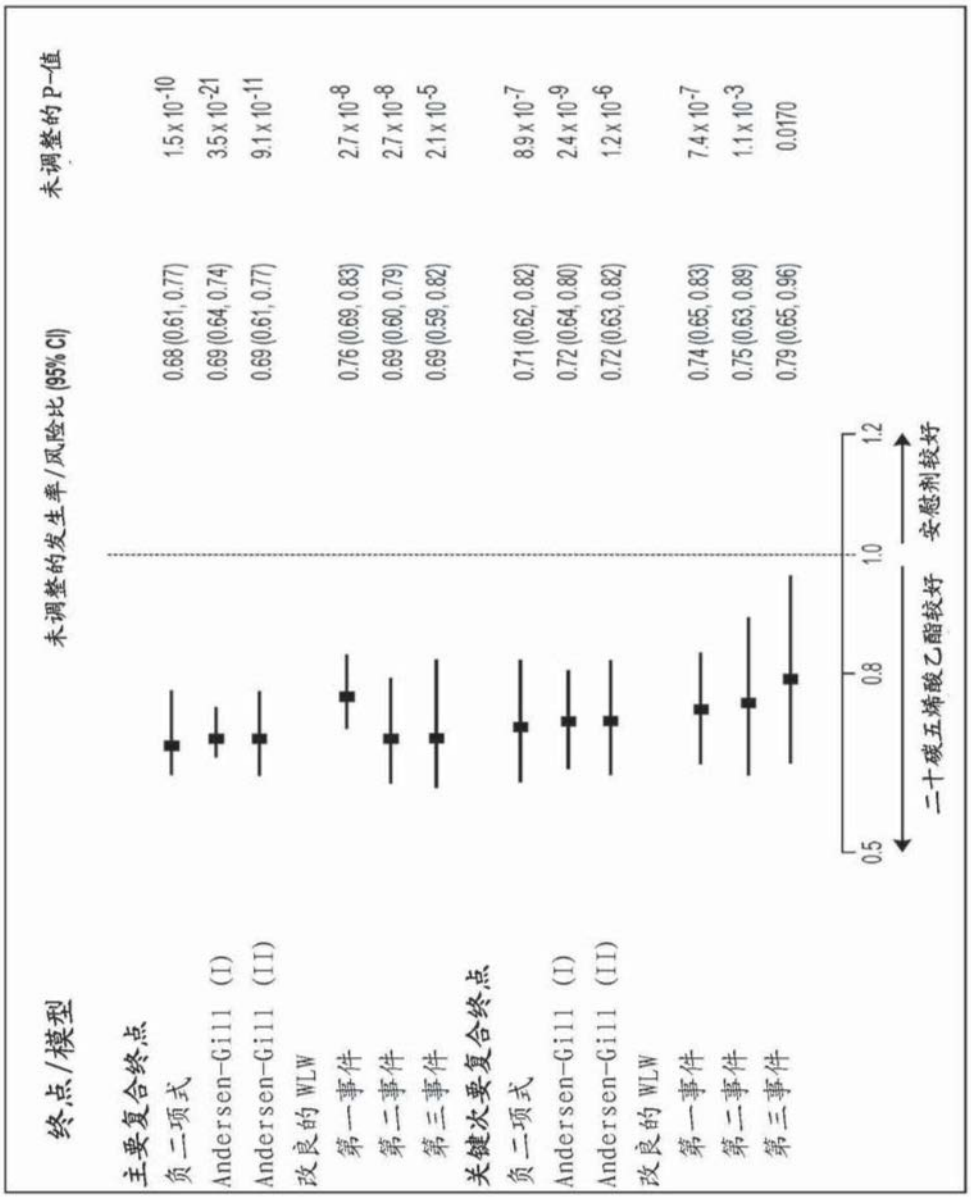

终点/模型
未调整的发生率/风险比 (95% CI)
未调整的 P-值
主要复合终点
负二项式
0.68 (0.61, 0.77)
1.5 x 10-10
Andersen-Gill (I)
0.69 (0.64, 0.74)
3.5 x 10-21
Andersen-Gill (II)
0.69 (0.61, 0.77)
9.1 x 10-11
改良的 WLW
第一事件
0.76 (0.69, 0.83)
2.7 x 10-8
第二事件
0.69 (0.60, 0.79)
2.7 x 10-8
第三事件
0.69 (0.59, 0.82)
2.1 x 10-5
关键次要复合终点
负二项式
0.71 (0.62, 0.82)
8.9 x 10-7
Andersen-Gill (I)
0.72 (0.64, 0.80)
2.4 x 10-9
Andersen-Gill (II)
0.72 (0.63, 0.82)
1.2 x 10-6
改良的 WLW
第一事件
0.74 (0.65, 0.83)
7.4 x 10-7
第二事件
0.75 (0.63, 0.89)
1.1 x 10-3
第三事件
0.79 (0.65, 0.96)
0.0170
0.5
0.8
1.0
1.2
二十碳五烯酸乙酯较好
安慰剂较好

图43

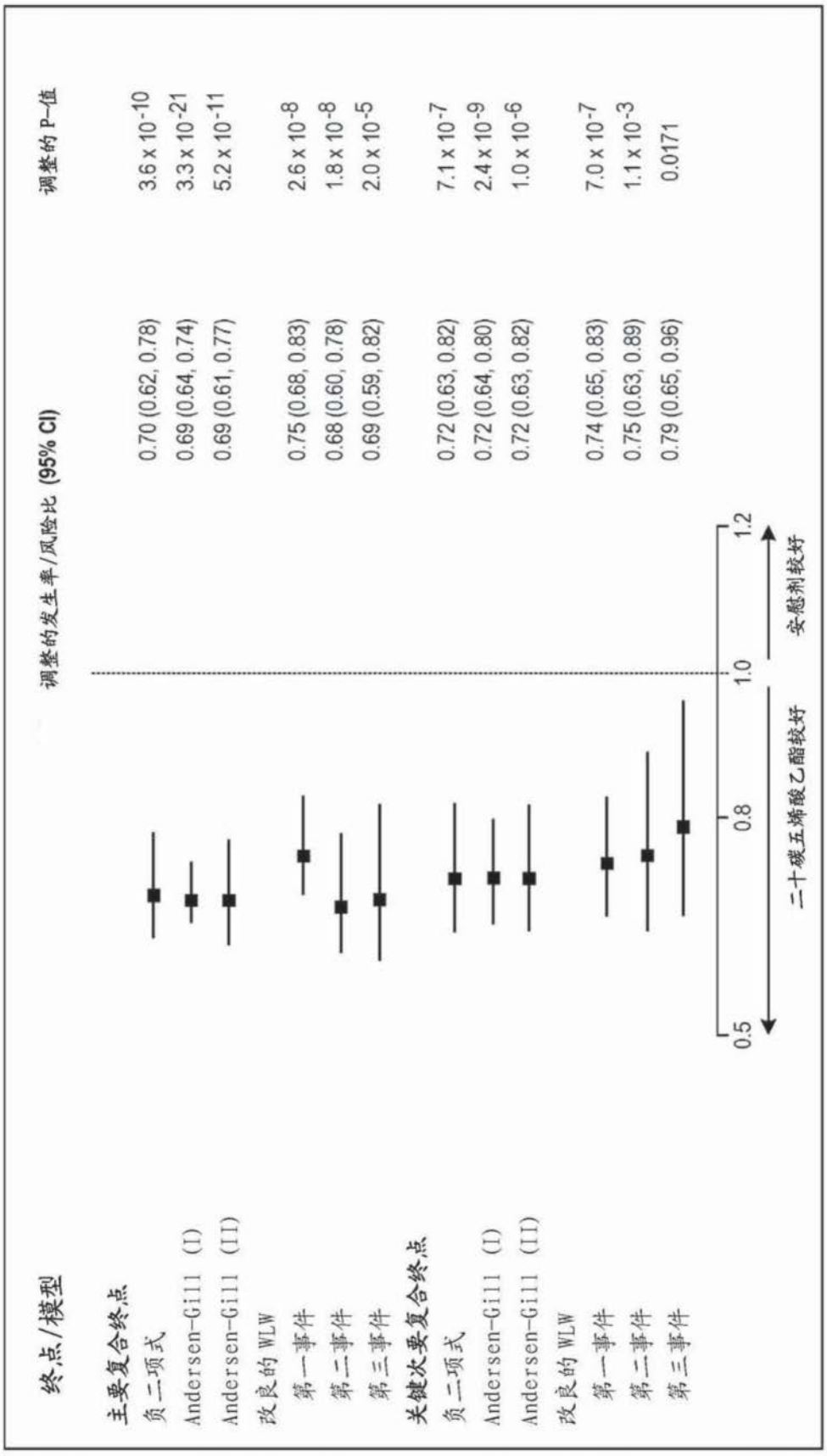

终点/模型
调整的发生率/风险比 (95% CI)
调整的 P-值
主要复合终点
负二项式
0.70 (0.62, 0.78)
3.6 x 10-10
Andersen-Gill (I)
0.69 (0.64, 0.74)
3.3 x 10-21
Andersen-Gill (II)
0.69 (0.61, 0.77)
5.2 x 10-11
改良的 WLW
第一事件
0.75 (0.68, 0.83)
2.6 x 10-8
第二事件
0.68 (0.60, 0.78)
1.8 x 10-8
第三事件
0.69 (0.59, 0.82)
2.0 x 10-5
关键次要复合终点
负二项式
0.72 (0.63, 0.82)
7.1 x 10-7
Andersen-Gill (I)
0.72 (0.64, 0.80)
2.4 x 10-9
Andersen-Gill (II)
0.72 (0.63, 0.82)
1.0 x 10-6
改良的 WLW
第一事件
0.74 (0.65, 0.83)
7.0 x 10-7
第二事件
0.75 (0.63, 0.89)
1.1 x 10-3
第三事件
0.79 (0.65, 0.96)
0.0171
0.5
0.8
1.0
1.2
二十碳五烯酸乙酯较好
安慰剂较好

图44

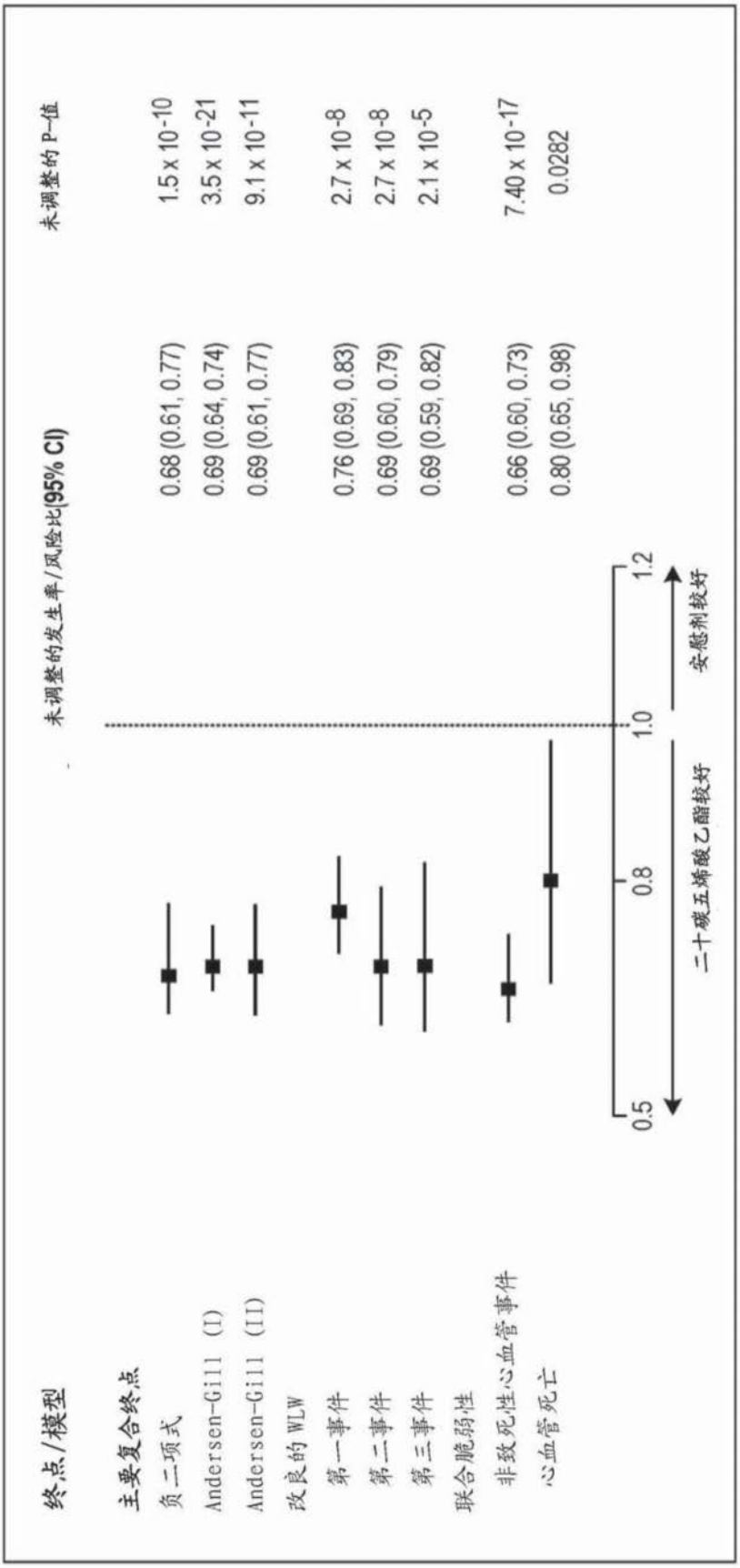

终点/模型
未调整的发生率/风险比(95% CI)
未调整的 P-值
主要复合终点
负二项式
0.68 (0.61, 0.77)
1.5 x 10-10
Andersen-Gill (I)
0.69 (0.64, 0.74)
3.5 x 10-21
Andersen-Gill (II)
0.69 (0.61, 0.77)
9.1 x 10-11
改良的 WLW
第一事件
0.76 (0.69, 0.83)
2.7 x 10-8
第二事件
0.69 (0.60, 0.79)
2.7 x 10-8
第三事件
0.69 (0.59, 0.82)
2.1 x 10-5
联合脆弱性
非致死性心血管事件
0.66 (0.60, 0.73)
7.40 x 10-17
心血管死亡
0.80 (0.65, 0.98)
0.0282
0.5
0.8
1.0
1.2
二十碳五烯酸乙酯较好
安慰剂较好

图45

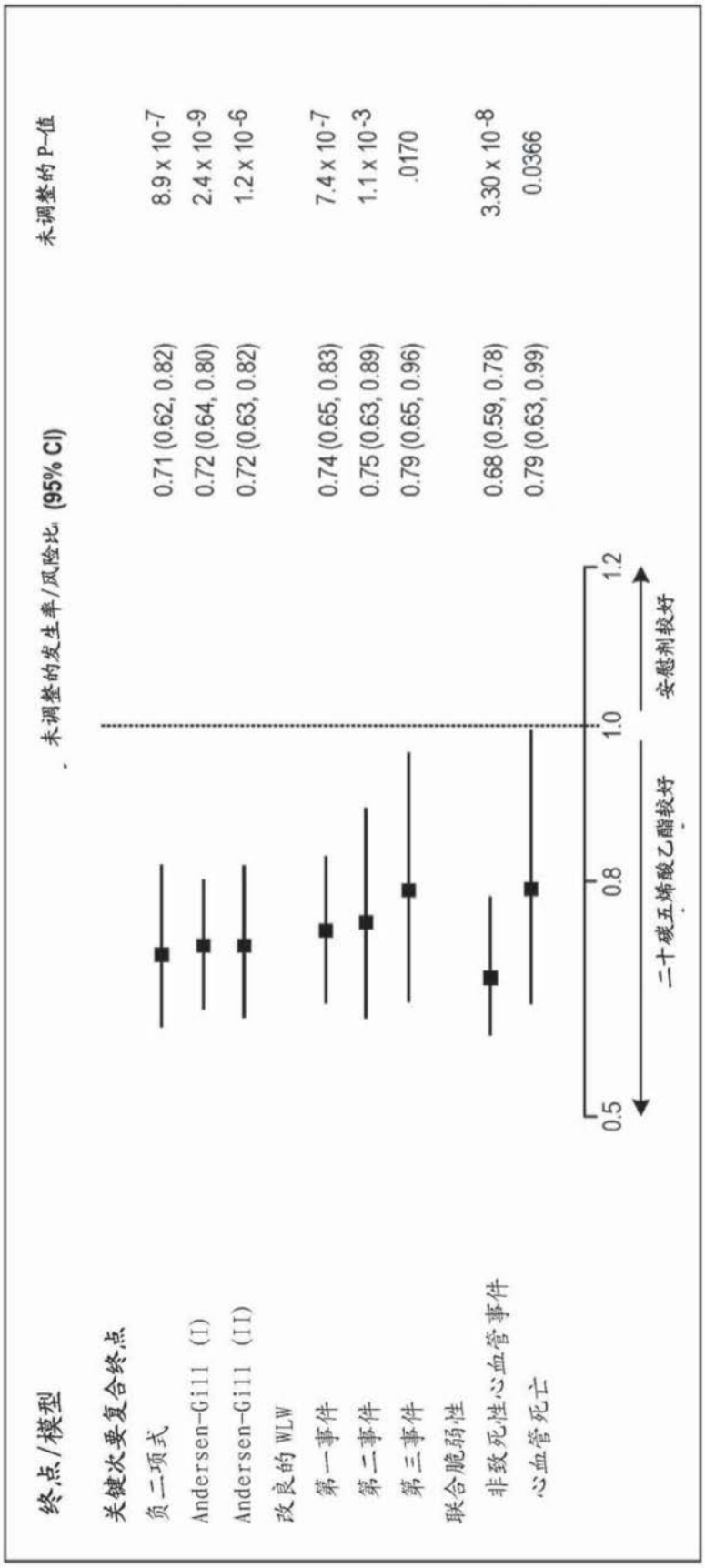

终点/模型
未调整的发生率/风险比 (95% CI)
未调整的 P-值
关键次要复合终点
负二项式
0.71 (0.62, 0.82)
8.9 x 10-7
Andersen-Gill (I)
0.72 (0.64, 0.80)
2.4 x 10-9
Andersen-Gill (II)
0.72 (0.63, 0.82)
1.2 x 10-6
改良的 WLW
第一事件
0.74 (0.65, 0.83)
7.4 x 10-7
第二事件
0.75 (0.63, 0.89)
1.1 x 10-3
第三事件
0.79 (0.65, 0.96)
.0170
联合脆弱性
非致死性心血管事件
0.68 (0.59, 0.78)
3.30 x 10-8
心血管死亡
0.79 (0.63, 0.99)
0.0366
0.5
0.8
1.0
1.2
二十碳五烯酸乙酯较好
安慰剂较好

图46

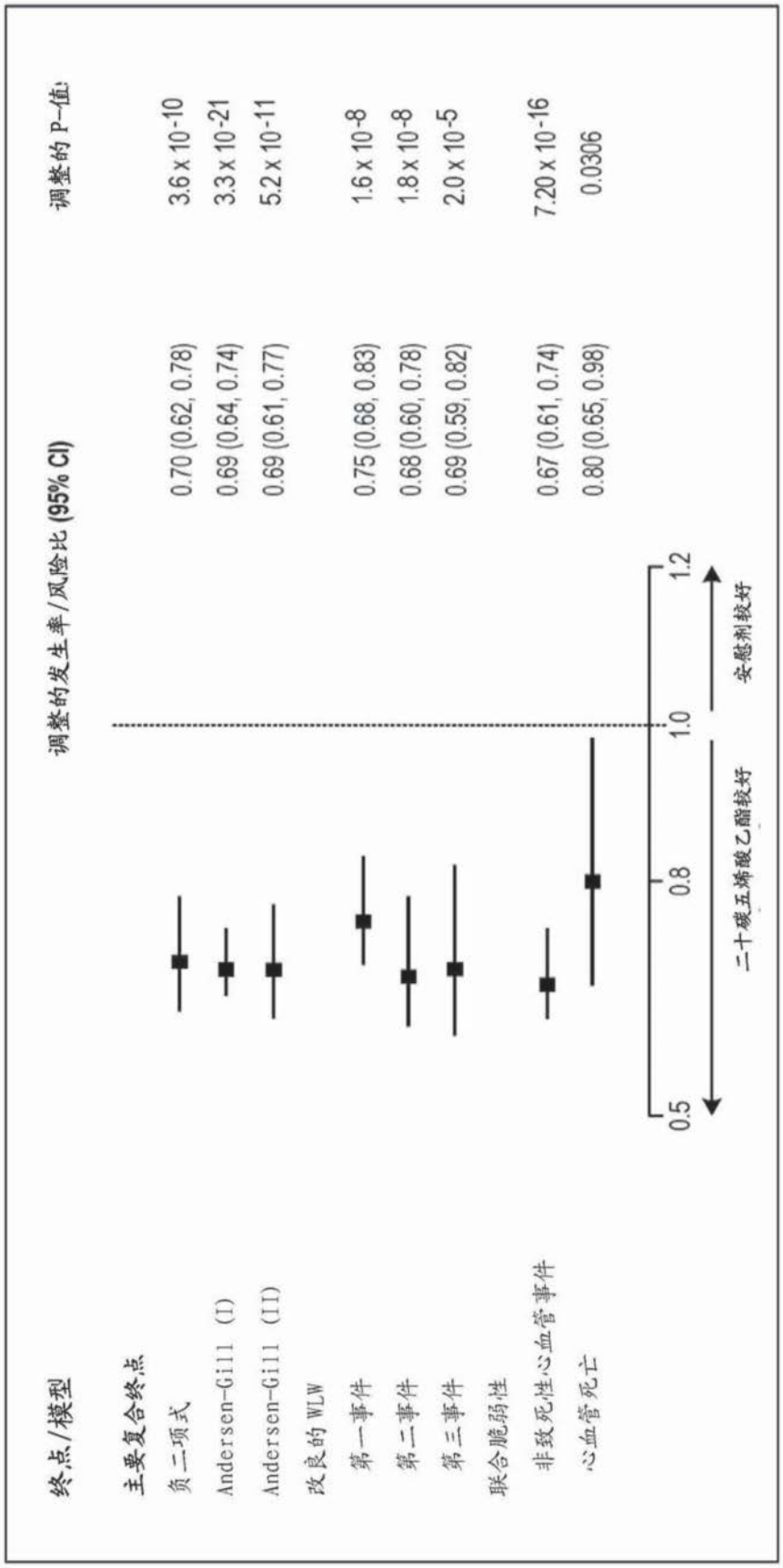

终点/模型
调整的发生率/风险比 (95% CI)
调整的 P-值
主要复合终点
负二项式
0.70 (0.62, 0.78)
3.6 x 10-10
Andersen-Gill (I)
0.69 (0.64, 0.74)
3.3 x 10-21
Andersen-Gill (II)
0.69 (0.61, 0.77)
5.2 x 10-11
改良的 WLW
第一事件
0.75 (0.68, 0.83)
1.6 x 10-8
第二事件
0.68 (0.60, 0.78)
1.8 x 10-8
第三事件
0.69 (0.59, 0.82)
2.0 x 10-5
联合脆弱性
非致死性心血管事件
0.67 (0.61, 0.74)
7.20 x 10-16
心血管死亡
0.80 (0.65, 0.98)
0.0306
0.5
0.8
1.0
1.2
二十碳五烯酸乙酯较好
安慰剂较好

图47

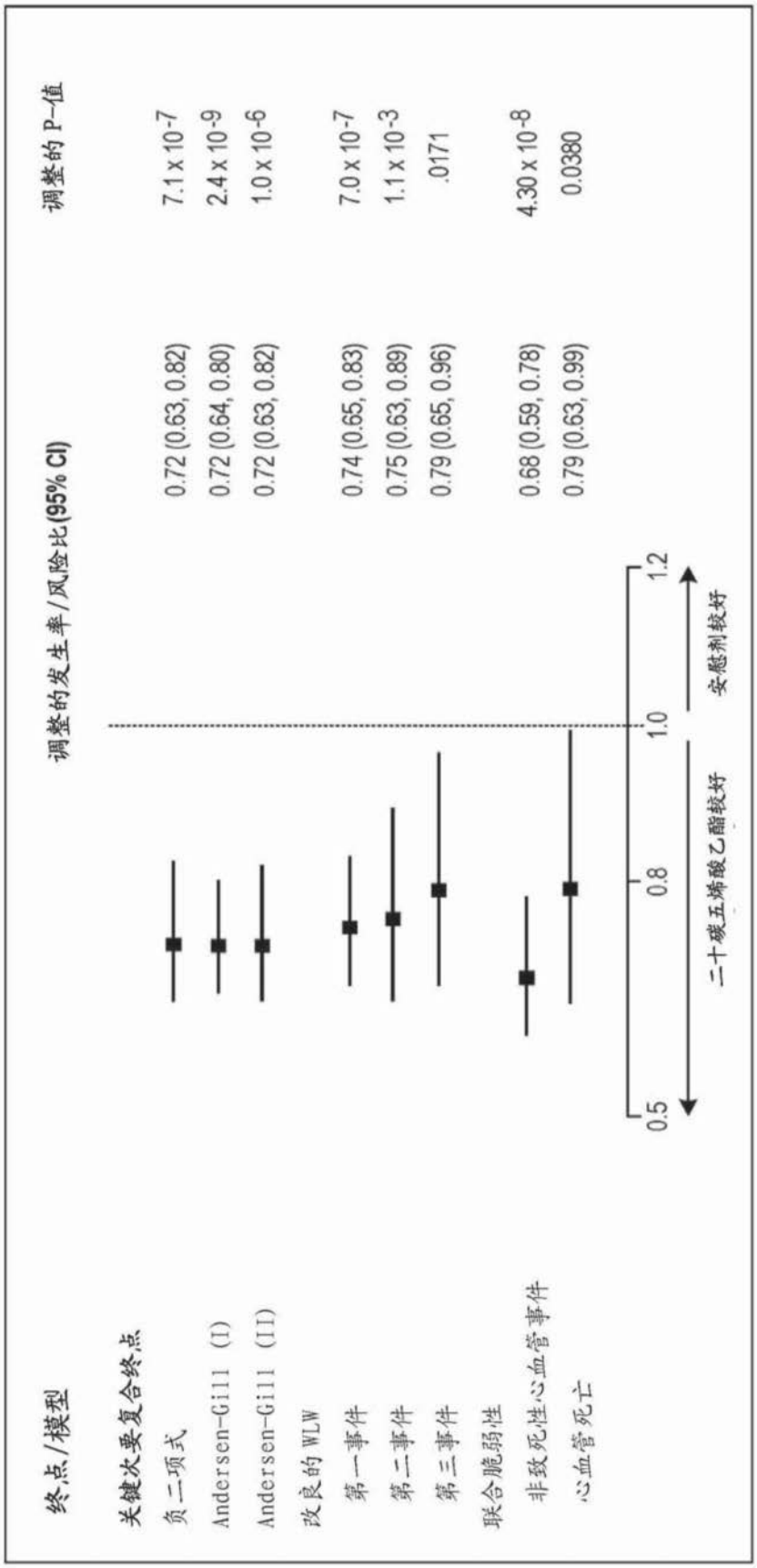

终点/模型
调整的发生率/风险比(95% CI)
调整的 P-值
关键次要复合终点
负二项式
0.72 (0.63, 0.82)
7.1 x 10-7
Andersen-Gill (I)
0.72 (0.64, 0.80)
2.4 x 10-9
Andersen-Gill (II)
0.72 (0.63, 0.82)
1.0 x 10-6
改良的 WLW
第一事件
0.74 (0.65, 0.83)
7.0 x 10-7
第二事件
0.75 (0.63, 0.89)
1.1 x 10-3
第三事件
0.79 (0.65, 0.96)
.0171
联合脆弱性
非致死性心血管事件
0.68 (0.59, 0.78)
4.30 x 10-8
心血管死亡
0.79 (0.63, 0.99)
0.0380
0.5
0.8
1.0
1.2
二十碳五烯酸乙酯较好
安慰剂较好

图48

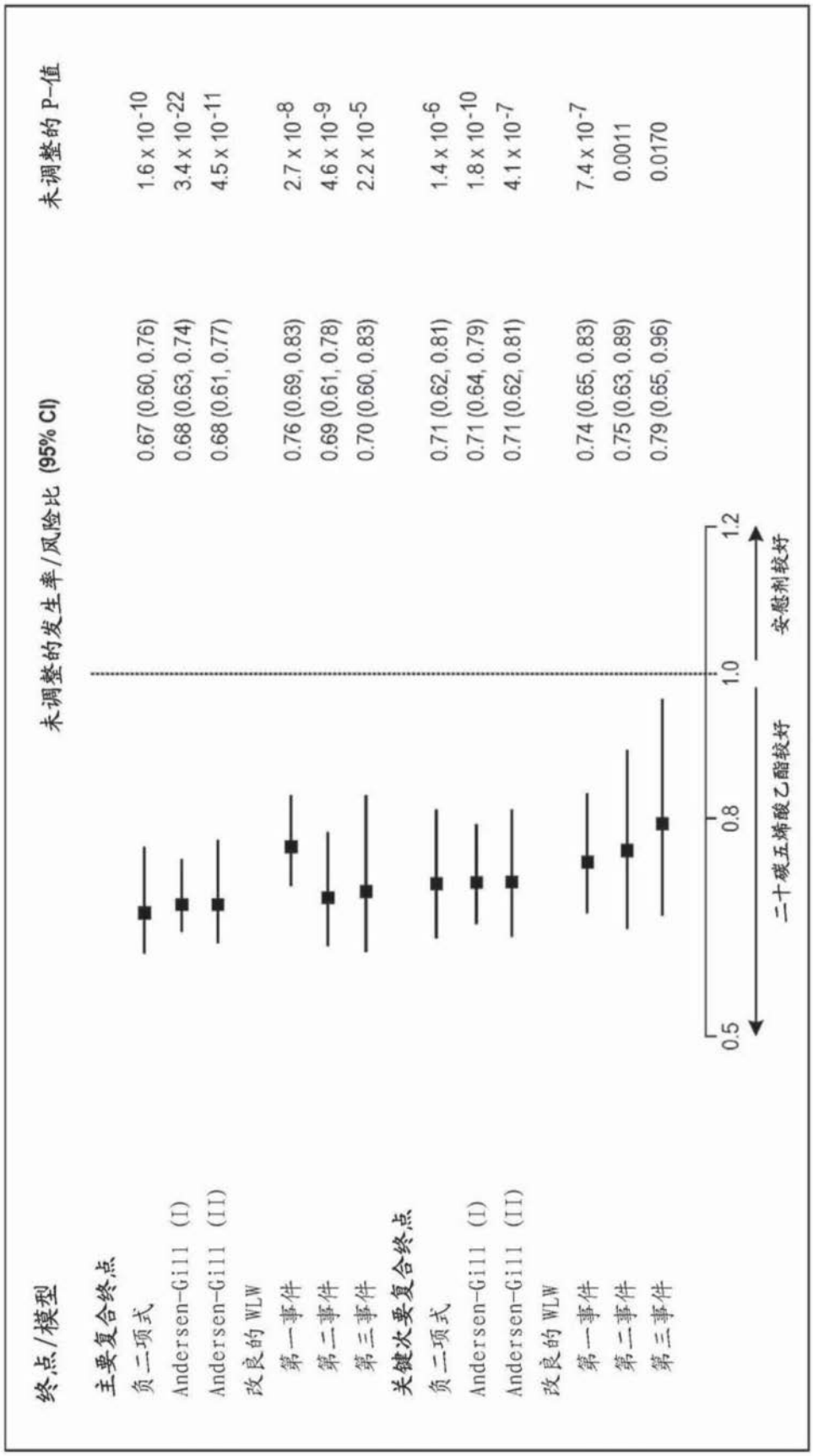

终点/模型
未调整的发生率/风险比 (95% CI)
未调整的 P-值
主要复合终点
负二项式
0.67 (0.60, 0.76)
1.6 x 10-10
Andersen-Gill (I)
0.68 (0.63, 0.74)
3.4 x 10-22
Andersen-Gill (II)
0.68 (0.61, 0.77)
4.5 x 10-11
改良的 WLW
第一事件
0.76 (0.69, 0.83)
2.7 x 10-8
第二事件
0.69 (0.61, 0.78)
4.6 x 10-9
第三事件
0.70 (0.60, 0.83)
2.2 x 10-5
关键次要复合终点
负二项式
0.71 (0.62, 0.81)
1.4 x 10-6
Andersen-Gill (I)
0.71 (0.64, 0.79)
1.8 x 10-10
Andersen-Gill (II)
0.71 (0.62, 0.81)
4.1 x 10-7
改良的 WLW
第一事件
0.74 (0.65, 0.83)
7.4 x 10-7
第二事件
0.75 (0.63, 0.89)
0.0011
第三事件
0.79 (0.65, 0.96)
0.0170
0.5
0.8
1.0
1.2
二十碳五烯酸乙酯较好
安慰剂较好

图49

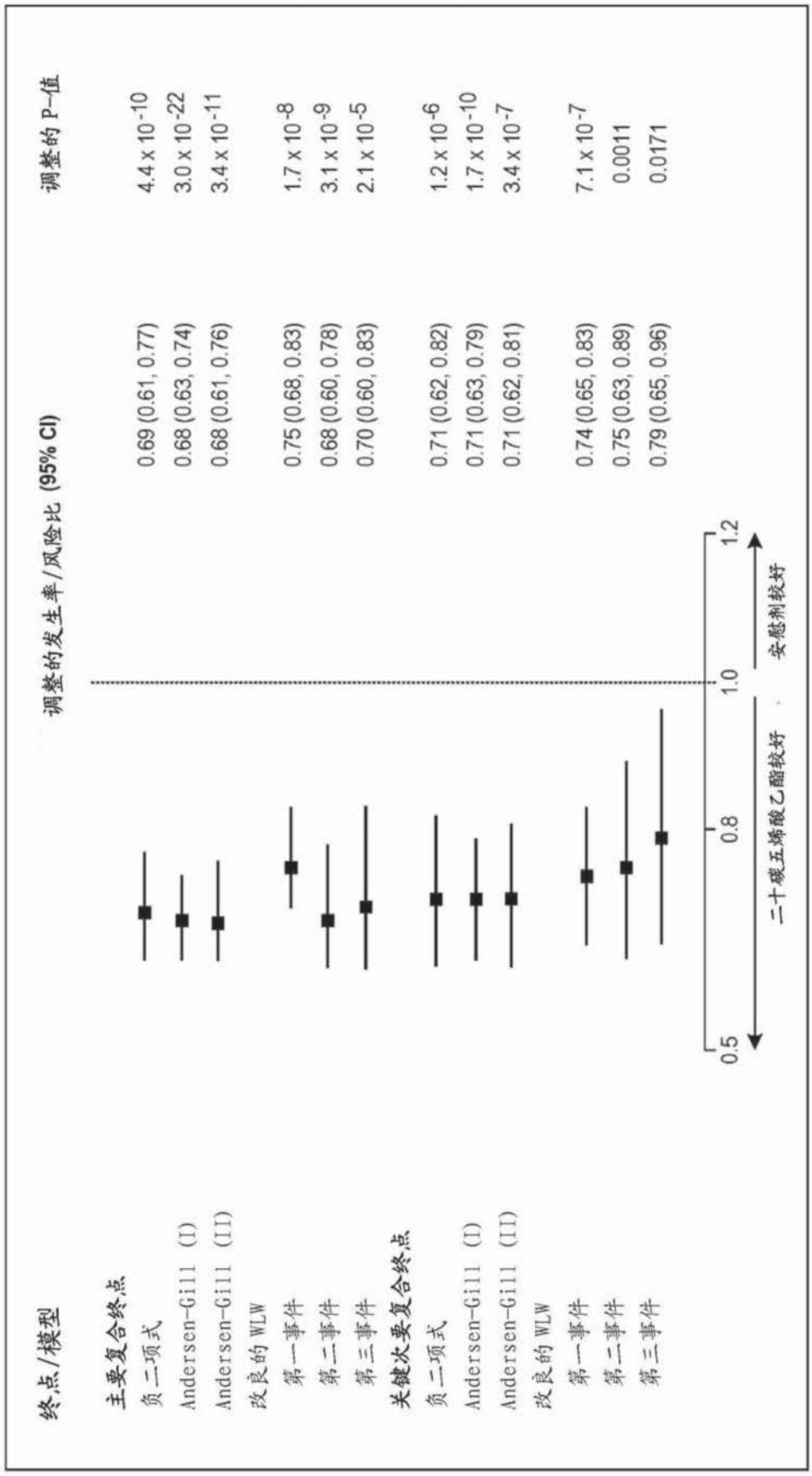

终点/模型
调整的发生率/风险比 (95% CI)
调整的 P-值
主要复合终点
负二项式
0.69 (0.61, 0.77)
4.4 x 10-10
Andersen-Gill (I)
0.68 (0.63, 0.74)
3.0 x 10-22
Andersen-Gill (II)
0.68 (0.61, 0.76)
3.4 x 10-11
改良的 WLW
第一事件
0.75 (0.68, 0.83)
1.7 x 10-8
第二事件
0.68 (0.60, 0.78)
3.1 x 10-9
第三事件
0.70 (0.60, 0.83)
2.1 x 10-5
关键次要复合终点
负二项式
0.71 (0.62, 0.82)
1.2 x 10-6
Andersen-Gill (I)
0.71 (0.63, 0.79)
1.7 x 10-10
Andersen-Gill (II)
0.71 (0.62, 0.81)
3.4 x 10-7
改良的 WLW
第一事件
0.74 (0.65, 0.83)
7.1 x 10-7
第二事件
0.75 (0.63, 0.89)
0.0011
第三事件
0.79 (0.65, 0.96)
0.0171
0.5
0.8
1.0
1.2
二十碳五烯酸乙酯较好
安慰剂较好

图50

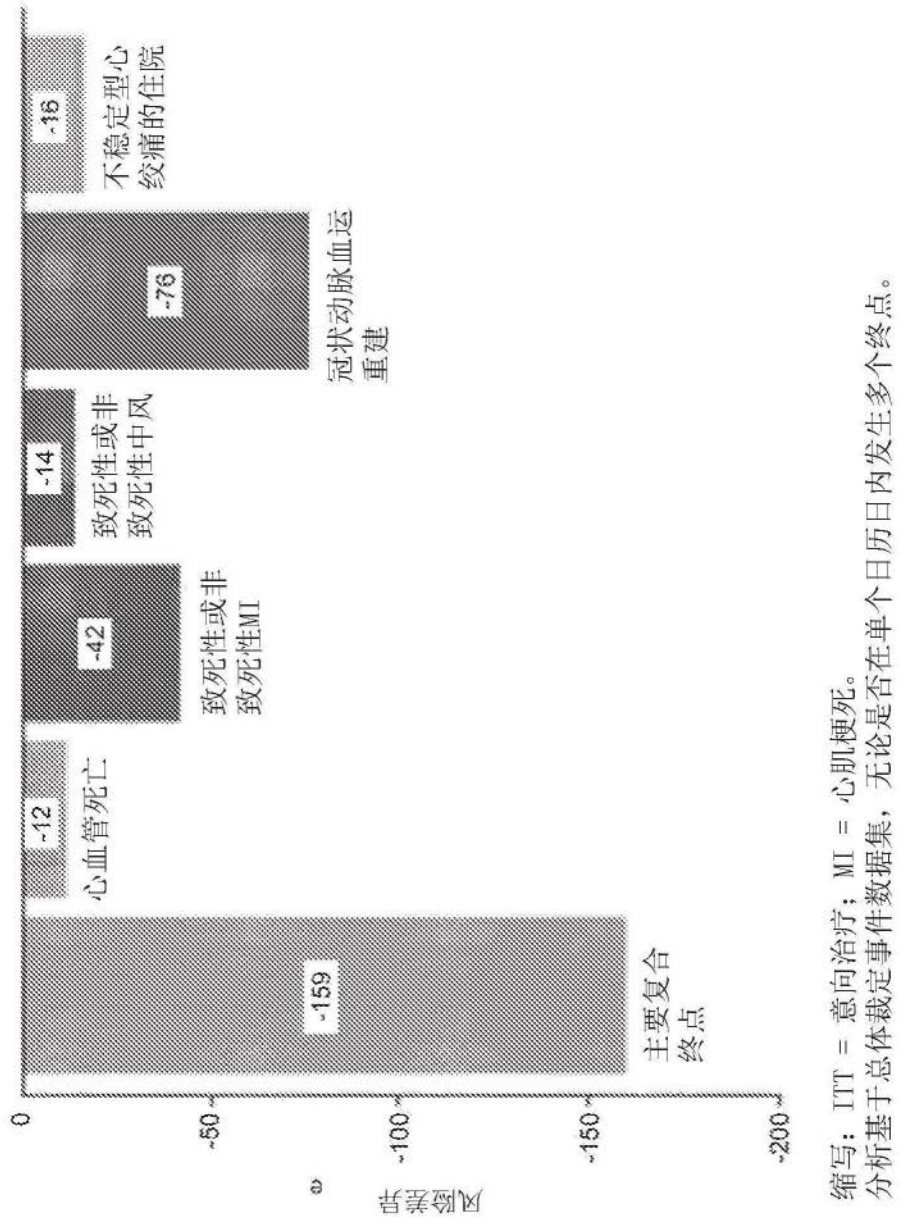

0
-50
-100
-150
-200
风险差异
-12
心血管死亡
-159
主要复合终点
-42
致死性或非致死性MI
-14
致死性或非致死性中风
-76
冠状动脉血运重建
-16
不稳定型心绞痛的住院
缩写：ITT = 意向治疗；MI = 心肌梗死。
分析基于总体裁定事件数据集，无论是否在单个日历日内发生多个终点。

图51

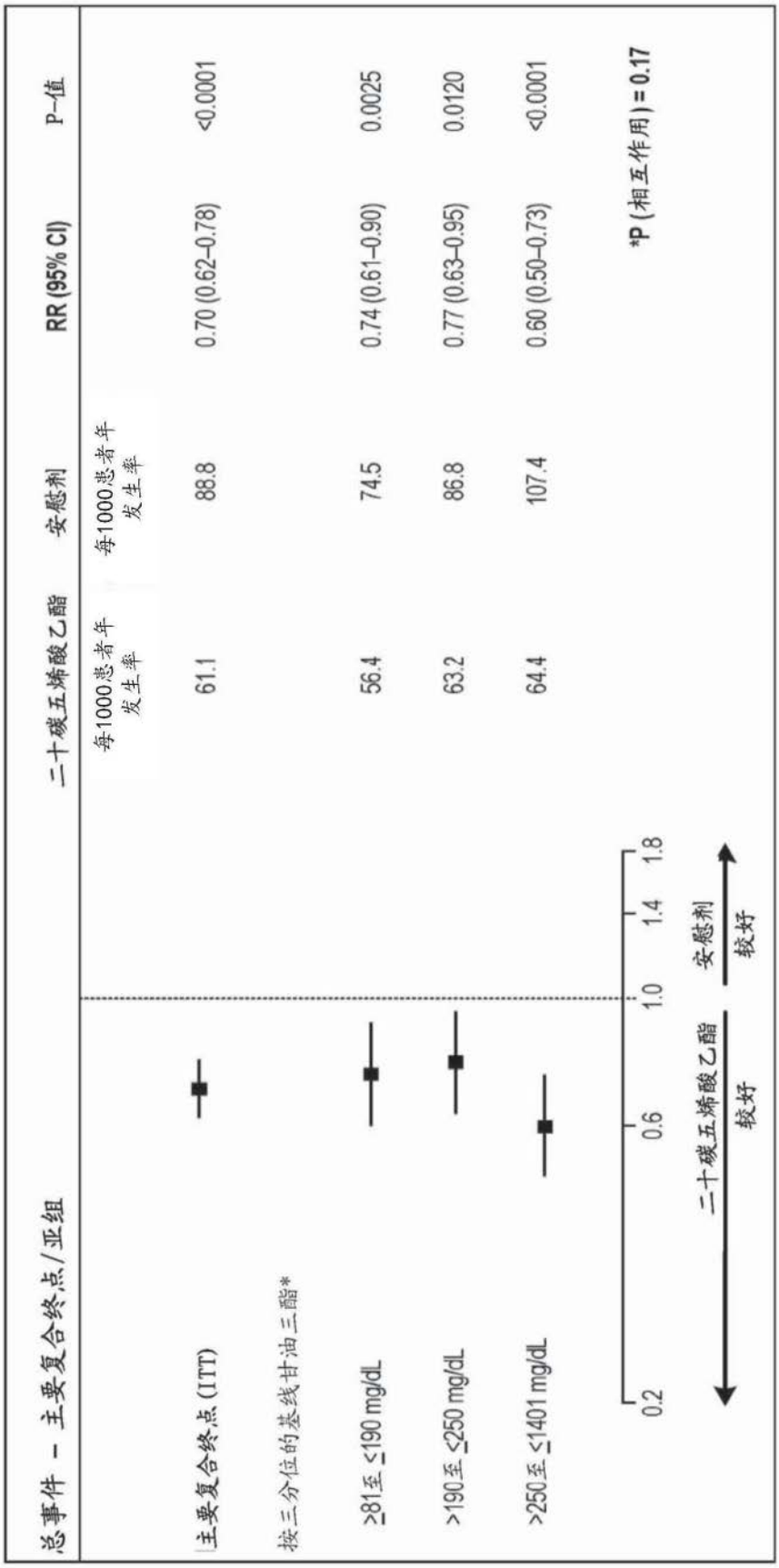

总事件 – 主要复合终点/亚组
二十碳五烯酸乙酯
安慰剂
RR (95% CI)
P-值
每1000患者年发生率
每1000患者年发生率
主要复合终点 (ITT)
61.1
88.8
0.70 (0.62–0.78)
<0.0001
按三分位的基线甘油三酯*
≥81至 ≤190 mg/dL
56.4
74.5
0.74 (0.61–0.90)
0.0025
>190至 ≤250 mg/dL
63.2
86.8
0.77 (0.63–0.95)
0.0120
>250至 ≤1401 mg/dL
64.4
107.4
0.60 (0.50–0.73)
<0.0001
*P (相互作用) = 0.17
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
二十碳五烯酸乙酯 较好
安慰剂 较好

图52

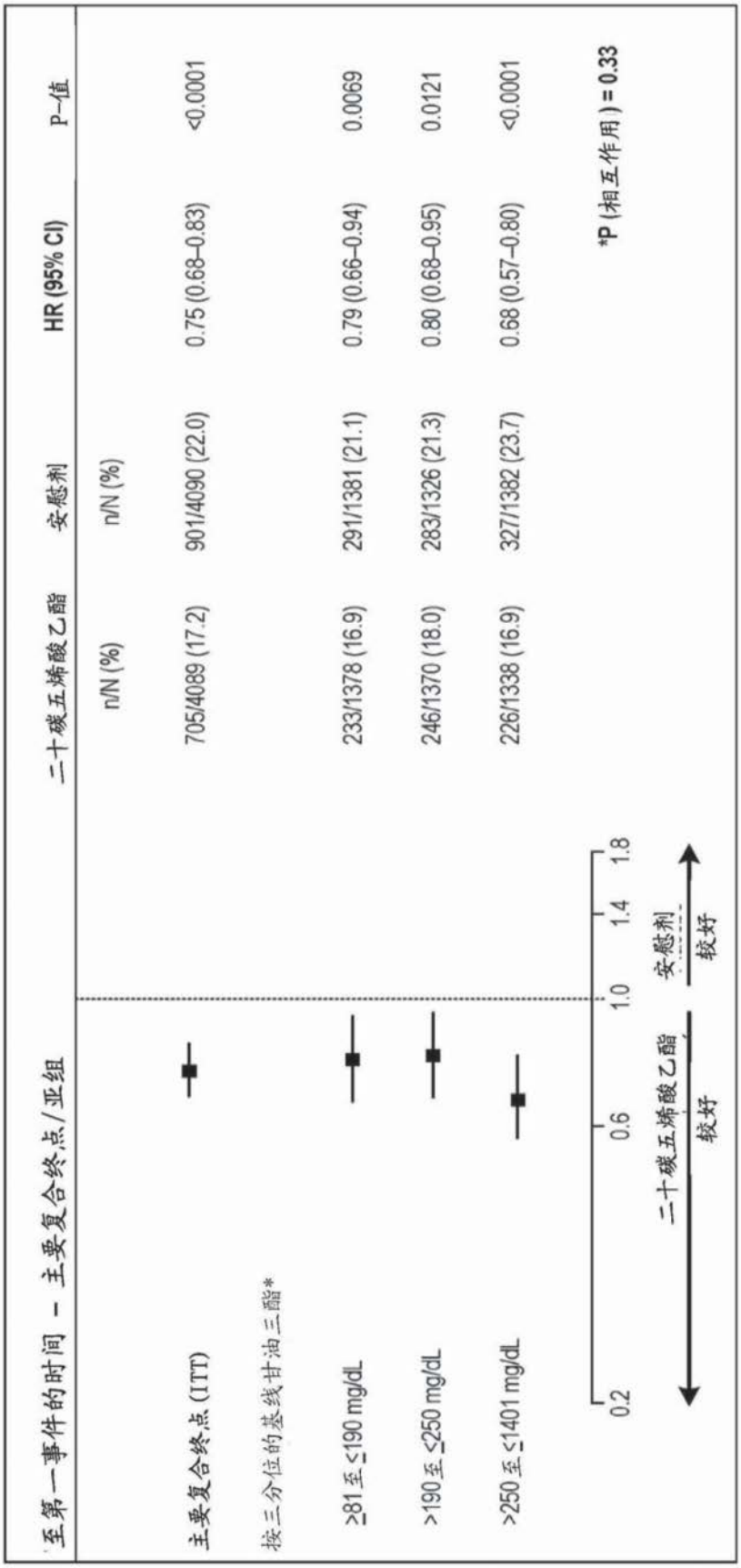

至第一事件的时间 – 主要复合终点/亚组
二十碳五烯酸乙酯
安慰剂
HR (95% CI)
P-值
n/N (%)
n/N (%)
主要复合终点 (ITT)
705/4089 (17.2)
901/4090 (22.0)
0.75 (0.68–0.83)
<0.0001
按三分位的基线甘油三酯*
≥81至<190 mg/dL
233/1378 (16.9)
291/1381 (21.1)
0.79 (0.66–0.94)
0.0069
>190至≤250 mg/dL
246/1370 (18.0)
283/1326 (21.3)
0.80 (0.68–0.95)
0.0121
>250至≤1401 mg/dL
226/1338 (16.9)
327/1382 (23.7)
0.68 (0.57–0.80)
<0.0001
*P (相互作用) = 0.33
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
二十碳五烯酸乙酯
较好
安慰剂
较好

图53

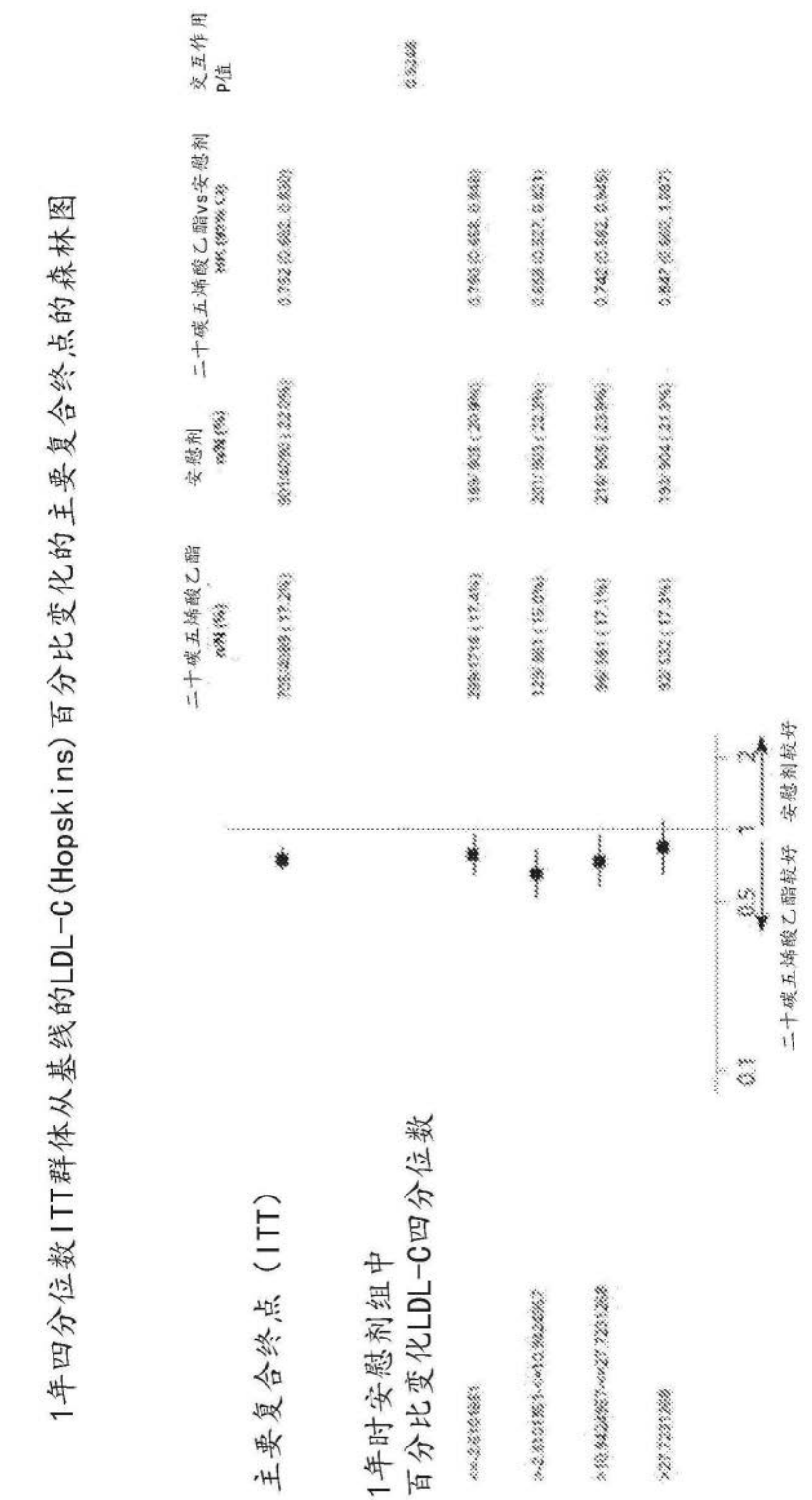

1年四分位数ITT群体从基线的LDL-C(Hopskins)百分比变化的主要复合终点的森林图
主要复合终点（ITT）
1年时安慰剂组中
百分比变化LDL-C四分位数
二十碳五烯酸乙酯
安慰剂
二十碳五烯酸乙酯vs安慰剂
交互作用
P值
0.1
0.5
1
2
二十碳五烯酸乙酯较好
安慰剂较好

图54

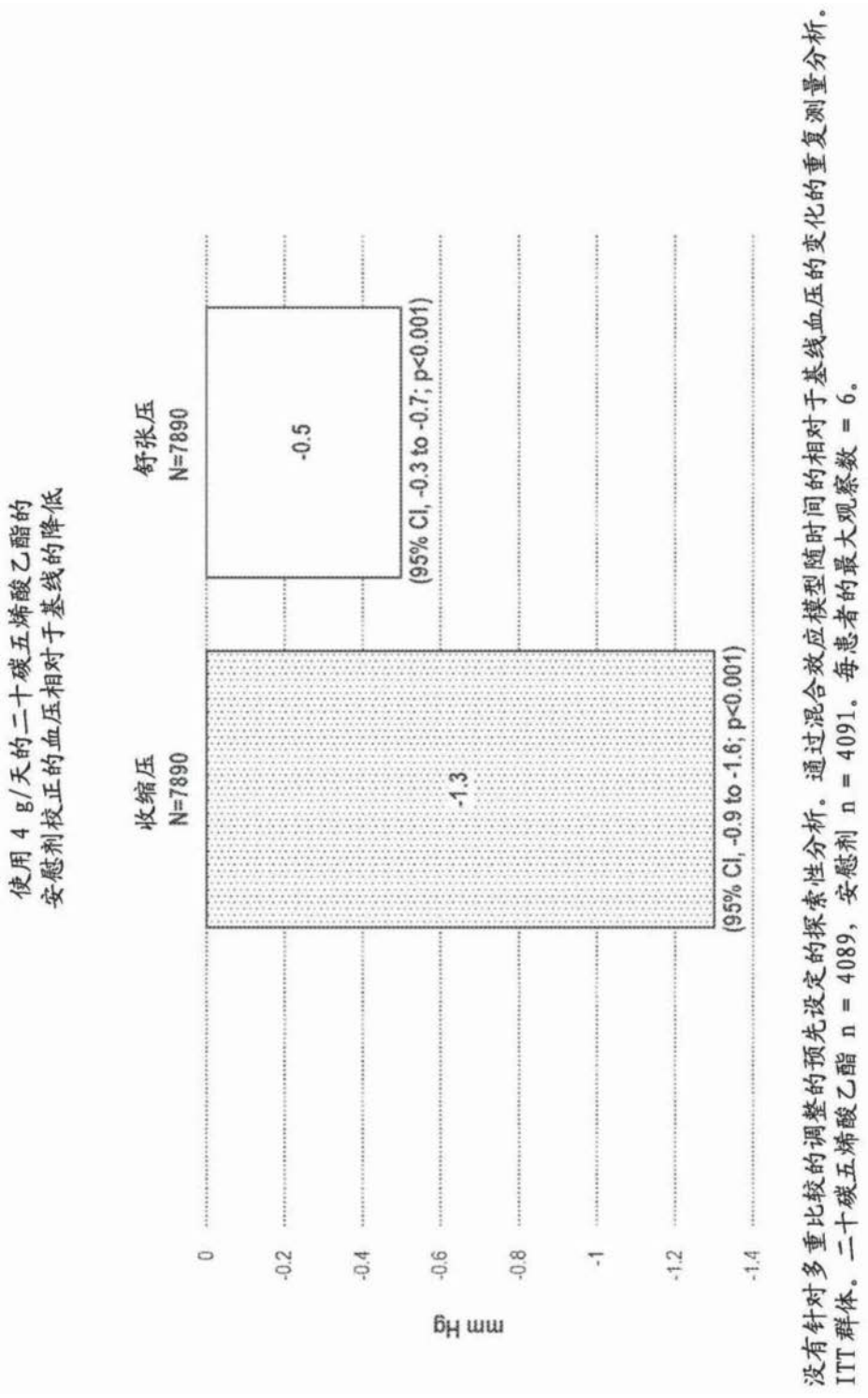

使用 4 g/天的二十碳五烯酸乙酯的
安慰剂校正的血压相对于基线的降低
收缩压
N=7890
舒张压
N=7890
-0.5
(95% CI, -0.3 to -0.7; p<0.001)
-1.3
(95% CI, -0.9 to -1.6; p<0.001)
0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1
-1.2
-1.4
mm Hg
没有针对多重比较的调整的预先设定的探索性分析。通过混合效应模型随时间的相对于基线血压的变化的重复测量分析。
ITT 群体。二十碳五烯酸乙酯 n = 4089，安慰剂 n = 4091。每患者的最大观察数 = 6。

图55

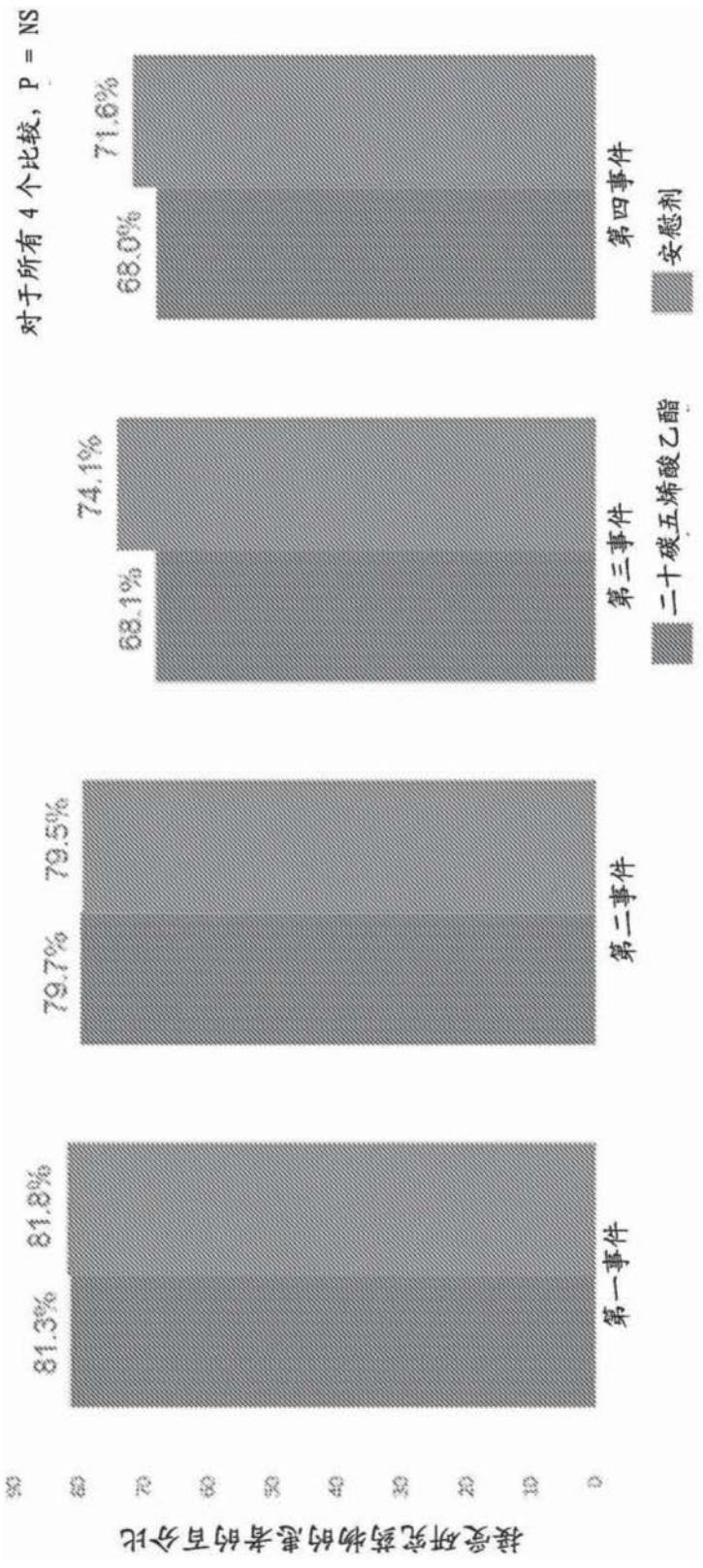

对于所有 4 个比较，P = NS
接受研究药物的患者的百分比
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
81.3%
81.8%
79.7%
79.5%
74.1%
68.1%
68.0%
71.6%
第一事件
第二事件
第三事件
第四事件
二十碳五烯酸乙酯
安慰剂

图56

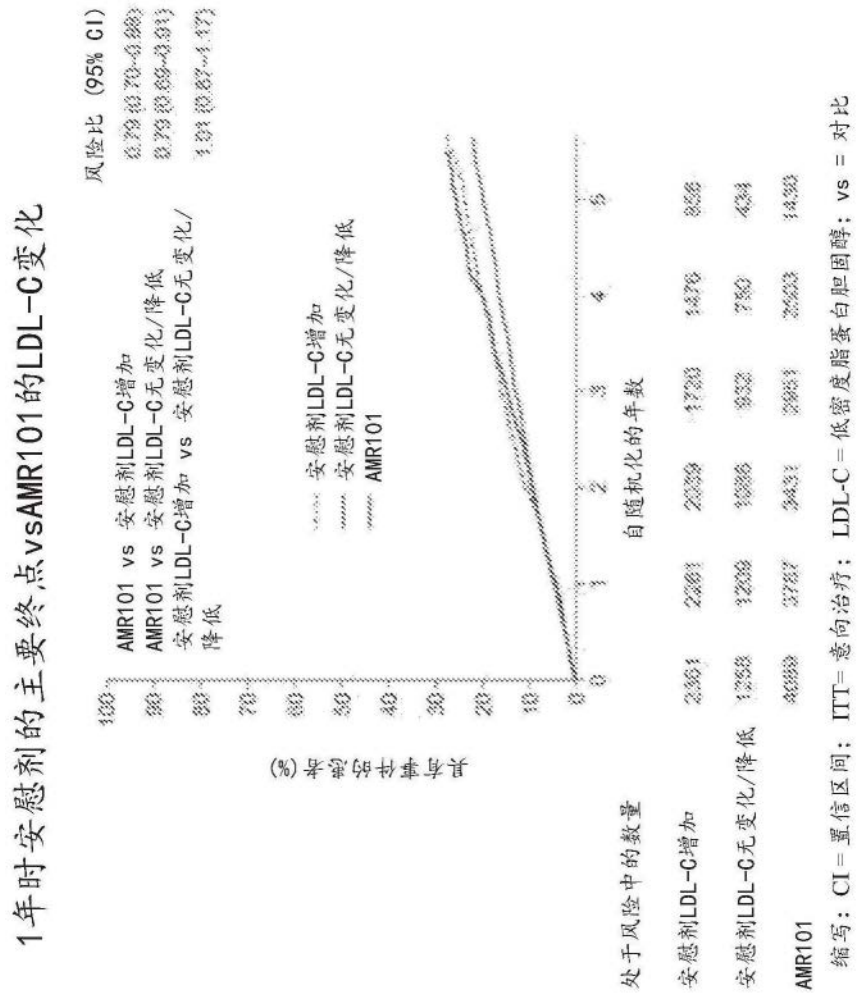

1年时安慰剂的主要终点vsAMR101的LDL-C变化
风险比 (95% CI)
AMR101 vs 安慰剂LDL-C增加
AMR101 vs 安慰剂LDL-C无变化/降低
安慰剂LDL-C增加 vs 安慰剂LDL-C无变化/降低
安慰剂LDL-C增加
安慰剂LDL-C无变化/降低
AMR101
具有事件的患者 (%)
自随机化的年数
处于风险中的数量
安慰剂LDL-C增加
安慰剂LDL-C无变化/降低
AMR101
缩写：CI = 置信区间；ITT= 意向治疗；LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇；vs = 对比

图57A

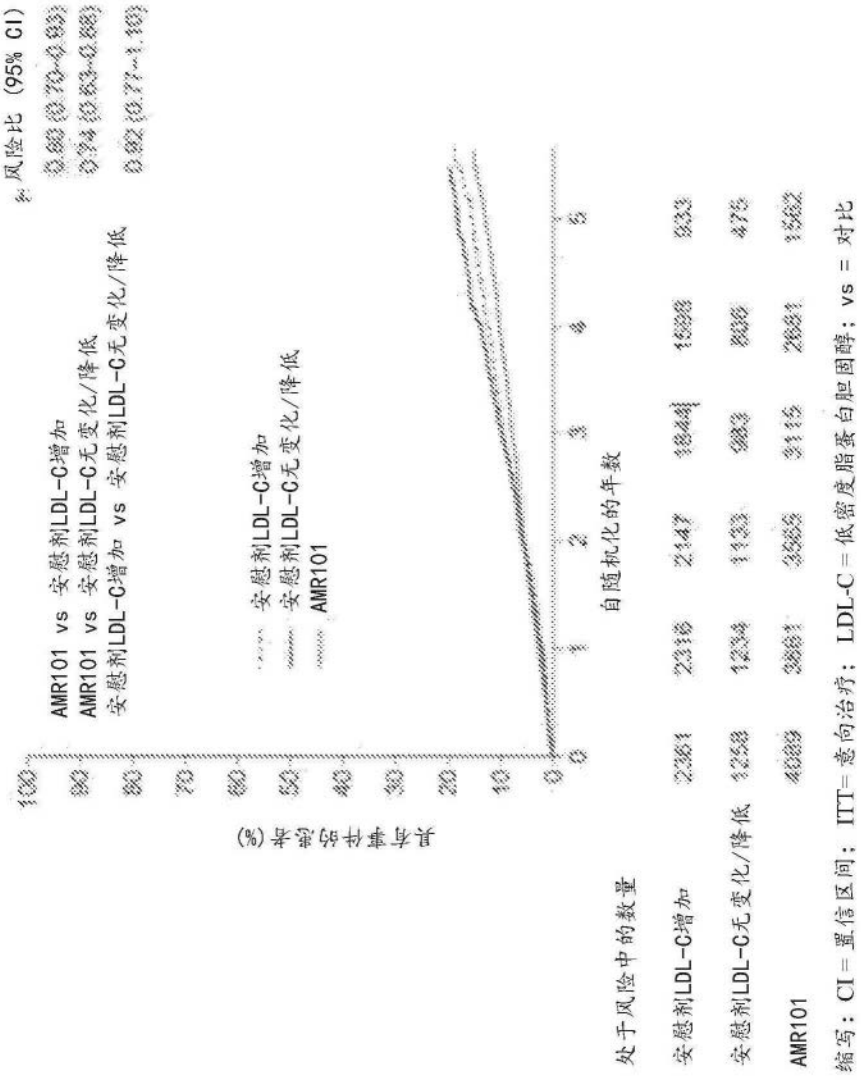

风险比 (95% CI)
AMR101 vs 安慰剂LDL-C增加
AMR101 vs 安慰剂LDL-C无变化/降低
安慰剂LDL-C增加 vs 安慰剂LDL-C无变化/降低
安慰剂LDL-C增加
安慰剂LDL-C无变化/降低
AMR101
具有事件的患者(%)
自随机化的年数
处于风险中的数量
安慰剂LDL-C增加
安慰剂LDL-C无变化/降低
AMR101
缩写：CI = 置信区间； ITT= 意向治疗； LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇； vs = 对比

图57B

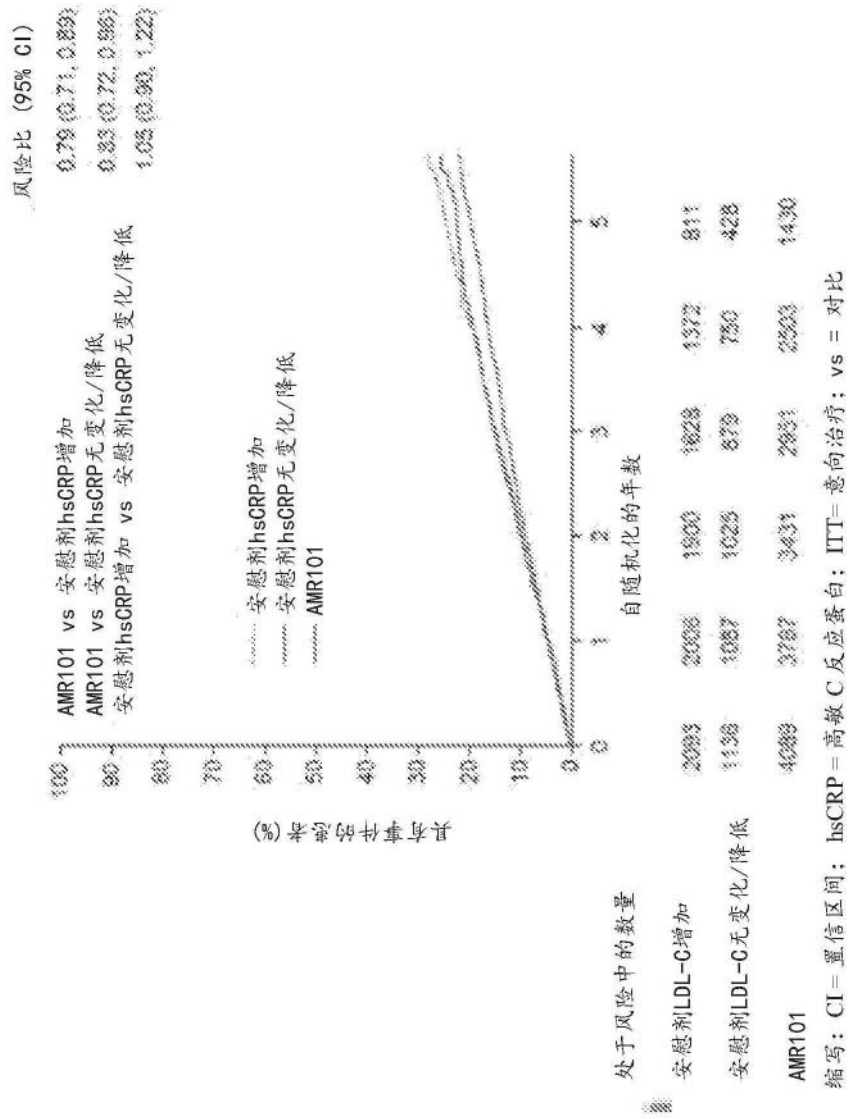

风险比 (95% CI)
AMR101 vs 安慰剂hsCRP增加 0.79 (0.71, 0.89)
AMR101 vs 安慰剂hsCRP无变化/降低 0.83 (0.72, 0.96)
安慰剂hsCRP增加 vs 安慰剂hsCRP无变化/降低 1.05 (0.90, 1.22)
安慰剂hsCRP增加
安慰剂hsCRP无变化/降低
AMR101
具有事件的患者 (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5
自随机化的年数
处于风险中的数量
安慰剂LDL-C增加 2003 2003 1900 1828 1372 811
安慰剂LDL-C无变化/降低 1130 1087 1025 879 780 428
AMR101 4083 3787 3431 2831 2333 1430
缩写：CI = 置信区间；hsCRP = 高敏 C 反应蛋白；ITT= 意向治疗；vs = 对比

图58A

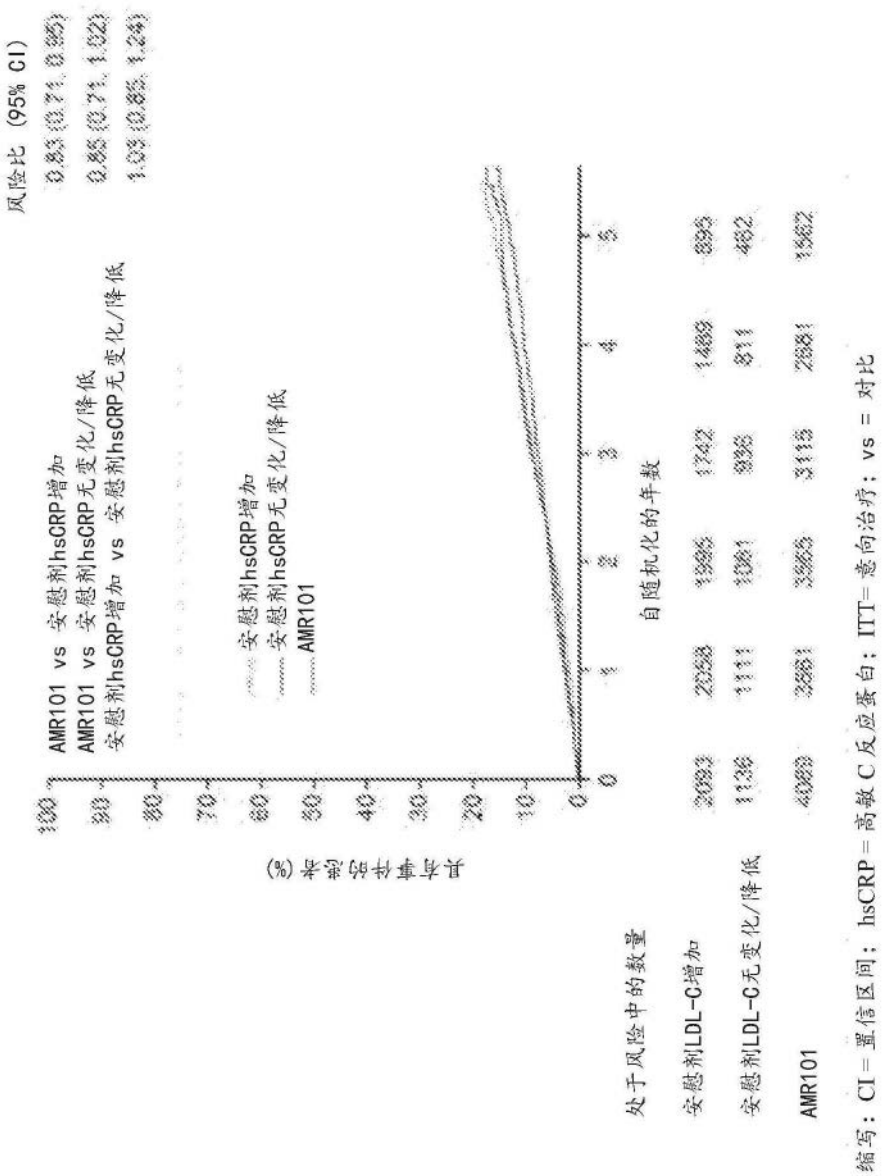
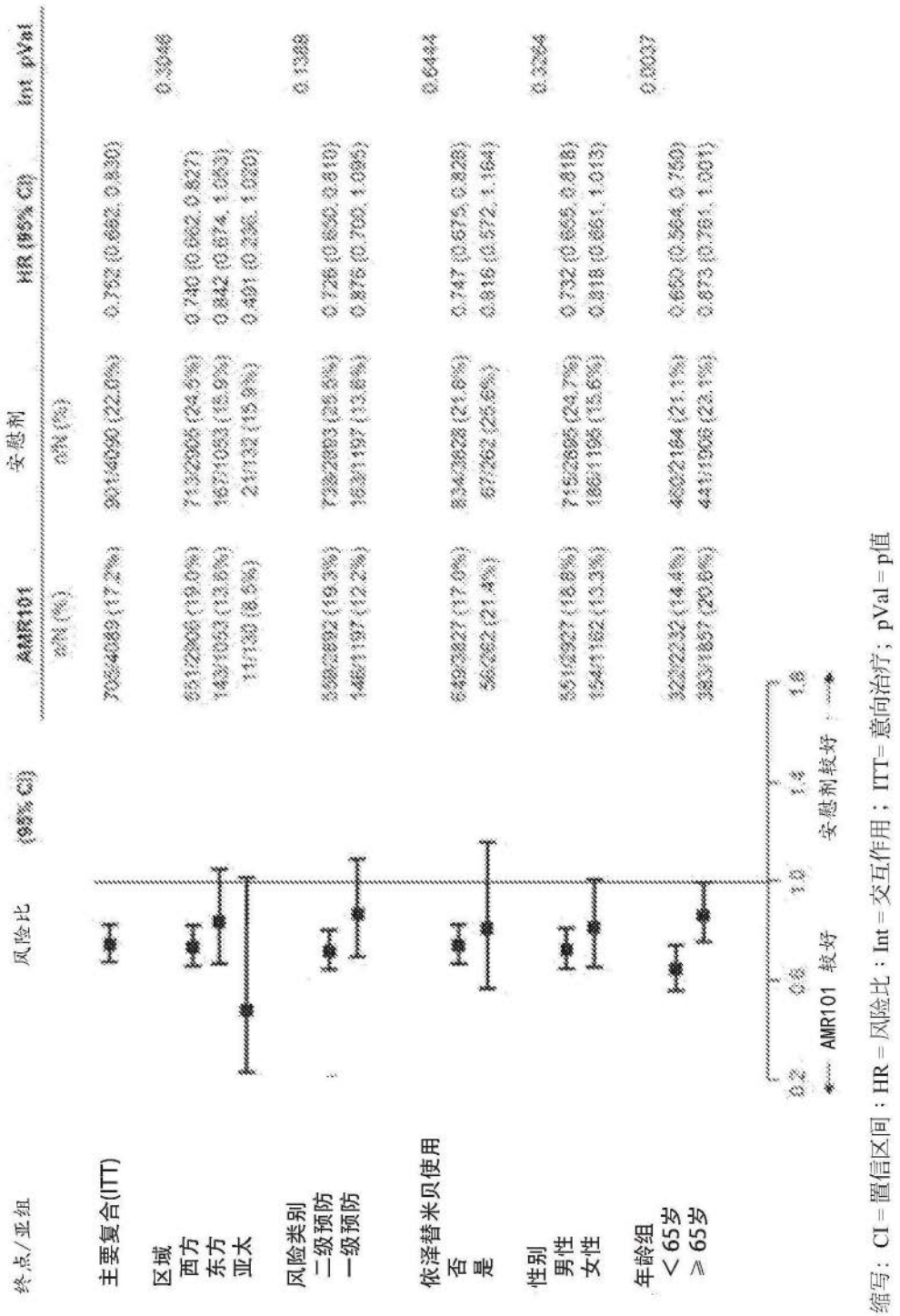
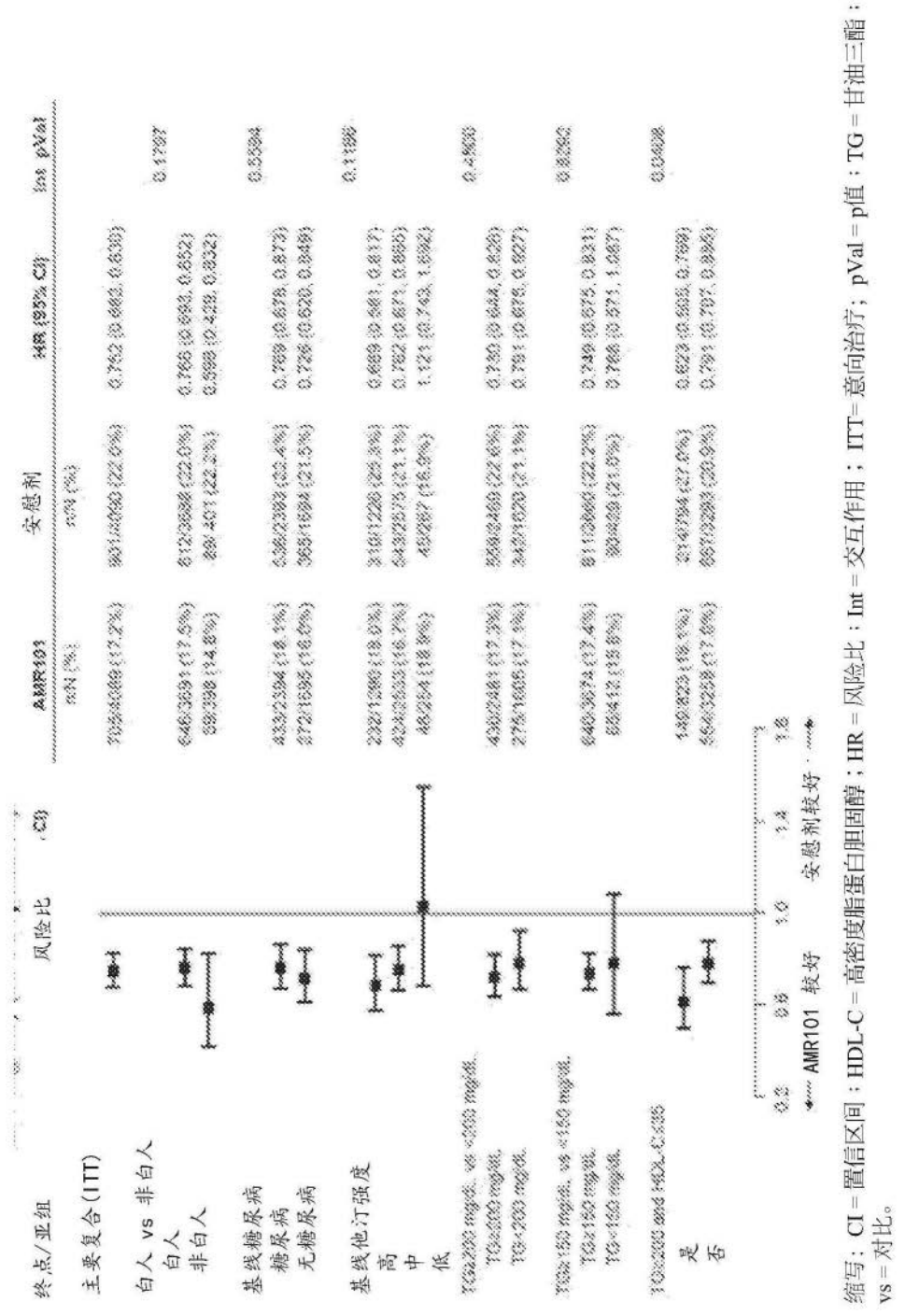

风险比 (95% CI)
AMR101 vs 安慰剂hsCRP增加 0.83 (0.71, 0.95)
AMR101 vs 安慰剂hsCRP无变化/降低 0.85 (0.71, 1.02)
安慰剂hsCRP增加 vs 安慰剂hsCRP无变化/降低 1.03 (0.85, 1.24)
安慰剂hsCRP增加
安慰剂hsCRP无变化/降低
AMR101
具有事件的患者 (%)
自随机化的年数
处于风险中的数量
安慰剂LDL-C增加 2983 2538 1995 1742 1489 895
安慰剂LDL-C无变化/降低 1136 1111 1001 935 811 462
AMR101 4089 3649 3065 3115 2881 1562
缩写：CI = 置信区间；hsCRP = 高敏 C 反应蛋白；ITT= 意向治疗；vs = 对比

图58B



缩写：CI = 置信区间；HR = 风险比；Int = 交互作用；ITT= 意向治疗；pVal = p值

图59

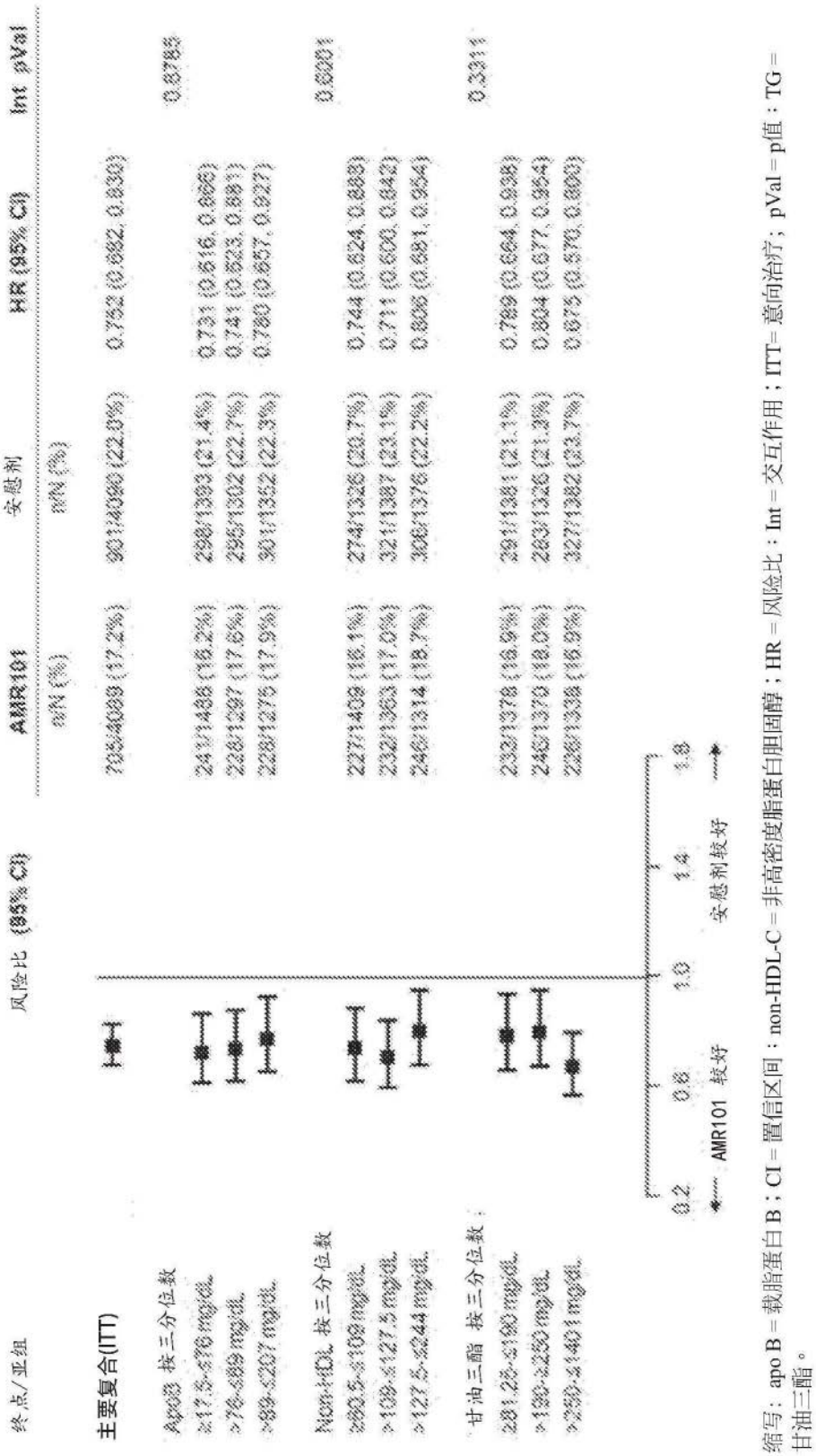


缩写：CI = 置信区间；HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇；HR = 风险比；Int = 交互作用；ITT= 意向治疗；pVal = p值；TG = 甘油三酯；vs = 对比。

图60

缩写： CI = 置信区间；eGFR = 估计的肾小球过滤率； HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇；HR = 风险比；hsCRP = 高敏C反应蛋白； Int = 交互作用；ITT= 意向治疗； LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇；pVal = p值；US - 美国；vs = 对比。

图61



缩写：apo B = 载脂蛋白 B；CI = 置信区间；non-HDL-C = 非高密度脂蛋白胆固醇；HR = 风险比；Int = 交互作用；ITT= 意向治疗；pVal = p值；TG = 甘油三酯。

图62

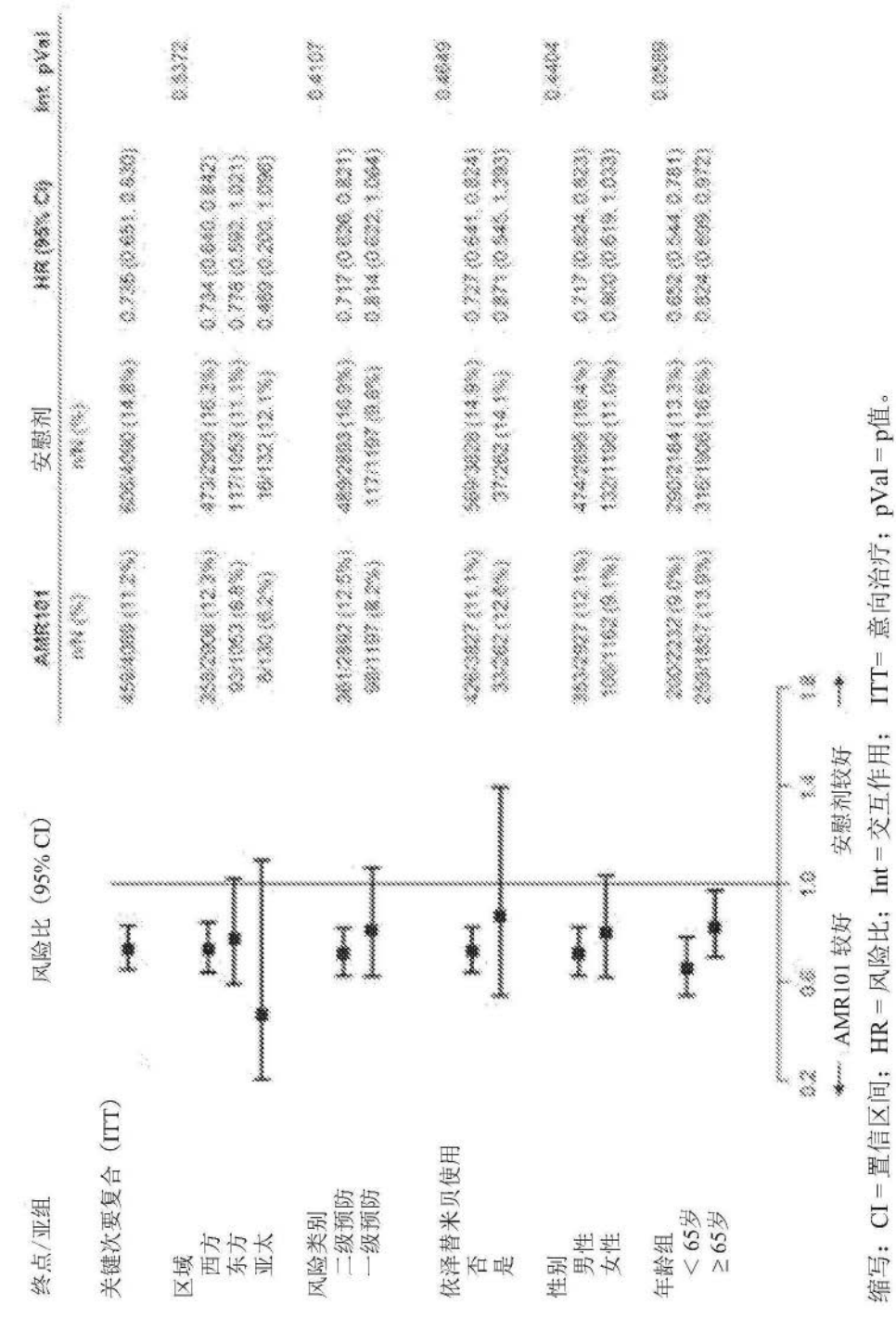
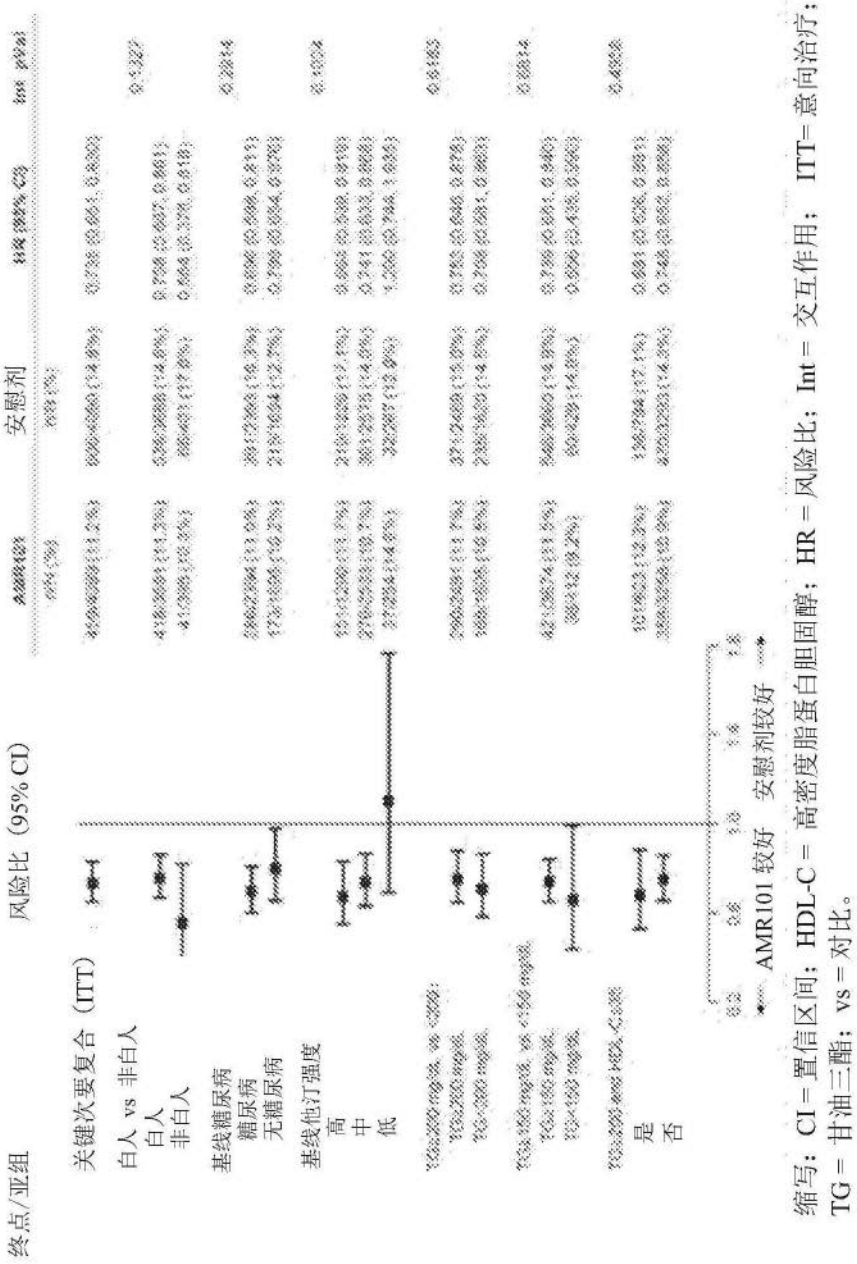
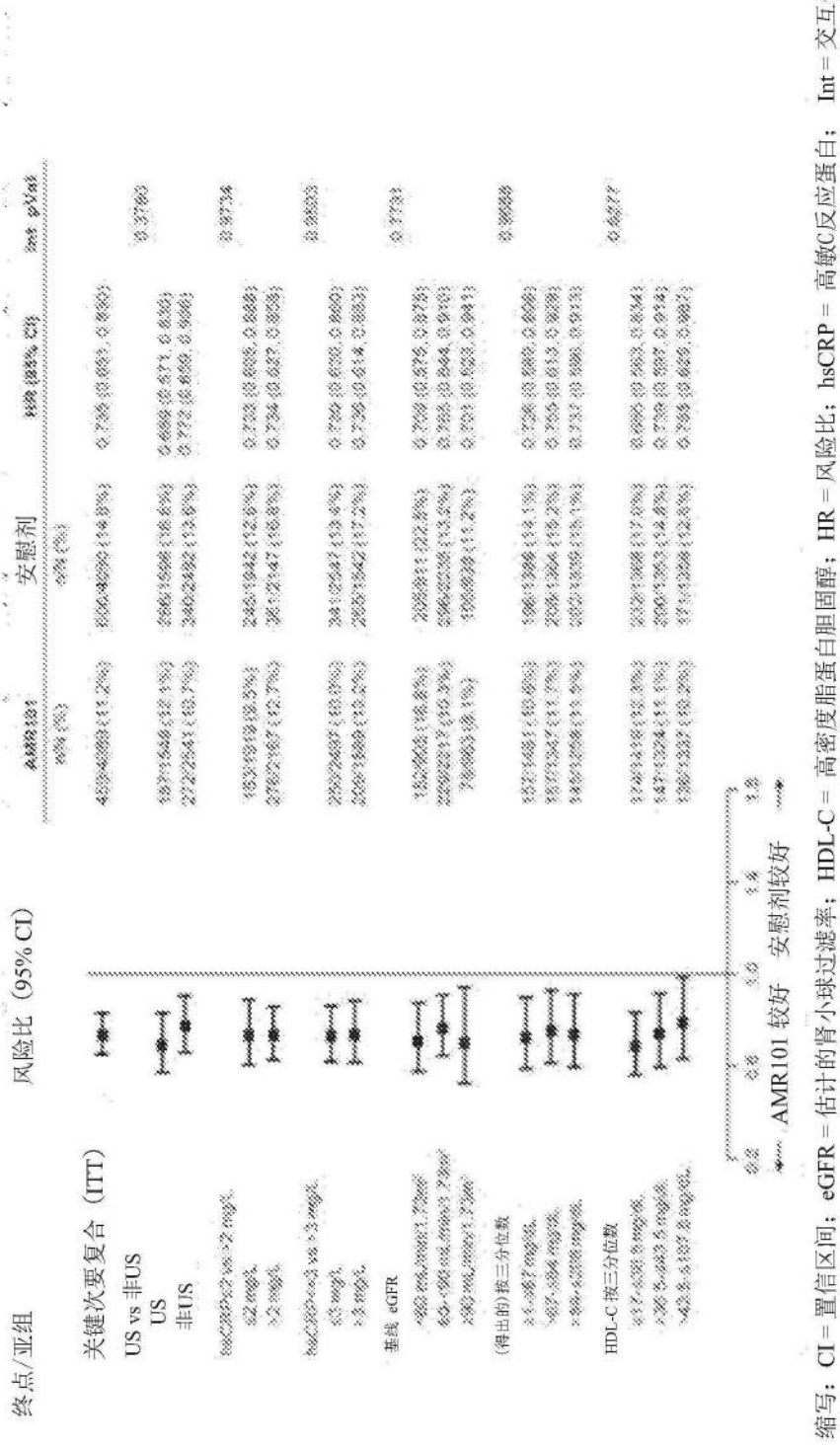

终点/亚组
风险比（95% CI）
AMR101
安慰剂
HR (95% CI)
Int. pVal
n/N (%)
n/N (%)
关键次要复合（ITT）
区域
西方
东方
亚太
风险类别
二级预防
一级预防
依泽替米贝使用
否
是
性别
男性
女性
年龄组
< 65岁
≥ 65岁
0.2
0.6
1.0
1.4
1.8
AMR101 较好
安慰剂较好
缩写：CI = 置信区间；HR = 风险比；Int = 交互作用；ITT= 意向治疗；pVal = p值。

图63



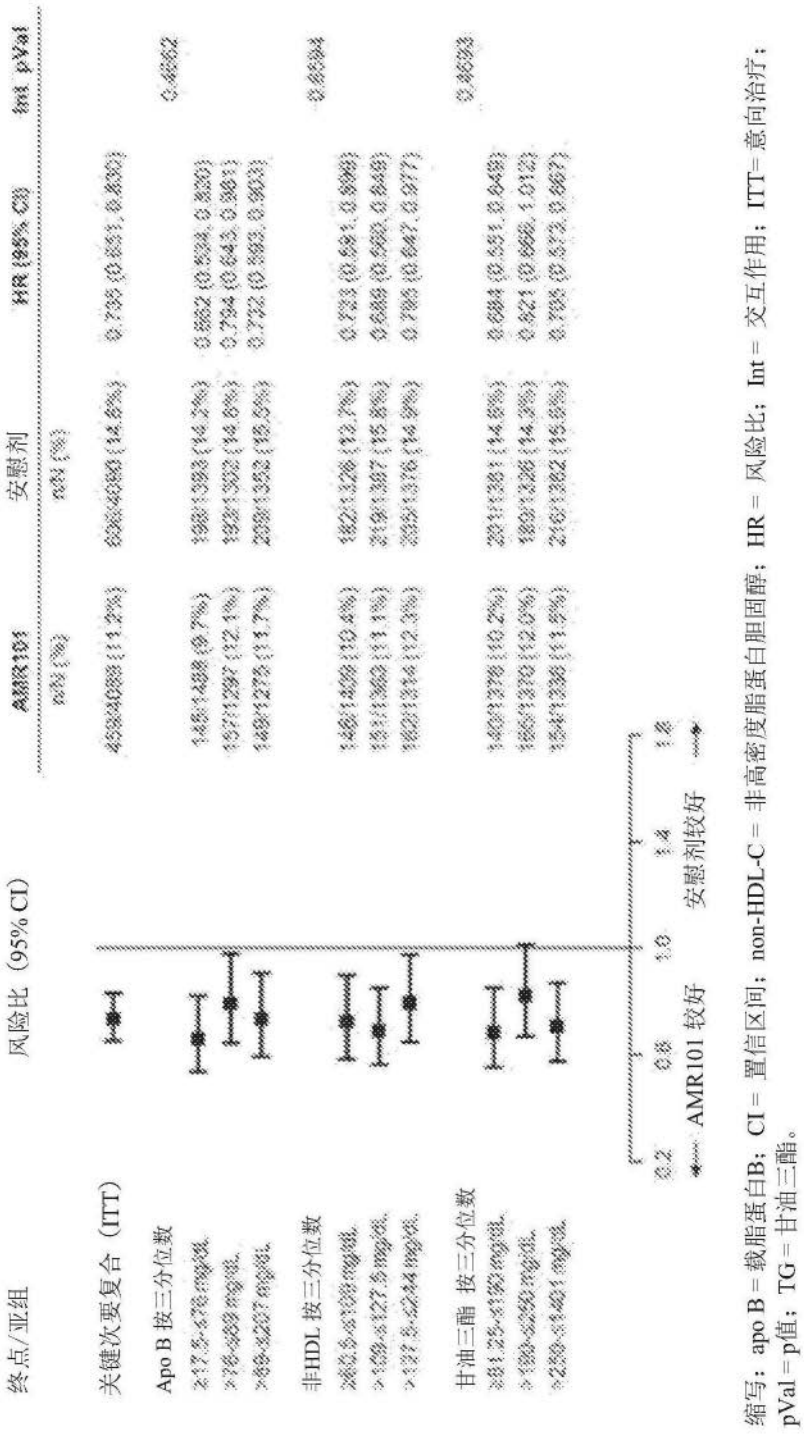
缩写：CI = 置信区间；HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇；HR = 风险比；Int = 交互作用；ITT= 意向治疗；pVal = p值；TG = 甘油三酯；vs = 对比。

图64



缩写：CI = 置信区间；eGFR = 估计的肾小球过滤率；HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇；HR = 风险比；hsCRP = 高敏C反应蛋白；Int = 交互作用；ITT = 意向治疗；LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇；pVal = p值；US = 美国；vs = 对比。

图65



缩写：apo B = 载脂蛋白B；CI = 置信区间；non-HDL-C = 非高密度脂蛋白胆固醇；HR = 风险比；Int = 交互作用；ITT= 意向治疗；pVal = p值；TG = 甘油三酯。

图66

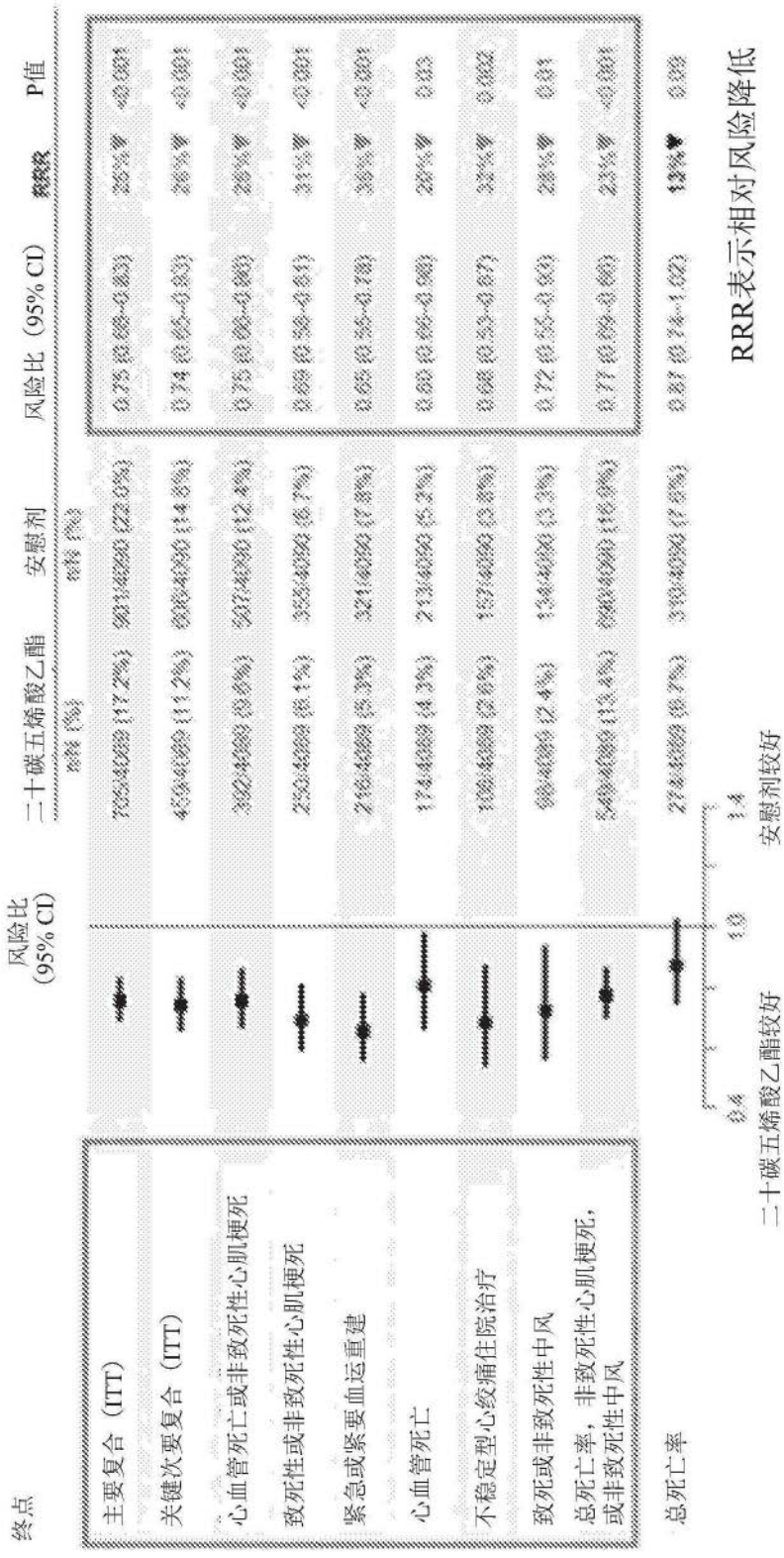

终点
二十碳五烯酸乙酯
安慰剂
风险比（95% CI）
P值
主要复合（ITT）
关键次要复合（ITT）
心血管死亡或非致死性心肌梗死
致死性或非致死性心肌梗死
紧急或紧要血运重建
心血管死亡
不稳定型心绞痛住院治疗
致死或非致死性中风
总死亡率，非致死性心肌梗死，或非致死性中风
总死亡率
0.1
1
10
二十碳五烯酸乙酯较好
安慰剂较好
RRR表示相对风险降低

图67

[1]各亚组数秩检验统计量和p值来自Kaplan-Meier分析，按地理区域，CV 风险类别，和依泽替米贝的使用进行分层。各亚组风险比和95%CI来自Cox比例风险模型，以治疗为协变量，并按地理区域，CV风险类别，和依泽替米贝的使用进行分层。

[2]亚组交互作用治疗的P值来自Cox比例风险模型，其中治疗，亚组，和亚组交互作用治疗作为协变量，并按地理区域，CV风险类别，和依泽替米贝的使用进行分层。

图68

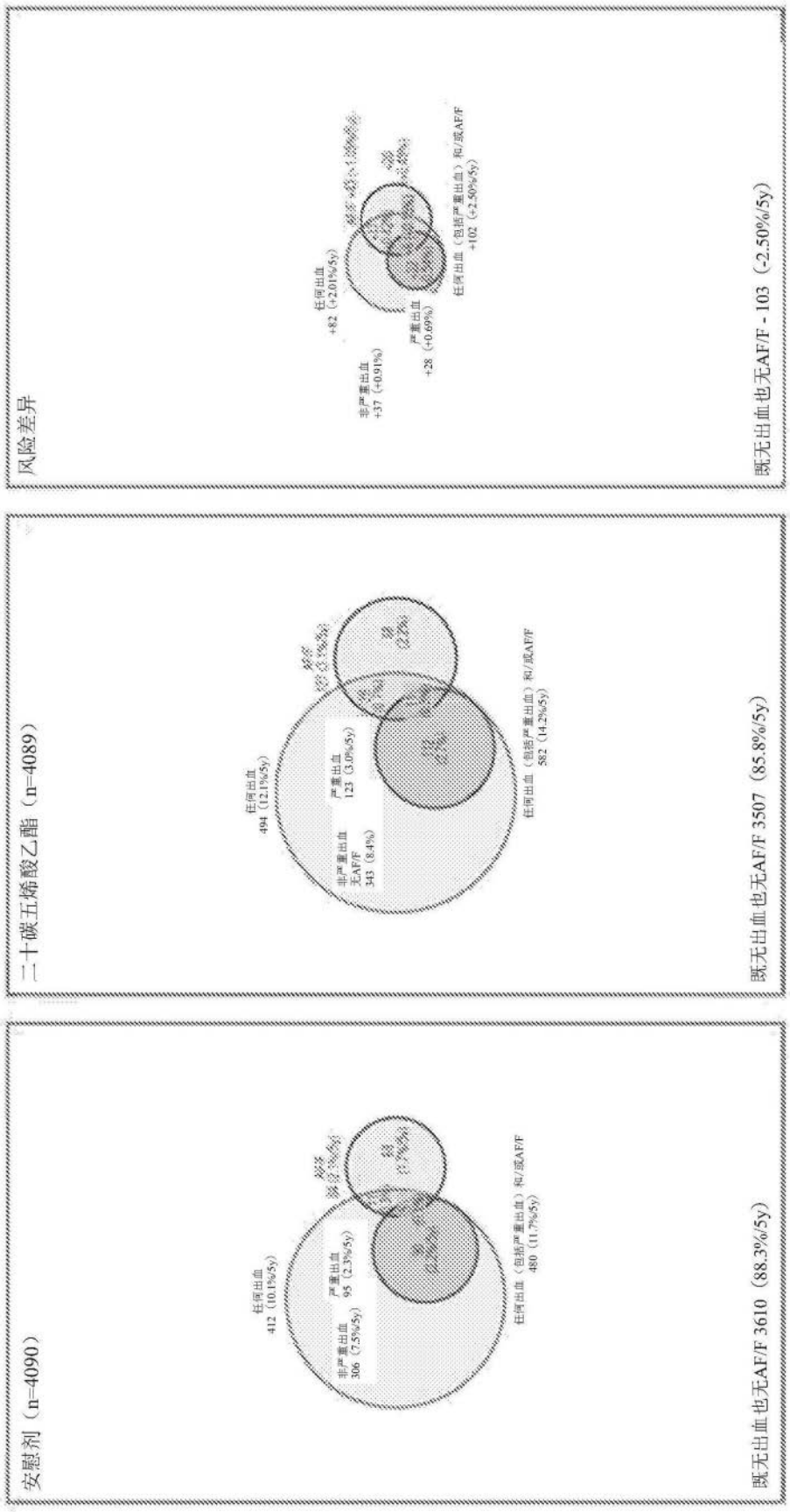
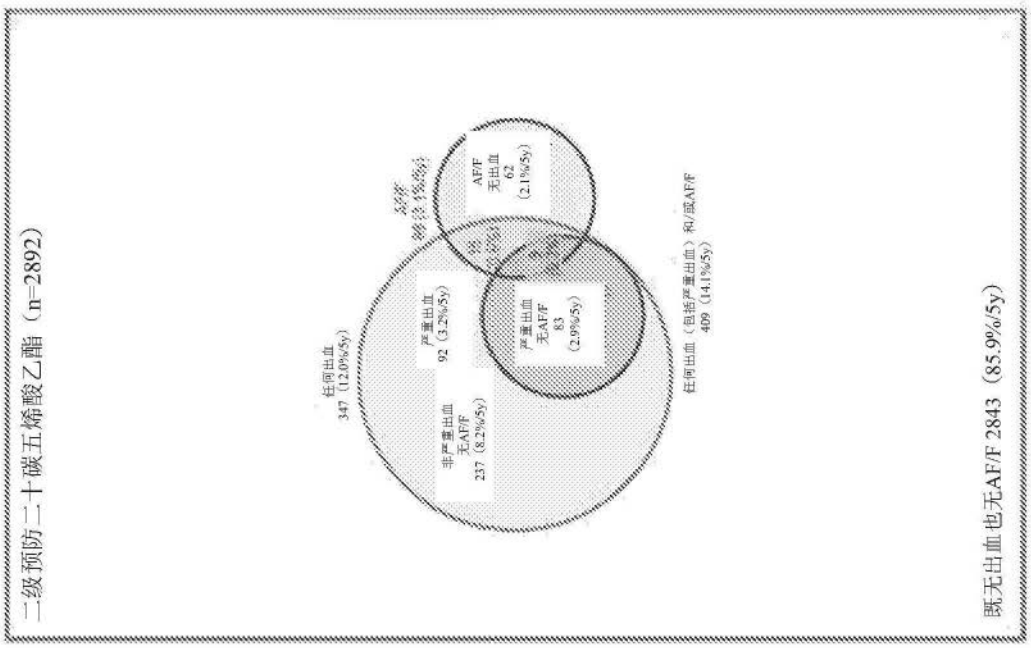

安慰剂（n=4090）
任何出血
412（10.1%/5y）
非严重出血
306（7.5%/5y）
严重出血
95（2.3%/5y）
任何出血（包括严重出血）和/或AF/F
480（11.7%/5y）
既无出血也无AF/F 3610（88.3%/5y）
二十碳五烯酸乙酯（n=4089）
任何出血
494（12.1%/5y）
非严重出血
无AF/F
343（8.4%）
严重出血
123（3.0%/5y）
任何出血（包括严重出血）和/或AF/F
582（14.2%/5y）
既无出血也无AF/F 3507（85.8%/5y）
风险差异
任何出血
+82（+2.01%/5y）
非严重出血
+37（+0.91%）
严重出血
+28（+0.69%）
任何出血（包括严重出血）和/或AF/F
+102（+2.50%/5y）
既无出血也无AF/F - 103（-2.50%/5y）

图69A


二级预防二十碳五烯酸乙酯（n=2892）
任何出血
347（12.0%/5y）
非严重出血
无AF/F
237（8.2%/5y）
严重出血
92（3.2%/5y）
总体
AF/F
无出血
62
（2.1%/5y）
严重出血
无AF/F
83
（2.9%/5y）
任何出血（包括严重出血）和/或AF/F
409（14.1%/5y）
既无出血也无AF/F 2843（85.9%/5y）

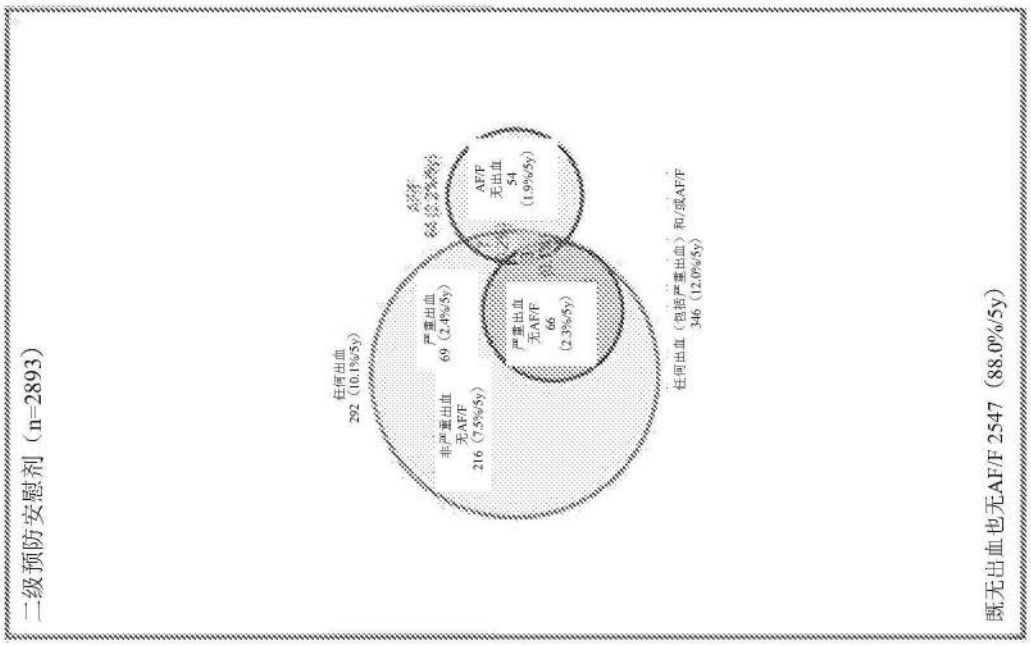

二级预防安慰剂（n=2893）
任何出血
292（10.1%/5y）
非严重出血
无AF/F
216（7.5%/5y）
严重出血
69（2.4%/5y）
总体
AF/F
无出血
54
（1.9%/5y）
严重出血
无AF/F
66
（2.3%/5y）
任何出血（包括严重出血）和/或AF/F
346（12.0%/5y）
既无出血也无AF/F 2547（88.0%/5y）

图69B

高风险一级预防二十碳五烯酸乙酯（n=1197）
任何出血
147（12.3%/5y）
严重出血
31（2.6%/5y）
非严重出血
无AF/F
106（8.9%/5y）
AF/F
无出血
26
（2.2%/5y）
严重出血
无AF/F
29
（2.3%/5y）
任何出血（包括严重出血）和/或AF/F
173（14.5%/5y）
既无出血也无AF/F 1024（85.5%/5y）
高风险一级预防安慰剂（n=1197）
任何出血
120（10.0%/5y）
严重出血
26（2.2%/5y）
非严重出血
无AF/F
90（7.5%/5y）
AF/F
无出血
14
（1.2%/
5y）
严重出血
无AF/F
24
（2.0%/5y）
任何出血（包括严重出血）和/或AF/F
134（11.2%/5y）
既无出血也无AF/F 1063（88.8%/5y）

图69C

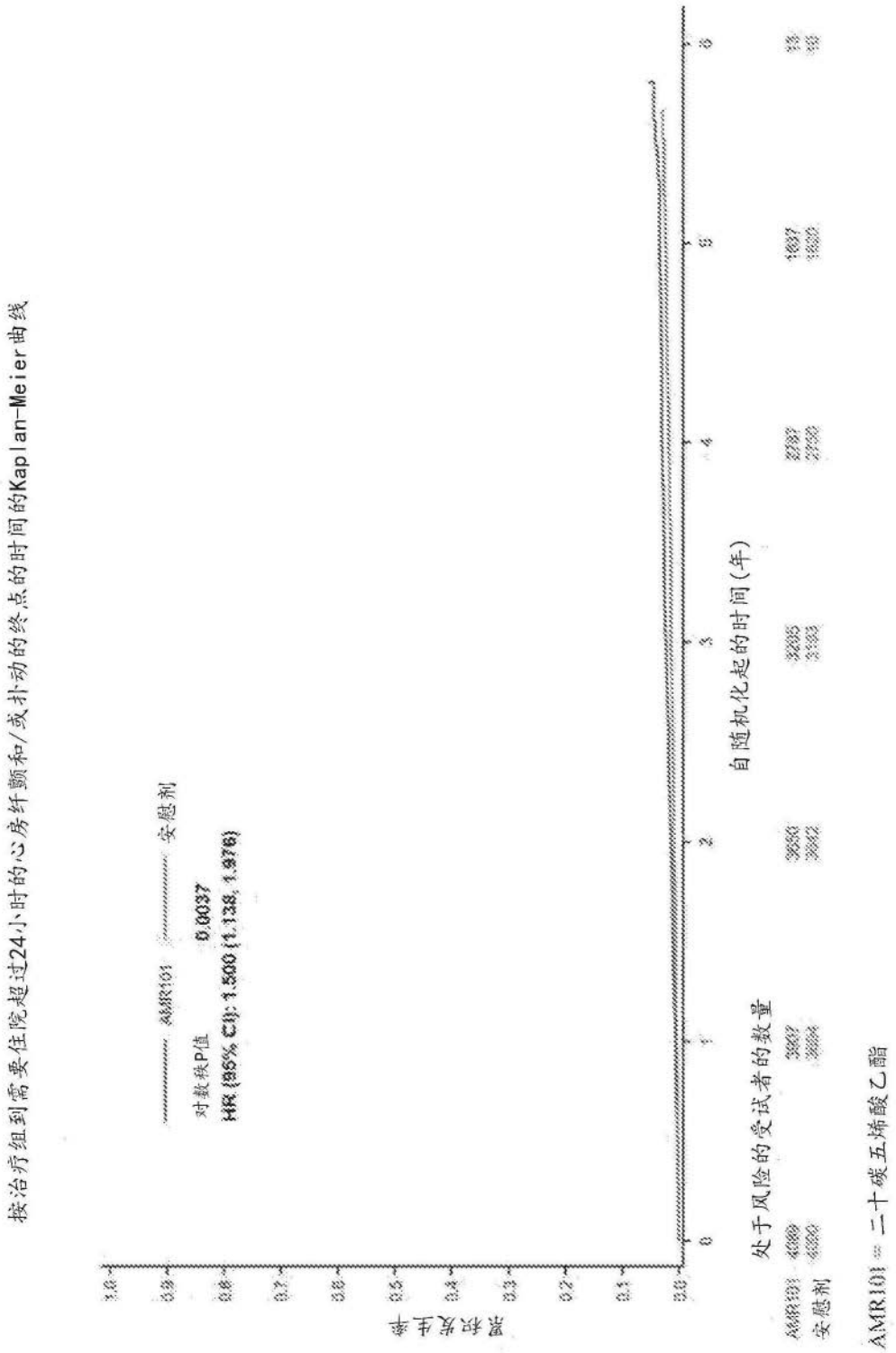

按治疗组到需要住院超过24小时的心房纤颤和/或扑动的终点的时间的Kaplan-Meier曲线
AMR101
安慰剂
对数秩P值 0.0037
HR (95% CI): 1.500 (1.138, 1.976)
预后发生率
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
1
2
3
4
5
6
自随机化起的时间(年)
处于风险的受试者的数量
AMR101 4089 3967 3650 3285 2797 1697 13
安慰剂 4080 3884 3642 3183 2700 1800 11
AMR101 = 二十碳五烯酸乙酯

图70A

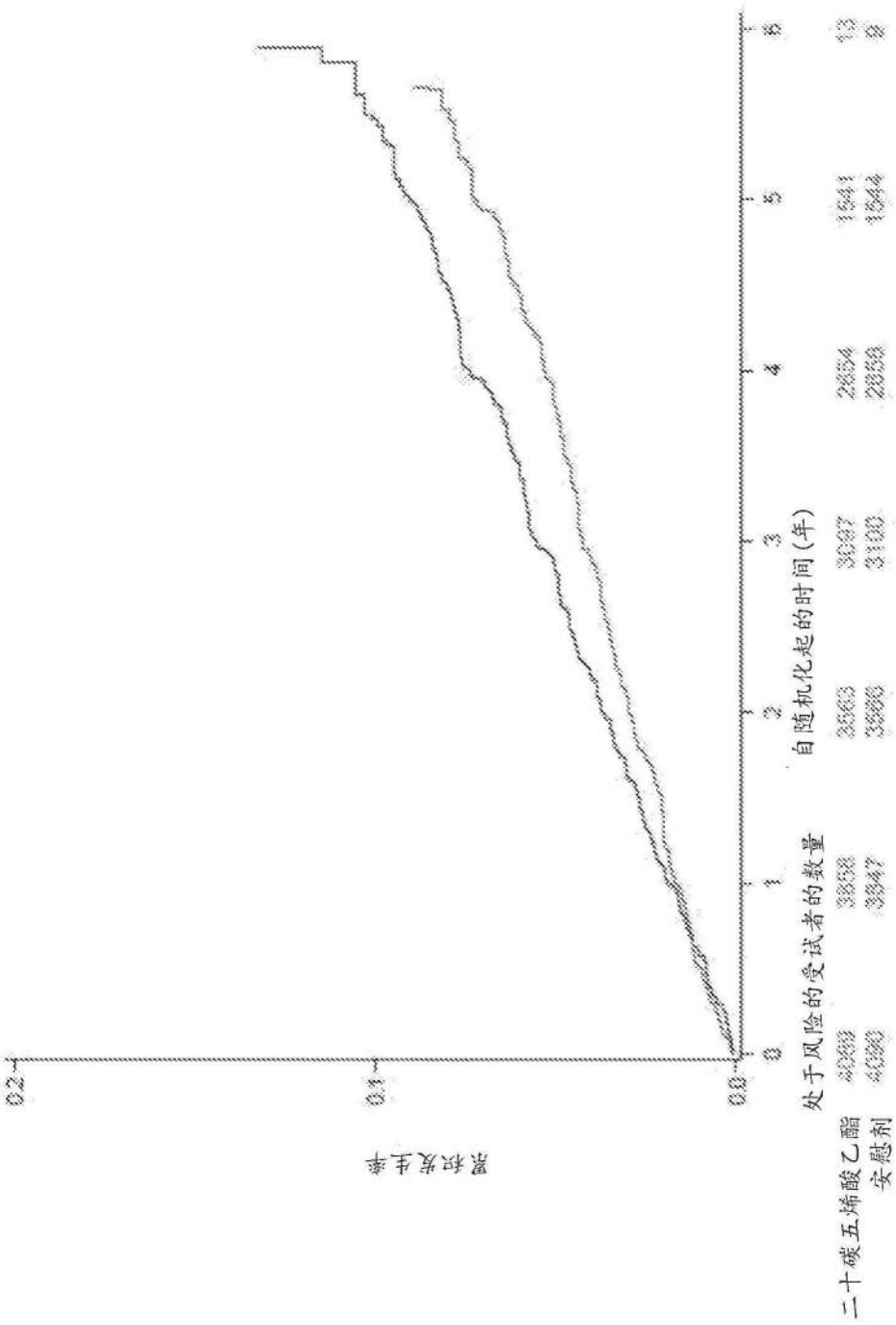
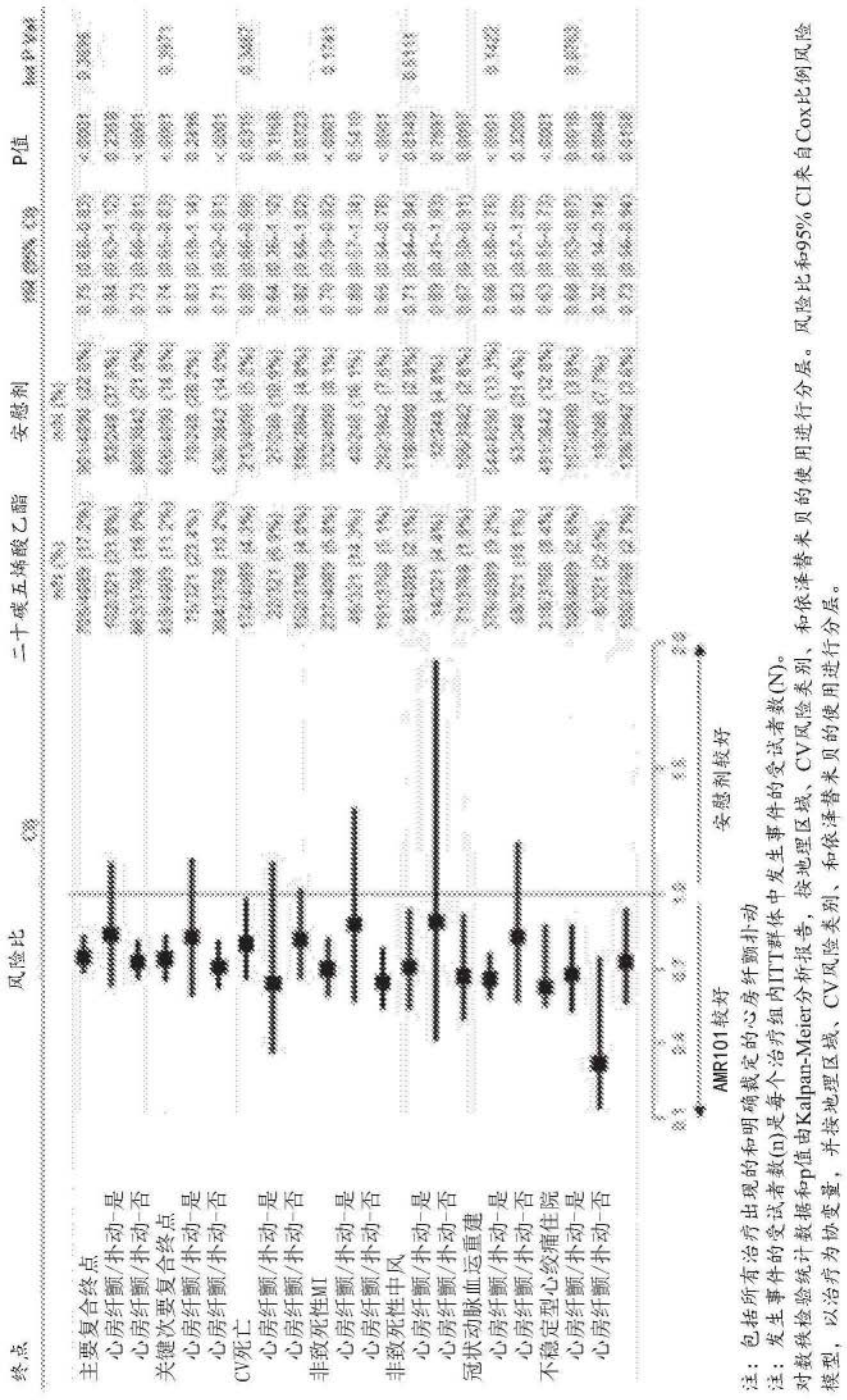

0.2
0.1
0.0
累积发生率
0
1
2
3
4
5
6
自随机化起的时间(年)
处于风险的受试者的数量
二十碳五烯酸乙酯
安慰剂
4203
4203
3853
3947
3563
3586
3037
3120
2654
2358
1641
1544
13
8

图70B



注：包括所有治疗出现的和明确裁定的心房纤颤扑动

注：发生事件的受试者数(n)是每个治疗组内ITT群体中发生事件的受试者数(N)。

对数秩检验统计数据和p值由Kalpan-Meier分析报告，按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。风险比和95% CI来自Cox比例风险模型，以治疗为协变量，并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

图71

缩写： CI = 置信区间；HR = 风险比；Int = 交互作用；ITT = 意向治疗； pVal = p值

图72

缩写： CI = 置信区间；HR = 风险比；Int = 交互作用；ITT = 意向治疗； pVal = p值

图73

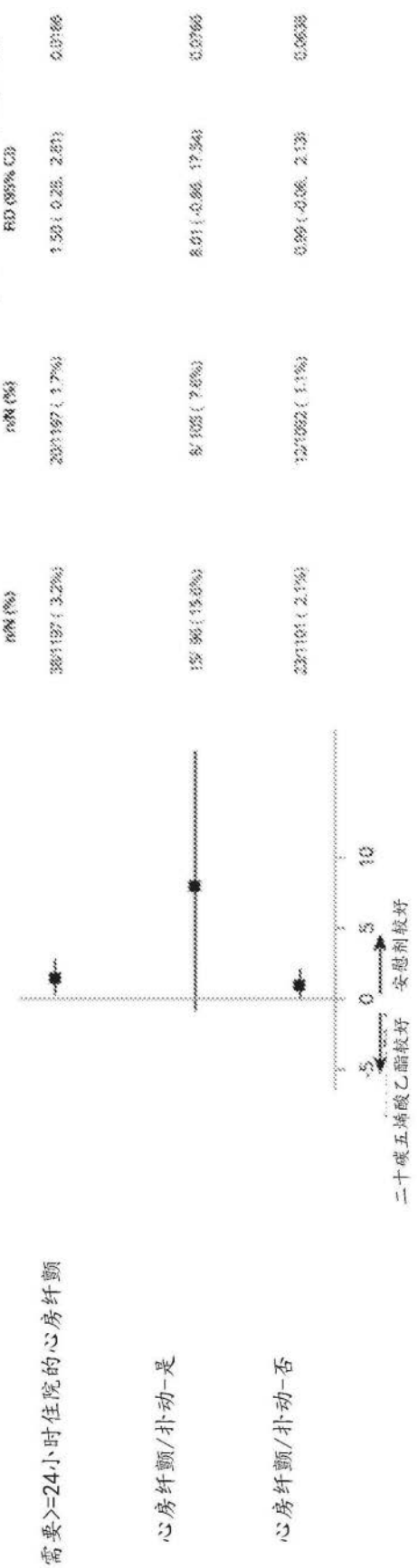

二十碳五烯酸乙酯
安慰剂
二十碳五烯酸乙酯 - 安慰剂
RD (95% CI)
p值
需要>=24小时住院的心房纤颤
心房纤颤/扑动-是
心房纤颤/扑动-否
-5
0
5
10
二十碳五烯酸乙酯较好
安慰剂较好

图74

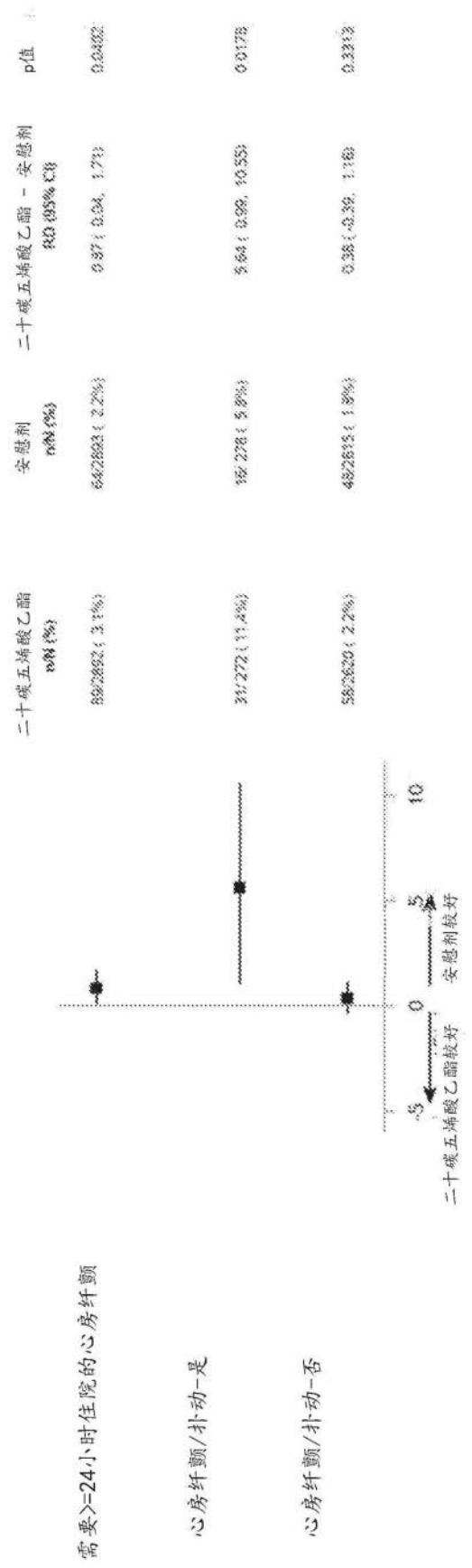

二十碳五烯酸乙酯 n/N (%)
安慰剂 n/N (%)
二十碳五烯酸乙酯 - 安慰剂 RD (95% CI)
p值
需要>=24小时住院的心房纤颤
心房纤颤/扑动-是
心房纤颤/扑动-否
-5
0
5
10
二十碳五烯酸乙酯较好
安慰剂较好

图75

[1] 对数秩检验统计量和p值来自Kaplan-Meier分析，按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。各亚组的风险比和95% CI来自Cox比例风险模型，以治疗为协变量，并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

[2] 亚组交互作用治疗的P值来自Cox比例风险模型，其中治疗、亚组、和亚组交互作用治疗作为协变量，并按地理区域、CV风险类别、和依泽替米贝的使用进行分层。

图76

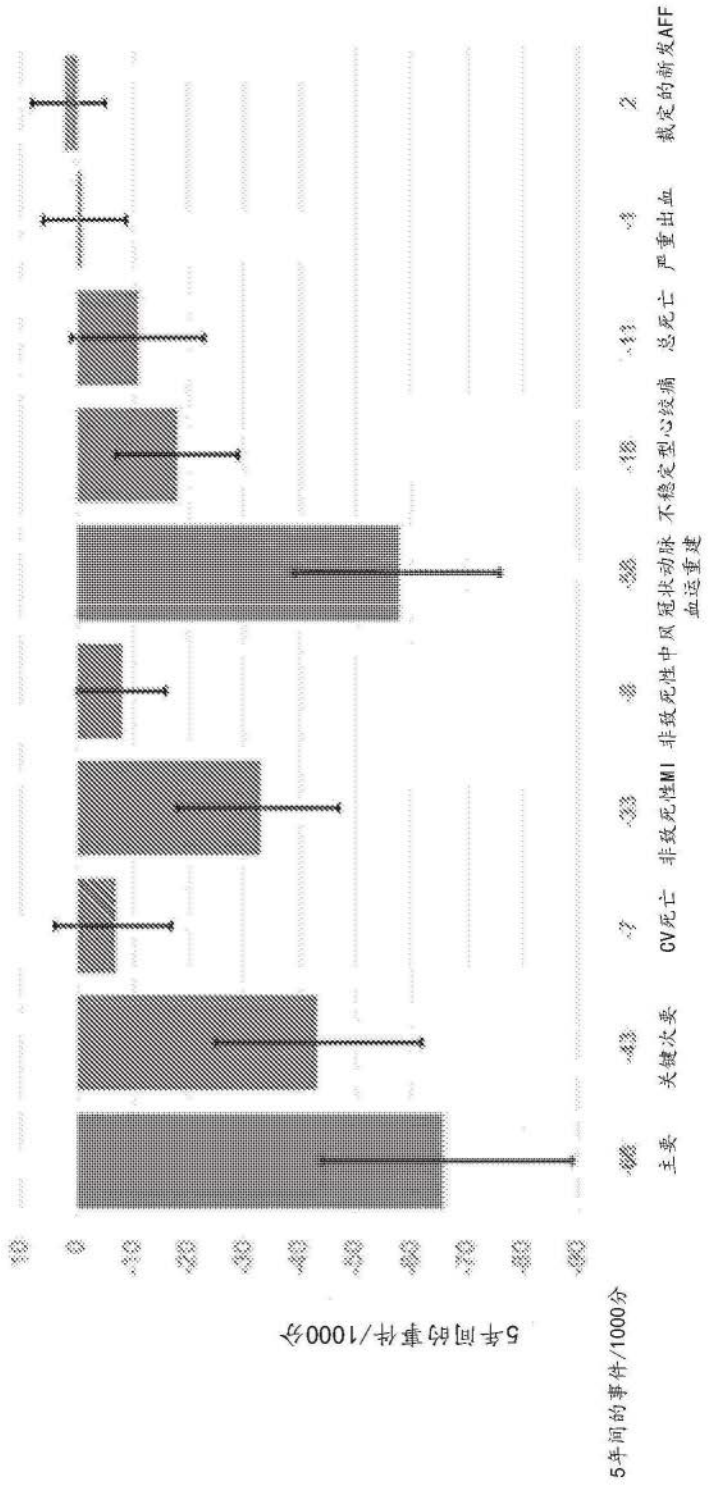

5年间的事件/1000分
主要
关键次要
CV死亡
非致死性MI
非致死性中风
冠状动脉血运重建
不稳定型心绞痛
总死亡
严重出血
裁定的新发AFF

图77

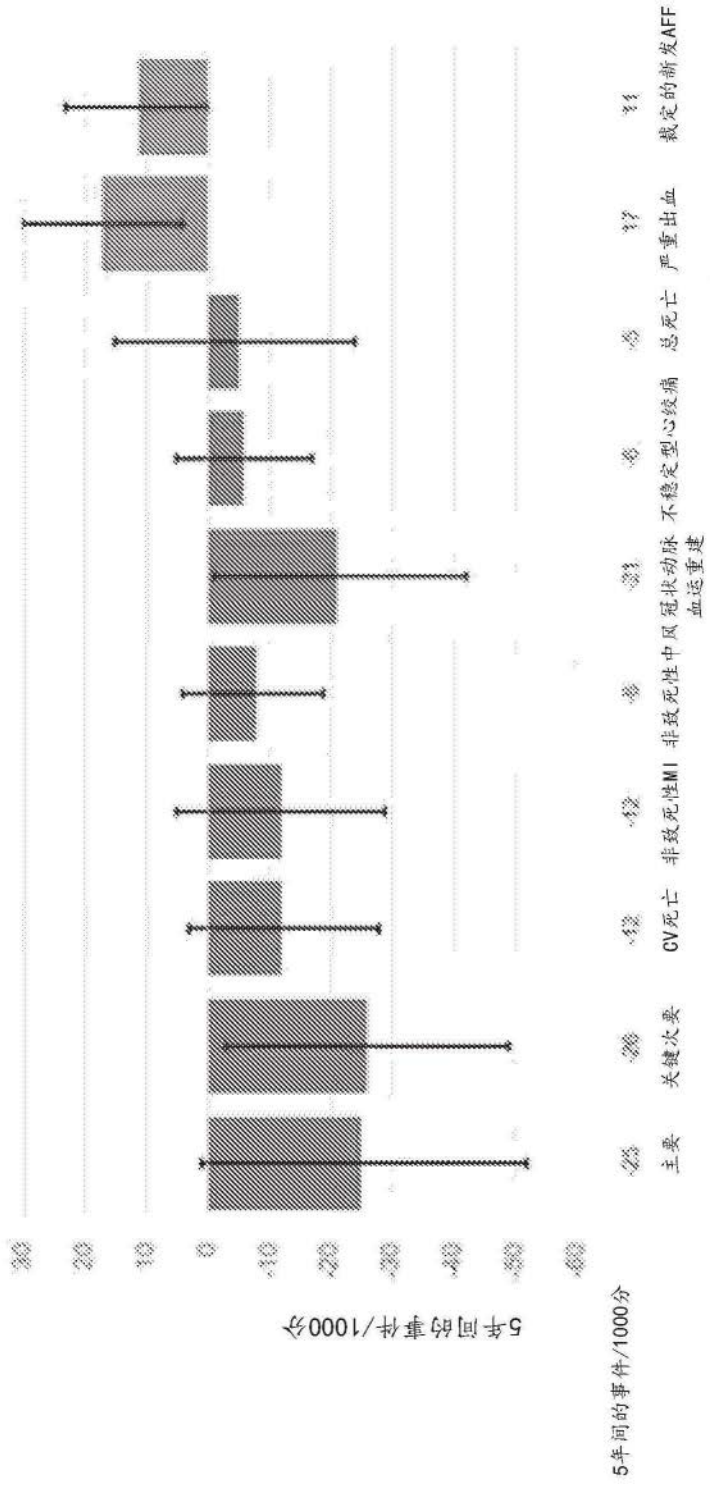

5年间的事件/1000分
-20
-20
-10
0
10
20
30
40
50
60
5年间的事件/1000分
主要
关键次要
CV死亡
非致死性MI
非致死性中风
冠状动脉血运重建
不稳定型心绞痛
总死亡
严重出血
裁定的新发AFF

图78

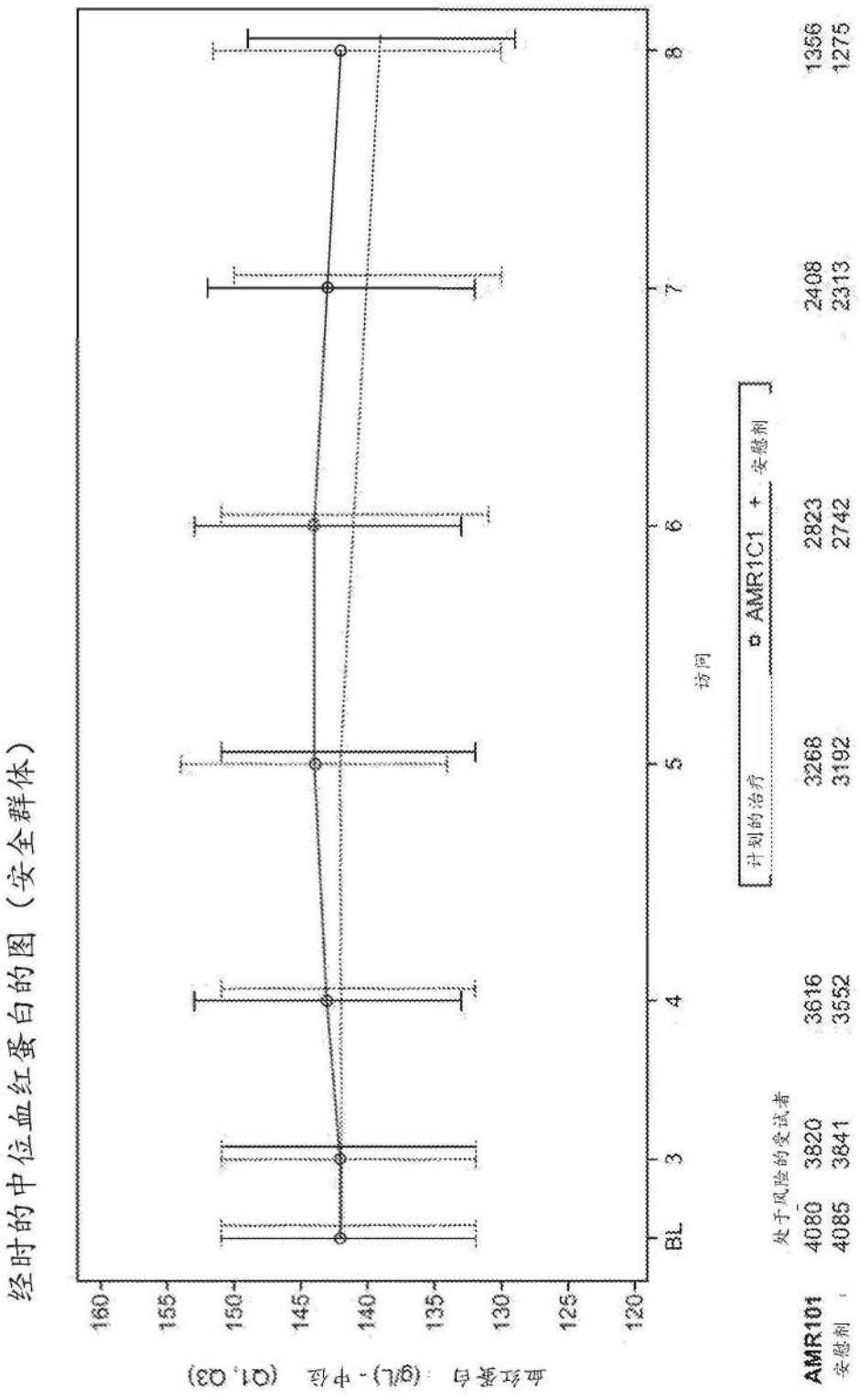

经时的中位血红蛋白的图（安全群体）
血红蛋白 (g/L) - 中位 (Q1, Q3)
160
155
150
145
140
135
130
125
120
BL
3
4
5
6
7
8
访问
计划的治疗
AMR1C1 + 安慰剂
处于风险的受试者
AMR101 4080 3820 3616 3268 2823 2408 1356
安慰剂 4085 3841 3552 3192 2742 2313 1275

图79

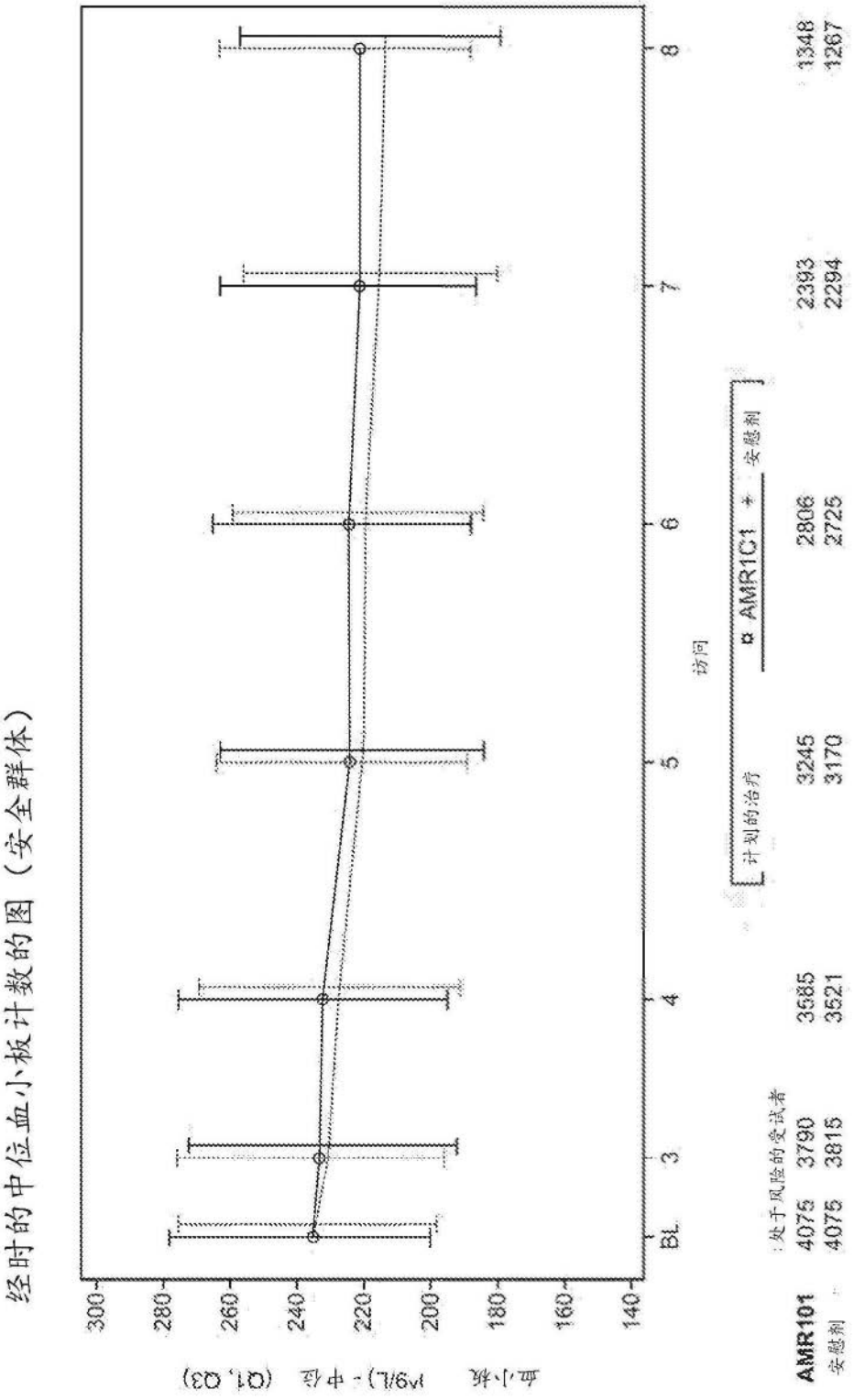

经时的中位血小板计数的图（安全群体）
血小板 (9/L) - 中位 (Q1, Q3)
300
280
260
240
220
200
180
160
140
BL
3
4
5
6
7
8
访问
计划的治疗
AMR101
安慰剂
AMR101 + 安慰剂
处于风险的受试者
AMR101 4075 3790 3585 3245 2806 2393 1348
安慰剂 4075 3815 3521 3170 2725 2294 1267

图80

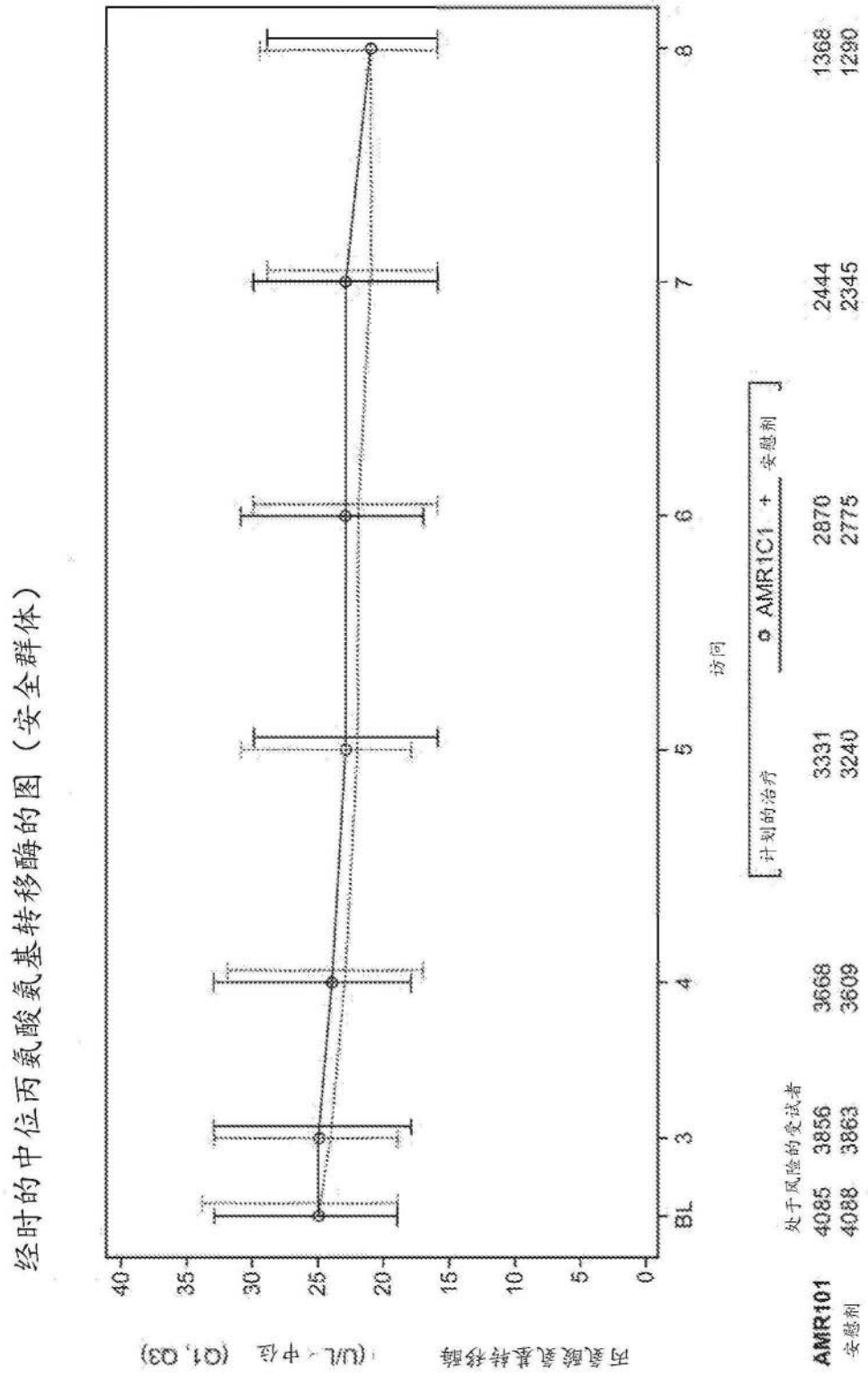

经时的中位丙氨酸氨基转移酶的图（安全群体）
丙氨酸氨基转移酶 (U/L - 中位 (Q1, Q3))
访问
计划的治疗
AMR1C1 + 安慰剂
处于风险的受试者
AMR101
安慰剂
BL 3 4 5 6 7 8
4085 3856 3668 3331 2870 2444 1368
4088 3863 3609 3240 2775 2345 1290

图81

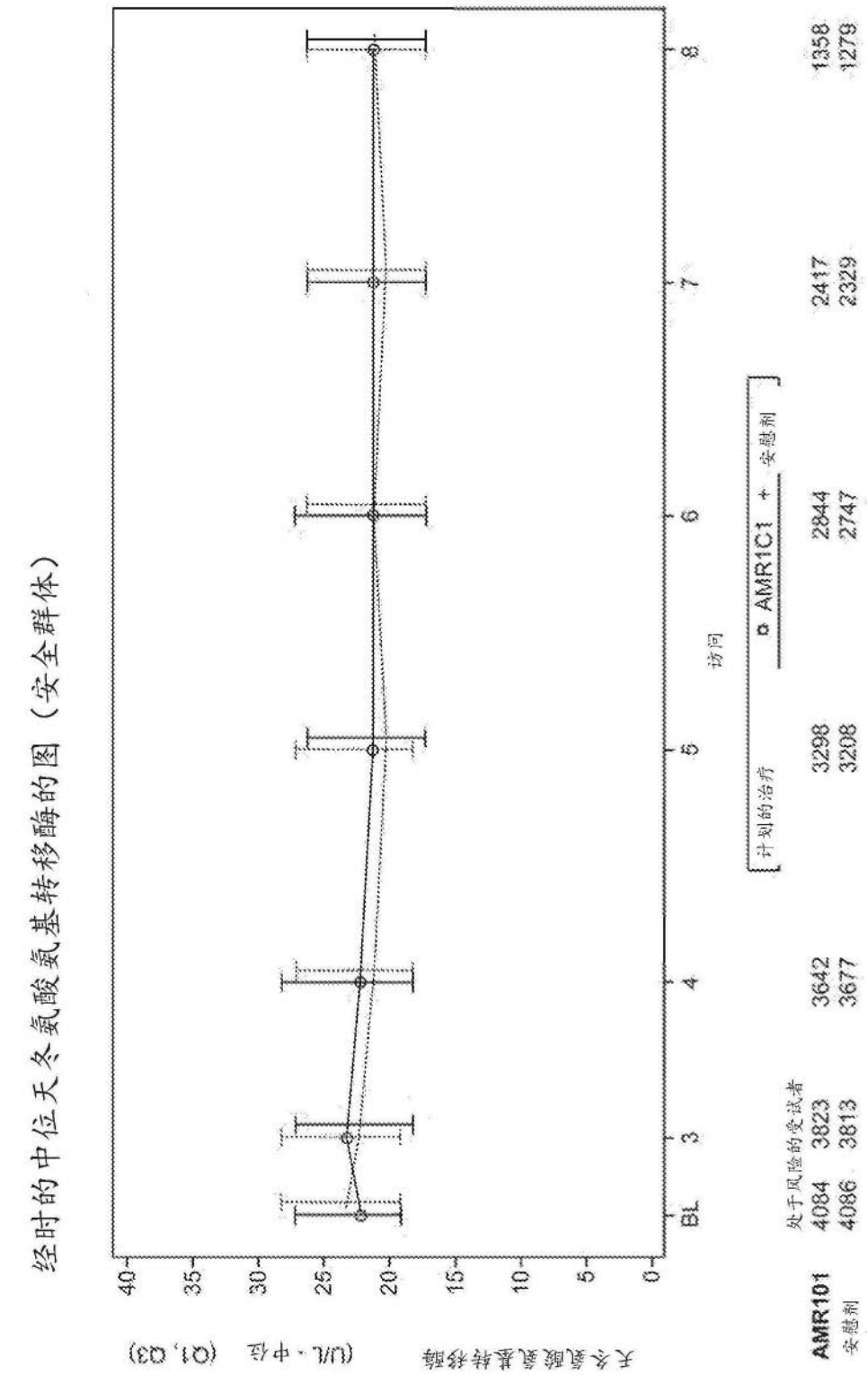
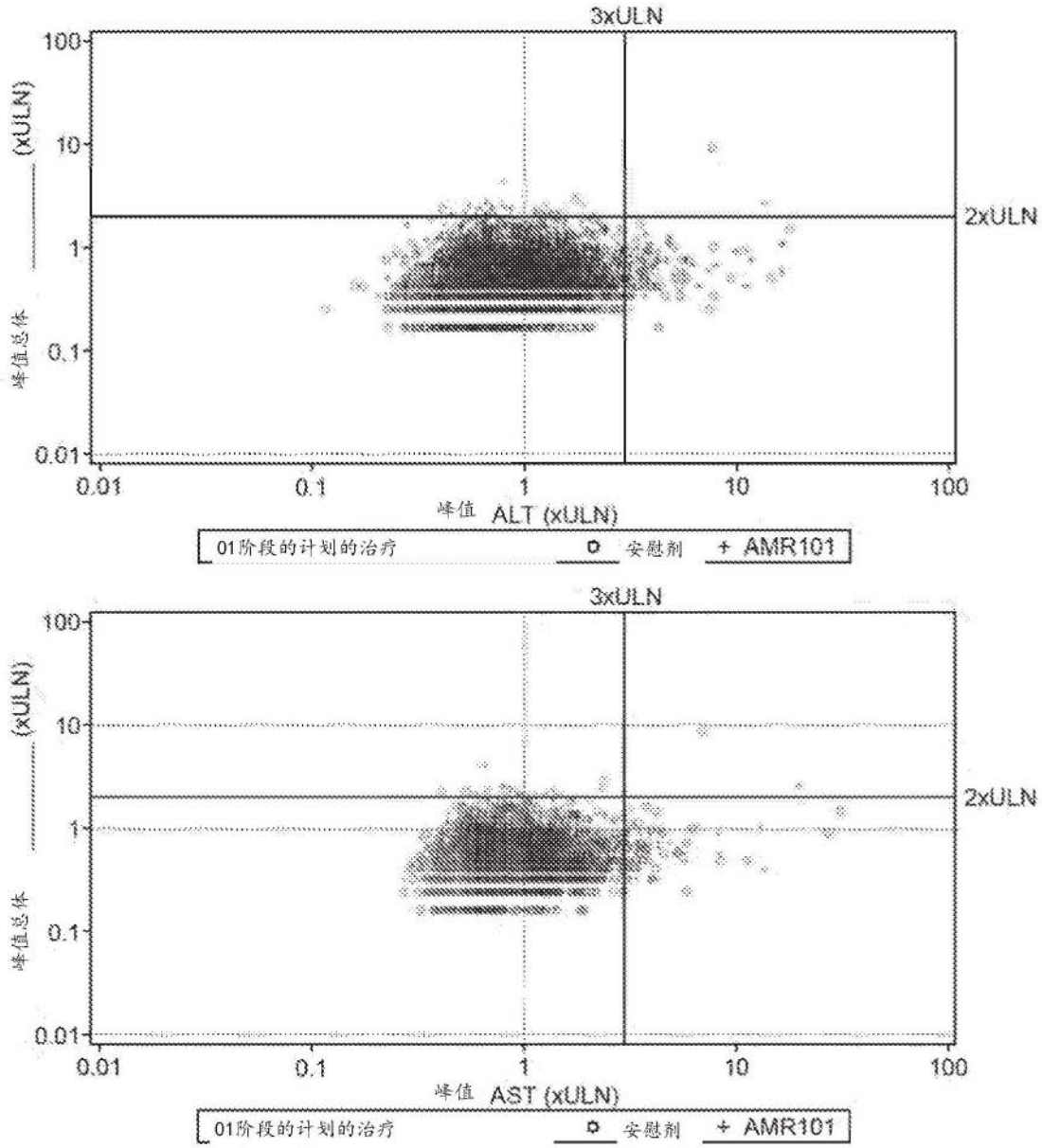

经时的中位天冬氨酸氨基转移酶的图（安全群体）
天冬氨酸氨基转移酶 (U/L，中位 (Q1，Q3))
0
5
10
15
20
25
30
35
40
BL
3
4
5
6
7
8
访问
计划的治疗
AMR101
安慰剂
处于风险的受试者
4084 3823 3642 3298 2844 2417 1358
4086 3813 3677 3208 2747 2329 1279

图82

ALT或AST峰值vs总胆红素峰值的分布图-评估药物诱导的严重肝毒性(ITT群体)



缩写：ALT = 丙氨酸氨基转移酶；AST = 天冬氨酸氨基转移酶；ITT = 意向治疗；ULN = 正常上限；vs = 比较。

图83