



PRODUCT REGISTRY REPORT

Compound(s): Alirocumab

Registry Title: Prospective non-interventional study to assess the efficacy and tolerability of the PCSK9 inhibitor alirocumab (PRALUENT®)

Registry number: ALIROL07871

Registry name: PEARL

Registry initiation date [date first patient in (FPI)]: 30-Nov-2015

Registry completion date [last patient completed/last patient out (LPO)]: 12-Feb-2017

Registry design: Open, prospective, multi-center, non-interventional study of hypercholesterolemic patients in Germany who are treated with alirocumab according to the summary of product characteristics. Observation period: approximately 6 months

Report date: 12-Dec-2017

This registry was performed in compliance with the guidelines for Good Epidemiology Practice. This report has been prepared based on the publication 'Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) – Guidelines for reporting observational studies – Ann Intern Med. 2007'.

Part or all of the information presented in this document may be unpublished material and should be treated as the confidential property of the Company. The use of this information or material must be restricted to the recipient for the agreed purpose and must not be disclosed to any unauthorized persons in any form, including publications and presentations, without the written consent of the Company.

TABLE OF CONTENTS

PRODUCT REGISTRY REPORT	1
TABLE OF CONTENTS	2
SYNOPSIS	4
APPENDICES	20
1 APPENDIX I – ADMINISTRATIVE AND LEGAL CONSIDERATIONS	21
1.1 ETHICAL CONSIDERATIONS	21
1.1.1 Ethical principles	21
1.1.2 Laws and regulations	21
1.2 DATA PROTECTION	21
1.3 RECORD RETENTION	21
1.4 THE COMPANY AUDITS AND INSPECTIONS BY COMPETENT AUTHORITIES (CA)	21
1.5 CENTRAL LABORATORY	22
1.6 OWNERSHIP OF DATA AND USE OF REGISTRY RESULTS	22
1.7 STUDY CONSULTANTS.....	22
1.7.1 Scientific Committee and Charter	22
1.7.2 National coordination.....	22
1.7.3 Other experts/consultants.....	22
1.8 PARTICIPATING PHYSICIANS.....	22
1.9 STUDY PERSONNEL.....	29
1.9.1 Personnel involved in the registry	29
1.9.2 The Company Internal Staff.....	29
1.9.3 Contract Research Organization (CRO).....	29
2 APPENDIX II – TABLES AND GRAPHS	31
3 APPENDIX III – SUPPORTIVE DOCUMENTS	392
3.1 PROTOCOL.....	392
3.2 STATISTICAL ANALYSIS PLAN (SAP)	424
3.2.1 Final Statistical Analysis Plan	424
3.2.2 Changes from the final Statistical Analysis Plan.....	449

3.3	CASE REPORT FORM (CRF)/ PATIENT QUESTIONNAIRE	450
3.4	PATIENT INFORMED CONSENT	489
3.5	OTHER DOCUMENTS RELEVANT TO THE REGISTRY	497
3.5.1	Data management plan	497
3.5.2	Data validation plan.....	508
3.6	OTHER REGISTRY INFORMATION	543
3.6.1	Safety reporting.....	543
3.6.1.1	Adverse events (AE)	543
3.6.1.2	Serious adverse events (SAE).....	543
3.6.1.3	Adverse events of Special Interest (AESI)	543
3.7	REGULATORY AUTHORITIES' SUBMISSIONS BY COUNTRY	544
3.7.1	Ethics committee.....	544
3.7.2	Registry information	546
3.8	REPORT APPROVAL.....	547
3.8.1	Coordinating physician's approval	547
3.8.2	The Company's approval.....	549
4	APPENDIX IV - PUBLICATIONS	551
4.1	REFERENCES	551
4.2	PUBLICATIONS/ABSTRACTS OF THE REGISTRY RESULTS.....	553
4.3	PUBLICATIONS CITED IN THE REFERENCE LIST	554
5	REFERENCES	555

SYNOPSIS	
Title of the registry:	Prospective non-interventional study to assess the efficacy and tolerability of the PCSK9 inhibitor alirocumab (PRALUENT®) – ALIROL07871
Design:	<p>This was an open, prospective, multi-center, non-interventional study of hypercholesterolemic patients in Germany who were treated with alirocumab according to the summary of product characteristics (SmPC).</p> <p>The observational period of each patient was planned to be 6 months. Documentation visits were based on the routine clinical practice. Patient data was planned to be recorded at therapy onset (V1 / Baseline) and after approximately 12 (V4) respective 24 weeks (V5) of treatment. If a routine visit was scheduled independently of study participation, an optional documentation was possible after approximately 2 (V2) and 4 weeks (V3). It was planned to enroll 2000 patients in 2000 centers.</p>
Objectives:	<p>Primary objective:</p> <p>Efficacy of PRALUENT® in terms of a lipid-lowering effect of alirocumab on low-density lipoprotein (LDL) cholesterol after approximately 24 weeks.</p> <p>Secondary objectives:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efficacy of PRALUENT® in terms of a lipid-lowering effect of alirocumab on LDL cholesterol after approximately 4 and 12 weeks • Dosage scheme as chosen by the physician (starting dose of 75 mg respective 150 mg; if applicable, titration) • Documentation of the medical profile of hypercholesterolemic patients under routine conditions in Germany including the assessment of a statin intolerance (according to the definition in clinical study ODYSSEY ALTERNATIVE (Moriarty et al., 2015)) • Documentation of lipid parameters and lipid-lowering medication under routine conditions • Proportion of patients reaching the LDL target value under routine conditions defined as the proportion of patients reaching an LDL value of < 100 mg/dl (2.6 mmol/l) and < 70 mg/dl (1.8 mmol/l) at study end • Assessment of patients with familial hypercholesterolemia (defined by Kloese et al, 2014) • Assessment of safety and tolerability of PRALUENT® under routine conditions: (serious) adverse events and product complaints
Treatment:	<p>Product name: PRALUENT®</p> <p>INN: alirocumab</p> <p>Source of drug: prescription</p> <p>Route of administration: s.c.</p> <p>Dosage: 75 mg or 150 mg, as chosen by the treating physician</p>
Scientific committee and members:	Not applicable
Publications (reference):	Parhofer KG, von Stritzky B, Paar WD. The PEARL non-interventional study on real-world use of alirocumab in German clinical practice – rationale, design and interim data from the first 247 patients. Abstract No. P535, Clin Res Cardiol 106, Suppl 2, October 2017
Introduction - Background/rationale:	Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is the leading cause of death and disability in the Western world (Go et al., 2014; Nichols et al.,

	<p>2012; WHO, 2017). Approximately one third of deaths are due to cardiovascular disease with half due to coronary heart disease (CHD) specifically (Go et al., 2014). Hypercholesterolemia constitutes a major risk factor for the development of atherosclerosis and consequently ASCVD, especially CHD.</p> <p>Despite availability and use of lipid lowering medication, many individuals remain at high risk for ASCVD due to elevated low density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol), including patients with heterozygous familial hypercholesterolemia; previous cardiovascular disease (CVD) events; multiple risk factors, including diabetes; or patients who do not tolerate statin therapy.</p> <p>Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)-inhibition was identified as a novel, promising target pathway for patients with poor control of blood lipid levels under oral lipid-lowering agents. Alirocumab – a fully human monoclonal antibody that binds with high affinity and specificity to PCSK9 – has shown strong efficacy in sustainably lowering LDL cholesterol levels in clinical trials. It was investigated in a large phase III clinical trial program called ODYSSEY, containing 17 single studies and more than 24.500 patients in total. In these studies a LDL cholesterol reduction of up to ~60% was observed with Alirocumab on top to maximal tolerated lipid lowering therapy, with a safety profile at placebo level (Robinson et al., 2015).</p> <p>The aim of this non interventional product registry was to document efficacy and safety of PRALUENT® under real life conditions in daily routine.</p> <p>Additionally, it was planned to document patient characteristics including occurrence of statin intolerance, treatment patterns, and achievements of individual LDL cholesterol targets and dosing regimens of PRALUENT® (75/150 mg) in order to better understand the treatment needs of these patients and prescription habits of the physicians. Finally, the familial hypercholesterolemia (FH) diagnosis algorithm introduced by Kloese et al. (2014; based on Simon Broome) was part of the CRF in order to support the identification of so far undiagnosed FH patients.</p>
<p>Methodology:</p>	<p>(a) Center and patient selection: Selection of study centers in this non-interventional study (NIS) was conducted by employees of the Sanofi-Aventis Deutschland GmbH according to local requirements of a NIS. The practices were to be distributed equally all over Germany to allow for geographical representativeness. Patients with increased LDL cholesterol level were to be selected that are treated with alirocumab according to the summary of product characteristics (SmPC). The decision to treat the patient with alirocumab was to be clearly separated from study participation.</p> <p>(b) Patient data were documented on paper-based case report forms (CRFs). All examinations, diagnostic measures, findings and observations that were entered by the physician in the CRF had to be derived from procedures routinely performed in clinical practice. Besides patient data, each physician was asked to fill out a form on center characterizations.</p> <p>(c) Safety data collection: All adverse events were to be reported from the time the physician obtains the patient's informed consent until 7 days after the end of the observation period of the respective patient. Adverse events were to be reported immediately after becoming aware of it (within 24 hours or at the next working day at the latest) via fax or e-mail to the designated clinical research organisation (CRO). Additionally, information of occurring adverse events were to be entered on the respective adverse event form of the CRF.</p>

	<p>(d) Data management, review, validation: Data management and validation was conducted according to the study-specific data management plan (version 1.1, 22-May-2017) and data validation plan (version 2.0, 25-Apr-2017). Quality Control was conducted by on-site visits of a selection of study centers including source data verification. Both, data management and monitoring was carried out by the designated CRO.</p> <p>(e) Statistical considerations:</p> <p>The following analysis variables were defined to address the objectives:</p> <p><u>Primary variable:</u> Relative change in LDL cholesterol (in %) at V5 in comparison to V1 defined as $100 \times [\text{LDL cholesterol (V5)} - \text{LDL cholesterol (V1)}] / \text{LDL cholesterol (V1)}$</p> <p><u>Secondary variables:</u></p> <p>In the following, analysis variables are listed that cover the secondary endpoints listed in the observational plan. In the SAP, several analysis variables have been added to complete analyses (e.g. additionally to the change in parameter, its time course is displayed).</p> <ul style="list-style-type: none">• Relative change in LDL cholesterol at V2 to V4 in comparison to V1• Proportion of patients reaching a target value of less than 70 mg/dl (1.8 mmol/l) respective 100 mg/dl (2.6 mmol/l, depending on cardiovascular risk) until or at V5• Dosage scheme:<ul style="list-style-type: none">– Proportion of patient with treatment onset of 75 mg or 150 mg (V1)– Proportion of patients with dosage change (up-titration, maintenance at 75 mg, maintenance at 150 mg, down-titration) at V2, V3, V4 and V5– LDL cholesterol by type of dosage change (up-titration, maintenance at 75 mg, maintenance at 150 mg, down-titration) at V2, V3, V4 and V5, separately• Proportion of patients with total and partial statin intolerance (V1)• Proportion of patients with improved symptoms at V2, V3, V4 and V5 for patients with a partial statin intolerance for whom the statin dosage was reduced• Person who administered last reported injection of alirocumab at V1 to V5• Proportion of patients with familial hypercholesterolemia (FH) at V1• Treatment continuation:<ul style="list-style-type: none">– Proportion of patients who continue alirocumab treatment at V5– Proportion of patients who discontinue alirocumab treatment any time during study follow-up– Reasons for discontinuation• Absolute change in BMI, weight, systolic and diastolic blood pressure at V5 in comparison to V1• Proportion of patients achieving pre-specified or individual LDL cholesterol targets, respectively, by participation in a patient support program• Course of laboratory parameters LDL cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, total cholesterol, triglyceride, Lp(a), AST, ALT and CPK from V1 to V5, course of HbA1c at V1, V4 and V5• Proportion of patients with a particular lipid-lowering oral therapy prior and at onset of alirocumab
--	--

	<ul style="list-style-type: none">• Proportion of patients with any change in lipid-lowering therapy during study follow-up• Incidence of (serious) adverse events <p>The following <u>analysis sets</u> were considered for the analysis.</p> <p>The Safety-Set (SAF): All patients enrolled in the study who received at least one dose of alirocumab within this study.</p> <p>The ITT (intention to treat)-Set: All patients of the Safety set who have at least one post-baseline value.</p> <p>The mITT-Set (modified ITT-Set): All patients of the ITT-Set who have an LDL cholesterol baseline value and an LDL cholesterol value reported at Visit 5.</p> <p>The <u>general methodology</u> strategy was based on the following principles.</p> <p>All statistical analyses were carried out by means of the SAS® package (version 9.4).</p> <p>Quantitative data (e.g. continuous variables as age) were analyzed by the statistical parameters valid N, missing N, mean, standard deviation (SD), minimum, 25%-percentile, median, 75%-percentile and maximum. Generally, within this report, quantitative data is summarized by mean \pm SD. When presenting results for skewed distributions, the inter quartile range (IQR, [25%-percentile; 75%-percentile]) is used.</p> <p>Qualitative data (e.g. categorical data as gender) were presented by means of (absolute and relative) frequency distributions. In the presence of missing data, two methods were followed for calculation of percentages. The first method considered missing data as a separate group. The second method of calculation was based on the valid data per parameter, excluding patients with missing values ("valid data analysis"). In general, description of results refers to the "valid data analysis".</p> <p>Two-sided 95% confidence intervals were provided for the primary variable and for selected secondary variables. For quantitative variables, confidence intervals for the mean were based on a normal approximation and for dichotomous variables, confidence intervals were based on exact methods for binomial proportions (Clopper-Pearson type intervals).</p> <p>Analyses of target variables, demography and patient characteristics were performed for the ITT-Set. Safety analysis was performed for the Safety-Set.</p> <p>To assess efficacy of alirocumab therapy for those patients who were able to maintain treatment for approximately 6 months, a sensitivity / completer analysis was conducted. For this, analysis of selected target variables was carried out for the mITT-Set.</p> <p>Statistical analyses for laboratory parameters LDL cholesterol, HDL cholesterol, total cholesterol, triglycerides and Lp (a) were conducted for assessments in mg/dl. In this report, the estimated parameters are also presented in mmol/l (for Lp(a) in nmol/l) based on a conversion of parameters into the corresponding unit.</p>
--	---

RESULTS																									
Participants (actual):	<p>Because the recruitment of suitable centers was lower than expected, only 619 patient documentations were collected. The main reason for this low recruitment was a generally slower than expected market take-up for PRALUENT® resulting in a total of less than 2000 patients receiving the medication in Germany (and thus being potentially eligible for the study). Moreover, there was possibly uncertainty of the prescribers due to the negotiations about reimbursement by statutory health insurances ongoing during the recruitment phase. Finally, in October 2016, the reimbursement criteria were set to a prescription restriction for a defined group of high-risk patients and treatment initiation only allowed by certain physician groups.</p> <p>All patients received at least one dose of alirocumab within this study and were, hence, considered in the Safety-Set. For 612 patients at least one post-baseline value was available (ITT-Set). For 491 patients an LDL cholesterol value was reported at baseline and V5 (mITT-Set).</p> <p>The following table depicts patient numbers during the course of study (relative to the baseline size of the corresponding analysis set):</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Visit</th> <th style="text-align: center;">Safety-Set n (%)</th> <th style="text-align: center;">ITT n (%)</th> <th style="text-align: center;">mITT n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>V1 Baseline</td> <td style="text-align: center;">619 (100.0%)</td> <td style="text-align: center;">612 (100.0%)</td> <td style="text-align: center;">491 (100.0%)</td> </tr> <tr> <td>V2</td> <td style="text-align: center;">580 (93.7%)</td> <td style="text-align: center;">578 (94.4%)</td> <td style="text-align: center;">470 (95.7%)</td> </tr> <tr> <td>V3</td> <td style="text-align: center;">567 (91.6%)</td> <td style="text-align: center;">566 (92.5%)</td> <td style="text-align: center;">463 (94.3%)</td> </tr> <tr> <td>V4</td> <td style="text-align: center;">558 (90.1%)</td> <td style="text-align: center;">558 (91.2%)</td> <td style="text-align: center;">485 (98.8%)</td> </tr> <tr> <td>V5</td> <td style="text-align: center;">521 (84.2%)</td> <td style="text-align: center;">521 (85.1%)</td> <td style="text-align: center;">491 (100.0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>For 98 patients, no documentation for V5 was available. The CRF did not include a documentation of study discontinuation and corresponding reasons.</p> <p>The mean follow-up duration for the Safety-Set was 173.5 ± 61.3 days.</p> <p>In total, 345 centers in Germany participated in this NIS.</p>	Visit	Safety-Set n (%)	ITT n (%)	mITT n (%)	V1 Baseline	619 (100.0%)	612 (100.0%)	491 (100.0%)	V2	580 (93.7%)	578 (94.4%)	470 (95.7%)	V3	567 (91.6%)	566 (92.5%)	463 (94.3%)	V4	558 (90.1%)	558 (91.2%)	485 (98.8%)	V5	521 (84.2%)	521 (85.1%)	491 (100.0%)
Visit	Safety-Set n (%)	ITT n (%)	mITT n (%)																						
V1 Baseline	619 (100.0%)	612 (100.0%)	491 (100.0%)																						
V2	580 (93.7%)	578 (94.4%)	470 (95.7%)																						
V3	567 (91.6%)	566 (92.5%)	463 (94.3%)																						
V4	558 (90.1%)	558 (91.2%)	485 (98.8%)																						
V5	521 (84.2%)	521 (85.1%)	491 (100.0%)																						
Participant characteristics and primary analyses:	<p>(a) Descriptive data</p> <p>Patient characteristics have only been evaluated for the ITT population. Hence, the following statistics refer to the ITT set of patients.</p> <p>In total, 394 patients were males (64.4%) and the mean ± SD age was 61.6 ± 11.1 years ranging from 21 to 84 years. Mean ± SD body mass index (BMI) was 27.8 ± 4.2 kg/m². The health care insurance of 79.7% of patients (488 patients) was based on the government health plan.</p> <p>The majority of patients suffered from a cardiovascular disease (552 patients, 90.2%). The most frequent cardiovascular disease was a coronary heart disease (443 patients, 72.4%). 277 patients (47.0%) had total statin intolerance and 155 patients (26.3%) had partial statin intolerance. About half of the patients (311 patients, 50.8%) had a familial hypercholesterolemia. 169 patients (27.8%) suffered from diabetes mellitus.</p>																								

Patient characteristics		ITT (N = 613)
Sex		
Male	n (%)	394 (64.8%)
Female	n (%)	214 (35.2%)
Missing	n	4
Age (years)	Mean ± SD	61.6 ± 11.1
Height (cm)	Mean ± SD	172.2 ± 9.2
Weight (kg)	Mean ± SD	82.7 ± 15.5
BMI (kg/m ²)	Mean ± SD	27.8 ± 4.2
Systolic BP (mmHg)	Mean ± SD	133.1 ± 15.7
Diastolic BP (mmHg)	Mean ± SD	80.1 ± 9.3
Type of health care insurance		
Government health plan	n (%)	488 (79.8%)
Private health care	n (%)	124 (20.3%)
Cardiovascular disease*		
Any cardiovascular disease	n (%)	552 (90.2%)
Coronary heart disease	n (%)	443 (72.4%)
Status post ACS	n (%)	202 (33.0%)
Hypertension	n (%)	423 (69.1%)
Cardiac insufficiency	n (%)	82 (13.4%)
Apoplex	n (%)	56 (9.2%)
pAVK	n (%)	81 (13.2%)
Present, but missing specification of cardiovascular disease	n (%)	2 (0.3%)
Statin intolerance		
Total	n (%)	277 (47.0%)
Partial	n (%)	155 (26.3%)
No	n (%)	157 (26.7%)
Missing	n	23
Familial hypercholesterolemia**		
Yes	n (%)	311 (50.8%)
No	n (%)	34 (5.6%)
Unknown	n (%)	267 (43.6%)
Diabetes mellitus		
Type 1	n (%)	10 (1.6%)
Type 2	n (%)	154 (25.4%)
Present, but missing type	n (%)	5 (0.8%)
No	n (%)	438 (72.2%)
Missing	n	5
Patient support program		
Yes	n (%)	155 (25.9%)
No	n (%)	444 (74.1%)
Missing	n	13
Percentages are based on the valid data per parameter. Number of missings of qualitative variables are only provided if present. BP: Blood pressure; ACS: Acute coronary syndrome; pAVK: Peripheral artery disease *Multiple answers were possible. N = 100% **As defined by Klose et al. (2014)		

<p>The mean \pm SD age of physicians at the 345 participating centers was 54.2 \pm 9.1 years. The most frequent therapeutic specialties of physicians were <i>specialist in general medicine</i> (116 physicians, 33.6%), <i>internist specialized in cardiology</i> (87 physicians, 25.2%) and <i>internist as primary care provider</i> (68 physicians, 19.7%). All other specialties were represented in less than 10% of centers. The median number of patients treated per quarter was 1475 (IQR [1025; 2100]). The majority of physicians (84.7%) worked as practitioners.</p>		
Center characteristics		Participating centers (N = 346)
Age of physician (years)	Mean \pm SD	54.2 \pm 9.1
Therapeutic specialty*		
Specialist in general medicine	n (%)	116 (33.6%)
Internist as primary care provider	n (%)	68 (19.7%)
Internist as special care provider	n (%)	28 (8.1%)
Internist (Angiology)	n (%)	9 (2.6%)
Internist (Diabetology)	n (%)	29 (8.4%)
Internist (Endocrinology)	n (%)	3 (0.9%)
Internist (Cardiology)	n (%)	87 (25.2%)
Internist (Lipodology DGFF)	n (%)	16 (4.6%)
Internist (Nephrology)	n (%)	21 (6.1%)
Other institution	n (%)	10 (2.9%)
Missing specification	n (%)	29 (8.4%)
Patients per quarter	Median (IQR)	1475 [1025; 2100]
Proportion of patients with private health care insurance (%)	Median (IQR)	10 [8; 15]
Type of institution*		
Practitioner	n (%)	292 (84.6%)
Clinic/ambulance	n (%)	7 (2%)
Ambulatory healthcare center	n (%)	20 (5.8%)
Rehab facility	n (%)	2 (0.6%)
Missing specification	n (%)	29 (8.4%)
*Multiple answers were possible. N = 100%. DGFF: German Lipid League		
<p>(b) Primary analyses: Relative change in LDL cholesterol (in %) at V5 in comparison to V1</p> <p>In the ITT set, baseline LDL cholesterol was observed to be 180.5 \pm 60.7 mg/dl (4.7 \pm 1.6 mmol/l) on average. The mean LDL cholesterol decreased to 89.8 \pm 46.0 mg/dl (2.3 \pm 1.2 mmol/l) at the final study visit (V5). This corresponds to a mean relative change of -48.6% (95% CI: [-50.7; -46.5]). The statistical test of whether the relative change exceeded -50% did not lead to a significant result (p-value = 0.1867).</p> <p>Sensitivity analysis conducted for the mITT set (that is used for completer analysis) lead to minor changes in mean parameters per visit only. That is, for the mITT set, baseline LDL cholesterol was observed to be 180.5 \pm 60.1 mg/dl (4.7 \pm 1.6 mmol/l) on average. The average LDL cholesterol value at V5 was observed to be 90.2 \pm 46.0 mg/dl (2.3 \pm 1.2 mmol/l). Since the relative change could only be evaluated for patients with V1 and V5 LDL</p>		

	<p>cholesterol measurement, results of the primary efficacy variable "relative change" were the same for the ITT and the mITT sets.</p> <p>Overview of primary LDL cholesterol analysis:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>LDL cholesterol</th> <th>V5</th> <th>V1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><i>ITT</i></td> </tr> <tr> <td>Valid N</td> <td>506</td> <td>594</td> </tr> <tr> <td>Mean ± SD in mg/dl</td> <td>89.8 ± 46.0</td> <td>180.5 ± 60.7</td> </tr> <tr> <td>Mean ± SD in mmol/l</td> <td>2.3 ± 1.2</td> <td>4.7 ± 1.6</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>mITT</i></td> </tr> <tr> <td>Valid N</td> <td>491</td> <td>491</td> </tr> <tr> <td>Mean ± SD in mg/dl</td> <td>90.2 ± 46.0</td> <td>180.5 ± 60.1</td> </tr> <tr> <td>Mean ± SD in mmol/l</td> <td>2.3 ± 1.2</td> <td>4.7 ± 1.6</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>ITT/mITT</i></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Relative change (V5 – V1 [%])</td> </tr> <tr> <td>Valid N</td> <td>491</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Estimate (mean ± SD)</td> <td>-48.6 ± 23.5</td> <td></td> </tr> <tr> <td>95%-CI</td> <td>[-50.7; -46.5]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p-value*</td> <td>0.1867</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>*Statistical test: H₀: relative change ≥ -50% vs. H₁: relative change < -50%</p>	LDL cholesterol	V5	V1	<i>ITT</i>			Valid N	506	594	Mean ± SD in mg/dl	89.8 ± 46.0	180.5 ± 60.7	Mean ± SD in mmol/l	2.3 ± 1.2	4.7 ± 1.6	<i>mITT</i>			Valid N	491	491	Mean ± SD in mg/dl	90.2 ± 46.0	180.5 ± 60.1	Mean ± SD in mmol/l	2.3 ± 1.2	4.7 ± 1.6	<i>ITT/mITT</i>			Relative change (V5 – V1 [%])			Valid N	491		Estimate (mean ± SD)	-48.6 ± 23.5		95%-CI	[-50.7; -46.5]		p-value*	0.1867											
LDL cholesterol	V5	V1																																																						
<i>ITT</i>																																																								
Valid N	506	594																																																						
Mean ± SD in mg/dl	89.8 ± 46.0	180.5 ± 60.7																																																						
Mean ± SD in mmol/l	2.3 ± 1.2	4.7 ± 1.6																																																						
<i>mITT</i>																																																								
Valid N	491	491																																																						
Mean ± SD in mg/dl	90.2 ± 46.0	180.5 ± 60.1																																																						
Mean ± SD in mmol/l	2.3 ± 1.2	4.7 ± 1.6																																																						
<i>ITT/mITT</i>																																																								
Relative change (V5 – V1 [%])																																																								
Valid N	491																																																							
Estimate (mean ± SD)	-48.6 ± 23.5																																																							
95%-CI	[-50.7; -46.5]																																																							
p-value*	0.1867																																																							
<p>Other analyses:</p>	<p>(a) Secondary variables</p> <p>In the following, the most important results on secondary variables are displayed. The results of all conducted analyses can be found in Appendix II. In this section, result presentation generally refers to the ITT population.</p> <p>(a1) Treatment with alirocumab</p> <p>Dosage of alirocumab at treatment onset was 75 mg for 74.8% (446 patients) and 150 mg for 25.2% (150 patients). For 16 patients no specification of onset dosage was available. The mean LDL cholesterol level at V1 for patients starting with 75 mg was 176.9 ± 56.4 mg/dl (4.6 ± 1.5 mmol/l). For patients starting with 150 mg, it was 193.2 ± 71.2 mg/dl (5.0 ± 1.8 mmol/l).</p> <p>Treatment changes were assessed at each visit comparing the last reported injection with the dosage at which the patient should continue at the preceding visit. The following treatment changes were observed:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>V2 n (%)</th> <th>V3 n (%)</th> <th>V4 n (%)</th> <th>V5 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Up-titration:</td> </tr> <tr> <td>75 → 150 mg</td> <td>33 (5.9%)</td> <td>37 (6.9%)</td> <td>25 (4.6%)</td> <td>6 (1.2%)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Maintenance at</td> </tr> <tr> <td>75 mg</td> <td>362 (64.9%)</td> <td>302 (56.3%)</td> <td>261 (48.4%)</td> <td>224 (44.7%)</td> </tr> <tr> <td>150 mg</td> <td>146 (26.2%)</td> <td>173 (32.3%)</td> <td>228 (42.3%)</td> <td>237 (47.3%)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Down-titration:</td> </tr> <tr> <td>150 → 75 mg</td> <td>1 (0.2%)</td> <td>4 (0.7%)</td> <td>3 (0.6%)</td> <td>3 (0.6%)</td> </tr> <tr> <td>Discontinuation</td> <td>16 (1.9%)</td> <td>20 (3.7%)</td> <td>22 (4.1%)</td> <td>31 (6.2%)</td> </tr> <tr> <td>Missing</td> <td>20</td> <td>30</td> <td>19</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>558 (100.0%)</td> <td>536 (100.0%)</td> <td>539 (100.0%)</td> <td>501 (100.0%)</td> </tr> </tbody> </table>		V2 n (%)	V3 n (%)	V4 n (%)	V5 n (%)	Up-titration:					75 → 150 mg	33 (5.9%)	37 (6.9%)	25 (4.6%)	6 (1.2%)	Maintenance at					75 mg	362 (64.9%)	302 (56.3%)	261 (48.4%)	224 (44.7%)	150 mg	146 (26.2%)	173 (32.3%)	228 (42.3%)	237 (47.3%)	Down-titration:					150 → 75 mg	1 (0.2%)	4 (0.7%)	3 (0.6%)	3 (0.6%)	Discontinuation	16 (1.9%)	20 (3.7%)	22 (4.1%)	31 (6.2%)	Missing	20	30	19	20	Total	558 (100.0%)	536 (100.0%)	539 (100.0%)	501 (100.0%)
	V2 n (%)	V3 n (%)	V4 n (%)	V5 n (%)																																																				
Up-titration:																																																								
75 → 150 mg	33 (5.9%)	37 (6.9%)	25 (4.6%)	6 (1.2%)																																																				
Maintenance at																																																								
75 mg	362 (64.9%)	302 (56.3%)	261 (48.4%)	224 (44.7%)																																																				
150 mg	146 (26.2%)	173 (32.3%)	228 (42.3%)	237 (47.3%)																																																				
Down-titration:																																																								
150 → 75 mg	1 (0.2%)	4 (0.7%)	3 (0.6%)	3 (0.6%)																																																				
Discontinuation	16 (1.9%)	20 (3.7%)	22 (4.1%)	31 (6.2%)																																																				
Missing	20	30	19	20																																																				
Total	558 (100.0%)	536 (100.0%)	539 (100.0%)	501 (100.0%)																																																				

	<p>Aggregation of this information over the observational period leads to the following results: For the majority of patients that started with 150 mg, this dosage was kept constant (92.0%, 138 of 150 patients). Only 6 down-titrations were documented (4.0%). For 75.6% (337 of 446 patients) that started with 75 mg, the dosage was kept constant. For 20.4% (91 of these patients) an up-titration was documented.</p> <p>The median observed treatment duration within this study was 176 days (IQR [142; 192]). In total, 483 patients (92.7% of patients with V5 visit) continued alirocumab treatment after study end.</p> <p>For 82 patients (13.4%) a documentation of treatment discontinuation (any time during study follow-up) was available. Of these, 47.6% (39 patients) discontinued alirocumab treatment based on the patient's wish, 18.3% (15 patients) due to an adverse event, 2.4% (2 patients) switched to another PCSK9 inhibitor. The remaining 51.2% (42 patients) gave no or other reasons for treatment discontinuation.</p> <p>The proportion of patients who self-administered alirocumab increased from 33.8% at baseline to 85.1% at V5.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Injecting person</th> <th style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">V1 n (%)</th> <th style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">V5 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patient</td> <td>198 (33.8%)</td> <td>429 (85.1%)</td> </tr> <tr> <td>Doctor</td> <td>238 (40.6%)</td> <td>26 (5.2%)</td> </tr> <tr> <td>Qualified medical personnel</td> <td>146 (24.9%)</td> <td>45 (8.9%)</td> </tr> <tr> <td>Relative</td> <td>4 (0.7%)</td> <td>4 (0.8%)</td> </tr> <tr> <td>Missing</td> <td>26</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;">Total</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">586 (100%)</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">504 (100%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(a2) Lipid-lowering therapy</p> <p>(a2.1) Prior lipid-lowering therapy</p> <p>Prior to start of alirocumab, the following pre-specified lipid-lowering medications were administered.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Lipid-lowering medication prior to start to alirocumab</th> <th style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Patients with medication* n (%)</th> <th style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Dosage (mg/day) Mean ± SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Atorvastatin</td> <td>279 (45.6%)</td> <td>43.1 ± 25.7</td> </tr> <tr> <td>Fluvastatin</td> <td>44 (7.2%)</td> <td>46.3 ± 28.5</td> </tr> <tr> <td>Lovastatin</td> <td>18 (2.9%)</td> <td>18.9 ± 20</td> </tr> <tr> <td>Pravastatin</td> <td>41 (6.7%)</td> <td>27.6 ± 18.5</td> </tr> <tr> <td>Rosuvastatin</td> <td>35 (5.7%)</td> <td>11.5 ± 11.6</td> </tr> <tr> <td>Simvastatin</td> <td>185 (30.2%)</td> <td>36.2 ± 22</td> </tr> <tr> <td>Bile acid sequestrant</td> <td>31 (5.1%)</td> <td>1647.7 ± 1550.2</td> </tr> <tr> <td>Ezetimibe</td> <td>323 (52.8%)</td> <td>10.9 ± 8.1</td> </tr> <tr> <td>Fibrate</td> <td>56 (9.2%)</td> <td>243.0 ± 138.8</td> </tr> <tr> <td>Other lipid-lowering medication</td> <td>62 (10.1%)</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;">No entry</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">102 (16.7%)</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">–</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Multiple entries were possible. 612=100%</p> <p>For 8.2% (50 patients), a prior apheresis therapy was documented.</p>	Injecting person	V1 n (%)	V5 n (%)	Patient	198 (33.8%)	429 (85.1%)	Doctor	238 (40.6%)	26 (5.2%)	Qualified medical personnel	146 (24.9%)	45 (8.9%)	Relative	4 (0.7%)	4 (0.8%)	Missing	26	17	Total	586 (100%)	504 (100%)	Lipid-lowering medication prior to start to alirocumab	Patients with medication* n (%)	Dosage (mg/day) Mean ± SD	Atorvastatin	279 (45.6%)	43.1 ± 25.7	Fluvastatin	44 (7.2%)	46.3 ± 28.5	Lovastatin	18 (2.9%)	18.9 ± 20	Pravastatin	41 (6.7%)	27.6 ± 18.5	Rosuvastatin	35 (5.7%)	11.5 ± 11.6	Simvastatin	185 (30.2%)	36.2 ± 22	Bile acid sequestrant	31 (5.1%)	1647.7 ± 1550.2	Ezetimibe	323 (52.8%)	10.9 ± 8.1	Fibrate	56 (9.2%)	243.0 ± 138.8	Other lipid-lowering medication	62 (10.1%)	–	No entry	102 (16.7%)	–
Injecting person	V1 n (%)	V5 n (%)																																																								
Patient	198 (33.8%)	429 (85.1%)																																																								
Doctor	238 (40.6%)	26 (5.2%)																																																								
Qualified medical personnel	146 (24.9%)	45 (8.9%)																																																								
Relative	4 (0.7%)	4 (0.8%)																																																								
Missing	26	17																																																								
Total	586 (100%)	504 (100%)																																																								
Lipid-lowering medication prior to start to alirocumab	Patients with medication* n (%)	Dosage (mg/day) Mean ± SD																																																								
Atorvastatin	279 (45.6%)	43.1 ± 25.7																																																								
Fluvastatin	44 (7.2%)	46.3 ± 28.5																																																								
Lovastatin	18 (2.9%)	18.9 ± 20																																																								
Pravastatin	41 (6.7%)	27.6 ± 18.5																																																								
Rosuvastatin	35 (5.7%)	11.5 ± 11.6																																																								
Simvastatin	185 (30.2%)	36.2 ± 22																																																								
Bile acid sequestrant	31 (5.1%)	1647.7 ± 1550.2																																																								
Ezetimibe	323 (52.8%)	10.9 ± 8.1																																																								
Fibrate	56 (9.2%)	243.0 ± 138.8																																																								
Other lipid-lowering medication	62 (10.1%)	–																																																								
No entry	102 (16.7%)	–																																																								

(a2.2) Concomitant lipid-lowering therapy			
At onset of alirocumab, the following pre-specified concomitant lipid-lowering medications were administered.			
Concomitant lipid-lowering medication at onset of alirocumab	Patients with medication* n (%)	Dosage (mg/day) Mean ± SD	
Atorvastatin	230 (37.6%)	44.8 ± 26.1	
Fluvastatin	34 (5.6%)	38.5 ± 31.4	
Lovastatin	17 (2.8%)	15.9 ± 21.8	
Pravastatin	29 (4.7%)	24.8 ± 22.0	
Rosuvastatin	35 (5.7%)	11.1 ± 12.1	
Simvastatin	134 (21.9%)	36.2 ± 23.1	
Bile acid sequestrant	28 (4.6%)	1429.8 ± 1556.8	
Ezetimibe	265 (43.3%)	10.7 ± 7.8	
Fibrate	50 (8.2%)	229.1 ± 152.1	
Other lipid-lowering medication	192 (31.4%)	-	
No entry	0 (0.0%)	-	
*Multiple entries were possible. 612=100%			
<p>The most frequent mono- or combination therapies given at alirocumab onset were <i>atorvastatin in combination with ezetimibe</i> (91 patients, 14.9%), <i>atorvastatin</i> alone (70 patients, 11.4%), and <i>ezetimibe</i> alone (57 patients, 9.3%). All other treatment combinations were present in less than 5% of patients. 41.5% (254 patients) took no pre-specified statins, 50.2% (307 patients) took one pre-specified statin (with respect to atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin).</p> <p>For 2.6% (16 patients), concomitant apheresis therapy was specified. The corresponding median onset time was 6 years (IQR [3; 14.5]). Most apheresis patients (12 patients) had a weekly lipid apheresis.</p> <p>During the course of study, it was documented that for 18.1% (111 patients) the treatment strategy was changed at least once, but maximal three-times (with respect to both medication/therapy type and medication dosage).</p>			
(a3) Achievement of LDL cholesterol targets			
<p>In total, 49.5% (297 patients) reached the pre-specified target value of less than 70 mg/dl (1.8 mmol/l; 552 patients with persisting CVD) or 100 mg/dl respectively (2.6 mmol/l; 52 patients without persisting CVD) at least once in the study.</p> <p>The median individual target was specified as 70 mg/dl with an IQR of [70; 97] (1.8 mmol/l with an IQR of [1.8; 2.5]). 58.1% (340 patients) achieved their individual target at least once in the study.</p>			
Achievement of target*	Valid N	n (%)	95% CI
Pre-specified target (cardiovascular risk-dependent)	600	297 (49.5%)	[45.4; 53.6]
Individual target	585	340 (58.1%)	[54.0; 62.2]
*At least once in the study			
Participation in a patient support program did not have a substantial effect on achieving either target.			

At V5, the majority of patients (414 patients, 79.5%) could be classified as medium responder with a relative LDL cholesterol reduction between 15% and 75%. 6% (31 patients) were classified as high responder (relative LDL cholesterol reduction > 75%) and 5.2% (27 patients) as low responder (relative LDL cholesterol reduction < 15%, but > 0%). The remaining patients were either not evaluable (30 patients, 5.8%) or had no response (19 patients, 3.6%).

(a4) Laboratory parameters

The following table presents a summary of laboratory parameters at V1 and V5 and the corresponding absolute change.

Laboratory parameter	V1	V5	Absolute change (V1 - V5)
LDL cholesterol (mg/dl)	180.5 ± 60.1	90.2 ± 46.0	-90.3 ± 53.8
(mmol/l)	4.7 ± 1.6	2.3 ± 1.2	-2.3 ± 1.4
HDL cholesterol (mg/dl)	50.5 ± 20.3	52.5 ± 16.5	2.0 ± 13.1
(mmol/l)	1.3 ± 0.5	1.4 ± 0.4	0.1 ± 0.3
Total cholesterol (mg/dl)	267.0 ± 76.8	167.5 ± 55.3	-99.5 ± 64.6
(mmol/l)	6.9 ± 2.0	4.3 ± 1.4	-2.6 ± 1.7
Triglycerides (mg/dl)	263.9 ± 411.2	187.3 ± 194.5	-76.6 ± 305.7
(mmol/l)	3.0 ± 4.7	2.1 ± 2.2	-0.9 ± 3.5
Lp(a) (mg/dl)	76.1 ± 83.8	50.6 ± 51.9	-25.5 ± 65.4
(nmol/l)	182.6 ± 201.1	121.4 ± 124.6	-61.2 ± 157.0
AST (U/l)	31.6 ± 15.3	31.3 ± 14.2	-0.3 ± 12.3
ALT (U/l)	36.8 ± 24.2	34.9 ± 21.6	-1.9 ± 16.5
CPK (U/l)	201.3 ± 377.4	188.3 ± 307.4	-13.0 ± 316.1
HbA _{1c} (%)	6.6 ± 1.2	6.4 ± 1.0	-0.2 ± 0.6
HbA _{1c} (%)*	7.0 ± 1.2	6.7 ± 1.1	-0.3 ± 0.7

Results of patients with pre and post measurements are displayed

*Patients with diabetes mellitus

ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; CPK: Creatine phosphokinase; HbA_{1c}: Glycated hemoglobin; HDL: High-density lipoprotein; LDL: Low-density lipoprotein; Lp (a): Lipoprotein(a)

(a5) Vital signs

The following table presents a summary of vital signs at V1 and V5 and the corresponding absolute change.

Vital sign	V1	V5	Absolute change (V1 - V5)
Weight (kg)	82.8 ± 15.7	82.0 ± 15.1	-0.7 ± 3.3
BMI (kg/m ²)	27.9 ± 5.2	27.7 ± 5.1	-0.2 ± 1.1
Systolic BP (mmHg)	133.6 ± 14.7	129.5 ± 13.3	-4.1 ± 15.2
Diastolic BP (mmHg)	80.6 ± 9.0	79.2 ± 8.8	-1.4 ± 9.1

Results of patients with pre and post measurements are displayed

BMI: Body mass index; BP: Blood pressure

(b) Safety analysis																																		
<p>In total, 151 adverse events (AEs) were documented in 64 Safety-Set patients (10.3%). In 9 patients (1.5%), 14 serious AEs (SAEs) occurred. Thereof, one death was reported. None of the SAEs was reported to be causally related to alirocumab intake. No adverse events of special interest (AESI) occurred. One product technical complaint (PTC) arose (<i>Injection pen did not release before the second try</i>) and was forwarded to the Sanofi complaints service.</p>																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Patients with at least one</th> <th>n (%)*</th> <th>95% CI</th> <th colspan="2">Incidence density rate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AE</td> <td>64 (10.3%)</td> <td>[8.1; 13.0]</td> <td colspan="2">0.001438</td> </tr> <tr> <td>SAE</td> <td>9 (1.5%)</td> <td>[0.7; 2.7]</td> <td colspan="2">0.000145</td> </tr> <tr> <td>Only non-serious AEs</td> <td>55 (8.9%)</td> <td>[6.8; 11.4]</td> <td colspan="2">0.001320</td> </tr> </tbody> </table>					Patients with at least one	n (%)*	95% CI	Incidence density rate		AE	64 (10.3%)	[8.1; 13.0]	0.001438		SAE	9 (1.5%)	[0.7; 2.7]	0.000145		Only non-serious AEs	55 (8.9%)	[6.8; 11.4]	0.001320											
Patients with at least one	n (%)*	95% CI	Incidence density rate																															
AE	64 (10.3%)	[8.1; 13.0]	0.001438																															
SAE	9 (1.5%)	[0.7; 2.7]	0.000145																															
Only non-serious AEs	55 (8.9%)	[6.8; 11.4]	0.001320																															
*Total: 619=100%																																		
<p>The most frequent MedDRA primary SOC for all adverse events was <i>general disorders and administration site conditions</i> (28 patients, 4.5%), <i>musculoskeletal and connective tissue disorders</i> (19 patients, 3.1%) and <i>investigations</i> (13 patients, 2.1%).</p>																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th>MedDRA primary SOC**</th> <th>n (%)*</th> <th>95% CI</th> <th>Incidence density rate</th> <th>Mean duration***</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>General disorders and administration site conditions</td> <td>28 (4.5%)</td> <td>[3.0; 6.5]</td> <td>0.000309</td> <td>15.8 ± 18.9</td> </tr> <tr> <td>Musculoskeletal and connective tissue disorders</td> <td>19 (3.1%)</td> <td>[1.9; 4.8]</td> <td>0.000247</td> <td>22.8 ± 16.7</td> </tr> <tr> <td>Investigations</td> <td>13 (2.1%)</td> <td>[1.1; 3.6]</td> <td>0.000176</td> <td>69.2 ± 54.2</td> </tr> <tr> <td>Skin and subcutaneous tissue disorders</td> <td>12 (1.9%)</td> <td>[1.0; 3.4]</td> <td>0.000197</td> <td>17.9 ± 19.9</td> </tr> <tr> <td>Nervous system disorders</td> <td>10 (1.6%)</td> <td>[0.8; 3.0]</td> <td>0.000135</td> <td>22.7 ± 17.9</td> </tr> </tbody> </table>					MedDRA primary SOC**	n (%)*	95% CI	Incidence density rate	Mean duration***	General disorders and administration site conditions	28 (4.5%)	[3.0; 6.5]	0.000309	15.8 ± 18.9	Musculoskeletal and connective tissue disorders	19 (3.1%)	[1.9; 4.8]	0.000247	22.8 ± 16.7	Investigations	13 (2.1%)	[1.1; 3.6]	0.000176	69.2 ± 54.2	Skin and subcutaneous tissue disorders	12 (1.9%)	[1.0; 3.4]	0.000197	17.9 ± 19.9	Nervous system disorders	10 (1.6%)	[0.8; 3.0]	0.000135	22.7 ± 17.9
MedDRA primary SOC**	n (%)*	95% CI	Incidence density rate	Mean duration***																														
General disorders and administration site conditions	28 (4.5%)	[3.0; 6.5]	0.000309	15.8 ± 18.9																														
Musculoskeletal and connective tissue disorders	19 (3.1%)	[1.9; 4.8]	0.000247	22.8 ± 16.7																														
Investigations	13 (2.1%)	[1.1; 3.6]	0.000176	69.2 ± 54.2																														
Skin and subcutaneous tissue disorders	12 (1.9%)	[1.0; 3.4]	0.000197	17.9 ± 19.9																														
Nervous system disorders	10 (1.6%)	[0.8; 3.0]	0.000135	22.7 ± 17.9																														
*Total: 619=100%																																		
**Displayed are SOCs which occurred in ≥ 1.5% of patients overall																																		
MedDRA: Medical dictionary for regulatory activities; SOC: System organ class																																		
***Mean duration in days for AEs with known start and end date																																		
<p>The MedDRA preferred terms were analysed on an event base. The most often reported AEs were <i>myalgia</i> (11 events, 7.3% of events), <i>drug ineffective</i> (9 events, 6.0%), <i>fatigue</i> (5 events, 3.3%) and <i>dyspnoea</i> (5 events, 3.3%). All other preferred terms were reported less than 5 times.</p>																																		
<p>For SAEs, all MedDRA preferred terms except <i>angina pectoris</i> were reported only once. <i>Angina pectoris</i> was specified for 2 events, otherwise the following terms were specified: <i>Death, fatigue, arthralgia, myalgia, cardiac disorder, atrial tachycardia, erysipelas, appendicitis, ophthalmic herpes zoster, cerebral infarction, blister, swelling face.</i></p>																																		
<p>The mean treatment duration of patients with at least one AE within this study was 120.9 ± 68.0 days. The mean duration of AEs (with known start and end date) was 29.7 ± 30.6 days.</p>																																		

	<p><u>Treatment discontinuation</u></p> <p>Alirocumab was withdrawn (i.e. stopped permanently or drug withdrawn NOS) in 52.3% of events (79 events) in 37 patients (6.0% of all patients). It was stopped temporarily in 3.3% of events (5 events). The dose was reduced in 4.6% of events (7 events). In 34.4% (52 events) no action was taken.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Action taken</th> <th>n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>None</td> <td>52 (34.4%)</td> </tr> <tr> <td>Discontinued permanently</td> <td>41 (27.2%)</td> </tr> <tr> <td>Drug Withdrawn NOS</td> <td>38 (25.2%)</td> </tr> <tr> <td>Dose reduced</td> <td>7 (4.6%)</td> </tr> <tr> <td>Stopped temporarily</td> <td>5 (3.3%)</td> </tr> <tr> <td>Unknown / missing</td> <td>8 (5.3%)</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>151 (100.0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Event-based analysis NOS: Not otherwise specified</p> <p>The most often reported AEs that lead to drug withdrawal were <i>drug ineffective</i> (9 events, 11.4% of events that lead to drug withdrawal), <i>myalgia</i> (6 events, 7.6%) and <i>dyspnoea</i> (5 events, 6.3%). All other preferred terms were reported less or equal than 3 times. In total, 3 of the 79 events (3.8%) that lead to drug withdrawal were classified as serious (preferred terms <i>ophthalmic herpes zoster</i>, <i>blister</i>, <i>swelling phase</i>). These were observed in one patient.</p> <p><u>Outcomes</u></p> <p>In 63.6% of events (96 events), the patient was already recovered or was recovering from the event. The outcome of some adverse events remained "unknown" or "not reported" due to missing information, although several follow-up requests had been initiated.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Recovered</td> <td>79 (52.3%)</td> </tr> <tr> <td>Recovering</td> <td>17 (11.3%)</td> </tr> <tr> <td>Not (yet) recovered</td> <td>19 (12.6%)</td> </tr> <tr> <td>Fatal</td> <td>1 (0.7%)</td> </tr> <tr> <td>Unknown/Not reported</td> <td>19 (12.6%)</td> </tr> <tr> <td>Missing/NA</td> <td>16 (10.6%)</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>151 (100.0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Event-based analysis</p> <p>One patient died during the study. This was a 78-year-old male patient with a history of cholangiocellular carcinoma that had been diagnosed in September 2016. Further concomitant diseases in this patient were type-2 diabetes, chronic renal insufficiency and dialysis since 2007, diffuse coronary artery sclerosis, arterial hypertension, restless legs syndrome, peripheral artery disease and complete statin intolerance. The patient received the first dose of alirocumab within this study on 25 May 2016; the patient took the last dose of alirocumab on 17 Aug 2016. On 31 Aug 2016, alirocumab treatment was discontinued due to the patient's wish. The patient deceased on 24 Oct 2016. The death of the patient was reported as not related to alirocumab treatment by the physician; as cause of death, the patient's malignant disease was specified.</p>	Action taken	n (%)	None	52 (34.4%)	Discontinued permanently	41 (27.2%)	Drug Withdrawn NOS	38 (25.2%)	Dose reduced	7 (4.6%)	Stopped temporarily	5 (3.3%)	Unknown / missing	8 (5.3%)	Total	151 (100.0%)	Outcome	n (%)	Recovered	79 (52.3%)	Recovering	17 (11.3%)	Not (yet) recovered	19 (12.6%)	Fatal	1 (0.7%)	Unknown/Not reported	19 (12.6%)	Missing/NA	16 (10.6%)	Total	151 (100.0%)
Action taken	n (%)																																
None	52 (34.4%)																																
Discontinued permanently	41 (27.2%)																																
Drug Withdrawn NOS	38 (25.2%)																																
Dose reduced	7 (4.6%)																																
Stopped temporarily	5 (3.3%)																																
Unknown / missing	8 (5.3%)																																
Total	151 (100.0%)																																
Outcome	n (%)																																
Recovered	79 (52.3%)																																
Recovering	17 (11.3%)																																
Not (yet) recovered	19 (12.6%)																																
Fatal	1 (0.7%)																																
Unknown/Not reported	19 (12.6%)																																
Missing/NA	16 (10.6%)																																
Total	151 (100.0%)																																

	<p>(c) Referral to another physician</p> <p>In total, 55 patients (9.0%) were referred to another physician for continued prescription of alirocumab any time during study follow-up.</p> <table border="1" data-bbox="651 389 1203 853"> <thead> <tr> <th>Speciality of physician the patient has been referred to</th> <th>Referred patients n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Specialist in general medicine</td> <td>6 (10.9%)</td> </tr> <tr> <td>Internist as primary care provider</td> <td>6 (10.9%)</td> </tr> <tr> <td>Internist as special care provider</td> <td>1 (1.8%)</td> </tr> <tr> <td>Internist (Angiology)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>Internist (Diabetology)</td> <td>3 (5.5%)</td> </tr> <tr> <td>Internist (Endocrinology)</td> <td>2 (3.6%)</td> </tr> <tr> <td>Internist (Cardiology)</td> <td>23 (41.8%)</td> </tr> <tr> <td>Internist (Lipodology DGFF)</td> <td>9 (16.4%)</td> </tr> <tr> <td>Internist (Nephrology)</td> <td>5 (9.1%)</td> </tr> <tr> <td>Other institution</td> <td>3 (5.5%)</td> </tr> <tr> <td>Missing specification</td> <td>3 (5.5%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Multiple entries were possible. 55 = 100% (patients with any referral) DGFF: German lipid-league</p> <p>In 34.5% (19 patients), the referral was initiated because the patient was regularly in the doctor's office he/she was referred to. In 14.5% (8 patients), the reason for referral was the better accessibility of the physician. For 50.9% of referrals (28 patients) other reasons were specified.</p>	Speciality of physician the patient has been referred to	Referred patients n (%)	Specialist in general medicine	6 (10.9%)	Internist as primary care provider	6 (10.9%)	Internist as special care provider	1 (1.8%)	Internist (Angiology)	0 (0%)	Internist (Diabetology)	3 (5.5%)	Internist (Endocrinology)	2 (3.6%)	Internist (Cardiology)	23 (41.8%)	Internist (Lipodology DGFF)	9 (16.4%)	Internist (Nephrology)	5 (9.1%)	Other institution	3 (5.5%)	Missing specification	3 (5.5%)
Speciality of physician the patient has been referred to	Referred patients n (%)																								
Specialist in general medicine	6 (10.9%)																								
Internist as primary care provider	6 (10.9%)																								
Internist as special care provider	1 (1.8%)																								
Internist (Angiology)	0 (0%)																								
Internist (Diabetology)	3 (5.5%)																								
Internist (Endocrinology)	2 (3.6%)																								
Internist (Cardiology)	23 (41.8%)																								
Internist (Lipodology DGFF)	9 (16.4%)																								
Internist (Nephrology)	5 (9.1%)																								
Other institution	3 (5.5%)																								
Missing specification	3 (5.5%)																								
<p>Discussions:</p>	<p>Efficacy: The primary efficacy parameter was the relative change in LDL cholesterol after approximately 24 weeks of treatment (Visit 5) as observed for an ITT population. The mean LDL cholesterol level at baseline was 180.5 ± 60.7 mg/dl (4.7 ± 1.6 mmol/l) and at Visit 5 the LDL cholesterol level was at 89.8 ± 46.0 mg/dl (2.3 ± 1.2 mmol/l). The mean relative change was $-48.6 \pm 23.5\%$. An average reduction in LDL cholesterol of 50% was not reached. However, the 95% confidence interval did cover the 50% value. These results are in line with previous findings, where a 47% reduction in LDL cholesterol was reached for patient treated with 75 mg of alirocumab in the ODYSEE MONO trial (Roth et al., 2015) and 48% reduction in the ODYSEE COMBO I trail (Kereiakes et al., 2015), respectively. Compared to the ODYSEE LONG TERM clinical trial program reaching a 61% reduction with a treatment of 150 mg alirocumab (Robinson et al., 2015), the reduction in LDL cholesterol was slightly lower in the PEARL study. Taken together, given the free treatment regimen in a non-interventional study and the highly diverse medical history and treatment situation of patients in the present study, the here observed findings are indicative of a good efficacy of alirocumab in a real-world population.</p> <p>A sensitivity analysis was conducted for a mITT set that included patients with pre and post LDL cholesterol measurements. Only minor changes in mean parameters were observed compared to the ITT set. That is, for the mITT set, baseline LDL cholesterol was observed to be 180.5 ± 60.1 mg/dl (4.7 ± 1.6 mmol/l) on average. The average LDL cholesterol value at V5 was observed to be 90.2 ± 46.0 mg/dl (2.3 ± 1.2 mmol/l). Based on the definition of relative change, results of the primary efficacy variable were the same for the ITT and the mITT sets.</p>																								

	<p>Secondary efficacy assessments: Depending on the patients' cardiovascular risk (persisting CVD vs. non-persisting CVD), the pre-defined LDL cholesterol target level for each patient was less than 70 mg/dl (1.8 mmol/l) for patients with a high risk (552 patients with persisting CVD) and less than 100 mg/dl (2.6 mmol/l) for patients with a lower risk (52 patients without persisting CVD). Almost half of the patients (49.5%) reached the pre-specified threshold at least once during the study. When the target range was set individually for each patient by their treating physician (median 70 mg/dl resp. 1.8 mmol/l), irrespective of the pre-specified categories in the protocol), 58.1% of patients achieved their individual target LDL cholesterol level.</p> <p>Over the 24 treatment weeks, mean HDL cholesterol levels increased from 50.5 to 52.5 mg/dl (1.3 to 1.4 mmol/l) with a mean increase of 2.0 ± 13.1 mg/dl (mean increase of 0.1 ± 0.3 mmol/l), and total cholesterol decreased by 99.5 ± 64.6 mg/dl (-2.6 ± 1.7 mmol/l) on average. Triglycerides and Lipoprotein (a) levels also decreased during this time, however the variance of these changes was remarkably higher, indicating highly individual effects of alirocumab on these parameters.</p> <p>Neither body weight (mean change -0.7 ± 3.3 kg), nor HbA1c levels (mean change $-0.2 \pm 0.6\%$) changed substantially during the study.</p> <p>In a majority of patients (74.8%) the alirocumab starting dose was 75 mg, while in 25.2% it was 150 mg. For the patients who remained in the study until the final Visit 5, a shift towards the higher dosing was observed: 45.3% of patients received 75 mg at that time (44.7% of patients with maintenance at 75 mg and 0.6% of patients with down-titration to 75 mg) and 48.5% received the 150 mg dose (47.3% of patients with maintenance at 150 mg and 1.2% with up-titration to 150 mg). Importantly, the rate of patients performing the alirocumab injection by themselves increased from 33.8% at baseline to 85.1% at Visit 5, which given the high age of the study population is a remarkable increase.</p> <p>Concomitant treatment with at least one other lipid-lowering agent was documented for all patients, where ezetimibe (43.3%), atorvastatin (37.6%) and simvastatin (21.9%) were the most frequently reported drugs. Approximately one third (31.4%) of patients also received lipid-lowering agents that had not been pre-defined in the CRF. Based on the numbers of patients receiving the pre-defined medications, a majority of patients received more than one concomitant treatment. The most frequent combinations of concomitant lipid lowering agents were atorvastatin + ezetimibe (14.9%). Several physicians reported treatment with multiple statins (e.g 6 patients with combined atorvastatin/rosuvastatin treatment at alirocumab onset). This was probably due a reporting of any lipid-lowering medication taken by the patient in the past and not solely the lipid-lowering medication taken directly prior to start of alirocumab. For treatment start (and each preceding visit), however, only treatment changes were to be reported. Hence, for some patients, treatments have been carried forward as concomitant medication that was already stopped in the past. Therefore, results are slightly biased and more combination therapies than realistic were observed. Moreover, this issue has to be considered when interpreting the results for statin intolerance, as patients might have a total statin intolerance and still have documented statin use as a concomitant lipid lowering therapy.</p> <p>The age (mean 61.6 ± 11.1 years) and gender distribution (male predominance at 64.8%) and comorbidity status of the ITT population are indicative of the alirocumab target population in Germany. The majority of</p>
--	--

	<p>patients (90.2%) presented with a cardiovascular comorbidity, where coronary heart disease was the most frequent (72.4%). Approximately a quarter of the patients (25.4%) presented with a concomitant Type 2 diabetes mellitus. A majority of patients (73.3%) had a documented statin intolerance (total or partial) and for slightly more than half of the patients (50.8%) a familial hypercholesterolemia had been detected.</p> <p>Regarding safety, a total of 151 adverse events were documented in 64 patients; of these 9 patients suffered from 14 serious adverse events. For one serious adverse event, the outcome was fatal, but the cause of death was assessed to be unrelated to alirocumab. The most often reported events were myalgia (7.3% of all events), drug ineffectiveness (6%) and fatigue (3.3%). No AESIs occurred. In 6.0% of patients (37 patients), the adverse event led to a permanent discontinuation of alirocumab (79 events, 52.3% of events).</p>
<p>Conclusions:</p>	<p>The present data indicate a high overall efficacy of alirocumab in a real-world German population. An average reduction of LDL cholesterol levels by -48.6% (95% CI: [-50.7; -46.5]) was observed. Additionally, more than half of the patients (58.1%) had achieved their individual pre-set goal, defined by their physician (median target was specified as 70 mg/dl with an IQR of [70; 97] (1.8 mmol/l with an IQR of [1.8; 2.5])). While demonstrating a good efficacy of alirocumab in a real world patient population, the preset findings also indicate highly individualized responses to alirocumab treatment, likely also in relationship with individualized lipid lowering combination treatments. Alirocumab was generally well tolerated with 10.3% of patients reporting any AE and only 1.5% patients reporting at least one SAE. Further in depth analyses are necessary to identify predictors of good vs. poor response to alirocumab treatment. In addition, long-term observational studies assessing cardiovascular outcomes in a real-world population are needed to assess clinical benefit of alirocumab treatment in its target population.</p>
<p>Date of report:</p>	<p>12-Dec-2017</p>

APPENDICES

1 APPENDIX I – ADMINISTRATIVE AND LEGAL CONSIDERATIONS

1.1 ETHICAL CONSIDERATIONS

1.1.1 Ethical principles

This registry was conducted in accordance with the principles laid down by the 18th World Medical Assembly (Helsinki, 1964) including all subsequent amendments.

1.1.2 Laws and regulations

This registry was conducted in compliance with all international guidelines, and national laws and regulations of the country(ies) in which the registry was performed, as well as any applicable guidelines.

Each participating country locally ensured that all necessary regulatory submissions (eg, IRB/IEC) were performed in accordance with local regulations including local data protection regulations.

Regulatory authorities' submissions by country are presented in [Section 3.7](#) (Appendix III).

1.2 DATA PROTECTION

The patient's personal data and physician's personal data which were to be included in the Company's databases were treated in compliance with all local applicable laws and regulations.

When archiving or processing personal data pertaining to the physician and/or to the patients, the Company took all appropriate measures to safeguard and prevent access to this data by any unauthorized third party.

1.3 RECORD RETENTION

The physician was responsible for the retention of the registry documentation until the end of the registry. In addition, the physician had to comply with specific local regulations and recommendations regarding patient record retention.

1.4 THE COMPANY AUDITS AND INSPECTIONS BY COMPETENT AUTHORITIES (CA)

The physician agreed to allow the Company's auditors and Competent Authorities' inspectors to have direct access to records of the registry for review, it being understood that all personnel with access to patients' records are bound by professional secrecy and as such, could not disclose any personal identity or personal medical information.

The physician had to make every effort to help with the performance of the audits and inspections, giving access to all necessary facilities, data, and documents. As soon as notification from the authorities for an inspection was received by the physician, he/she had to inform the Company and authorize the Company to participate in this inspection. The confidentiality of the data to verify and the protection of the patients must be respected during these inspections. Any results or information arising from the inspections by the Competent Authorities were to be immediately communicated by the physician to the Company. The physician had to take appropriate measures required by the Company to ensure corrective actions for all problems found during audits and inspections.

1.5 CENTRAL LABORATORY

Not applicable.

1.6 OWNERSHIP OF DATA AND USE OF REGISTRY RESULTS

Unless otherwise specified by local laws and regulations, the Company retains ownership of data, results, reports, findings, and discoveries related to the registry. Therefore, the Company reserves the right to use the data from the present registry for any purpose, including to submit them to the Competent Authorities of any country.

The Study Committee, if any involved in the registry, has full access to the final data base allowing for appropriate academic analysis and reporting of the registry results.

1.7 STUDY CONSULTANTS

1.7.1 Scientific Committee and Charter

Not applicable.

1.7.2 National coordination

Not applicable.

1.7.3 Other experts/consultants

[REDACTED]

1.8 PARTICIPATING PHYSICIANS

The physicians performed the registry in accordance with the protocol, applicable local regulations and international guidelines.

The physician or a person designated by the physician, fully informed the patient, in language and terms they were able to understand, to the fullest extent possible, about the registry, objectives, constraints, duration, and patient's rights.

It was the responsibility of the physician's or a person designated by the physician to obtain written and signed informed consent from patients prior to inclusion. The patient's legal representative could also sign the written informed consent form (ICF) on behalf of the patient. A copy of the signed and dated written ICF was provided to the patient and/ or his legal representative.

Participating physicians with consent to disclose personal data:

Name	Address
Dr. Rainer Albrecht	Kirchstr. 5, 86869 Oberostendorf
Dr. Stephan Albrecht	August-Bebel-Str. 33, 01219 Dresden
Dr. Yohannes Alemayehu-Keller	Nogatstr. 29, 26388 Wilhelmshaven
Dr. Angham Ghassam Wabi Al-Kadi	Waisenhausstr. 2, 58644 Iserlohn
Dr. Ayham Al-Zoebi	Clara-Zetkin-Str. 23, 04779 Wermsdorf
Dr. Lukas André	Ketterberg 2, 97980 Bad Mergentheim
Dr. Karin Anton	Albrechtstr. 47, 12103 Berlin
Dr. Rainer Arnold	Dorfstr. 53a, 04824 Beucha
Nafe Ashour	Sauerlandstr. 8-12, 58802 Balve
Dr. Arnaldo Baldacci	Sudermanstr. 1, 50670 Köln
Peter E. Bär	Otto-Schmirgal-Str. 5, 10319 Berlin
Alain Barakat	Heuserstr. 2, 47051 Duisburg
Dr. Matthias Bauer	Ingolstädter Str. 32, 92339 Beilngries
Dr. Rigo Bauerfeind	Strundener Str. 123, 51069 Köln
Dr. Clemens Bauknecht	Königstr. 78, 78628 Rottweil
Dr. Hans-Joachim Becker	Schmelzofenvorstadt 33, 89520 Heidenheim
Essam Behour	Erwitter Str. 7a, 59557 Lippstadt
Dr. Eberhard Bek	Ulmenstr. 8, 74243 Langenbrettach
Dr. Dóra Benedek	Glienicker Str. 6c, 13467 Berlin
Dr. Klaus Peter Bergmann	Nägelsbachstr. 49c, 91052 Erlangen
Dr. Wilke Beuthien	Streiflacher Str. 3, 82110 Germering
Dr. Sabine Biernat	Bleichenpfad 9, 26316 Varel
Dr. Gerhard Binder	Stockacher Str. 9, 78579 Neuhausen
Dr. Michael Böhm	Kirchstr. 20, 58239 Schwerte
Dr. Peter Bosiljanoff	Maffeistr. 3, 80333 München
Dr. Beqir Brahim	Burgring 1, 47906 Kempen
Dr. Johann Brand	Spiegelstr. 2, 81241 München
Dr. Dietmar P. Briesen	Ziegeleifeld 1, 57223 Kreuztal
Peter Brückner	Balduinstr. 107, 56856 Zell
Dr. Martin Büchler	Ringstr. 28, 76437 Rastatt
Dr. Thomas Castedello	Straßburger Str. 19, 28211 Bremen

Name	Address
Dr. Gunther Claus	Kasseler Str. 80, 34212 Melsungen
Dr. Martin Coenen	Klepperstr. 18a, 83026 Rosenheim
Dr. Richard Daikeler	Hauptstr. 71, 74889 Sinsheim
Dr. Uwe Denschel	Heinrich-Grüber-Str. 40, 12621 Berlin
Peter Denz	Freudenberger Str. 448, 57072 Siegen
Dr. Iwa Dimitrowa	Hornungweg 16, 22179 Hamburg
Dr. Thomas Doerr	Kaiserstr. 23, 66482 Zweibrücken
Dr. Thorsten Döllmann	Ihmer Tor 3a, 30952 Ronnenberg
Dr. Ana-Maria Drieschner	Egglkofenstr. 9-11, 84453 Mühldorf
Dr. Ludwig Drude	Biegenstr. 3, 35037 Marburg
Dr. Friedrich Ebeling	Heiterwanger Str. 38, 81373 München
Dr. Friedrich Eiche	Hindenburgstr. 27, 73770 Denkendorf
Dr. Volker Eissing	Birkenallee 30, 26871 Papenburg
Dr. Dirk Ellringmann	Pirolweg 13, 49196 Bad Laer
Dr. Nicole Eltges	Lessingstr. 1, 54329 Konz
Professor Dr. Ali Erdogan	Friedrichstr. 21, 35392 Gießen
Dr. Irene Ernst	Kalckreuthstr. 6, 10777 Berlin
Irina Erschoff	Karl-Siepmann-Str. 1, 58300 Wetter
Dr. Thomas Eversmann	Residenzstr. 3, 80333 München
Dr. Christian Fechtrup	Himmelreichallee 37-41, 48149 Münster
Dr. Thomas Flasinski	Reeperbahn 6, 27283 Verden
Dr. Christian Franke	Robert-Koch-Str., 16515 Oranienburg
Dr. Wolfgang Franzen	Erlenring 19, 35037 Marburg
Dr. Angelika Frille	Weydingerstr. 18, 10178 Berlin
Dr. Frank Thomas Fueting	Cordinger Str. 43a, 29699 Bomlitz
Wolfgang Funder	Am Markt 7, 15377 Buckow
Dr. Martin Gähler	Bielefelder Str. 41a, 57368 Lennestadt
Jens Günter Gassen	Leerer Landstr. 5-9, 26603 Aurich
Dr. Uwe Gerbaulet	Goethestr. 1, 32584 Löhne
Privatdozent Dr. Jens Gerth	Karl-Keil-Str. 35, 08060 Zwickau
Bogumila Margarethe Gilewski	Pottbäckerweg 11, 47906 Kempen
Dr. Detlef Götze	Leipziger Chaussee 53, 39120 Magdeburg
Dr. Axel Graf von Schmettow	Österstr. 9, 25709 Marne
Dr. Eva-Maria Gratzke	Erlenastr. 11, 83022 Rosenheim
Dr. Andreas Großschädl	Tegeler Plate 9, 28259 Bremen
Dr. Ari Gulijew	Rheinstr. 29, 12161 Berlin
Dr. Detlef Bernd Gysan	Rolshover Str. 526, 51105 Köln
MU Dr. Andreas Hagenow	Bürgermeister-Wilde-Str. 16, 04910 Elsterwerda
Dr. Nicola Haller	Meringerzeller Str. 30, 86415 Mering
Dr. Kathrin Hamann	Marschnerstr. 1, 81245 München
Dr. Ernst-Richard Hauser	Badeallee 2, 55543 Bad Kreuznach

Name	Address
Andrea Heintze	Hockenbergstr. 2, 65207 Wiesbaden
Dr. Martina Henrich	Hohenzollerndamm 112, 14199 Berlin
Sybille Herres	Bahnhofstr. 10a, 54523 Hetzerath
Dr. Sven Herrnberger	Kampweg 21, 41751 Viersen
Dr. Mirco Heuer	Sievekingsallee 107, 20535 Hamburg
Dr. Dennis Heutling	Schloßfreiheit 7, 39590 Tangermünde
Joachim Hock	Talbrückstr. 8, 66629 Freisen
Dr. Jürgen Hoffmann	Biegenstr. 3, 35037 Marburg
Dr. Wolfgang Huppertz	Altenessener Str. 442, 45329 Essen
Dr. Beate Roxane Jaeger	Wertgasse 35, 45468 Mülheim
Dr. Norbert Jahnke	Magirusstr. 49, 89077 Ulm
Dr. Abdallah Jamal	Dönnstr. 28, 44359 Dortmund
Dr. Michael Jecht	Kladower Damm 221, 14089 Berlin
Dr. Michael Kampmeyer	Bramscher Str. 24, 49593 Bersenbrück
Dr. Thomas Käppler	Wilhelmstr. 7, 75323 Bad Wildbad
Daniela Kasperlik	Falkenrotter Str. 21, 49377 Vechta
Dr. Agathe Kastrinaki	Stresemannallee 1-3, 60596 Frankfurt
Dr. Stefan Kersting	Im Hopfenstück 15, 65510 Idstein
Cornelia Khalil	Breitenauer Str. 6, 01279 Dresden
Professor Dr. Volker Klauss	Sonnenstr. 17, 80331 München
Dr. Hans-J. Kleiner	Lisztstr. 9, 16341 Panketal
Dr. Stephan J. Klumpe	Krumme Str. 1, 48231 Warendorf
Dr. Winfried Kluth	St.-Eustachius-Platz 5, 41564 Kaarst
Markus Knittel	Pferdebachstr. 29, 58455 Witten
Dr. Thomas Kohler	Ratskellerstr. 9-11, 77855 Achern
Dr. Alfred Krainski	Ludwigsburger Str. 111, 74080 Heilbronn
Dr. Marianne Kramer	Hönower Str. 259, 12623 Berlin
Dr. Hasso Krause	Ernstplatz 5, 96450 Coburg
Dr. Ingeborg Krebs	Westliche Karl-Friedrich-Str. 275, 75172 Pforzheim
Dr. Thomas Krebs	Krankenhausweg 8, 58706 Menden
Dr. Daniel Kretzschmar	Am Klinikum 1, 07747 Jena
Dr. Wolf-Ekkehard Kretzschmar	Bahnhofstr. 2a, 90592 Schwarzenbruck
Dr. Irmtraut Kruck	Asperger Str. 48, 71634 Ludwigsburg
Dr. Matthias Läger	Weißer Mauer 52, 06217 Merseburg
Dr. Suso Lederle	Charlottenstr. 4, 70182 Stuttgart
Dr. Susanne Lehmeier	Kapellenstr. 1, 90762 Fürth
Birgit Leps	Zollhausstr. 57b, 52353 Düren
Michael Liedke	Bloherfelder Str. 209a, 26129 Oldenburg
Dr. Christoph Locher	Schmiechastr. 50, 72458 Albstadt
Dr. Ants Lohmus	Coburger Str. 21, 96106 Ebern
Dr. Jan Lokies	Hubertusallee 34, 14193 Berlin

Name	Address
Dr. Martin Lübbe	Friedenstr. 36, 46485 Wesel
Dr. Dietmar Ludin	Alte Bundesstr. 35, 79194 Gundelfingen
Dr. Thomas Lukaszewicz	Friedrichstr. 1, 48282 Emsdetten
Dr. Bernd Mager	Ernst-Thälmann-Str. 165, 14532 Kleinmachnow
Dr. Regina Majer	Zoeppritzstr. 1, 89522 Heidenheim
Dariusz Markowski	Wollenweberstr. 18, 46446 Emmerich
Dr. Peter Mayr	Mozartstr. 4, 78333 Stockach
Dr. Birgit Meder-Planck	Friedrichstr. 6, 73770 Denkendorf
Dr. Rüdiger Meesters	Frontenhausener Str. 64, 84137 Vilsbiburg
Bernd Metzger	Reinsburgstr. 49, 70178 Stuttgart
Dr. Gerhard Metzler	Westliche Ringstr. 36, 67227 Frankenthal
Dr. Hans-Peter Mieg	Robert-Koch-Str. 2-12, 16515 Oranienburg
Dr. Jörg Milde	Robert-Koch-Str. 95, 04626 Schmöln
Dr. Johanna Morguet	Warmbrunner Str. 44, 14193 Berlin
Hermann Josef Müller	Hauptstr. 46, 59846 Sundern
Dr. Karsten Müller	Rudolf-Breitscheid-Str. 30, 06773 Gräfenhainichen
Dr. Jürgen Erich Mutschler	Liebenzeller Str. 5-7, 75365 Calw
Dr. Lars Nagelmann	Belchenstr. 1-5, 68163 Mannheim
Dr. Achim Nemsow	Robert-Koch-Str. 5, 95666 Mitterteich
Dr. Bernhard Noll	Am Sauerborn 28, 54317 Gusterath
Thorsten Nowack	Burbacher Str. 150, 53129 Bonn
Dr. Thorsten Nusser	Im Stillen 4 1/2, 87509 Immenstadt
Dr. Maren Oberländer	Lohbrügger Landstr. 4, 21031 Hamburg
Ralph Odermath	Hauptstr. 5, 89257 Illertissen
Dr. Markus Orschulik	Schwerter Str. 139, 58099 Hagen
Dr. Achim Overbeck	Hagener Str. 300, 44229 Dortmund
Dr. Tobias Pinkau	Nymphenburger Str. 148, 80634 München
Dr. Andreas Platz	Am Weiherhof 47, 52379 Langerwehe
Dr. Alexander Plehn	An der Lehmwand 2, 06198 Salztal
Hans-Günter Plückelmann	Steenwisch 105, 22527 Hamburg
Dr. Ute Preschke	Albert-Schweitzer-Str. 1, 89281 Altenstadt
Dr. Peter Puth	Westicker Str. 1, 59174 Kamen
Dr. Rainer Püttbach	Bühlertalstr. 147, 77815 Bühl
Gamil Josef Qagisch	Neuer Markt 46, 53340 Meckenheim
Dr. Andreas Raffelsiefer	Dr.-Rau-Allee 12, 48231 Warendorf
Hans Reifenberg	Engerweg 2, 56317 Urbach
Björn Reißmann	Karl-Wildschütz-Str. 2a, 58730 Fröndenberg
Dr. Jean Rieber	Christophstr. 12, 70771 Leinfelden-Echterdingen
Jan Riedel	Wendenschloßstr. 324a, 12557 Berlin
Dr. Raphael Röbe	Haunstetter Str. 258, 86179 Augsburg
Dr. Matthias Röpke	Braunschweiger Str. 35, 27321 Thedinghausen

Name	Address
Dr. Werner Roth	Lisztstr. 66-68, 72336 Balingen
Dr. Michael Rother	Kastanienallee 34c, 15344 Strausberg
Dr. Doris Ruf	Kirchstr. 37, 89165 Dietenheim
Carsten Ruhнау	Domring 3, 59581 Warstein
Dr. Rudolf Ruppel	Am Wall 1, 21073 Hamburg
Dr. Uwe Ryan	Kirchstr. 11, 46459 Rees
Dr. Alexander Sattler	Obermühlsweg 1, 35216 Biedenkopf
Dr. Jörn Schäfer	Liselotte-Herrmann-Str. 13, 02977 Hoyerswerda
Klaus-Peter Schaps	Kniprodestr. 1, 26388 Wilhelmshaven
Dr. Marian Gregor Scheffczyk	Bertoldstr. 45, 79098 Freiburg
Dr. Robert Schemuth	Kirchweg 7, 47652 Weeze
Regina Scherer	Gartenstr. 113, 44869 Bochum
Privatdozent Dr. Volker Schettler	An der Lutter 24, 37075 Göttingen
Dr. Oliver Scheuermann	Bahnhofstr. 26, 70806 Kornwestheim
Gunter Schild	Bahnhofplatz 2, 69412 Eberbach
Dr. Andreas Schittko	Bobinger Str. 54, 86199 Augsburg
Dr. Michael Schmid	Levelingstr. 102, 85049 Ingolstadt
Dr. Günter Schmidt	Brechhofer Str. 2, 56316 Raubach
Dr. Thomas Schmidt	Nägelsbachstr. 49c, 91052 Erlangen
Dr. Astrid Schmidt-Reinwald	Paulinstr. 9-11, 54292 Trier
Klaus-Dieter Schnebelt	Memminger Str. 149, 89231 Neu-Ulm
Heiko Schneider	Leutloffstr. 44, 99510 Apolda
Ina Schneider	Bahnhofstr. 5, 57462 Olpe
Dr. Wolfgang Martin Schneider	Bunzlauer Str. 9, 80992 München
Dr. Christina Schnepfer	Dr.-Wilhelm-Külz-Str. 43, 18435 Stralsund
Dr. Michael Scholl	Martinistr. 23, 99974 Mühlhausen
Dr. Hans-Georg Schöttler	Langewanneweg 151, 59063 Hamm
Josef Heinrich Schröder-Schlüter	Burgstr. 17, 33142 Büren
Dr. Sandra Schulz	Am Ostentor 5, 58239 Schwerte
Privatdozent Dr. Bernd Schumacher	Kaiser-Karl-Str. 18, 89264 Weißenhorn
Dr. Sabine Schütterle	Schubertstr. 8, 35043 Marburg
Dr. Armin Schütz	Schulstr. 70, 65474 Bischofsheim
Dr. Axel Schwarz	Maffeistr. 3, 80333 München
Dr. Isabelle Schwarz	Kirchstr. 28, 66359 Bous
Toralf Schwarz	Weinhold-Arkade 4, 04442 Zwenkau
Jürgen Schwemmer	Chemnitzer Str. 10, 09648 Mittweida
Dr. Ludwig Sieroslowski	Friedhofstr. 11, 88339 Bad Waldsee
Dr. Astrid Spanl	Stiftsbogen 47, 81375 München
Dr. Kai Peter Spengler	Heinrich-Heine-Platz 2, 76829 Landau
Dr. Wiyono Steinbrecher	Illinger Str. 62, 66589 Merchweiler
Silke Steinbring	Römerstr. 4, 55543 Bad Kreuznach

Name	Address
Uta Dorothea Stephan	Galenstr. 3, 13597 Berlin
Dr. Susanne Stoffel	Wendelinusstr. 38a, 76646 Bruchsal
Hans-Peter Stolz	Dr. Robert-Schelp-Platz 1, 66953 Pirmasens
Franz Xaver Strauß	Justus-von-Liebig-Str. 7, 12489 Berlin
Paul Stüeken	Am Drostenplatz 7, 58802 Balve
Dr. Werner Stürmer	Am Trog 16, 97076 Würzburg
Dr. Sigrid Süßmeyer	Josef-Landes-Str. 38, 87600 Kaufbeuren
Dr. Imre Szentpeteri	Gosheimer Str. 14, 78564 Wehingen
André Terhorst	Hamminkelner Str. 4, 46499 Hamminkeln
Dr. Stefan Tisborn	Hervester Str. 27, 46286 Dorsten
Dr. Heinrich Tittus	Planegger Str. 6, 81241 München
Dr. Aleksandra Tomic	Kemnader Str. 316, 44797 Bochum
Dr. Nicole Toursarkissian	Heinz-Galinski-Str. 1, 13347 Berlin
Dr. Birgit Ullrich	Albert-Roßhaupter-Str. 65, 81369 München
Johannes Umlauf	Niesiger Str. 10, 36039 Fulda
Dr. Kai van Bentum	Warburgring 72, 66424 Homburg
Nadine Veit	Hauptstr. 38, 66557 Illingen
Dr. Ansgar Velthof	Kortumstr. 46-48, 44787 Bochum
Dr. Hans-Christoph Vogel	Passauer Str. 28, 94121 Salzweg
Matthias Vogel	Witteringstr. 18, 45130 Essen
Peter Vogel	Brunnleithenweg 23, 90610 Winkelhaid
Dr. Andre Voßkühler	Osterfelder Str. 155a, 46242 Bottrop
Dr. Stephan Wagner	Johann-Sebastian-Bach-Str. 40, 35392 Gießen
Cathrin Walther	Karl-Keil-Str. 35, 08060 Zwickau
Ina Walther	Breite Str. 23, 13187 Berlin
Dr. Gerhard Warneck	Am Marktplatz 8, 77704 Oberkirch
Dr. Peter Wassel	Mörikestr. 3, 72519 Veringenstadt
Dr. Focko Weberling	Beim Eberacker 10, 35633 Lahnau
Jan-Gerd Weidmann	Woltzetener Str. 4, 26736 Krummhörn
Dr. Hans -Günther Weigelin	Domring 3, 59581 Warstein
Dr. Ulf Weikert	Heuweg 72, 15566 Schöneiche
Dr. Hans-Georg Weil	Münchhofpforte 19, 55270 Essenheim
Professor Dr. Oliver Weingärtner	Rahel-Straus-Str. 10, 26133 Oldenburg
Dr. Christoph Weis	Bahnhofstr. 2, 72644 Oberboihingen
Dr. Matthias Wenz	Ortenberger Str. 13, 77654 Offenburg
Dr. Michael Werner	Laustr. 30, 34537 Bad Wildungen
Dr. Hans Wickum	Rheinallee 1, 46487 Wesel
Dr. Klaus Wienhöfer	Frankfurter Str. 3, 63150 Heusenstamm
Dr. Andreas Wilke	Hauptkanal links 100, 26871 Papenburg
Dr. Rudolf Wilkniß	Beckersweg 9, 57635 Weyerbusch
Dr. Harald Wimmer	Kärntner Platz 2, 80686 München

Name	Address
Dr. Barbara Wörle	Donnersbergerstr. 4, 80634 München
Thomas Wünsche	Pariser Str. 39/40, 10707 Berlin
Dr. Tuncay Yesilöz	Bahnhofstr. 32, 58452 Witten
Dr. Kassim Younossi	Neue Str. 91, 89073 Ulm
Halvard Zimmeck	Kniprodestr. 1, 26388 Wilhelmshaven

Above that, 149 further physician participated that did not consent to disclose personal data:

1.9 STUDY PERSONNEL

1.9.1 Personnel involved in the registry

The Coordinating physician's and Company responsible medical officer's signed approvals of the report are provided in [Section 3.8](#).

This report was prepared by

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

1.9.2 The Company Internal Staff

The Company was responsible for providing adequate resources to ensure the proper conduct of the registry.

The Company was responsible for local submission(s) complying with data protection rules and any other local submission(s) required.

1.9.3 Contract Research Organization (CRO)

Data management, monitoring, clinical safety and statistical activities were carried out by GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH, Munich under supervision of the Company.

Communication between GKM and Sanofi-Aventis was coordinated by the GKM internal project manager. Agreements and formal arrangements were set out in writing (per contract, email or in form of official study documents).

GKM was also in charge of receiving, translating and forwarding AE reports to Sanofi-Aventis, as well as the follow-up of incomplete and implausible AE reports with the physicians.

2 APPENDIX II – TABLES AND GRAPHS

Table of Contents

1 Patient disposition	2
Table 1.1 Number of documented patients eligible for main analysis - all patients	2
Table 1.2 Number of patients fulfilling inclusion and exclusion criteria - all patients	3
Table 1.3-1 Patients in analysis sets (overall) - all patients	4
Table 1.3-2 Patients in analysis sets (by visit) - SAF	5
Table 1.4-1 Follow-up duration - SAF	6
Table 1.4-2 Follow-up duration - ITT	7

1 Patient disposition

Table 1.1 Number of documented patients eligible for main analysis - all patients

Number of documented patients eligible for main analysis	n	%
No	0	0.0
Yes	619	100.0
Total	619	100.0

1 Patient disposition

Table 1.2 Number of patients fulfilling inclusion and exclusion criteria - all patients

Number of patients fulfilling inclusion and exclusion criteria		Answer						Total	
		Yes		No		Missing			
		n	%	n	%	n	%	n	%
Inclusion criteria	Existing therapy with PRALUENT	586	94.7	15	2.4	18	2.9	619	100.0
	Age >= 18 years	612	98.9	0	0	7	1.1	619	100.0
	Patient information provided to patient	611	98.7	0	0	8	1.3	619	100.0
	Informed consent signed	610	98.5	0	0	9	1.5	619	100.0
Exclusion criteria	Participation at Study LPS14245	7	1.1	598	96.6	14	2.3	619	100.0
	Contraindication for PRALUENT	1	0.2	604	97.6	14	2.3	619	100.0

1 Patient disposition

1.3 Number of patients in analysis sets

Table 1.3-1 Patients in analysis sets (overall) - all patients

Analysis sets	n	%
Number of patients	619	100.0
SAF	619	100.0
ITT	612	98.9
mITT	491	79.3

1 Patient disposition

1.3 Number of interim patients in analysis sets

Table 1.3-2 Patients in analysis sets (by visit) - SAF

	SAF		ITT		mITT	
	n	%	n	%	n	%
V1 Baseline	619	100.0	612	100.0	491	100.0
V2	580	93.7	578	94.4	470	95.7
V3	567	91.6	566	92.5	463	94.3
V4	558	90.1	558	91.2	485	98.8
V5	521	84.2	521	85.1	491	100.0

1 Patient disposition

1.4 Follow-up duration

Table 1.4-1 Follow-up duration - SAF

Follow-up duration [days]								
N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
618	1	173.5	61.3	1.0	160.0	183.0	201.0	368.0

In case of inconsistencies in the documentation of the visit dates, the date of informed consent was used to calculate the follow-up duration

1 Patient disposition

1.4 Follow-up duration

Table 1.4-2 Follow-up duration - ITT

Follow-up duration [days]								
N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
612	0	175.1	59.3	1.0	162.0	183.5	202.0	368.0

In case of inconsistencies in the documentation of the visit dates, the date of informed consent was used to calculate the follow-up duration

Table of Contents

2 Demographic data.....	2
2.1 Age (quantitative).....	2
Table 2.1 Age [years] - ITT.....	2
2.2 Age in decades.....	3
Table 2.2-1 Age in decades (including missing values) - ITT.....	3
Table 2.2-2 Age in decades (valid data analysis) - ITT.....	4
2.3 Age in categories.....	5
Table 2.3-1 Age in categories (including missing values) - ITT.....	5
Table 2.3-2 Age in categories (valid data analysis) - ITT.....	6
2.4 Gender.....	7
Table 2.4-1 Gender (including missing values) - ITT.....	7
Table 2.4-2 Gender (valid data analysis) - ITT.....	8
2.5 Height.....	9
Table 2.5 Height [cm] - ITT.....	9
2.6 Health care insurance.....	10
Table 2.6-1 Type of health insurance - ITT.....	10
Table 2.6-2a Government allowance (including missing values) - ITT patients with private health care.....	11
Table 2.6-2b Government allowance (valid data analysis) - ITT patients with private health care.....	12

2 Demographic data

2.1 Age (quantitative)

Table 2.1 Age [years] - ITT

Age [years]								
N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
589	23	61.6	11.1	21.0	54.0	62.0	70.0	84.0

2 Demographic data

2.2 Age in decades

Table 2.2-1 Age in decades (including missing values) - ITT

Age groups	n	%
< 20 years	0	0.0
20-29 years	3	0.5
30-39 years	15	2.5
40-49 years	65	10.6
50-59 years	165	27.0
60-69 years	181	29.6
70-79 years	150	24.5
> 80 years	10	1.6
Missing	23	3.8
Total	612	100.0

2 Demographic data

2.2 Age in decades

Table 2.2-2 Age in decades (valid data analysis) - ITT

Age groups	n	%
< 20 years	0	0.0
20-29 years	3	0.5
30-39 years	15	2.5
40-49 years	65	11.0
50-59 years	165	28.0
60-69 years	181	30.7
70-79 years	150	25.5
> 80 years	10	1.7
Total	589	100.0

2 Demographic data

2.3 Age in categories

Table 2.3-1 Age in categories (including missing values) - ITT

Age groups	n	%
Age <65 years	341	55.7
Age >=65 years	248	40.5
Missing	23	3.8
Total	612	100.0

2 Demographic data

2.3 Age in categories

Table 2.3-2 Age in categories (valid data analysis) - ITT

Age groups	n	%
Age <65 years	341	57.9
Age >=65 years	248	42.1
Total	589	100.0

2 Demographic data

2.4 Gender

Table 2.4-1 Gender (including missing values) - ITT

Gender	n	%
Male	394	64.4
Female	214	35.0
Missing	4	0.7
Total	612	100.0

2 Demographic data

2.4 Gender

Table 2.4-2 Gender (valid data analysis) - ITT

Gender	n	%
Male	394	64.8
Female	214	35.2
Total	608	100.0

2 Demographic data

2.5 Height

Table 2.5 Height [cm] - ITT

Height [cm]								
N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
599	13	172.2	9.2	145.0	165.0	173.0	179.0	196.0

2 Demographic data

2.6 Health care insurance

Table 2.6-1 Type of health insurance - ITT

Type of health insurance	n	%
Government health plan	488	79.7
Private health care	124	20.3
Total	612	100.0

2 Demographic data

2.6 Health care insurance

Table 2.6-2a Government allowance (including missing values) - ITT patients with private health care

Government allowance	n	%
Yes	27	21.8
No	48	38.7
Missing	49	39.5
Total	124	100.0

2 Demographic data

2.6 Health care insurance

Table 2.6-2b Government allowance (valid data analysis) - ITT patients with private health care

Government allowance	n	%
Yes	27	36.0
No	48	64.0
Total	75	100.0

Table of Contents

3 Medical History.....	2
3.1 Cardiovascular diseases.....	2
Table 3.1-1 Preexisting cardiovascular diseases - ITT.....	2
Table 3.1-2 Overview subgroups - ITT.....	3
Table 3.1-3 Cardiovascular disease (yes, no) (including missing values) - ITT.....	4
Table 3.1-4 Cardiovascular disease (yes, no) (valid data analysis) - ITT.....	5
3.2 Coronary heart disease (CHD).....	6
Table 3.2 Type of CHD - ITT patients with CHD.....	6
3.3 Status post acute coronary syndroms (ACS).....	7
Table 3.3 Type of ACS - ITT patients with ACS.....	7
3.4 Statin intolerance.....	8
Table 3.4-1 Total statin intolerance (including missing values) - ITT.....	8
Table 3.4-2 Total statin intolerance (valid data analysis) - ITT.....	9
Table 3.4-3 Partial statin intolerance (including missing values) - ITT.....	10
Table 3.4-4 Partial statin intolerance (valid data analysis) - ITT.....	11
Table 3.4-5a Statin intolerance (combined variable) (including missing values) - ITT.....	12
Table 3.4-5b Statin intolerance (combined variable) (valid data analysis) - ITT.....	13
3.5 Familial hypercholesterolemia.....	14
Table 3.5-1 Familial hypercholesterolemia (FH) (yes/no) - ITT.....	14
Table 3.5-2 Familial hypercholesterolemia (FH) confirmed by genetic diagnostics (including missing values) - ITT patients with FH.....	15
Table 3.5-3 Familial hypercholesterolemia (FH) confirmed by genetic diagnostics (valid data analysis) - ITT patients with FH.....	16
3.6 Diabetes mellitus.....	17
Table 3.6-1 Number of patients with Diabetes mellitus (including missing values) - ITT.....	17
Table 3.6-2 Number of patients with Diabetes mellitus (valid data analysis) - ITT.....	18
Table 3.6-3 Type of Diabetes mellitus (including missing values) - ITT patients with Diabetes mellitus.....	19
Table 3.6-4 Type of Diabetes mellitus (valid data analysis) - ITT patients with Diabetes mellitus.....	20
Table 3.6-5 Insulin dependency (including missing values) - ITT patients with Diabetes mellitus.....	21
Table 3.6-6 Insulin dependency (valid data analysis) - ITT patients with Diabetes mellitus.....	22

3 Medical History

3.1 Cardiovascular diseases

Table 3.1-1 Preexisting cardiovascular diseases - ITT

Cardiovascular disease	n	%
Total	612	100.0
Any cardiovascular disease	552	90.2
Coronary heart disease	443	72.4
Status post ACS	202	33.0
Hypertension	423	69.1
Cardiac insufficiency	82	13.4
Apoplex	56	9.2
pAVK	81	13.2
Missing specification of cardiovascular disease	2	0.3

Multiple entries were possible in the preceding table

3 Medical History

3.1 Cardiovascular diseases

Table 3.1-2 Overview subgroups - ITT

Subgroups	Occurrence						Total	
	Yes		No		Missing			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Coronary heart disease	443	72.4	86	14.1	83	13.6	612	100.0
Status post ACS	202	33.0	232	37.9	178	29.1	612	100.0
Hypertension	423	69.1	108	17.6	81	13.2	612	100.0

3 Medical History

3.1 Cardiovascular diseases

Table 3.1-3 Cardiovascular disease (yes, no) (including missing values) - ITT

Cardiovascular disease	n	%
Yes	552	90.2
No	52	8.5
Missing	8	1.3
Total	612	100.0

3 Medical History

3.1 Cardiovascular diseases

Table 3.1-4 Cardiovascular disease (yes, no) (valid data analysis) - ITT

Cardiovascular disease	n	%
Yes	552	91.4
No	52	8.6
Total	604	100.0

3 Medical History

3.2 Coronary heart disease (CHD)

Table 3.2 Type of CHD - ITT patients with CHD

Type of CHD	n	%
Total (Patients with CHD)	443	100.0
Confirmed CHD by angiography	304	68.6
PCI	294	66.4
Coronary bypass-surgery	118	26.6
Myocardial infarction	182	41.1
Missing specification of CHD-type	8	1.8

Multiple entries were possible in the preceding table

3 Medical History

3.3 Status post acute coronary syndroms (ACS)

Table 3.3 Type of ACS - ITT patients with ACS

Type of ACS	n	%
Total (Patients with ACS)	202	100.0
Unstable Angina pectoris	57	28.2
Non-ST-segment elevation MI	69	34.2
ST-segment elevation MI	81	40.1
Missing specification of ACS-type	9	4.5

Multiple entries were possible in the preceding table

3 Medical History

3.4 Statin intolerance

Table 3.4-1 Total statin intolerance (including missing values) - ITT

Total statin intolerance	n	%
Yes	277	45.3
No	282	46.1
Missing	53	8.7
Total	612	100.0

3 Medical History

3.4 Statin intolerance

Table 3.4-2 Total statin intolerance (valid data analysis) - ITT

Total statin intolerance	n	%
Yes	277	49.6
No	282	50.4
Total	559	100.0

3 Medical History

3.4 Statin intolerance

Table 3.4-3 Partial statin intolerance (including missing values) - ITT

Partial statin intolerance	n	%
Yes	169	27.6
No	305	49.8
Missing	138	22.5
Total	612	100.0

3 Medical History

3.4 Statin intolerance

Table 3.4-4 Partial statin intolerance (valid data analysis) - ITT

Partial statin intolerance	n	%
Yes	169	35.7
No	305	64.3
Total	474	100.0

3 Medical History

3.4 Statin intolerance

Table 3.4-5a Statin intolerance (combined variable) (including missing values) - ITT

Statin intolerance	n	%
Total	277	45.3
Partial	155	25.3
No	157	25.7
Missing	23	3.8
Total	612	100.0

3 Medical History

3.4 Statin intolerance

Table 3.4-5b Statin intolerance (combined variable) (valid data analysis) - ITT

Statin intolerance	n	%
Total	277	47.0
Partial	155	26.3
No	157	26.7
Total	589	100.0

3 Medical History

3.5 Familial hypercholesterolemia

Table 3.5-1 Familial hypercholesterolemia (FH) (yes/no) - ITT

Familial hypercholesterolemia (FH)	n	%
Yes	311	50.8
No	34	5.6
Unknown	267	43.6
Total	612	100.0

3 Medical History

3.5 Familial hypercholesterolemia

Table 3.5-2 Familial hypercholesterolemia (FH) confirmed by genetic diagnostics (including missing values) - ITT patients with FH

FH confirmed by genetic diagnostics	n	%
Yes	49	15.8
No	192	61.7
Missing	70	22.5
Total	311	100.0

3 Medical History

3.5 Familial hypercholesterolemia

Table 3.5-3 Familial hypercholesterolemia (FH) confirmed by genetic diagnostics (valid data analysis) - ITT patients with FH

FH confirmed by genetic diagnostics	n	%
Yes	49	20.3
No	192	79.7
Total	241	100.0

3 Medical History

3.6 Diabetes mellitus

Table 3.6-1 Number of patients with Diabetes mellitus (including missing values) - ITT

Diabetes mellitus	n	%
Yes	169	27.6
No	438	71.6
Missing	5	0.8
Total	612	100.0

3 Medical History

3.6 Diabetes mellitus

Table 3.6-2 Number of patients with Diabetes mellitus (valid data analysis) - ITT

Diabetes mellitus	n	%
Yes	169	27.8
No	438	72.2
Total	607	100.0

3 Medical History

3.6 Diabetes mellitus

Table 3.6-3 Type of Diabetes mellitus (including missing values) - ITT patients with Diabetes mellitus

Type of Diabetes mellitus	n	%
Type 1	10	5.9
Type 2	154	91.1
Missing	5	3.0
Total	169	100.0

3 Medical History

3.6 Diabetes mellitus

Table 3.6-4 Type of Diabetes mellitus (valid data analysis) - ITT patients with Diabetes mellitus

Type of Diabetes mellitus	n	%
Type 1	10	6.1
Type 2	154	93.9
Total	164	100.0

3 Medical History

3.6 Diabetes mellitus

Table 3.6-5 Insulin dependency (including missing values) - ITT patients with Diabetes mellitus

Insulin dependency	n	%
Yes	56	33.1
No	97	57.4
Missing	16	9.5
Total	169	100.0

3 Medical History

3.6 Diabetes mellitus

Table 3.6-6 Insulin dependency (valid data analysis) - ITT patients with Diabetes mellitus

Insulin dependency	n	%
Yes	56	36.6
No	97	63.4
Total	153	100.0

Table of Contents

4 Efficacy.....	3
4.1 Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1.....	3
Table 4.1-1 Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 - ITT.....	3
Table 4.1-1a Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by gender (male, female) - ITT.....	4
Table 4.1-1b Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by age at baseline (<65, >=65) - ITT.....	5
Table 4.1-1c Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by BMI at baseline (<30 kg/m ² , >=30 kg/m ²) - ITT.....	6
Table 4.1-1d Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by FH (yes, no, unknown) - ITT.....	7
Table 4.1-1e Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by Diabetes mellitus (no, Type 1, Type 2) - ITT.....	8
Table 4.1-1f Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by CHD (yes, no) - ITT.....	9
Table 4.1-1g Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by status post ACS (yes,no) - ITT.....	10
Table 4.1-1h Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by Hypertension (yes, no) - ITT.....	11
Table 4.1-2 Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 - mITT.....	12
Table 4.1-2a Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by gender (male, female) - mITT.....	13
Table 4.1-2b Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by age at baseline (<65, >=65) - mITT.....	14
Table 4.1-2c Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by BMI at baseline (<30 kg/m ² , >=30 kg/m ²) - mITT.....	15
Table 4.1-2d Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by FH (yes, no, unknown) - mITT.....	16
Table 4.1-2e Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by Diabetes mellitus (no, Type 1, Type 2) - mITT.....	17
Table 4.1-2f Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by CHD (yes, no) - mITT.....	18
Table 4.1-2g Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by status post ACS (yes,no) - mITT.....	19
Table 4.1-2h Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by Hypertension (yes, no) - mITT.....	20
4.2 Relative change in LDL cholesterol at V2 to V4 in comparison to V1.....	21
Table 4.2-1 Relative change in LDL cholesterol at V2 to V4 in comparison to V1 - ITT.....	21
Table 4.2-2 Relative change in LDL cholesterol at V2 to V4 in comparison to V1 - mITT.....	22
4.3 Proportion of patients reaching a target value of 70 mg/dl respective 100 mg/dl (depending on cardiovascular risk).....	23
Table 4.3-1a Proportion of patients reaching a target value of <70 mg/dl respective <100 mg/dl (depending on cardiovascular risk) (including missing values) - ITT.....	23
Table 4.3-1b Proportion of patients reaching a target value of <70 mg/dl respective <100 mg/dl (depending on cardiovascular risk) (valid data analysis) - ITT.....	24
Table 4.3-2 Proportion of patients reaching a target value of <70 mg/dl respective <100 mg/dl (depending on cardiovascular risk) - mITT.....	25
4.4 Individual LDL cholesterol target values [mg/dl].....	26
Table 4.4-1 Individual LDL cholesterol target values [mg/dl] - ITT.....	26
Table 4.4-2 Individual LDL cholesterol target values [mg/dl] - mITT.....	27
4.5 Proportion of patients reaching individual LDL cholesterol target value.....	28
Table 4.5-1a Proportion of patients reaching individual LDL cholesterol target value (including missing values) - ITT.....	28
Table 4.5-1b Proportion of patients reaching individual LDL cholesterol target value (valid data analysis) - ITT.....	29
Table 4.5-2 Proportion of patients reaching individual LDL cholesterol target value - mITT.....	30
4.6 LDL cholesterol [mg/dl] by type of dosage change.....	31

Table 4.6 LDL cholesterol [mg/dl] by type of dosage change - ITT.....	31
4.7 Improved symptoms for patients with partial statin intolerance for whom the statin dosage was reduced.....	33
Table 4.7-1 Improved symptoms for patients with partial statin intolerance for whom the statin dosage was reduced (including missing values) - ITT patients with partial statin intolerance.....	33
Table 4.7-2 Improved symptoms for patients with partial statin intolerance for whom the statin dosage was reduced (valid data analysis) - ITT patients with partial statin intolerance.....	34
4.8 Patients reaching LDL cholesterol target level by patient support program participation.....	35
Table 4.8-1 Patient support program (including missing values) - ITT.....	35
Table 4.8-2 Patient support program (valid data analysis) - ITT.....	36
Table 4.8-3 Patients reaching pre-specified LDL target level by patient support program participation - ITT.....	37
Table 4.8-4 Patients reaching individual LDL target level by patient support program participation - ITT.....	38
4.9 Response level.....	39
Table 4.9 Response level (no response, low responder, medium responder, high responder) - ITT.....	39
Listings.....	40
Listing 4.1 Type of patient support program.....	40

4 Efficacy

4.1 Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1

Table 4.1-1 Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 - ITT

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
LDL-C at V1 Baseline	594	18	180.5	60.7	26.2	141.0	178.0	210.0	459.0
LDL-C at V5	506	15	89.8	46.0	11.0	61.0	82.0	110.0	405.0
Relative change (V5-V1 [%])	491	30	-48.6	23.5	-93.1	-63.1	-52.7	-39.9	97.0

Parameter	p-Value	Estimate	95%-CI
Relative change (V5-V1 [%])	0.1867	-48.6	[-50.7; -46.5]

p-value for the statistical test:

H0: relative change \geq -50% vs. H1: relative change $<$ -50%

4 Efficacy

4.1 Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1

Table 4.1-1a Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by gender (male, female) - ITT

Gender		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Male	LDL-C at V1 Baseline	383	11	171.2	56.7	51.0	133.0	169.0	200.0	396.0
	LDL-C at V5	332	8	84.1	44.7	11.0	57.0	77.0	101.0	405.0
	Relative change (V5-V1 [%])	323	17	-49.2	24.6	-93.1	-63.5	-54.4	-41.1	97.0
Female	LDL-C at V1 Baseline	207	7	198.8	63.9	26.2	157.0	190.0	239.0	459.0
	LDL-C at V5	172	7	101.3	46.5	14.0	69.0	98.0	122.0	309.0
	Relative change (V5-V1 [%])	166	13	-47.2	21.5	-89.6	-61.3	-49.9	-36.4	33.9

Parameter	Gender	Estimate	95%-CI
Relative change (V5-V1 [%])	Male	-49.2	[-51.9; -46.6]
Relative change (V5-V1 [%])	Female	-47.2	[-50.5; -43.9]

4 Efficacy

4.1 Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1

Table 4.1-1b Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by age at baseline (<65, >=65) - ITT

Age at baseline		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Age <65 years	LDL-C at V1 Baseline	346	14	177.3	60.3	26.2	139.0	173.5	205.0	459.0
	LDL-C at V5	295	8	88.4	48.5	11.0	56.0	79.0	109.0	405.0
	Relative change (V5-V1 [%])	283	20	-48.5	24.4	-93.1	-63.5	-53.3	-40.0	59.4
Age >=65 years	LDL-C at V1 Baseline	225	4	185.9	59.6	69.0	148.0	181.0	216.0	396.0
	LDL-C at V5	195	7	90.8	40.9	12.0	67.0	84.0	110.0	309.0
	Relative change (V5-V1 [%])	192	10	-49.1	22.8	-92.3	-62.9	-52.5	-40.3	97.0

Parameter	Age at baseline	Estimate	95%-CI
Relative change (V5-V1 [%])	Age <65 years	-48.5	[-51.4; -45.7]
Relative change (V5-V1 [%])	Age >=65 years	-49.1	[-52.4; -45.9]

4 Efficacy

4.1 Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1

Table 4.1-1c Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by BMI at baseline (<30 kg/m², >=30 kg/m²) - ITT

BMI at baseline		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
BMI <30 kg/m ²	LDL-C at V1 Baseline	424	13	182.8	60.7	26.2	143.0	178.0	211.5	396.0
	LDL-C at V5	360	9	90.7	46.2	11.0	61.0	82.0	111.0	405.0
	Relative change (V5-V1 [%])	349	20	-49.0	23.1	-92.3	-63.0	-52.3	-40.4	97.0
BMI >=30 kg/m ²	LDL-C at V1 Baseline	157	4	171.1	58.2	58.0	135.0	169.0	201.0	459.0
	LDL-C at V5	135	5	86.0	45.7	12.0	57.0	78.0	104.0	309.0
	Relative change (V5-V1 [%])	131	9	-47.3	25.4	-93.1	-63.5	-53.3	-37.6	51.5

Parameter	BMI at baseline	Estimate	95%-CI
Relative change (V5-V1 [%])	BMI <30 kg/m ²	-49.0	[-51.4; -46.6]
Relative change (V5-V1 [%])	BMI >=30 kg/m ²	-47.3	[-51.7; -42.9]

4 Efficacy

4.1 Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1

Table 4.1-1d Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by FH (yes, no, unknown) - ITT

FH		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
FH	LDL-C at V1 Baseline	299	12	195.8	66.3	26.2	155.0	191.0	233.0	459.0
	LDL-C at V5	254	8	97.4	53.7	11.0	62.0	85.0	120.0	405.0
	Relative change (V5-V1 [%])	244	18	-49.1	23.2	-89.6	-63.6	-53.5	-39.9	59.4
No FH	LDL-C at V1 Baseline	34	0	157.5	41.5	58.0	132.0	151.5	181.0	282.0
	LDL-C at V5	28	1	79.3	33.2	27.0	55.0	72.0	97.0	166.0
	Relative change (V5-V1 [%])	28	1	-51.4	18.6	-81.1	-61.8	-55.8	-45.4	2.8
Unknown FH	LDL-C at V1 Baseline	261	6	166.0	50.9	51.0	132.0	165.0	195.0	392.0
	LDL-C at V5	224	6	82.6	35.2	11.0	61.0	79.0	103.5	195.0
	Relative change (V5-V1 [%])	219	11	-47.7	24.5	-93.1	-62.9	-51.8	-37.5	97.0

Parameter	FH	Estimate	95%-CI
Relative change (V5-V1 [%])	FH	-49.1	[-52.0; -46.2]
Relative change (V5-V1 [%])	No FH	-51.4	[-58.6; -44.2]
Relative change (V5-V1 [%])	Unknown FH	-47.7	[-50.9; -44.4]

4 Efficacy

4.1 Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1

Table 4.1-1e Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by Diabetes mellitus (no, Type 1, Type 2) - ITT

Diabetes mellitus		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
no Diabetes	LDL-C at V1 Baseline	424	14	184.4	59.6	26.2	146.5	182.0	211.5	396.0
	LDL-C at V5	363	11	91.6	47.5	11.0	61.0	82.0	114.0	405.0
	Relative change (V5-V1 [%])	352	22	-49.0	21.9	-93.1	-63.4	-52.2	-39.7	59.4
Diabetes type 1	LDL-C at V1 Baseline	10	0	144.0	35.7	73.0	132.0	153.0	166.0	185.0
	LDL-C at V5	7	0	73.9	19.2	39.0	69.0	77.0	83.3	103.0
	Relative change (V5-V1 [%])	7	0	-48.4	6.7	-61.2	-53.4	-46.6	-44.3	-41.7
Diabetes type 2	LDL-C at V1 Baseline	150	4	175.4	63.3	66.0	133.0	168.5	205.0	459.0
	LDL-C at V5	130	4	87.2	42.9	11.0	61.0	81.0	104.0	286.0
	Relative change (V5-V1 [%])	126	8	-47.4	28.2	-87.8	-63.1	-54.4	-38.6	97.0

Parameter	Diabetes mellitus	Estimate	95%-CI
Relative change (V5-V1 [%])	no Diabetes	-49.0	[-51.3; -46.7]
Relative change (V5-V1 [%])	Diabetes type 1	-48.4	[-54.6; -42.2]
Relative change (V5-V1 [%])	Diabetes type 2	-47.4	[-52.3; -42.4]

4 Efficacy

4.1 Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1

Table 4.1-1f Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by CHD (yes, no) - ITT

CHD		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
CHD	LDL-C at V1 Baseline	434	9	172.3	57.7	26.2	134.0	167.0	200.0	396.0
	LDL-C at V5	384	6	83.7	40.0	11.0	58.0	77.0	102.0	309.0
	Relative change (V5-V1 [%])	378	12	-50.0	23.1	-93.1	-63.9	-54.1	-41.1	97.0
no CHD	LDL-C at V1 Baseline	82	4	191.2	54.4	68.0	161.0	195.0	233.0	300.0
	LDL-C at V5	70	3	100.0	45.2	11.0	68.0	98.0	119.0	231.0
	Relative change (V5-V1 [%])	66	7	-45.6	24.6	-87.8	-61.8	-51.3	-33.5	45.5

Parameter	CHD	Estimate	95%-CI
Relative change (V5-V1 [%])	CHD	-50.0	[-52.4; -47.7]
Relative change (V5-V1 [%])	no CHD	-45.6	[-51.7; -39.5]

4 Efficacy

4.1 Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1

Table 4.1-1g Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by status post ACS (yes,no) - ITT

Status post ACS		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Status post ACS	LDL-C at V1 Baseline	194	8	166.0	50.8	26.2	131.0	162.0	194.0	347.0
	LDL-C at V5	186	2	80.5	39.1	12.0	56.0	74.5	98.0	309.0
	Relative change (V5-V1 [%])	180	8	-50.4	22.0	-92.3	-64.2	-55.5	-40.6	41.7
No ACS	LDL-C at V1 Baseline	227	5	184.9	57.9	51.0	150.0	182.0	212.0	396.0
	LDL-C at V5	191	6	91.1	43.0	11.0	62.0	84.0	114.0	294.0
	Relative change (V5-V1 [%])	187	10	-49.8	24.2	-93.1	-63.4	-54.5	-41.8	97.0

Parameter	Status post ACS	Estimate	95%-CI
Relative change (V5-V1 [%])	Status post ACS	-50.4	[-53.7; -47.2]
Relative change (V5-V1 [%])	No ACS	-49.8	[-53.3; -46.3]

4 Efficacy

4.1 Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1

Table 4.1-1h Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by Hypertension (yes, no) - ITT

Hypertension		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Hypertension	LDL-C at V1 Baseline	411	12	176.4	55.4	26.2	139.0	174.0	204.0	396.0
	LDL-C at V5	368	9	87.9	42.3	11.0	61.0	80.0	106.5	309.0
	Relative change (V5-V1 [%])	358	19	-48.8	23.7	-93.1	-63.3	-53.4	-40.3	97.0
No Hypertension	LDL-C at V1 Baseline	106	2	178.0	63.8	51.0	139.0	169.0	210.0	381.0
	LDL-C at V5	90	1	84.8	41.2	12.0	58.0	77.0	106.0	228.0
	Relative change (V5-V1 [%])	89	2	-52.1	20.4	-92.3	-65.7	-56.2	-42.0	9.0

Parameter	Hypertension	Estimate	95%-CI
Relative change (V5-V1 [%])	Hypertension	-48.8	[-51.2; -46.3]
Relative change (V5-V1 [%])	No Hypertension	-52.1	[-56.4; -47.8]

4 Efficacy

4.1 Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1

Table 4.1-2 Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 - mITT

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
LDL-C at V1 Baseline	491	0	180.5	60.1	51.0	141.0	178.0	209.0	459.0
LDL-C at V5	491	0	90.2	46.0	11.0	61.0	82.0	110.0	405.0
Relative change (V5-V1 [%])	491	0	-48.6	23.5	-93.1	-63.1	-52.7	-39.9	97.0

Parameter	p-Value	Estimate	95%-CI
Relative change (V5-V1 [%])	0.1867	-48.6	[-50.7; -46.5]

p-value for the statistical test

H0: relative change \geq -50% vs. H1: relative change $<$ -50%

4 Efficacy

4.1 Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1

Table 4.1-2a Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by gender (male, female) - mITT

		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Male	LDL-C at V1 Baseline	323	0	172.4	57.7	51.0	133.0	169.0	201.0	396.0
	LDL-C at V5	323	0	84.7	44.6	11.0	58.0	77.0	102.0	405.0
	Relative change (V5-V1 [%])	323	0	-49.2	24.6	-93.1	-63.5	-54.4	-41.1	97.0
Female	LDL-C at V1 Baseline	166	0	197.0	61.6	62.0	157.0	189.0	228.0	459.0
	LDL-C at V5	166	0	101.4	46.7	14.0	69.0	98.0	122.0	309.0
	Relative change (V5-V1 [%])	166	0	-47.2	21.5	-89.6	-61.3	-49.9	-36.4	33.9

Parameter	Gender	Estimate	95%-CI
Relative change (V5-V1 [%])	Male	-49.2	[-51.9; -46.6]
Relative change (V5-V1 [%])	Female	-47.2	[-50.5; -43.9]

4 Efficacy

4.1 Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1

Table 4.1.2b Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by age at baseline (<65, >=65) - mITT

		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Age <65 years	LDL-C at V1 Baseline	283	0	176.2	58.8	62.0	138.0	172.0	204.0	459.0
	LDL-C at V5	283	0	88.8	48.6	11.0	57.0	79.0	109.0	405.0
	Relative change (V5-V1 [%])	283	0	-48.5	24.4	-93.1	-63.5	-53.3	-40.0	59.4
Age >=65 years	LDL-C at V1 Baseline	192	0	186.6	59.1	69.0	149.0	181.5	214.5	396.0
	LDL-C at V5	192	0	91.2	40.9	12.0	67.5	84.0	110.0	309.0
	Relative change (V5-V1 [%])	192	0	-49.1	22.8	-92.3	-62.9	-52.5	-40.3	97.0

Parameter	Age at baseline	Estimate	95%-CI
Relative change (V5-V1 [%])	Age <65 years	-48.5	[-51.4; -45.7]
Relative change (V5-V1 [%])	Age >=65 years	-49.1	[-52.4; -45.9]

4 Efficacy

4.1 Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1

Table 4.1-2c Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by BMI at baseline (<30 kg/m², >=30 kg/m²) - mITT

		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
BMI <30 kg/m²	LDL-C at V1 Baseline	349	0	183.0	59.5	51.0	144.0	179.0	211.0	396.0
	LDL-C at V5	349	0	91.2	46.3	11.0	62.0	82.0	111.0	405.0
	Relative change (V5-V1 [%])	349	0	-49.0	23.1	-92.3	-63.0	-52.3	-40.4	97.0
BMI >=30 kg/m²	LDL-C at V1 Baseline	131	0	170.7	58.9	66.0	133.0	168.0	202.0	459.0
	LDL-C at V5	131	0	86.3	45.7	12.0	58.0	78.0	104.0	309.0
	Relative change (V5-V1 [%])	131	0	-47.3	25.4	-93.1	-63.5	-53.3	-37.6	51.5

Parameter	BMI at baseline	Estimate	95%-CI
Relative change (V5-V1 [%])	BMI <30 kg/m ²	-49.0	[-51.4; -46.6]
Relative change (V5-V1 [%])	BMI >=30 kg/m ²	-47.3	[-51.7; -42.9]

4 Efficacy

4.1 Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1

Table 4.1-2d Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by FH (yes, no, unknown) - mITT

		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
FH	LDL-C at V1 Baseline	244	0	194.9	67.0	68.0	151.0	192.0	226.0	459.0
	LDL-C at V5	244	0	97.5	54.1	11.0	62.0	84.7	119.5	405.0
	Relative change (V5-V1 [%])	244	0	-49.1	23.2	-89.6	-63.6	-53.5	-39.9	59.4
No FH	LDL-C at V1 Baseline	28	0	164.6	39.6	108.0	138.5	161.0	183.0	282.0
	LDL-C at V5	28	0	79.3	33.2	27.0	55.0	72.0	97.0	166.0
	Relative change (V5-V1 [%])	28	0	-51.4	18.6	-81.1	-61.8	-55.8	-45.4	2.8
Unknown FH	LDL-C at V1 Baseline	219	0	166.5	49.5	51.0	133.0	165.0	196.0	392.0
	LDL-C at V5	219	0	83.4	35.1	11.0	61.0	79.0	104.0	195.0
	Relative change (V5-V1 [%])	219	0	-47.7	24.5	-93.1	-62.9	-51.8	-37.5	97.0

Parameter	FH	Estimate	95%-CI
Relative change (V5-V1 [%])	FH	-49.1	[-52.0; -46.2]
Relative change (V5-V1 [%])	No FH	-51.4	[-58.6; -44.2]
Relative change (V5-V1 [%])	Unknown FH	-47.7	[-50.9; -44.4]

4 Efficacy

4.1 Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1

Table 4.1-2e Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by Diabetes mellitus (no, Type 1, Type 2) - mITT

		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
no Diabetes	LDL-C at V1 Baseline	352	0	183.3	58.7	51.0	145.0	181.5	211.0	396.0
	LDL-C at V5	352	0	91.8	47.5	11.0	62.0	82.5	114.0	405.0
	Relative change (V5-V1 [%])	352	0	-49.0	21.9	-93.1	-63.4	-52.2	-39.7	59.4
Diabetes type 1	LDL-C at V1 Baseline	7	0	144.7	37.1	73.0	132.0	148.0	178.0	185.0
	LDL-C at V5	7	0	73.9	19.2	39.0	69.0	77.0	83.3	103.0
	Relative change (V5-V1 [%])	7	0	-48.4	6.7	-61.2	-53.4	-46.6	-44.3	-41.7
Diabetes type 2	LDL-C at V1 Baseline	126	0	177.6	64.1	66.0	138.0	171.0	208.0	459.0
	LDL-C at V5	126	0	88.1	42.8	12.0	62.0	81.0	104.0	286.0
	Relative change (V5-V1 [%])	126	0	-47.4	28.2	-87.8	-63.1	-54.4	-38.6	97.0

Parameter	Diabetes mellitus	Estimate	95%-CI
Relative change (V5-V1 [%])	no Diabetes	-49.0	[-51.3; -46.7]
Relative change (V5-V1 [%])	Diabetes type 1	-48.4	[-54.6; -42.2]
Relative change (V5-V1 [%])	Diabetes type 2	-47.4	[-52.3; -42.4]

4 Efficacy

4.1 Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1

Table 4.1-2f Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by CHD (yes, no) - mITT

		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
CHD	LDL-C at V1 Baseline	378	0	174.6	58.2	51.0	135.0	170.0	202.0	396.0
	LDL-C at V5	378	0	83.9	40.2	11.0	58.0	77.0	102.0	309.0
	Relative change (V5-V1 [%])	378	0	-50.0	23.1	-93.1	-63.9	-54.1	-41.1	97.0
no CHD	LDL-C at V1 Baseline	66	0	192.8	53.3	68.0	161.0	195.0	233.0	300.0
	LDL-C at V5	66	0	101.6	44.4	11.0	69.0	98.0	119.0	231.0
	Relative change (V5-V1 [%])	66	0	-45.6	24.6	-87.8	-61.8	-51.3	-33.5	45.5

Parameter	CHD	Estimate	95%-CI
Relative change (V5-V1 [%])	CHD	-50.0	[-52.4; -47.7]
Relative change (V5-V1 [%])	no CHD	-45.6	[-51.7; -39.5]

4 Efficacy

4.1 Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1

Table 4.1-2g Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by status post ACS (yes,no) - mITT

		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Status post ACS	LDL-C at V1 Baseline	180	0	167.8	50.5	69.0	131.5	163.5	197.0	347.0
	LDL-C at V5	180	0	80.8	39.5	12.0	56.5	74.0	98.5	309.0
	Relative change (V5-V1 [%])	180	0	-50.4	22.0	-92.3	-64.2	-55.5	-40.6	41.7
No ACS	LDL-C at V1 Baseline	187	0	188.1	58.4	51.0	150.0	185.0	216.0	396.0
	LDL-C at V5	187	0	91.4	42.7	11.0	62.0	84.0	114.0	294.0
	Relative change (V5-V1 [%])	187	0	-49.8	24.2	-93.1	-63.4	-54.5	-41.8	97.0

Parameter	Status post ACS	Estimate	95%-CI
Relative change (V5-V1 [%])	Status post ACS	-50.4	[-53.7; -47.2]
Relative change (V5-V1 [%])	No ACS	-49.8	[-53.3; -46.3]

4 Efficacy

4.1 Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1

Table 4.1-2h Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 by Hypertension (yes, no) - mITT

		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Hypertension	LDL-C at V1 Baseline	358	0	177.3	55.5	62.0	140.0	174.5	205.0	396.0
	LDL-C at V5	358	0	88.1	42.2	11.0	61.0	80.0	107.0	309.0
	Relative change (V5-V1 [%])	358	0	-48.8	23.7	-93.1	-63.3	-53.4	-40.3	97.0
No Hypertension	LDL-C at V1 Baseline	89	0	182.6	65.5	51.0	142.0	179.0	215.0	381.0
	LDL-C at V5	89	0	84.7	41.4	12.0	58.0	77.0	106.0	228.0
	Relative change (V5-V1 [%])	89	0	-52.1	20.4	-92.3	-65.7	-56.2	-42.0	9.0

Parameter	Hypertension	Estimate	95%-CI
Relative change (V5-V1 [%])	Hypertension	-48.8	[-51.2; -46.3]
Relative change (V5-V1 [%])	No Hypertension	-52.1	[-56.4; -47.8]

4 Efficacy

4.2 Relative change in LDL cholesterol at V2 to V4 in comparison to V1

Table 4.2-1 Relative change in LDL cholesterol at V2 to V4 in comparison to V1 - ITT

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
V1 Baseline	594	18	180.5	60.7	26.2	141.0	178.0	210.0	459.0
Relative change (V2-V1 [%])	500	78	-34.6	28.3	-92.5	-51.9	-38.7	-22.0	259.5
Relative change (V3-V1 [%])	502	64	-43.0	23.4	-93.1	-58.1	-45.2	-31.3	63.1
Relative change (V4-V1 [%])	522	36	-45.8	28.6	-92.9	-62.1	-51.2	-35.8	208.0

Parameter	Estimate	95%-CI
V1 Baseline	180.5	[175.7;185.4]
Relative change (V2-V1 [%])	-34.6	[-37.1;-32.1]
Relative change (V3-V1 [%])	-43.0	[-45.1;-41.0]
Relative change (V4-V1 [%])	-45.8	[-48.3;-43.3]

4 Efficacy

4.2 Relative change in LDL cholesterol at V2 to V4 in comparison to V1

Table 4.2-2 Relative change in LDL cholesterol at V2 to V4 in comparison to V1 - mITT

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
V1 Baseline	491	0	180.5	60.1	51.0	141.0	178.0	209.0	459.0
Relative change (V2-V1 [%])	422	48	-36.3	23.7	-92.5	-52.1	-40.2	-22.5	77.6
Relative change (V3-V1 [%])	429	34	-43.4	23.0	-93.1	-58.2	-46.2	-31.4	63.1
Relative change (V4-V1 [%])	468	17	-46.9	26.4	-92.9	-62.3	-52.0	-37.9	189.7

Parameter	Estimate	95%-CI
V1 Baseline	180.5	[175.2;185.9]
Relative change (V2-V1 [%])	-36.3	[-38.6;-34.0]
Relative change (V3-V1 [%])	-43.4	[-45.6;-41.2]
Relative change (V4-V1 [%])	-46.9	[-49.3;-44.5]

4 Efficacy

4.3 Proportion of patients reaching a target value of 70 mg/dl respective 100 mg/dl (depending on cardiovascular risk)

Table 4.3-1a Proportion of patients reaching a target value of <70 mg/dl respective <100 mg/dl (depending on cardiovascular risk) (including missing values) - ITT

Achievement of target (depending on cardiovascular risk)	n	%
Yes	297	48.5
No	303	49.5
Missing	12	2.0
Total	612	100.0

Parameter	Estimate	95%-CI (Clopper-Pearson)
Achievement=Yes	48.5	[44.5; 52.6]

Missing entries due to missing cardiovascular history information or missing LDL-C value

4 Efficacy

4.3 Proportion of patients reaching a target value of 70 mg/dl respective 100 mg/dl (depending on cardiovascular risk)

Table 4.3-1b Proportion of patients reaching a target value of <70 mg/dl respective <100 mg/dl (depending on cardiovascular risk) (valid data analysis) - ITT

Achievement of target (depending on cardiovascular risk)	n	%
Yes	297	49.5
No	303	50.5
Total	600	100.0

Parameter	Estimate	95%-CI (Clopper-Pearson)
Achievement=Yes	49.5	[45.4; 53.6]

4 Efficacy

4.3 Proportion of patients reaching a target value of 70 mg/dl respective 100 mg/dl (depending on cardiovascular risk)

Table 4.3-2 Proportion of patients reaching a target value of <70 mg/dl respective <100 mg/dl (depending on cardiovascular risk) - mITT

Achievement of target (depending on cardiovascular risk)	n	%
Yes	252	51.3
No	236	48.1
Missing	3	0.6
Total	491	100.0

Parameter	Estimate	95%-CI (Clopper-Pearson)
Achievement=Yes	51.3	[46.8; 55.8]

4 Efficacy

4.4 Individual LDL cholesterol target values [mg/dl]

Table 4.4-1 Individual LDL cholesterol target values [mg/dl] - ITT

Target LDL cholesterol value [mg/dl]								
N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
590	22	81.1	22.3	39.0	70.0	70.0	97.0	239.0

4 Efficacy

4.4 Individual LDL cholesterol target values [mg/dl]

Table 4.4-2 Individual LDL cholesterol target values [mg/dl] - mITT

Target LDL cholesterol value [mg/dl]								
N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
481	10	79.7	21.5	39.0	70.0	70.0	80.0	239.0

4 Efficacy

4.5 Proportion of patients reaching individual LDL cholesterol target value

Table 4.5-1a Proportion of patients reaching individual LDL cholesterol target value (including missing values) - ITT

Achievement of individual target	n	%
Yes	340	55.6
No	245	40.0
Missing	27	4.4
Total	612	100.0

Parameter	Estimate	95%-CI (Clopper-Pearson)
Achievement=Yes	55.6	[51.5; 59.5]

4 Efficacy

4.5 Proportion of patients reaching individual LDL cholesterol target value

Table 4.5-1b Proportion of patients reaching individual LDL cholesterol target value (valid data analysis) - ITT

Achievement of individual target	n	%
Yes	340	58.1
No	245	41.9
Total	585	100.0

Parameter	Estimate	95%-CI (Clopper-Pearson)
Achievement=Yes	58.1	[54.0; 62.2]

4 Efficacy

4.5 Proportion of patients reaching individual LDL cholesterol target value

Table 4.5-2 Proportion of patients reaching individual LDL cholesterol target value - mITT

Achievement of individual target	n	%
Yes	287	59.7
No	194	40.3
Total	481	100.0

Parameter	Estimate	95%-CI (Clopper-Pearson)
Achievement=Yes	59.7	[55.1; 64.1]

4 Efficacy

4.6 LDL cholesterol [mg/dl] by type of dosage change

Table 4.6 LDL cholesterol [mg/dl] by type of dosage change - ITT

		LDL cholesterol [mg/dl]								
		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
V2	Up-titration (75 mg to 150 mg)	30	3	144.5	71.4	58.0	101.0	122.5	162.0	405.0
	Maintenance at 75 mg	327	35	112.7	55.8	13.0	77.0	102.0	141.0	467.0
	Maintenance at 150 mg	127	19	119.4	69.5	10.0	71.0	101.0	154.0	362.0
	Down-titration (150 mg to 75 mg)	1	0	94.0		94.0	94.0	94.0	94.0	94.0
	Patient discontinuing PRALUENT treatment	11	5	126.6	95.8	45.0	78.0	100.0	147.0	397.0
	Missing	15	5	156.4	75.8	72.0	108.0	133.0	228.0	329.0
V3	Up-titration (75 mg to 150 mg)	35	2	134.9	67.5	31.0	97.0	126.0	149.0	429.0
	Maintenance at 75 mg	274	28	94.0	50.4	10.0	65.0	85.0	114.0	329.0
	Maintenance at 150 mg	160	13	110.9	56.1	16.0	71.0	99.0	143.0	320.0
	Down-titration (150 mg to 75 mg)	4	0	42.5	15.2	29.0	32.5	38.5	52.5	64.0
	Patient discontinuing PRALUENT treatment	19	1	134.7	99.6	23.0	60.0	116.0	198.0	368.0
	Missing	23	7	97.4	42.1	46.0	58.0	93.0	132.0	190.0
V4	Up-titration (75 mg to 150 mg)	23	2	119.1	68.9	19.0	78.0	99.0	151.0	332.0
	Maintenance at 75 mg	251	10	83.1	41.1	8.0	57.0	78.0	103.0	266.0
	Maintenance at 150 mg	220	8	101.6	53.1	16.0	70.0	90.0	120.0	429.0
	Down-titration (150 mg to 75 mg)	3	0	30.3	16.7	17.0	17.0	25.0	49.0	49.0
	Patient discontinuing PRALUENT treatment	19	3	149.7	87.9	42.0	83.0	122.0	250.0	321.0
	Missing	18	1	106.5	42.2	26.0	83.0	106.0	132.0	174.0

4 Efficacy

4.6 LDL cholesterol [mg/dl] by type of dosage change

Table 4.6 LDL cholesterol [mg/dl] by type of dosage change - ITT

V5	Up-titration (75 mg to 150 mg)	6	0	111.0	27.4	87.0	89.0	103.5	123.0	160.0
	Maintenance at 75 mg	217	7	78.6	35.8	11.0	55.0	74.0	99.0	286.0
	Maintenance at 150 mg	235	2	93.0	44.4	12.0	64.0	85.0	114.0	309.0
	Down-titration (150 mg to 75 mg)	3	0	151.3	76.9	82.0	82.0	138.0	234.0	234.0
	Patient discontinuing PRALUENT treatment	29	2	124.0	63.3	11.0	83.0	125.0	165.0	294.0
	Missing	16	4	113.8	86.8	39.0	66.0	89.5	132.0	405.0

4 Efficacy

4.7 Improved symptoms for patients with partial statin intolerance for whom the statin dosage was reduced

Table 4.7-1 Improved symptoms for patients with partial statin intolerance for whom the statin dosage was reduced (including missing values) - ITT patients with partial statin intolerance

Improved symptoms	V2		V3		V4		V5	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Yes	31	19.6	23	14.3	20	13.0	17	11.6
No	25	15.8	16	9.9	28	18.2	19	12.9
Missing	102	64.6	122	75.8	106	68.8	111	75.5
Total	158	100.0	161	100.0	154	100.0	147	100.0

4 Efficacy

4.7 Improved symptoms for patients with partial statin intolerance for whom the statin dosage was reduced

Table 4.7-2 Improved symptoms for patients with partial statin intolerance for whom the statin dosage was reduced (valid data analysis) - ITT patients with partial statin intolerance

Improved symptoms	V2		V3		V4		V5	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Yes	31	55.4	23	59.0	20	41.7	17	47.2
No	25	44.6	16	41.0	28	58.3	19	52.8
Total	56	100.0	39	100.0	48	100.0	36	100.0

4 Efficacy

4.8 Patients reaching LDL cholesterol target level by patient support program participation

Table 4.8-1 Patient support program (including missing values) - ITT

Patient support program	n	%
Yes	155	25.3
No	444	72.5
Missing	13	2.1
Total	612	100.0

4 Efficacy

4.8 Patients reaching LDL cholesterol target level by patient support program participation

Table 4.8-2 Patient support program (valid data analysis) - ITT

Patient support program	n	%
Yes	155	25.9
No	444	74.1
Total	599	100.0

4 Efficacy

4.8 Patients reaching LDL cholesterol target level by patient support program participation

Table 4.8-3 Patients reaching pre-specified LDL target level by patient support program participation - ITT

	Achievement of pre-specified target				Total	
	No		Yes			
	n	%	n	%	n	%
Patient support program						
Yes	78	51.0	75	49.0	153	100.0
No	219	50.5	215	49.5	434	100.0
Missing	6	46.2	7	53.8	13	100.0
Total	303	50.5	297	49.5	600	100.0

4 Efficacy

4.8 Patients reaching LDL cholesterol target level by patient support program participation

Table 4.8-4 Patients reaching individual LDL target level by patient support program participation - ITT

	Achievement of individual target				Total	
	No		Yes			
	n	%	n	%	n	%
Patient support program						
Yes	59	40.1	88	59.9	147	100.0
No	180	42.3	246	57.7	426	100.0
Missing	6	50.0	6	50.0	12	100.0
Total	245	41.9	340	58.1	585	100.0

4 Efficacy

4.9 Response level

Table 4.9 Response level (no response, low responder, medium responder, high responder) - ITT

Response level	V2		V3		V4		V5	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Not evaluable *	78	13.5	64	11.3	36	6.5	30	5.8
No response	47	8.1	25	4.4	26	4.7	19	3.6
Low responder	45	7.8	23	4.1	22	3.9	27	5.2
Medium responder	399	69.0	428	75.6	445	79.7	414	79.5
High responder	9	1.6	26	4.6	29	5.2	31	6.0
Total	578	100.0	566	100.0	558	100.0	521	100.0

* Not evaluable: Either baseline value missing or value at corresponding visit missing

Low: $\leq 15\%$ and $> 0\%$ LDL-C reduction

Medium: $> 15\%$ and $\leq 75\%$ LDL-C reduction

High: $\geq 75\%$ LDL-C reduction

4 Efficacy

Listings

Listing 4.1 Type of patient support program

Subject ID	Type of patient support program
16	Typ 1 Diabetes mellitus 400/9
27	KHK
33	DMP KHK (Hausarzt)
85	KHK
112	DMP-KHK
121	KHK
141	KHK
166	DMP-Diabetes+KHK
177	DMP 1069
179	DMP 6357
195	KHK 26147
198	78380
267	DMP-DM
269	DMP-DM
275	25450
279	DMP KHK 34918
280	34918 DMP KHK
293	KHK
295	D.m.
329	KHK
333	KHK
362	KHK-DMP

4 Efficacy

Listings

Listing 4.1 Type of patient support program

Subject ID	Type of patient support program
365	2105470
366	KHK
416	DMP-KHK
417	DMP-KHK
421	Diabetes-DMP
422	0001602
439	Hypertonie
440	Koronare Herzkrankheit
442	KHK
493	DMP KHK
494	0000446
497	0000417
500	18489-DMT2
508	(DM1) 15988
509	DMP COPD
527	KHK
530	105177505, x929715466
533	21030
690	17328
702	DMP Diabetes
703	Fallnummer 1304
713	37960, KHK und DM II
716	46966

4 Efficacy

Listings

Listing 4.1 Type of patient support program

Subject ID	Type of patient support program
717	31991
720	KHK
722	Hypertonie
742	3725382
756	KHK 20367
760	6199 COPD
763	KHK/COPD
765	2774
766	4553
776	KHK
783	841
791	90282
794	Diabetes, KHK 827
795	KHK 491
804	DMP-Typ 2 Diabetes
811	15
836	KHK
859	Diabetes
862	Keine NV
886	DMP-Diabetes Typ 1
906	10307
914	Diabetes (Typ 2)
922	Diabetes mellitus

4 Efficacy

Listings

Listing 4.1 Type of patient support program

Subject ID	Type of patient support program
946	KHK, Diabetes
976	KHK 10938
979	199
1004	0002116
1006	KHK
1007	T2 DM, KHK, Fallnummer 2248
1016	KHK
1037	KHK
1038	Diabetes
1053	DMP KHK->ist beim Hausarzt eingeschlossen
1055	6512
1058	KHK 100503, AB 100503
1060	DM1
1074	DMP KHK
1097	Diabetes DMP
1105	DMP
1114	DMP KHK
1119	DMP KHK
1151	KHK I25.19
1154	DMP Diabetes Typ1
1162	DMP KHK
1238	KHK
1247	KHK

4 Efficacy

Listings

Listing 4.1 Type of patient support program

Subject ID	Type of patient support program
1249	DMP KHK
1259	DMP DM II
1281	DMP KHK
1298	KHK
1307	KHK 174
1310	17333
1311	S37714891
1315	KHK
1316	0002523
1325	0002424
1384	DMP-KHK
1390	DMP
1397	DMP-KHK
1428	270/62/M
1443	000640W
1444	Diabetes
1473	Diab. mellitus Typ 2
1487	DT2
1488	DT2
1517	DMP KHK
1553	0000284
1575	DMP KHK
1581	DMP DM Typ 2

4 Efficacy

Listings

Listing 4.1 Type of patient support program

Subject ID	Type of patient support program
1588	DMP Diabetes
1619	Asthma bronchiale
1767	DMP KHK
1815	KHK

Table of Contents

5 Concomitant lipid-lowering therapy.....	3
5.1 Concomitant lipid-lowering therapy prior to start of PRALUENT.....	3
Table 5.1-1 Proportion of patients with a particular therapy - ITT.....	3
Table 5.1-1a Proportion of patients with a particular therapy by statin intolerance (total, partial, no) - ITT.....	4
Table 5.1-2 Administered dosage [mg/day] - ITT.....	5
Table 5.1-3 Most frequent treatment combinations - ITT.....	6
Table 5.1-4 Number of simultaneously prescribed medications - ITT.....	9
Table 5.1-5 Number of simultaneously prescribed statins by statin intolerance (total, partial, no) - ITT.....	10
Table 5.1-6 Other lipid-lowering medication - ITT.....	11
5.2 Apheresis prior to start of PRALUENT.....	12
Table 5.2-1a Number of patients with apheresis (including missing values) - ITT.....	12
Table 5.2-1b Number of patients with apheresis (valid data analysis) - ITT.....	13
Table 5.2-2 Time since apheresis onset [years] - ITT.....	14
Table 5.2-3a Apheresis interval (including missing values) - ITT.....	15
Table 5.2-3b Apheresis interval (valid data analysis) - ITT.....	16
Table 5.2-4a Reason for apheresis (including missing values) - ITT.....	17
Table 5.2-4b Reason for apheresis (valid data analysis) - ITT.....	18
5.3 Concomitant lipid-lowering therapy at onset of PRALUENT.....	19
Table 5.3-1 Proportion of patients with specification on medications - ITT.....	19
Table 5.3-2 Administered dosage [mg/day] - ITT.....	20
Table 5.3-3 Most frequent treatment combinations - ITT.....	21
Table 5.3-4 Number of simultaneously prescribed medications - ITT.....	23
Table 5.3-5 Number of simultaneously prescribed statins by statin intolerance - ITT.....	24
Table 5.3-6 Other lipid-lowering medication - ITT.....	25
5.4 Apheresis at onset of PRALUENT.....	26
Table 5.4-1a Number of patients with apheresis (including missing values) - ITT.....	26
Table 5.4-1b Number of patients with apheresis (valid data analysis) - ITT.....	27
Table 5.4-2 Time since apheresis onset [years] - ITT.....	28
Table 5.4-3a Apheresis interval (including missing values) - ITT.....	29
Table 5.4-3b Apheresis interval (valid data analysis) - ITT.....	30
Table 5.4-4a Reason for apheresis (including missing values) - ITT.....	31
Table 5.4-4b Reason for apheresis (valid data analysis) - ITT.....	32
5.5 Treatment changes.....	33
Table 5.5-1 Any change during study follow-up - ITT.....	33
Table 5.5-2 Number of changes during study follow-up - ITT.....	34
Table 5.5-3 Most frequent treatment combinations at V5 by achievement of target value (depending on cardiovascular risk) - ITT.....	35
Listings.....	39

Listing 5.1 Apheresis information - Patients in SAF with apheresis prior to start of PRALUENT..... 39

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.1 Concomitant lipid-lowering therapy prior to start of PRALUENT

Table 5.1-1 Proportion of patients with a particular therapy - ITT

Concomitant lipid-lowering medication	n	%
Total	612	100.0
Atorvastatin	279	45.6
Bile acid sequestrant	31	5.1
Ezetimib	323	52.8
Fibrate	56	9.2
Fluvastatin	44	7.2
Lovastatin	18	2.9
Pravastatin	41	6.7
Rosuvastatin	35	5.7
Simvastatin	185	30.2
Atorvastatin/Rosuvastatin	17	2.8
Other lipid-lowering medication	62	10.1
No entry	102	16.7

Multiple entries were possible in the preceding table

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.1 Concomitant lipid-lowering therapy prior to start of PRALUENT

Table 5.1-1a Proportion of patients with a particular therapy by statin intolerance (total, partial, no) - ITT

Concomitant lipid-lowering medication	Statin intolerance					
	Total		Partial		No	
	n	%	n	%	n	%
Total	277	100.0	155	100.0	157	100.0
Atorvastatin	89	32.1	78	50.3	101	64.3
Bile acid sequestrant	20	7.2	6	3.9	5	3.2
Ezetimib	116	41.9	79	51.0	109	69.4
Fibrate	29	10.5	17	11.0	8	5.1
Fluvastatin	27	9.7	12	7.7	3	1.9
Lovastatin	16	5.8	2	1.3	0	0.0
Pravastatin	27	9.7	7	4.5	5	3.2
Rosuvastatin	22	7.9	9	5.8	4	2.5
Simvastatin	87	31.4	49	31.6	42	26.8
Atorvastatin/Rosuvastatin	16	5.8	1	0.6	0	0.0
Other lipid-lowering medication	33	11.9	13	8.4	14	8.9
No entry	91	32.9	3	1.9	7	4.5

Multiple entries were possible in the preceding table

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.1 Concomitant lipid-lowering therapy prior to start of PRALUENT

Table 5.1-2 Administered dosage [mg/day] - ITT

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Atorvastatin	278	1	43.1	25.7	0.0	20.0	40.0	80.0	80.0
Bile acid sequestrant	30	1	1647.7	1550.2	0.0	100.0	1562.5	2000.0	6000.0
Ezetimib	320	3	10.9	8.1	0.0	10.0	10.0	10.0	80.0
Fibrate	55	1	243.0	138.8	0.0	160.0	200.0	400.0	600.0
Fluvastatin	43	1	46.3	28.8	0.0	20.0	40.0	80.0	80.0
Lovastatin	18	0	18.9	20.0	0.0	0.0	20.0	20.0	80.0
Pravastatin	41	0	27.6	18.5	0.0	20.0	20.0	40.0	80.0
Rosuvastatin	35	0	11.5	11.6	0.0	5.0	10.0	10.0	40.0
Simvastatin	183	2	36.2	22.0	0.0	20.0	40.0	40.0	80.0

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.1 Concomitant lipid-lowering therapy prior to start of PRALUENT

Table 5.1-3 Most frequent treatment combinations - ITT

Atorvastatin	Bile acid sequestrant	Ezetimib	Fibrate	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin	n	%*
X		X							128	20.9
X									57	9.3
		X						X	52	8.5
								X	42	6.9
		X							38	6.2
X		X						X	19	3.1
			X						11	1.8
X								X	11	1.8
						X			9	1.5
X		X		X				X	8	1.3
							X		7	1.1
		X					X		7	1.1
		X				X			7	1.1
		X		X					7	1.1
X			X						6	1.0
X	X	X							6	1.0
				X					5	0.8
			X					X	5	0.8
X		X	X						5	0.8
X	X	X	X	X	X	X	X	X	5	0.8
		X	X						4	0.7
		X	X					X	4	0.7
	X								4	0.7

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.1 Concomitant lipid-lowering therapy prior to start of PRALUENT

Table 5.1-3 Most frequent treatment combinations - ITT

Atorvastatin	Bile acid sequestrant	Ezetimib	Fibrate	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin	n	%*
	X	X							3	0.5
X		X				X		X	3	0.5
						X		X	2	0.3
	X	X	X						2	0.3
X						X		X	2	0.3
X		X		X	X	X		X	2	0.3
X		X	X				X	X	2	0.3
X		X	X	X				X	2	0.3
							X	X	1	0.2
					X				1	0.2
				X				X	1	0.2
			X	X					1	0.2
		X				X		X	1	0.2
		X			X		X	X	1	0.2
		X		X			X	X	1	0.2
	X							X	1	0.2
	X						X		1	0.2
	X			X					1	0.2
	X	X			X				1	0.2
X							X	X	1	0.2
X					X		X	X	1	0.2
X					X	X		X	1	0.2
X				X					1	0.2

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.1 Concomitant lipid-lowering therapy prior to start of PRALUENT

Table 5.1-3 Most frequent treatment combinations - ITT

Atorvastatin	Bile acid sequestrant	Ezetimib	Fibrate	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin	n	%*
X				X				X	1	0.2
X				X		X		X	1	0.2
X			X		X				1	0.2
X		X					X	X	1	0.2
X		X				X	X	X	1	0.2
X		X			X	X	X	X	1	0.2
X		X		X			X	X	1	0.2
X		X	X					X	1	0.2
X		X	X	X	X			X	1	0.2
X		X	X	X	X	X		X	1	0.2
X	X						X	X	1	0.2
X	X	X						X	1	0.2
X	X	X		X				X	1	0.2
X	X	X	X			X		X	1	0.2
X	X	X	X	X			X		1	0.2
X	X	X	X	X		X	X	X	1	0.2

* Percentages based on the ITT population N = 613

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.1 Concomitant lipid-lowering therapy prior to start of PRALUENT

Table 5.1-4 Number of simultaneously prescribed medications - ITT

Simultaneously prescribed pre-specified medications	n	%
No entry at pre-specified medications	113	18.5
1	174	28.4
2	239	39.1
3	43	7.0
4	20	3.3
5	8	1.3
6	6	1.0
7	2	0.3
8	2	0.3
9	5	0.8
Total	612	100.0

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.1 Concomitant lipid-lowering therapy prior to start of PRALUENT

Table 5.1-5 Number of simultaneously prescribed statins by statin intolerance (total, partial, no) - ITT

Simultaneously prescribed pre-specified statins	Statin intolerance								Total	
	Total		Partial		No		99			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	146	52.7	14	9.0	10	6.4	5	21.7	175	28.6
1	66	23.8	131	84.5	140	89.2	16	69.6	353	57.7
2	26	9.4	7	4.5	6	3.8	0	0.0	39	6.4
3	21	7.6	2	1.3	1	0.6	2	8.7	26	4.2
4	8	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	8	1.3
5	5	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	0.8
6	5	1.8	1	0.6	0	0.0	0	0.0	6	1.0
7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Total	277	100.0	155	100.0	157	100.0	23	100.0	612	100.0

Multiple entries were possible in the preceding table

Statins considered for this analysis: Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.1 Concomitant lipid-lowering therapy prior to start of PRALUENT

Table 5.1-6 Other lipid-lowering medication - ITT

		n	%
ATC class 1 - ATC class 2	Preferred_Name		
CARDIOVASCULAR SYSTEM - LIPID MODIFYING AGENTS	Total	39	6.4
	OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	19	3.1
	OMEGA-3 FATTY ACIDS	8	1.3
	ARMOLIPID	2	0.3
	GEMFIBROZIL	2	0.3
	LAROPIPRANT W/NICOTINIC ACID	2	0.3
	NICOTINIC ACID	2	0.3
	ALIROCUMAB	1	0.2
	CERIVASTATIN SODIUM	1	0.2
	COLESTYRAMINE	1	0.2
	EVOLOCUMAB	1	0.2
	FENOFIBRATE	1	0.2
	LOVASTATIN	1	0.2
	OMEGA-3 TRIGLYCERIDES	1	0.2
	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	1	0.2
	PHOSPHOLIPIDS	1	0.2
CARDIOVASCULAR SYSTEM - CARDIAC THERAPY	Total	1	0.2
	UBIDECARENONE	1	0.2
VARIOUS - UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	Total	1	0.2
	ALLIUM SATIVUM	1	0.2

Multiple entries were possible in the preceding table (612=100%)

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.2 Apheresis prior to start of PRALUENT

Table 5.2-1a Number of patients with apheresis (including missing values) - ITT

Apheresis	n	%
Yes	50	8.2
No	495	80.9
Missing	67	10.9
Total	612	100.0

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.2 Apheresis prior to start of PRALUENT

Table 5.2-1b Number of patients with apheresis (valid data analysis) - ITT

Apheresis	n	%
Yes	50	9.2
No	495	90.8
Total	545	100.0

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.2 Apheresis prior to start of PRALUENT

Table 5.2-2 Time since apheresis onset [years] - ITT

Time since apheresis onset [years]								
N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
30	20	11.0	8.7	0.0	4.0	7.5	18.0	32.0

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.2 Apheresis prior to start of PRALUENT

Table 5.2-3a Apheresis interval (including missing values) - ITT

Apheresis interval	n	%
Weekly	33	66.0
Every two weeks	3	6.0
Missing	14	28.0
Total	50	100.0

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.2 Apheresis prior to start of PRALUENT

Table 5.2-3b Apheresis interval (valid data analysis) - ITT

Apheresis interval	n	%
Weekly	33	91.7
Every two weeks	3	8.3
Total	36	100.0

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.2 Apheresis prior to start of PRALUENT

Table 5.2-4a Reason for apheresis (including missing values) - ITT

Reason for apheresis	n	%
Increased LDL	37	74.0
Increased LDL and increased Lp(a)	6	12.0
Increased Lp(a)	5	10.0
Missing	2	4.0
Total	50	100.0

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.2 Apheresis prior to start of PRALUENT

Table 5.2-4b Reason for apheresis (valid data analysis) - ITT

Reason for apheresis	n	%
Increased LDL	37	77.1
Increased LDL and increased Lp(a)	6	12.5
Increased Lp(a)	5	10.4
Total	48	100.0

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.3 Concomitant lipid-lowering therapy at onset of PRALUENT

Table 5.3-1 Proportion of patients with specification on medications - ITT

Concomitant lipid-lowering medication	n	%
Total	612	100.0
Atorvastatin	230	37.6
Bile acid sequestrant	28	4.6
Ezetimib	265	43.3
Fibrate	50	8.2
Fluvastatin	34	5.6
Lovastatin	17	2.8
Pravastatin	29	4.7
Rosuvastatin	35	5.7
Simvastatin	134	21.9
Atorvastatin/Rosuvastatin	6	1.0
Other lipid-lowering medication	192	31.4
No entry	0	0

Multiple entries were possible in the preceding table

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.3 Concomitant lipid-lowering therapy at onset of PRALUENT

Table 5.3-2 Administered dosage [mg/day] - ITT

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Atorvastatin	229	1	44.8	26.1	0.0	20.0	40.0	80.0	80.0
Bile acid sequestrant	27	1	1429.8	1556.8	0.0	0.0	1250.0	2000.0	6000.0
Ezetimib	262	3	10.7	7.8	0.0	10.0	10.0	10.0	80.0
Fibrate	49	1	229.1	152.1	0.0	160.0	200.0	400.0	600.0
Fluvastatin	33	1	38.5	31.4	0.0	10.0	40.0	80.0	80.0
Lovastatin	17	0	15.9	21.8	0.0	0.0	10.0	20.0	80.0
Pravastatin	29	0	24.8	22.0	0.0	0.0	20.0	40.0	80.0
Rosuvastatin	35	0	11.1	12.1	0.0	2.0	10.0	10.0	40.0
Simvastatin	132	2	36.2	23.1	0.0	20.0	40.0	40.0	80.0

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.3 Concomitant lipid-lowering therapy at onset of PRALUENT

Table 5.3-3 Most frequent treatment combinations - ITT

Atorvastatin	Bile acid sequestrant	Ezetimib	Fibrate	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin	n	%*
X		X							91	14.9
X									70	11.4
		X							57	9.3
								X	26	4.2
		X						X	22	3.6
			X						18	2.9
							X		9	1.5
						X			8	1.3
	X								8	1.3
		X		X					5	0.8
X	X	X							5	0.8
		X					X		4	0.7
X			X						4	0.7
X	X	X	X	X	X	X	X	X	4	0.7
X		X						X	3	0.5
X		X	X						3	0.5
				X					2	0.3
			X					X	2	0.3
		X	X					X	2	0.3
X								X	2	0.3
			X	X					1	0.2
		X				X			1	0.2
		X	X						1	0.2

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.3 Concomitant lipid-lowering therapy at onset of PRALUENT

Table 5.3-3 Most frequent treatment combinations - ITT

Atorvastatin	Bile acid sequestrant	Ezetimib	Fibrate	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin	n	%*
	X						X		1	0.2
	X	X	X						1	0.2
X							X		1	0.2
X						X			1	0.2
X		X				X			1	0.2
X		X		X	X		X	X	1	0.2
X		X	X	X				X	1	0.2

* Percentages based on the ITT population N = 613

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.3 Concomitant lipid-lowering therapy at onset of PRALUENT

Table 5.3-4 Number of simultaneously prescribed medications - ITT

Simultaneously prescribed pre-specified medications	n	%
No entry at pre-specified medications	195	31.9
1	164	26.8
2	197	32.2
3	26	4.2
4	9	1.5
5	5	0.8
6	5	0.8
7	1	0.2
8	2	0.3
9	8	1.3
Total	612	100.0

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.3 Concomitant lipid-lowering therapy at onset of PRALUENT

Table 5.3-5 Number of simultaneously prescribed statins by statin intolerance - ITT

Simultaneously prescribed pre-specified statins	Statin intolerance								Total	
	Total		Partial		No		99			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	190	68.6	39	25.2	18	11.5	7	30.4	254	41.5
1	49	17.7	109	70.3	134	85.4	15	65.2	307	50.2
2	12	4.3	4	2.6	5	3.2	0	0.0	21	3.4
3	11	4.0	1	0.6	0	0.0	1	4.3	13	2.1
4	3	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	0.5
5	5	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	0.8
6	7	2.5	2	1.3	0	0.0	0	0.0	9	1.5
7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Total	277	100.0	155	100.0	157	100.0	23	100.0	612	100.0

Statins considered for this analysis: Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.3 Concomitant lipid-lowering therapy at onset of PRALUENT

Table 5.3-6 Other lipid-lowering medication - ITT

		n	%
ATC class 1 - ATC class 2	Preferred_Name		
CARDIOVASCULAR SYSTEM - LIPID MODIFYING AGENTS	Total	9	1.5
	OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	7	1.1
	OMEGA-3 FATTY ACIDS	2	0.3
VARIOUS - UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	Total	1	0.2
	ALLIUM SATIVUM	1	0.2

Multiple entries were possible in the preceding table (612=100%)

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.4 Apheresis at onset of PRALUENT

Table 5.4-1a Number of patients with apheresis (including missing values) - ITT

Apheresis	n	%
Yes	16	2.6
No	226	36.9
Missing	370	60.5
Total	612	100.0

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.4 Apheresis at onset of PRALUENT

Table 5.4-1b Number of patients with apheresis (valid data analysis) - ITT

Apheresis	n	%
Yes	16	6.6
No	226	93.4
Total	242	100.0

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.4 Apheresis at onset of PRALUENT

Table 5.4-2 Time since apheresis onset [years] - ITT

Time since apheresis onset [years]								
N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
12	4	9.8	9.2	1.0	3.0	6.0	14.5	32.0

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.4 Apheresis at onset of PRALUENT

Table 5.4-3a Apheresis interval (including missing values) - ITT

Apheresis interval	n	%
Weekly	12	75.0
Every two weeks	2	12.5
Missing	2	12.5
Total	16	100.0

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.4 Apheresis at onset of PRALUENT

Table 5.4-3b Apheresis interval (valid data analysis) - ITT

Apheresis interval	n	%
Weekly	12	85.7
Every two weeks	2	14.3
Total	14	100.0

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.4 Apheresis at onset of PRALUENT

Table 5.4-4a Reason for apheresis (including missing values) - ITT

Reason for apheresis	n	%
Increased LDL	8	50.0
Increased LDL and increased Lp(a)	3	18.8
Increased Lp(a)	3	18.8
Missing	2	12.5
Total	16	100.0

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.4 Apheresis at onset of PRALUENT

Table 5.4-4b Reason for apheresis (valid data analysis) - ITT

Reason for apheresis	n	%
Increased LDL	8	57.1
Increased LDL and increased Lp(a)	3	21.4
Increased Lp(a)	3	21.4
Total	14	100.0

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.5 Treatment changes

Table 5.5-1 Any change during study follow-up - ITT

Treatment change	n	%
Yes	111	18.1
No	501	81.9
Total	612	100.0

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.5 Treatment changes

Table 5.5-2 Number of changes during study follow-up - ITT

Number of treatment changes	n	%
0	501	81.9
1	83	13.6
2	25	4.1
3	3	0.5
Total	612	100.0

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.5 Treatment changes

Table 5.5-3 Most frequent treatment combinations at V5 by achievement of target value (depending on cardiovascular risk) - ITT

Treatment response	Atorvastatin	Bile acid sequestrant	Ezetimib	Fibrate	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin	n	%*
.			X						X	1	0.2
.			X				X			1	0.2
.	X									1	0.2
No	X		X							35	5.7
No	X									23	3.8
No			X							18	2.9
No			X						X	17	2.8
No									X	14	2.3
No				X						6	1.0
No							X			3	0.5
No		X								3	0.5
No	X		X		X				X	3	0.5
No	X	X	X	X	X	X	X	X	X	3	0.5
No								X		2	0.3
No				X					X	2	0.3
No			X		X					2	0.3
No			X	X						2	0.3
No	X	X	X							2	0.3
No							X		X	1	0.2
No			X					X		1	0.2
No			X				X			1	0.2
No			X			X		X	X	1	0.2
No		X							X	1	0.2

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.5 Treatment changes

Table 5.5-3 Most frequent treatment combinations at V5 by achievement of target value (depending on cardiovascular risk) - ITT

Treatment response	Atorvastatin	Bile acid sequestrant	Ezetimib	Fibrate	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin	n	%*
No		X			X					1	0.2
No		X	X							1	0.2
No		X	X	X						1	0.2
No	X								X	1	0.2
No	X			X		X				1	0.2
No	X		X					X	X	1	0.2
No	X		X		X		X		X	1	0.2
No	X		X		X	X		X	X	1	0.2
No	X		X	X						1	0.2
No	X		X	X				X	X	1	0.2
No	X		X	X	X	X	X	X	X	1	0.2
No	X	X	X						X	1	0.2
Yes	X		X							65	10.6
Yes			X							22	3.6
Yes									X	20	3.3
Yes	X									19	3.1
Yes			X						X	18	2.9
Yes	X		X						X	7	1.1
Yes			X					X		5	0.8
Yes				X						4	0.7
Yes				X					X	3	0.5
Yes	X			X						3	0.5

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.5 Treatment changes

Table 5.5-3 Most frequent treatment combinations at V5 by achievement of target value (depending on cardiovascular risk) - ITT

Treatment response	Atorvastatin	Bile acid sequestrant	Ezetimib	Fibrate	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin	n	%*
Yes								X		2	0.3
Yes							X			2	0.3
Yes			X		X					2	0.3
Yes			X	X					X	2	0.3
Yes	X								X	2	0.3
Yes	X		X				X			2	0.3
Yes	X		X	X						2	0.3
Yes	X		X	X	X				X	2	0.3
Yes	X	X	X							2	0.3
Yes	X	X	X	X	X	X	X	X	X	2	0.3
Yes								X	X	1	0.2
Yes							X		X	1	0.2
Yes					X					1	0.2
Yes				X	X					1	0.2
Yes			X				X			1	0.2
Yes			X	X						1	0.2
Yes		X								1	0.2
Yes		X						X		1	0.2
Yes		X	X			X				1	0.2
Yes	X							X	X	1	0.2
Yes	X		X				X		X	1	0.2
Yes	X		X			X	X	X	X	1	0.2
Yes	X		X		X				X	1	0.2

5 Concomitant lipid-lowering therapy

5.5 Treatment changes

Table 5.5-3 Most frequent treatment combinations at V5 by achievement of target value (depending on cardiovascular risk) - ITT

Treatment response	Atorvastatin	Bile acid sequestrant	Ezetimib	Fibrate	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin	n	%*
Yes	X		X		X			X	X	1	0.2
Yes	X		X	X					X	1	0.2
Yes	X		X	X	X	X			X	1	0.2
Yes	X	X								1	0.2
Yes	X	X	X	X	X			X		1	0.2

* Percentages based on the ITT population N = 613

Treatment response depending on cardiovascular risk: reaching a target value of 70 mg/dl respective 100 mg/dl

5 Concomitant lipid-lowering therapy

Listings

Listing 5.1 Apheresis information - Patients in SAF with apheresis prior to start of PRALUENT

Subject ID	Documentation visit	Treatment change	Prior to start of PRALUENT	Apherese (yes, no)	Apherese (yes,no) - derived	Frequency	Main reason for apheresis	Start year of apheresis
5	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL	
5	V1 Baseline	Yes	No	Missing	Missing			
5	V2	No	No	Missing	Missing			
5	V3	No	No	Missing	Missing			
5	V4	No	No	Missing	Missing			
5	V5	No	No	Missing	Missing			
6	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased Lp(a)	2014
6	V1 Baseline	No	No	Missing	Yes			
6	V2	No	No	Missing	Missing			
6	V3	No	No	Missing	Missing			
6	V4	No	No	Missing	Missing			
6	V5	Yes	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
31	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL and increased Lp(a)	2011
31	V1 Baseline	No	No	Missing	Yes			
31	V2	No	No	Missing	Missing			
31	V3	No	No	No	No			
31	V4	No	No	No	No			
31	V5	No	No	No	No			
36	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL	
36	V1 Baseline	Yes	No	No	No			
36	V2	Yes	No	Missing	Missing			
36	V3	Yes	No	Missing	Missing			

5 Concomitant lipid-lowering therapy

Listings

Listing 5.1 Apheresis information - Patients in SAF with apheresis prior to start of PRALUENT

36	V4	No	No	Missing	Missing			
36	V5	No	No	Missing	Missing			
41	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL	2003
41	V1 Baseline	No	No	Missing	Yes			
41	V2	No	No	Missing	Missing			
41	V3		No	Missing	Missing			
41	V4	No	No	Missing	Missing			
41	V5	No	No	Missing	Missing			
45	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL	2004
45	V1 Baseline	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
45	V2	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
45	V3	No	No	Missing	Missing			
45	V4	No	No	No	No			
45	V5		No	Missing	Missing			
60	V1 Baseline		Yes	Yes		Missing	Increased LDL	
60	V1 Baseline	Yes	No	Missing	Missing			
60	V2	No	No	Missing	Missing			
60	V3	Yes	No	No	No			
60	V4	No	No	No	No			
60	V5	Yes	No	No	No			
146	V1 Baseline		Yes	Yes		Missing	Increased LDL	1999
146	V1 Baseline	No	No	Yes	Yes	Missing	Increased LDL	
146	V2	Yes	No	No	No			
146	V3	No	No	Missing	Missing			
165	V1 Baseline		Yes	Yes		Missing	Increased LDL	

5 Concomitant lipid-lowering therapy

Listings

Listing 5.1 Apheresis information - Patients in SAF with apheresis prior to start of PRALUENT

165	V1 Baseline	Yes	No	Missing	Missing			
165	V2	No	No	Missing	Missing			
165	V3	Yes	No	Missing	Missing			
197	V1 Baseline		Yes	Yes		Every two weeks	Increased LDL and increased Lp(a)	2011
197	V1 Baseline	No	No	Yes	Yes	Every two weeks	Increased LDL and increased Lp(a)	
197	V2	No	No	Yes	Yes	Every two weeks	Missing	
197	V3	No	No	Missing	Missing			
197	V4	No	No	No	No			
197	V5	No	No	Missing	Missing			
266	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Missing	2011
266	V1 Baseline	Yes	No	Yes	Yes	Weekly	Increased Lp(a)	
266	V2	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
266	V3	No	No	Missing	Missing			
266	V4	No	No	Missing	Missing			
266	V5	No	No	Missing	Missing			
283	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL	
283	V1 Baseline	No	No	Yes	Yes	Weekly	Increased LDL	
283	V2		No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
283	V3	Yes	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
283	V4	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
283	V5	Yes	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
320	V1 Baseline		Yes	Yes		Missing	Increased LDL	
320	V1 Baseline		No	Missing	Missing			
320	V2	No	No	Missing	Missing			
320	V3	No	No	Missing	Missing			

5 Concomitant lipid-lowering therapy

Listings

Listing 5.1 Apheresis information - Patients in SAF with apheresis prior to start of PRALUENT

320	V4	No	No	Missing	Missing			
320	V5	No	No	Missing	Missing			
342	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL	1984
342	V1 Baseline	Yes	No	Yes	Yes	Every two weeks	Increased LDL	
342	V2	No	No	Yes	Yes	Every two weeks	Missing	
342	V3	No	No	Yes	Yes	Every two weeks	Missing	
342	V4	Yes	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
342	V5	No	No	Missing	Missing			
357	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased Lp(a)	2001
357	V1 Baseline	No	No	Missing	Yes			
357	V2	No	No	Missing	Missing			
357	V3	No	No	Missing	Missing			
357	V4	No	No	Missing	Missing			
357	V5	No	No	Missing	Missing			
485	V1 Baseline		Yes	Yes		Missing	Increased LDL	
485	V1 Baseline	No	No	No	Yes			
485	V2	No	No	No	No			
485	V3	No	No	No	No			
485	V4	No	No	No	No			
485	V5	No	No	No	No			
524	V1 Baseline		Yes	Yes		Missing	Increased LDL	
524	V1 Baseline	No	No	Missing	Yes			
524	V2	No	No	Missing	Missing			
524	V3	No	No	Missing	Missing			
524	V4	No	No	Missing	Missing			

5 Concomitant lipid-lowering therapy

Listings

Listing 5.1 Apheresis information - Patients in SAF with apheresis prior to start of PRALUENT

524	V5	No	No	Missing	Missing			
639	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL	2014
639	V1 Baseline	No	No	Yes	Yes	Weekly	Increased LDL	
639	V2	No	No	Missing	Missing			
639	V3	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
639	V4		No	No	No			
639	V5	Yes	No	Yes	Yes	Every two weeks	Missing	
667	V1 Baseline		Yes	Yes		Missing	Increased LDL	
667	V1 Baseline	No	No	No	Yes			
667	V2	No	No	No	No			
667	V3	No	No	Missing	Missing			
667	V4		No	Missing	Missing			
699	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL	1996
699	V1 Baseline	No	No	No	Yes			
699	V2	No	No	No	No			
699	V3	Yes	No	No	No			
699	V4	No	No	Missing	Missing			
699	V5	No	No	Missing	Missing			
702	V1 Baseline		Yes	Yes		Missing	Increased LDL and increased Lp(a)	
702	V1 Baseline	Yes	No	Yes	Yes	Missing	Increased LDL and increased Lp(a)	
702	V2	No	No	No	No			
702	V3	No	No	No	No			
702	V4	No	No	No	No			
702	V5	No	No	No	No			
742	V1 Baseline		Yes	Yes		Every two weeks	Increased LDL	2008

5 Concomitant lipid-lowering therapy

Listings

Listing 5.1 Apheresis information - Patients in SAF with apheresis prior to start of PRALUENT

742	V1 Baseline	No	No	Missing	Yes			
742	V2	No	No	No	No			
742	V3	No	No	No	No			
742	V4	No	No	Missing	Missing			
742	V5	No	No	No	No			
763	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL	
763	V1 Baseline	Yes	No	No	No			
763	V2	No	No	Missing	Missing			
763	V3	No	No	Missing	Missing			
763	V4	No	No	Missing	Missing			
763	V5	No	No	Missing	Missing			
777	V1 Baseline		Yes	Yes		Missing	Increased LDL	
777	V1 Baseline	No	No	No	Yes			
777	V2	No	No	No	No			
777	V3	No	No	Missing	Missing			
777	V4	No	No	Missing	Missing			
786	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL and increased Lp(a)	2011
786	V1 Baseline	No	No	No	Yes			
786	V2	No	No	No	No			
786	V3	No	No	No	No			
786	V4	No	No	No	No			
786	V5	No	No	No	No			
810	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL	1989
810	V1 Baseline	Yes	No	No	No			
810	V2	No	No	Missing	Missing			

5 Concomitant lipid-lowering therapy

Listings

Listing 5.1 Apheresis information - Patients in SAF with apheresis prior to start of PRALUENT

810	V3	Yes	No	No	No			
810	V4	Yes	No	Missing	Missing			
810	V5	No	No	Missing	Missing			
817	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL	1989
817	V1 Baseline	No	No	Missing	Yes			
817	V2	No	No	No	No			
817	V3	No	No	No	No			
817	V4	Yes	No	Missing	Missing			
817	V5	No	No	Missing	Missing			
1053	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL	
1053	V1 Baseline	No	No	Missing	Yes			
1053	V2	No	No	No	No			
1053	V4	No	No	Missing	Missing			
1053	V5	No	No	Missing	Missing			
1057	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL and increased Lp(a)	2016
1057	V1 Baseline		No	Yes	Yes	Weekly	Increased LDL and increased Lp(a)	
1057	V2	Yes	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
1077	V1 Baseline		Yes	Yes		Missing	Increased LDL	
1077	V1 Baseline	No	No	Missing	Yes			
1077	V2	No	No	Missing	Missing			
1077	V3	No	No	Missing	Missing			
1077	V4	No	No	Missing	Missing			
1077	V5	No	No	Missing	Missing			
1105	V1 Baseline		Yes	Yes		Missing	Increased LDL	
1105	V1 Baseline	No	No	Missing	Yes			

5 Concomitant lipid-lowering therapy

Listings

Listing 5.1 Apheresis information - Patients in SAF with apheresis prior to start of PRALUENT

1105	V2	No	No	Missing	Missing			
1105	V3	No	No	Missing	Missing			
1105	V4	No	No	Missing	Missing			
1105	V5	No	No	Missing	Missing			
1200	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL	
1200	V1 Baseline	No	No	Yes	Yes	Weekly	Increased LDL	
1200	V2	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
1200	V3	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
1200	V4	No	No	Missing	Missing			
1200	V5	No	No	Missing	Missing			
1201	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased Lp(a)	2013
1201	V1 Baseline	No	No	Yes	Yes	Weekly	Increased Lp(a)	
1201	V2	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
1201	V3	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
1201	V4	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
1201	V5	No	No	Yes	Yes	Every two weeks	Missing	
1202	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL	2014
1202	V1 Baseline		No	Yes	Yes	Weekly	Increased LDL	
1202	V2	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
1202	V3	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
1202	V4	No	No	Missing	Missing			
1202	V5	No	No	Missing	Missing			
1203	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL and increased Lp(a)	2005
1203	V1 Baseline	No	No	Yes	Yes	Weekly	Increased LDL and increased Lp(a)	
1203	V2	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	

5 Concomitant lipid-lowering therapy

Listings

Listing 5.1 Apheresis information - Patients in SAF with apheresis prior to start of PRALUENT

1203	V3	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
1203	V4	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
1203	V5	No	No	No	No			
1204	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL	2009
1204	V1 Baseline	No	No	Yes	Yes	Weekly	Increased LDL	
1204	V2	No	No	Missing	Missing			
1204	V3	No	No	Missing	Missing			
1204	V4	No	No	Missing	Missing			
1204	V5	No	No	Missing	Missing			
1248	V1 Baseline		Yes	Yes		Missing	Increased LDL	
1248	V1 Baseline	No	No	No	Yes			
1248	V2	No	No	Missing	Missing			
1248	V3	No	No	Missing	Missing			
1248	V4	No	No	Missing	Missing			
1248	V5	No	No	Missing	Missing			
1318	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL	1996
1318	V1 Baseline	No	No	No	Yes			
1318	V2	No	No	No	No			
1318	V3	No	No	No	No			
1318	V4	No	No	No	No			
1320	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL	1997
1320	V1 Baseline		No	Missing	Missing			
1320	V2	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
1320	V3	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
1341	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL	2000

5 Concomitant lipid-lowering therapy

Listings

Listing 5.1 Apheresis information - Patients in SAF with apheresis prior to start of PRALUENT

1341	V1 Baseline	Yes	No	Missing	Missing			
1341	V2		No	Missing	Missing			
1341	V3		No	Missing	Missing			
1364	V1 Baseline		Yes	Yes		Missing	Increased LDL	
1364	V1 Baseline	Yes	No	No	No			
1364	V3	No	No	No	No			
1364	V4	Yes	No	No	No			
1425	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL	1996
1425	V1 Baseline	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
1425	V2	Yes	No	No	No			
1425	V3	No	No	No	No			
1425	V4	No	No	No	No			
1425	V5	No	No	No	No			
1472	V1 Baseline		Yes	Yes		Every two weeks	Increased LDL	
1472	V1 Baseline	No	No	Missing	Yes			
1472	V2	No	No	Missing	Missing			
1472	V3	No	No	Missing	Missing			
1551	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased Lp(a)	1997
1551	V1 Baseline	No	No	Missing	Yes			
1551	V2	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
1551	V3	No	No	Missing	Missing			
1551	V4	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
1551	V5	Yes	No	No	No			
1581	V1 Baseline		Yes	Yes		Missing	Increased LDL	
1581	V1 Baseline	No	No	No	Yes			

5 Concomitant lipid-lowering therapy

Listings

Listing 5.1 Apheresis information - Patients in SAF with apheresis prior to start of PRALUENT

1581	V2	No	No	No	No			
1581	V3	No	No	No	No			
1581	V4	No	No	Missing	Missing			
1581	V5	No	No	Missing	Missing			
1623	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased Lp(a)	2013
1623	V1 Baseline	No	No	Yes	Yes	Weekly	Increased Lp(a)	
1623	V2	Yes	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
1623	V3	No	No	Missing	Missing			
1623	V4	No	No	Missing	Missing			
1623	V5		No	Missing	Missing			
1782	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL	2014
1782	V1 Baseline	Yes	No	No	No			
1782	V2	No	No	No	No			
1782	V3	No	No	No	No			
1782	V4	No	No	No	No			
1782	V5	No	No	No	No			
1901	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL	2012
1901	V1 Baseline		No	No	No			
1901	V2	No	No	No	No			
1901	V4	No	No	Missing	Missing			
1901	V5	No	No	No	No			
1904	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Missing	2016
1904	V1 Baseline	No	No	Missing	Yes			
1904	V3	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
1904	V4	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	

5 Concomitant lipid-lowering therapy

Listings

Listing 5.1 Apheresis information - Patients in SAF with apheresis prior to start of PRALUENT

1904	V5	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
1913	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL	2009
1913	V1 Baseline	Yes	No	No	No			
1913	V2	No	No	No	No			
1913	V3	No	No	Missing	Missing			
1913	V4	No	No	No	No			
1913	V5	No	No	No	No			
1915	V1 Baseline		Yes	Yes		Weekly	Increased LDL and increased Lp(a)	2009
1915	V1 Baseline	No	No	Missing	Yes			
1915	V2		No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
1915	V3	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
1915	V4	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	
1915	V5	No	No	Yes	Yes	Weekly	Missing	

* Derived: Value from prior to start of PRALUENT is used for value at onset of PRALUENT if there is no change in the medication

Table of Contents

6 Treatment	3
6.1 Treatment onset	3
Table 6.1-1 Dosage (including missing values) - ITT	3
Table 6.1-1a Dosage by gender (male, female) (including missing values) - ITT	4
Table 6.1-1b Dosage by age at baseline (<65, >=65) (including missing values) - ITT	5
Table 6.1-1c Dosage by FH (yes, no, unknown) (including missing values) - ITT	6
Table 6.1-1d Dosage by Diabetes mellitus (no, Type 1, Type 2) (including missing values) - ITT	7
Table 6.1-1e Dosage by CHD (yes, no) (including missing values) - ITT	8
Table 6.1-2 Dosage (valid data analysis) - ITT	9
Table 6.1-2a Dosage by gender (male, female) (valid data analysis) - ITT	10
Table 6.1-2b Dosage by age at baseline (<65, >=65) (valid data analysis) - ITT	11
Table 6.1-2c Dosage by FH (yes, no, unknown) (valid data analysis) - ITT	12
Table 6.1-2d Dosage by Diabetes mellitus (no, Type 1, Type 2) (valid data analysis) - ITT	13
Table 6.1-2e Dosage by CHD (yes, no) (valid data analysis) - ITT	14
6.2 Dosage changes	15
Table 6.2-1 Dosage changes (including missing values) - ITT	15
Table 6.2-1a Dosage changes by gender (male, female) (including missing values) - ITT	16
Table 6.2-1b Dosage changes by age at baseline (<65, >=65) (including missing values) - ITT	17
Table 6.2-1c Dosage changes by FH (yes, no, unknown) (including missing values) - ITT	18
Table 6.2-1d Dosage changes by Diabetes mellitus (no, Type 1, Type 2) (including missing values) - ITT	19
Table 6.2-1e Dosage changes by CHD (yes, no) (including missing values) - ITT	20
Table 6.2-2 Dosage changes (valid data analysis) - ITT	21
Table 6.2-2a Dosage changes by gender (male, female) (valid data analysis) - ITT	22
Table 6.2-2b Dosage changes by age at baseline (<65, >=65) (valid data analysis) - ITT	23
Table 6.2-2c Dosage changes by FH (yes, no, unknown) (valid data analysis) - ITT	24
Table 6.2-2d Dosage changes by Diabetes mellitus (no, Type 1, Type 2) (valid data analysis) - ITT	25
Table 6.2-2e Dosage changes by CHD (yes, no) (valid data analysis) - ITT	26
Table 6.2-3 Dosage changes during the study (only up-titration, only down-titration, constant value, up and down-titration) - ITT	27
Table 6.2-4 Dosage changes during the study (only up-titration, only down-titration, constant value, up and down-titration) by starting dosage (75 mg, 150 mg) - ITT	28
6.3 Injecting person	29
Table 6.3-1 Person who administered last reported injection (including missing values) - ITT	29
Table 6.3-2 Person who administered last reported injection (valid data analysis) - ITT	30
6.4 Treatment duration	31
Table 6.4 Treatment duration [days] - ITT	31
6.5 Treatment continuation	32
Table 6.5-1a Treatment continuation at V5 (including missing values) - ITT	32

Table 6.5-1b Treatment continuation at V5 (valid data analysis) - ITT.....	33
Table 6.5-2 Treatment discontinuation during study - ITT.....	34
Table 6.5-3 Any discontinuation - ITT.....	35
Table 6.5-3a Any discontinuation by therapeutic speciality of prescribing physician (Group 1, Group 2) - ITT.....	36
Table 6.5-3b Any discontinuation by type of health insurance (Government health plan, private health care) - ITT.....	37
Table 6.5-3c Any discontinuation by date of first Praluent injection (first half of patients, second half of patients) - ITT.....	38
Table 6.5-3d Any discontinuation by last response to Praluent treatment (>75%, 75-15%, <15% LDL-C reduction) - ITT.....	39
Table 6.5-4 Reason for treatment discontinuation - ITT patients with any discontinuation.....	40
Table 6.5-4a Reason for treatment discontinuation by therapeutic speicality of prescribing physician (Group 1, Group 2) - ITT patients with any discontinuation.....	41
Table 6.5-4b Reason for treatment discontinuation by type of health insurance (Government health plan, private health care) - ITT patients with any discontinuation.....	42
Table 6.5-4c Reason for treatment discontinuation by date of first Praluent injection (first half of patients, second half of patients) - ITT patients with any discontinuation.....	43
Table 6.5-4d Reason for treatment discontinuation by last response to Praluent treatment (>75%, 75-15%, <15% LDL-C reduction) - ITT patients with any discontinuation.....	44
Listings.....	45
Listing 6.1 Other reasons for treatment discontinuation.....	45

6 Treatment

6.1 Treatment onset

Table 6.1-1 Dosage (including missing values) - ITT

Treatment onset	n	%
75 mg	446	72.9
150 mg	150	24.5
Missing	16	2.6
Total	612	100.0

6 Treatment

6.1 Treatment onset

Table 6.1-1a Dosage by gender (male, female) (including missing values) - ITT

Treatment onset	Male		Female	
	n	%	n	%
75 mg	278	70.6	164	76.6
150 mg	108	27.4	42	19.6
Missing	8	2.0	8	3.7
Total	394	100.0	214	100.0

6 Treatment

6.1 Treatment onset

Table 6.1-1b Dosage by age at baseline (<65, >=65) (including missing values) - ITT

Treatment onset	Age <65 years		Age >=65 years	
	n	%	n	%
75 mg	245	71.8	181	73.0
150 mg	85	24.9	63	25.4
Missing	11	3.2	4	1.6
Total	341	100.0	248	100.0

6 Treatment

6.1 Treatment onset

Table 6.1-1c Dosage by FH (yes, no, unknown) (including missing values) - ITT

Treatment onset	FH		No FH		Unknown FH	
	n	%	n	%	n	%
75 mg	227	73.0	23	67.6	196	73.4
150 mg	75	24.1	11	32.4	64	24.0
Missing	9	2.9	0	0.0	7	2.6
Total	311	100.0	34	100.0	267	100.0

6 Treatment

6.1 Treatment onset

Table 6.1-1d Dosage by Diabetes mellitus (no, Type 1, Type 2) (including missing values) - ITT

Treatment onset	no Diabetes		Diabetes type 1		Diabetes type 2	
	n	%	n	%	n	%
75 mg	319	72.8	9	90.0	113	73.4
150 mg	109	24.9	1	10.0	37	24.0
Missing	10	2.3	0	0.0	4	2.6
Total	438	100.0	10	100.0	154	100.0

6 Treatment

6.1 Treatment onset

Table 6.1-1e Dosage by CHD (yes, no) (including missing values) - ITT

Treatment onset	CHD		no CHD	
	n	%	n	%
75 mg	320	72.2	73	84.9
150 mg	112	25.3	11	12.8
Missing	11	2.5	2	2.3
Total	443	100.0	86	100.0

6 Treatment

6.1 Treatment onset

Table 6.1-2 Dosage (valid data analysis) - ITT

Treatment onset	n	%
75 mg	446	74.8
150 mg	150	25.2
Total	596	100.0

6 Treatment

6.1 Treatment onset

Table 6.1-2a Dosage by gender (male, female) (valid data analysis) - ITT

Treatment onset	Male		Female	
	n	%	n	%
75 mg	278	72.0	164	79.6
150 mg	108	28.0	42	20.4
Total	386	100.0	206	100.0

6 Treatment

6.1 Treatment onset

Table 6.1-2b Dosage by age at baseline (<65, >=65) (valid data analysis) - ITT

Treatment onset	Age <65 years		Age >=65 years	
	n	%	n	%
75 mg	245	74.2	181	74.2
150 mg	85	25.8	63	25.8
Total	330	100.0	244	100.0

6 Treatment

6.1 Treatment onset

Table 6.1-2c Dosage by FH (yes, no, unknown) (valid data analysis) - ITT

Treatment onset	FH		No FH		Unknown FH	
	n	%	n	%	n	%
75 mg	227	75.2	23	67.6	196	75.4
150 mg	75	24.8	11	32.4	64	24.6
Total	302	100.0	34	100.0	260	100.0

6 Treatment

6.1 Treatment onset

Table 6.1-2d Dosage by Diabetes mellitus (no, Type 1, Type 2) (valid data analysis) - ITT

Treatment onset	no Diabetes		Diabetes type 1		Diabetes type 2	
	n	%	n	%	n	%
75 mg	319	74.5	9	90.0	113	75.3
150 mg	109	25.5	1	10.0	37	24.7
Total	428	100.0	10	100.0	150	100.0

6 Treatment

6.1 Treatment onset

Table 6.1-2e Dosage by CHD (yes, no) (valid data analysis) - ITT

Treatment onset	CHD		no CHD	
	n	%	n	%
75 mg	320	74.1	73	86.9
150 mg	112	25.9	11	13.1
Total	432	100.0	84	100.0

6 Treatment

6.2 Dosage changes

Table 6.2-1 Dosage changes (including missing values) - ITT

	Visit							
	V2		V3		V4		V5	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Dosage change category								
Up-titration (75 mg to 150 mg)	33	5.7	37	6.5	25	4.5	6	1.2
Maintenance at 75 mg	362	62.6	302	53.4	261	46.8	224	43.0
Maintenance at 150 mg	146	25.3	173	30.6	228	40.9	237	45.5
Down-titration (150 mg to 75 mg)	1	0.2	4	0.7	3	0.5	3	0.6
Patient discontinuing PRALUENT treatment	16	2.8	20	3.5	22	3.9	31	6.0
Missing	20	3.5	30	5.3	19	3.4	20	3.8
Total	578	100.0	566	100.0	558	100.0	521	100.0

6 Treatment

6.2 Dosage changes

Table 6.2-1a Dosage changes by gender (male, female) (including missing values) - ITT

	V2				V3				V4				V5			
	Male		Female		Male		Female		Male		Female		Male		Female	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Up-titration (75 mg to 150 mg)	18	4.8	15	7.5	21	5.8	16	8.0	13	3.6	12	6.2	5	1.5	1	0.6
Maintenance at 75 mg	229	61.2	130	64.7	192	53.2	106	52.7	171	47.4	87	44.8	151	44.4	72	40.2
Maintenance at 150 mg	102	27.3	44	21.9	115	31.9	58	28.9	150	41.6	78	40.2	156	45.9	81	45.3
Down-titration (150 mg to 75 mg)	0	0.0	1	0.5	4	1.1	0	0.0	3	0.8	0	0.0	0	0.0	3	1.7
Patient discontinuing PRALUENT treatment	11	2.9	5	2.5	13	3.6	7	3.5	13	3.6	9	4.6	19	5.6	11	6.1
Missing	14	3.7	6	3.0	16	4.4	14	7.0	11	3.0	8	4.1	9	2.6	11	6.1
Total	374	100.0	201	100.0	361	100.0	201	100.0	361	100.0	194	100.0	340	100.0	179	100.0

6 Treatment

6.2 Dosage changes

Table 6.2-1b Dosage changes by age at baseline (<65, >=65) (including missing values) - ITT

	V2				V3				V4				V5			
	Age <65 years		Age >=65 years		Age <65 years		Age >=65 years		Age <65 years		Age >=65 years		Age <65 years		Age >=65 years	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Up-titration (75 mg to 150 mg)	17	5.3	15	6.3	19	6.1	16	6.8	16	5.2	7	3.0	2	0.7	4	1.8
Maintenance at 75 mg	198	62.3	151	62.9	168	54.2	121	51.3	139	45.4	114	48.9	128	44.6	90	41.3
Maintenance at 150 mg	83	26.1	61	25.4	95	30.6	74	31.4	126	41.2	96	41.2	132	46.0	100	45.9
Down-titration (150 mg to 75 mg)	0	0.0	1	0.4	3	1.0	1	0.4	2	0.7	1	0.4	0	0.0	1	0.5
Patient discontinuing PRALUENT treatment	11	3.5	4	1.7	11	3.5	9	3.8	12	3.9	9	3.9	15	5.2	14	6.4
Missing	9	2.8	8	3.3	14	4.5	15	6.4	11	3.6	6	2.6	10	3.5	9	4.1
Total	318	100.0	240	100.0	310	100.0	236	100.0	306	100.0	233	100.0	287	100.0	218	100.0

6 Treatment

6.2 Dosage changes

Table 6.2-1c Dosage changes by FH (yes, no, unknown) (including missing values) - ITT

	V2						V3						V4						V5					
	FH		No FH		Unknown FH		FH		No FH		Unknown FH		FH		No FH		Unknown FH		FH		No FH		Unknown FH	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Up-titration (75 mg to 150 mg)	17	5.7	1	3.3	15	6.0	22	7.7	0	0.0	15	6.0	15	5.3	1	3.0	9	3.7	4	1.5	1	3.4	1	0.4
Maintenance at 75 mg	180	60.6	21	70.0	161	64.1	155	54.0	15	50.0	132	53.0	123	43.6	17	51.5	121	49.8	102	38.9	15	51.7	107	46.5
Maintenance at 150 mg	77	25.9	8	26.7	61	24.3	88	30.7	10	33.3	75	30.1	121	42.9	11	33.3	96	39.5	121	46.2	13	44.8	103	44.8
Down-titration (150 mg to 75 mg)	1	0.3	0	0.0	0	0.0	1	0.3	2	6.7	1	0.4	1	0.4	1	3.0	1	0.4	3	1.1	0	0.0	0	0.0
Patient discontinuing PRALUENT treatment	10	3.4	0	0.0	6	2.4	9	3.1	1	3.3	10	4.0	12	4.3	2	6.1	8	3.3	15	5.7	0	0.0	16	7.0
Missing	12	4.0	0	0.0	8	3.2	12	4.2	2	6.7	16	6.4	10	3.5	1	3.0	8	3.3	17	6.5	0	0.0	3	1.3
Total	297	100.0	30	100.0	251	100.0	287	100.0	30	100.0	249	100.0	282	100.0	33	100.0	243	100.0	262	100.0	29	100.0	230	100.0

6 Treatment

6.2 Dosage changes

Table 6.2-1d Dosage changes by Diabetes mellitus (no, Type 1, Type 2) (including missing values) - ITT

	V2						V3						V4						V5					
	no Diabetes		Diabetes type 1		Diabetes type 2		no Diabetes		Diabetes type 1		Diabetes type 2		no Diabetes		Diabetes type 1		Diabetes type 2		no Diabetes		Diabetes type 1		Diabetes type 2	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Up-titration (75 mg to 150 mg)	21	5.1	0	0.0	10	6.8	25	6.1	0	0.0	12	8.5	16	4.0	0	0.0	8	5.6	4	1.1	0	0.0	2	1.5
Maintenance at 75 mg	259	62.7	7	70.0	91	61.9	220	54.1	7	70.0	71	50.4	192	47.9	6	75.0	59	41.5	167	44.7	3	42.9	50	37.3
Maintenance at 150 mg	108	26.2	1	10.0	36	24.5	125	30.7	1	10.0	46	32.6	157	39.2	2	25.0	67	47.2	165	44.1	2	28.6	68	50.7
Down-titration (150 mg to 75 mg)	1	0.2	0	0.0	0	0.0	4	1.0	0	0.0	0	0.0	2	0.5	0	0.0	1	0.7	2	0.5	0	0.0	1	0.7
Patient discontinuing PRALUENT treatment	11	2.7	1	10.0	4	2.7	14	3.4	2	20.0	3	2.1	19	4.7	0	0.0	3	2.1	22	5.9	1	14.3	8	6.0
Missing	13	3.1	1	10.0	6	4.1	19	4.7	0	0.0	9	6.4	15	3.7	0	0.0	4	2.8	14	3.7	1	14.3	5	3.7
Total	413	100.0	10	100.0	147	100.0	407	100.0	10	100.0	141	100.0	401	100.0	8	100.0	142	100.0	374	100.0	7	100.0	134	100.0

6 Treatment

6.2 Dosage changes

Table 6.2-1e Dosage changes by CHD (yes, no) (including missing values) - ITT

	V2				V3				V4				V5			
	CHD		no CHD		CHD		no CHD		CHD		no CHD		CHD		no CHD	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Up-titration (75 mg to 150 mg)	23	5.5	8	9.8	31	7.5	2	2.5	16	3.9	3	3.8	5	1.3	0	0.0
Maintenance at 75 mg	262	62.7	56	68.3	216	52.2	51	63.8	195	47.4	40	51.3	167	42.8	36	49.3
Maintenance at 150 mg	111	26.6	11	13.4	129	31.2	20	25.0	173	42.1	27	34.6	183	46.9	26	35.6
Down-titration (150 mg to 75 mg)	0	0.0	1	1.2	4	1.0	0	0.0	3	0.7	0	0.0	2	0.5	0	0.0
Patient discontinuing PRALUENT treatment	8	1.9	4	4.9	13	3.1	3	3.8	12	2.9	4	5.1	19	4.9	8	11.0
Missing	14	3.3	2	2.4	21	5.1	4	5.0	12	2.9	4	5.1	14	3.6	3	4.1
Total	418	100.0	82	100.0	414	100.0	80	100.0	411	100.0	78	100.0	390	100.0	73	100.0

6 Treatment

6.2 Dosage changes

Table 6.2-2 Dosage changes (valid data analysis) - ITT

	Visit							
	V2		V3		V4		V5	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Dosage change category								
Up-titration (75 mg to 150 mg)	33	5.9	37	6.9	25	4.6	6	1.2
Maintenance at 75 mg	362	64.9	302	56.3	261	48.4	224	44.7
Maintenance at 150 mg	146	26.2	173	32.3	228	42.3	237	47.3
Down-titration (150 mg to 75 mg)	1	0.2	4	0.7	3	0.6	3	0.6
Patient discontinuing PRALUENT treatment	16	2.9	20	3.7	22	4.1	31	6.2
Total	558	100.0	536	100.0	539	100.0	501	100.0

6 Treatment

6.2 Dosage changes

Table 6.2-2a Dosage changes by gender (male, female) (valid data analysis) - ITT

	V2				V3				V4				V5			
	Male		Female		Male		Female		Male		Female		Male		Female	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Up-titration (75 mg to 150 mg)	18	5.0	15	7.7	21	6.1	16	8.6	13	3.7	12	6.5	5	1.5	1	0.6
Maintenance at 75 mg	229	63.6	130	66.7	192	55.7	106	56.7	171	48.9	87	46.8	151	45.6	72	42.9
Maintenance at 150 mg	102	28.3	44	22.6	115	33.3	58	31.0	150	42.9	78	41.9	156	47.1	81	48.2
Down-titration (150 mg to 75 mg)	0	0.0	1	0.5	4	1.2	0	0.0	3	0.9	0	0.0	0	0.0	3	1.8
Patient discontinuing PRALUENT treatment	11	3.1	5	2.6	13	3.8	7	3.7	13	3.7	9	4.8	19	5.7	11	6.5
Total	360	100.0	195	100.0	345	100.0	187	100.0	350	100.0	186	100.0	331	100.0	168	100.0

6 Treatment

6.2 Dosage changes

Table 6.2-2b Dosage changes by age at baseline (<65, >=65) (valid data analysis) - ITT

	V2				V3				V4				V5			
	Age <65 years		Age >=65 years		Age <65 years		Age >=65 years		Age <65 years		Age >=65 years		Age <65 years		Age >=65 years	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Up-titration (75 mg to 150 mg)	17	5.5	15	6.5	19	6.4	16	7.2	16	5.4	7	3.1	2	0.7	4	1.9
Maintenance at 75 mg	198	64.1	151	65.1	168	56.8	121	54.8	139	47.1	114	50.2	128	46.2	90	43.1
Maintenance at 150 mg	83	26.9	61	26.3	95	32.1	74	33.5	126	42.7	96	42.3	132	47.7	100	47.8
Down-titration (150 mg to 75 mg)	0	0.0	1	0.4	3	1.0	1	0.5	2	0.7	1	0.4	0	0.0	1	0.5
Patient discontinuing PRALUENT treatment	11	3.6	4	1.7	11	3.7	9	4.1	12	4.1	9	4.0	15	5.4	14	6.7
Total	309	100.0	232	100.0	296	100.0	221	100.0	295	100.0	227	100.0	277	100.0	209	100.0

6 Treatment

6.2 Dosage changes

Table 6.2-2c Dosage changes by FH (yes, no, unknown) (valid data analysis) - ITT

	V2						V3						V4						V5					
	FH		No FH		Unknown FH		FH		No FH		Unknown FH		FH		No FH		Unknown FH		FH		No FH		Unknown FH	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Up-titration (75 mg to 150 mg)	17	6.0	1	3.3	15	6.2	22	8.0	0	0.0	15	6.4	15	5.5	1	3.1	9	3.8	4	1.6	1	3.4	1	0.4
Maintenance at 75 mg	180	63.2	21	70.0	161	66.3	155	56.4	15	53.6	132	56.7	123	45.2	17	53.1	121	51.5	102	41.6	15	51.7	107	47.1
Maintenance at 150 mg	77	27.0	8	26.7	61	25.1	88	32.0	10	35.7	75	32.2	121	44.5	11	34.4	96	40.9	121	49.4	13	44.8	103	45.4
Down-titration (150 mg to 75 mg)	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.4	2	7.1	1	0.4	1	0.4	1	3.1	1	0.4	3	1.2	0	0.0	0	0.0
Patient discontinuing PRALUENT treatment	10	3.5	0	0.0	6	2.5	9	3.3	1	3.6	10	4.3	12	4.4	2	6.3	8	3.4	15	6.1	0	0.0	16	7.0
Total	285	100.0	30	100.0	243	100.0	275	100.0	28	100.0	233	100.0	272	100.0	32	100.0	235	100.0	245	100.0	29	100.0	227	100.0

6 Treatment

6.2 Dosage changes

Table 6.2-2d Dosage changes by Diabetes mellitus (no, Type 1, Type 2) (valid data analysis) - ITT

	V2						V3						V4						V5					
	no Diabetes		Diabetes type 1		Diabetes type 2		no Diabetes		Diabetes type 1		Diabetes type 2		no Diabetes		Diabetes type 1		Diabetes type 2		no Diabetes		Diabetes type 1		Diabetes type 2	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Up-titration (75 mg to 150 mg)	21	5.3	0	0.0	10	7.1	25	6.4	0	0.0	12	9.1	16	4.1	0	0.0	8	5.8	4	1.1	0	0.0	2	1.6
Maintenance at 75 mg	259	64.8	7	77.8	91	64.5	220	56.7	7	70.0	71	53.8	192	49.7	6	75.0	59	42.8	167	46.4	3	50.0	50	38.8
Maintenance at 150 mg	108	27.0	1	11.1	36	25.5	125	32.2	1	10.0	46	34.8	157	40.7	2	25.0	67	48.6	165	45.8	2	33.3	68	52.7
Down-titration (150 mg to 75 mg)	1	0.3	0	0.0	0	0.0	4	1.0	0	0.0	0	0.0	2	0.5	0	0.0	1	0.7	2	0.6	0	0.0	1	0.8
Patient discontinuing PRALUENT treatment	11	2.8	1	11.1	4	2.8	14	3.6	2	20.0	3	2.3	19	4.9	0	0.0	3	2.2	22	6.1	1	16.7	8	6.2
Total	400	100.0	9	100.0	141	100.0	388	100.0	10	100.0	132	100.0	386	100.0	8	100.0	138	100.0	360	100.0	6	100.0	129	100.0

6 Treatment

6.2 Dosage changes

Table 6.2-2e Dosage changes by CHD (yes, no) (valid data analysis) - ITT

	V2				V3				V4				V5			
	CHD		no CHD		CHD		no CHD		CHD		no CHD		CHD		no CHD	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Up-titration (75 mg to 150 mg)	23	5.7	8	10.0	31	7.9	2	2.6	16	4.0	3	4.1	5	1.3	0	0.0
Maintenance at 75 mg	262	64.9	56	70.0	216	55.0	51	67.1	195	48.9	40	54.1	167	44.4	36	51.4
Maintenance at 150 mg	111	27.5	11	13.8	129	32.8	20	26.3	173	43.4	27	36.5	183	48.7	26	37.1
Down-titration (150 mg to 75 mg)	0	0.0	1	1.3	4	1.0	0	0.0	3	0.8	0	0.0	2	0.5	0	0.0
Patient discontinuing PRALUENT treatment	8	2.0	4	5.0	13	3.3	3	3.9	12	3.0	4	5.4	19	5.1	8	11.4
Total	404	100.0	80	100.0	393	100.0	76	100.0	399	100.0	74	100.0	376	100.0	70	100.0

6 Treatment

6.2 Dosage changes

Table 6.2-3 Dosage changes during the study (only up-titration, only down-titration, constant value, up and down-titration) - ITT

Dosage changes	n	%
Only up-titrations	93	15.2
Only down-titrations	6	1.0
Up and down-titrations	6	1.0
Constant value	488	79.7
Treatment break	4	0.7
Without dosage change information	15	2.5
Total	612	100.0

Dosage changes considered until treatment discontinuation

No dosage change information available for patients that discontinued at V2

6 Treatment
 6.2 Dosage changes
 Table 6.2-4 Dosage changes during the study (only up-titration, only down-titration, constant value, up and down-titration) by starting dosage (75 mg, 150 mg) - ITT

Dosage changes	75 mg		150 mg	
	n	%	n	%
Only up-titrations	91	20.4	0	0.0
Only down-titrations	0	0.0	6	4.0
Up and down-titrations	5	1.1	1	0.7
Constant value	337	75.6	138	92.0
Treatment break	3	0.7	1	0.7
Without dosage change information	10	2.2	4	2.7
Total	446	100.0	150	100.0

Dosage changes considered until treatment discontinuation

No dosage change information available for patients that discontinued at V2

3 patients with 'only down-titrations' and starting dose=75 mg were grouped into 'up and down-titration'

1 patient with 'only up-titrations' and starting dose = 150 mg was grouped into 'up and down-titration'

6 Treatment

6.3 Injecting person

Table 6.3-1 Person who administered last reported injection (including missing values) - ITT

	Visit									
	V1 Baseline		V2		V3		V4		V5	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Injecting person										
Patient	198	32.4	347	60.0	405	71.6	447	80.1	429	82.3
Doctor	238	38.9	124	21.5	65	11.5	40	7.2	26	5.0
Qualified medical personnel	146	23.9	90	15.6	66	11.7	49	8.8	45	8.6
Relative	4	0.7	3	0.5	8	1.4	7	1.3	4	0.8
Missing	26	4.2	14	2.4	22	3.9	15	2.7	17	3.3
Total	612	100.0	578	100.0	566	100.0	558	100.0	521	100.0

6 Treatment

6.3 Injecting person

Table 6.3-2 Person who administered last reported injection (valid data analysis) - ITT

	Visit									
	V1 Baseline		V2		V3		V4		V5	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Injecting person										
Patient	198	33.8	347	61.5	405	74.4	447	82.3	429	85.1
Doctor	238	40.6	124	22.0	65	11.9	40	7.4	26	5.2
Qualified medical personnel	146	24.9	90	16.0	66	12.1	49	9.0	45	8.9
Relative	4	0.7	3	0.5	8	1.5	7	1.3	4	0.8
Total	586	100.0	564	100.0	544	100.0	543	100.0	504	100.0

6 Treatment

6.4 Treatment duration

Table 6.4 Treatment duration [days] - ITT

Treatment duration [days]								
N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
603	9	164.9	70.4	1.0	142.0	176.0	192.0	535.0

6 Treatment

6.5 Treatment continuation

Table 6.5-1a Treatment continuation at V5 (including missing values) - ITT

Treatment continuation	n	%
Yes	483	92.7
No	31	6.0
Missing	7	1.3
Total	521	100.0

6 Treatment

6.5 Treatment continuation

Table 6.5-1b Treatment continuation at V5 (valid data analysis) - ITT

Treatment continuation	n	%
Yes	483	94.0
No	31	6.0
Total	514	100.0

6 Treatment

6.5 Treatment continuation

Table 6.5-2 Treatment discontinuation during study - ITT

		n	%
Visit	Treatment discontinuation		
V2	Yes	18	3.1
	No	555	96.0
	Missing	5	0.9
	Total	578	100.0
V3	Treatment discontinuation		
	Yes	20	3.5
	No	534	94.3
	Missing	12	2.1
	Total	566	100.0
V4	Treatment discontinuation		
	Yes	22	3.9
	No	525	94.1
	Missing	11	2.0
	Total	558	100.0
V5	Treatment discontinuation		
	Yes	31	6.0
	No	483	92.7
	Missing	7	1.3
	Total	521	100.0

6 Treatment

6.5 Treatment continuation

Table 6.5-3 Any discontinuation - ITT

	n	%
No discontinuation	530	86.6
Any discontinuation	82	13.4
Total	612	100.0

Any discontinuation defined as: Any documented discontinuation or any reason for discontinuation provided

6 Treatment

6.5 Treatment continuation

Table 6.5-3a Any discontinuation by therapeutic speciality of prescribing physician (Group 1, Group 2) - ITT

							Total	
	Group 1 (not allowed to make first Praluent prescription)		Group 2 (allowed to make first Praluent prescription)		Missing			
	n	%	n	%	n	%	n	%
No discontinuation	148	77.9	91	79.8	32	78.0	271	78.6
Any discontinuation	42	22.1	23	20.2	9	22.0	74	21.4
Total	190	100.0	114	100.0	41	100.0	345	100.0

Any discontinuation defined as: Any documented discontinuation or any reason for discontinuation provided

6 Treatment

6.5 Treatment continuation

Table 6.5-3b Any discontinuation by type of health insurance (Government health plan, private health care) - ITT

	Health insurance				Total	
	Government health plan		Private health care			
	n	%	n	%	n	%
Discontinuation (derived)						
No discontinuation	425	87.1	105	84.7	530	86.6
Any discontinuation	63	12.9	19	15.3	82	13.4
Total	488	100.0	124	100.0	612	100.0

Any discontinuation defined as: Any documented discontinuation or any reason for discontinuation provided

6 Treatment

6.5 Treatment continuation

Table 6.5-3c Any discontinuation by date of first Praluent injection (first half of patients, second half of patients) - ITT

	Date of first Praluent injection (first half of patients vs second half of patients)				Total	
	First praluent injection: First half of patients		First praluent injection: Second half of patients			
	n	%	n	%	n	%
Discontinuation (derived)						
No discontinuation	265	85.8	265	87.5	530	86.6
Any discontinuation	44	14.2	38	12.5	82	13.4
Total	309	100.0	303	100.0	612	100.0

Any discontinuation defined as: Any documented discontinuation or any reason for discontinuation provided

6 Treatment

6.5 Treatment continuation

Table 6.5-3d Any discontinuation by last response to Praluent treatment (>75%, 75-15%, <15% LDL-C reduction) - ITT

	Not evaluable *		No response		Low responder		Medium responder		High responder		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Discontinuation (derived)												
No discontinuation	31	68.9	20	74.1	25	73.5	423	89.6	31	91.2	530	86.6
Any discontinuation	14	31.1	7	25.9	9	26.5	49	10.4	3	8.8	82	13.4
Total	45	100.0	27	100.0	34	100.0	472	100.0	34	100.0	612	100.0

* Not evaluable: Either baseline value missing or value at corresponding visit missing

Low: $\leq 15\%$ and $> 0\%$ LDL-C reduction

Medium: $> 15\%$ and $\leq 75\%$ LDL-C reduction

High: $\geq 75\%$ LDL-C reduction

6 Treatment

6.5 Treatment continuation

Table 6.5-4 Reason for treatment discontinuation - ITT patients with any discontinuation

Reason for discontinuation	n	%
Any discontinuation	82	100.0
Patient`s wish	39	47.6
Therapy change to another PCSK9 inhibitor	2	2.4
Adverse Event	15	18.3
Other reason for discontinuation	36	43.9
No reason specified	6	7.3

Multiple entries were possible in the preceding table

Any discontinuation defined as: Any documented discontinuation or any reason for discontinuation provided

6 Treatment

6.5 Treatment continuation

Table 6.5-4a Reason for treatment discontinuation by therapeutic specialty of prescribing physician (Group 1, Group 2) - ITT patients with any discontinuation

Reason for discontinuation	Therapeutic specialty of the prescribing physician					
	Group 1 (not allowed to make first Praluent prescription)		Group 2 (allowed to make first Praluent prescription)		Missing	
	n	%	n	%	n	%
Number of sites	190	100.0	114	100.0	41	100.0
Any discontinuation	42	22.1	23	20.2	9	22.0
Patient`s wish	23	12.1	8	7.0	6	14.6
Therapy change to another PCSK9 inhibitor	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Adverse Event	6	3.2	9	7.9	0	0.0
Other reason for discontinuation	18	9.5	14	12.3	3	7.3
No reason specified	3	1.6	3	2.6	0	0.0

Multiple entries were possible in the preceding table

Any discontinuation defined as: Any documented discontinuation or any reason for discontinuation provided

6 Treatment
 6.5 Treatment continuation
 Table 6.5-4b Reason for treatment discontinuation by type of health insurance (Government health plan, private health care) - ITT patients with any discontinuation

Reason for discontinuation	Health insurance			
	Government health plan		Private health care	
	n	%	n	%
Any discontinuation	63	100.0	19	100.0
Patient`s wish	29	46.0	10	52.6
Therapy change to another PCSK9 inhibitor	0	0.0	2	10.5
Adverse Event	11	17.5	4	21.1
Other reason for discontinuation	30	47.6	6	31.6
No reason specified	4	6.3	2	10.5

Multiple entries were possible in the preceding table

Any discontinuation defined as: Any documented discontinuation or any reason for discontinuation provided

6 Treatment

6.5 Treatment continuation

Table 6.5-4c Reason for treatment discontinuation by date of first Praluent injection (first half of patients, second half of patients) - ITT patients with any discontinuation

Reason for discontinuation	Date of first Praluent injection (first half of patients vs second half of patients)			
	First praluent injection: First half of patients		First praluent injection: Second half of patients	
	n	%	n	%
Any discontinuation	44	100.0	38	100.0
Patient`s wish	24	54.5	15	39.5
Therapy change to another PCSK9 inhibitor	1	2.3	1	2.6
Adverse Event	5	11.4	10	26.3
Other reason for discontinuation	19	43.2	17	44.7
No reason specified	5	11.4	1	2.6

Multiple entries were possible in the preceding table

Any discontinuation defined as: Any documented discontinuation or any reason for discontinuation provided

6 Treatment

6.5 Treatment continuation

Table 6.5-4d Reason for treatment discontinuation by last response to Praluent treatment (>75%, 75-15%, <15% LDL-C reduction) - ITT patients with any discontinuation

Reason for discontinuation	Response to Praluent treatment									
	Not evaluable *		No response		Low responder		Medium responder		High responder	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Any discontinuation	14	100.0	7	100.0	9	100.0	49	100.0	3	100.0
Patient`s wish	7	50.0	3	42.9	3	33.3	25	51.0	1	33.3
Therapy change to another PCSK9 inhibitor	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.1	0	0.0
Adverse Event	5	35.7	2	28.6	2	22.2	5	10.2	1	33.3
Other reason for discontinuation	3	21.4	4	57.1	5	55.6	24	49.0	0	0.0
No reason specified	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	10.2	1	33.3

* Not evaluable: Either baseline value missing or value at corresponding visit missing

Low: <= 15% and > 0% LDL-C reduction

Medium: > 15% and <= 75% LDL-C reduction

High: >= 75% LDL-C reduction

6 Treatment

Listings

Listing 6.1 Other reasons for treatment discontinuation

Subject ID	Other reason(s) for discontinuation
17	Vom Neurologen zur Behandlung von CIDP abgesetzt
86	Budget-Gründe (Kosten)
103	Unwirksamkeit der Lipid-Wert-Senkung
269	Weiterführung Uniambulanz
291	Keine Alternative
412	Keine Kostenübernahme durch Krankenkasse; Keine Kostenübernahme durch KK
436	Kein Zusatznutzen, keine Weiterverordnung möglich
730	Werte so niedrig & nötig
739	Lipidolog. Konsil
758	Verzogen/Ausland !
760	Pause bei Unklarheit bezügl. d. Kostenübernahme->Überweisung zum Lipidologen am 7.7.16 ausgestellt
780	Geplante Aphaese
820	Ihre Rente sei zu gering um die Kosten d. Medikaments vorzustreckem
858	Ansteigen der Werte Therapieversagen
862	Keine Wirkung
885	Keine Wirksamkeit
1015	Unwirksamkeit
1020	Keine ausreichende Wirkung
1028	Zu aufwendig
1055	Auf Anraten einer Heilpraktikerin
1057	Lipidapherese
1058	CK weiter hoch, Macro-CK wegen Leitlinie noch einmal Versuch mit 2. Statin

6 Treatment

Listings

Listing 6.1 Other reasons for treatment discontinuation

Subject ID	Other reason(s) for discontinuation
1081	Compliance nicht gegeben, Pat. nicht zur Regelmäßigkeit zu bewegen
1095	Anstehende OP
1116	Unklarheit der Erstattungsfähigkeit
1270	Geplante WS-OP
1281	Gewichtszunahme v. 6 kg
1341	Keine Senkung der Lipide
1364	Keine Wirkung
1384	Keine Indikation mehr vorhanden
1398	Patient Unverträglichkeit
1463	Ausstehende Kostenzusage der Krankenkasse; Weiter ausstehende Kostenzusage
1472	Keine Reaktion b. V.a. homozygot. LDL rez. Defekt; Keine Wirkung, homozygote Form somit wahrscheinlich/bestätigt
1540	Fehlendes Ansprechen!
1616	Ab 9.05.16 wieder Inj.
1823	Keine weitere LDL-C-Senkung unter Praluent
1914	Start Apherese-Therapie

Table of Contents

7 Vital signs	2
7.1 Weight.....	2
Table 7.1-1 Course of weight [kg] - ITT.....	2
Table 7.1-2 Absolute change in weight [kg] at V5 in comparison to V1 - ITT patients with pre and post measurements.....	3
7.2 Body mass index (BMI) [kg/m ²]	4
Table 7.2-1 Course of BMI [kg/m ²] - ITT.....	4
Table 7.2-2 Absolute change in BMI [kg/m ²] at V5 in comparison to V1 - ITT patients with pre and post measurement.....	5
Table 7.2-3 Course of BMI in categories (including missing values) - ITT.....	6
Table 7.2-4 Course of BMI in categories (valid data analysis) - ITT.....	7
7.3 Blood pressure (BP).....	8
Table 7.3-1 Course of systolic blood pressure [mmHg] - ITT.....	8
Table 7.3-2 Absolute change in systolic blood pressure [mmHg] at V5 in comparison to V1 - ITT patients with pre and post measurement..	9
Table 7.3-3 Course of diastolic blood pressure [mmHg] - ITT.....	10
Table 7.3-4 Absolute change in diastolic blood pressure [mmHg] at V5 in comparison to V1 - ITT patients with pre and post measurement	11

7 Vital signs

7.1 Weight

Table 7.1-1 Course of weight [kg] - ITT

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
V1 Baseline	600	12	82.7	15.5	49.0	71.8	82.0	92.0	146.0
V4	521	37	82.3	15.0	49.0	71.0	82.0	92.0	132.0
V5	486	35	82.1	15.1	48.4	71.0	82.0	92.0	132.0

7 Vital signs

7.1 Weight

Table 7.1-2 Absolute change in weight [kg] at V5 in comparison to V1 - ITT patients with pre and post measurements

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Weight at V1 Baseline	482	0	82.8	15.7	49.0	71.0	82.0	92.0	146.0
Weight at V5	482	0	82.0	15.1	48.4	71.0	82.0	92.0	132.0
Change (V5-V1)	482	0	-0.7	3.3	-33.0	-2.0	0.0	0.0	12.0

7 Vital signs

7.2 Body mass index (BMI) [kg/m²]Table 7.2-1 Course of BMI [kg/m²] - ITT

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
V1 Baseline	598	14	27.8	4.2	18.0	24.8	27.3	30.2	49.4
V4	514	44	27.7	4.1	18.2	24.7	27.0	30.1	46.3
V5	481	40	27.5	4.1	17.8	24.7	26.9	30.0	45.9

7 Vital signs

7.2 Body mass index [kg/m²]Table 7.2-2 Absolute change in BMI [kg/m²] at V5 in comparison to V1 - ITT patients with pre and post measurement

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
BMI at V1 Baseline	480	0	27.8	4.3	18.0	24.7	27.3	30.1	49.4
BMI at V5	480	0	27.5	4.1	17.8	24.7	26.9	30.0	45.9
Change (V5-V1)	480	0	-0.2	1.1	-11.2	-0.6	0.0	0.0	3.9

7 Vital signs

7.2 Body mass index [kg/m²]

Table 7.2-3 Course of BMI in categories (including missing values) - ITT

	Visit					
	V1 Baseline		V4		V5	
	n	%	n	%	n	%
BMI category						
<19	1	0.2	1	0.2	1	0.2
>=19 and <25	163	26.6	149	26.7	140	26.9
>=25 and <29	273	44.6	228	40.9	218	41.8
>=30	161	26.3	136	24.4	122	23.4
Missing	14	2.3	44	7.9	40	7.7
Total	612	100.0	558	100.0	521	100.0

7 Vital signs

7.2 Body mass index [kg/m²]

Table 7.2-4 Course of BMI in categories (valid data analysis) - ITT

	Visit					
	V1 Baseline		V4		V5	
	n	%	n	%	n	%
BMI category						
<19	1	0.2	1	0.2	1	0.2
>=19 and <25	163	27.3	149	29.0	140	29.1
>=25 and <29	273	45.7	228	44.4	218	45.3
>=30	161	26.9	136	26.5	122	25.4
Total	598	100.0	514	100.0	481	100.0

7 Vital signs

7.3 Blood pressure (BP)

Table 7.3-1 Course of systolic blood pressure [mmHg] - ITT

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
V1 Baseline	595	17	133.1	15.7	90.0	120.0	130.0	140.0	195.0
V2	498	80	132.7	14.5	100.0	122.0	130.0	140.0	190.0
V3	491	75	131.6	13.7	85.0	120.0	130.0	140.0	190.0
V4	504	54	130.9	13.5	100.0	120.0	130.0	140.0	198.0
V5	471	50	129.5	13.3	90.0	120.0	130.0	136.0	183.0

7 Vital signs

7.3 Blood pressure (BP)

Table 7.3-2 Absolute change in systolic blood pressure [mmHg] at V5 in comparison to V1 - ITT patients with pre and post measurement

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Systolic BP at V1 Baseline	464	0	133.6	14.7	99.0	124.0	130.0	140.0	195.0
Systolic BP at V5	464	0	129.5	13.3	90.0	120.0	130.0	136.0	183.0
Change (V5-V1)	464	0	-4.1	15.2	-70.0	-10.0	-2.0	3.0	40.0

7 Vital signs

7.3 Blood pressure (BP)

Table 7.3-3 Course of diastolic blood pressure [mmHg] - ITT

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
V1 Baseline	593	19	80.1	9.3	38.0	75.0	80.0	85.0	114.0
V2	498	80	80.0	8.7	57.0	75.0	80.0	85.0	120.0
V3	491	75	78.8	8.5	45.0	75.0	80.0	85.0	102.0
V4	504	54	79.0	8.4	58.0	75.0	80.0	84.0	120.0
V5	471	50	79.2	8.7	55.0	73.0	80.0	84.0	110.0

7 Vital signs

7.3 Blood pressure (BP)

Table 7.3-4 Absolute change in diastolic blood pressure [mmHg] at V5 in comparison to V1 - ITT patients with pre and post measurement

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Diastolic BP at V1 Baseline	462	0	80.6	9.0	50.0	75.0	80.0	85.0	114.0
Diastolic BP at V5	462	0	79.2	8.8	55.0	74.0	80.0	84.0	110.0
Change (V5-V1)	462	0	-1.4	9.1	-32.0	-7.0	0.0	3.0	30.0

Table of Contents

8 Laboratory.....	4
8.1 Course of laboratory parameter	4
Table 8.1-1 LDL cholesterol [mg/dl] - ITT.....	4
Table 8.1-1a LDL cholesterol [mg/dl] by gender (male, female) - ITT.....	5
Table 8.1-1b LDL cholesterol [mg/dl] by age at baseline (<65, >=65) - ITT.....	6
Table 8.1-1c LDL cholesterol [mg/dl] by BMI at baseline (<30 kg/m ² , >=30 kg/m ²) - ITT.....	7
Table 8.1-1d LDL cholesterol [mg/dl] by FH (yes, no, unknown) - ITT.....	8
Table 8.1-1e LDL cholesterol [mg/dl] by Diabetes mellitus (no, Type 1, Type 2) - ITT.....	9
Table 8.1-1f LDL cholesterol [mg/dl] by CHD (yes, no) - ITT.....	10
Table 8.1-1g LDL cholesterol [mg/dl] by status post ACS (yes,no) - ITT.....	11
Table 8.1-1h LDL cholesterol [mg/dl] by Hypertension (yes, no) - ITT.....	12
Table 8.1-1i LDL cholesterol [mg/dl] by starting dosage (75 mg, 150 mg) - ITT.....	13
Table 8.1-2 HDL cholesterol [mg/dl] - ITT.....	14
Table 8.1-2a HDL cholesterol [mg/dl] by gender (male, female) - ITT.....	15
Table 8.1-2b HDL cholesterol [mg/dl] by age at baseline (<65, >=65) - ITT.....	16
Table 8.1-2c HDL cholesterol [mg/dl] by BMI at baseline (<30 kg/m ² , >=30 kg/m ²) - ITT.....	17
Table 8.1-2d HDL cholesterol [mg/dl] by FH (yes, no, unknown) - ITT.....	18
Table 8.1-2e HDL cholesterol [mg/dl] by Diabetes mellitus (no, Type 1, Type 2) - ITT.....	19
Table 8.1-2f HDL cholesterol [mg/dl] by CHD (yes, no) - ITT.....	20
Table 8.1-2g HDL cholesterol [mg/dl] by status post ACS (yes,no) - ITT.....	21
Table 8.1-2h HDL cholesterol [mg/dl] by Hypertension (yes, no) - ITT.....	22
Table 8.1-3 Total cholesterol [mg/dl] - ITT.....	23
Table 8.1-3a Total cholesterol [mg/dl] by gender (male, female) - ITT.....	24
Table 8.1-3b Total cholesterol [mg/dl] by age at baseline (<65, >=65) - ITT.....	25
Table 8.1-3c Total cholesterol [mg/dl] by BMI at baseline (<30 kg/m ² , >=30 kg/m ²) - ITT.....	26
Table 8.1-3d Total cholesterol [mg/dl] by FH (yes, no, unknown) - ITT.....	27
Table 8.1-3e Total cholesterol [mg/dl] by Diabetes mellitus (no, Type 1, Type 2) - ITT.....	28
Table 8.1-3f Total cholesterol [mg/dl] by CHD (yes, no) - ITT.....	29
Table 8.1-3g Total cholesterol [mg/dl] by status post ACS (yes,no) - ITT.....	30
Table 8.1-3h Total cholesterol [mg/dl] by Hypertension (yes, no) - ITT.....	31
Table 8.1-4 Triglyceride [mg/dl] - ITT.....	32
Table 8.1-4a Triglyceride [mg/dl] by gender (male, female) - ITT.....	33
Table 8.1-4b Triglyceride [mg/dl] by age at baseline (<65, >=65) - ITT.....	34
Table 8.1-4c Triglyceride [mg/dl] by BMI at baseline (<30 kg/m ² , >=30 kg/m ²) - ITT.....	35
Table 8.1-4d Triglyceride [mg/dl] by FH (yes, no, unknown) - ITT.....	36
Table 8.1-4e Triglyceride [mg/dl] by Diabetes mellitus (no, Type 1, Type 2) - ITT.....	37
Table 8.1-4f Triglyceride [mg/dl] by CHD (yes, no) - ITT.....	38

Table 8.1-4g Triglyceride [mg/dl] by status post ACS (yes,no) - ITT.....	39
Table 8.1-4h Triglyceride [mg/dl] by Hypertension (yes, no) - ITT.....	40
Table 8.1-5 Lp(a) [mg/dl] - ITT.....	41
Table 8.1-5a Lp(a) [mg/dl] by gender (male, female) - ITT.....	42
Table 8.1-5b Lp(a) [mg/dl] by age at baseline (<65, >=65) - ITT.....	43
Table 8.1-5c Lp(a) [mg/dl] by BMI at baseline (<30 kg/m^2, >=30 kg/m^2) - ITT.....	44
Table 8.1-5d Lp(a) [mg/dl] by FH (yes, no, unknown) - ITT.....	45
Table 8.1-5e Lp(a) [mg/dl] by Diabetes mellitus (no, Type 1, Type 2) - ITT.....	46
Table 8.1-5f Lp(a) [mg/dl] by CHD (yes, no) - ITT.....	47
Table 8.1-5g Lp(a) [mg/dl] by status post ACS (yes,no) - ITT.....	48
Table 8.1-5h Lp(a) [mg/dl] by Hypertension (yes, no) - ITT.....	49
Table 8.1-6 AST [U/l] - ITT.....	50
Table 8.1-7 ALT [U/l] - ITT.....	51
Table 8.1-8 CPK [U/l] - ITT.....	52
Table 8.1-9 HbA1c [%] - ITT.....	53
Table 8.1-9a HbA1c [%] - ITT patients with Diabetes mellitus.....	54
8.2 Absolute change in laboratory parameter.....	55
Table 8.2-1 LDL cholesterol [mg/dl] - ITT patients with pre and post measurement.....	55
Table 8.2-2 HDL cholesterol [mg/dl] - ITT patients with pre and post measurement.....	56
Table 8.2-3 Total cholesterol [mg/dl] - ITT patients with pre and post measurement.....	57
Table 8.2-4 Triglyceride [mg/dl] - ITT patients with pre and post measurement.....	58
Table 8.2-5 Lp(a) [mg/dl] - ITT patients with pre and post measurement.....	59
Table 8.2-6 AST [U/l] - ITT patients with pre and post measurement.....	60
Table 8.2-7 ALT [U/l] - ITT patients with pre and post measurement.....	61
Table 8.2-8 CPK [U/l] - ITT patients with pre and post measurement.....	62
Table 8.2-9 HbA1c [%] ITT patients with pre and post measurement.....	63
Table 8.2-9a HbA1c [%] - ITT patients with Diabetes mellitus and pre and post measurement.....	64
8.3 Course of laboratory parameter categories with respect to normal range.....	65
Table 8.3-1 LDL cholesterol [mg/dl] - ITT.....	65
Table 8.3-2 HDL cholesterol [mg/dl] - ITT.....	66
Table 8.3-3 Total cholesterol [mg/dl] - ITT.....	67
Table 8.3-4 Triglyceride [mg/dl] - ITT.....	68
Table 8.3-5 Lp(a) [mg/dl] - ITT.....	69
Table 8.3-6 AST [U/l] - ITT.....	70
Table 8.3-7 ALT [U/l] - ITT.....	71
Table 8.3-8 CPK [U/l] - ITT.....	72
Table 8.3-9 HbA1c [%] - ITT.....	73
Table 8.3-9a HbA1c [%] - ITT patients with Diabetes mellitus.....	74
8.4 Change in laboratory parameter categories with respect to normal range.....	75
Table 8.4-1 LDL cholesterol [mg/dl] - ITT patients with pre and post measurement.....	75

Table 8.4-2 HDL cholesterol [mg/dl] - ITT patients with pre and post measurement.....	76
Table 8.4-3 Total cholesterol [mg/dl] - ITT patients with pre and post measurement.....	77
Table 8.4-4 Triglyceride [mg/dl] - ITT patients with pre and post measurement.....	78
Table 8.4-5 Lp(a) [mg/dl] - ITT patients with pre and post measurement.....	79
Table 8.4-6 AST [U/l] - ITT patients with pre and post measurement.....	80
Table 8.4-7 ALT [U/l] - ITT patients with pre and post measurement.....	81
Table 8.4-8 CPK [U/l] - ITT patients with pre and post measurement.....	82
Table 8.4-9 HbA1c [%] ITT patients with pre and post measurement.....	83
Table 8.4-9a HbA1c [%] - ITT patients with Diabetes mellitus and pre and post measurement.....	84

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-1 LDL cholesterol [mg/dl] - ITT

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
V1 Baseline	594	18	180.5	60.7	26.2	141.0	178.0	210.0	459.0
V2	511	67	117.8	62.6	10.0	77.5	104.0	143.0	467.0
V3	515	51	103.3	57.0	10.0	67.0	93.0	126.0	429.0
V4	534	24	95.1	52.1	8.0	64.0	84.0	116.0	429.0
V5	506	15	89.8	46.0	11.0	61.0	82.0	110.0	405.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-1a LDL cholesterol [mg/dl] by gender (male, female) - ITT

Gender		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Male	V1 Baseline	383	11	171.2	56.7	51.0	133.0	169.0	200.0	396.0
	V2	332	42	105.8	52.8	10.0	70.5	97.5	131.0	334.0
	V3	329	32	90.2	47.3	10.0	58.0	84.0	111.0	329.0
	V4	343	18	86.1	45.6	11.0	60.0	80.0	103.0	300.0
	V5	332	8	84.1	44.7	11.0	57.0	77.0	101.0	405.0
Female	V1 Baseline	207	7	198.8	63.9	26.2	157.0	190.0	239.0	459.0
	V2	176	25	141.0	72.8	10.0	93.5	125.0	168.0	467.0
	V3	182	19	127.9	64.8	29.0	84.0	114.0	160.0	429.0
	V4	188	6	112.4	58.6	8.0	73.0	104.5	137.5	429.0
	V5	172	7	101.3	46.5	14.0	69.0	98.0	122.0	309.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-1b LDL cholesterol [mg/dl] by age at baseline (<65, >=65) - ITT

Age at baseline		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Age <65 years	V1 Baseline	329	12	177.3	60.8	26.2	138.0	172.0	205.0	459.0
	V2	276	42	116.6	65.2	10.0	77.0	103.5	142.0	405.0
	V3	284	26	100.3	55.6	10.0	64.0	85.0	123.5	350.0
	V4	292	14	92.7	54.1	8.0	59.5	81.0	112.5	321.0
	V5	279	8	88.5	49.1	11.0	56.0	79.0	109.0	405.0
Age >=65 years	V1 Baseline	242	6	185.4	59.0	62.0	148.0	181.0	215.0	396.0
	V2	215	25	119.0	59.5	23.0	79.0	106.0	146.0	467.0
	V3	211	25	107.2	59.2	15.0	71.0	97.0	127.0	429.0
	V4	223	10	97.3	49.2	11.0	70.0	89.0	116.0	429.0
	V5	211	7	90.5	40.5	12.0	67.0	84.0	110.0	309.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-1c LDL cholesterol [mg/dl] by BMI at baseline (<30 kg/m², >=30 kg/m²) - ITT

BMI at baseline		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
<30 kg/m ²	V1 Baseline	424	13	182.8	60.7	26.2	143.0	178.0	211.5	396.0
	V2	367	50	118.1	64.3	10.0	77.0	104.0	146.0	467.0
	V3	364	34	105.3	60.3	10.0	67.0	93.0	127.0	429.0
	V4	378	15	95.9	52.5	8.0	65.0	85.0	120.0	429.0
	V5	360	9	90.7	46.2	11.0	61.0	82.0	111.0	405.0
>=30 kg/m ²	V1 Baseline	157	4	171.1	58.2	58.0	135.0	169.0	201.0	459.0
	V2	133	16	113.1	55.1	27.0	78.0	100.0	131.0	324.0
	V3	138	16	95.4	45.7	15.0	66.0	89.0	120.0	263.0
	V4	142	9	90.7	48.9	13.8	63.0	82.5	110.0	332.0
	V5	135	5	86.0	45.7	12.0	57.0	78.0	104.0	309.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-1d LDL cholesterol [mg/dl] by FH (yes, no, unknown) - ITT

FH		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Yes	V1 Baseline	299	12	195.8	66.3	26.2	155.0	191.0	233.0	459.0
	V2	267	30	130.1	71.2	10.0	80.0	115.0	161.0	467.0
	V3	263	24	114.4	67.6	10.0	68.0	100.0	143.0	429.0
	V4	269	13	102.2	61.7	12.0	64.0	89.0	126.0	429.0
	V5	254	8	97.4	53.7	11.0	62.0	85.0	120.0	405.0
No	V1 Baseline	34	0	157.5	41.5	58.0	132.0	151.5	181.0	282.0
	V2	27	3	107.5	38.5	46.0	79.0	101.0	139.0	212.0
	V3	30	0	88.4	40.8	23.0	52.0	88.0	119.0	181.0
	V4	33	0	85.0	35.0	25.0	62.0	84.0	95.0	170.0
	V5	28	1	79.3	33.2	27.0	55.0	72.0	97.0	166.0
Unknown	V1 Baseline	261	6	166.0	50.9	51.0	132.0	165.0	195.0	392.0
	V2	217	34	103.9	49.3	21.0	75.0	98.0	126.0	397.0
	V3	222	27	92.0	40.1	15.0	67.0	86.5	112.0	236.0
	V4	232	11	88.4	39.4	8.0	65.0	82.5	110.0	259.0
	V5	224	6	82.6	35.2	11.0	61.0	79.0	103.5	195.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-1e LDL cholesterol [mg/dl] by Diabetes mellitus (no, Type 1, Type 2) - ITT

Diabetes mellitus		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
no Diabetes	V1 Baseline	424	14	184.4	59.6	26.2	146.5	182.0	211.5	396.0
	V2	363	50	118.7	62.0	10.0	79.0	104.0	145.0	467.0
	V3	370	37	106.2	59.7	13.0	68.0	94.0	130.0	429.0
	V4	382	19	97.9	55.5	11.0	65.0	86.0	121.0	429.0
	V5	363	11	91.6	47.5	11.0	61.0	82.0	114.0	405.0
Diabetes type 1	V1 Baseline	10	0	144.0	35.7	73.0	132.0	153.0	166.0	185.0
	V2	9	1	86.9	25.9	43.0	70.0	84.0	105.0	120.0
	V3	10	0	78.7	28.3	42.0	50.0	76.0	104.0	116.0
	V4	8	0	74.5	29.4	27.0	55.0	76.0	92.5	122.0
	V5	7	0	73.9	19.2	39.0	69.0	77.0	83.3	103.0
Diabetes type 2	V1 Baseline	150	4	175.4	63.3	66.0	133.0	168.5	205.0	459.0
	V2	133	14	118.8	65.8	10.0	77.0	104.0	147.0	405.0
	V3	127	14	98.9	50.3	10.0	67.0	91.0	123.0	290.0
	V4	138	4	90.1	41.7	8.0	65.0	84.0	108.0	266.0
	V5	130	4	87.2	42.9	11.0	61.0	81.0	104.0	286.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-1f LDL cholesterol [mg/dl] by CHD (yes, no) - ITT

CHD		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Yes	V1 Baseline	434	9	172.3	57.7	26.2	134.0	167.0	200.0	396.0
	V2	376	42	111.8	60.9	10.0	73.0	99.0	133.0	467.0
	V3	383	31	97.3	53.7	13.0	65.0	85.0	117.0	429.0
	V4	398	13	89.1	49.4	8.0	61.0	79.0	108.0	429.0
	V5	384	6	83.7	40.0	11.0	58.0	77.0	102.0	309.0
No	V1 Baseline	82	4	191.2	54.4	68.0	161.0	195.0	233.0	300.0
	V2	69	13	122.3	50.7	10.0	89.0	115.0	151.0	240.0
	V3	74	6	114.7	59.2	10.0	73.0	109.5	149.0	368.0
	V4	72	6	104.6	48.8	12.0	77.5	96.0	128.5	272.0
	V5	70	3	100.0	45.2	11.0	68.0	98.0	119.0	231.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-1g LDL cholesterol [mg/dl] by status post ACS (yes,no) - ITT

Status post ACS		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Yes	V1 Baseline	194	8	166.0	50.8	26.2	131.0	162.0	194.0	347.0
	V2	173	17	109.4	58.4	10.0	75.0	97.0	127.0	405.0
	V3	176	11	91.7	47.2	13.0	64.5	84.0	110.5	290.0
	V4	186	8	82.7	43.2	11.0	54.0	76.5	102.0	332.0
	V5	186	2	80.5	39.1	12.0	56.0	74.5	98.0	309.0
No	V1 Baseline	227	5	184.9	57.9	51.0	150.0	182.0	212.0	396.0
	V2	189	29	116.7	56.0	10.0	78.0	109.0	147.0	313.0
	V3	196	20	105.3	57.1	10.0	65.5	96.0	137.5	368.0
	V4	200	9	97.7	51.3	12.0	65.0	87.0	121.5	301.0
	V5	191	6	91.1	43.0	11.0	62.0	84.0	114.0	294.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-1h LDL cholesterol [mg/dl] by Hypertension (yes, no) - ITT

Hypertension		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Yes	V1 Baseline	411	12	176.4	55.4	26.2	139.0	174.0	204.0	396.0
	V2	352	49	115.2	59.3	10.0	77.8	101.5	142.5	467.0
	V3	361	31	101.1	54.3	10.0	67.0	89.0	125.0	429.0
	V4	375	18	92.0	48.8	8.0	63.0	83.0	111.0	429.0
	V5	368	9	87.9	42.3	11.0	61.0	80.0	106.5	309.0
No	V1 Baseline	106	2	178.0	63.8	51.0	139.0	169.0	210.0	381.0
	V2	97	5	112.1	61.1	28.0	66.0	102.0	127.0	334.0
	V3	97	6	100.8	59.1	13.0	58.0	94.0	116.0	287.0
	V4	98	3	91.1	52.3	11.0	56.0	80.5	108.0	287.0
	V5	90	1	84.8	41.2	12.0	58.0	77.0	106.0	228.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-1i LDL cholesterol [mg/dl] by starting dosage (75 mg, 150 mg) - ITT

Starting dosage	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max	
75 mg	V1 Baseline	433	13	176.9	56.4	26.2	142.0	175.0	204.0	459.0
	V2	384	44	117.7	59.7	10.0	80.0	106.0	142.5	467.0
	V3	381	37	103.8	56.0	10.0	69.0	94.0	126.0	429.0
	V4	394	16	94.0	51.9	8.0	64.0	83.0	113.0	429.0
	V5	370	13	88.1	44.9	11.0	61.0	81.5	106.0	405.0
150 mg	V1 Baseline	145	5	193.2	71.2	58.0	139.0	189.0	223.0	396.0
	V2	114	21	122.6	72.7	10.0	68.0	103.0	154.0	362.0
	V3	121	13	103.7	62.0	16.0	59.0	87.0	143.0	350.0
	V4	128	7	100.0	53.9	16.0	65.5	89.5	117.5	301.0
	V5	122	2	96.2	50.4	14.0	62.0	82.5	119.0	294.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-2 HDL cholesterol [mg/dl] - ITT

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
V1 Baseline	587	25	50.8	19.7	18.0	40.0	48.0	58.0	336.0
V2	495	83	52.2	17.7	23.0	40.6	49.0	60.0	189.0
V3	502	64	53.0	18.3	18.0	42.0	50.0	60.0	173.0
V4	519	39	52.9	16.7	23.0	42.0	50.0	61.0	185.0
V5	495	26	52.6	16.6	19.0	42.0	50.0	60.0	205.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-2a HDL cholesterol [mg/dl] by gender (male, female) - ITT

Gender		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Male	V1 Baseline	380	14	47.2	14.7	22.0	38.0	46.0	54.0	172.0
	V2	319	55	48.9	16.0	23.0	39.0	46.0	54.0	146.0
	V3	322	39	49.4	17.3	18.0	40.0	46.0	54.0	173.0
	V4	336	25	49.0	14.1	23.0	39.5	47.5	56.0	130.0
	V5	328	12	48.9	13.3	19.0	40.0	47.0	55.0	133.0
Female	V1 Baseline	203	11	57.3	25.5	18.0	45.0	54.0	65.0	336.0
	V2	173	28	58.3	18.9	24.0	47.0	57.0	66.0	189.0
	V3	176	25	59.5	18.4	26.0	48.0	56.9	68.0	139.0
	V4	180	14	60.1	18.8	23.0	48.5	58.3	69.0	185.0
	V5	165	14	59.9	19.8	20.0	49.0	58.0	69.0	205.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-2b HDL cholesterol [mg/dl] by age at baseline (<65, >=65) - ITT

Age at baseline		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Age <65 years	V1 Baseline	328	13	48.6	22.5	18.0	37.0	46.0	54.0	336.0
	V2	271	47	49.7	17.3	23.0	39.0	46.0	57.0	189.0
	V3	280	30	50.9	19.2	27.0	39.0	47.0	56.5	173.0
	V4	292	14	51.1	18.6	23.0	39.0	48.0	58.0	185.0
	V5	277	10	50.3	17.9	20.0	40.0	47.0	56.0	205.0
Age >=65 years	V1 Baseline	237	11	53.3	15.2	24.0	43.0	51.0	61.0	109.0
	V2	204	36	55.2	17.9	23.0	43.5	52.0	62.0	146.0
	V3	202	34	55.5	16.8	18.0	44.0	53.0	63.0	134.0
	V4	209	24	55.2	13.7	23.0	46.0	54.0	63.0	114.0
	V5	202	16	55.3	14.2	19.0	45.0	54.0	63.0	115.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-2c HDL cholesterol [mg/dl] by BMI at baseline (<30 kg/m², ≥30 kg/m²) - ITT

BMI at baseline		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
<30 kg/m ²	V1 Baseline	419	18	52.2	16.7	22.0	41.0	49.0	60.0	172.0
	V2	361	56	54.0	17.3	24.0	42.0	50.0	62.0	146.0
	V3	356	42	54.6	18.1	18.0	43.0	51.0	62.0	173.0
	V4	369	24	54.6	16.0	23.0	43.0	52.0	63.0	130.0
	V5	355	14	54.3	15.5	25.0	43.0	52.0	62.0	133.0
≥30 kg/m ²	V1 Baseline	155	6	47.0	26.3	18.0	37.0	45.0	51.0	336.0
	V2	125	24	47.3	18.1	23.0	37.0	45.0	53.0	189.0
	V3	133	21	48.9	18.2	23.0	39.0	46.0	54.0	151.0
	V4	138	13	48.2	17.8	23.0	39.0	44.0	53.0	185.0
	V5	129	11	48.2	18.6	19.0	40.0	46.0	53.0	205.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-2d HDL cholesterol [mg/dl] by FH (yes, no, unknown) - ITT

FH		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Yes	V1 Baseline	298	13	50.4	22.1	22.0	38.0	47.0	57.0	336.0
	V2	259	38	51.2	18.0	23.0	40.0	48.0	59.0	189.0
	V3	256	31	52.1	17.7	23.0	40.0	48.0	60.0	151.0
	V4	262	20	51.8	17.7	23.0	40.0	50.0	59.0	185.0
	V5	250	12	52.1	16.9	19.0	42.0	49.5	61.0	205.0
No	V1 Baseline	34	0	49.6	12.5	31.0	40.0	48.5	57.0	83.0
	V2	26	4	53.1	11.8	37.0	45.0	51.5	58.0	79.0
	V3	30	0	50.2	11.4	28.0	44.0	48.0	54.0	76.0
	V4	33	0	52.5	12.1	33.0	43.0	50.0	59.0	82.0
	V5	27	2	53.0	12.2	31.0	43.0	51.0	60.0	83.0
Unknown	V1 Baseline	255	12	51.4	17.4	18.0	40.0	48.0	59.0	172.0
	V2	210	41	53.4	17.9	23.0	41.0	50.5	61.0	134.0
	V3	216	33	54.6	19.6	18.0	42.0	51.0	61.0	173.0
	V4	224	19	54.2	16.1	23.0	42.6	52.0	62.9	130.0
	V5	218	12	53.0	16.6	20.0	43.0	50.0	60.0	133.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-2e HDL cholesterol [mg/dl] by Diabetes mellitus (no, Type 1, Type 2) - ITT

Diabetes mellitus		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
no Diabetes	V1 Baseline	423	15	51.6	16.2	18.0	41.0	49.0	60.0	172.0
	V2	353	60	53.0	15.8	25.0	42.0	50.0	61.0	134.0
	V3	363	44	54.0	17.2	18.0	43.0	51.0	61.0	151.0
	V4	373	28	53.9	16.0	23.0	42.0	51.0	62.0	130.0
	V5	359	15	53.3	15.4	20.0	43.0	50.0	61.0	133.0
Diabetes type 1	V1 Baseline	10	0	54.9	13.0	41.0	42.0	54.0	65.0	79.0
	V2	9	1	62.4	22.3	45.0	46.0	50.0	74.0	112.0
	V3	10	0	53.2	10.8	36.0	48.0	54.0	63.0	68.0
	V4	8	0	51.6	12.2	40.0	42.5	48.0	60.5	71.0
	V5	7	0	52.6	10.9	42.0	43.0	52.0	66.0	68.0
Diabetes type 2	V1 Baseline	145	9	48.1	27.9	22.0	36.0	45.0	54.0	336.0
	V2	127	20	49.6	21.7	23.0	37.0	46.0	55.0	189.0
	V3	122	19	50.1	21.5	23.0	38.0	46.0	55.0	173.0
	V4	133	9	50.3	18.8	23.0	39.0	47.0	58.0	185.0
	V5	124	10	50.4	19.8	19.0	39.0	48.0	58.2	205.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-2f HDL cholesterol [mg/dl] by CHD (yes, no) - ITT

CHD		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Yes	V1 Baseline	422	21	49.5	14.6	22.0	40.0	47.0	56.0	109.0
	V2	361	57	50.8	15.5	23.0	40.0	48.0	58.0	115.0
	V3	372	42	51.6	15.9	23.0	41.0	49.0	58.0	134.0
	V4	382	29	51.5	14.7	23.0	41.0	50.0	60.0	118.0
	V5	376	14	51.4	14.9	19.0	41.0	49.0	59.0	133.0
No	V1 Baseline	84	2	51.0	15.0	23.0	40.1	50.0	60.0	89.0
	V2	68	14	56.9	20.1	24.0	43.5	55.5	65.0	146.0
	V3	73	7	58.3	23.5	18.0	44.0	56.7	67.0	173.0
	V4	72	6	56.5	14.9	27.0	45.0	56.0	66.0	101.0
	V5	67	6	55.4	14.2	26.0	43.0	53.0	68.0	85.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-2g HDL cholesterol [mg/dl] by status post ACS (yes,no) - ITT

Status post ACS		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Yes	V1 Baseline	191	11	48.0	14.2	22.0	38.0	46.0	54.0	109.0
	V2	166	24	49.7	14.6	23.0	40.0	46.5	58.0	115.0
	V3	173	14	50.2	13.3	23.0	41.0	48.0	57.0	109.0
	V4	181	13	50.5	13.2	23.0	42.0	50.0	58.0	114.0
	V5	182	6	50.2	13.8	19.0	41.0	49.0	56.0	115.0
No	V1 Baseline	224	8	51.0	15.5	22.0	40.0	49.0	60.0	101.0
	V2	182	36	54.2	18.5	24.0	42.0	51.0	63.0	146.0
	V3	188	28	55.5	20.7	18.0	42.0	51.5	64.0	173.0
	V4	193	16	54.3	15.6	23.0	42.0	52.0	65.0	118.0
	V5	185	12	53.9	15.6	21.0	42.0	51.0	63.0	133.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-2h HDL cholesterol [mg/dl] by Hypertension (yes, no) - ITT

Hypertension		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Yes	V1 Baseline	404	19	49.1	14.5	22.0	38.5	47.0	57.0	109.0
	V2	339	62	51.8	17.1	23.0	40.0	49.0	60.0	146.0
	V3	351	41	52.5	18.0	18.0	41.0	50.0	60.0	173.0
	V4	363	30	52.2	15.4	23.0	42.0	50.0	61.0	118.0
	V5	358	19	51.8	15.1	19.0	42.0	50.0	60.0	133.0
No	V1 Baseline	106	2	52.3	15.5	22.0	42.0	49.5	59.0	100.0
	V2	96	6	52.2	15.5	25.0	41.0	49.5	61.0	102.0
	V3	96	7	54.0	16.9	26.0	43.5	51.0	61.0	110.0
	V4	95	6	52.7	14.4	23.0	41.0	51.0	61.0	92.0
	V5	90	1	53.7	15.5	21.0	43.0	50.0	62.0	97.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-3 Total cholesterol [mg/dl] - ITT

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
V1 Baseline	587	25	266.6	76.1	106.0	219.0	260.0	300.0	646.0
V2	503	75	197.1	72.3	71.0	148.0	184.0	231.0	556.0
V3	505	61	180.6	64.9	66.0	139.0	168.0	210.0	514.0
V4	527	31	171.9	64.5	33.0	130.0	161.0	201.0	517.0
V5	502	19	167.2	55.2	58.0	131.0	158.5	195.0	476.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-3a Total cholesterol [mg/dl] by gender (male, female) - ITT

Gender		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Male	V1 Baseline	378	16	255.2	76.4	113.0	210.0	245.5	289.0	646.0
	V2	327	47	183.7	66.8	71.0	139.0	171.0	218.0	484.0
	V3	323	38	164.8	57.0	66.0	129.0	156.0	190.0	479.0
	V4	339	22	159.8	61.2	33.0	122.0	151.0	184.0	497.0
	V5	330	10	158.7	55.2	58.0	124.0	150.0	178.0	476.0
Female	V1 Baseline	205	9	288.8	70.6	106.0	237.0	278.0	332.0	567.0
	V2	173	28	223.5	75.5	74.0	172.0	211.0	258.0	556.0
	V3	179	22	209.9	68.4	96.0	160.0	197.0	246.0	514.0
	V4	185	9	194.7	64.5	69.0	152.0	185.0	220.0	517.0
	V5	170	9	184.2	51.4	75.0	151.0	176.5	209.0	393.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-3b Total cholesterol [mg/dl] by age at baseline (<65, >=65) - ITT

Age at baseline		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Age <65 years	V1 Baseline	327	14	263.1	78.6	106.0	215.0	255.0	295.0	646.0
	V2	277	41	195.8	75.9	71.0	147.0	182.0	231.0	484.0
	V3	279	31	177.0	65.5	73.0	134.0	163.0	207.0	479.0
	V4	290	16	168.9	68.0	33.0	124.0	156.5	197.0	497.0
	V5	278	9	163.2	57.7	72.0	125.0	152.5	191.0	476.0
Age >=65 years	V1 Baseline	238	10	272.0	71.4	113.0	227.0	266.5	311.0	501.0
	V2	206	34	198.5	68.0	80.0	148.0	188.0	232.0	556.0
	V3	208	28	184.4	64.6	66.0	142.0	174.0	218.0	514.0
	V4	219	14	174.6	60.1	62.0	136.0	165.0	201.0	517.0
	V5	210	8	171.8	51.3	58.0	137.0	167.0	197.0	414.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-3c Total cholesterol [mg/dl] by BMI at baseline (<30 kg/m², ≥30 kg/m²) - ITT

BMI at baseline		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
<30 kg/m ²	V1 Baseline	421	16	269.9	78.0	113.0	219.0	261.0	305.0	646.0
	V2	362	55	198.8	75.0	74.0	147.0	186.5	233.0	556.0
	V3	356	42	182.7	68.6	69.0	139.0	167.5	210.5	514.0
	V4	375	18	174.0	66.1	33.0	131.0	162.0	202.0	517.0
	V5	359	10	170.3	56.7	72.0	132.0	161.0	201.0	476.0
≥30 kg/m ²	V1 Baseline	153	8	254.9	68.8	106.0	209.0	256.0	289.0	468.0
	V2	131	18	189.5	61.4	71.0	150.0	177.0	223.0	379.0
	V3	137	17	172.2	52.8	66.0	139.0	167.0	207.0	318.0
	V4	139	12	164.5	58.1	62.0	128.0	158.0	195.0	417.0
	V5	132	8	157.2	50.5	58.0	126.5	152.5	178.0	393.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-3d Total cholesterol [mg/dl] by FH (yes, no, unknown) - ITT

FH		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Yes	V1 Baseline	297	14	280.9	81.3	106.0	229.0	274.0	325.0	646.0
	V2	265	32	208.3	79.3	74.0	152.0	196.0	253.0	556.0
	V3	260	27	189.4	72.2	66.0	139.5	180.5	225.5	514.0
	V4	264	18	178.7	71.8	62.0	129.0	167.0	210.5	517.0
	V5	253	9	173.6	60.1	58.0	132.0	164.0	202.0	476.0
No	V1 Baseline	33	1	235.9	46.3	156.0	207.0	232.0	260.0	378.0
	V2	25	5	188.5	44.6	121.0	156.0	186.0	221.0	297.0
	V3	30	0	163.7	44.9	81.0	129.0	165.0	184.0	268.0
	V4	33	0	158.5	44.5	33.0	134.0	160.0	182.0	257.0
	V5	28	1	156.5	37.4	85.0	126.5	155.0	179.0	240.0
Unknown	V1 Baseline	257	10	253.9	69.4	127.0	213.0	247.0	286.0	567.0
	V2	213	38	184.2	63.0	71.0	145.0	175.0	211.0	484.0
	V3	215	34	172.3	56.1	73.0	139.0	161.0	197.0	479.0
	V4	230	13	165.9	56.9	69.0	130.0	156.5	197.0	497.0
	V5	221	9	161.1	50.3	73.0	131.0	156.0	181.0	466.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-3e Total cholesterol [mg/dl] by Diabetes mellitus (no, Type 1, Type 2) - ITT

Diabetes mellitus		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
no Diabetes	V1 Baseline	420	18	270.2	74.8	113.0	222.0	262.0	305.0	646.0
	V2	356	57	198.2	73.1	74.0	147.0	186.0	231.5	556.0
	V3	362	45	182.7	67.0	69.0	140.0	173.0	213.0	514.0
	V4	378	23	174.3	68.0	33.0	130.0	161.0	204.0	517.0
	V5	362	12	169.0	56.8	72.0	132.0	159.0	198.0	476.0
Diabetes type 1	V1 Baseline	10	0	216.6	41.8	127.0	207.0	221.0	239.0	283.0
	V2	9	1	165.9	23.8	127.0	155.0	163.0	179.0	201.0
	V3	10	0	149.0	29.2	104.0	124.0	149.5	175.0	189.0
	V4	8	0	145.4	33.6	93.0	123.0	146.5	164.5	202.0
	V5	7	0	138.9	23.8	104.0	119.0	137.0	160.0	175.0
Diabetes type 2	V1 Baseline	148	6	263.9	80.1	106.0	213.0	260.5	296.5	567.0
	V2	132	15	197.8	72.6	71.0	150.0	184.0	235.0	483.0
	V3	125	16	179.3	61.0	66.0	140.0	166.0	210.0	384.0
	V4	136	6	168.8	54.8	62.0	132.0	165.0	196.5	414.0
	V5	127	7	165.0	52.1	58.0	130.0	160.0	191.0	414.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-3f Total cholesterol [mg/dl] by CHD (yes, no) - ITT

CHD		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Yes	V1 Baseline	423	20	255.7	69.8	113.0	211.0	247.0	291.0	567.0
	V2	367	51	187.2	68.8	71.0	142.0	174.0	220.0	556.0
	V3	374	40	171.6	59.0	66.0	136.0	161.5	197.0	514.0
	V4	389	22	162.5	58.1	33.0	127.0	154.0	187.0	517.0
	V5	382	8	159.0	48.9	58.0	127.0	151.5	180.0	414.0
No	V1 Baseline	83	3	279.4	74.1	106.0	236.0	274.0	327.0	550.0
	V2	68	14	208.8	55.7	93.0	174.0	215.0	239.0	354.0
	V3	72	8	202.8	67.1	80.0	154.0	203.5	239.0	465.0
	V4	72	6	188.8	60.6	78.0	147.0	183.5	220.0	361.0
	V5	67	6	183.5	53.7	72.0	152.0	180.0	212.0	342.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-3g Total cholesterol [mg/dl] by status post ACS (yes,no) - ITT

Status post ACS		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Yes	V1 Baseline	190	12	249.1	63.0	120.0	210.0	240.0	284.0	468.0
	V2	167	23	184.4	64.9	74.0	139.0	174.0	211.0	483.0
	V3	174	13	165.3	51.8	66.0	136.0	157.5	190.0	384.0
	V4	180	14	156.2	50.1	62.0	123.0	152.0	181.0	417.0
	V5	185	3	156.8	45.6	58.0	130.0	151.0	180.0	393.0
No	V1 Baseline	224	8	271.5	74.6	106.0	230.0	266.0	302.5	567.0
	V2	186	32	196.7	62.8	93.0	149.0	191.0	233.0	417.0
	V3	191	25	186.4	65.6	73.0	141.0	180.0	223.0	465.0
	V4	199	10	174.8	63.4	33.0	132.0	164.0	208.0	414.0
	V5	188	9	169.3	53.8	72.0	131.0	166.5	202.0	414.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-3h Total cholesterol [mg/dl] by Hypertension (yes, no) - ITT

Hypertension		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Yes	V1 Baseline	406	17	262.4	70.8	106.0	219.0	258.5	296.0	588.0
	V2	345	56	194.1	67.6	71.0	148.0	182.0	232.0	556.0
	V3	355	37	178.7	61.9	66.0	138.0	170.0	211.0	514.0
	V4	370	23	169.3	60.7	33.0	130.0	160.0	198.0	517.0
	V5	364	13	165.4	51.7	58.0	130.0	160.0	194.0	414.0
No	V1 Baseline	104	4	261.6	77.0	113.0	215.5	248.5	295.5	567.0
	V2	96	6	186.7	68.7	80.0	134.5	175.0	220.0	417.0
	V3	95	8	175.1	61.6	81.0	140.0	161.0	198.0	405.0
	V4	97	4	163.5	61.3	71.0	122.0	154.0	182.0	376.0
	V5	90	1	158.8	49.9	84.0	123.0	150.5	174.0	332.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-4 Triglyceride [mg/dl] - ITT

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
V1 Baseline	581	31	256.8	377.9	22.0	129.0	178.0	268.0	4693.0
V2	481	97	204.2	205.5	40.0	110.0	160.0	239.0	2800.0
V3	491	75	190.2	240.9	31.0	105.0	146.0	214.0	3551.0
V4	504	54	197.3	280.9	21.0	100.5	145.0	204.0	3770.0
V5	490	31	186.9	191.8	30.0	106.0	144.0	218.0	3030.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-4a Triglyceride [mg/dl] by gender (male, female) - ITT

Gender		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Male	V1 Baseline	378	16	274.2	439.9	48.0	132.0	184.5	271.0	4693.0
	V2	319	55	213.2	236.7	40.0	111.0	162.0	242.0	2800.0
	V3	316	45	200.2	288.3	44.0	105.0	149.0	223.0	3551.0
	V4	327	34	208.7	323.3	21.0	105.0	146.0	205.0	3770.0
	V5	325	15	192.7	219.5	30.0	107.0	149.0	219.0	3030.0
Female	V1 Baseline	199	15	226.3	219.4	22.0	122.0	169.0	263.0	2202.0
	V2	159	42	188.0	122.2	45.0	105.0	155.0	225.0	789.0
	V3	171	30	173.6	112.9	31.0	104.0	141.0	202.0	784.0
	V4	174	20	177.3	178.0	33.0	93.0	138.5	202.0	1990.0
	V5	163	16	176.3	119.8	43.0	105.0	138.0	211.0	768.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-4b Triglyceride [mg/dl] by age at baseline(<65, >=65) - ITT

Age at baseline		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Age <65 years	V1 Baseline	325	16	297.2	490.1	22.0	131.0	181.0	282.0	4693.0
	V2	263	55	225.5	257.2	40.0	111.0	166.0	265.0	2800.0
	V3	273	37	210.2	311.5	31.0	105.0	147.0	233.0	3551.0
	V4	284	22	219.6	358.4	21.0	102.0	145.5	215.5	3770.0
	V5	273	14	205.8	241.8	30.0	109.0	151.0	234.0	3030.0
Age >=65 years	V1 Baseline	235	13	205.5	117.0	55.0	125.0	170.0	256.0	949.0
	V2	200	40	176.6	110.4	53.0	106.0	153.0	204.0	1064.0
	V3	199	37	162.1	85.6	38.0	105.0	146.0	196.0	727.0
	V4	204	29	165.3	114.4	49.0	97.0	143.5	193.0	919.0
	V5	203	15	162.2	92.9	43.0	105.0	138.0	190.0	601.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-4c Triglyceride [mg/dl] by BMI at baseline (<30 kg/m², >=30 kg/m²) - ITT

BMI at baseline		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
<30 kg/m ²	V1 Baseline	418	19	241.0	401.8	22.0	117.0	169.0	246.0	4693.0
	V2	346	71	195.2	216.6	40.0	105.0	152.0	221.0	2800.0
	V3	348	50	184.7	272.6	31.0	102.0	140.0	200.0	3551.0
	V4	358	35	185.2	296.1	21.0	93.0	137.0	193.0	3770.0
	V5	352	17	179.6	207.7	30.0	102.0	137.0	206.5	3030.0
>=30 kg/m ²	V1 Baseline	151	10	306.0	315.3	79.0	149.0	219.0	322.0	2202.0
	V2	127	22	228.9	176.3	67.0	131.0	180.0	272.0	1380.0
	V3	131	23	208.0	139.0	61.0	124.0	175.0	250.0	1010.0
	V4	135	16	231.5	245.9	21.0	112.0	167.0	254.0	1990.0
	V5	129	11	205.2	145.9	42.0	122.0	156.0	247.0	885.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-4d Triglyceride [mg/dl] by FH (yes, no, unknown) - ITT

FH		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Yes	V1 Baseline	298	13	253.3	360.7	22.0	122.0	172.0	262.0	3942.0
	V2	257	40	206.6	213.9	40.0	109.0	167.0	240.0	2800.0
	V3	254	33	179.2	121.4	31.0	102.0	145.0	223.0	1010.0
	V4	258	24	192.1	272.5	21.0	97.0	140.5	205.0	3770.0
	V5	248	14	176.1	152.8	30.0	100.0	141.5	207.5	1820.0
No	V1 Baseline	33	1	193.8	82.6	58.0	128.0	169.0	258.0	357.0
	V2	25	5	147.4	49.4	66.7	123.0	141.0	169.0	295.0
	V3	30	0	175.7	77.0	73.7	124.0	167.0	221.0	442.0
	V4	32	1	151.9	55.4	88.0	114.5	142.0	178.0	377.0
	V5	27	2	154.1	65.1	75.4	120.0	136.0	167.0	380.0
Unknown	V1 Baseline	250	17	269.3	419.4	60.0	134.0	190.5	274.0	4693.0
	V2	199	52	208.3	206.2	51.0	110.0	154.0	242.0	1817.0
	V3	207	42	205.8	344.6	38.0	105.0	145.0	207.0	3551.0
	V4	214	29	210.2	309.5	49.0	105.0	147.0	217.0	3270.0
	V5	215	15	203.5	236.7	46.0	112.0	148.0	234.0	3030.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-4e Triglyceride [mg/dl] by Diabetes mellitus (no, Type 1, Type 2) - ITT

Diabetes mellitus		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
no Diabetes	V1 Baseline	414	24	233.1	346.2	22.0	114.0	167.0	248.0	4036.0
	V2	338	75	188.5	200.0	40.0	105.0	150.0	212.0	2800.0
	V3	353	54	169.8	200.2	31.0	99.0	139.0	193.0	3484.0
	V4	360	41	187.3	297.1	21.0	93.0	136.5	197.5	3770.0
	V5	351	23	175.7	201.1	30.0	99.0	140.0	201.0	3030.0
Diabetes type 1	V1 Baseline	10	0	145.6	66.1	62.0	79.0	149.0	180.0	273.0
	V2	9	1	157.3	70.7	62.0	123.0	158.0	187.0	305.0
	V3	10	0	160.1	130.3	57.0	93.0	128.0	169.0	515.0
	V4	8	0	153.9	57.5	79.0	99.0	161.0	201.0	230.0
	V5	7	0	128.3	48.8	76.0	88.0	137.0	156.0	214.0
Diabetes type 2	V1 Baseline	148	6	334.4	466.1	61.0	166.5	221.5	340.0	4693.0
	V2	128	19	248.6	222.9	61.0	139.0	186.0	284.0	1817.0
	V3	121	20	255.4	335.0	65.0	137.0	193.0	273.0	3551.0
	V4	131	11	229.3	244.3	21.0	119.0	165.0	239.0	2077.0
	V5	126	8	223.1	168.7	54.0	122.0	170.5	253.0	1132.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-4f Triglyceride [mg/dl] by CHD (yes, no) - ITT

CHD		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Yes	V1 Baseline	417	26	217.7	176.2	22.0	125.0	176.0	249.0	2120.0
	V2	348	70	185.3	134.1	40.0	108.5	153.5	216.5	1380.0
	V3	362	52	169.9	104.7	38.0	104.0	140.5	207.0	1010.0
	V4	367	44	170.4	137.0	21.0	98.0	141.0	200.0	1691.0
	V5	371	19	171.7	109.2	30.0	105.0	140.0	213.0	885.0
No	V1 Baseline	84	2	301.5	517.4	45.0	134.0	199.0	293.0	4693.0
	V2	71	11	228.3	219.1	46.0	122.0	193.0	289.0	1817.0
	V3	72	8	249.2	417.4	31.0	115.0	181.5	272.5	3551.0
	V4	71	7	215.1	260.2	21.0	106.0	154.0	239.0	2077.0
	V5	69	4	191.7	113.6	48.0	123.0	161.0	228.0	743.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-4g Triglyceride [mg/dl] by status post ACS (yes,no) - ITT

Status post ACS		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Yes	V1 Baseline	186	16	211.0	159.5	22.0	135.0	179.5	242.0	1590.0
	V2	155	35	173.6	118.5	40.0	109.0	150.0	195.0	1064.0
	V3	163	24	165.7	95.6	38.0	104.0	145.0	195.0	608.0
	V4	167	27	165.0	148.8	49.0	95.0	140.0	188.0	1691.0
	V5	180	8	165.5	100.9	42.0	107.5	141.5	190.0	633.0
No	V1 Baseline	222	10	252.2	360.6	45.0	124.0	176.0	271.0	4693.0
	V2	184	34	204.6	184.7	46.0	110.5	159.0	259.0	1817.0
	V3	189	27	200.0	275.6	31.0	106.0	145.0	221.0	3551.0
	V4	192	17	184.7	185.5	21.0	100.5	140.0	220.0	2077.0
	V5	187	10	180.8	118.0	30.0	106.0	145.0	234.0	885.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-4h Triglyceride [mg/dl] by Hypertension (yes, no) - ITT

Hypertension		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Yes	V1 Baseline	401	22	251.3	333.2	22.0	132.0	186.0	271.0	4693.0
	V2	336	65	203.5	213.0	46.0	110.0	165.0	239.5	2800.0
	V3	346	46	189.5	212.9	31.0	108.0	153.5	221.0	3551.0
	V4	354	39	195.7	260.9	21.0	105.0	146.0	208.0	3770.0
	V5	359	18	183.9	140.8	30.0	112.0	150.0	222.0	1820.0
No	V1 Baseline	104	4	198.5	134.8	55.0	114.0	158.5	234.0	929.0
	V2	90	12	187.1	125.8	57.0	110.0	148.5	208.0	611.0
	V3	93	10	169.0	118.2	38.0	101.0	135.0	192.0	784.0
	V4	89	12	152.6	89.8	49.0	93.0	128.0	192.0	476.0
	V5	86	5	156.4	101.9	42.0	89.0	128.5	180.0	599.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-5 Lp(a) [mg/dl] - ITT

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
V1 Baseline	252	360	73.8	122.9	0.7	10.0	45.0	98.5	1480.0
V2	183	395	62.0	111.3	0.3	8.0	35.0	87.8	1340.0
V3	176	390	58.9	111.1	0.0	8.0	31.0	80.1	1305.0
V4	194	364	53.7	58.8	0.0	8.0	30.5	84.0	251.0
V5	168	353	47.8	55.1	0.0	7.0	26.5	71.5	286.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-5a Lp(a) [mg/dl] by gender (male, female) - ITT

Gender		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Male	V1 Baseline	158	236	73.8	130.9	2.0	10.0	49.5	100.0	1480.0
	V2	118	256	66.9	131.7	0.3	8.0	40.5	88.0	1340.0
	V3	111	250	62.1	133.7	0.0	5.0	30.0	79.4	1305.0
	V4	123	238	54.4	56.3	0.0	8.3	34.0	89.0	220.0
	V5	116	224	47.1	52.0	0.0	6.0	28.0	69.0	241.0
Female	V1 Baseline	93	121	72.1	108.4	0.7	11.0	32.0	90.0	683.0
	V2	64	137	51.4	57.1	1.0	8.5	31.0	79.2	299.0
	V3	64	137	51.8	53.3	0.0	8.6	39.7	75.9	231.0
	V4	70	124	50.8	62.0	0.7	8.0	28.2	71.0	251.0
	V5	52	127	49.4	62.0	0.0	7.2	24.0	78.0	286.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-5b Lp(a) [mg/dl] by age at baseline (<65, >=65) - ITT

Age at baseline		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Age <65 years	V1 Baseline	149	192	77.9	142.2	2.0	11.0	51.0	94.0	1480.0
	V2	107	211	64.1	136.0	0.3	8.0	40.0	76.6	1340.0
	V3	110	200	63.5	132.1	0.0	8.2	33.5	79.4	1305.0
	V4	114	192	51.6	53.8	0.0	8.6	36.5	80.6	246.0
	V5	104	183	48.6	51.3	0.0	10.0	32.5	68.0	241.0
Age >=65 years	V1 Baseline	97	151	62.5	85.4	2.0	8.0	31.0	89.0	683.0
	V2	74	166	57.1	62.1	2.0	8.0	31.5	89.0	299.0
	V3	63	173	45.7	56.5	0.0	5.0	19.6	70.0	281.0
	V4	77	156	52.9	62.8	0.0	7.0	20.0	86.0	251.0
	V5	60	158	46.0	61.9	0.0	4.0	19.5	78.0	286.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-5c Lp(a) [mg/dl] by BMI at baseline (<30 kg/m², >=30 kg/m²) - ITT

BMI at baseline		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
<30 kg/m ²	V1 Baseline	180	257	73.7	132.4	0.7	10.0	39.0	95.0	1480.0
	V2	125	292	65.4	129.7	0.3	7.5	32.0	88.0	1340.0
	V3	114	284	58.8	130.4	0.6	7.0	26.7	66.7	1305.0
	V4	131	262	55.7	60.3	0.7	8.5	34.0	86.0	246.0
	V5	117	252	46.9	53.5	2.0	7.0	27.0	66.0	241.0
>=30 kg/m ²	V1 Baseline	71	90	74.0	96.5	2.0	10.0	60.0	101.0	680.0
	V2	56	93	55.4	54.1	1.0	10.5	41.5	86.9	299.0
	V3	61	93	60.0	62.4	0.0	10.0	46.0	89.0	281.0
	V4	59	92	51.6	56.9	0.0	7.0	29.4	86.0	251.0
	V5	49	91	51.9	59.5	0.0	7.0	27.6	80.0	286.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-5d Lp(a) [mg/dl] by FH (yes, no, unknown) - ITT

FH		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Yes	V1 Baseline	146	165	71.0	96.3	0.7	10.0	41.0	97.0	683.0
	V2	110	187	51.6	57.2	1.0	7.0	29.5	86.0	259.0
	V3	102	185	53.8	58.2	0.0	8.0	35.0	81.0	262.0
	V4	109	173	55.4	59.2	0.0	8.5	30.0	90.0	246.0
	V5	93	169	51.6	57.6	0.0	8.0	27.6	80.0	241.0
No	V1 Baseline	11	23	40.3	45.7	3.0	4.0	17.0	72.0	137.0
	V2	6	24	45.0	36.9	3.0	13.0	42.0	66.0	104.0
	V3	6	24	48.0	32.5	3.0	20.0	51.5	70.0	92.0
	V4	6	27	46.2	35.3	3.0	10.0	47.5	83.0	86.0
	V5	4	25	28.8	25.9	3.0	7.5	26.5	50.0	59.0
Unknown	V1 Baseline	95	172	81.8	160.0	2.0	10.0	57.0	104.0	1480.0
	V2	67	184	80.5	167.6	0.3	10.0	43.4	91.0	1340.0
	V3	68	181	67.6	164.0	0.0	5.0	24.5	70.0	1305.0
	V4	79	164	52.0	60.0	0.0	7.0	30.0	77.0	251.0
	V5	71	159	43.9	52.9	0.0	4.7	26.0	65.0	286.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-5e Lp(a) [mg/dl] by Diabetes mellitus (no, Type 1, Type 2) - ITT

Diabetes mellitus		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
no Diabetes	V1 Baseline	181	257	72.3	94.3	0.7	10.4	40.0	94.0	683.0
	V2	129	284	56.9	62.0	1.0	7.5	34.7	83.0	299.0
	V3	126	281	53.8	59.1	0.0	8.0	31.0	79.4	262.0
	V4	139	262	55.6	60.3	0.0	8.0	34.0	86.0	251.0
	V5	118	256	50.7	59.3	0.0	7.0	26.5	74.0	286.0
Diabetes type 1	V1 Baseline	4	6	44.4	75.1	5.4	5.7	7.5	83.0	157.0
	V2	2	8	4.5	2.1	3.0	3.0	4.5	6.0	6.0
	V3	2	8	72.6	98.2	3.1	3.1	72.6	142.0	142.0
	V4	2	6	68.5	92.6	3.0	3.0	68.5	134.0	134.0
	V5	2	5	65.0	87.7	3.0	3.0	65.0	127.0	127.0
Diabetes type 2	V1 Baseline	64	90	81.5	185.0	2.0	10.5	54.0	98.5	1480.0
	V2	52	95	76.7	184.7	0.3	11.1	40.5	88.4	1340.0
	V3	46	95	72.9	194.2	0.0	7.4	32.5	60.3	1305.0
	V4	52	90	47.6	55.0	1.0	8.5	28.5	74.5	226.0
	V5	46	88	40.3	42.8	0.0	7.0	26.5	59.0	162.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-5f Lp(a) [mg/dl] by CHD (yes, no) - ITT

CHD		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Yes	V1 Baseline	197	246	79.7	134.9	2.0	10.0	50.0	103.0	1480.0
	V2	133	285	69.1	124.5	0.3	10.0	42.8	91.0	1340.0
	V3	132	282	63.1	124.1	0.0	8.0	33.5	80.9	1305.0
	V4	152	259	55.5	59.0	0.0	8.6	34.0	86.5	246.0
	V5	134	256	48.5	55.1	0.0	7.0	27.3	75.0	241.0
No	V1 Baseline	31	55	58.3	62.0	2.5	11.6	34.0	82.8	255.0
	V2	31	51	50.5	70.2	2.0	7.0	32.0	54.0	299.0
	V3	29	51	47.2	57.4	2.0	7.9	27.0	66.7	262.0
	V4	26	52	53.1	66.7	2.0	6.9	26.5	76.0	251.0
	V5	19	54	54.1	65.4	2.0	15.0	33.0	74.0	286.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-5g Lp(a) [mg/dl] by status post ACS (yes,no) - ITT

Status post ACS		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Yes	V1 Baseline	97	105	65.9	62.7	2.0	10.0	53.0	93.0	284.0
	V2	66	124	57.9	55.1	1.0	11.0	42.7	80.7	259.0
	V3	68	119	45.8	52.2	0.6	7.5	28.7	64.0	249.0
	V4	77	117	54.9	59.3	0.7	10.0	31.2	86.0	226.0
	V5	70	118	42.0	50.6	1.0	7.0	23.6	59.0	241.0
No	V1 Baseline	81	151	76.2	118.7	2.5	9.0	28.0	104.0	683.0
	V2	70	148	53.1	65.1	0.3	7.0	19.6	88.0	299.0
	V3	61	155	59.6	67.1	0.0	7.9	27.0	91.5	262.0
	V4	72	137	50.2	60.9	0.0	6.0	22.7	85.0	251.0
	V5	59	138	52.0	62.1	0.0	7.0	25.0	80.0	286.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-5h Lp(a) [mg/dl] by Hypertension (yes, no) - ITT

Hypertension		N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Yes	V1 Baseline	182	241	78.2	138.8	2.0	10.4	45.4	98.0	1480.0
	V2	128	273	67.7	128.8	1.0	9.5	37.5	86.9	1340.0
	V3	128	264	61.8	124.8	0.0	8.0	32.0	75.9	1305.0
	V4	137	256	54.5	59.5	0.0	8.3	31.0	84.0	251.0
	V5	121	256	49.2	57.0	0.0	7.0	28.0	75.0	286.0
No	V1 Baseline	47	61	61.3	62.6	3.0	10.0	46.0	107.0	274.0
	V2	36	66	56.2	51.8	0.3	9.5	46.4	93.0	179.0
	V3	31	72	52.4	66.5	0.6	8.0	26.4	79.4	281.0
	V4	41	60	47.7	57.5	0.7	8.0	20.4	77.3	246.0
	V5	30	61	43.7	52.1	3.0	7.0	22.0	65.0	213.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-6 AST [U/l] - ITT

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
V1 Baseline	450	162	31.6	16.0	10.8	22.0	28.0	35.0	144.0
V2	360	218	31.4	15.3	12.0	22.0	28.0	35.0	158.0
V3	340	226	31.6	15.2	10.8	22.5	28.0	36.0	144.0
V4	381	177	31.7	16.6	10.0	22.0	28.0	36.0	151.0
V5	379	142	31.2	14.1	10.0	22.0	28.0	35.0	102.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-7 ALT [U/l] - ITT

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
V1 Baseline	476	136	36.3	26.0	5.3	21.0	28.9	42.0	256.0
V2	371	207	35.2	21.1	7.0	22.0	30.0	42.0	167.0
V3	352	214	35.0	21.5	7.0	21.0	30.0	41.0	165.0
V4	400	158	34.7	22.8	9.0	21.0	28.0	40.0	197.0
V5	396	125	34.6	21.7	8.0	21.0	29.0	41.0	153.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-8 CPK [U/l] - ITT

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
V1 Baseline	281	331	183.5	328.0	1.2	76.0	116.0	170.0	3769.0
V2	250	328	181.9	378.6	0.3	80.0	117.5	169.0	5323.0
V3	238	328	176.8	342.3	0.6	80.0	114.0	172.0	4701.0
V4	261	297	187.9	307.8	0.4	82.0	110.0	196.0	3849.0
V5	251	270	178.5	281.4	1.1	73.0	114.0	196.0	3172.0

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-9 HbA1c [%] - ITT

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
V1 Baseline	212	400	6.5	1.2	4.8	5.7	6.3	7.1	12.8
V4	224	334	6.2	1.0	4.7	5.5	6.0	6.7	11.8
V5	221	300	6.1	1.0	4.2	5.5	5.9	6.5	12.6

8 Laboratory

8.1 Course of laboratory parameter

Table 8.1-9a HbA1c [%] - ITT patients with Diabetes mellitus

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
V1 Baseline	152	17	6.9	1.2	5.0	6.2	6.7	7.3	12.8
V4	119	35	6.8	1.0	5.0	6.2	6.6	7.1	11.8
V5	113	31	6.7	1.0	5.0	6.1	6.5	7.1	12.6

8 Laboratory

8.2 Absolute change in laboratory parameter

Table 8.2-1 LDL cholesterol [mg/dl] - ITT patients with pre and post measurement

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
LDL-C at V1 Baseline	491	0	180.5	60.1	51.0	141.0	178.0	209.0	459.0
LDL-C at V5	491	0	90.2	46.0	11.0	61.0	82.0	110.0	405.0
Change (V5-V1)	491	0	-90.3	53.8	-297.0	-119.0	-89.0	-62.0	151.0

8 Laboratory

8.2 Absolute change in laboratory parameter

Table 8.2-2 HDL cholesterol [mg/dl] - ITT patients with pre and post measurement

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
HDL-C at V1 Baseline	481	0	50.5	20.3	18.0	39.0	48.0	58.0	336.0
HDL-C at V5	481	0	52.5	16.5	19.0	42.0	50.0	60.0	205.0
Change (V5-V1)	481	0	2.0	13.1	-143.0	-3.0	2.0	7.0	53.0

8 Laboratory

8.2 Absolute change in laboratory parameter

Table 8.2-3 Total cholesterol [mg/dl] - ITT patients with pre and post measurement

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Total cholesterol at V1 Baseline	488	0	267.0	76.8	113.0	218.5	261.0	299.0	646.0
Total cholesterol at V5	488	0	167.5	55.3	58.0	131.0	158.0	195.5	476.0
Change (V5-V1)	488	0	-99.5	64.6	-476.0	-130.5	-90.5	-65.0	108.0

8 Laboratory

8.2 Absolute change in laboratory parameter

Table 8.2-4 Triglyceride [mg/dl] - ITT patients with pre and post measurement

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Triglycerides at V1 Baseline	473	0	263.9	411.2	45.0	124.0	181.0	267.0	4693.0
Triglycerides at V5	473	0	187.3	194.5	30.0	106.0	144.0	218.0	3030.0
Change (V5-V1)	473	0	-76.6	305.7	-3950.0	-85.0	-29.0	9.0	458.0

8 Laboratory

8.2 Absolute change in laboratory parameter

Table 8.2-5 Lp(a) [mg/dl] - ITT patients with pre and post measurement

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Lp(a) at V1 Baseline	128	0	76.1	83.8	3.0	14.1	60.0	107.5	683.0
Lp(a) at V5	128	0	50.6	51.9	1.0	10.0	30.0	77.6	241.0
Change (V5-V1)	128	0	-25.5	65.4	-601.0	-30.9	-12.0	-1.0	82.0

8 Laboratory

8.2 Absolute change in laboratory parameter

Table 8.2-6 AST [U/l] - ITT patients with pre and post measurement

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
AST at V1 Baseline	321	0	31.6	15.3	10.8	22.0	28.0	36.0	101.0
AST at V5	321	0	31.3	14.2	10.0	22.0	28.0	36.0	102.0
Change (V5-V1)	321	0	-0.3	12.3	-69.0	-4.0	0.0	4.2	64.0

8 Laboratory

8.2 Absolute change in laboratory parameter

Table 8.2-7 ALT [U/l] - ITT patients with pre and post measurement

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
ALT at V1 Baseline	344	0	36.8	24.2	8.0	21.0	29.0	44.0	167.0
ALT at V5	344	0	34.9	21.6	8.0	21.0	29.0	42.0	151.0
Change (V5-V1)	344	0	-1.9	16.5	-87.0	-7.0	-0.3	5.0	94.0

8 Laboratory

8.2 Absolute change in laboratory parameter

Table 8.2-8 CPK [U/l] - ITT patients with pre and post measurement

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
CPK at V1 Baseline	204	0	201.3	377.4	1.2	79.0	118.5	181.5	3769.0
CPK at V5	204	0	188.3	307.4	1.4	76.5	116.0	199.0	3172.0
Change (V5-V1)	204	0	-13.0	316.1	-2526.2	-27.0	0.2	31.0	2323.0

8 Laboratory

8.2 Absolute change in laboratory parameter

Table 8.2-9 HbA1c [%] ITT patients with pre and post measurement

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
HbA1c at V1 Baseline	144	0	6.6	1.2	4.8	5.8	6.4	7.1	12.1
HbA1c at V5	144	0	6.4	1.0	4.9	5.7	6.3	6.9	12.6
Change (V5-V1)	144	0	-0.2	0.6	-2.6	-0.3	-0.1	0.1	1.1

8 Laboratory

8.2 Absolute change in laboratory parameter

Table 8.2-9a HbA1c [%] - ITT patients with Diabetes mellitus and pre and post measurement

	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
HbA1c at V1 Baseline	107	0	7.0	1.2	5.1	6.3	6.8	7.4	12.1
HbA1c at V5	107	0	6.7	1.1	5.0	6.1	6.5	7.1	12.6
Change (V5-V1)	107	0	-0.3	0.7	-2.6	-0.5	-0.2	0.1	1.1

8 Laboratory

8.3 Course of laboratory parameter categories with respect to normal range

Table 8.3-1 LDL cholesterol [mg/dl] - ITT

	Assessment				Total	
	Normal		High			
	n	%	n	%	n	%
Visit						
V1 Baseline	183	30.8	411	69.2	594	100.0
V2	394	77.1	117	22.9	511	100.0
V3	433	84.1	82	15.9	515	100.0
V4	474	88.8	60	11.2	534	100.0
V5	457	90.3	49	9.7	506	100.0

8 Laboratory

8.3 Course of laboratory parameter categories with respect to normal range

Table 8.3-2 HDL cholesterol [mg/dl] - ITT

	Assessment						Total	
	Low		Normal		High			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Visit								
V1 Baseline	283	48.2	299	50.9	5	0.9	587	100.0
V2	212	42.8	280	56.6	3	0.6	495	100.0
V3	216	43.0	282	56.2	4	0.8	502	100.0
V4	220	42.4	296	57.0	3	0.6	519	100.0
V5	204	41.2	289	58.4	2	0.4	495	100.0

8 Laboratory

8.3 Course of laboratory parameter categories with respect to normal range

Table 8.3-3 Total cholesterol [mg/dl] - ITT

	Assessment						Total	
	Low		Normal		High			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Visit								
V1 Baseline	13	2.2	280	47.7	294	50.1	587	100.0
V2	98	19.5	320	63.6	85	16.9	503	100.0
V3	126	25.0	323	64.0	56	11.1	505	100.0
V4	172	32.6	310	58.8	45	8.5	527	100.0
V5	158	31.5	314	62.5	30	6.0	502	100.0

8 Laboratory

8.3 Course of laboratory parameter categories with respect to normal range

Table 8.3-4 Triglyceride [mg/dl] - ITT

	Assessment						Total	
	Low		Normal		High			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Visit								
V1 Baseline	27	4.6	247	42.5	307	52.8	581	100.0
V2	35	7.3	231	48.0	215	44.7	481	100.0
V3	41	8.4	253	51.5	197	40.1	491	100.0
V4	39	7.7	285	56.5	180	35.7	504	100.0
V5	43	8.8	264	53.9	183	37.3	490	100.0

8 Laboratory

8.3 Course of laboratory parameter categories with respect to normal range

Table 8.3-5 Lp(a) [mg/dl] - ITT

	Assessment				Total	
	Normal		High			
	n	%	n	%	n	%
Visit						
V1 Baseline	133	52.8	119	47.2	252	100.0
V2	107	58.5	76	41.5	183	100.0
V3	109	61.9	67	38.1	176	100.0
V4	118	60.8	76	39.2	194	100.0
V5	109	64.9	59	35.1	168	100.0

8 Laboratory

8.3 Course of laboratory parameter categories with respect to normal range

Table 8.3-6 AST [U/l] - ITT

	Assessment				Total	
	Normal		High			
	n	%	n	%	n	%
Visit						
V1 Baseline	103	22.9	347	77.1	450	100.0
V2	86	23.9	274	76.1	360	100.0
V3	74	21.8	266	78.2	340	100.0
V4	91	23.9	290	76.1	381	100.0
V5	83	21.9	296	78.1	379	100.0

8 Laboratory

8.3 Course of laboratory parameter categories with respect to normal range

Table 8.3-7 ALT [U/l] - ITT

	Assessment				Total	
	Normal		High			
	n	%	n	%	n	%
Visit						
V1 Baseline	68	14.3	408	85.7	476	100.0
V2	51	13.7	320	86.3	371	100.0
V3	52	14.8	300	85.2	352	100.0
V4	53	13.3	347	86.8	400	100.0
V5	48	12.1	348	87.9	396	100.0

8 Laboratory

8.3 Course of laboratory parameter categories with respect to normal range

Table 8.3-8 CPK [U/l] - ITT

	Assessment				Total	
	Normal		High			
	n	%	n	%	n	%
Visit						
V1 Baseline	205	73.0	76	27.0	281	100.0
V2	190	76.0	60	24.0	250	100.0
V3	173	72.7	65	27.3	238	100.0
V4	183	70.1	78	29.9	261	100.0
V5	176	70.1	75	29.9	251	100.0

8 Laboratory

8.3 Course of laboratory parameter categories with respect to normal range

Table 8.3-9 HbA1c [%] - ITT

	Assessment				Total	
	Normal		High			
	n	%	n	%	n	%
Visit						
V1 Baseline	183	86.3	29	13.7	212	100.0
V4	201	89.7	23	10.3	224	100.0
V5	202	91.4	19	8.6	221	100.0

8 Laboratory

8.3 Course of laboratory parameter categories with respect to normal range

Table 8.3-9a HbA1c [%] - ITT patients with Diabetes mellitus

	Assessment				Total	
	Normal		High			
	n	%	n	%	n	%
Visit						
V1 Baseline	124	81.6	28	18.4	152	100.0
V4	98	82.4	21	17.6	119	100.0
V5	95	84.1	18	15.9	113	100.0

8 Laboratory

8.4 Change in laboratory parameter categories with respect to normal range

Table 8.4-1 LDL cholesterol [mg/dl] - ITT patients with pre and post measurement

	V5				Total	
	Normal		High			
	n	%	n	%	n	%
V1 Baseline						
Normal	149	30.3	5	1.0	154	31.4
High	294	59.9	43	8.8	337	68.6
Total	443	90.2	48	9.8	491	100.0

8 Laboratory

8.4 Change in laboratory parameter categories with respect to normal range

Table 8.4-2 HDL cholesterol [mg/dl] - ITT patients with pre and post measurement

	V5						Total	
	Low		Normal		High			
	n	%	n	%	n	%	n	%
V1 Baseline								
Low	159	33.1	72	15.0	0	0.0	231	48.0
Normal	39	8.1	208	43.2	0	0.0	247	51.4
High	0	0.0	1	0.2	2	0.4	3	0.6
Total	198	41.2	281	58.4	2	0.4	481	100.0

8 Laboratory

8.4 Change in laboratory parameter categories with respect to normal range

Table 8.4-3 Total cholesterol [mg/dl] - ITT patients with pre and post measurement

	V5						Total	
	Low		Normal		High			
	n	%	n	%	n	%	n	%
V1 Baseline								
Low	10	2.0	1	0.2	0	0.0	11	2.3
Normal	107	21.9	121	24.8	0	0.0	228	46.7
High	36	7.4	183	37.5	30	6.1	249	51.0
Total	153	31.4	305	62.5	30	6.1	488	100.0

8 Laboratory

8.4 Change in laboratory parameter categories with respect to normal range

Table 8.4-4 Triglyceride [mg/dl] - ITT patients with pre and post measurement

	V5						Total	
	Low		Normal		High			
	n	%	n	%	n	%	n	%
V1 Baseline								
Low	11	2.3	8	1.7	1	0.2	20	4.2
Normal	23	4.9	145	30.7	30	6.3	198	41.9
High	7	1.5	103	21.8	145	30.7	255	53.9
Total	41	8.7	256	54.1	176	37.2	473	100.0

8 Laboratory

8.4 Change in laboratory parameter categories with respect to normal range

Table 8.4-5 Lp(a) [mg/dl] - ITT patients with pre and post measurement

	V5				Total	
	Normal		High			
	n	%	n	%	n	%
V1 Baseline						
Normal	55	43.0	3	2.3	58	45.3
High	24	18.8	46	35.9	70	54.7
Total	79	61.7	49	38.3	128	100.0

8 Laboratory

8.4 Change in laboratory parameter categories with respect to normal range

Table 8.4-6 AST [U/l] - ITT patients with pre and post measurement

	V5				Total	
	Normal		High			
	n	%	n	%	n	%
V1 Baseline						
Normal	44	13.7	29	9.0	73	22.7
High	30	9.3	218	67.9	248	77.3
Total	74	23.1	247	76.9	321	100.0

8 Laboratory

8.4 Change in laboratory parameter categories with respect to normal range

Table 8.4-7 ALT [U/l] - ITT patients with pre and post measurement

	V5				Total	
	Normal		High			
	n	%	n	%	n	%
V1 Baseline						
Normal	26	7.6	24	7.0	50	14.5
High	15	4.4	279	81.1	294	85.5
Total	41	11.9	303	88.1	344	100.0

8 Laboratory

8.4 Change in laboratory parameter categories with respect to normal range

Table 8.4-8 CPK [U/l] - ITT patients with pre and post measurement

	V5				Total	
	Normal		High			
	n	%	n	%	n	%
V1 Baseline						
Normal	127	62.3	19	9.3	146	71.6
High	14	6.9	44	21.6	58	28.4
Total	141	69.1	63	30.9	204	100.0

8 Laboratory

8.4 Change in laboratory parameter categories with respect to normal range

Table 8.4-9 HbA1c [%] ITT patients with pre and post measurement

	V5				Total	
	Normal		High			
	n	%	n	%	n	%
V1 Baseline						
Normal	121	84.0	3	2.1	124	86.1
High	5	3.5	15	10.4	20	13.9
Total	126	87.5	18	12.5	144	100.0

8 Laboratory

8.4 Change in laboratory parameter categories with respect to normal range

Table 8.4-9a HbA1c [%] - ITT patients with Diabetes mellitus and pre and post measurement

	V5				Total	
	Normal		High			
	n	%	n	%	n	%
V1 Baseline						
Normal	85	79.4	3	2.8	88	82.2
High	5	4.7	14	13.1	19	17.8
Total	90	84.1	17	15.9	107	100.0

Table of Contents

9 Referral during study follow-up

9.1 Patients with referral to another physician

Table 9.1-1 Patients with referral to another physician (including missing values) - ITT

Referral	V3		V5	
	n	%	n	%
Yes	24	4.2	44	8.4
No	456	80.6	380	72.9
Missing	86	15.2	97	18.6
Total	566	100.0	521	100.0

9 Referral during study follow-up

9.1 Patients with referral to another physician

Table 9.1-2 Patients with referral to another physician (valid data analysis) - ITT

Referral	V3		V5	
	n	%	n	%
Yes	24	5.0	44	10.4
No	456	95.0	380	89.6
Total	480	100.0	424	100.0

9 Referral during study follow-up

9.1 Patients with referral to another physician

Table 9.1-3 Patients with any referral (including missing values) - ITT

Any referral	n	%
No referral	482	78.8
Any referral	55	9.0
Missing	75	12.3
Total	612	100.0

9 Referral during study follow-up

9.1 Patients with referral to another physician

Table 9.1-4 Patients with any referral (valid data analysis) - ITT

Any referral	n	%
No referral	482	89.8
Any referral	55	10.2
Total	537	100.0

9 Referral during study follow-up

9.2 Field of speciality of physician

Table 9.2 Field of speciality of physician - ITT patients with referral

Field of speciality	n	%
Any referral	55	100.0
Specialist in general medicine	6	10.9
Internist as primary care provider	6	10.9
Internist as special care provider	1	1.8
Internist specialised in Angiology	0	0.0
Internist specialised in Diabetology	3	5.5
Internist specialised in Endocrinology	2	3.6
Internist specialised in Cardiology	23	41.8
Internist specialised in Lipodology DGFF	9	16.4
Internist specialised in Nephrology	5	9.1
Other institution	3	5.5
Missing specification of field of speciality	3	5.5

Multiple entries were possible in the preceding table

9 Referral during study follow-up

9.3 Reason for referral

Table 9.3 Reason for referral - ITT patients with referral

Reason for referral	n	%
Any referral	55	100.0
Better accessibility	8	14.5
Patient is regularly in the doctor`s office	19	34.5
Other reason	28	50.9
Missing specification of reason	3	5.5

Multiple entries were possible in the preceding table

9 Referral during study follow-up

Listings

Listing 9.1 Other field of speciality of physician

Subject ID	Visit	Other type of speciality
712	V5	Überweisen als die Kostenfrage anfang des Jahres noch unklar war.
1101	V3	Versicherungstechnisch
1101	V5	Versicherungstechnisch
1103	V5	Versicherungstechnisch Pat. in Südafrika

9 Referral during study follow-up

Listings

Listing 9.2 Reason for referral

Subject ID	Visit	Other reason for referral
60	V5	Kein HDL-Anstieg
89	V5	SBA
110	V5	Mitbehandlung, erh. Lpa
180	V5	Aufteilen der Kosten Praluent
195	V5	Pat. beim Spezialisten, bei uns nur Einzelfall
300	V5	KV
344	V5	Anschreiben der Krankenkasse
362	V5	Weiterbehandlung
411	V3	Kostenteilung
411	V5	Kostenteilung
436	V5	Frage Apherese, Frage KHK
493	V3	Thorakale Schmerzen
493	V5	Verlaufkontrolle
495	V3	Pat. selbst ist Arzt
509	V3	Kostengründe
509	V5	Kosten
527	V5	Weitergehende Diagnostik
530	V5	Einschränkung der Verordnungsfähigkeit
698	V5	LDL nicht ausreichend gesenkt
724	V5	Kontrolle durch Internisten
727	V5	Kardiovaskuläre Kontrolle
760	V3	Prüfen der Kostenübernahme

9 Referral during study follow-up

Listings

Listing 9.2 Reason for referral

Subject ID	Visit	Other reason for referral
763	V3	Budget
763	V5	Budget
810	V3	Spezialambulanz Uniklinik Homburg wegen Beendigung Apherese
810	V5	Spezialambulanz Uniklinik HOM Verlauf
811	V3	Wegen genet. gesicherter FH. an Uniklinik
811	V5	Verlaufskontrolle Uniklinik Hamburg
819	V3	Rechtsicherheit der Verordnung
953	V3	Wegen Genehmigung
976	V5	Vasculäre Kontrolle
1103	V3	Versicherungstechnisch
1258	V5	Wunsch d. Pat.
1553	V3	KV-Bedenken unsererseits
1553	V5	Bedenken bez. Regress

Table of Contents

10 Safety.....	3
10.1 Patient based adverse event analysis.....	3
Table 10.1-1 Number and proportion of patients with at least one AE - SAF.....	3
Table 10.1-2 AEs by MedDRA primary SOC - SAF.....	4
Table 10.1-3 AEs by MedDRA primary SOC (adjusted frequencies) - SAF patients with at least one AE.....	5
Table 10.1-4 AEs by MedDRA primary SOC and 95%-confidence intervals - SAF.....	6
Table 10.1-5 Number and proportion of patients with any SAE and only non-serious AEs - SAF.....	7
Table 10.1-6 Summary of treatment duration of patients with at least one AE - SAF.....	8
Table 10.1-7 SAEs by MedDRA primary SOC - SAF (patient-based).....	9
Table 10.1-8 Patient with AEs leading to study drug withdrawal - SAF.....	10
Table 10.1-9 Patient with SAEs leading to study drug withdrawal - SAF.....	11
Table 10.1-10 Patient with non-serious AEs leading to study drug withdrawal - SAF.....	12
Table 10.1-11 AEs leading to study drug withdrawal by MedDRA primary SOC - SAF.....	13
Table 10.1-12 Patient with related AE - SAF.....	14
Table 10.1-13 Patient with related AE by MedDRA primary SOC - SAF.....	15
10.2 Incidence density rates.....	16
Table 10.2-1 Incidence density rate overall - SAF.....	16
Table 10.2-2 Incidence density rate by MedDRA primary SOC - SAF.....	17
Table 10.2-3 Incidence density rate by seriousness - SAF.....	18
10.3 Event based adverse event analysis.....	19
Table 10.3-1 Number and proportion of SAEs and non-serious AEs - SAF (event based).....	19
Table 10.3-2 Number and proportion of AEs by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based).....	20
Table 10.3-3 Number and proportion of SAEs and non-serious AEs by MedDRA primary SOC - SAF (event based).....	25
Table 10.3-4 Number and proportion of AEs with different outcomes by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based).....	26
Table 10.3-5 Summary of duration of AEs - SAF (event based).....	33
Table 10.3-6 Summary of duration of AEs by MedDRA primary SOC - SAF (event based).....	34
Table 10.3-7 Number and proportion of action taken - SAF (event based).....	35
Table 10.3-8 Number and proportion of AEs leading to study drug withdrawal by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based).....	36
Table 10.3-9 Number and proportion of AEs leading to study drug withdrawal by seriousness - SAF (event based).....	40
Table 10.3-10 Number and proportion of related AEs - SAF (event based).....	41
Table 10.3-11 Number and proportion of related SAEs - SAF (event based).....	42
Table 10.3-12 Number and proportion of related AEs by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based).....	43
Table 10.3-13 Number and proportion of SAEs by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based).....	46
Listings.....	48
Listing 10.1 Fatal events - SAF.....	48
Listing 10.2 SAEs - SAF.....	49

Listing 10.3 Non-serious AEs - SAF 50
Listing 10.4 AEs leading to study drug withdrawal - SAF 57

10 Safety

10.1 Patient based adverse event analysis

Table 10.1-1 Number and proportion of patients with at least one AE - SAF

Patients with at least one adverse events	n	%
At least one adverse event	64	10.3
No adverse event	555	89.7
Total	619	100.0

Parameter	Estimate	95%-CI (Clopper-Pearson)
Patients with at least one adverse event	10.3	[8.1; 13.0]

10 Safety

10.1 Patient based adverse event analysis

Table 10.1-2 AEs by MedDRA primary SOC - SAF

	n	%
MedDRA primary SOC		
Total	619	100.0
No AE	555	89.7
General disorders and administration site conditions	28	4.5
Musculoskeletal and connective tissue disorders	19	3.1
Investigations	13	2.1
Skin and subcutaneous tissue disorders	12	1.9
Nervous system disorders	10	1.6
Cardiac disorders	7	1.1
Gastrointestinal disorders	7	1.1
Infections and infestations	7	1.1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4	0.6
Psychiatric disorders	3	0.5
Metabolism and nutrition disorders	2	0.3
Vascular disorders	2	0.3
Ear and labyrinth disorders	1	0.2
Immune system disorders	1	0.2
Injury, poisoning and procedural complications	1	0.2
Renal and urinary disorders	1	0.2

Multiple entries were possible in the preceding table.

10 Safety

10.1 Patient based adverse event analysis

Table 10.1-3 AEs by MedDRA primary SOC (adjusted frequencies) - SAF patients with at least one AE

	n	%
MedDRA primary SOC		
Total	64	100.0
General disorders and administration site conditions	28	43.8
Musculoskeletal and connective tissue disorders	19	29.7
Investigations	13	20.3
Skin and subcutaneous tissue disorders	12	18.8
Nervous system disorders	10	15.6
Cardiac disorders	7	10.9
Gastrointestinal disorders	7	10.9
Infections and infestations	7	10.9
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4	6.3
Psychiatric disorders	3	4.7
Metabolism and nutrition disorders	2	3.1
Vascular disorders	2	3.1
Ear and labyrinth disorders	1	1.6
Immune system disorders	1	1.6
Injury, poisoning and procedural complications	1	1.6
Renal and urinary disorders	1	1.6

Multiple entries were possible in the preceding table.

10 Safety

10.1 Patient based adverse event analysis

Table 10.1-4 AEs by MedDRA primary SOC and 95%-confidence intervals - SAF

MedDRA primary SOC	n (%)	N-n (%)	N	% [95%-CI (Clopper-Pearson)]
Cardiac disorders	7 (1.1%)	612 (98.9%)	619	1.1 [0.5; 2.3]
Ear and labyrinth disorders	1 (0.2%)	618 (99.8%)	619	0.2 [0.0; 0.9]
Gastrointestinal disorders	7 (1.1%)	612 (98.9%)	619	1.1 [0.5; 2.3]
General disorders and administration site conditions	28 (4.5%)	591 (95.5%)	619	4.5 [3.0; 6.5]
Immune system disorders	1 (0.2%)	618 (99.8%)	619	0.2 [0.0; 0.9]
Infections and infestations	7 (1.1%)	612 (98.9%)	619	1.1 [0.5; 2.3]
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.2%)	618 (99.8%)	619	0.2 [0.0; 0.9]
Investigations	13 (2.1%)	606 (97.9%)	619	2.1 [1.1; 3.6]
Metabolism and nutrition disorders	2 (0.3%)	617 (99.7%)	619	0.3 [0.0; 1.2]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	19 (3.1%)	600 (96.9%)	619	3.1 [1.9; 4.8]
Nervous system disorders	10 (1.6%)	609 (98.4%)	619	1.6 [0.8; 3.0]
Psychiatric disorders	3 (0.5%)	616 (99.5%)	619	0.5 [0.1; 1.4]
Renal and urinary disorders	1 (0.2%)	618 (99.8%)	619	0.2 [0.0; 0.9]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (0.6%)	615 (99.4%)	619	0.6 [0.2; 1.6]
Skin and subcutaneous tissue disorders	12 (1.9%)	607 (98.1%)	619	1.9 [1.0; 3.4]
Vascular disorders	2 (0.3%)	617 (99.7%)	619	0.3 [0.0; 1.2]

10 Safety

10.1 Patient based adverse event analysis

Table 10.1-5 Number and proportion of patients with any SAE and only non-serious AEs - SAF

Parameter	n (%)	N-n (%)	N	% [95%-CI (Clopper-Pearson)]
Any SAE	9 (1.5%)	610 (98.5%)	619	1.5 [0.7; 2.7]
Only non-serious AEs	55 (8.9%)	564 (91.1%)	619	8.9 [6.8; 11.4]

10 Safety

Table 10.1-6 Summary of treatment duration of patients with at least one AE - SAF

Treatment duration [days]								
N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
61	3	120.9	68.0	1.0	58.0	135.0	180.0	254.0

10 Safety

10.1 Patient based adverse event analysis

Table 10.1-7 SAEs by MedDRA primary SOC - SAF (patient-based)

	n	%
MedDRA primary SOC		
Total	9	1.5
Cardiac disorders	3	0.5
Infections and infestations	3	0.5
General disorders and administration site conditions	2	0.3
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	0.2
Nervous system disorders	1	0.2
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	0.2

Multiple entries were possible in the preceding table.

10 Safety

10.1 Patient based adverse event analysis

Table 10.1-8 Patient with AEs leading to study drug withdrawal - SAF

Adverse events leading to study drug withdrawal	n	%
Yes	37	6.0
No	582	94.0
Total	619	100.0

Study drug withdrawal was defined as AEs with action taken 'Discontinued permanently' and 'Drug Withdrawn NOS'.

10 Safety

10.1 Patient based adverse event analysis

Table 10.1-9 Patient with SAEs leading to study drug withdrawal - SAF

SAE leading to study drug withdrawal	n	%
Yes	1	0.2
No	618	99.8
Total	619	100.0

Study drug withdrawal was defined as AEs with action taken 'Discontinued permanently' and 'Drug Withdrawn NOS'.

10 Safety

10.1 Patient based adverse event analysis

Table 10.1-10 Patient with non-serious AEs leading to study drug withdrawal - SAF

Non-serious AE leading to study drug withdrawal	n	%
Yes	37	6.0
No	582	94.0
Total	619	100.0

Study drug withdrawal was defined as AEs with action taken 'Discontinued permanently' and 'Drug Withdrawn NOS'.

10 Safety

10.1 Patient based adverse event analysis

Table 10.1-11 AEs leading to study drug withdrawal by MedDRA primary SOC - SAF

	n	%
MedDRA primary SOC		
Total	37	6.0
General disorders and administration site conditions	18	2.9
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10	1.6
Skin and subcutaneous tissue disorders	8	1.3
Investigations	7	1.1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4	0.6
Cardiac disorders	3	0.5
Infections and infestations	3	0.5
Nervous system disorders	3	0.5
Gastrointestinal disorders	2	0.3
Psychiatric disorders	2	0.3
Ear and labyrinth disorders	1	0.2
Injury, poisoning and procedural complications	1	0.2
Vascular disorders	1	0.2

Multiple entries were possible in the preceding table.

Study drug withdrawal was defined as AEs with action taken 'Discontinued permanently' and 'Drug Withdrawn NOS'.

10 Safety

10.1 Patient based adverse event analysis

Table 10.1-12 Patient with related AE - SAF

Related adverse event	n	%
Yes	17	2.7
No	602	97.3
Total	619	100.0

Adverse event is related if there is at least one entry with 'Praluent' with a causal relationship in the 'Suspect medication/medical device' section

10 Safety

10.1 Patient based adverse event analysis

Table 10.1-13 Patient with related AE by MedDRA primary SOC - SAF

	n	%
MedDRA primary SOC		
Total	17	2.7
General disorders and administration site conditions	11	1.8
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7	1.1
Investigations	4	0.6
Skin and subcutaneous tissue disorders	4	0.6
Cardiac disorders	2	0.3
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	0.3
Ear and labyrinth disorders	1	0.2
Gastrointestinal disorders	1	0.2
Infections and infestations	1	0.2
Metabolism and nutrition disorders	1	0.2
Nervous system disorders	1	0.2
Psychiatric disorders	1	0.2

Multiple entries were possible in the preceding table.

Adverse event is related if there is at least one entry with 'Praluent' with a causal relationship in the 'Suspect medication/medical device' section

10 Safety

10.2 Incidence density rates

Table 10.2-1 Incidence density rate overall - SAF

Parameter	N	Events	Observation time [days]	Incidence density rate
Any AE	64	151	105009	0.001438

10 Safety

10.2 Incidence density rates

Table 10.2-2 Incidence density rate by MedDRA primary SOC - SAF

MedDRA primary SOC	N	Events	Observation time [days]	Incidence density rate
Cardiac disorders	7	9	95089	0.000095
Ear and labyrinth disorders	1	1	95160	0.000011
Gastrointestinal disorders	7	11	95407	0.000115
General disorders and administration site conditions	28	30	97022	0.000309
Immune system disorders	1	1	95233	0.000011
Infections and infestations	7	7	95506	0.000073
Injury, poisoning and procedural complications	1	1	95070	0.000011
Investigations	13	17	96690	0.000176
Metabolism and nutrition disorders	2	2	95201	0.000021
Musculoskeletal and connective tissue disorders	19	24	97012	0.000247
Nervous system disorders	10	13	96261	0.000135
Psychiatric disorders	3	3	95189	0.000032
Renal and urinary disorders	1	1	95229	0.000011
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4	10	96089	0.000104
Skin and subcutaneous tissue disorders	12	19	96639	0.000197
Vascular disorders	2	2	95402	0.000021

10 Safety

10.2 Incidence density rates

Table 10.2-3 Incidence density rate by seriousness - SAF

Seriousness	N	Events	Observation time [days]	Incidence density rate
Serious	9	14	96383	0.000145
Non-Serious	60	137	103772	0.001320

10 Safety

10.3 Event based adverse event analysis

Table 10.3-1 Number and proportion of SAEs and non-serious AEs - SAF (event based)

Seriousness	n	%
Serious	14	9.3
Non-Serious	137	90.7
Total	151	100.0

10 Safety

Table 10.3-2 Number and proportion of AEs by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based)

Adverse events		n	%
MedDRA primary SOC	Preferred term		
Nervous system disorders	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	1	0.7
	Memory impairment	1	0.7
	Headache	3	2.0
	Cerebral infarction	2	1.3
	Disturbance in attention	1	0.7
	Burning sensation	1	0.7
	Ageusia	1	0.7
	Dysgeusia	1	0.7
	Parosmia	1	0.7
	Tremor	1	0.7
	Total	13	8.6
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Preferred term	
Musculoskeletal pain		1	0.7
Myalgia		11	7.3
Arthralgia		3	2.0
Muscle disorder		1	0.7
Pain in extremity		3	2.0
Muscle spasms		2	1.3
Back pain		1	0.7
Muscle tightness		1	0.7
Myopathy		1	0.7
Total		24	15.9

10 Safety

Table 10.3-2 Number and proportion of AEs by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based)

Adverse events		n	%
Renal and urinary disorders	Preferred term		
	Bladder discomfort	1	0.7
	Total	1	0.7
Investigations	Preferred term		
	Haemoglobin decreased	2	1.3
	Blood creatine phosphokinase increased	4	2.6
	Weight increased	2	1.3
	Blood cholesterol increased	2	1.3
	Lipids increased	1	0.7
	Low density lipoprotein increased	3	2.0
	Aspartate aminotransferase increased	1	0.7
	Alanine aminotransferase increased	1	0.7
	Weight decreased	1	0.7
	Total	17	11.3

10 Safety

Table 10.3-2 Number and proportion of AEs by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based)

Adverse events		n	%	
General disorders and administration site conditions	Preferred term			
	Death	1	0.7	
	Drug ineffective	9	6.0	
	Asthenia	2	1.3	
	Fatigue	5	3.3	
	Unevaluable event	1	0.7	
	Pyrexia	1	0.7	
	Malaise	2	1.3	
	Chest pain	1	0.7	
	Peripheral swelling	1	0.7	
	Chest discomfort	1	0.7	
	Influenza like illness	1	0.7	
	Drug intolerance	1	0.7	
	Injection site erythema	1	0.7	
	Condition aggravated	1	0.7	
	Adverse event	1	0.7	
	Therapeutic response decreased	1	0.7	
	Total	30	19.9	
	Gastrointestinal disorders	Preferred term		
		Abdominal discomfort	1	0.7
Nausea		4	2.6	
Diarrhoea		4	2.6	
Abdominal pain upper		2	1.3	
Total		11	7.3	

10 Safety

Table 10.3-2 Number and proportion of AEs by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based)

Adverse events		n	%
Skin and subcutaneous tissue disorders	Preferred term		
	Hyperhidrosis	2	1.3
	Pruritus	4	2.6
	Dermatitis herpetiformis	1	0.7
	Erythema	3	2.0
	Rash	4	2.6
	Dermatitis exfoliative	1	0.7
	Dermatitis allergic	1	0.7
	Blister	1	0.7
	Swelling face	1	0.7
	Skin burning sensation	1	0.7
	Total	19	12.6
Cardiac disorders	Preferred term		
	Cardiovascular disorder	2	1.3
	Angina pectoris	2	1.3
	Cardiac disorder	1	0.7
	Tachycardia	2	1.3
	Palpitations	1	0.7
	Atrial tachycardia	1	0.7
	Total	9	6.0

10 Safety

Table 10.3-2 Number and proportion of AEs by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based)

Adverse events		n	%
Infections and infestations	Preferred term		
	Rhinitis	1	0.7
	Erysipelas	1	0.7
	Herpes zoster	1	0.7
	Upper respiratory tract infection	1	0.7
	Appendicitis	1	0.7
	Bronchitis	1	0.7
	Ophthalmic herpes zoster	1	0.7
	Total	7	4.6
Psychiatric disorders	Preferred term		
	Nightmare	1	0.7
	Sleep disorder	2	1.3
	Total	3	2.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Preferred term		
	Oropharyngeal pain	1	0.7
	Dysphonia	1	0.7
	Cough	1	0.7
	Dyspnoea	5	3.3
	Respiratory disorder	1	0.7
	Asthma	1	0.7
	Total	10	6.6

10 Safety

Table 10.3-2 Number and proportion of AEs by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based)

Adverse events		n	%
Metabolism and nutrition disorders	Preferred term		
	Hypercholesterolaemia	1	0.7
	Decreased appetite	1	0.7
	Total	2	1.3
Vascular disorders	Preferred term		
	Haemorrhage	1	0.7
	Hot flush	1	0.7
	Total	2	1.3
Immune system disorders	Preferred term		
	Hypersensitivity	1	0.7
	Total	1	0.7
Ear and labyrinth disorders	Preferred term		
	Vertigo	1	0.7
	Total	1	0.7
Injury, poisoning and procedural complications	Preferred term		
	Product use issue	1	0.7
	Total	1	0.7
Any AE		151	100.0

10 Safety

Table 10.3-3 Number and proportion of SAEs and non-serious AEs by MedDRA primary SOC - SAF (event based)

Adverse events	Seriousness				Total	
	Non-Serious		Serious			
	n	%	n	%	n	%
MedDRA primary SOC						
Nervous system disorders	12	8.8	1	7.1	13	8.6
Musculoskeletal and connective tissue disorders	22	16.1	2	14.3	24	15.9
Renal and urinary disorders	1	0.7	0	0.0	1	0.7
Investigations	17	12.4	0	0.0	17	11.3
General disorders and administration site conditions	28	20.4	2	14.3	30	19.9
Gastrointestinal disorders	11	8.0	0	0.0	11	7.3
Skin and subcutaneous tissue disorders	17	12.4	2	14.3	19	12.6
Cardiac disorders	5	3.6	4	28.6	9	6.0
Infections and infestations	4	2.9	3	21.4	7	4.6
Psychiatric disorders	3	2.2	0	0.0	3	2.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10	7.3	0	0.0	10	6.6
Metabolism and nutrition disorders	2	1.5	0	0.0	2	1.3
Vascular disorders	2	1.5	0	0.0	2	1.3
Immune system disorders	1	0.7	0	0.0	1	0.7
Ear and labyrinth disorders	1	0.7	0	0.0	1	0.7
Injury, poisoning and procedural complications	1	0.7	0	0.0	1	0.7
Any AE	137	100.0	14	100.0	151	100.0

10 Safety

Table 10.3-4 Number and proportion of AEs with different outcomes by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based)

Adverse events		Outcome																Total	
		Recovered		Recovering		Not (yet) recovered		Unknown		Not reported		Fatal		NA		Missing			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MedDRA primary SOC	Preferred term																		
Nervous system disorders	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	0	0	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Memory impairment	0	0	0	0	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Headache	1	33.3	1	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	33.3	3	100.0
	Cerebral infarction	1	50.0	1	50.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	100.0
	Disturbance in attention	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Burning sensation	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Ageusia	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Dysgeusia	0	0	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Parosmia	0	0	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Tremor	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal pain	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Myalgia	6	54.5	2	18.2	1	9.1	1	9.1	0	0	0	0	0	0	1	9.1	11	100.0
	Arthralgia	2	66.7	0	0	1	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	100.0
	Muscle disorder	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Pain in extremity	2	66.7	1	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	100.0
	Muscle spasms	2	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	100.0
	Back pain	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Muscle tightness	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Myopathy	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0

10 Safety

Table 10.3-4 Number and proportion of AEs with different outcomes by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based)

Adverse events		Outcome																Total		
		Recovered		Recovering		Not (yet) recovered		Unknown		Not reported		Fatal		NA		Missing				
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Renal and urinary disorders	Bladder discomfort	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
Investigations	Haemoglobin decreased	2	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	100.0
	Blood creatine phosphokinase increased	1	25.0	0	0	3	75.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	100.0
	Weight increased	0	0	0	0	1	50.0	1	50.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	100.0
	Blood cholesterol increased	2	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	100.0
	Lipids increased	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Low density lipoprotein increased	1	33.3	0	0	1	33.3	1	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	100.0
	Aspartate aminotransferase increased	0	0	0	0	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Alanine aminotransferase increased	0	0	0	0	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Weight decreased	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0

10 Safety

Table 10.3-4 Number and proportion of AEs with different outcomes by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based)

Adverse events		Outcome																Total	
		Recovered		Recovering		Not (yet) recovered		Unknown		Not reported		Fatal		NA		Missing			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
General disorders and administration site conditions	Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0	0	0	0	0	1	100.0
	Drug ineffective	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	100.0	0	0	9	100.0
	Asthenia	1	50.0	1	50.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	100.0
	Fatigue	1	20.0	0	0	2	40.0	1	20.0	0	0	0	0	0	0	1	20.0	5	100.0
	Unevaluable event	0	0	0	0	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Pyrexia	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Malaise	1	50.0	0	0	1	50.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	100.0
	Chest pain	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Peripheral swelling	0	0	0	0	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Chest discomfort	0	0	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Influenza like illness	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Drug intolerance	0	0	0	0	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Injection site erythema	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Condition aggravated	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Adverse event	0	0	0	0	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
Therapeutic response decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0	0	0	1	100.0	
Gastrointestinal disorders	Abdominal discomfort	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Nausea	2	50.0	0	0	1	25.0	1	25.0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	100.0
	Diarrhoea	2	50.0	1	25.0	1	25.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	100.0
	Abdominal pain upper	0	0	2	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	100.0

10 Safety

Table 10.3-4 Number and proportion of AEs with different outcomes by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based)

Adverse events		Outcome																Total		
		Recovered		Recovering		Not (yet) recovered		Unknown		Not reported		Fatal		NA		Missing				
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Hyperhidrosis	1	50.0	1	50.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	100.0
	Pruritus	4	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	100.0
	Dermatitis herpetiformis	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Erythema	1	33.3	0	0	0	0	2	66.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	100.0
	Rash	1	25.0	1	25.0	1	25.0	1	25.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	100.0
	Dermatitis exfoliative	0	0	0	0	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Dermatitis allergic	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Blister	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Swelling face	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Skin burning sensation	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
Cardiac disorders	Cardiovascular disorder	1	50.0	1	50.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	100.0
	Angina pectoris	0	0	0	0	1	50.0	0	0	1	50.0	0	0	0	0	0	0	0	2	100.0
	Cardiac disorder	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Tachycardia	1	50.0	0	0	0	0	1	50.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	100.0
	Palpitations	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Atrial tachycardia	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0

10 Safety

Table 10.3-4 Number and proportion of AEs with different outcomes by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based)

Adverse events		Outcome																Total	
		Recovered		Recovering		Not (yet) recovered		Unknown		Not reported		Fatal		NA		Missing			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Infections and infestations	Rhinitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0	1	100.0
	Erysipelas	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Herpes zoster	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Upper respiratory tract infection	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Appendicitis	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Bronchitis	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Ophthalmic herpes zoster	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
Psychiatric disorders	Nightmare	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0	1	100.0
	Sleep disorder	2	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	100.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Oropharyngeal pain	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Dysphonia	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Cough	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Dyspnoea	5	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	100.0
	Respiratory disorder	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Asthma	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
Metabolism and nutrition disorders	Hypercholesterolaemia	0	0	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Decreased appetite	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
Vascular disorders	Haemorrhage	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
	Hot flush	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
Immune system disorders	Hypersensitivity	0	0	0	0	0	0	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0

10 Safety

Table 10.3-4 Number and proportion of AEs with different outcomes by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based)

Adverse events		Outcome																Total		
		Recovered		Recovering		Not (yet) recovered		Unknown		Not reported		Fatal		NA		Missing				
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Ear and labyrinth disorders	Vertigo	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0
Injury, poisoning and procedural complications	Product use issue	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100.0	0	0	0	1	100.0
Any AE		79	52.3	17	11.3	19	12.6	18	11.9	1	0.7	1	0.7	11	7.3	5	3.3	151	100.0	

10 Safety

Table 10.3-5 Summary of duration of AEs - SAF (event based)

Duration of AE [days]								
N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
59	92	29.7	30.6	1.0	6.0	30.0	43.0	162.0

10 Safety

10.3 Event based adverse event analysis

Table 10.3-6 Summary of duration of AEs by MedDRA primary SOC - SAF (event based)

	Duration of AE [days]								
	N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Cardiac disorders	4	5	13.5	16.1	2.0	3.0	7.5	24.0	37.0
Ear and labyrinth disorders	1	0	33.0	.	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0
Gastrointestinal disorders	7	4	22.1	19.9	1.0	1.0	30.0	39.0	43.0
General disorders and administration site conditions	6	24	15.8	18.9	2.0	2.0	5.5	37.0	43.0
Immune system disorders	0	1
Infections and infestations	4	3	13.5	4.8	8.0	9.5	14.0	17.5	18.0
Injury, poisoning and procedural complications	0	1
Investigations	6	11	69.2	54.2	3.0	43.0	62.5	82.0	162.0
Metabolism and nutrition disorders	1	1	43.0	.	43.0	43.0	43.0	43.0	43.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	13	11	22.8	16.7	1.0	6.0	33.0	35.0	43.0
Nervous system disorders	3	10	22.7	17.9	2.0	2.0	33.0	33.0	33.0
Psychiatric disorders	2	1	69.0	50.9	33.0	33.0	69.0	105.0	105.0
Renal and urinary disorders	1	0	6.0	.	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4	6	67.8	20.5	37.0	57.5	78.0	78.0	78.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	7	12	17.9	19.9	4.0	6.0	12.0	17.0	62.0
Vascular disorders	0	2

10 Safety

Table 10.3-7 Number and proportion of action taken - SAF (event based)

Action taken	n	%
None	52	34.4
Discontinued permanently	41	27.2
Drug Withdrawn NOS	38	25.2
Dose reduced	7	4.6
Missing	7	4.6
Stopped temporarily	5	3.3
Unknown	1	0.7
Dose increased	0	0.0
NA	0	0.0
Total	151	100.0

10 Safety

Table 10.3-8 Number and proportion of AEs leading to study drug withdrawal by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based)

Adverse events		n	%
MedDRA primary SOC	Preferred term		
	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	1	1.3
Nervous system disorders	Headache	1	1.3
	Disturbance in attention	1	1.3
	Burning sensation	1	1.3
	Total	4	5.1
	Preferred term		
General disorders and administration site conditions	Drug ineffective	9	11.4
	Asthenia	2	2.5
	Fatigue	2	2.5
	Chest discomfort	1	1.3
	Drug intolerance	1	1.3
	Condition aggravated	1	1.3
	Adverse event	1	1.3
	Therapeutic response decreased	1	1.3
	Total	18	22.8
	Preferred term		
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	2	2.5
	Total	2	2.5

10 Safety

Table 10.3-8 Number and proportion of AEs leading to study drug withdrawal by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based)

Skin and subcutaneous tissue disorders	Preferred term		
	Hyperhidrosis	1	1.3
	Pruritus	3	3.8
	Dermatitis herpetiformis	1	1.3
	Rash	2	2.5
	Erythema	1	1.3
	Blister	1	1.3
	Swelling face	1	1.3
	Skin burning sensation	1	1.3
	Total	11	13.9
	Cardiac disorders	Preferred term	
Cardiovascular disorder		1	1.3
Palpitations		1	1.3
Tachycardia		1	1.3
Total		3	3.8
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Preferred term		
	Muscle disorder	1	1.3
	Pain in extremity	2	2.5
	Myalgia	6	7.6
	Arthralgia	2	2.5
	Muscle spasms	1	1.3
	Myopathy	1	1.3
	Total	13	16.5

10 Safety

Table 10.3-8 Number and proportion of AEs leading to study drug withdrawal by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based)

Investigations	Preferred term		
	Blood creatine phosphokinase increased	2	2.5
	Weight increased	2	2.5
	Blood cholesterol increased	2	2.5
	Lipids increased	1	1.3
	Aspartate aminotransferase increased	1	1.3
	Alanine aminotransferase increased	1	1.3
	Low density lipoprotein increased	1	1.3
	Total	10	12.7
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Preferred term		
	Oropharyngeal pain	1	1.3
	Dysphonia	1	1.3
	Cough	1	1.3
	Dyspnoea	5	6.3
	Respiratory disorder	1	1.3
	Asthma	1	1.3
	Total	10	12.7
Infections and infestations	Preferred term		
	Herpes zoster	1	1.3
	Bronchitis	1	1.3
	Ophthalmic herpes zoster	1	1.3
	Total	3	3.8
Psychiatric disorders	Preferred term		
	Sleep disorder	2	2.5
	Total	2	2.5

10 Safety

Table 10.3-8 Number and proportion of AEs leading to study drug withdrawal by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based)

Ear and labyrinth disorders	Preferred term		
	Vertigo	1	1.3
	Total	1	1.3
Injury, poisoning and procedural complications	Preferred term		
	Product use issue	1	1.3
	Total	1	1.3
Vascular disorders	Preferred term		
	Hot flush	1	1.3
	Total	1	1.3
Any AE		79	100.0

10 Safety

Table 10.3-9 Number and proportion of AEs leading to study drug withdrawal by seriousness - SAF (event based)

Adverse events	n	%
Non-Serious	76	96.2
Serious	3	3.8
Total	79	100.0

10 Safety

Table 10.3-10 Number and proportion of related AEs - SAF (event based)

Related AE	n	%
Yes	44	29.1
No	107	70.9
Total	151	100.0

Adverse event is related if there is at least one entry with 'Praluent' with a causal relationship in the 'Suspect medication/medical device' section

10 Safety

Table 10.3-11 Number and proportion of related SAEs - SAF (event based)

Related SAE	n	%
Yes	0	0.0
No	14	100.0
Total	14	100.0

Adverse event is related if there is at least one entry with 'Praluent' with a causal relationship in the 'Suspect medication/medical device' section

10 Safety

Table 10.3-12 Number and proportion of related AEs by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based)

Related adverse events		n	%
MedDRA primary SOC	Preferred term		
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	1	2.3
	Total	1	2.3
Skin and subcutaneous tissue disorders	Preferred term		
	Hyperhidrosis	1	2.3
	Rash	3	6.8
	Skin burning sensation	1	2.3
	Total	5	11.4
Cardiac disorders	Preferred term		
	Cardiovascular disorder	1	2.3
	Palpitations	1	2.3
	Total	2	4.5
General disorders and administration site conditions	Preferred term		
	Asthenia	2	4.5
	Drug ineffective	3	6.8
	Fatigue	1	2.3
	Chest discomfort	1	2.3
	Influenza like illness	1	2.3
	Drug intolerance	1	2.3
	Injection site erythema	1	2.3
	Therapeutic response decreased	1	2.3
	Total	11	25.0

10 Safety

Table 10.3-12 Number and proportion of related AEs by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based)

Musculoskeletal and connective tissue disorders	Preferred term		
	Muscle disorder	1	2.3
	Myalgia	4	9.1
	Arthralgia	2	4.5
	Muscle tightness	1	2.3
	Total	8	18.2
Investigations	Preferred term		
	Blood creatine phosphokinase increased	2	4.5
	Blood cholesterol increased	1	2.3
	Lipids increased	1	2.3
	Low density lipoprotein increased	1	2.3
	Aspartate aminotransferase increased	1	2.3
	Alanine aminotransferase increased	1	2.3
	Total	7	15.9
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Preferred term		
	Oropharyngeal pain	1	2.3
	Dysphonia	1	2.3
	Cough	1	2.3
	Dyspnoea	1	2.3
	Total	4	9.1
Metabolism and nutrition disorders	Preferred term		
	Hypercholesterolaemia	1	2.3
	Total	1	2.3

10 Safety

Table 10.3-12 Number and proportion of related AEs by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based)

Infections and infestations	Preferred term		
	Upper respiratory tract infection	1	2.3
	Total	1	2.3
Psychiatric disorders	Preferred term		
	Sleep disorder	1	2.3
	Total	1	2.3
Nervous system disorders	Preferred term		
	Headache	1	2.3
	Disturbance in attention	1	2.3
	Total	2	4.5
Ear and labyrinth disorders	Preferred term		
	Vertigo	1	2.3
	Total	1	2.3
Any AE		44	100.0

Adverse event is related if there is at least one entry with 'Praluent' with a causal relationship in the 'Suspect medication/medical device' section

10 Safety

Table 10.3-13 Number and proportion of SAEs by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based)

Serious adverse events		n	%
MedDRA primary SOC	Preferred term		
	Death	1	7.1
General disorders and administration site conditions	Fatigue	1	7.1
	Total	2	14.3
	Preferred term		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	1	7.1
	Myalgia	1	7.1
	Total	2	14.3
	Preferred term		
Cardiac disorders	Angina pectoris	2	14.3
	Cardiac disorder	1	7.1
	Atrial tachycardia	1	7.1
	Total	4	28.6
	Preferred term		
Infections and infestations	Erysipelas	1	7.1
	Appendicitis	1	7.1
	Ophthalmic herpes zoster	1	7.1
	Total	3	21.4
	Preferred term		
Nervous system disorders	Cerebral infarction	1	7.1
	Total	1	7.1

10 Safety

Table 10.3-13 Number and proportion of SAEs by MedDRA primary SOC and preferred term (PT) - SAF (event based)

	Preferred term		
Skin and subcutaneous tissue disorders	Blister	1	7.1
	Swelling face	1	7.1
	Total	2	14.3
Any AE		14	100.0

10 Safety

Listings

Listing 10.1 Fatal events - SAF

Subject ID	Year of birth	Gender	Local reference ID	MedDRA Preferred term	Start date	Outcome
45	1938	Male	2017-DEU-000820_2	Death	24OCT2016	Fatal

10 Safety
Listing 10.2 SAEs - SAF

Subject ID	Year of birth	Gender	Local reference ID	MedDRA Preferred term	Start date	Outcome
45	1938	Male	2017-DEU-000820_2	Death	24OCT2016	Fatal
178	1966	Female	2016-DEU-004365	Arthralgia	12FEB2016	Recovered
178	1966	Female	2016-DEU-004365	Myalgia	12FEB2016	Missing
178	1966	Female	2016-DEU-004365	Fatigue	06FEB2016	Missing
307	1939	Male	2016-DEU-004611	Angina pectoris	.	Not reported
307	1939	Male	2016-DEU-004611	Cardiac disorder	28JUN2016	Recovering
713	1965	Female	2017-DEU-001827	Angina pectoris	.	Not (yet) recovered
804	1958	Female	2016-DEU-007982	Erysipelas	14JUN2016	Recovered
1053	1942	Male	2016-DEU-005847	Atrial tachycardia	22JUN2016	Recovered
1107	1946	Male	2016-DEU-002222	Cerebral infarction	23MAR2016	Recovering
1451	1964	Male	2017-DEU-001764	Appendicitis	04FEB2016	Recovered
1585	1977	Male	2016-DEU-003682	Ophthalmic herpes zoster	05DEC2015	Recovered
1585	1977	Male	2016-DEU-003682	Blister	.	Recovered
1585	1977	Male	2016-DEU-003682	Swelling face	.	Recovered

10 Safety

Listing 10.3 Non-serious AEs - SAF

Subject ID	Year of birth	Gender	Local reference ID	MedDRA Preferred term	Start date	Outcome
17	1949	Male	2017-DEU-000074	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	04NOV2016	Not (yet) recovered

10 Safety

Listing 10.3 Non-serious AEs - SAF

Subject ID	Year of birth	Gender	Local reference ID	MedDRA Preferred term	Start date	Outcome
41	1934	Male	2017-DEU-000818	Musculoskeletal pain	05JUL2016	Recovered
41	1934	Male	2017-DEU-000818	Bladder discomfort	19JUL2016	Recovered
41	1934	Male	2017-DEU-000818	Haemoglobin decreased	19JUL2016	Recovered
45	1938	Male	2017-DEU-000820	Myalgia	25MAY2016	Unknown
45	1938	Male	2017-DEU-000820	Abdominal discomfort	07JUN2016	Recovered
45	1938	Male	2017-DEU-000820	Nausea	07JUN2016	Recovered
45	1938	Male	2017-DEU-000820	Diarrhoea	21JUL2016	Recovered
103	1966	Male	2017-DEU-000069	Drug ineffective	.	NA
165	1974	Male	2016-DEU-004733	Diarrhoea	26JUL2016	Recovering
165	1974	Male	2016-DEU-004733	Hyperhidrosis	26JUL2016	Recovering
165	1974	Male	2016-DEU-004733	Cardiovascular disorder	26JUL2016	Recovering
165	1974	Male	2016-DEU-004733	Asthenia	.	Recovering
166	1954	Female	2016-DEU-005882	Pruritus	29APR2016	Recovered
178	1966	Female	2016-DEU-004365_2	Memory impairment	06FEB2016	Unknown
178	1966	Female	2016-DEU-004365_2	Rhinitis	06FEB2016	Missing
178	1966	Female	2016-DEU-004365_2	Headache	06FEB2016	Missing
178	1966	Female	2016-DEU-004365_2	Nightmare	06FEB2016	Missing
307	1939	Male	2016-DEU-004611_2	Unevaluable event	.	Unknown
342	1963	Female	2017-DEU-001491	Tachycardia	05MAR2016	Recovered
342	1963	Female	2017-DEU-001491	Cardiovascular disorder	07MAR2016	Recovered
342	1963	Female	2017-DEU-001491	Pyrexia	14JUN2016	Recovered
342	1963	Female	2017-DEU-001491	Malaise	07MAR2016	Recovered
366	1942	Male	2016-DEU-002510	Muscle disorder	21MAR2016	Recovered
366	1942	Male	2016-DEU-002510	Blood creatine phosphokinase increased	21MAR2016	Recovered

10 Safety
Listing 10.3 Non-serious AEs - SAF

Subject ID	Year of birth	Gender	Local reference ID	MedDRA Preferred term	Start date	Outcome
366	1942	Male	2016-DEU-002510	Asthenia	21MAR2016	Recovered
436	1955	Female	2016-DEU-004343	Pain in extremity	10DEC2015	Recovering
502	1952	Male	2016-DEU-002875	Nausea	08MAR2016	Not (yet) recovered
502	1952	Male	2016-DEU-002875	Fatigue	08MAR2016	Not (yet) recovered
502	1952	Male	2016-DEU-002875	Diarrhoea	08MAR2016	Not (yet) recovered
502	1952	Male	2016-DEU-002875	Malaise	08MAR2016	Not (yet) recovered
571	1967	Male	2016-DEU-003388	Weight increased	01JUN2016	Unknown
772	1955	Female	2016-DEU-004979	Oropharyngeal pain	15JUL2016	Recovered
772	1955	Female	2016-DEU-004979	Dysphonia	15JUL2016	Recovered
772	1955	Female	2016-DEU-004979	Cough	15JUL2016	Recovered
803	1947	Male	2016-DEU-007984	Myalgia	25JUL2016	Recovered
803	1947	Male	2016-DEU-007984	Muscle spasms	25JUL2016	Recovered
817	1938	Female	2016-DEU-006644	Haemoglobin decreased	21APR2016	Recovered
858	1946	Female	2016-DEU-001517	Blood cholesterol increased	.	Recovered
858	1946	Female	2016-DEU-001517	Drug ineffective	.	NA
858	1946	Female	2016-DEU-001517	Lipids increased	.	Recovered
862	1956	Female	2016-DEU-005852	Drug ineffective	.	NA
885	1978	Male	2016-DEU-001702	Low density lipoprotein increased	.	Not (yet) recovered
885	1978	Male	2016-DEU-001702	Blood creatine phosphokinase increased	.	Not (yet) recovered
885	1978	Male	2016-DEU-001702	Hypercholesterolaemia	22FEB2016	Not (yet) recovered
885	1978	Male	2016-DEU-001702	Drug ineffective	.	NA
887	1949	Female	2016-DEU-005108	Hyperhidrosis	.	Recovered
932	1965	Male	2017-DEU-000034	Chest pain	26OCT2016	Recovered
946	1952	Male	2016-DEU-005241	Pain in extremity	26JUL2016	Recovered

10 Safety
Listing 10.3 Non-serious AEs - SAF

Subject ID	Year of birth	Gender	Local reference ID	MedDRA Preferred term	Start date	Outcome
989	1971	Male	2017-DEU-000095	Cerebral infarction	06JUL2016	Recovered
989	1971	Male	2017-DEU-000095	Haemorrhage	06JUL2016	Recovered
1007	1953	Male	2016-DEU-007979	Myalgia	30JUN2016	Recovered
1011	1944	Male	2016-DEU-001727	Dermatitis herpetiformis	16JAN2016	Recovered
1011	1944	Male	2016-DEU-001727	Herpes zoster	16JAN2016	Recovered
1011	1944	Male	2016-DEU-001727	Pruritus	.	Recovered
1015	1951	Female	2016-DEU-007084	Drug ineffective	.	NA
1020	1944	Female	2016-DEU-006447	Drug ineffective	.	NA
1035	1954	Female	2016-DEU-003411	Fatigue	14MAR2016	Recovered
1035	1954	Female	2016-DEU-003411	Palpitations	14MAR2016	Recovered
1035	1954	Female	2016-DEU-003411	Dyspnoea	14MAR2016	Recovered
1053	1942	Male	2016-DEU-005847_2	Fatigue	.	Not (yet) recovered
1058	1974	Male	2016-DEU-004342	Blood creatine phosphokinase increased	04JUL2016	Not (yet) recovered
1095	1945	Female	2016-DEU-004685	Myalgia	29MAY2016	Recovering
1095	1945	Female	2016-DEU-004685	Peripheral swelling	29MAY2016	Unknown
1095	1945	Female	2016-DEU-004685	Erythema	29MAY2016	Unknown
1095	1945	Female	2016-DEU-004685	Rash	29MAY2016	Unknown
1095	1945	Female	2016-DEU-004685	Dermatitis exfoliative	29MAY2016	Unknown
1095	1945	Female	2016-DEU-004685	Hypersensitivity	29MAY2016	Unknown
1116	1954	Male	2016-DEU-002807	Nausea	14JAN2016	Unknown
1117	1951	Male	2016-DEU-003245	Aspartate aminotransferase increased	24MAY2016	Unknown
1117	1951	Male	2016-DEU-003245	Alanine aminotransferase increased	24MAY2016	Unknown
1154	1968	Male	2016-DEU-000999	Chest discomfort	11FEB2016	Not (yet) recovered
1154	1968	Male	2016-DEU-000999	Arthralgia	11FEB2016	Not (yet) recovered

10 Safety

Listing 10.3 Non-serious AEs - SAF

Subject ID	Year of birth	Gender	Local reference ID	MedDRA Preferred term	Start date	Outcome
1201	1959	Female	2017-DEU-000819	Headache	09FEB2016	Recovering
1201	1959	Female	2017-DEU-000819	Abdominal pain upper	09FEB2016	Recovering
1201	1959	Female	2017-DEU-000819	Abdominal pain upper	28JUL2016	Recovering
1201	1959	Female	2017-DEU-000819	Back pain	28JUL2016	Recovering
1204	1954	Male	2017-DEU-000817	Muscle tightness	05APR2016	Recovering
1204	1954	Male	2017-DEU-000817	Rash	03JUL2016	Recovered
1204	1954	Male	2017-DEU-000817	Rash	02AUG2016	Recovering
1271	1949	Female	2016-DEU-001864	Dermatitis allergic	20MAR2016	Recovered
1271	1949	Female	2016-DEU-001864	Pruritus	20MAR2016	Recovered
1271	1949	Female	2016-DEU-001864	Erythema	20MAR2016	Recovered
1281	1941	Female	2016-DEU-003680	Weight increased	.	Not (yet) recovered
1326	1956	Female	2017-DEU-000091	Upper respiratory tract infection	09MAR2016	Recovered
1326	1956	Female	2017-DEU-000091	Influenza like illness	09MAR2016	Recovered
1326	1956	Female	2017-DEU-000091	Rash	15JUL2016	Not (yet) recovered
1361	1961	Male	2016-DEU-005747	Myalgia	28FEB2016	Recovered
1361	1961	Male	2016-DEU-005747	Arthralgia	28FEB2016	Recovered
1361	1961	Male	2016-DEU-005747	Sleep disorder	28FEB2016	Recovered
1361	1961	Male	2016-DEU-005747	Headache	28FEB2016	Recovered
1361	1961	Male	2016-DEU-005747	Vertigo	28FEB2016	Recovered
1361	1961	Male	2016-DEU-005747	Disturbance in attention	28FEB2016	Recovered
1364	1957	Female	2016-DEU-006420	Drug ineffective	.	NA
1398	1953	Female	2016-DEU-004390	Drug intolerance	.	Unknown
1398	1953	Female	2016-DEU-004390	Myalgia	.	Recovering
1414	1948	Male	2016-DEU-001512	Diarrhoea	09FEB2016	Recovered

10 Safety

Listing 10.3 Non-serious AEs - SAF

Subject ID	Year of birth	Gender	Local reference ID	MedDRA Preferred term	Start date	Outcome
1414	1948	Male	2016-DEU-001512	Erythema	.	Unknown
1428	1962	Male	2016-DEU-004891	Tachycardia	.	Unknown
1448	1941	Female	2016-DEU-002986	Muscle spasms	26APR2016	Recovered
1448	1941	Female	2016-DEU-002986	Pain in extremity	.	Recovered
1448	1941	Female	2016-DEU-002986	Burning sensation	.	Recovered
1448	1941	Female	2016-DEU-002986	Myalgia	.	Recovered
1470	.	Male	2017-DEU-000813	Myopathy	29FEB2016	Recovered
1472	1983	Female	2016-DEU-004341	Drug ineffective	28DEC2015	NA
1477	1953	Male	2017-DEU-000801	Injection site erythema	25MAY2016	Recovered
1531	1973	Female	2016-DEU-006728	Dyspnoea	.	Recovered
1531	1973	Female	2016-DEU-006728	Pruritus	.	Recovered
1531	1973	Female	2016-DEU-006728	Blood cholesterol increased	27OCT2016	Recovered
1531	1973	Female	2016-DEU-006728	Bronchitis	.	Recovered
1531	1973	Female	2016-DEU-006728	Respiratory disorder	.	Recovered
1531	1973	Female	2016-DEU-006728	Low density lipoprotein increased	27OCT2016	Recovered
1531	1973	Female	2016-DEU-006728	Asthma	.	Recovered
1531	1973	Female	2016-DEU-006728	Condition aggravated	.	Recovered
1540	1944	Male	2016-DEU-004985	Dyspnoea	29JUN2016	Recovered
1540	1944	Male	2016-DEU-004985	Dyspnoea	13JUL2016	Recovered
1540	1944	Male	2016-DEU-004985	Dyspnoea	27JUL2016	Recovered
1540	1944	Male	2016-DEU-004985	Drug ineffective	.	NA
1585	1977	Male	2016-DEU-003682_2	Product use issue	10NOV2015	NA
1604	1954	Male	2016-DEU-004368	Myalgia	25MAY2016	Recovered
1604	1954	Male	2016-DEU-004368	Skin burning sensation	25MAY2016	Recovered

10 Safety

Listing 10.3 Non-serious AEs - SAF

Subject ID	Year of birth	Gender	Local reference ID	MedDRA Preferred term	Start date	Outcome
1613	1955	Male	2016-DEU-005427	Adverse event	16JUN2016	Unknown
1624	1965	Male	2016-DEU-001849	Low density lipoprotein increased	04APR2016	Unknown
1645	1974	Male	2016-DEU-006720	Ageusia	.	Recovering
1793	1960	Male	2017-DEU-000258	Dysgeusia	.	Not (yet) recovered
1793	1960	Male	2017-DEU-000258	Parosmia	.	Not (yet) recovered
1812	1969	Male	2016-DEU-004520	Tremor	13JUN2016	Recovering
1812	1969	Male	2016-DEU-004520	Decreased appetite	21JUN2016	Recovered
1812	1969	Male	2016-DEU-004520	Nausea	21JUN2016	Recovered
1812	1969	Male	2016-DEU-004520	Weight decreased	21JUN2016	Recovered
1812	1969	Male	2016-DEU-004520	Myalgia	.	Not (yet) recovered
1823	1978	Female	2016-DEU-005716	Therapeutic response decreased	23AUG2016	NA
1889	1949	Female	2016-DEU-005988	Sleep disorder	07JUN2016	Recovered
1889	1949	Female	2016-DEU-005988	Hot flush	.	Recovered
1889	1949	Female	2016-DEU-005988	Myalgia	.	Recovered
1889	1949	Female	2016-DEU-005988	Blood creatine phosphokinase increased	.	Not (yet) recovered
1900	1939	Male	2016-DEU-005429	Fatigue	.	Unknown

10 Safety

Listing 10.4 AEs leading to study drug withdrawal - SAF

Subject ID	Year of birth	Gender	Local reference ID	MedDRA Preferred term	Start date	Seriousness	Action taken
17	1949	Male	2017-DEU-000074	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	04NOV2016	Non-Serious	Discontinued permanently
103	1966	Male	2017-DEU-000069	Drug ineffective	.	Non-Serious	Discontinued permanently
165	1974	Male	2016-DEU-004733	Diarrhoea	26JUL2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
165	1974	Male	2016-DEU-004733	Hyperhidrosis	26JUL2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
165	1974	Male	2016-DEU-004733	Cardiovascular disorder	26JUL2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
165	1974	Male	2016-DEU-004733	Asthenia	.	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
166	1954	Female	2016-DEU-005882	Pruritus	29APR2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
366	1942	Male	2016-DEU-002510	Muscle disorder	21MAR2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
366	1942	Male	2016-DEU-002510	Blood creatine phosphokinase increased	21MAR2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
366	1942	Male	2016-DEU-002510	Asthenia	21MAR2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
571	1967	Male	2016-DEU-003388	Weight increased	01JUN2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
772	1955	Female	2016-DEU-004979	Oropharyngeal pain	15JUL2016	Non-Serious	Discontinued permanently
772	1955	Female	2016-DEU-004979	Dysphonia	15JUL2016	Non-Serious	Discontinued permanently
772	1955	Female	2016-DEU-004979	Cough	15JUL2016	Non-Serious	Discontinued permanently
858	1946	Female	2016-DEU-001517	Blood cholesterol increased	.	Non-Serious	Discontinued permanently
858	1946	Female	2016-DEU-001517	Drug ineffective	.	Non-Serious	Discontinued permanently
858	1946	Female	2016-DEU-001517	Lipids increased	.	Non-Serious	Discontinued permanently
862	1956	Female	2016-DEU-005852	Drug ineffective	.	Non-Serious	Discontinued permanently
885	1978	Male	2016-DEU-001702	Drug ineffective	.	Non-Serious	Discontinued permanently
946	1952	Male	2016-DEU-005241	Pain in extremity	26JUL2016	Non-Serious	Discontinued permanently
1007	1953	Male	2016-DEU-007979	Myalgia	30JUN2016	Non-Serious	Discontinued permanently
1011	1944	Male	2016-DEU-001727	Dermatitis herpetiformis	16JAN2016	Non-Serious	Discontinued permanently
1011	1944	Male	2016-DEU-001727	Herpes zoster	16JAN2016	Non-Serious	Discontinued permanently

10 Safety

Listing 10.4 AEs leading to study drug withdrawal - SAF

1011	1944	Male	2016-DEU-001727	Pruritus	.	Non-Serious	Discontinued permanently
1015	1951	Female	2016-DEU-007084	Drug ineffective	.	Non-Serious	Discontinued permanently
1020	1944	Female	2016-DEU-006447	Drug ineffective	.	Non-Serious	Discontinued permanently
1035	1954	Female	2016-DEU-003411	Fatigue	14MAR2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1035	1954	Female	2016-DEU-003411	Palpitations	14MAR2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1035	1954	Female	2016-DEU-003411	Dyspnoea	14MAR2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1058	1974	Male	2016-DEU-004342	Blood creatine phosphokinase increased	04JUL2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1117	1951	Male	2016-DEU-003245	Aspartate aminotransferase increased	24MAY2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1117	1951	Male	2016-DEU-003245	Alanine aminotransferase increased	24MAY2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1154	1968	Male	2016-DEU-000999	Chest discomfort	11FEB2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1154	1968	Male	2016-DEU-000999	Arthralgia	11FEB2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1204	1954	Male	2017-DEU-000817	Rash	03JUL2016	Non-Serious	Discontinued permanently
1204	1954	Male	2017-DEU-000817	Rash	02AUG2016	Non-Serious	Discontinued permanently
1281	1941	Female	2016-DEU-003680	Weight increased	.	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1361	1961	Male	2016-DEU-005747	Myalgia	28FEB2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1361	1961	Male	2016-DEU-005747	Arthralgia	28FEB2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1361	1961	Male	2016-DEU-005747	Sleep disorder	28FEB2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1361	1961	Male	2016-DEU-005747	Headache	28FEB2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1361	1961	Male	2016-DEU-005747	Vertigo	28FEB2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1361	1961	Male	2016-DEU-005747	Disturbance in attention	28FEB2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1364	1957	Female	2016-DEU-006420	Drug ineffective	.	Non-Serious	Discontinued permanently
1398	1953	Female	2016-DEU-004390	Drug intolerance	.	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1398	1953	Female	2016-DEU-004390	Myalgia	.	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1414	1948	Male	2016-DEU-001512	Diarrhoea	09FEB2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1414	1948	Male	2016-DEU-001512	Erythema	.	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS

10 Safety

Listing 10.4 AEs leading to study drug withdrawal - SAF

1428	1962	Male	2016-DEU-004891	Tachycardia	.	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1448	1941	Female	2016-DEU-002986	Muscle spasms	26APR2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1448	1941	Female	2016-DEU-002986	Pain in extremity	.	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1448	1941	Female	2016-DEU-002986	Burning sensation	.	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1448	1941	Female	2016-DEU-002986	Myalgia	.	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1470	.	Male	2017-DEU-000813	Myopathy	29FEB2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1472	1983	Female	2016-DEU-004341	Drug ineffective	28DEC2015	Non-Serious	Discontinued permanently
1531	1973	Female	2016-DEU-006728	Dyspnoea	.	Non-Serious	Discontinued permanently
1531	1973	Female	2016-DEU-006728	Pruritus	.	Non-Serious	Discontinued permanently
1531	1973	Female	2016-DEU-006728	Blood cholesterol increased	27OCT2016	Non-Serious	Discontinued permanently
1531	1973	Female	2016-DEU-006728	Bronchitis	.	Non-Serious	Discontinued permanently
1531	1973	Female	2016-DEU-006728	Respiratory disorder	.	Non-Serious	Discontinued permanently
1531	1973	Female	2016-DEU-006728	Low density lipoprotein increased	27OCT2016	Non-Serious	Discontinued permanently
1531	1973	Female	2016-DEU-006728	Asthma	.	Non-Serious	Discontinued permanently
1531	1973	Female	2016-DEU-006728	Condition aggravated	.	Non-Serious	Discontinued permanently
1540	1944	Male	2016-DEU-004985	Dyspnoea	29JUN2016	Non-Serious	Discontinued permanently
1540	1944	Male	2016-DEU-004985	Dyspnoea	13JUL2016	Non-Serious	Discontinued permanently
1540	1944	Male	2016-DEU-004985	Dyspnoea	27JUL2016	Non-Serious	Discontinued permanently
1540	1944	Male	2016-DEU-004985	Drug ineffective	.	Non-Serious	Discontinued permanently
1585	1977	Male	2016-DEU-003682	Ophthalmic herpes zoster	05DEC2015	Serious	Discontinued permanently
1585	1977	Male	2016-DEU-003682	Blister	.	Serious	Discontinued permanently
1585	1977	Male	2016-DEU-003682	Swelling face	.	Serious	Discontinued permanently
1585	1977	Male	2016-DEU-003682_2	Product use issue	10NOV2015	Non-Serious	Discontinued permanently
1604	1954	Male	2016-DEU-004368	Myalgia	25MAY2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1604	1954	Male	2016-DEU-004368	Skin burning sensation	25MAY2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS

10 Safety

Listing 10.4 AEs leading to study drug withdrawal - SAF

1613	1955	Male	2016-DEU-005427	Adverse event	16JUN2016	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS
1823	1978	Female	2016-DEU-005716	Therapeutic response decreased	23AUG2016	Non-Serious	Discontinued permanently
1889	1949	Female	2016-DEU-005988	Sleep disorder	07JUN2016	Non-Serious	Discontinued permanently
1889	1949	Female	2016-DEU-005988	Hot flush	.	Non-Serious	Discontinued permanently
1889	1949	Female	2016-DEU-005988	Myalgia	.	Non-Serious	Discontinued permanently
1900	1939	Male	2016-DEU-005429	Fatigue	.	Non-Serious	Drug Withdrawn NOS

Table of Contents

11 Site characteristics

Table 11.1 Number of sites

	n
Number of sites	345

11 Site characteristics

Table 11.2 Age of physician [years]

Age of physician [years]								
N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
295	50	54.2	9.1	23.0	48.0	54.0	60.0	83.0

11 Site characteristics

Table 11.3 Therapeutic speciality

	n	%
Total	345	100.0
Specialist in general medicine	116	33.6
Internist as primary care provider	68	19.7
Internist as special care provider	28	8.1
Internist specialised in Angiology	9	2.6
Internist specialised in Diabetology	29	8.4
Internist specialised in Endocrinology	3	0.9
Internist specialised in Cardiology	87	25.2
Internist specialised in Lipodology DGFF	16	4.6
Internist specialised in Nephrology	21	6.1
Other institution	10	2.9
Missing specification of field of speciality	29	8.4

Multiple entries were possible in the preceding table

11 Site characteristics

Table 11.4 Number of patients per quarter

Number of patients per quarter								
N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
268	77	1817.4	1286.2	200.0	1025.0	1475.0	2100.0	9900.0

11 Site characteristics

Table 11.5 Proportion of patients with private health insurance [%]

Proportion of patients with private health insurance								
N	Missing	Mean	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
244	101	17.1	20.6	0.0	8.0	10.0	15.0	100.0

11 Site characteristics

Table 11.6 Type of institution (practitioner, clinic/ambulance, ambulatory healthcare center (MVZ), rehab facility)

	n	%
Total	345	100.0
Practitioner	292	84.6
Clinic/ambulance	7	2.0
Ambulatory healthcare center (MVZ)	20	5.8
Rehab facility	2	0.6
Missing specification of type of institution	29	8.4

Multiple entries were possible in the preceding table

11 Site characteristics

Table 11.7 Location (large town, medium-sized town, small town, rural)

	n	%
Total	345	100.0
Large town	103	29.9
Medium-sized town	96	27.8
Small town	64	18.6
Rural	43	12.5
Missing location specification	39	11.3

11 Site characteristics

Table 11.8a Health insurance (KV) region (including missing values)

Health insurance (KV) region	n	%
Baden-Württemberg	43	12.5
Hesse	20	5.8
Saxony	20	5.8
Bavaria	62	18.0
Mecklenburg Western Pomerania	2	0.6
Saxony-Anhalt	6	1.7
Berlin	23	6.7
Lower Saxony	18	5.2
Schleswig Holstein	1	0.3
Bremen	2	0.6
Northrhine-Westphalia	32	9.3
Thuringia	7	2.0
Brandenburg	10	2.9
Rhineland Palatinate	18	5.2
Westphalia-Lippe	39	11.3
Hamburg	8	2.3
Saarland	7	2.0
Missing	27	7.8
Total	345	100.0

11 Site characteristics

Table 11.8b Health insurance (KV) region (valid data analysis)

Health insurance (KV) region	n	%
Baden-Württemberg	43	13.5
Hesse	20	6.3
Saxony	20	6.3
Bavaria	62	19.5
Mecklenburg Western Pomerania	2	0.6
Saxony-Anhalt	6	1.9
Berlin	23	7.2
Lower Saxony	18	5.7
Schleswig Holstein	1	0.3
Bremen	2	0.6
Northrhine-Westphalia	32	10.1
Thuringia	7	2.2
Brandenburg	10	3.1
Rhineland Palatinate	18	5.7
Westphalia-Lippe	39	12.3
Hamburg	8	2.5
Saarland	7	2.2
Total	318	100.0

11 Site characteristics

Table 11.9 Handling of poorly controlled patients (referral to specialist, outpatient lipid management, other)

	n	%
Total	345	100.0
Referral to specialist	98	28.4
Outpatient lipid management	99	28.7
Other	124	35.9
Missing handling of poorly controlled patients specification	58	16.8

Multiple entries were possible in the preceding table

11 Site characteristics

Table 11.10 Number of participating physicians by therapeutic speciality (Group 1, Group 2) (including missing values)

Therapeutic speciality	n	%
Group 1 (not allowed to make first Praluent prescription)	190	55.1
Group 2 (allowed to make first Praluent prescription)	114	33.0
Missing	41	11.9
Total	345	100.0

11 Site characteristics

Table 11.11 Number of participating physicians by therapeutic speciality (Group 1, Group 2) (valid data analysis)

Therapeutic speciality	n	%
Group 1 (not allowed to make first Praluent prescription)	190	62.5
Group 2 (allowed to make first Praluent prescription)	114	37.5
Total	304	100.0

3 APPENDIX III – SUPPORTIVE DOCUMENTS

3.1 PROTOCOL

BEOBACHTUNGSPLAN

NICHT-INTERVENTIONELLE STUDIE

Prospektive Nicht-Interventionelle Studie zur Erfassung der
Wirksamkeit und Verträglichkeit des PCSK9-Inhibitors
Alirocumab (PRALUENT®)

WIRKSTOFF: Alirocumab

STUDIENNUMMER: ALIROL07871

STUDIENNAME: PEARL

Die Studie wird durchgeführt von:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Potsdamer Straße 8
10785 Berlin
Deutschland

Versionsnummer: 1.0

Datum: 25-Sep-2015

Gesamtseitenzahl: 31

Sämtliche Informationen in diesem Dokument sind vertraulich zu behandeln und bleiben das alleinige Eigentum von Sanofi (oder jeder ihrer Konzerngesellschaften). Die Verwendung dieser vertraulichen Informationen ist auf solche Empfänger zu beschränken, die zu der vereinbarten Zielgruppe gehören, und darf ohne vorherige schriftliche Genehmigung von Sanofi (oder der betroffenen Konzerngesellschaft) nicht bekannt gemacht, veröffentlicht oder anderweitig anderen unbefugten Personen zur Kenntnis gebracht werden, gleich aus welchem Grund und in welcher Form; unter *Konzerngesellschaft* ist jede Kapitalgesellschaft, Personengesellschaft oder jede andere Organisation zu verstehen, die zum Zeitpunkt der Mitteilung oder danach (i) Sanofi direkt oder indirekt kontrolliert, (ii) von Sanofi direkt oder indirekt kontrolliert wird; *Kontrolle* bedeutet direkter oder indirekter Besitz von über 50 % des Gesellschaftskapitals oder des Stimmrechts innerhalb einer solchen Kapitalgesellschaft, Personengesellschaft oder anderweitigen Organisation.

NAMEN UND ANSCHRIFTEN

PROJEKTLEITUNG

Name: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

WISSENSCHAFTLICHER LEITER

Name: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

PHARMAKOVIGILANZ

Deutschland

Anschrift: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst, Gebäude H 831
65926 Frankfurt am Main, Deutschland
Telefon: Call-Center: +49 (0)180 222 2010
(0,06/Anruf [dt. Festnetz]; max. 0,42/min. [Mobilfunk])
Fax: +49 (0)69 305 17766
E-Mail: NISPharmacovigilance.FRA@sanofi.com

BIOSTATISTIK

Name: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

NIS-MANAGEMENT

Name: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

SPONSOR

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Potsdamer Straße 8
10785 Berlin, Deutschland

**Auftragsforschungsinstitut
(CRO)**

Anschrift: GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH
Lessingstraße 14
80336 München, Deutschland
Telefon: +49 (0)89 209 120 816 (Frau Marianne Dworznik)
Fax: +49 (0)89 209 120 30

INHALTSVERZEICHNIS

1 INHALTSVERZEICHNIS	4
2 ÜBERSICHT	7
3 FLOWCHARTS	10
3.1 GRAFISCHES STUDIENDESIGN	10
3.2 FLOWCHART DER STUDIE	10
4 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	11
5 EINLEITUNG UND RATIONALE	13
5.1 HINTERGRUND	13
5.2 RATIONALE	13
6 STUDIENZIELE	14
6.1 PRIMÄR	14
6.2 SEKUNDÄR	14
7 STUDIENDESIGN	14
7.1 BESCHREIBUNG DES STUDIENDESIGNS	14
7.2 DAUER DER STUDIE/BETEILIGUNG PRO PATIENT	14
7.3 EVALUIERUNGSKRITERIEN	15
8 PATIENTENSELEKTION	16
8.1 STICHPROBENUMFANG	16
8.2 SELEKTIONSKRITERIEN FÜR DIE DOKUMENTATION EINES PATIENTEN	16
8.3 SELEKTIONSKRITERIEN GEGEN DIE DOKUMENTATION EINES PATIENTEN	16
8.4 REKRUTIERUNGSMODALITÄTEN	16
9 WAHL DER TEILNEHMENDEN ÄRZTE	16
10 BEHANDLUNGEN	16
11 DATENSAMMLUNG	17
11.1 ZEITPLAN FÜR DATENERHEBUNG	17
11.2 DEFINITION DER QUELLEDATEN	17
11.3 GESAMMELTE DATEN	17
11.3.1 Patientendaten	17
11.3.2 Fragebogen des teilnehmenden Zentrums/teilnehmenden Arztes	18
11.4 LOGISTISCHER ASPEKT	18

12 DATENMANAGEMENT	18
12.1 DATENSAMMLUNG, VALIDIERUNG UND DATENQUALITÄTSKONTROLLE AUF EBENE VON SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH	18
12.2 QUALITÄTSÜBERPRÜFENDE MASSNAHMEN UND DATENQUALITÄTSKONTROLLE AM PRÜFORT	18
13. MANAGEMENT UND BERICHT ÜBER UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE / UNERWÜNSCHTE REAKTIONEN	19
13.1 SICHERHEITSANWEISUNGEN	19
13.1.1 Definitionen von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)	21
13.1.2 Erhebung bezüglich Überdosis und Schwangerschaft	21
13.1.3 Verpflichtungen des teilnehmenden Arztes in Bezug auf Sicherheitsreports	22
13.2 SICHERHEITSRELEVANTE BEOBACHTUNGEN	22
13.3 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE VON SPEZIELLEM INTERESSE (UESI)	23
13.4 VERMUTETE QUALITÄTSMÄNGEL (PTC: PRODUCT TECHNICAL COMPLAINTS)	23
13.5 VERPFLICHTUNGEN SANOFI	24
14 STATISTISCHE ÜBERLEGUNGEN	24
14.1 BESTIMMUNG DER STICHPROBENGRÖSSE	24
14.2 DISPOSITION DER PATIENTEN	25
14.3 ANALYSEPOPULATIONEN	25
14.4 STATISTISCHE METHODEN	25
14.4.1 Analysevariablen	25
14.4.1.1 Hauptkriterien	26
14.4.1.2 Sonstige Kriterien	26
14.4.1.3 Primäranalyse	26
14.4.1.4 Sekundäranalysen	27
14.5 ZWISCHENAUSWERTUNG	27
15 AUFGABEN UND VERANTWORTLICHKEITEN	27
15.1 VERANTWORTLICHKEITEN DES STUDIENKOMITEES	27
15.2 VERANTWORTLICHKEITEN DER TEILNEHMENDEN ÄRZTE	27
15.3 VERANTWORTLICHKEITEN VON SANOFI	27
15.4 VERANTWORTLICHKEITEN DES AUFTRAGSFORSCHUNGSINSTITUTS	28

16 ETHISCHE STANDARDS UND REGULIERUNGSNORMEN	28
16.1 ETHISCHE PRINZIPIEN	28
16.2 GESETZE UND VORSCHRIFTEN	28
17 ADMINISTRATIVE ERWARTUNGEN	28
17.1 AUFBEWAHRUNGSPFLICHTEN DER TEILNEHMENDEN ÄRZTE	28
17.2 VERTRAULICHKEIT	29
17.3 DATENSCHUTZ	29
17.4 VERSICHERUNG	29
17.5 SANOFI AUDITS UND INSPEKTIONEN DURCH REGULIERUNGSBEHÖRDEN	29
17.6 VORZEITIGER ABBRUCH EINER NICHT-INTERVENTIONELLEN STUDIE ODER VORZEITIGE SCHLIESSUNG EINES STUDIENSTANDORTES	30
17.7 EIGENTUM UND VERWENDUNG VON DATEN UND STUDIENERGEBNISSEN	30
17.8 PUBLIKATIONEN	30
18 LITERATUR	31

2 ÜBERSICHT

WIRKSTOFF: Alirocumab
STUDIENNR.: ALIROL07871

TITEL Prospektive Nicht-Interventionelle Studie zur Erfassung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des PCSK9-Inhibitors Alirocumab (PRALUENT®)

STANDORT Deutschland

WISSENSCHAFTLICHER LEITER [REDACTED]

STUDIENZIEL(E)

Primärziel
Wirksamkeit von PRALUENT® gemessen am lipidsenkenden Effekt von Alirocumab auf den LDL-Cholesterin- (low-density lipoprotein) Spiegel nach ca. 24 Wochen.

Sekundärziel(e)

- Wirksamkeit von PRALUENT® gemessen am lipidsenkenden Effekt von Alirocumab auf den LDL-Cholesterin- (low-density lipoprotein) Spiegel nach ca. 4 und ca. 12 Wochen
- Vom Arzt gewähltes Dosierschema (Therapieinitiierung mit 75 mg bzw. 150 mg Dosis, ggf. Titration)
- Dokumentation der klinischen Charakteristika von Hypercholesterinämie-Patienten unter Alltagsbedingungen in Deutschland inkl. Abfrage evtl. vorliegender Statintoleranz (nach Definition aus ODYSSEY ALTERNATIVE (7))
- Dokumentation der Lipidparameter und lipidsenkenden Therapie unter Alltagsbedingungen
- Dokumentation der LDL-Zielwerterreichung unter Alltagsbedingungen, definiert als Anteil der Patienten, die zu Dokumentationsende ein LDL von < 100 mg/dl und < 70 mg/dl erreicht haben
- Abfrage einer möglichen familiären Hypercholesterinämie (nach Klose et al, DÄB 2014)
- Verträglichkeit von PRALUENT® unter Alltagsbedingungen (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, Qualitätsmängel (product complaints)

STUDIENDESIGN & -DAUER Prospektiv, multizentrisch, Nicht-Interventionell in Bezug auf die Behandlungsstrategie
Beobachtungsdauer: ca. 6 Monate

STUDIENPOPULATION

Selektionskriterien für die Dokumentation eines Patienten

Patienten mit einer Hypercholesterinämie, die entsprechend der Fachinformation eine Behandlung mit PRALUENT[®], erhalten.

Selektionskriterien gegen die Dokumentation eines Patienten

Kontraindikationen gemäß Fachinformation PRALUENT[®] Teilnahme an Studie LPS14245

Erwartete Patientenzahlen

2000 Patienten aus ca. 2000 Zentren

REKRUTIERUNGSMODALITÄTEN

Wahl des Arztes

Die Nicht-Interventionelle Studie wird durch die Mitarbeiter der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH gemäß den lokalen Anforderungen zur Durchführung einer NIS platziert.

Wahl der Patienten

Patienten, bei denen der Arzt vorab – unabhängig von einer möglichen Teilnahme an der Nicht-Interventionellen Studie – die Therapie mit PRALUENT[®] aufgrund eines erhöhten LDL-Cholesterinspiegels beschlossen hat.

ENDPUNKTE

Wirksamkeit von PRALUENT[®] gemessen am lipidsenkenden Effekt von Alirocumab auf den LDL-Cholesterin- (low-density lipoprotein) Spiegel nach ca. 24 Wochen.

ERHOBENE HAUPTDATEN

Die Hauptdokumentationszeitpunkte werden zu den Zeitpunkten 0, ca. 12 und ca. 24 Wochen nach Dokumentationsbeginn (mit weniger ausführlichen Zwischendokumentationen in Woche 2 und 4) gemessen. Erfasst werden dabei – sofern vorhanden: Gewicht, LDL-C, Dosisanpassungen, Therapiedaten und unerwünschte Ereignisse.

STATISTISCHE ERWÄGUNGEN

Stichprobenberechnung

Um eine große statistische Genauigkeit für die Schätzungen der prozentualen LDL-Cholesterinsenkung nach Therapiebeginn zu erreichen (ein kurzes 95%-Konfidenzintervall), ist ein großer Stichprobenumfang wünschenswert.

Zum Nachweis einer über 50%igen mittleren prozentualen LDL-Cholesterinsenkung nach 24 Wochen hätte ein Einstichproben-t-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % 94 % Power, um einen Unterschied zwischen der Null-Hypothese (mittlere LDL-C-Senkung von 50 %) und der Alternativhypothese (mittlere LDL-C-Senkung von 52 %) bei einer angenommenen Standardabweichung von 25 % festzustellen. Da es sich um eine Nicht-Interventionelle Studie handelt, wird eine solche Berechnung rein explorativer Natur sein.

Sicherheit:

Mit 2000 Patienten ergeben sich folgende statistische Genauigkeiten für die Auswertung der Sicherheit:

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 86,5 % wird in dieser Studie mindestens ein in dieser Patientenpopulation selten auftretendes unerwünschtes Ereignis (1/1000) beobachtet.

Primäranalyse

Für die geschätzte mittlere prozentuale LDL-C-Senkung werden 95%-Konfidenzintervalle unter der Normalverteilungsannahme für die LDL-C-Senkung bestimmt.

Es wird zusätzlich überprüft, ob die mittlere prozentuale LDL-C-Senkung über 50 % beträgt, und dazu ein explorativer p-Wert mit Hilfe von geeigneten parametrischen Testverfahren ermittelt.

Sekundäranalyse

Für die Schätzung der Ansprechraten und anderer Raten werden 95%-Konfidenzintervalle nach exakten Methoden, wie z. B. nach Blyth-Still-Casella, berechnet.

GESCHÄTZTE STUDIENDAUER

Beratung durch Ethikkommission: Oktober 2015

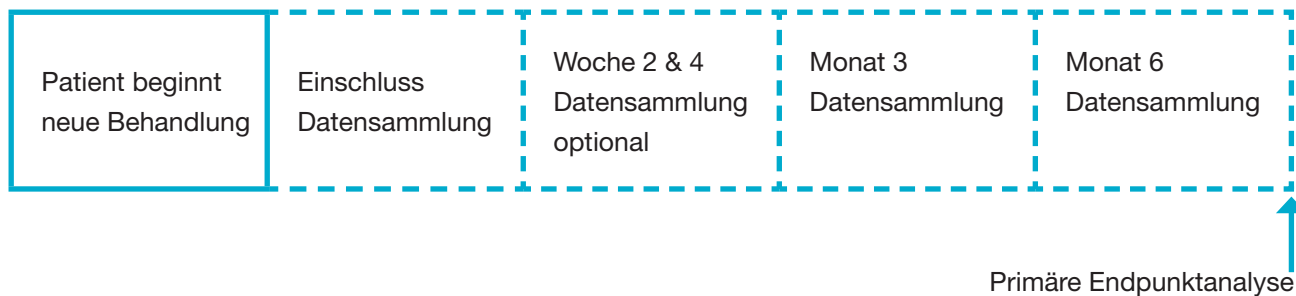
Patientendokumentation: November 2015 (FPI) bis Oktober 2016 (LPO)

Datenbankschluss: Januar 2017

Vorlage Abschlussbericht: August 2017

3 FLOWCHARTS

3.1 GRAFISCHES STUDIENDESIGN



3.2 FLOWCHART DER STUDIE

Evaluierung	Eingangserhebung	Zwischendokumentation 1	Zwischendokumentation 2	Dokumentationszeitpunkt 2	Dokumentationszeitpunkt 3
Zeitpunkt [Woche]	0	2	4	12	24
Einverständniserklärung	X				
Dokumentationskriterien	X				
Demografische Daten	X				
Anamnese	X				
Begleiterkrankungen	X				
Laborwerte	X	X	X	X	X
Lipidsenkende Therapie	X	X	X	X	X
Gewicht	X			X	X
Größe	X				
Unerwünschte Ereignisse		X	X	X	X

4 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AMI	Myokardinfarkt
ASCVD	Atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWB	Anwendungsbeobachtung
BP	Blood Pressure (Blutdruck)
CPK	Creatin-Phosphokinase
CRF	Case Report Form (Erhebungsbogen)
CRO	Contract Research Organisation (Auftragsforschungsinstitut)
DGFF	Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen
DMP	Datenmanagementplan
DVP	Datenvalidierungsplan
EAS	European Atherosclerosis Society
EBL	evidenzbasierte Leitlinie
ESC	European Society of Cardiology
EK	Ethikkommission
FH	familiäre Hypercholesterinämie
FPI	First Patient In
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbA _{1c}	glykosyliertes Hämoglobin
HDL	High-density Lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low density lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein a
LPO	Last Patient Out
mAb	monoklonaler Antikörper
NIS	Nicht-Interventionelle Studie
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit

PCI	Perkutane Koronarintervention
PKV	Private Krankenversicherung
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PTC	Vermutete Qualitätsmängel (PTC: product technical complaints)
PV	Pharmakovigilanz
QC	Qualitätskontrolle
SAP	Statistischer Analyse-Plan
SmPC	Summary of Product Characteristics (Fachinformation)
SpiBU	Spitzenverband „Bund der Krankenkassen“
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	unerwünschtes Ereignis
VFA	Verband der forschenden Arzneimittelhersteller

5 EINLEITUNG UND RATIONALE

5.1 HINTERGRUND

Die atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung (ASCVD) ist die häufigste Todesursache in der westlichen Welt. Circa ein Drittel aller Todesfälle ist auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen, die Hälfte davon auf die koronare Herzkrankheit (KHK) (1, 2). Die Hypercholesterinämie stellt einen Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Atherosklerose und damit der KHK dar.

Obwohl eine große Zahl an potenten lipidsenkenden Arzneimitteln zur Verfügung steht, haben viele Patienten – darunter Patienten mit einer familiären Hypercholesterinämie (FH) – vorangegangenen kardiovaskulären Ereignissen oder multiplen Risikofaktoren inkl. Diabetes; oder es handelt sich um Patienten, die keine Statintherapie vertragen, d. h., deren LDL-Cholesterin- (low density lipoprotein) Spiegel erhöht ist und damit besteht weiterhin ein hohes Risiko für die Entstehung einer KHK.

Ein neuer therapeutischer Ansatz, die Inhibierung von PCSK9 (Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9) mittels monoklonaler Antikörper (mAb), bietet eine weitere Behandlungsmöglichkeit für Hochrisikopatienten mit einer Dyslipidämie, die trotz Behandlung mit oralen lipidsenkenden Medikamenten nicht ihren LDL-C-Zielwert erreichen. Alirocumab (PRALUENT®) ist ein voll humaner mAb, der hochspezifisch an PCSK9 bindet, was zu einer Absenkung des LDL-C-Spiegels führt.

Alirocumab wurde in einem großen klinischen Phase-III-Studienprogramm (ODYSSEY) untersucht, das 15 einzelne Studien und mehr als 23.500 Patienten umfasst. In diesen Studien wurde eine LDL-C-Reduktion von ~50 % bzw. ~60 % (75 mg bzw. 150 mg Q2W Alirocumab) beobachtet, wobei das Sicherheitsprofil auf Placebo-Niveau lag (3).

5.2 RATIONALE

Vor dem beschriebenen Hintergrund wurde die vorliegende PEARL Nicht-Interventionelle Studie konzipiert.

Ziel der Studie ist es, unter Praxisbedingungen die Wirksamkeit und Sicherheit von PRALUENT® zu dokumentieren. Zusätzlich sollen Hypercholesterinämie-bezogene Patientencharakteristika erfasst werden. Dazu gehören mögliche Statin-assoziierte Muskelsymptome (Statinintoleranz), Behandlungsschemata zur LDL-C-Senkung, das Erreichen individueller LDL-C-Zielwerte sowie eingesetzte Dosen von PRALUENT® (75 mg bzw. 150 mg). Dies soll dazu dienen, die Bedürfnisse von Hypercholesterinämie-Patienten hinsichtlich ihrer Behandlung und die Verordnungsgewohnheiten der Ärzte besser zu verstehen.

Des Weiteren wird der von Klose et al. (4) beschriebene Algorithmus zur Identifikation und Therapie von Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in der Praxis Teil des Dokumentationsbogens sein, um die Diagnose von bislang nicht diagnostizierten FH-Patienten zu unterstützen.

Da in Ergänzung zu klinischen Studienergebnissen aktuelle Versorgungsdaten aus der täglichen Praxis zur Anwendung von PCSK9-Inhibitoren bei Hypercholesterinämie-Patienten noch nicht vorliegen, ist es von medizinischer Bedeutung, diese Daten zu erheben.

6 STUDIENZIELE

Die PEARL Nicht-Interventionelle Studie verfolgt folgende Ziele:

6.1 PRIMÄR

Wirksamkeit von PRALUENT® gemessen am lipidsenkenden Effekt von Alirocumab auf den LDL-Cholesterin- (low-density lipoprotein) Spiegel nach ca. 24 Wochen.

6.2 SEKUNDÄR

- Wirksamkeit von PRALUENT® gemessen am lipidsenkenden Effekt von Alirocumab auf den LDL-Cholesterin- (low-density lipoprotein) Spiegel nach ca. 4 und ca. 12 Wochen
- Vom Arzt gewähltes Dosierschema (Therapieinitiierung mit 75-mg- bzw. 150-mg-Dosis, ggf. Titration)
- Dokumentation der klinischen Charakteristika von Hypercholesterinämie-Patienten unter Alltagsbedingungen in Deutschland inkl. Abfrage evtl. vorliegender Statintoleranz (nach Definition aus ODYSSEY ALTERNATIVE (7))
- Dokumentation der Lipidparameter und lipidsenkenden Therapie unter Alltagsbedingungen
- Dokumentation der LDL-Zielwerterreichung unter Alltagsbedingungen, definiert als Anteil der Patienten, die zu Dokumentationsende einen LDL von <100 mg/dl und <70 mg/dl erreicht haben
- Abfrage einer möglichen familiären Hypercholesterinämie (4)
- Verträglichkeit von PRALUENT® unter Alltagsbedingungen, (schwere) unerwünschte Ereignisse, Qualitätsmängel (product complaints)

7 STUDIENDESIGN

7.1 BESCHREIBUNG DES STUDIENDESIGNS

Die vorliegende Studie ist eine offene, prospektive, multizentrische, Nicht-Interventionelle Studie mit dem Ziel, Informationen über die Effektivität der LDL-C-Senkung vermittelt durch den PCSK9-Inhibitor Alirocumab (PRALUENT®) zu sammeln, wobei die Therapieentscheidung vorab und ohne Einflussnahme durch die Studie geschehen muss. Der tatsächliche Beginn der Studie hängt von dem Zulassungsdatum ab.

7.2 DAUER DER STUDIE / BETEILIGUNG PRO PATIENT

Der an dieser Nicht-Interventionellen Studie teilnehmende Patient/die Patientin wird über den Beobachtungszeitraum von ca. 6 Monaten dokumentiert. Die Datensammlung erfolgt zu Beginn und nach einer Therapiedauer von ca. 3 Monaten und ca. 6 Monaten. Optional kann ca. 2 und ca. 4 Wochen nach Therapiestart eine Zwischendokumentation erfolgen, sofern der Patient routinemäßig und unabhängig von der Studienteilnahme beim Arzt vorstellig wird.

7.3 EVALUIERUNGSKRITERIEN

Primäre Evaluierungskriterien:

Relative LDL-Cholesterinsenkung ca. 24 Wochen nach Therapiebeginn mit Alirocumab (PRALUENT®)

Sekundäre Evaluierungskriterien:

- Relative LDL-Cholesterinsenkung nach ca. 4 und ca. 12 Wochen
- Durch den behandelnden Arzt gewählte Dosierung
 - Start mit 75 mg bzw. 150 mg Alirocumab (PRALUENT®)
 - ggf. Titration von 75 mg auf 150 mg nach (Zeitpunkt) Wochen und bei einem durchschnittlichen LDL von (Höhe) mg/dl bzw. mmol/l
 - ggf. Titration von 150 mg auf 75 mg nach (Zeitpunkt) Wochen und bei einem durchschnittlichen LDL von (Höhe) mg/dl bzw. mmol/l
- Anteil der Patienten mit einer Statintoleranz (Definition nach ODYSSEY ALTERNATIVE: „Dokumentierte Unverträglichkeit von zwei Statinen (mindestens in der geringsten Dosis) während der letzten 12 Monate.“)
- Verlauf der Statintoleranz im Rahmen der Beobachtungsdauer (Erläuterung: da ggf. die Statindosis gesenkt werden kann, kann es auch zu einer Verbesserung der Statin-assoziierten Muskelsymptome kommen)
- Anteil der Patienten, die Alirocumab (PRALUENT®) selbst injizieren und dessen Verlauf von Dokumentationsbeginn bis -ende (Erläuterung: Es kann sein, dass zunächst der Arzt oder das med. Fachpersonal die Injektion durchführt und im Laufe der Behandlung der Patient dies selbst übernimmt.)
- Anteil der Patienten mit einer möglichen familiären Hypercholesterinämie
- Anteil der Patienten, die nach Dokumentationsende die Alirocumab- (PRALUENT®-) Therapie fortsetzen
- Erreichen der individuellen LDL-Zielwerte
- Erreichen der LDL-Zielwerte laut ESC/EAS Leitlinie
- Änderung der oralen lipidsenkenden Medikation
- Änderung des HbA_{1c}, Gewichts, Blutdrucks
- Unterschiede zwischen Patienten, die am Alirocumab- (PRALUENT®-) Patient-Support-Programm (PSP) teilnehmen hinsichtlich Therapietreue, Zielwerterreichung
- Sicherheit der Anwendung von Alirocumab (PRALUENT®)
- Anwendung des Autoinjektors (product complaints)
- Verlauf anderer relevanter Lipidparameter (z. B. Triglyceride, HDL, Lp(a))

8 PATIENTENSELEKTION

8.1 STICHPROBENUMFANG

Es ist geplant, 2000 Patienten in 2000 Zentren in Deutschland zu dokumentieren.

8.2 SELEKTIONSKRITERIEN FÜR DIE DOKUMENTATION EINES PATIENTEN

Der zu dokumentierende Patient muss folgende Bedingungen erfüllen:

- Behandlung mit Alirocumab (PRALUENT®) entsprechend der Fachinformation aufgrund einer Hypercholesterinämie
- Patient hat Einverständnis erklärt (Unterschrift wurde geleistet)
- Alter \geq 18 Jahre

8.3 SELEKTIONSKRITERIEN GEGEN DIE DOKUMENTATION EINES PATIENTEN

In dieser Nicht-Interventionellen Studie nicht dokumentiert werden Patienten mit

- Teilnahme an Alirocumab-Studie LPS14245
- Kontraindikationen zur Therapie mit Alirocumab (PRALUENT®) entsprechend der Fachinformation

8.4 REKRUTIERUNGSMODALITÄTEN

Im Rahmen dieser Nicht-Interventionellen Studie sollen Dyslipidämie-Patienten dokumentiert werden, die mit oraler Therapie den gemäß der ESC/EAS-Leitlinien (5) risikoabhängigen anzustrebenden LDL-Cholesterinwert nicht erreichen und für die der behandelnde Arzt eine Intensivierung ihrer Therapie mit Zugabe des PCSK9-Inhibitors Alirocumab (PRALUENT®) vorgesehen hat. Dabei muss der Arzt die Entscheidung für die Therapie mit Alirocumab (PRALUENT®) bereits vor Initiierung und vollkommen unabhängig von einer möglichen Teilnahme an der vorliegenden Nicht-Interventionellen Studie getroffen haben.

9 WAHL DER TEILNEHMENDEN ÄRZTE

Die Nicht-Interventionelle Studie wird bei Ärzten jedweder Fachrichtung in Deutschland durchgeführt, die entsprechend der Zulassung bei ihren Patienten Alirocumab (PRALUENT®) zur Therapie der Hypercholesterinämie einsetzen.

10 BEHANDLUNGEN

Für die Verordnung von Therapien ist der teilnehmende Arzt eigenverantwortlich zuständig.

Patienten, die in die Nicht-Interventionelle Studie aufgenommen werden, werden unter denjenigen Patienten ausgewählt, denen der teilnehmende Arzt Alirocumab (PRALUENT®) verschreiben möchte, unabhängig von einer Teilnahme an der Studie.

Der teilnehmende Arzt muss zum Zweck der Information bezüglich der verordneten Behandlung die Fachinformation (3) konsultieren.

11 DATENSAMMLUNG

11.1 ZEITPLAN FÜR DATENERHEBUNG

Es wird kein festes Schema für die Dokumentation der Daten gegeben. Die Termine richten sich nach der klinischen Praxis. Der teilnehmende Arzt hat die Möglichkeit, ca. 2 und ca. 4 Wochen nach Therapiebeginn einen Datensatz zu dokumentieren. In jedem Fall soll eine umfangreichere Datenerfassung zu den Zeitpunkten 0, nach ca. 3 und nach ca. 6 Monaten erfolgen. Datenerfassung erfolgt auf einem Patientendokumentationsbogen und einem Arztbogen.

11.2 DEFINITION DER QUELLDATEN

Bei den erfassten Daten handelt es sich ausnahmslos um Daten, die im Rahmen der praktischen routinemäßigen Versorgung der Patienten erhoben werden.

11.3 GESAMMELTE DATEN

11.3.1 Patientendaten

Dokumentation 1 zu Beobachtungsbeginn (soweit routinemäßig erhoben bzw. letzter verfügbarer Wert)

- Demographische Angaben und Patienteneinverständnis
- Anamnestische Angaben zur Hypercholesterinämie
- Größe, Gewicht, Begleiterkrankungen
- Lipidwerte, relevante Laborparameter, HbA_{1c}
- bisherige lipidsenkende Therapie
- neue lipidsenkende Therapie

Zwischendokumentationen (nach ca. 2 und ca. 4 Wochen) (soweit routinemäßig erhoben bzw. letzter verfügbarer Wert)

- Lipidwerte, relevante Laborparameter
- aktuelle lipidsenkende Therapie
- neue lipidsenkende Therapie
- unerwünschte Ereignisse

Dokumentation 2 und 3 (nach ca. 12 und ca. 24 Wochen) (soweit routinemäßig erhoben bzw. letzter verfügbarer Wert)

- Gewicht
- Lipidwerte, relevante Laborparameter; HbA_{1c}
- bisherige lipidsenkende Therapie
- neue lipidsenkende Therapie
- unerwünschte Ereignisse

11.3.2 Fragebogen des teilnehmenden Zentrums/teilnehmenden Arztes

Vom Arzt auszufüllen (freiwillige Angaben)

- o Alter
- o Fachrichtung/en
- o Größe und Lage und Art der Praxis
- o KV-Gebiet

11.4 LOGISTISCHER ASPEKT

Die nicht-interventionelle Studie wird durch Mitarbeiter der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH gemäß der VFA-Empfehlungen (6) zur Durchführung einer NIS platziert. Dabei wird der teilnehmende Arzt über die Ziele, Hintergründe und die Verfahrensweise der Beobachtungsstudie informiert. Bei Fragen steht die Projektleitung von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH zur Verfügung.

Jedes teilnehmende Zentrum erhält eine Mappe mit folgenden Unterlagen:

- NIS-Vertrag
- Beobachtungsplan
- Patientenidentifikationsliste (die vom behandelnden Arzt archiviert wird)
- Patienteninformationen (für den Patienten) und Patienteneinverständniserklärung (in zweifacher Ausführung, jeweils eine für den Patienten und eine für den Arzt). Die dem Arzt vorliegende Ausführung der Patienteneinverständniserklärung hat dieser für 10 Jahre zu archivieren.
- Dokumentationsbogen für 1 Patienten
- (S)UE-Berichtsbögen
- Qualitätsmangel (product complaint)-Bogen

12 DATENMANAGEMENT

12.1 DATENSAMMLUNG, VALIDIERUNG UND DATENQUALITÄTSKONTROLLE AUF EBENE VON SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

Datensammlung erfolgt mittels Papier-CRF

Datensammlung und Validierungsverfahren werden in geeigneten Betriebsunterlagen wie z. B. im Datenmanagementplan (DMP) und Datenvalidierungsplan (DVP) detailliert behandelt.

12.2 QUALITÄTSÜBERPRÜFENDE MASSNAHMEN UND DATENQUALITÄTSKONTROLLE AM PRÜFORT

Der behandelnde Arzt erklärt per Vertragsunterschrift sein Einverständnis, alle Daten für den Auftraggeber zum Zwecke einer Überprüfung zugänglich zu machen. Die Datenqualitätskontrolle (qualitätsüberprüfende Maßnahmen am Standort und/oder telefonische QC) erfolgt auf Prüfortebene und zwar in 5 % der teilnehmenden Zentren, die nach dem Zufallsprinzip ausgewählt wurden.

13 MANAGEMENT UND BERICHT ÜBER UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE/ UNERWÜNSCHTE REAKTIONEN

Sämtliche unerwünschten Ereignisse (UE) sind für jeden einzelnen Patienten vom Arzt zu sammeln und innerhalb von 24 Stunden oder spätestens am nächsten Arbeitstag der CRO mitzuteilen, unabhängig von ihrem Schweregrad oder ihrem Bezug zu PRALUENT®. Dies gilt von der Unterschrift der Einverständniserklärung des Patienten bis zum im Beobachtungsplan definierten Ende der Nachbeobachtungsperiode in der Nicht-Interventionellen Studie.

13.1 SICHERHEITSANWEISUNGEN

Sämtliche Ereignisse werden unter Berücksichtigung geltender Vorschriften behandelt und berichtet.

Diese Nicht-Interventionelle Studie ist im Sinne der gesetzlichen Regelungen eine sogenannte systematische Datenerhebung zu unserem Arzneimittel PRALUENT®.

Deshalb müssen in dieser Studie grundsätzlich **Unerwünschte Ereignisse (UE)** dokumentiert werden, die während der Behandlung mit PRALUENT® auftreten.

Sämtliche unerwünschte Ereignisse, unabhängig von ihrem Bezug zum Produkt, von der Unterzeichnung des Formblattes zur Einwilligungserklärung durch den Patienten bis 7 Tage nach dem letzten Besuch des Patienten im Rahmen dieser Nicht-Interventionellen Studie, müssen vom Arzt im UE-Bogen dokumentiert werden und fristgerecht (s. u.) an die zuständige CRO weitergeleitet werden.

Ein **Unerwünschtes Ereignis (UE)** ist jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person während der Behandlung mit PRALUENT® widerfährt. Das ist unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang mit PRALUENT® vermutet wird oder nicht.

- Unerwünschte Ereignisse können also alle unbeabsichtigten und nachteiligen Befunde (z. B. ein abnormaler Laborbefund), Erkrankungen oder Symptome sein, die im zeitlichen Zusammenhang, also während der Behandlung mit PRALUENT® auftreten. Hinsichtlich Laborwerte außerhalb des Normbereichs entscheidet der Arzt, ob sie klinisch relevant sind. Liegt eine klinische Relevanz vor, ist vom Arzt ein UE-Bogen auszufüllen.

Ein unerwünschtes Ereignis ist auch immer dann in Betracht zu ziehen, wenn sich der Gesundheitszustand der betroffenen Person während der Behandlung unerwartet verschlechtert (sogenannte atypische Therapieverläufe) oder eine solche Verschlechterung im Rahmen einer systematischen Befragung/oder Untersuchung während der Nicht-Interventionelle Studie dokumentiert wird.

Unerwünschte Ereignisse (UE) müssen immer als Einzelfallberichte auf dem entsprechenden Formblatt (Adverse Event Form), dokumentiert und direkt an die CRO weitergeleitet werden.

Zusätzlich müssen in dieser Nicht-Interventionellen Studie Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW, syn. Nebenwirkungen) erfasst werden. Dies gilt außer für PRALUENT® auch für alle anderen Arzneimittel von Sanofi, Zentiva, Winthrop oder Genzyme, die im Rahmen dieser Nicht-Interventionelle Studie an die betroffene Person verabreicht werden, z. B. als Begleitmedikation.

Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) liegt immer dann vor, wenn eine Reaktion auf ein Arzneimittel vermutet wird. Das bedeutet, dass entweder der Arzt oder die betroffene Person vermuten, dass ein ursächlicher Zusammenhang (Kausalität) besteht zwischen dem unerwünschten Ereignis und dem verabreichten/angewendeten Arzneimittel.

Auch solche unerwünschte Arzneimittelwirkungen müssen immer als Einzelfallberichte auf dem beiliegenden Formblatt (Unsolicited individual Safety Information Report Form) dokumentiert und direkt an die CRO weitergeleitet werden. Die Frage nach dem Kausalzusammenhang (Kausalität) ist in diesem Fall für die ursächlich verdächtigten Produkte mit ja zu beantworten.

Alle Einzelfallberichte – unabhängig von ihrem Schweregrad und ihrer Ausprägung – sind innerhalb von 24 Stunden, spätestens jedoch am darauffolgenden Arbeitstag, bevorzugt per E-Mail oder Fax an die CRO weiterzuleiten:

Kontakt CRO:

E-Mail: safety@gkm-therapieforschung.de
Fax: +49 (0)89 209120 30
GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH
Lessingstrasse 14
80336 München, Deutschland

Kontakt (Sanofi Deutschland):

E-Mail: NISPharmacovigilance.FRA@sanofi.com
Fax: +49 (0)69 305 17766
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Pharmakovigilanz
Industriepark Höchst, Gebäude H 831
65926 Frankfurt am Main, Deutschland
Telefonische Anfragen richten Sie bitte an folgende Rufnummer:
+49 (0)180 222 2010

13.1.1 Definitionen von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

Ein **unerwünschtes Ereignis** ist jeder ungünstige medizinische Vorfall, der bei einem Patienten oder bei einem an einer klinischen Studie teilnehmenden Patienten auftritt, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, bei dem nicht notwendigerweise ein kausaler Zusammenhang mit der Behandlung bestehen muss.

Ein **schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis** ist jeder ungünstige medizinische Vorfall, der bei jeder beliebigen Dosis:

- den Tod zur Folge hat oder;
- lebensbedrohend ist oder;
Anmerkung: Der Terminus „lebensbedrohend“ in der Definition von „schwerwiegend“ bezieht sich auf ein Ereignis, bei dem sich der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses in Lebensgefahr befand; er bezieht sich nicht auf ein Ereignis, welches hypothetisch den Tod hätte verursachen können, falls es von schwerwiegenderer Natur gewesen wäre.
- einen Aufenthalt im Krankenhaus notwendig macht oder verlängert oder;
- bleibende oder schwerwiegende Invalidität/Erwerbsunfähigkeit nach sich zieht oder;
- bei dem es sich um eine kongenitale Anomalie/einen Geburtsfehler handelt.
- Bei klinisch relevanten Ereignissen, im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt, ist auch folgendes als schwerwiegend anzusehen:
 - Verdacht auf Übertragung von Krankheitserregern; ist jeder Verdacht auf Übertragung von Krankheitserregern über ein medizinisches Produkt (z. B. Produktkontamination);
 - Erforderliche Intervention, um einer dauerhaften Beeinträchtigung oder einer Schädigung (durch Geräte) vorzubeugen.

Eine medizinische und eine wissenschaftliche Beurteilung muss bei der Entscheidung hinzugezogen werden, ob eine beschleunigte Berichterstattung angemessen ist, und zwar in anderen Situationen wie im Fall von wichtigen medizinischen Ereignissen, die nicht unmittelbar lebensbedrohend sind oder mit dem Tod oder einem Klinikaufenthalt enden, die jedoch den Patienten gefährden könnten oder zur Abwehr eines der anderen in vorstehender Definition aufgeführten Outcomes erforderlich sein könnten.

13.1.2 Erhebung bezüglich Überdosis und Schwangerschaft

Überdosierung:

Jeder Fall einer versehentlichen oder bewussten Überdosierung, auch ohne Vorliegen einer UE (asymptomatisch), muss der CRO (binnen 24 Stunden) gemeldet werden und im entsprechend dafür vorgesehenen Bereich auf dem CRF und auf dem UE-Bogen vermerkt werden. Im Fall einer Überdosierung muss der Patient so lange überwacht werden, wie der Arzt dies für notwendig erachtet. Es müssen geeignete symptombedingte Maßnahmen ergriffen werden.

Off-label use:

Jeder Fall von off-label use (Gebrauch von PRALUENT® außerhalb der zugelassenen Indikationen), auch ohne Vorliegen einer UE (asymptomatisch), muss der CRO (binnen 24 Stunden) gemeldet werden und im entsprechend dafür vorgesehenen Bereich auf dem CRF und dem UE-Bogen vermerkt werden.

Schwangerschaft:

Kommt es bei einer Patientin, die einem medizinischen Produkt von Sanofi, Zentiva, Winthrop oder Genzyme ausgesetzt wurde, zu einer Schwangerschaft, so ist dies der CRO (binnen 24 Stunden) mitzuteilen und im entsprechenden Bereich des CRF und auf dem UE-Bogen zu vermerken.

13.1.3 Verpflichtungen des teilnehmenden Arztes in Bezug auf Sicherheitsreports

Sammlung von unerwünschten Ereignissen

Sämtliche unerwünschten Ereignisse (UE sowie SUE) unabhängig von ihrem Bezug zu einem Produkt, von der Unterzeichnung des Formblattes zur Einwilligungserklärung bis zum Ende der Nicht-Interventionellen Studie wie für jeden Patienten im Beobachtungsplan definiert, müssen **unverzüglich** (binnen 24 Stunden nach Bekanntwerden, spätestens bis am nächsten Arbeitstag) auf der (den) entsprechenden Seite(n) des Prüfbogens oder des CRF sowie auf dem UE-Bogen vermerkt werden, wie nachstehend erläutert.

CRF:

- EINGABE der Informationen bezüglich des UE/UAW an der betreffenden Stelle im CRF (BINNEN 24 Stunden); gleichzeitig Ausfüllen eines UE-Bogens, der unverzüglich, d. h. innerhalb von 24 Stunden, aber spätestens am darauffolgenden Arbeitstag, an die CRO gesendet werden muss.
- VERSAND (vorzugsweise per E-Mail, notfalls per Fax) einer Fotokopie aller durchgeführten Überprüfungen sowie der Daten (z. B. Laborbefunde, Arztbriefe, in anonymisierter Form) an die CRO, unter Nennung des Namens des Arztes, dessen Faxnummer und E-Mail-Adresse. Es muss darauf geachtet werden, dass Studiennummer und Patientenidentifikationsnummer enthalten sind. Die CRO leitet diese fallbezogenen Quelldokumente an die PV-Kontaktperson bei Sanofi weiter.
- Alle weiteren Datenaktualisierungen müssen im CRF deutlich kenntlich gemacht werden und weitere Dokumentationen ebenso wie zusätzliche Informationen (zu Labordaten, Begleitmedikation, Patientenstatus ...) müssen (per Fax oder E-Mail) an die zuständige CRO gesandt werden und zwar binnen 24 Stunden nach Bekanntwerden.

13.2 SICHERHEITSRELEVANTE BEOBACHTUNGEN

- Der behandelnde Arzt muss alle geeigneten Maßnahmen ergreifen, um die Sicherheit der Patienten entsprechend normalen Gepflogenheiten zu gewährleisten. Insbesondere sollte er den Ausgang jeder UE/UAW im Zusammenhang mit einem Produkt von Sanofi (klinische Anzeichen, Laborwerte oder andere usw.) nachverfolgen, bis der Normalzustand wieder eintritt oder eine Stabilisierung des Zustands des Patienten erreicht ist.
- Im Fall eines jeden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses muss der Patient so lange überwacht werden, bis er die Klinik verlassen kann und die Laborwerte wieder normal sind oder bis sich sein Zustand stabilisiert hat. Das kann bedeuten, dass die Nachsorge, auch nachdem der Patient die Nicht-Interventionelle Studie beendet hat, weiter fortgesetzt werden muss.
- Im Fall eines jeden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses in Verbindung mit einem Produkt, das dem Arzt jederzeit nach Absetzen des Produktes von Sanofi zur Kenntnis gebracht wird und von ihm als mit hoher objektiver Wahrscheinlichkeit durch das Produkt von Sanofi verursacht angesehen wird, ist dies an die CRO zu melden.

13.3 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE VON SPEZIELLEM INTERESSE (UESI)

Bei einem unerwünschten Ereignis von speziellem Interesse (UESI) (schwerwiegend oder nicht) handelt es sich um ein Ereignis, das unter wissenschaftlichen oder medizinischen Gesichtspunkten produkt- oder programmspezifisch ist und für das weiterführende qualitätsüberprüfende Maßnahmen und eine rasche Mitteilung seitens des behandelnden Arztes an Sanofi erforderlich sind. Solche unerwünschten Ereignisse erfordern in der Regel eine sorgfältige Dokumentation und Untersuchung, um sie zu charakterisieren.

Kommt es zu einem UESI, wird Sanofi unverzüglich informiert (d. h. binnen 24 Stunden) auch wenn kein Schweregradkriterium erfüllt wird. Es ist gegebenenfalls das spezielle UESI-Formular zu verwenden.

UESIs

Der Beobachtungsplan wird eine gewisse Teilmenge von UESIs und anormalen Laborbefunden definieren, die unverzüglich gemeldet werden müssen, selbst wenn keine Schweregradkriterien erfüllt werden.

Die nachstehenden Ereignisse müssen systematisch vom teilnehmenden Arztes als UESIs gemeldet werden, mit sofortiger Mitteilung für alle Studien:

- Schwangerschaft eines weiblichen an einer Studie beteiligten Studienteilnehmers (ebenso Schwangerschaft bei einem weiblichen Partner eines männlichen an einer Studie mit Sanofi-Produkten beteiligten Studienteilnehmers);
- Die Schwangerschaft einer Frau, die Präparaten von Sanofi ausgesetzt wurde (ebenso Schwangerschaft bei einem weiblichen Partner eines Mannes, der Sanofi-Produkten ausgesetzt war), wird Sanofi gemeldet. Dies wird nur dann als schwerwiegendes Ereignis (SUE) eingestuft, wenn es eines der Kriterien für ein schwerwiegendes Ereignis erfüllt.
- Symptomatische Überdosierung (schwerwiegend oder nicht) mit einem Sanofi Produkt
- Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) wie in den integrierten klinischen Datenstandards (Integrated Clinical Data Standards = ICDS (von Sanofi definiert)) (d. h. Beobachtungsplanvorlagen und Anweisungen zum Ausfüllen des CRF) und im Flussdiagramm "Transaminase-Anstieg" im Anhang zum Beobachtungsplan präsentiert.

Ein Datenerhebungsformular zur Schwangerschaft wird an den Mitteiler/teilnehmenden Arzt ausgegeben, damit sichergestellt ist, dass zusätzliche Informationen bezüglich des Ausgangs der Schwangerschaft gesammelt werden. Falls die betroffene Frau sich weigert, Informationen über die Schwangerschaft und deren Ausgang zur Verfügung zu stellen, wird diese Information mit Hilfe des Datenerhebungsformulars (Dokumentennummer QSD-001040) zur Schwangerschaft/Arzneimittlexposition von Sanofi erfasst.

13.4 VERMUTETE QUALITÄTSMÄNGEL (PTC: PRODUCT TECHNICAL COMPLAINTS)

Ein Qualitätsmangel ist jeder Bericht, der auf einen Mangel eines Produktes (Arzneimittel, Medizinprodukt, Kosmetikum oder Lebensmittel) hinsichtlich seiner Identität, Qualität, Funktionsweise, Zuverlässigkeit, Sicherheit, Wirksamkeit, Gebrauchsinformation bzw. deren Inhalt hinweist.

Vermutete Qualitätsmängel (PTC: product technical complaints) zu Arzneimitteln der Sanofi-Gruppe aus Deutschland können in Zusammenhang mit und ohne unerwünschte Ereignisse gemeldet werden. Alle Fälle müssen ebenfalls erfasst und im PTC-Bogen dokumentiert werden. Besteht der Verdacht, dass der vermutete Qualitätsmangel ein unerwünschtes Ereignis verursacht hat, ist das unerwünschte Ereignis zusätzlich

auf dem UE-Bogen zu dokumentieren. Die Weiterleitung von PTC-Einzelfällen mit und ohne UE per E-Mail aus Deutschland erfolgt an den Reklamationservice der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:

E-Mail: reklamationsservice@sanofi.com

oder

Fax: +49 (0)69 305 23855

13.5 VERPFLICHTUNGEN SANOFI

Während der Dauer der Nicht-Interventionellen Studie wird Sanofi den zuständigen Gesundheitsbehörden alle Fälle melden, für die beschleunigte Meldekriterien vorliegen und zwar gemäß lokaler und ortsübergreifender Bestimmungen.

Der Sponsor wird alle während der Dauer der Nicht-Interventionellen Studie von ihm gemachten Beobachtungen zum Thema Sicherheit im Studienbericht vermerken.

Die PV-Verpflichtungen der CRO werden gesondert in der PV-Dienstleistungsausschreibung dargestellt.

14 STATISTISCHE ÜBERLEGUNGEN

In der Odyssee-Longtermstudie zeigte sich nach 24 Wochen eine prozentuale Senkung von 61,0 +/- 0,7 % bezogen auf den Ausgangswert.

Im zeitlichen Verlauf wurde bereits nach 4 Wochen eine LDL-C-Senkung erreicht, die in der Größenordnung derjenigen nach 24 Wochen entspricht.

Ziel der PEARL NIS ist es die Senkung des LDL innerhalb der ersten 24 Wochen zu untersuchen und mit den Ergebnissen der Phase-III-LONG-TERM-Studie zu vergleichen.

14.1 BESTIMMUNG DER STICHPROBENGRÖSSE

Da es sich um eine nicht-interventionelle Studie handelt und vorher keine zu prüfenden Hypothesen aufgestellt wurden, wird keine formale Stichprobenumfangs- bzw. Power-Berechnung durchgeführt, sondern lediglich eine nicht formale Begründung des Stichprobenumfangs angegeben.

Effektivität:

Relative LDL-Cholesterinsenkung ca. 24 Wochen nach Therapiebeginn mit Alirocumab (PRALUENT®).

Um eine große statistische Genauigkeit für die Schätzungen der prozentualen LDL-Cholesterinsenkung nach Therapiebeginn zu erreichen (ein kurzes 95%-Konfidenzintervall), ist ein großer Stichprobenumfang wünschenswert.

Mit 2000 Patienten beträgt die Länge eines zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalls für die geschätzte mittlere prozentuale LDL-Cholesterinsenkung 2,2 %, bei Annahme einer Standardabweichung (abgeleitet aus Phase-III-Studien mit Alirocumab) von 25 %. Bei einer angenommenen prozentualen LDL-Cholesterinsenkung von 50 % beträgt dann das 95%-Konfidenzintervall [48,9 %; 51,1 %].

Zum Nachweis einer über 50%igen mittleren prozentualen LDL-Cholesterinsenkung nach 24 Wochen hätte ein Einstichproben-t-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % 94 % Power, um einen Unterschied zwischen der Null-Hypothese (mittlere LDL-C-Senkung von 50 %) und der Alternativhypothese (mittlere LDL-C-Senkung von 52 %) bei einer angenommenen Standardabweichung von 25 % festzustellen. Da es sich um eine Nicht-Interventionelle Studie handelt, wird eine solche Berechnung rein explorativer Natur sein.

Sicherheit:

Mit 2000 Patienten ergeben sich folgende statistische Genauigkeiten für die Auswertung der Sicherheit:

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 86,5 % wird in dieser Nicht-Interventionellen Studie mindestens ein in dieser Patientenpopulation selten auftretendes unerwünschtes Ereignis (1/1000) beobachtet.

14.2 DISPOSITION DER PATIENTEN

n. a.

14.3 ANALYSEPOPULATIONEN

Patienten werden zur Analyse der Wirksamkeit herangezogen (ITT-Set). Der mITT-Set (modifizierter ITT-Set) enthält alle Patienten für die ausreichend Daten vorliegen, um die primäre LDL-Cholesterinsenkung auszuwerten. Der Sicherheits-/ Safety-Set besteht aus allen Patienten, die mindestens einmal in der Nicht-Interventionellen Studie eine Dosis von Alirocumab (PRALUENT®) bekommen haben.

14.4 STATISTISCHE METHODEN

Dieser Abschnitt enthält genaue Angaben zur Vorbereitung des endgültigen Statistical Analysis Plan (SAP), der vor der Datenbanksperre zu erstellen ist. Jegliche Differenz, die verglichen mit den Angaben im Abschnitt Statistik auftritt, muss im finalen SAP identifiziert und dokumentiert werden.

Die statistische Auswertung aller erhobenen Daten erfolgt deskriptiv. Anhand des vorher festgelegten Auswertungsplans (SAP) werden die Daten analysiert und die Ergebnisse in einem Abschlussbericht tabellarisch und graphisch aufbereitet. Es werden für kontinuierliche/stetige Variablen die Anzahl der Patienten, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum sowie ausgewählte Perzentile, für kategoriale Variablen Häufigkeiten, prozentuale Häufigkeiten und wenn erforderlich adjustierte prozentuale Häufigkeiten bestimmt. Für geschätzte Parameter werden geeignete 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Die Auswertungen werden auch für vorab definierte Subgruppen durchgeführt.

Die statistischen Auswertungen der Daten haben rein explorativen Charakter.

14.4.1 Analysevariablen

Primärvariable:

Relative LDL-Cholesterinsenkung 24 Wochen nach Therapiebeginn mit Alirocumab (PRALUENT®)

Sekundärvariablen:

- Relative LDL-Cholesterinsenkung nach ca. 4 und ca. 12 Wochen
- Durch den behandelnden Arzt gewählte Dosierung
 - o Start mit 75 mg bzw. 150 mg
 - o ggf. Titration von 75 mg auf 150 mg nach x Wochen und bei einem durchschnittlichen LDL von y mg/dl
 - o ggf. Titration von 150 mg auf 75 mg nach x Wochen und bei einem durchschnittlichen LDL von y mg/dl
- Anteil der Patienten mit einer Statinintoleranz
- Verlauf der Statinintoleranz im Rahmen der Beobachtungsdauer (Erläuterung: da ggf. die Statindosis gesenkt werden kann, kann es auch zu einer Verbesserung der Statin-assoziierten Muskelsymptome kommen)
- Anteil der Patienten, die PRALUENT® selbst injizieren und dessen Verlauf von Dokumentationsbeginn bis -ende (Erläuterung: Es kann sein, dass zunächst der Arzt oder das med. Fachpersonal die Injektion durchführt und im Laufe der Behandlung der Patient dies selbst übernimmt.)
- Anteil der Patienten mit einer familiären Hypercholesterinämie
- Anteil der Patienten, die nach Dokumentationsende die PRALUENT®-Therapie fortsetzen
- Erreichen der individuellen LDL-Zielwerte
- Änderung der oralen lipidsenkenden Medikation
- Änderung des HbA_{1c}, Gewichts, Blutdrucks
- Unterschiede zwischen Patienten, die am PRALUENT®-Patient-Support-Programm (PSP) teilnehmen z. B. hinsichtlich Therapietreue und Zielwerterreichung
- Sicherheit der Anwendung von Alirocumab (PRALUENT®)
- Anwendung des Autoinjektors (product complaints)
- Verlauf anderer relevanter Lipidparameter (z. B. Triglyceride, HDL-Cholesterin)

14.4.1.1 Hauptkriterien

Alirocumab (PRALUENT®)

Die ermittelten absoluten LDL-C Veränderungen in mg/dl von Therapiebeginn werden in prozentuale LDL-C-Veränderungen vom Ausgangswert umgerechnet.

Response ist definiert als Erreichen eines LDL-C-Zielwertes < 70 mg/dL (gilt i. A. für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko) oder Erreichen eines LDL-C-Zielwertes < 100 mg/dL (gilt i. A. für Patienten mit weniger hohem kardiovaskulären Risiko)

14.4.1.2 Sonstige Kriterien

Sicherheit der Anwendung von Alirocumab (PRALUENT®)

14.4.1.3 Primäranalyse

Für die geschätzte mittlere prozentuale LDL-C-Senkung werden 95%-Konfidenzintervalle unter der Normalverteilungsannahme für die LDL-C-Senkung bestimmt.

Es wird zusätzlich überprüft, ob die mittlere prozentuale LDL-C-Senkung über 50 % beträgt und dazu ein explorativer p-Wert mit Hilfe von geeigneten parametrischen Testverfahren ermittelt.

14.4.1.4 Sekundäranalysen

Für die Schätzung der Ansprechraten und anderer Raten werden 95%-Konfidenzintervalle nach exakten Methoden, wie z. B. nach Blyth-Still-Casella berechnet.

14.5 ZWISCHENAUSWERTUNG

Für diese Nicht-Interventionelle Studie ist keine Zwischenauswertung geplant.

15 AUFGABEN UND VERANTWORTLICHKEITEN

15.1 VERANTWORTLICHKEITEN DES STUDIENKOMITEES

Ein Studienkomitee wird nicht eingesetzt, die Nicht-Interventionelle Studie hat jedoch einen wissenschaftlichen Leiter. Der wissenschaftliche Leiter berät den Auftraggeber bei der Konzeption und Durchführung des Projektes sowie bei der Erstellung der Publikation(en) nach Vorliegen der Ergebnisse.

15.2 VERANTWORTLICHKEITEN DER TEILNEHMENDEN ÄRZTE

Der teilnehmende Arzt wird die Nicht-Interventionelle Studie gemäß den Bestimmungen dieses Beobachtungsplans in Übereinstimmung mit den örtlichen Vorschriften und internationalen Richtlinien durchführen.

Der teilnehmende Arzt ist zuständig für:

- die Einholung der schriftlichen Patienteneinwilligung vor deren Einschluss in die Nicht-Interventionelle Studie;
- das Ausfüllen des CRFs und die Registrierung sämtlicher studienrelevanten Daten. Er/Sie muss sicherstellen, dass die im CRF enthaltenen Informationen präzise und exakt sind;
- jeden zu dokumentierenden Patienten. Dieser wird durch den behandelnden Arzt über die Zielsetzung und Durchführung der Nicht-Interventionellen Studie einschließlich der Datenübermittlung aufgeklärt. Bei teilnahmebereiten Patienten wird die Einwilligung durch die eigenhändig datierte Unterschrift des Patienten auf der Patienteneinwilligungserklärung dokumentiert. Ein Exemplar verbleibt beim Patienten, ein weiteres verbleibt beim Arzt und wird von diesem für 10 Jahre aufbewahrt. Der Patient wird darauf hingewiesen, dass er seine Teilnahme jederzeit widerrufen kann, ohne dass ihm hieraus Nachteile entstehen.

15.3 VERANTWORTLICHKEITEN VON SANOFI

Sanofi ist dafür verantwortlich, dass alle erforderlichen Schritte unternommen werden und angemessene Ressourcen bereitgestellt werden, um den reibungslosen Ablauf der Nicht-Interventionellen Studie zu gewährleisten.

Sanofi trägt die Verantwortung für:

- die lokale Einreichung entsprechend den Datenschutzvorschriften und die Einreichung der Unterlagen zur Kenntnisnahme bei der Ethikkommission durch den wissenschaftlichen Leiter;
- die Registrierung der Studie.

Diese Nicht-Interventionelle Studie wird gemäß § 67 (6) AMG der zuständigen Bundesbehörde, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), dem Spitzenverband „Bund der Krankenkassen“ (SpiBU) sowie dem

Verband der Privaten Krankenversicherung e. V. (PKV) angezeigt. Neben der Angabe der Präparate wird die Anzeige Ort, Zeit, Ziel und Beobachtungsplan der AWB umfassen. Teilnehmende Ärzte werden mit vollständiger Adresse, lebenslanger Arztnummer und Angabe der an sie tatsächlich geleisteten Honorare namentlich genannt (KVB, SpiBU, PKV).

Der zuständigen Bundesoberbehörde wird innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Datenerfassung ein Abschlussbericht elektronisch übermittelt.

15.4 VERANTWORTLICHKEITEN DES AUFTRAGSFORSCHUNGSINSTITUTS

Das Auftragsforschungsinstitut stellt sicher, dass die Weitergabe der UE/SUE-Meldungen an die Pharmakovigilanzabteilung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH unverzüglich (spätestens jedoch innerhalb von 24 Stunden) für die Dauer der Nicht-Interventionellen Studie permanent gewährleistet ist. Das Auftragsforschungsinstitut führt bei 5 % der teilnehmenden Zentren die Besuche zur Qualitätssicherung in den Praxen bzw. per Telefon durch.

Ferner erstellt das Auftragsforschungsinstitut den statistischen Analyseplan, den Datenmanagementplan, inklusive eines Datenvalidierungsplans und verantwortet die Datenanalyse und Erstellung des Abschlussberichts.

16 ETHISCHE STANDARDS UND REGULIERUNGSNORMEN

16.1 ETHISCHE PRINZIPIEN

Diese Nicht-Interventionelle Studie wird in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, beschlossen auf der 18. Generalversammlung des Weltärztebundes (Helsinki, 1964), sowie aller nachfolgenden Änderungen durchgeführt.

16.2 GESETZE UND VORSCHRIFTEN

Diese Studie wird in Übereinstimmung mit den Richtlinien für gute epidemiologische Praxis (8, 9) und gemäß den lokalen gesetzlichen und ethischen Richtlinien durchgeführt.

Jedes Teilnehmerland muss auf lokaler Ebene sicherstellen, dass alle für die Zulassung erforderlichen Vorschriften eingehalten werden (z.B. Ethikkommissionen) einschließlich lokaler Datenschutzbestimmungen.

17 ADMINISTRATIVE ERWARTUNGEN

17.1 AUFBEWAHRUNGSPFLICHTEN DER TEILNEHMENDEN ÄRZTE

Der teilnehmende Arzt wird alles Notwendige für die Aufbewahrung der Studiendokumentation bis zum Ende der Nicht-Interventionellen Studie veranlassen. Zusätzlich wird der teilnehmende Arzt alle lokalen Vorschriften/Empfehlungen in Bezug auf die Aufbewahrung von Patientendaten einhalten.

Es wird empfohlen, dass der teilnehmende Arzt die Studiendokumentation zehn (10) Jahre nach Ende oder Abbruch der Nicht-Interventionellen Studie aufhebt, sofern in der Vereinbarung mit dem Arzt im Rahmen zusätzlicher Standards und/oder lokaler Vorschriften nichts anderes vereinbart ist. Die Patienteneinwilligungserklärung (Exemplar für den Arzt) und die Patientenidentifikationsliste sind 10 Jahre aufzubewahren.

Dennoch sind im Fall einer längeren Aufbewahrungsfrist stets geltende Vorschriften zu berücksichtigen.

17.2 VERTRAULICHKEIT

Jegliches dem teilnehmenden Arzt übergebene Material sowie jede Information (mündlich oder schriftlich) und jede unveröffentlichte Dokumentation (oder jede von Sanofi in deren Namen durchgeführte Aktion), einschließlich des vorliegenden Beobachtungsplans und des Dokumentationsbogens (CRF), sind ausschließliches Eigentum von Sanofi.

Diese Materialien oder Informationen (sowohl insgesamt als auch Teile davon) dürfen vom teilnehmenden Arzt oder einer anderen Person, die seinem/ihrer Team angehört, nicht ohne vorheriges schriftliches Einverständnis von Sanofi weitergegeben werden.

Der teilnehmende Arzt muss sämtliche Informationen, die er während der Nicht-Interventionellen Studie erhalten, erworben oder abgeleitet hat, vertraulich behandeln und alle erforderlichen Schritte unternehmen, dass diese Vertraulichkeit gewahrt bleibt, mit Ausnahme ihrer Weitergabe zu Informationszwecken, wie vom Gesetzgeber gefordert.

17.3 DATENSCHUTZ

Für die Verarbeitung von Personendaten der Patienten und des teilnehmenden Arztes, die in der Datenbank von Sanofi enthalten sind, gelten die lokal anwendbaren gesetzlichen Vorschriften.

Werden Personendaten des teilnehmenden Arztes und/oder der Patienten archiviert oder verarbeitet, muss Sanofi alle geeigneten Maßnahmen ergreifen, damit kein unbefugter Dritter Zugang zu diesen Daten erhält.

Die Dokumentation im CRF erfolgt mit Hilfe einer Codenummer (Pseudonymisierung der Daten). Nur auf der Patienteneinverständniserklärung, von der je ein Exemplar der teilnehmende Patient und der teilnehmende Arzt erhalten, sowie auf der Patientenidentifikationsliste wird der Name der Patientin oder des Patienten erfasst. Die Patientenidentifikationsliste, die es erlaubt, die studienbezogenen Daten mit den Patienten in Verbindung zu bringen, verbleibt in der Praxis/Klinik und wird vom teilnehmenden Arzt 10 Jahre aufbewahrt.

Die Speicherung der Daten erfolgt auf Servern des unter Vertrag genommenen auswertenden Auftragsforschungsinstituts sowie bei Sanofi und erfolgt unter Einhaltung datenschutzrechtlicher Bestimmungen.

Die teilnehmenden Patienten werden in der Patienteninformation entsprechend aufgeklärt und erklären ihre Zustimmung zu diesem Vorgehen schriftlich in der Patienteneinverständniserklärung.

17.4 VERSICHERUNG

Nicht zutreffend.

17.5 SANOFI AUDITS UND INSPEKTIONEN DURCH REGULIERUNGSBEHÖRDEN

Der teilnehmende Arzt stimmt zu, dass es Sanofi erlaubt wird, Auditoren/Inspektoren zuständiger Behörden direkten Zugang zu seinen/ihren Studienunterlagen zwecks Überprüfung zu gewähren; es gilt als vereinbart, dass diese Personen dem Berufsgeheimnis unterworfen sind und daher keinerlei Personalien oder personenbezogene medizinische Informationen weitergeben.

Der teilnehmende Arzt wird bei der Abwicklung der Audits und der Inspektionen jegliche Unterstützung und Zugang zu sämtlichen Einrichtungen, Daten und Dokumenten gewähren.

Die Vertraulichkeit der überprüften Daten und der Schutz der Patienten müssen während dieser Inspektionen gewahrt bleiben.

Jedes während der Inspektion von den zuständigen Behörden erzielte Ergebnis und jede Information wird vom teilnehmenden Arzt an Sanofi mitgeteilt.

Der teilnehmende Arzt muss geeignete Maßnahmen ergreifen, wie von Sanofi gefordert, um sämtliche während des Audits oder der Inspektion aufgetauchten Probleme zu beheben.

17.6 VORZEITIGER ABRUCH EINER NICHT-INTERVENTIONELLEN STUDIE ODER VORZEITIGE SCHLISSUNG EINES STUDIENSTANDORTES

Sanofi kann jederzeit und aus jedem beliebigen Grund beschließen, die Beobachtungsstudie nicht fortzusetzen; die Entscheidung wird dem beteiligten Arzt schriftlich mitgeteilt.

Dies gilt analog, sollte der teilnehmende Arzt sich für ein Ausscheiden aus der Nicht-Interventionellen Studie entscheiden, so muss er/sie Sanofi schriftlich informieren.

Falls dies laut örtlichen Bestimmungen vorgeschrieben ist, sind die Ethikkommission und die zuständigen Behörden zu informieren.

17.7 EIGENTUM UND VERWENDUNG VON DATEN UND STUDIENERGEBNISSEN

Die Verwendung der Daten ist ohne Genehmigung von Sanofi nicht möglich.

Der wissenschaftliche Leiter hat zum Zweck einer entsprechenden akademischen Analyse und Meldung der Studienergebnisse in vollem Umfang Zugriff auf die endgültigen Daten.

17.8 PUBLIKATIONEN

Alle teilnehmenden Ärzte geben dem wissenschaftlichen Leiter alle Befugnisse für die erste Präsentation und/oder die Erstveröffentlichung der Ergebnisse. Vor der Erstveröffentlichung ist keine andere Veröffentlichung gestattet. Jede spätere Präsentation oder Publikation (gilt auch für Unterstudien) durch einen Studienteilnehmer muss vom wissenschaftlichen Leiter genehmigt werden und auf die Nicht-Interventionelle Studie und die Erstveröffentlichung verweisen.

Die endgültige Entscheidung darüber, ob ein Manuskript/Abstract/eine Präsentation veröffentlicht wird, obliegt dem wissenschaftlichen Leiter nach vorheriger Mitteilung an den Sponsor verbunden mit der Genehmigung einer internen Revision sowie von Kommentaren.

Alle Manuskripte/Abstracts/jede Präsentation müssen dem Sponsor mindestens fünfundvierzig (45) Kalendertage vor der Vorlage zum Zweck einer internen Begutachtung vorgelegt werden. Der Sponsor kann verlangen, dass der Name des Sponsors und/oder eines oder mehrerer Angestellter in einer solchen Publikation erscheint oder nicht.

Der Sponsor kann die Publikation oder die Mitteilung zum Schutz der Vertraulichkeit oder zum Schutz beliebiger darin enthaltener Informationen für einen begrenzten Zeitraum hinauszögern.

18 LITERATUR

1. Vitali C, Wellington CL, Calabresi L. HDL and cholesterol handling in the brain. *Cardiovascular research* 2014; 103: 405-13.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics, 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: e28-e292.
3. SmPC/Fachinformation vom September 2015
4. Klose et al., DÄB 2014
5. Leitlinie ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011; 32(14): 1769-1818.
6. VFA-Empfehlungen zu nichtinterventionellen Prüfungen mit Arzneimitteln, Version 2012
<http://www.vfa.de/de/arsneimittel-forschung/datenbanken-zu-arsneimitteln/nisdb/nis-empfehlungen.de>
7. P. M. Moriarty et al., *Journal of Clinical Lipidology* (2015). Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statinintolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. NCT-Nummer: NCT01709513.
8. International Society for Pharmacoepidemiology, April 2007. "Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices"
9. Good Epidemiological Practice (GEP) proper conduct in epidemiology research – IEA European Federation (April 2007)

3.2 STATISTICAL ANALYSIS PLAN (SAP)


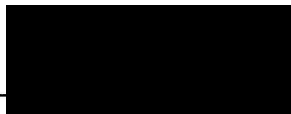
3.2.1 Final Statistical Analysis Plan

Statistical Analysis Plan for the Final Analysis


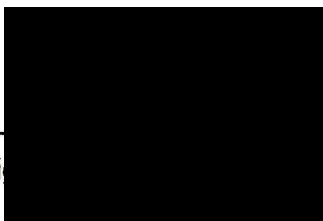
Study title:	Prospective non-interventional study to assess the efficacy and tolerability of the PCSK9 inhibitor alirocumab (PRALUENT®)
Name of test drug:	Alirocumab
Indication studied:	Hypercholesterolemia
Sponsor:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Protocol number:	ALIROL07871
Phase of study:	IV
Author:	██████████
Date:	April 10, 2017
Earlier versions:	Version 0.1 (February 21, 2017) Version 0.2 (April 04, 2017)

Signatures

This statistical analysis plan was prepared by:

	<u>10.4.17</u>	
GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH Biostatistician	Date	Signature

Review and approval:

	<u>18.5.2017</u>	
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Clinical Study Unit (Berlin), Project Manager	Date	Signature



	<u>not applicable; CPL signs also in substitution for biostatistics for Sanofi</u>	<u>18.5.2017</u>	
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Biostatistician	Date	Signature	

Table of contents

	Page
1 Protocol	7
2 General definitions and procedures.....	7
2.1 Software.....	7
2.2 Coding.....	7
2.3 Procedures prior to statistical analysis	7
2.4 Reporting standard.....	7
2.5 Quality control	7
3 Study objectives.....	8
4 Essential features of the study design.....	9
4.1 Type of study.....	9
4.2 Study population	9
4.3 Study drug and dosing	9
4.4 Study schedule.....	9
4.5 Methods of measurement and documentation	10
4.5.1 Patient data	10
4.5.2 Site characteristics	11
5 Analysis data sets.....	11
6 Variables of analysis.....	11
6.1 Target variables	11
6.1.1 Primary variables.....	11
6.1.2 Secondary variables	11
6.1.3 Laboratory parameters	13
6.1.4 Concomitant lipid-lowering therapy.....	13
6.2 Other patient data	14
6.3 Safety variables.....	15
6.4 Site characteristics	15
7 Statistical methodology.....	16
7.1 General methodology	16
7.2 Detailed specification of analyses variables.....	16
7.2.1 Primary variables.....	16
7.2.2 Secondary variables	16
7.2.3 Laboratory parameters	18
7.2.4 Concomitant lipid-lowering therapy.....	19
7.3 Other patient data	20
7.4 Safety analysis.....	20
7.5 Center characteristics	21

7.6 Missing data and outliers21

7.7 Subgroup analyses22

7.8 Further issues24

References24

List of abbreviations

ACS	Acute Coronary Syndrome
AE	Adverse Events
ALT	Alanine Aminotransferase
AST	Aspartate Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
CHD	Coronary Heart Disease
CPK	Creatine Phosphokinase
CRF	Case Report Form
EAS	European Atherosclerosis Society
ESC	European Society of Cardiology
FH	Familiar Hypercholesterolemia
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA _{1c}	Glycated hemoglobin
HDL	High-Density Lipoprotein
ITT	Intention To Treat
KV	Healthcare insurance (German abbreviation)
LDL	Low-Density Lipoprotein
LLN	Lower Limit of Norm
Lp(a)	Lipoprotein(a)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	Modified Intention To Treat
MVZ	Ambulatory healthcare center (German abbreviation)
NIS	Non-Interventional Study
PAD	Peripheral Artery Disease
pAVK	Peripheral Artery Disease (German abbreviation)
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
PSP	Patient Support Programm
PT	Preferred Term
SAE	Serious Adverse Event

SAP	Statistical Analysis Plan
SD	Standard Deviation
SmPC	Summary of Product Characteristics
SOC	System Organ Class
SOP	Standard Operating Procedure
ULN	Upper Limit of Norm
WHODD	World Health Organisation Drug Dictionary

Definition of terms:

Visits for documentation are abbreviated as follows:

V1 = Baseline visit (week 0)

V2 = Interim visit 1 (week 2, optional)

V3 = Interim visit 2 (week 4, optional)

V4 = Visit 1 (week 12)

V5 = Visit 2 (week 24)

1 Protocol

This statistical analysis plan (SAP) is based on the final version of the observational plan of the ALIROL07871 prospective non-interventional study, dated September 25, 2015 and was generated according to GKM SOP-NIS-BS-05-V1.

2 General definitions and procedures

2.1 Software

Data entry was performed by means of the PostgreSQL database software, using the Microsoft® Access 2007 system as front-end. Statistical analyses will be carried out with the SAS® package (version 9.2 or higher).

2.2 Coding

Adverse events (AEs) will be coded by means of the medical dictionary for regulatory activities (MedDRA®, version 19.0 or higher, English). The WHO Drug Dictionary (version WHODD 1 September 2015, English) will be applied for coding of other (i.e. not pre-specified) lipid-lowering medications.

2.3 Procedures prior to statistical analysis

After completion of data entry and data cleaning (see Section 2.5) the data base will be closed. Thereafter, only the responsible data manager and the project statistician will be privileged to have access to the data base. Any changes to the analyses after the SAP has been finalized will be clearly described in an attachment to the final analyses output or in the statistical study report.

After data base closure the data will be transferred electronically to the statistical program package SAS® for statistical analysis.

2.4 Reporting standard

Results of this final analysis will be delivered in form of statistical tables and a statistical study report. The report will be written in English.

2.5 Quality control

Data validation is carried out according to the *Data Validation Plan* (version 1.0, July 29, 2016) in compliance with GKM SOP-DM-01-V4. The *Data Validation Plan* describes the criteria for plausibility control and the handling of implausible data (self-evident correction or query sent to the physician). The final quality control prior to data base closure includes checking for completeness, correctness and plausibility, and is carried out by the data management department in cooperation with the responsible medical advisor.

Closure of the project data base will be carried out subject to GKM SOP-DM-07-V5 and will be documented on the *Data Base Closure* form.

The methods described in this SAP are mandatory for statistical programming, which will be performed according to GKM SOP-NIS-BS-02-V2 after data base closure.

Before the first version of the study report is delivered to the sponsor, it will be checked by a second member of the biostatistics department of GKM, as outlined in Section 5.5 of GKM SOP-NIS-BS-03-V2. The final version of the study report has to be approved by the sponsor.

All quality control measures will be documented, signed and dated by the person at GKM who performed the control.

3 Study objectives

Primary objective

Efficacy of PRALUENT[®] in terms of a lipid-lowering effect of alirocumab on low-density lipoprotein (LDL) cholesterol after approximately 24 weeks.

Secondary objectives

- Efficacy of PRALUENT[®] in terms of a lipid-lowering effect of alirocumab on LDL cholesterol after approximately 4 and 12 weeks.
- Dosage scheme as chosen by the physician (starting dose of 75 mg respective 150 mg; if applicable, titration)
- Documentation of the medical profile of hypercholesterolemic patients under routine conditions in Germany including the assessment of a statin intolerance (according to the definition in clinical study ODYSSEY ALTERNATIVE (1))
- Documentation of lipid parameters and lipid-lowering medication under routine conditions
- Proportion of patients reaching the LDL target value under routine conditions defined as the proportion of patients reaching an LDL value of < 100 mg/dl and < 70 mg/dl at study end.
- Assessment of patients with familial hypercholesterolemia (defined by Klose et al, DÄB 2014)
- Assessment of safety and tolerability of PRALUENT[®] under routine conditions: (serious) adverse events and product complaints

4 Essential features of the study design

4.1 Type of study

This observational study is conducted in an open, prospective, multi-center and non-interventional format in Germany.

Approximately 2000 patients in 2000 centers were planned to be included in the study. However, the number of patients that are treated with PRALUENT[®] in Germany for the time being is far below the planned sample size. Hence, the expected sample size was changed to 1200. For site selection, physicians of any medical specialization are considered who prescribe alirocumab (PRALUENT[®]) for the treatment of hypercholesterolemia according to the summary of product characteristics (SmPC, (2)).

4.2 Study population

The study population consists of adult patients with hypercholesterolemia who are treated with PRALUENT[®] according to SmPC. Within this observational study, patients with dyslipidemia should be documented who were not able to reach the risk-dependent aspired LDL cholesterol target value by oral therapy according to ESC/EAS guidelines (3). The decision to be treated with the PCSK9-inhibitor alirocumab (PRALUENT[®]) had to be prior and independent from study inclusion.

The following inclusion- and exclusion criteria were specified in the research plan:

Inclusion criteria

- Treatment with alirocumab (PRALUENT[®]) due to hypercholesterolemia according to SmPC
- Informed consent was provided in form of written authorization (signature)
- Patient aged ≥ 18 years

Exclusion criteria

- Participation in alirocumab study LPS14245
- Contraindication to alirocumab (PRALUENT[®]) according to SmPC

4.3 Study drug and dosing

Patients in this non-interventional study are treated with alirocumab (PRALUENT[®]). Treatment with alirocumab should follow the recommendations of the SmPC.

4.4 Study schedule

The observational period of each patient was planned to be 6 months. Documentation visits were based on the routine clinical practice. Patient data was planned to be recorded at therapy onset (V1 / Baseline) and after approximately 12 (V4) respective 24 weeks (V5) of treatment. If a routine visit was scheduled independently of study participation, an optional

documentation was possible after approximately 2 (V2) and 4 weeks (V3). An overview of data documentations is given in Table 4-1.

Table 4-1: Study schedule

Variables	V1 Baseline	V2 (optional)	V3 (optional)	V4	V5
Time [Week]	0	2	4	12	24
Informed consent	X				
Selection criteria	X				
Demography	X				
Medical history	X				
Comorbidities	X				
Laboratory	X	X	X	X	X
Lipid-lowering medications	X	X	X	X	X
Weight	X			X	X
Height	X				
Adverse events		X	X	X	X

4.5 Methods of measurement and documentation

Patient data were documented on case report forms (CRFs). All examinations, diagnostic measures, findings and observations that were entered by the physician in the CRF had to be derived from procedures routinely performed in clinical practice. Besides patient data, each physician was asked to fill out a form on center characterizations.

4.5.1 Patient data

V1 / Baseline (at treatment onset)

- Informed consent and demography
- Medical history of hypercholesterolemia
- Height, weight, comorbidities
- Lipid value, relevant laboratory parameters, HbA_{1c}
- Prior lipid-lowering medication
- New lipid-lowering medication

V2 / V3 (after approximately 2 and 4 weeks)

- Lipid value, relevant laboratory parameters
- Previous lipid-lowering medication
- New lipid-lowering medication

- Adverse events

V4 / V5 (after approximately 12 and 24 weeks)

- Weight
- Lipid value, relevant laboratory parameters, HbA_{1c}
- Previous lipid-lowering medication
- New lipid-lowering medication
- Adverse events

4.5.2 Site characteristics

- Age of physician
- Field of specialization
- Size, location and type of medical practice
- Health insurance (KV) region

5 Analysis data sets

The following analysis sets will be considered for the analysis.

The Safety-Set will consist of all patients enrolled in the study who received at least one dose of alirocumab (PRALUENT[®]) within this study

The ITT (intention to treat)-Set will consist of all patients of the Safety set who have at least one post-baseline value.

The mITT-Set (modified ITT-Set) will consist of all patients of the ITT-Set who have an LDL cholesterol baseline value and an LDL cholesterol value reported at Visit 5.

6 Variables of analysis

6.1 Target variables

6.1.1 Primary variables

- Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1

6.1.2 Secondary variables

- Relative change in LDL cholesterol at V2 to V4 in comparison to V1
- Proportion of patients reaching a target value of 70 mg/dl respective 100 mg/dl (depending on cardiovascular risk) until or at V5
- Individual LDL cholesterol target values (in mg/dl, V1)

- Proportion of patients reaching individual LDL cholesterol target values at least once during study follow-up
- Proportion of patients reaching < 15% LDL-C reduction (“Non-/Low-responder”), ≥ 15% and ≤ 75% LDL-C reduction, > 75% LDL-C reduction (“High-Responder”)
- Dosage scheme:
 - Proportion of patient with treatment onset of 75 mg or 150 mg (V1)
 - Proportion of patients with dosage change (up-titration, maintenance at 75 mg, maintenance at 150 mg, down-titration) at V2, V3, V4 and V5
 - LDL cholesterol by type of dosage change (up-titration, maintenance at 75 mg, maintenance at 150 mg, down-titration) at V2, V3, V4 and V5, separately
- Proportion of patients with total and partial statin intolerance (V1)
- Proportion of patients with improved symptoms at V2, V3, V4 and V5 for patients with a partial statin intolerance for whom the statin dosage was reduced
- Person who administered last reported injection of PRALUENT[®] at V1 to V5
- Proportion of patients with familiar hypercholesterolemia (FH) at V1
- Proportion of patients for whom FH has been confirmed by genetic diagnostics (V1)
- Treatment duration
- Treatment continuation:
 - Proportion of patients who continue PRALUENT[®] treatment at V5
 - Proportion of patients who discontinue PRALUENT[®] treatment any time during study follow-up
 - Reasons for discontinuation
- Course of weight at V1, V4 and V5
- Absolute change in weight at V5 in comparison to V1
- Course of body mass index (BMI, in kg/m²) at V1, V4 and V5
- Absolute change in BMI at V5 in comparison to V1
- Course of BMI in categories of < 19, ≥ 19 and < 25, ≥ 25 and < 30, ≥ 30 at V1, V4 and V5
- Course of systolic and diastolic blood pressure at V1, V2, V3, V4 and V5
- Absolute change in systolic and diastolic blood pressure at V5 in comparison to V1
- Proportion of patients participating in a patient support program (PSP) at V1
 - └ For patients participating in a PSP: Type of PSP
- Proportion of patients achieving pre-specified LDL-C targets by groups of PSP participation
- Proportion of patients reaching the individual LDL cholesterol target level by groups of PSP participation

6.1.3 Laboratory parameters

The CRF collects measurements of LDL cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, total cholesterol, triglyceride, Lp(a), AST, ALT and CPK at all possible study visits. For each of these parameters the following analyses are planned.

- Course of laboratory parameter (quantitative, V1 to V5)
- Absolute change in laboratory parameter at V5 in comparison to V1
- Course of laboratory parameter (in categories with respect to normal range, V1 to V5)
- Change in laboratory parameter (in categories with respect to normal range) between V1 and V5

Additionally, HbA_{1c} values were planned to be collected at V1, V4 and V5. For HbA_{1c} the following analyses are planned.

- Course of HbA_{1c} at V1, V4 and V5
- Absolute change in HbA_{1c} at V5 in comparison to V1
- Course of HbA_{1c} (in categories with respect to normal range, V1 to V5)
- Change in HbA_{1c} (in categories with respect to normal range) between V1 and V5

6.1.4 Concomitant lipid-lowering therapy

Concomitant lipid-lowering therapy was collected at V1 for therapy prior to start of PRALUENT[®]. For therapy at onset of PRALUENT[®] at V1 and at V2, V3, V4 and V5 changes to lipid-lowering therapy were to be documented. A list of 10 substances were prespecified (simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, lovastatin, fluvastatin, pravastatin, ezetimib, fibrate, bile acid sequestrant) for which the prescribed dosage could be entered. Additionally, therapeutic apheresis was to be reported. Other lipid-lowering medications were entered as open text and are available as WHODD codes for analysis.

The following parameters will be analysed for therapy prior to start of PRALUENT[®] and therapy at onset of PRALUENT[®] (V1).

- Proportion of patients with a particular therapy (for each prespecified substance, apheresis and WHODD preferred term code)
- Administered dosage in mg/day (for each prespecified substance)
- For patients with apheresis:
 - └ Time since apheresis onset
 - └ Apheresis interval
 - └ Reason for apheresis (increased LDL, increased Lp(a))
- Most frequent treatment combinations
- Number of simultaneously prescribed medications

The following parameters will be analysed for follow-up visits

- Proportion of patients with any change in lipid-lowering therapy during study follow-up
- Number of changes per patient during study follow-up

- Most frequent treatment combinations at V5 for patients with and without treatment response separately

6.2 Other patient data

The following variables describing patient characteristics will also be analysed.

Patient disposition

- Number of documented patients eligible for analysis
- Number of patients fulfilling inclusion and exclusion criteria – separately for each criterion
- Number of patients in analysis sets overall and by visit
- Follow-up duration

Demographic data (as documented at V1)

- Age (in years)
- Age in categories (< 20, 20–29, 30–39, ... , 70–79, > 80)
- Age in categories (≤ 65 , > 65)
- Gender (male, female)
- Height (in cm)
- Type of health insurance (government health plan, private health care)
 - └ For patients with private insurance: Proportion of patients with private insurance that are eligible for government allowance ("Beihilfe")

Medical history (as documented at V1)

- Cardiovascular disease (yes, no)
- Coronary heart disease (CHD) (yes, no)
 - └ For CHD = yes, type of CHD (4-level categorical response)
- Status post acute coronary syndrome (ACS) (yes, no)
 - └ For ACS = yes, type of ACS (3-level categorical response)
- Hypertonia (yes, no)
- Cardiac insufficiency (yes, no)
- Apoplex (yes, no)
- Peripheral artery disease (PAD respective pAVK) (yes, no)
- Diabetes mellitus (yes, no)
 - └ For diabetes mellitus patients, type of diabetes (type 1, type 2)
 - └ For diabetes mellitus patients, insulin-dependency (yes, no)

Referral during study follow-up

- Proportion of patients with referral to another physician
 - └ For patients with referral, field of specialty of physician the patient has been referred to (10-level categorical response)

- └ For patients with referral, reason for referral (location, regular visits, other)

6.3 Safety variables

The following safety variables will be analysed statistically.

- Number of patients with at least one adverse event (AE)
- Number of patients with no AEs
- Number of patients with at least one adverse event (AE) by MedDRA primary system organ class (SOC)
- Number of patients with at least one serious AE (SAE)
- Number of patients with only non-serious AEs
- Number of SAEs
- Number of non-serious AEs
- Number of AEs by MedDRA primary SOC and preferred term (PT)
- Number of SAEs and non-serious AEs by MedDRA primary SOC
- Outcome of AEs by MedDRA primary SOC and PT
- Duration of AEs
- Duration of AEs by MedDRA primary SOC
- Type of action taken
- Treatment duration of patients with at least one AE

6.4 Site characteristics

The following variables will be analysed for describing participating centers

- Age of physician
- Therapeutic specialty (10-level categorical response)
- Number of patients per quarter
- Proportion of patients with private health insurance
- Type of institution (practitioner, clinic/ambulance, ambulatory healthcare center (MVZ), rehab facility)
- Location (large town, medium-sized town, small town, rural)
- Health insurance (KV) region (17-level categorical response)
- Handling of poorly controlled patients (referral to specialist, outpatient lipid management, other)

7 Statistical methodology

7.1 General methodology

All statistical analyses will be carried out by means of the SAS[®] package (version 9.2 or higher). If not stated otherwise, only descriptive statistics will be provided.

Quantitative data (e.g. age) will be analyzed by the statistical parameters valid N, missing N, mean, standard deviation (SD), minimum, 25%-percentile, median (50%-percentile), 75%-percentile and maximum.

Qualitative data (e.g. gender) will be presented by means of (absolute and relative) frequency distributions. If applicable, two methods will be followed for calculation of percentages. The first method considers missing data as a separate group, which results in the same sample size for all parameters. The second method of calculation is based on the valid data per parameter, excluding patients with missing values ("valid data analysis"). Accordingly, this results in different sample sizes. In general, description of results within a report refers to the "valid data analysis".

Not coded open text entries will be listed.

Two-sided 95% confidence intervals will be provided for the primary endpoint and for selected secondary endpoints (as described in Section 7.2.2). If not noted otherwise, for quantitative variables, confidence intervals for the mean will be based on a normal approximation and for dichotomous variables; confidence intervals will be based on exact methods for binomial proportions (Clopper-Pearson type intervals).

Statistical methods which differ from the above mentioned methods or require further description will be addressed in the following sections.

If not noted otherwise, analyses will be performed for the ITT-Set.

7.2 Detailed specification of analyses variables

7.2.1 Primary variables

The relative change (%) in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 is calculated as follows:

$$100 \times (\text{LDL cholesterol at V5} - \text{LDL cholesterol at V1}) / \text{LDL cholesterol at V1}$$

If provided in mmol/l, the LDL cholesterol value at V1 respective V5 is converted to mg/dl (see Table 7-1). LDL cholesterol values not specified in mmol/l or mg/dl are ignored for analysis. Additional to the parameter estimate, a 95% confidence interval based on the normal distribution and a p-value for the explorative one-sided t-test (H_0 : change \leq 50%) is presented.

7.2.2 Secondary variables

The relative change in LDL cholesterol for visits V2 to V4 is calculated in analogy to the description in Section 7.2.1. Descriptive statistics are calculated together with corresponding 95% confidence intervals for the mean.

The proportion of patients achieving pre-specified LDL-C targets is defined as a function of cardiovascular risk:

- LDL-cholesterol value < 70 mg/dl for patients with persisting cardiovascular disease
- LDL-cholesterol value < 100 mg/dl for patients without persisting cardiovascular disease

The patient has to fulfil this criterion at least once during study follow-up. For the estimated proportion a 95% confidence interval based on exact methods (Clopper-Pearson) is presented.

The individual target values for LDL cholesterol are converted to mg/dl (if necessary) as described in Section 7.2.3. LDL cholesterol target values not specified in mmol/l or mg/dl are ignored for analysis.

For the proportion of patients reaching individual LDL cholesterol target values at least once during study follow-up, descriptive statistics are calculated together with corresponding 95% confidence intervals. An individual LDL cholesterol target value is reached if the LDL cholesterol measurement is strict smaller than the target (" $<$ ").

The proportions of patients with total and partial statin intolerance are calculated for total statin intolerance (yes, no), partial statin intolerance (yes, no) and a combined categorical variable for statin intolerance (total, partial, no). The combined variable is calculated as follows: If total statin intolerance is *yes*, then the combined variable is set to *total*, else if partial statin intolerance is *yes*, then the combined variable is set to *partial*, else the combined variable is set to *no*.

The proportion of patients with improved symptoms at V2, V3, V4 and V5 for patients with a partial statin intolerance for whom the statin dosage was reduced is analysed for patients with reported partial statin intolerance only.

For the analysis of proportion of patients with dosage change, the following categories will be derived for each visit:

- Patients with up-titration (change from 75 mg to 150 mg),
- Patients with maintenance at 75 mg (no change of 75 mg),
- Patients with maintenance at 150 mg (no change of 150 mg)
- Patients with down-titration (change from 150 mg to 75 mg)
- Patients that discontinue PRALUENT[®] treatment

For the categorization at each visit the dosage at which the patient should continue is compared to the dosage of the last reported injection. If the physician indicates that treatment should be discontinued, patients are grouped into the last category.

For the definition of familiar hypercholesterolemia (FH), the CRF contains the following items:

- a. Presence of FH (yes, no, unknown)
- b. Patient with LDL-C value > 190 mg/dl (4.9 mmol/l) (yes, no)
- c. 1st degree family member with LDL-C value > 190 mg/dl (4.9 mmol/l) (yes, no, unknown)

- d. 1st degree family member with premature coronary heart disease (yes, no, unknown)
- e. 1st degree family member with xanthomas (yes, no, unknown)
- f. Patient with pre-existing tendinous xanthomas (yes, no)
- g. Patient with pre-existing arcus corneae (yes, no)

To derive a composite criterion (combining the direct evaluation by item a. and the algorithm after Klose et al. (4) using items b. to g.), the following algorithm is used:

- If *yes* is ticked for item a., then the overall FH criterion is *yes*,
- else, if *no* is ticked for item b., then the overall FH criterion is *no*,
- else, if *yes* is ticked for item b. and at the same time at least one *yes* is ticked for items c. to g., the overall FH criterion is *yes*,
- else, if *yes* is ticked for item b. and at the same time *no* is ticked for all items c. to g., then the overall FH criterion is *no*,
- else, the overall FH criterion is set to *unknown*.

Only the composite FH criterion will be analysed, not the single items a. to g.

The treatment duration will be calculated as the difference (in days) between first reported injection date (minimum of all reported injection dates) and last injection date (maximum of all reported injection dates) plus 1. In case of partial or missing dates, the following strategy applies: If *day* is missing, but *month* and *year* are available, *day* is set to the last day of the reported *month* before the corresponding visit date. In all other cases of incomplete dates, the duration cannot be calculated and is set to missing.

For the analysis of absolute change, only ITT-Set patients with V1 and V5 measurements of the corresponding parameters (weight, BMI, systolic and diastolic blood pressure) are considered. The summary of change is presented together with a summary of V1 and V5 values for these patients.

7.2.3 Laboratory parameters

In Table 7-1 an overview of laboratory parameters for analysis is given. For blood lipids (cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides), the physician could enter values either in mg/dl or mmol/l. For Lp(a), the physician could enter values either in mg/dl or nmol/l. For CPK, the physician could enter values in either U/l or $\mu\text{kat/l}$. For quantitative analysis, the values are to be transformed to a common unit using the corresponding tabulated conversion factors to gain measurements in mg/dl and U/l, respectively. If measurements are provided in other units, these values are omitted in analysis.

For the analysis of absolute change, only ITT-Set patients with V1 and V5 measurements of the corresponding laboratory parameters are considered. The summary of change is presented together with a summary of V1 and V5 values for these patients. In addition, laboratory parameters cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides are classified into categories of *low*, *normal* and *high* according to the reference ranges provided in Table 7-1. Laboratory parameters LDL cholesterol, Lp(a), HbA_{1c}, AST, ALT and CPK are classified into categories of *normal* and *high* according to the reference ranges provided in Table

7-1. Changes between V1 and V5 will be analysed by means of shift tables. Two types of shift tables will be provided:

- A shift table with absolute numbers,
- A shift table with percentages based on ITT patients with available V1 and V5 measurements (total number of ITT patients with V1 and V5 values is used as denominator for calculation of percentages)

The analysis of HbA_{1c} will additionally be conducted for the subgroup of patients with Diabetes mellitus.

Table 7-1: Normal ranges of laboratory parameters

Parameter	Unit (Option 1)	Male		Female		Unit (Option 2)	Conversion factor (2→1)	Conversion factor (1→2)
		LLN	ULN	LLN	ULN			
Cholesterol	mg/dl	140.00	260.00	140.00	260.00	mmol/l	38.61	0.0259
HDL Cholesterol	mg/dl	45.00	260.00	55.00	260.00	mmol/l	38.61	0.0259
LDL Cholesterol	mg/dl	0.00	150.00	0.00	150.00	mmol/l	38.61	0.0259
Triglyceride	mg/dl	74.00	172.00	74.00	172.00	mmol/l	87.72	0.0114
Lp(a)	mg/dl	0.00	50.00	0.00	50.00	nmol/l	0.42	2.4
HbA _{1c}	%	0.0	7.5	0.0	7.5	–	–	–
AST	U/l	0	23	0	19	–	–	–
ALT	U/l	0	19	0	15	–	–	–
CPK	U/l	0.00	171.00	0.00	145.00	µkat/l	58.82	0.017

7.2.4 Concomitant lipid-lowering therapy

Therapy at onset of PRALUENT[®] had only to be specified if there were changes to the therapy prior to start of PRALUENT[®]. Hence, for the detailed analysis as listed in Section 6.1.4, the therapy specified for the time prior to PRALUENT[®] onset has to be transferred to therapy at onset if the physician indicated no change.

For the calculation of proportions of patients with particular therapy, binary variables are generated indicating if a dosage was specified (versus not-specified).

For the analysis of administered dosage only those values are used which were specified in mg/day.

Time since apheresis (in years) will be calculated as the difference between year of first injection and apheresis onset. The frequency of apheresis is analysed quantitatively substituting a 1 into the quantitative score if *weekly* is ticked.

7.3 Other patient data

The follow-up duration will be calculated as difference (in days) between the minimum of all documented visit dates and the date of informed consent and the maximum of all documented visit dates and the last adverse event stop date (if present)..

7.4 Safety analysis

Only AEs are analysed which can be clearly related to a subject participating in the study, i.e. the subject ID of the patient for whom the AE is reported must be known.

Safety analysis is performed for the Safety-Set only.

Absolute and relative frequency distributions will be calculated for patients with at least one AE of a certain type (as specified in Section 6.3). For AE incidence rates, confidence intervals based on exact methods (Clopper-Pearson) are used.

The following tables will be presented:

- Number and proportion of patients with at least one AE and number and proportion of patients without any AE including 95% confidence intervals of AE incidence
- Number and proportion of patients with at least one adverse AE by MedDRA primary SOC
- Number and proportion of patients with any SAE and only non-serious AEs
- Number and proportion of patients with at least one AE of a specific type (and without AE of this type) including 95% confidence intervals for AE incidence by MedDRA primary SOC
- Number and proportion of patients with at least one SAE and only non-serious AEs including 95% confidence intervals of incidence
- Summary of treatment duration of patients with at least one AE
- Incidence density rate of AEs overall
- Incidence density rates of AEs by MedDRA primary SOC
- Incidence density rates of AEs by seriousness

Incidence density rates are defined as the quotient:

$$\text{number of events} / \text{cumulative observation time.}$$

For selected parameters (as specified in Section 6.3), absolute and relative frequency distributions will be calculated on an event-basis. The following tables will be presented:

- Number and proportion of SAEs and non-serious AEs
- Number and proportion of AEs by MedDRA primary SOC and preferred term (PT)
- Number and proportion of SAEs and non-serious AEs by MedDRA primary SOC
- Number and proportion AEs with different outcomes by MedDRA primary SOC and PT
- Summary of duration of AEs
- Summary of duration of AEs by MedDRA primary SOC

- Number and proportion of type of action taken

Listings with information on the following types of events will be provided:

- Fatal events
- SAEs
- Non-serious AEs

7.5 Center characteristics

A site CRF was attached to each patient CRF. Hence, it is possible that several site CRFs were filled in for the same center. For the analysis, the information provided on multiple site CRFs of the same site has to be aggregated. This is accomplished by the following procedure:

- For items where multiple answers are possible, all answers given over multiple site CRFs are used for analysis.
- For items where only one answer was to be selected, the earliest non-missing information is analysed (ordered by the V1 date of patients the site CRFs were attached to).

Additionally for location, if more than one option was ticked for location within a single site CRF, the answer is set to *missing*.

7.6 Missing data and outliers

Statistical analysis is based on the assessments attained at the visits V1, V2, V3, V4 and V5. The last visit V5 was planned approximately 6 months after V1.

To assess efficiency of PRALUENT[®] therapy for those patients who were able to maintain treatment for approximately 6 months, a sensitivity / completer analysis is conducted. For this the mITT-Set is defined (see Section 5).

The following variables will be analysed additionally for the mITT-Set:

Primary variables

- Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1

Secondary variables

- Relative change in LDL cholesterol at V2 to V4 in comparison to V1
- Proportion of patients reaching a target value of 70 mg/dl respective 100 mg/dl (depending on cardiovascular risk) until or at V5
- Individual LDL cholesterol target values (in mg/dl, V1)
- Proportion of patients reaching individual LDL cholesterol target values at least once during study follow-up

Laboratory parameters

- Course of LDL cholesterol (quantitative, V1 to V5)
- Course of LDL cholesterol (in categories with respect to normal range, V1 to V5)

No further missing data strategies will be applied.

7.7 Subgroup analyses

Subgroup analyses are conducted covering the description of blood lipid parameters, dosage changes, treatment discontinuations, concomitant oral lipid-lowering therapy and apheresis. As long as not stated otherwise, analyses are conducted for the ITT set only.

Blood lipid parameters

Blood lipid parameters that are to be analysed in subgroups are:

- Relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1 (only descriptive statistics and confidence interval of relative change)
- Course of laboratory parameter (quantitative, V1 to V5) for LDL cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, total cholesterol, triglyceride and Lp(a)

These parameters will be analysed for the following subgroups:

- Gender (male, female)
- Age at baseline (<65, ≥65)
- BMI at baseline (<30 kg/m², ≥30 kg/m²)
- FH (yes, no, unknown)
- Diabetes mellitus (no, T1D, T2D)
- CHD (yes, no)
- Status post ACS (yes, no)
- Hypertension (yes, no)

For the parameter *relative change in LDL cholesterol at V5 in comparison to V1*, analyses are conducted in the ITT and mITT-set.

Dosage changes

The description of dosage changes includes the analysis of

- Proportion of patients with treatment onset of 75 mg or 150 mg (V1)
- Proportion of patients with dosage change (up-titration, maintenance at 75 mg, maintenance at 150 mg, down-titration) at V2, V3, V4 and V5

These parameters will be analysed for the following subgroups:

- Gender (male, female)
- Age (<65, ≥65)
- FH (yes, no, unknown)
- Diabetes mellitus (no, T1D, T2D)
- CHD (yes, no)

Treatment discontinuation

The description of treatment discontinuations includes the analysis of

- Proportion of patients who discontinue PRALUENT[®] treatment any time during study follow-up
- Reasons for discontinuation

These parameters will be analysed for the following subgroups:

- Therapeutic specialty of the prescribing physician (grouping according to prescription restriction of the G-BA)
 - Group 1 (not allowed to make the first Praluent prescription): general practitioner, internist
 - Group 2 (allowed to make the first Praluent prescription): angiologist, endocrinologist, cardiologist, nephrologist

Diabetologists, lipidologist DGFF and other specializations will not be considered as their definition in the CRF does not exactly match the G-BA description.

Physicians that gave multiple answers for their therapeutic specialty are grouped as follows: Any selection of a specialty of group 2 leads to a grouping into group 2 – regardless of the selection of any other specialty. The remaining physicians are grouped into group 1 if they selected (at least) one category of group 1. Otherwise they will not be considered for analysis.

For this subgroup analysis, the occurrence of any discontinuation and any reason for discontinuation per physician is analyzed on the physician level. The number of physicians per group is used as total (i.e. 100% bound) for the respective analysis.

- Type of health insurance (Government health plan, Private health care)
- Date of first Praluent injection (first half of patients vs. second half of patients)
- Response to Praluent treatment (>75%, 75-15%, <15% LDL-C reduction)

Concomitant oral lipid-lowering therapy

The description of concomitant oral lipid-lowering therapy before start of Praluent therapy includes the analysis of

- Proportion of patients with a particular therapy (for each prespecified substance and additionally for the combination Atorvastatin/Rosuvastatin)
- Number of simultaneously prescribed statins (Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin)

These parameters will be analysed for the following subgroup:

- Patients with statin intolerance (no, partial, total)

Apheresis

For patients with apheresis as concomitant lipid-lowering therapy prior to start of Praluent, a listing will be prepared. This listing contains for each following documentation visit, whether apheresis was applied and if yes, who often (i.e. frequency of apheresis).

7.8 Further issues

Due to the exploratory character of the study, modifications and extensions of the pre-specified analyses are possible, if indicated by the data.

References

1. P. M. Moriarty et al., Journal of Clinical Lipidology (2015). Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statinintolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. NCT-Nummer: NCT01709513.
2. SmPC / Fachinformation vom September 2015
3. Leitlinie ESC / EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011; 32(14): 1769-1818.
4. Klose et al., DÄB 2014

3.2.2 Changes from the final Statistical Analysis Plan

The SAP was generally adhered to. Minor additions to planned analyses were made (e.g. analysis of any referral and any treatment discontinuation aggregated over study follow-up). Subgroup analysis by treatment discontinuation was accordingly based on the groups *any discontinuation documented* vs. *no discontinuation documented*.

3.3 CASE REPORT FORM (CRF)/ PATIENT QUESTIONNAIRE

Arztfragebogen (Angaben freiwillig)

Alter	<input type="text" value="Jahre"/>
Fachrichtung/en (Mehrfachnennungen möglich)	<input type="radio"/> Facharzt/ärztin für Allgemeinmedizin <input type="radio"/> Hausärztlich tätige/r Internist/in <input type="radio"/> Fachärztlich tätige/r Internist/in <input type="radio"/> Internist/in mit Schwerpunkt Angiologie <input type="radio"/> Internist/in mit Schwerpunkt Diabetologie <input type="radio"/> Internist/in mit Schwerpunkt Endokrinologie <input type="radio"/> Internist/in mit Schwerpunkt Kardiologie <input type="radio"/> Internist/in mit Schwerpunkt Lipidologie DGFF <input type="radio"/> Internist/in mit Schwerpunkt Nephrologie <input type="radio"/> Sonstiges (bitte angeben) _____
Größe der Praxis	Anzahl Patienten (Scheine) pro Quartal, ca. <input type="text"/> Anteil PKV Patienten ca. <input type="text"/> %
Art der medizinischen Einrichtung	<input type="radio"/> Niedergelassen <input type="radio"/> Klinik/Ambulanz <input type="radio"/> MVZ <input type="radio"/> Reha
Lage der Praxis/Klinik	<input type="radio"/> Großstadt (> 100.000 Einwohner) <input type="radio"/> Mittelstadt (20.000 – 100.000 Einwohner) <input type="radio"/> Kleinstadt (5.000 – 20.000 Einwohner) <input type="radio"/> ländlich (< 5.000 Einwohner)
KV-Gebiet	<input type="radio"/> Baden-Württemberg <input type="radio"/> Hessen <input type="radio"/> Sachsen <input type="radio"/> Bayern <input type="radio"/> Mecklenburg-Vorpommern <input type="radio"/> Sachsen-Anhalt <input type="radio"/> Berlin <input type="radio"/> Niedersachsen <input type="radio"/> Schleswig-Holstein <input type="radio"/> Bremen <input type="radio"/> Nordrhein <input type="radio"/> Thüringen <input type="radio"/> Brandenburg <input type="radio"/> Rheinland-Pfalz <input type="radio"/> Westfalen-Lippe <input type="radio"/> Hamburg <input type="radio"/> Saarland
	Wie verfahren Sie mit Patienten, die trotz maximal tolerierter Dosis an lipidsenkenden Medikamenten unzureichend eingestellt sind? <input type="radio"/> Überweisung an Facharzt/Lipidspezialisten <input type="radio"/> Überweisung an Lipidambulanz <input type="radio"/> sonstiges: _____

PATIENTENTRACKING-LOG

Bitte füllen Sie dieses Formblatt aus, sobald Sie einen Patienten identifiziert haben, der die Selektionskriterien für den Ein- und Ausschluss der Nicht-Interventionellen Studie erfüllen könnte, unabhängig davon, ob der Patient an der Studie teilnimmt oder nicht.

Bitte füllen Sie dieses Formblatt je Mappe vom Beginn der Studie bis zum Einschussende an Ihrem Studienzentrum aus.

Besuchsdatum des Patienten (TT MM JJJJ)	Patient nimmt an PEARL teil	Falls ja, die Patientennummer	Der Hauptgrund warum der Patient nicht teilnimmt (bitte nur 1 Box ankreuzen)
____ ____ 20 ____ ____	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	____	<input type="radio"/> Entscheidung des Patienten <input type="radio"/> Entscheidung des Studienarztes <input type="radio"/> anderer Grund
____ ____ 20 ____ ____	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	____	<input type="radio"/> Entscheidung des Patienten <input type="radio"/> Entscheidung des Studienarztes <input type="radio"/> anderer Grund
____ ____ 20 ____ ____	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	____	<input type="radio"/> Entscheidung des Patienten <input type="radio"/> Entscheidung des Studienarztes <input type="radio"/> anderer Grund
____ ____ 20 ____ ____	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	____	<input type="radio"/> Entscheidung des Patienten <input type="radio"/> Entscheidung des Studienarztes <input type="radio"/> anderer Grund
____ ____ 20 ____ ____	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	____	<input type="radio"/> Entscheidung des Patienten <input type="radio"/> Entscheidung des Studienarztes <input type="radio"/> anderer Grund
____ ____ 20 ____ ____	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	____	<input type="radio"/> Entscheidung des Patienten <input type="radio"/> Entscheidung des Studienarztes <input type="radio"/> anderer Grund
____ ____ 20 ____ ____	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	____	<input type="radio"/> Entscheidung des Patienten <input type="radio"/> Entscheidung des Studienarztes <input type="radio"/> anderer Grund
____ ____ 20 ____ ____	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	____	<input type="radio"/> Entscheidung des Patienten <input type="radio"/> Entscheidung des Studienarztes <input type="radio"/> anderer Grund
____ ____ 20 ____ ____	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	____	<input type="radio"/> Entscheidung des Patienten <input type="radio"/> Entscheidung des Studienarztes <input type="radio"/> anderer Grund
____ ____ 20 ____ ____	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	____	<input type="radio"/> Entscheidung des Patienten <input type="radio"/> Entscheidung des Studienarztes <input type="radio"/> anderer Grund

Patientenselektion für die Dokumentation

Der Patient/die Patientin MUSS ALLE der folgenden Kriterien erfüllen.

Bestehende Therapie mit PRALUENT® (die Entscheidung über die Verordnung muss unabhängig von einer möglichen Teilnahme an dieser Studie getroffen worden sein)	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Alter \geq 18 Jahre	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Patienteninformation ausgehändigt	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Unterschiedene Patienteneinverständniserklärung liegt vor	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein

→ Falls ein Feld mit NEIN beantwortet wird, Patient/in bitte nicht dokumentieren!

Der Patient/die Patientin DARF KEINES der folgenden Kriterien erfüllen.

Teilnahme an Studie LPS14245	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Kontraindikation zur Therapie mit PRALUENT®	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein

→ Falls ein Feld mit JA beantwortet wird, Patient/in bitte nicht dokumentieren!

Eingangserhebung

**Datum der
Dokumentation**

Tag	Monat	Jahr
_ _	_	_ _ _

**Datum der
Patienteneinver-
ständniserklärung**

Tag	Monat	Jahr
_ _	_	_ _ _

Patientendaten

Geburtsjahr

_ _ _

Geschlecht Weiblich Männlich

Größe

_ _ _	cm
-------	----

Gewicht

_ _ _	kg
-------	----

Blutdruck systolisch

_ _

 mmHg diastolisch

_ _

 mmHg

DMP

Nimmt der Patient an einem Patienten Support Programm (oder Disease Management Programm) teil?

Ja Nein

Falls ja, welches? ID-Nummer: _____

Krankenversicherung

Wie ist der Patient/die Patientin krankenversichert?

Gesetzlich versichert

Privat versichert

Falls Privat versichert, Beihilfeberechtigt? Ja Nein

LDL-C Zielwert

Bitte dokumentieren Sie den angestrebten Ziel LDL-C Wert für diese(n) Patienten/Patientin

_ _ _	mg/dl
-------	-------

bzw.

_ _ , _	mmol/l
---------	--------

Dyslipidämie-Anamnese (soweit bekannt)

Statinintoleranz

Definition Statinintoleranz (aus ODYSSEY ALTERNATIVE)

Dokumentierte Unverträglichkeit von zwei Statinen (mindestens in der geringsten Dosis) während der letzten 12 Monate.

Besteht eine bekannte totale Statinintoleranz? Ja Nein

Patient erhält aufgrund der Statinintoleranz *kein* Statin mehr

Besteht eine partielle Statinintoleranz? Ja Nein

Patient verträgt nur eine *begrenzte* Statin-Dosis, die nicht zur Erreichung seines individuellen Zielwertes führt

Familiäre Hypercholesterinämie

Liegt eine familiäre Hypercholesterinämie (FH) vor?

Ja Nein unbekannt

falls ja, bestätigt durch genetische Diagnostik? Ja Nein

falls nein oder unbekannt, bitte „Identifikation von Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie“ ausfüllen:

Identifikation von Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie

(nach Klose et al., DÄB 2014)

Hat der Patient einen LDL-Wert > 190 mg/dl (4,9 mmol/l)? Ja Nein

Positive Familienanamnese

Familienangehörige ersten Grades mit

LDL-C > 190 mg/dl (4,9 mmol/l) Ja Nein unbekannt

vorzeitiger KHK
(Frauen < 60 Jahre, Männer < 55 Jahre) Ja Nein unbekannt

Xanthomen Ja Nein unbekannt

Beim dokumentierten Patienten

Nachweis von vorbestehenden tendinösen Xanthomen Ja Nein

Vorbestehender Arcus corneae (im Alter von < 45 Jahren) Ja Nein

Wurde mindestens einmal „Ja“
bei „Positiver Familienanamnese“ ODER „beim dokumentierten Patienten“ angekreuzt,
liegt höchstwahrscheinlich eine familiäre Hypercholesterinämie vor.

Vorbestehende Begleiterkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Ja Nein

Falls ja, welche?

KHK

Falls ja, bitte angeben:

Ja Nein

Angiographisch nachgewiesene KHK

Z.n. PCI (ggf. mit Stent Implantation)

Z.n. koronarer Bypass-Operation (ACVB bzw. AMI)

Z.n. Myokardinfarkt

Status post ACS

Falls ja, bitte angeben:

Ja Nein

Z.n. Instabile Angina pectoris

Z.n. Nicht-ST-Hebungsinfarkt

Z.n. ST-Hebungsinfarkt

Hypertonie (definiert als RR > 140/90 mmHg)

Ja

Nein

Herzinsuffizienz

Ja

Nein

Z.n. Schlaganfall

Ja

Nein

pAVK (definiert als Fontaine Stadium > IIa)

Ja

Nein

Diabetes mellitus

Ja Nein

Falls ja:

Typ 1

Typ 2

insulinpflichtig

Ja

Nein

HbA_{1c} (sofern vorhanden)

, %

Datum der letzten Messung

Tag Monat Jahr

Angestrebter HbA_{1c}-Zielwert

, %

Laborwerte VOR Start der Therapie mit PRALUENT® (soweit routinemäßig erhoben)

Blutfette

Datum der letzten Messung	<table><tr><td>Tag</td><td>Monat</td><td>Jahr</td></tr><tr><td> _ _ </td><td> _ </td><td> _ _ </td></tr></table>			Tag	Monat	Jahr	_ _	_	_ _
Tag	Monat	Jahr							
_ _	_	_ _							
Nüchternmessung	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> unbekannt						
Gesamt-Cholesterin	<table><tr><td> _ _ </td></tr></table> mg/dl	_ _	bzw.	<table><tr><td> _ _ , _ </td></tr></table> mmol/l	_ _ , _				
_ _									
_ _ , _									
LDL-Cholesterin	<table><tr><td> _ _ </td></tr></table> mg/dl	_ _	bzw.	<table><tr><td> _ _ , _ </td></tr></table> mmol/l	_ _ , _				
_ _									
_ _ , _									
HDL-Cholesterin	<table><tr><td> _ _ </td></tr></table> mg/dl	_ _	bzw.	<table><tr><td> _ _ , _ </td></tr></table> mmol/l	_ _ , _				
_ _									
_ _ , _									
Triglyzeride	<table><tr><td> _ _ </td></tr></table> mg/dl	_ _	bzw.	<table><tr><td> _ _ , _ </td></tr></table> mmol/l	_ _ , _				
_ _									
_ _ , _									
Lp(a)	<table><tr><td> _ _ </td></tr></table> mg/dl	_ _	bzw.	<table><tr><td> _ _ , _ </td></tr></table> mmol/l	_ _ , _				
_ _									
_ _ , _									

AST (GOT)	<table><tr><td> _ _ </td></tr></table> U/l	_ _			
_ _					
ALT (GPT)	<table><tr><td> _ _ </td></tr></table> U/l	_ _			
_ _					
CPK	<table><tr><td> _ _ </td></tr></table> U/l	_ _	bzw.	<table><tr><td> _ , _ </td></tr></table> µkat/l	_ , _
_ _					
_ , _					

Lipidsenkende Therapie VOR Start der Therapie mit PRALUENT®

Simvastatin	<input type="text"/>	mg/Tag
Atorvastatin	<input type="text"/>	mg/Tag
Rosuvastatin	<input type="text"/>	mg/Tag
Lovastatin	<input type="text"/>	mg/Tag
Fluvastatin	<input type="text"/>	mg/Tag
Pravastatin	<input type="text"/>	mg/Tag
Ezetimib	<input type="text"/>	mg/Tag
Fibrate	<input type="text"/>	mg/Tag
Gallensäurebinder	<input type="text"/>	mg/Tag
Apherese	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein	
<i>Falls ja, seit</i>	<input type="text"/>	Jahr
Häufigkeit:	<input type="radio"/> wöchentlich	bzw. alle <input type="text"/> Wochen
Hauptgrund:	<input type="radio"/> erhöhtes LDL	bzw. <input type="radio"/> erhöhtes Lp(a)
Sonstige lipidsenkende Therapie		
bitte angeben: _____		

Änderung der bisherigen lipidsenkenden Therapie parallel zum Start der Therapie mit PRALUENT®

Ja Nein

Falls ja, bitte neue lipidsenkende Therapie angeben:

Simvastatin	<input type="text"/>	mg/Tag
Atorvastatin	<input type="text"/>	mg/Tag
Rosuvastatin	<input type="text"/>	mg/Tag
Lovastatin	<input type="text"/>	mg/Tag
Fluvastatin	<input type="text"/>	mg/Tag
Pravastatin	<input type="text"/>	mg/Tag
Ezetimib	<input type="text"/>	mg/Tag
Fibrate	<input type="text"/>	mg/Tag
Gallensäurebinder	<input type="text"/>	mg/Tag

Apherese Ja Nein

Falls ja, Häufigkeit: wöchentlich **bzw.** alle Wochen

Hauptgrund: erhöhtes LDL **bzw.** erhöhtes Lp(a)

Sonstige lipidsenkende Therapie

bitte angeben: _____

Start der Therapie mit PRALUENT®

Datum der ersten Injektion	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Tag	Monat	Jahr

Dosierung 75 mg 150 mg

Wer hat die PRALUENT®-Injektion durchgeführt?

<input type="radio"/> Patient/in selbst	<input type="radio"/> Arzt
<input type="radio"/> medizinisches Fachpersonal (z. B. Arzthelferin)	<input type="radio"/> Angehörige/r

Zwischendokumentation 1

ca. 2 Wochen nach Therapiebeginn

Datum der Dokumentation

Tag	Monat	Jahr
_ _	_	_ _

Laborwerte (soweit routinemäßig erhoben)

Blutfette

Datum der letzten Messung	Tag	Monat	Jahr
	_ _	_	_ _
Nüchternmessung	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> unbekannt
Gesamt-Cholesterin	_ _	mg/dl	bzw. _ _ , _ mmol/l
LDL-Cholesterin	_ _	mg/dl	bzw. _ _ , _ mmol/l
HDL-Cholesterin	_ _	mg/dl	bzw. _ _ , _ mmol/l
Triglyzeride	_ _	mg/dl	bzw. _ _ , _ mmol/l
Lp(a)	_ _	mg/dl	bzw. _ _ , _ mmol/l

AST (GOT)	_ _	U/l	
ALT (GPT)	_ _	U/l	
CPK	_ _	U/l	bzw. _ , _ µkat/l

Blutdruck

systolisch	_ _	mmHg	diastolisch	_ _	mmHg
------------	-----	------	-------------	-----	------

Lipidsenkende Therapie

Therapie mit PRALUENT®

Datum der letzten Injektion

Tag	Monat	Jahr
_ _	_	_ _

Dosierung 75 mg 150 mg

Wer hat die PRALUENT®-Injektion durchgeführt?

- Patient/in selbst
 Arzt
 medizinisches Fachpersonal (z. B. Arzthelferin)
 Angehörige/r

Wird die Therapie mit PRALUENT® fortgesetzt?

Ja Nein

Falls ja, Dosierung 75 mg 150 mg

Falls nein, bitte Grund für Therapieabbruch nennen

- Wunsch des Patienten
 Wechsel auf anderen PCSK9 Inhibitor
 Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (bitte **(S)UE Bogen** ausfüllen)
 Sonstiges _____

Änderung der bisherigen lipidsenkenden Therapie seit der letzten Dokumentation?

Ja Nein

Falls ja, Datum der Therapieänderung

Tag	Monat	Jahr
_ _	_	_ _

Falls ja, bitte neue lipidsenkende Therapie angeben:

Simvastatin

_ _

 mg/Tag

Atorvastatin

_ _

 mg/Tag

Rosuvastatin

_ _

 mg/Tag

Lovastatin

_ _

 mg/Tag

Fluvastatin

_ _

 mg/Tag

Pravastatin

_ _

 mg/Tag

Ezetimib

_ _

 mg/Tag

Lipidsenkende Therapie (Fortsetzung)

Fibrate mg/Tag

Gallensäurebinder mg/Tag

Apherese Ja Nein

Falls ja, Häufigkeit: wöchentlich **bzw.** alle Wochen

Sonstige lipidsenkende Therapie

bitte angeben: _____

Falls die Statindosis reduziert wurde und eine partielle Statintoleranz* besteht, haben sich die Symptome gebessert?

Ja Nein

*Patient verträgt nur eine begrenzte Statin-Dosis, die nicht zur Erreichung seines individuellen Zielwertes führt

Unerwünschte Ereignisse

Traten seit der letzten Dokumentation unerwünschte Ereignisse unter der Einnahme von einem Arzneimittel von SANOFI, Winthrop, Zentiva oder Genzyme auf?

Ja Nein

Falls ja, bitte sorgfältig den **(S)UE-Bogen** unverzüglich ausfüllen und die Hinweise im Beobachtungsplan (Kapitel 13) beachten

Falls der Patient von Ihnen nicht weiterbehandelt wird, fahren Sie bitte mit der Dokumentation „Abschluss der Dokumentation“ (S. 20) fort

Zwischendokumentation 2

ca. 4 Wochen nach Therapiebeginn

**Datum der
Dokumentation**

Tag	Monat	Jahr
_ _	_	_ _

Laborwerte (soweit routinemäßig erhoben)

Blutfette

Datum der letzten Messung	Tag	Monat	Jahr	
	_ _	_	_ _	
Nüchternmessung	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> unbekannt	
Gesamt-Cholesterin	_ _	mg/dl	bzw. _ _ , _	mmol/l
LDL-Cholesterin	_ _	mg/dl	bzw. _ _ , _	mmol/l
HDL-Cholesterin	_ _	mg/dl	bzw. _ _ , _	mmol/l
Triglyzeride	_ _	mg/dl	bzw. _ _ , _	mmol/l
Lp(a)	_ _	mg/dl	bzw. _ _ , _	mmol/l

AST (GOT)	_ _	U/l		
ALT (GPT)	_ _	U/l		
CPK	_ _	U/l	bzw. _ , _	µkat/l

Blutdruck

systolisch	_ _	mmHg	diastolisch	_ _	mmHg
------------	-----	------	-------------	-----	------

Lipidsenkende Therapie

Therapie mit PRALUENT®

Datum der letzten Injektion

Tag	Monat	Jahr

Dosierung 75 mg 150 mg

Wer hat die PRALUENT®-Injektion durchgeführt?

- Patient/in selbst Arzt
 medizinisches Fachpersonal (z. B. Arzthelferin) Angehörige/r

Wird die Therapie mit PRALUENT® fortgesetzt?

- Ja Nein

bitte weiter bei „falls ja“ bzw. auf der nächsten Seite bei „falls nein“

Falls ja,

Dosierung 75 mg 150 mg

Weiterverordnung durch

- den aktuell behandelnden Arzt **oder** Überweisung an anderen Arzt

Falls Überweisung an anderen Arzt, bitte angeben:

Fachrichtung des neuen Arztes

- Facharzt/ärztin für Allgemeinmedizin
 Hausärztlich tätige/r Internist/in
 Fachärztlich tätige/r Internist/in
 Internist/in mit Schwerpunkt Angiologie
 Internist/in mit Schwerpunkt Diabetologie
 Internist/in mit Schwerpunkt Endokrinologie
 Internist/in mit Schwerpunkt Kardiologie
 Internist/in mit Schwerpunkt Lipidologie DGFF
 Internist/in mit Schwerpunkt Nephrologie
 Sonstiges (bitte angeben) _____

Grund für die Überweisung

- Bessere geografische Erreichbarkeit für den Patienten
 Patient ist regelmäßig in der Praxis (z. B. Hausarzt)
 Sonstiges (bitte angeben) _____

Falls nein, bitte Grund für Therapieabbruch nennen

- Wunsch des Patienten Wechsel auf anderen PCSK9 Inhibitor
 Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (bitte **(S)UE Bogen** ausfüllen)
 Sonstiges (bitte angeben) _____

Änderung der lipidsenkenden Therapie seit der letzten Dokumentation?
 Ja Nein

Falls ja, Datum der Therapieänderung

Tag	Monat	Jahr
_ _	_	_ _

Falls ja, bitte neue lipidsenkende Therapie angeben:

Simvastatin mg/Tag

Atorvastatin mg/Tag

Rosuvastatin mg/Tag

Lovastatin mg/Tag

Fluvastatin mg/Tag

Pravastatin mg/Tag

Ezetimib mg/Tag

Fibrate mg/Tag

Gallensäurebinder mg/Tag

Apherese Ja Nein

Falls ja, Häufigkeit: wöchentlich **bzw.** alle Wochen

Sonstige lipidsenkende Therapie

bitte angeben: _____

Falls die Statindosis reduziert wurde und eine partielle Statintoleranz* besteht, haben sich die Symptome gebessert?
 Ja Nein

*Patient verträgt nur eine begrenzte Statin-Dosis, die nicht zur Erreichung seines individuellen Zielwertes führt

Unerwünschte Ereignisse

Traten seit der letzten Dokumentation unerwünschte Ereignisse unter der Einnahme von einem Arzneimittel von SANOFI, Winthrop, Zentiva oder Genzyme auf?
 Ja Nein

Falls ja, bitte sorgfältig den **(S)UE-Bogen** unverzüglich ausfüllen und die Hinweise im Beobachtungsplan (Kapitel 13) beachten

Falls der Patient von Ihnen nicht weiterbehandelt wird, fahren Sie bitte mit der Dokumentation „Abschluss der Dokumentation“ (S. 20) fort

Dokumentationszeitpunkt 2

ca. 3 Monate nach Therapiebeginn

Datum der
Dokumentation

Tag	Monat	Jahr
_ _	_	_ _

Aktuelles Gewicht

_ _	kg
-----	----

Laborwerte (soweit routinemäßig erhoben)

Blutfette

Datum der letzten Messung

Tag	Monat	Jahr
_ _	_	_ _

Nüchternmessung

Ja

Nein

unbekannt

Gesamt-Cholesterin

_ _	mg/dl
-----	-------

bzw.

_ _	mmol/l
-----	--------

LDL-Cholesterin

_ _	mg/dl
-----	-------

bzw.

_ _	mmol/l
-----	--------

HDL-Cholesterin

_ _	mg/dl
-----	-------

bzw.

_ _	mmol/l
-----	--------

Triglyzeride

_ _	mg/dl
-----	-------

bzw.

_ _	mmol/l
-----	--------

Lp(a)

_ _	mg/dl
-----	-------

bzw.

_ _	mmol/l
-----	--------

AST (GOT)

_ _	U/l
-----	-----

ALT (GPT)

_ _	U/l
-----	-----

CPK

_ _	U/l
-----	-----

bzw.

_ , _	µkat/l
-------	--------

Blutdruck

systolisch |_|_| mmHg

diastolisch |_|_| mmHg

HbA_{1c}

HbA_{1c} (sofern vorhanden)

_ _ , _	%
---------	---

Datum der letzten Messung

Tag	Monat	Jahr
_ _	_	_ _

Lipidsenkende Therapie

Therapie mit PRALUENT®

Datum der letzten Injektion

Tag	Monat	Jahr
_ _	_	_ _

Dosierung 75 mg 150 mg

Wer hat die PRALUENT®-Injektion durchgeführt?

- Patient/in selbst
 Arzt
 medizinisches Fachpersonal (z. B. Arzthelferin)
 Angehörige/r

Wird die Therapie mit PRALUENT® fortgesetzt?

Ja Nein

Falls ja, Dosierung 75 mg 150 mg

Falls nein, bitte Grund für Therapieabbruch nennen

- Wunsch des Patienten
 Wechsel auf anderen PCSK9 Inhibitor
 Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (bitte **(S)UE Bogen** ausfüllen)
 Sonstiges _____

Änderung der lipidsenkenden Therapie seit der letzten Dokumentation?

Ja Nein

Falls ja, Datum der Therapieänderung

Tag	Monat	Jahr
_ _	_	_ _

Falls ja, bitte aktuelle Medikation angeben:

Simvastatin

_ _

 mg/Tag

Atorvastatin

_ _

 mg/Tag

Rosuvastatin

_ _

 mg/Tag

Lovastatin

_ _

 mg/Tag

Fluvastatin

_ _

 mg/Tag

Pravastatin

_ _

 mg/Tag

Lipidsenkende Therapie (Fortsetzung)

Ezetemib	<input type="text"/>	mg/Tag
Fibrate	<input type="text"/>	mg/Tag
Gallensäurebinder	<input type="text"/>	mg/Tag
Apherese	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
<i>Falls ja, Häufigkeit:</i>	<input type="radio"/> wöchentlich bzw. alle	<input type="text"/> Wochen
Sonstige lipidsenkende Therapie		
bitte angeben: _____		

Falls die Statindosis reduziert wurde und eine partielle Statintoleranz* besteht, haben sich die Symptome gebessert?

Ja Nein

*Patient verträgt nur eine begrenzte Statin-Dosis, die nicht zur Erreichung seines individuellen Zielwertes führt

Unerwünschte Ereignisse

Traten seit der letzten Dokumentation unerwünschte Ereignisse unter der Einnahme von einem Arzneimittel von SANOFI, Winthrop, Zentiva oder Genzyme auf?

Ja Nein

Falls ja, bitte sorgfältig den **(S)UE-Bogen** unverzüglich ausfüllen und die Hinweise im Beobachtungsplan (Kapitel 13) beachten

Falls der Patient von Ihnen nicht weiterbehandelt wird, fahren Sie bitte mit der Dokumentation „Abschluss der Dokumentation“ (S. 20) fort

Dokumentationszeitpunkt 3

ca. 6 Monate nach Therapiebeginn

Datum der Dokumentation

Tag	Monat	Jahr
_ _	_	_ _

Aktuelles Gewicht

_ _	kg
-----	----

Laborwerte (soweit routinemäßig erhoben)

Blutfette

Datum der letzten Messung	<table border="1"> <tr> <td>Tag</td> <td>Monat</td> <td>Jahr</td> </tr> <tr> <td> _ _ </td> <td> _ </td> <td> _ _ </td> </tr> </table>			Tag	Monat	Jahr	_ _	_	_ _
Tag	Monat	Jahr							
_ _	_	_ _							
Nüchtermessung	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> unbekannt						
Gesamt-Cholesterin	<table border="1"><tr><td> _ _ </td></tr></table> mg/dl	_ _	bzw.	<table border="1"><tr><td> _ _ </td><td> _ </td></tr></table> mmol/l	_ _	_			
_ _									
_ _	_								
LDL-Cholesterin	<table border="1"><tr><td> _ _ </td></tr></table> mg/dl	_ _	bzw.	<table border="1"><tr><td> _ _ </td><td> _ </td></tr></table> mmol/l	_ _	_			
_ _									
_ _	_								
HDL-Cholesterin	<table border="1"><tr><td> _ _ </td></tr></table> mg/dl	_ _	bzw.	<table border="1"><tr><td> _ _ </td><td> _ </td></tr></table> mmol/l	_ _	_			
_ _									
_ _	_								
Triglyzeride	<table border="1"><tr><td> _ _ </td></tr></table> mg/dl	_ _	bzw.	<table border="1"><tr><td> _ _ </td><td> _ </td></tr></table> mmol/l	_ _	_			
_ _									
_ _	_								
Lp(a)	<table border="1"><tr><td> _ _ </td></tr></table> mg/dl	_ _	bzw.	<table border="1"><tr><td> _ _ </td><td> _ </td></tr></table> mmol/l	_ _	_			
_ _									
_ _	_								

AST (GOT)	<table border="1"><tr><td> _ _ </td></tr></table> U/l	_ _		
_ _				
ALT (GPT)	<table border="1"><tr><td> _ _ </td></tr></table> U/l	_ _		
_ _				
CPK	<table border="1"><tr><td> _ _ </td></tr></table> U/l bzw. <table border="1"><tr><td> _ </td><td> _ </td></tr></table> µkat/l	_ _	_	_
_ _				
_	_			

Blutdruck

systolisch	<table border="1"><tr><td> _ _ </td></tr></table> mmHg	_ _	diastolisch	<table border="1"><tr><td> _ _ </td></tr></table> mmHg	_ _
_ _					
_ _					

HbA_{1c}

HbA _{1c} (sofern vorhanden)	<table border="1"><tr><td> _ _ </td><td> _ </td></tr></table> %	_ _	_				
_ _	_						
Datum der letzten Messung	<table border="1"> <tr> <td>Tag</td> <td>Monat</td> <td>Jahr</td> </tr> <tr> <td> _ _ </td> <td> _ </td> <td> _ _ </td> </tr> </table>	Tag	Monat	Jahr	_ _	_	_ _
Tag	Monat	Jahr					
_ _	_	_ _					

Lipidsenkende Therapie

Therapie mit PRALUENT®

Datum der letzten Injektion

Tag	Monat	Jahr

Dosierung 75 mg 150 mg

Wer hat die PRALUENT®-Injektion durchgeführt?

- Patient/in selbst Arzt
 medizinisches Fachpersonal (z. B. Arzthelferin) Angehörige/r

Wird die Therapie mit PRALUENT® fortgesetzt?

- Ja Nein

bitte weiter bei „falls ja“ bzw. auf der nächsten Seite bei „falls nein“

Falls ja,

Dosierung 75 mg 150 mg

Weiterverordnung durch

- den aktuell behandelnden Arzt **oder** Überweisung an anderen Arzt

Falls Überweisung an anderen Arzt, bitte angeben:

Fachrichtung des neuen Arztes

- Facharzt/ärztin für Allgemeinmedizin
 Hausärztlich tätige/r Internist/in
 Fachärztlich tätige/r Internist/in
 Internist/in mit Schwerpunkt Angiologie
 Internist/in mit Schwerpunkt Diabetologie
 Internist/in mit Schwerpunkt Endokrinologie
 Internist/in mit Schwerpunkt Kardiologie
 Internist/in mit Schwerpunkt Lipidologie DGFF
 Internist/in mit Schwerpunkt Nephrologie
 Sonstiges (bitte angeben) _____

Grund für die Überweisung

- Bessere geografische Erreichbarkeit für den Patienten
 Patient ist regelmäßig in der Praxis (z. B. Hausarzt)
 Sonstiges (bitte angeben) _____

Falls nein, bitte Grund für Therapieabbruch nennen

- Wunsch des Patienten Wechsel auf anderen PCSK9 Inhibitor
 Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (bitte **(S)UE Bogen** ausfüllen)
 Sonstiges (bitte angeben) _____

Änderung der lipidsenkenden Therapie seit der letzten Dokumentation?
 Ja Nein

Falls ja, Datum der Therapieänderung

Tag	Monat	Jahr
_ _	_ _	_ _

Falls ja, bitte aktuelle Medikation angeben:

Simvastatin mg/Tag

Atorvastatin mg/Tag

Rosuvastatin mg/Tag

Lovastatin mg/Tag

Fluvastatin mg/Tag

Pravastatin mg/Tag

Ezetimib mg/Tag

Fibrate mg/Tag

Gallensäurebinder mg/Tag

Apherese Ja Nein

Falls ja, Häufigkeit: wöchentlich **bzw.** alle Wochen

Sonstige lipidsenkende Therapie

bitte angeben: _____

Falls die Statindosis reduziert wurde und eine partielle Statintoleranz* besteht, haben sich die Symptome gebessert?
 Ja Nein

*Patient verträgt nur eine begrenzte Statin-Dosis, die nicht zur Erreichung seines individuellen Zielwertes führt

Unerwünschte Ereignisse

Traten seit der letzten Dokumentation unerwünschte Ereignisse unter der Einnahme von einem Arzneimittel von SANOFI, Winthrop, Zentiva oder Genzyme auf?
 Ja Nein

Falls ja, bitte sorgfältig den **(S)UE-Bogen** unverzüglich ausfüllen und die Hinweise im Beobachtungsplan (Kapitel 13) beachten

Abschluss der Dokumentation

Mit nachfolgender Unterschrift bestätige ich als behandelnder Arzt verbindlich die Vollständigkeit und Richtigkeit der eingetragenen Daten.

Alle unerwünschten Ereignisse (UE) gemäß vorliegender Definition (s. Beobachtungsplan) wurden auf den entsprechenden Seiten **((S)UE-Bogen)** komplett dokumentiert.

Datum

Tag	Monat	Jahr

Unterschrift

Artztstempel

Alle ausgefüllten Bögen bitte an folgende Nummer faxen:
+49 (0)89 2091 2022 (Firma GKM)
und anschließend wieder in der Mappe ablegen

ADVERSE EVENT (AE) FORM (BERICHT ÜBER UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE (UE))

Grey fields are for Sanofi use only / Vaccines are processed exclusively by Pasteur Germany / Blue fields are to be used for medical devices

(Graue Felder sind ausschließlich von Sanofi auszufüllen / Impfstoffe werden ausschließlich von Pasteur Deutschland bearbeitet / Blaue Felder kennzeichnen Medizinprodukte)

1 ADMINISTRATIVE SECTION FOR AFFILIATE/PARTNER ONLY (ADMINISTRATIVE ANGABEN NUR FÜR DIE PHARMAKOVIGILANZ)		
Company Contact Date (Eingangsdatum Sanofi / Partner):	Local PV Receipt Date (Eingangsdatum Pharmakovigilanz):	
Country of Occurrence (Land, in welchem das UE auftrat): Deutschland		
Initial (Erstbericht) <input type="checkbox"/>	Follow-up (Folgebericht) <input type="checkbox"/>	Global Safety Database ID (internationale Fallnummer):
Type of Program (Projekttyp): NIS	Other, please specify (bei anderem Projekttyp, bitte spezifizieren):	
Name of Program (Projektname): PEARL		Name of Collecting Organization (Bezeichnung des Dienstleisters):
Study ID (Studiennummer): ALIROL07871	Center ID (Zentrumsnummer):	Patient ID (Patientennummer):
Local Reference ID (lokale Referenznummer):	Local PTC ID (lokale PTC-Nummer):	Global PTC ID (globale PTC-Nummer):

2 PATIENT	
Patient Number (Patientennummer):	Gender (Geschlecht): <input type="checkbox"/> male (männlich) <input type="checkbox"/> female (weiblich) <input type="checkbox"/> unknown (nicht bekannt)
Year of Birth (YYYY) (Geburtsjahr (JJJJ)):	Age (at time of event) (Alter (zum Zeitpunkt des Ereignisses)):
Height (Größe): cm	Weight (Gewicht):

3 REPORTER		
First Name (Vorname):		Last Name (Nachname):
Occupation: <input type="checkbox"/> Medical Doctor (Arzt) <input type="checkbox"/> Investigator (Prüfarzt) <input type="checkbox"/> Pharmacist (Apotheker) <input type="checkbox"/> Health Care Professional <i>(anderer Gesundheitsberuf)</i> <input type="checkbox"/> Consumer (Patient) <input type="checkbox"/> Lawyer (Rechtsanwalt) <input type="checkbox"/> Other (Anderes)	Other (Anderes), please specify (bitte spezifizieren):	
Address (Adresse):		
Zip/Postal Code (PLZ):	Country (Land): Germany (Deutschland)	Other (Anderes), please specify (bitte spezifizieren):
Phone (Telefon):	Fax:	
E-mail address (E-Mail-Adresse):		

FU-Request Sanofi (Recherche Sanofi)		
If the primary reporter is a consumer, is contact information provided for a Health Care Professional? <i>(Sollte der Reporter keinem Gesundheitsberuf angehören, liegen die Kontaktinformationen eines Mediziners / Apothekers / Heilpraktikers vor?)</i>	<input type="checkbox"/> *Yes (Ja) <input type="checkbox"/> No (Nein) <input type="checkbox"/> NA (nicht zutreffend)	
If your country requires patient consent to contact the HCP, has the patient given their consent? <i>(Sofern gesetzlich vorgesehen, liegt ein schriftliches Einverständnis des Patienten zur Schweigepflichtsentbindung bereits vor?)</i>	<input type="checkbox"/> *Yes (Ja) <input type="checkbox"/> No (Nein) <input type="checkbox"/> NA (nicht zutreffend)	
	<small>*If YES, attempts should be made to contact the HCP <i>(*Wenn Ja, bitte Mediziner / Apotheker / Heilpraktiker kontaktieren)</i> </small>	<small>**If NO, do not contact the HCP and document the exchange <i>**Wenn Nein, ist der Mediziner / Apotheker / Heilpraktiker nicht zu kontaktieren und der Grund hierfür schriftlich festzuhalten)</i> </small>
Was FU request sent to reporter? <i>(Wurde eine Nachfrage an den Reporter veranlasst?)</i>	Yes (Ja) <input type="checkbox"/>	
	No (Nein) <input type="checkbox"/>	Please specify (bitte spezifizieren**):
	NA <input type="checkbox"/> <i>(nicht zutreffend)</i>	

4 SUSPECT MEDICATION / MEDICAL DEVICE*(VERDÄCHTIGTES ARZNEIMITTEL / MEDIZINPRODUKT)*

Brand Name/INN <i>(Handelsname / Wirkstoff(e))</i>	Strength/Form <i>(Stärke / Form)</i>	Causal Relationship <i>(Kausalität)</i>	Indication <i>(Indikation)</i>	Dosage / Unit / Frequency / Amount <i>(Dosis / Einheit / Frequenz)</i>	Batch No./Exp <i>(Charge)</i>	Start Date <i>(Startdatum)</i> (DD/MMM/YYYY) (TT/MMM/JJJJ)	Stop Date <i>(Enddatum)</i> (DD/MMM/YYYY) (TT/MMM/JJJJ) /or Duration <i>(/ oder Dauer)</i>	Route of Administration <i>(Applikationsweg)</i>	Company Product <i>(Produkt aus der Sanofi-Gruppe)</i>
		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> siehe Abschnitt 7							<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> siehe Abschnitt 7							<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> siehe Abschnitt 7							<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> siehe Abschnitt 7							<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> siehe Abschnitt 7							<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> siehe Abschnitt 7							<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> siehe Abschnitt 7							<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> siehe Abschnitt 7							<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> siehe Abschnitt 7							<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
Is medical device available for evaluation? <i>Liegt ein Medizinprodukt zur Überprüfung vor?</i> <input type="checkbox"/> Yes (Ja) <input type="checkbox"/> No (Nein)									
The described problem occurred during the initial use. <i>(Die Funktionsstörung trat bereits beim erstmaligen Gebrauch auf):</i> <input type="checkbox"/>						The described problem occurred after several uses. <i>(Die Funktionsstörung trat erst nach mehrmaliger Anwendung auf):</i> <input type="checkbox"/>			
Comments (complementary information: presentation, syringe, single dose, multidose, storage conditions) <i>(Weitere Angaben (ergänzende Informationen, z. B. zur Darreichungsform, zur Dosierung, zur Anwendung, zur Lagerung)):</i>									

6 EVENT DESCRIPTION (UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE)							
Event (Ereignisse)	Date of Onset (DD/MMM/YYYY) (Datum d. Auftretens (TT/MMM/JJJJ))	Stop Date (Enddatum) (DD/MMM/YYYY) (TT/MMM/JJJJ) /or Duration (/ oder Dauer)	Outcome (Ausgang des Ereignisses)	Corrective Treatment (korrektive Maßnahmen)	Action taken (produkt-bezogene Maßnahme)	Did event abate after product was stopped? (Besserung nach Absetzen?)	Did event recur after product was started again? (Wiederkehrend nach erneuter Anwendung?)
			<input type="checkbox"/> wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit bleibenden Folgen <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> anhaltend <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> tödlich <input type="checkbox"/> nicht zutreffend <input type="checkbox"/> stabilisiert		<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Therapie abgebrochen <input type="checkbox"/> Therapie unterbrochen <input type="checkbox"/> Dosis erhöht <input type="checkbox"/> Dosis reduziert <input type="checkbox"/> Abbruch unbekannter Grund <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend
			<input type="checkbox"/> wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit bleibenden Folgen <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> anhaltend <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> tödlich <input type="checkbox"/> nicht zutreffend <input type="checkbox"/> stabilisiert		<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Therapie abgebrochen <input type="checkbox"/> Therapie unterbrochen <input type="checkbox"/> Dosis erhöht <input type="checkbox"/> Dosis reduziert <input type="checkbox"/> Abbruch unbekannter Grund <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend
			<input type="checkbox"/> wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit bleibenden Folgen <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> anhaltend <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> tödlich <input type="checkbox"/> nicht zutreffend <input type="checkbox"/> stabilisiert		<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Therapie abgebrochen <input type="checkbox"/> Therapie unterbrochen <input type="checkbox"/> Dosis erhöht <input type="checkbox"/> Dosis reduziert <input type="checkbox"/> Abbruch unbekannter Grund <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend
			<input type="checkbox"/> wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit bleibenden Folgen <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> anhaltend <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> tödlich <input type="checkbox"/> nicht zutreffend <input type="checkbox"/> stabilisiert		<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Therapie abgebrochen <input type="checkbox"/> Therapie unterbrochen <input type="checkbox"/> Dosis erhöht <input type="checkbox"/> Dosis reduziert <input type="checkbox"/> Abbruch unbekannter Grund <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend
			<input type="checkbox"/> wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit bleibenden Folgen <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> anhaltend <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> tödlich <input type="checkbox"/> nicht zutreffend <input type="checkbox"/> stabilisiert		<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Therapie abgebrochen <input type="checkbox"/> Therapie unterbrochen <input type="checkbox"/> Dosis erhöht <input type="checkbox"/> Dosis reduziert <input type="checkbox"/> Abbruch unbekannter Grund <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend

6 EVENT DESCRIPTION (UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE)							
Event (Ereignisse)	Date of Onset (DD/MMM/YYYY) (Datum d. Auftretens (TT/MMM/JJJJ))	Stop Date (Enddatum) (DD/MMM/YYYY) (TT/MMM/JJJJ) /or Duration (/ oder Dauer)	Outcome (Ausgang des Ereignisses)	Corrective Treatment (korrektive Maßnahmen)	Action taken (produkt-bezogene Maßnahme)	Did event abate after product was stopped? (Besserung nach Absetzen?)	Did event recur after product was started again? (Wiederkehrend nach erneuter Anwendung?)
			<input type="checkbox"/> wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit bleibenden Folgen <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> anhaltend <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> tödlich <input type="checkbox"/> nicht zutreffend <input type="checkbox"/> stabilisiert		<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Therapie abgebrochen <input type="checkbox"/> Therapie unterbrochen <input type="checkbox"/> Dosis erhöht <input type="checkbox"/> Dosis reduziert <input type="checkbox"/> Abbruch unbekannter Grund <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend
			<input type="checkbox"/> wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit bleibenden Folgen <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> anhaltend <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> tödlich <input type="checkbox"/> nicht zutreffend <input type="checkbox"/> stabilisiert		<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Therapie abgebrochen <input type="checkbox"/> Therapie unterbrochen <input type="checkbox"/> Dosis erhöht <input type="checkbox"/> Dosis reduziert <input type="checkbox"/> Abbruch unbekannter Grund <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend
			<input type="checkbox"/> wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit bleibenden Folgen <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> anhaltend <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> tödlich <input type="checkbox"/> nicht zutreffend <input type="checkbox"/> stabilisiert		<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Therapie abgebrochen <input type="checkbox"/> Therapie unterbrochen <input type="checkbox"/> Dosis erhöht <input type="checkbox"/> Dosis reduziert <input type="checkbox"/> Abbruch unbekannter Grund <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend
			<input type="checkbox"/> wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit bleibenden Folgen <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> anhaltend <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> tödlich <input type="checkbox"/> nicht zutreffend <input type="checkbox"/> stabilisiert		<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Therapie abgebrochen <input type="checkbox"/> Therapie unterbrochen <input type="checkbox"/> Dosis erhöht <input type="checkbox"/> Dosis reduziert <input type="checkbox"/> Abbruch unbekannter Grund <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend
			<input type="checkbox"/> wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit bleibenden Folgen <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> anhaltend <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> tödlich <input type="checkbox"/> nicht zutreffend <input type="checkbox"/> stabilisiert		<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Therapie abgebrochen <input type="checkbox"/> Therapie unterbrochen <input type="checkbox"/> Dosis erhöht <input type="checkbox"/> Dosis reduziert <input type="checkbox"/> Abbruch unbekannter Grund <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend

7 DESCRIPTION OF THE CASE

(lead sentence, specification of section 4, signs & symptoms, possible causes, progression, treatments, investigations, severity ...)
(**ZUSAMMENFASSENDE BESCHREIBUNG** (Chronologie, Krankheitszeichen und Symptome, mögliche Ursachen, Verlauf, Behandlung, Begleitumstände, Ausprägung etc., Erläuterung aus Abschnitt 4, z. B. verschiedene Kausalitäten bei mehreren Ereignissen))

8 ONGOING ILLNESS / MEDICAL HISTORY / RISK FACTORS

(**BEGLEITERKRANKUNGEN / MEDIZINISCHE VORGESCHICHTE / RISIKOFAKTOREN**)

Personal (if relevant for the event described in this form) (*Patient (wenn für eines der oben beschriebenen Ereignisse relevant)*):

Family (if relevant for the event described in this form) (*Familie (wenn für eines der oben beschriebenen Ereignisse relevant)*):

9 HISTORY OF ADVERSE EVENT TO PREVIOUS ADMINISTRATION OF VACCINE

10 COMPLEMENTARY INVESTIGATIONS: Type / Results (indicate unit/attach photocopies if relevant. If patient died please specify if autopsy was performed and what was result)

(**DIAGNOSTISCHE Maßnahmen**: Untersuchungsart, Ergebnisse (Mess- und Normwerte, Kopien von Befunden soweit relevant; in Todesfällen bitte Angaben zur Autopsie sowie den Resultaten))

11 SERIOUSNESS (*Schweregrad* (bei mehreren Ereignissen, bitte jedes Ereignis zusätzlich im Abschnitt 7 beschreiben))

Non-Serious (*nicht schwerwiegend*)

Serious

(select at least one criteria below) (*schwerwiegend, weil ...*)

Death (*Tod*)

Date of Death (*Todesdatum*):

Life threatening (*lebensbedrohend*)

Hospitalization or prolongation of hospitalization
(*Krankenhausaufenthalt oder dessen Verlängerung*)

Hospitalized from: _____ to _____
(*Krankenhausaufenthalt von / bis*)

Persistent or significant disability or incapacity
(*dauerhafte oder signifikante Beeinträchtigung im Leben*)

Suspected transmission of infectious agent
(*Infektionsübertragung*)

please specify (*bitte spezifizieren*):

Congenital anomaly, birth defect
(*kongenitale Anomalie bzw. Geburtsdefekt*)

For device only: Required intervention (*nur für Medizinprodukte: erforderliche Maßnahmen*):

Was this case reported to Regulatory Authority?
(*Wurde der Bericht bereits an eine Behörde gemeldet?*)

Yes (*Ja*)

No (*Nein*)

Date (*Datum*)

Follow-up Information Request Checklist

Check box next to follow-up items that have been requested from Reporter Include with initial case

- For this case follow-up request will not be started (check the description in the source document section 3 – FU-request Sanofi).

APPENDIX 1

Global PV Database #:

All cases	<input type="checkbox"/>	Identification of the patient
	<input type="checkbox"/>	Identification of reporter / source of report (physician, regulator)
	<input type="checkbox"/>	Full description of event
	<input type="checkbox"/>	Suspect product or device <ul style="list-style-type: none"> • Daily dose of suspected drug and regimen • Route of administration Indication(s) for which prescribed/used
	<input type="checkbox"/>	Chronology: <ul style="list-style-type: none"> • Starting date /time of day of treatment • Time of onset of adverse reaction • If time not available, time interval between drug administration and start of adverse reaction or treatment duration • Time lag if adverse reaction occurred after cessation of treatment
	<input type="checkbox"/>	Patient outcome with information on recovery and any sequelae
Cases with certain conditions	<input type="checkbox"/>	For cases with medical devices, lack of efficacy, AE associated with product complaint Batch/lot number
	<input type="checkbox"/>	For cases with fatal outcome cause of death and relationship to adverse reaction autopsy report or confirmation that it is not available
	<input type="checkbox"/>	For hospitalization hospital discharge summary
Cases where additional information is required for medical conclusiveness	<input type="checkbox"/>	Dechallenge/Rechallenge information
	<input type="checkbox"/>	Underlying medical history, concomitant disease and risk factors
	<input type="checkbox"/>	Special tests or treatment required and their results
	<input type="checkbox"/>	For concomitant medications: <ul style="list-style-type: none"> • Daily dose and regimen • Stopping date and time or duration of treatment
	<input type="checkbox"/>	Other information to clarify the clinical picture of the case (such as alternative explanation to the ADR/MDAE): Specify

Further description for request:

Alle ausgefüllten Bögen bitte an folgende Nummer faxen:
+49 (0)89 2091 2022 (Firma GKM)
und anschließend wieder in der Mappe ablegen

UNSOLICITED INDIVIDUAL SAFETY INFORMATION (ISI) REPORT FORM (SPONTANER EINZELFALLBERICHT)

Grey fields are for Sanofi use only / Vaccines are processed exclusively by Pasteur Germany / Blue fields are to be used for medical devices

(Graue Felder sind ausschließlich von Sanofi auszufüllen / Impfstoffe werden ausschließlich von Pasteur Deutschland bearbeitet / Blaue Felder kennzeichnen Medizinprodukte)

1 ADMINISTRATIVE SECTION FOR AFFILIATE / PARTNER ONLY (ADMINISTRATIVE ANGABEN NUR FÜR DIE PHARMAKOVIGILANZ / PARTNER)		
Company Contact Date (Eingangsdatum Sanofi / Partner):		Local PV Receipt Date (Eingangsdatum Pharmakovigilanz):
Country of Occurrence (Land, in welchem das UE auftrat): Deutschland		
Social Media Case (Bericht aus sozialen Netzwerken / Foren):	Yes (Ja) <input type="checkbox"/> No (Nein) <input type="checkbox"/>	If Yes (wenn ja), Name of social Media (Name des Netzwerkes / Forums):
Initial (Erstbericht) <input type="checkbox"/>	Follow-up (Folgebericht) <input type="checkbox"/>	Global Safety Database ID (internationale Fallnummer):
Local Reference ID (lokale Referenznummer):		Global PTC ID (globale PTC-Nummer):
Reference for Database (Referenzbezeichnung):		Local PTC ID (lokale PTC-Nummer):

2 PATIENT	
Patient Number (Patientennummer):	Gender (Geschlecht): <input type="checkbox"/> male (männlich) <input type="checkbox"/> female (weiblich) <input type="checkbox"/> unknown (nicht bekannt)
Year of Birth (YYYY) (Geburtsjahr (JJJJ)):	Age (at time of event) (Alter (zum Zeitpunkt des Ereignisses)):
Height (Größe): cm	Weight (Gewicht):

3 REPORTER		
First Name (Vorname):		Last Name (Nachname):
Occupation: <input type="checkbox"/> Medical Doctor (Arzt) <input type="checkbox"/> Investigator (Prüfarzt) <input type="checkbox"/> Pharmacist (Apotheker) <input type="checkbox"/> Health Care Professional (anderer Gesundheitsberuf) <input type="checkbox"/> Consumer (Patient) <input type="checkbox"/> Lawyer (Rechtsanwalt) <input type="checkbox"/> Other (Anderes)	Other (Anderes), please specify (bitte spezifizieren):	
Address (Adresse):		
Zip/Postal Code (PLZ):	Country (Land): Germany (Deutschland)	Other (Anderes), please specify (bitte spezifizieren):
Phone (Telefon):	Fax:	
E-mail address (E-Mail-Adresse):		

FU-Request Sanofi (Recherche Sanofi)		
<p>If the primary reporter is a consumer, is contact information provided for a Health Care Professional? (Sollte der Reporter keinem Gesundheitsberuf angehören, liegen die Kontaktinformationen eines Mediziners / Apothekers / Heilpraktikers vor?)</p> <p>If your country requires patient consent to contact the HCP, has the patient given their consent? (Sofern gesetzlich vorgesehen, liegt ein schriftliches Einverständnis des Patienten zur Schweigepflichtsentbindung bereits vor?)</p> <p style="text-align: center;">*If YES, attempts should be made to contact the HCP (*Wenn Ja, bitte Mediziner / Apotheker / Heilpraktiker kontaktieren)</p> <p style="text-align: center;">**If NO, do not contact the HCP and document the exchange (**Wenn Nein, ist der Mediziner / Apotheker / Heilpraktiker nicht zu kontaktieren und der Grund hierfür schriftlich festzuhalten)</p>	<p>*Yes (Ja) <input type="checkbox"/></p> <p>No (Nein) <input type="checkbox"/></p> <p>NA (nicht zutreffend) <input type="checkbox"/></p> <p>*Yes (Ja) <input type="checkbox"/></p> <p>No (Nein) <input type="checkbox"/></p> <p>NA (nicht zutreffend) <input type="checkbox"/></p>	
Was FU request sent to reporter? (Wurde eine Nachfrage an den Reporter veranlasst?)	<p>Yes (Ja) <input type="checkbox"/></p> <p>No (Nein) <input type="checkbox"/></p> <p>NA <input type="checkbox"/> (nicht zutreffend)</p>	Please specify (bitte spezifizieren**):

Brand Name/INN (Handelsname/ Wirkstoff(e))	Strength/ Form (Stärke/ Form)	Indication (Indikation)	Dosage/ Unit/ Frequency/ Amount (Dosis/ Einheit/ Frequenz)	Batch No./Exp (Charge)	Start Date (Startdatum) (DD/MM/YYYY) (TT/MM/JJJJ)	Stop Date (Enddatum) (DD/MM/YYYY) (TT/MM/JJJJ) /or Duration (/oder Dauer)	Route of Administra- tion (Applikations- weg)	Company Product (Produkt aus der Sanofi- Gruppe)
								<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
								<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
								<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
								<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
								<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
								<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
								<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
								<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
								<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
Is medical device available for evaluation? Liegt ein Medizinprodukt zur Überprüfung vor? <input type="checkbox"/> Yes (Ja) <input type="checkbox"/> No (Nein)								
The described problem occurred during the initial use. (Die Funktionsstörung trat bereits beim erstmaligen Gebrauch auf): <input type="checkbox"/>					The described problem occurred after several uses. (Die Funktionsstörung trat erst nach mehrmaliger Anwendung auf): <input type="checkbox"/>			
Comments (complementary information: presentation, syringe, single dose, multidose, storage conditions) (Weitere Angaben (ergänzende Informationen, z. B. zur Darreichungsform, zur Dosierung, zur Anwendung, zur Lagerung)):								

6 REACTION DESCRIPTION*(UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNG)*

Reaction <i>(Reaktion)</i>	Date of Onset <i>(DD/MMM/YYYY)</i> <i>(Datum d. Auftretens)</i> <i>(TT/MMM/JJJJ)</i>	Stop Date <i>(Enddatum)</i> <i>(DD/MMM/YYYY)</i> <i>(TT/MMM/JJJJ)</i> /or Duration <i>(/ oder Dauer)</i>	Outcome <i>(Ausgang des Ereignisses)</i>	Corrective Treatment <i>(korrektive Maßnahmen)</i>	Action taken <i>(produkt-bezogene Maßnahme)</i>	Did event abate after product was stopped? <i>(Besserung nach Absetzen?)</i>	Did event recur after product was started again? <i>(Wiederkehrend nach erneuter Anwendung?)</i>
			<input type="checkbox"/> wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit bleibenden Folgen <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> anhaltend <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> tödlich <input type="checkbox"/> nicht zutreffend <input type="checkbox"/> stabilisiert		<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Therapie abgebrochen <input type="checkbox"/> Therapie unterbrochen <input type="checkbox"/> Dosis erhöht <input type="checkbox"/> Dosis reduziert <input type="checkbox"/> Abbruch unbekannter Grund <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend
			<input type="checkbox"/> wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit bleibenden Folgen <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> anhaltend <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> tödlich <input type="checkbox"/> nicht zutreffend <input type="checkbox"/> stabilisiert		<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Therapie abgebrochen <input type="checkbox"/> Therapie unterbrochen <input type="checkbox"/> Dosis erhöht <input type="checkbox"/> Dosis reduziert <input type="checkbox"/> Abbruch unbekannter Grund <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend
			<input type="checkbox"/> wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit bleibenden Folgen <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> anhaltend <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> tödlich <input type="checkbox"/> nicht zutreffend <input type="checkbox"/> stabilisiert		<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Therapie abgebrochen <input type="checkbox"/> Therapie unterbrochen <input type="checkbox"/> Dosis erhöht <input type="checkbox"/> Dosis reduziert <input type="checkbox"/> Abbruch unbekannter Grund <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend
			<input type="checkbox"/> wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit bleibenden Folgen <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> anhaltend <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> tödlich <input type="checkbox"/> nicht zutreffend <input type="checkbox"/> stabilisiert		<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Therapie abgebrochen <input type="checkbox"/> Therapie unterbrochen <input type="checkbox"/> Dosis erhöht <input type="checkbox"/> Dosis reduziert <input type="checkbox"/> Abbruch unbekannter Grund <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend
			<input type="checkbox"/> wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit bleibenden Folgen <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> anhaltend <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> tödlich <input type="checkbox"/> nicht zutreffend <input type="checkbox"/> stabilisiert		<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Therapie abgebrochen <input type="checkbox"/> Therapie unterbrochen <input type="checkbox"/> Dosis erhöht <input type="checkbox"/> Dosis reduziert <input type="checkbox"/> Abbruch unbekannter Grund <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend

6 REACTION DESCRIPTION (UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNG)							
Reaction (Reaktion)	Date of Onset (DD/MMM/YYYY) (Datum d. Auftretens (TT/MMM/JJJJ))	Stop Date (Enddatum) (DD/MMM/YYYY) (TT/MMM/JJJJ) /or Duration (/ oder Dauer)	Outcome (Ausgang des Ereignisses)	Corrective Treatment (korrektive Maßnahmen)	Action taken (produkt-bezogene Maßnahme)	Did event abate after product was stopped? (Besserung nach Absetzen?)	Did event recur after product was started again? (Wiederkehrend nach erneuter Anwendung?)
			<input type="checkbox"/> wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit bleibenden Folgen <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> anhaltend <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> tödlich <input type="checkbox"/> nicht zutreffend <input type="checkbox"/> stabilisiert		<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Therapie abgebrochen <input type="checkbox"/> Therapie unterbrochen <input type="checkbox"/> Dosis erhöht <input type="checkbox"/> Dosis reduziert <input type="checkbox"/> Abbruch unbekannter Grund <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend
			<input type="checkbox"/> wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit bleibenden Folgen <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> anhaltend <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> tödlich <input type="checkbox"/> nicht zutreffend <input type="checkbox"/> stabilisiert		<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Therapie abgebrochen <input type="checkbox"/> Therapie unterbrochen <input type="checkbox"/> Dosis erhöht <input type="checkbox"/> Dosis reduziert <input type="checkbox"/> Abbruch unbekannter Grund <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend
			<input type="checkbox"/> wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit bleibenden Folgen <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> anhaltend <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> tödlich <input type="checkbox"/> nicht zutreffend <input type="checkbox"/> stabilisiert		<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Therapie abgebrochen <input type="checkbox"/> Therapie unterbrochen <input type="checkbox"/> Dosis erhöht <input type="checkbox"/> Dosis reduziert <input type="checkbox"/> Abbruch unbekannter Grund <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend
			<input type="checkbox"/> wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit bleibenden Folgen <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> anhaltend <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> tödlich <input type="checkbox"/> nicht zutreffend <input type="checkbox"/> stabilisiert		<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Therapie abgebrochen <input type="checkbox"/> Therapie unterbrochen <input type="checkbox"/> Dosis erhöht <input type="checkbox"/> Dosis reduziert <input type="checkbox"/> Abbruch unbekannter Grund <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend
			<input type="checkbox"/> wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit bleibenden Folgen <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> anhaltend <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> tödlich <input type="checkbox"/> nicht zutreffend <input type="checkbox"/> stabilisiert		<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Therapie abgebrochen <input type="checkbox"/> Therapie unterbrochen <input type="checkbox"/> Dosis erhöht <input type="checkbox"/> Dosis reduziert <input type="checkbox"/> Abbruch unbekannter Grund <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend
			<input type="checkbox"/> wiederhergestellt <input type="checkbox"/> mit bleibenden Folgen <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> anhaltend <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> tödlich <input type="checkbox"/> nicht zutreffend <input type="checkbox"/> stabilisiert		<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Therapie abgebrochen <input type="checkbox"/> Therapie unterbrochen <input type="checkbox"/> Dosis erhöht <input type="checkbox"/> Dosis reduziert <input type="checkbox"/> Abbruch unbekannter Grund <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt <input type="checkbox"/> nicht zutreffend
Der Patient, welcher keinem Gesundheitsberuf angehört, hat aufgrund einer der o. g. Reaktionen einen Arzt aufgesucht. <input type="checkbox"/>							

7 DESCRIPTION OF THE CASE

(lead sentence, specification of section 4, signs & symptoms, possible causes, progression, treatments, investigations, severity ...)
(**ZUSAMMENFASSENDE BESCHREIBUNG** (Chronologie, Krankheitszeichen und Symptome, mögliche Ursachen, Verlauf, Behandlung, Begleitumstände, Ausprägung etc., Erläuterung aus Abschnitt 4, z. B. verschiedene Kausalitäten bei mehreren Ereignissen))

8 ONGOING ILLNESS / MEDICAL HISTORY / RISK FACTORS

(**BEGLEITERKRANKUNGEN / MEDIZINISCHE VORGESCHICHTE / RISIKOFAKTOREN**)

Personal (if relevant for the event described in this form) (*Patient (wenn für eines der oben beschriebenen Ereignisse relevant)*):

Family (if relevant for the event described in this form) (*Familie (wenn für eines der oben beschriebenen Ereignisse relevant)*):

9 HISTORY OF ADVERSE EVENT TO PREVIOUS ADMINISTRATION OF VACCINE

10 COMPLEMENTARY INVESTIGATIONS: Type / Results (indicate unit/attach photocopies if relevant. If patient died please specify if autopsy was performed and what was result)

(**DIAGNOSTISCHE Maßnahmen**: Untersuchungsart, Ergebnisse (Mess- und Normwerte, Kopien von Befunden soweit relevant; in Todesfällen bitte Angaben zur Autopsie sowie den Resultaten))

11 SERIOUSNESS (*Schweregrad* (bei mehreren *Ereignissen*, bitte jedes Ereignis zusätzlich im Abschnitt 7 beschreiben))

Non-Serious (*nicht schwerwiegend*)

Serious

(select at least one criteria below) (*schwerwiegend, weil ...*)

Death (*Tod*)

Date of Death (*Todesdatum*):

Life threatening (*lebensbedrohend*)

Hospitalization or prolongation of hospitalization
(*Krankenhausaufenthalt oder dessen Verlängerung*)

Hospitalized from: _____ to _____
(*Krankenhausaufenthalt von / bis*)

Persistent or significant disability or incapacity
(*dauerhafte oder signifikante Beeinträchtigung im Leben*)

Suspected transmission of infectious agent
(*Infektionsübertragung*)

please specify (*bitte spezifizieren*):

Congenital anomaly, birth defect
(*kongenitale Anomalie bzw. Geburtsdefekt*)

For device only: Required intervention (*nur für Medizinprodukte: erforderliche Maßnahmen*):

Was this case reported to Regulatory Authority?
(*Wurde der Bericht bereits an eine Behörde gemeldet?*)

Yes (*Ja*)

No (*Nein*)

Date (*Datum*)

Follow-up Information Request Checklist

Check box next to follow-up items that have been requested from Reporter Include with initial case

- For this case follow-up request will not be started (check the description in the source document section 3 – FU-request Sanofi).

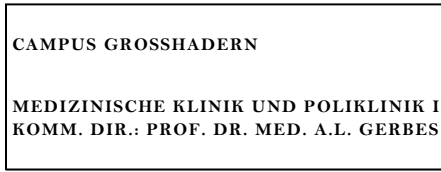
APPENDIX 1

Global PV Database #:

All cases	<input type="checkbox"/>	Identification of the patient
	<input type="checkbox"/>	Identification of reporter / source of report (physician, regulator)
	<input type="checkbox"/>	Full description of event
	<input type="checkbox"/>	Suspect product or device <ul style="list-style-type: none"> • Daily dose of suspected drug and regimen • Route of administration Indication(s) for which prescribed/used
	<input type="checkbox"/>	Chronology: <ul style="list-style-type: none"> • Starting date /time of day of treatment • Time of onset of adverse reaction • If time not available, time interval between drug administration and start of adverse reaction or treatment duration • Time lag if adverse reaction occurred after cessation of treatment
	<input type="checkbox"/>	Patient outcome with information on recovery and any sequelae
Cases with certain conditions	<input type="checkbox"/>	For cases with medical devices, lack of efficacy, AE associated with product complaint Batch/lot number
	<input type="checkbox"/>	For cases with fatal outcome cause of death and relationship to adverse reaction autopsy report or confirmation that it is not available
	<input type="checkbox"/>	For hospitalization hospital discharge summary
Cases where additional information is required for medical conclusiveness	<input type="checkbox"/>	Dechallenge/Rechallenge information
	<input type="checkbox"/>	Underlying medical history, concomitant disease and risk factors
	<input type="checkbox"/>	Special tests or treatment required and their results
	<input type="checkbox"/>	For concomitant medications: <ul style="list-style-type: none"> • Daily dose and regimen • Stopping date and time or duration of treatment
	<input type="checkbox"/>	Other information to clarify the clinical picture of the case (such as alternative explanation to the ADR/MDAE): Specify

Further description for request:

3.4 PATIENT INFORMED CONSENT



www.klinikum.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Klinikum der Universität München –
Großhadern
Medizinische Klinik II
Marchioninstr. 15
81377 München

Ihr Zeichen:

Unser Zeichen:

München, den 10.11.2015

PATIENTENINFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

Prospektive Nicht-Interventionelle Studie zur Erfassung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des
PCSK9-Inhibitors Alirocumab (PRALUENT®)

PEARL (ALIROL07871)

VERSIONSNR.: 2.0

DATUM: 09-Nov-2015

Studienleiter:



Exemplar für den Patienten

EINLEITUNG

Mit dieser Patienteninformation wollen wir Sie über die Möglichkeit informieren, an der oben genannten Beobachtungsstudie zur Behandlung der Hypercholesterinämie (unter Hypercholesterinämie versteht man eine Erhöhung der Blutfettwerte) teilzunehmen. Ihr behandelnder Arzt/Ihre behandelnde Ärztin hat festgestellt, dass Sie die Kriterien erfüllen, um an dieser von der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH durchgeführten Beobachtungsstudie teilzunehmen. Ihre Teilnahme ist vollkommen freiwillig. Sie können jederzeit aus der Beobachtungsstudie ausscheiden, ohne irgendwelche Nachteile zu haben oder Ihnen zustehende Leistungen einzubüßen.

Sie können der Teilnahme nur zustimmen, wenn Sie die nachfolgenden Erläuterungen zu den Studienmaßnahmen durchgelesen und verstanden haben. Nehmen Sie sich Zeit, Ihrem behandelnden Arzt/Ihrer behandelnden Ärztin alle Ihre Fragen zu stellen.

ZWECK DER STUDIE

Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie, die durchgeführt wird, um Informationen über die Behandlung mit PRALUENT® (Alirocumab) bei Patientinnen und Patienten mit Hypercholesterinämie in der täglichen Praxis zu sammeln. In dieser Studienform (Beobachtungsstudie) beruht Ihre Behandlung auf der von Ihnen gemeinsam mit Ihrem behandelnden Arzt/Ihrer behandelnden Ärztin getroffenen Entscheidung. Unabhängig von Ihrer eventuellen Teilnahme an dieser Beobachtungsstudie wurde Ihnen PRALUENT® als Teil der üblichen Behandlung gegen Ihre Hypercholesterinämie verschrieben. Diese Beobachtungsstudie wird Ihre Behandlung in keiner Weise festlegen oder verändern. Sofern Sie sich zur Teilnahme entschließen, werden Informationen über Sie, Ihre Erkrankung und den Behandlungsverlauf Ihrer Hypercholesterinämie gesammelt.

Patientinnen und Patienten, die an dieser Beobachtungsstudie teilnehmen, haben eine Hypercholesterinämie und werden ggf. bereits mit einem oder mehreren oralen (in Tablettenform) Lipidsenkern (Arzneimittel zur Behandlung gestörter Blutfettwerte) behandelt. Die Entscheidung zu einer Therapie mit PRALUENT® (Alirocumab) zur Erreichung der angestrebten LDL-Zielwerte (Zielwert für das schlechte Cholesterin) wurde bereits von Ihnen und Ihrem behandelnden Arzt/Ihrer behandelnden Ärztin getroffen, unabhängig von einer möglichen Teilnahme an dieser Studie.

PRALUENT® (Alirocumab) ist ein künstlich hergestellter Antikörper (Eiweiss) gegen das Enzym Serinprotease PCSK9 (Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9), der eine Reduktion des LDL-Cholesterins bewirkt.

Diese Beobachtungsstudie hat zum Ziel, die Auswirkung der Einführung einer Antikörpertherapie mit Alirocumab auf die LDL-Cholesterin-Spiegel über einen Zeitraum von ca. 6 Monaten zu untersuchen.

Es handelt sich nicht um die Erprobung eines neuen Arzneimittelwirkstoffs. Alirocumab ist ein von der EMA (European Medicines Agency/Europäische Arzneimittel-Agentur) und BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) in Deutschland zugelassenes Medikament. Auftraggeber dieser Beobachtungsstudie ist die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

BESCHREIBUNG DER STUDIE

In diese Beobachtungsstudie sollen ungefähr 2000 Patienten aus Deutschland aufgenommen werden. Alle Patienten, die an dieser Beobachtungsstudie teilnehmen, werden genauso wie Sie mit Alirocumab (PRALUENT®) behandelt. Der Behandlungsverlauf aller teilnehmenden Patienten wird über eine Dauer von max. 6 Monaten nach Beginn der Behandlung mit PRALUENT® beobachtet.

Sie haben selbst keinen direkten Nutzen aus der Teilnahme an dieser Beobachtungsstudie, da ja Ihre Behandlung durch die Studienteilnahme nicht beeinflusst wird. Sie helfen uns aber durch Ihre Teilnahme, mehr Erkenntnisse über die Behandlung von Hypercholesterinämiepatienten mit PRALUENT® zu gewinnen, z.B. Anwendung und Verträglichkeit von PRALUENT® im Praxisalltag. Diese Erkenntnisse tragen möglicherweise zu einer weiteren Verbesserung der Behandlung von Hypercholesterinämiepatienten in der Zukunft bei.

ERHOBENE DATEN

Um an dieser Beobachtungsstudie teilnehmen zu können, müssen Sie und Ihr Arzt zu keinem Zeitpunkt die Behandlung ändern noch werden zusätzliche Verfahren oder Tests verlangt. Es werden keine besonderen Besuchstermine im Rahmen der Beobachtungsstudie erforderlich. Sie werden Ihren Arzt zu den gewohnten Zeitpunkten für die normale Versorgung Ihrer Krankheit aufsuchen, und es werden die üblichen Behandlungsverfahren bzw. Tests durchgeführt. Wenn Sie allerdings einer Studienteilnahme zugestimmt haben, werden beim Aufnahmetermin folgende Angaben aus der Krankenakte entnommen: Angaben zu Ihrer medizinischen Vorgeschichte, insbesondere zur Hypercholesterinämie, Größe und Gewicht, Blutdruck Begleiterkrankungen, Blutfettwerte und andere relevante Laborwerte, HbA_{1c} (Langzeitzuckerwert) (sofern vorhanden), die bisherige lipidsenkende Therapie und die aktuelle lipidsenkende Therapie.

Sofern vorhanden, werden nach 2 und 4 Wochen sowie nach ca. 3 und 6 Monaten Daten zu Ihrer aktuellen Behandlung und deren Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit erfasst (Gewicht, alle verfügbaren LDL-Cholesterin-Werte, aktuelle Alirocumab-Dosis, ggf. die Dosisanpassung, Blutdruck, Blutfettwerte und andere relevante Laborwerte, HbA_{1c} (sofern vorhanden), aktuelle lipidsenkende Therapie, unerwünschte Ereignisse).

SCHWANGERSCHAFT

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von PRALUENT® bei Schwangeren vor.

ANMERKUNG FÜR MÄNNER

Wenn Sie während der Beobachtungsstudie oder innerhalb von bis zu 3 Monaten, nachdem Sie die letzte Dosis des Sanofi-Medikaments erhalten haben, ein Kind zeugen, müssen Sie den teilnehmenden Arzt innerhalb von 24 Stunden nach Bestätigung der Schwangerschaft benachrichtigen. Die Durchführungen in dem folgenden Absatz sind freiwillig:

Sofern Ihre Partnerin zustimmt, ihren behandelnden Arzt (z.B. der Gynäkologe) von der Schweigepflicht zu entbinden, werden nach den behördlichen Regeln und unter Einhaltung der örtlichen Bestimmungen und der Datenschutzgesetze Daten über die Schwangerschaft Ihrer Partnerin, ihr Ergebnis und die Entwicklung des Kindes erhoben. Möglicherweise sind darüber hinaus noch Nachuntersuchungen des Babys bis mindestens ein Jahr nach der Geburt erforderlich, da nicht auszuschließen ist, dass mögliche Veränderungen zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht erkennbar sind.

Alle Informationen werden entsprechend den nationalen Vorschriften und unter Einhaltung der Datenschutzgesetze erhoben.

ANMERKUNG FÜR FRAUEN

Wenn Sie während der Studienteilnahme oder innerhalb von 3 Monaten nach Ihrer letzten Dosis des Sanofi-Medikaments erfahren oder vermuten, dass Sie schwanger sind, müssen Sie Ihren teilnehmenden Arzt innerhalb von 24 Stunden nach der medizinischen Bestätigung Ihrer Schwangerschaft informieren.

Nach den behördlichen Regeln und unter Einhaltung der örtlichen Bestimmungen und der Datenschutzgesetze werden Daten über Ihre Schwangerschaft, deren Ergebnis und die Entwicklung des Kindes erhoben.

Möglicherweise sind darüber hinaus noch Nachuntersuchungen des Babys bis mindestens ein Jahr nach der Geburt erforderlich, da nicht auszuschließen ist, dass mögliche Veränderungen zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht erkennbar sind.

Alle Informationen werden entsprechend den nationalen Vorschriften und unter Einhaltung der Datenschutzgesetze erhoben.

ANDERE VERFAHREN ODER BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN

Ihre Teilnahme an der Beobachtungsstudie hat keinen Einfluss auf die Therapieentscheidung, die Sie bzw. Ihr behandelnder Arzt getroffen haben. Wenn Sie Fragen zu alternativen Therapiemethoden haben, besprechen Sie diese bitte mit Ihrem behandelnden Arzt. Sie können gemeinsam mit Ihrem Arzt entscheiden, welcher Behandlungsweg für Sie der geeignetste ist.

VERWENDUNG UND SCHUTZ VON PERSONENBEZOGENEN DATEN

Der Auftraggeber (Sanofi) muss die für diese Studie erhobenen medizinischen und wissenschaftlichen Daten speichern, bearbeiten und analysieren.

Zu diesem Zweck werden Ihre medizinischen Daten sowie andere personenbezogene Daten wie Geburtsjahr und Geschlecht an den Auftraggeber oder an von ihm beauftragte Unternehmen in pseudonymisierter (=verschlüsselter) Form unter Verwendung eines Nummerncodes, ohne Nennung des Namens oder der Initialen übermittelt. Ihre Daten werden nur mit dem Nummerncode gekennzeichnet, welcher aus Ihrem Geburtsjahr und der Patientennummer besteht. Nur Ihr Arzt verfügt über eine Patientenidentifikationsliste, die es erlaubt, die Daten aus dieser Studie mit Ihnen in Verbindung zu bringen.

Ihre persönlichen Daten (Name, Anschrift und ähnliche personenbezogene Daten) bleiben vertraulich und werden nicht an den Auftraggeber weitergegeben.

Diese Daten (Patientendaten und andere Informationen zur klinischen Studie) können nach ihrer irreversiblen (unumkehrbaren) Verschlüsselung (Anonymisierung) auch zum Zweck der wissenschaftlichen und medizinischen Forschung weitergegeben werden (z. B. an Wissenschaftler, um den öffentlichen Zugang zu Informationen über die Studie zu ermöglichen, zur Mitteilung von Ergebnissen an Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen oder in Form von Veröffentlichungen). Zum Schutz Ihrer Persönlichkeitsrechte werden vor der Freigabe von Daten sämtliche Informationen entfernt, anhand derer Rückschlüsse auf Ihre Identität gezogen werden könnten.

Sie haben das Recht auf Zugang zu und Berichtigung Ihrer persönlichen Daten. Diese Rechte können zu jeder Zeit während der Studie bei Ihrem Arzt oder Prüfarzt geltend gemacht werden.

PFLICHTEN DES PATIENTEN/TEILNAHME

Wenn Sie einverstanden sind, an dieser Studie teilzunehmen, müssen Sie Fragen über alle medizinischen oder physischen Ereignisse, die Sie während der Behandlung mit PRALUENT® feststellen, zu ihrem gesundheitlichen Zustand und zu Therapien die Sie erhalten, beantworten.

BEENDIGUNG DER STUDIENTEILNAHME

Ihre Teilnahme an dieser Beobachtungsstudie ist vollkommen freiwillig.

Sie können jederzeit vor und nach Beginn der Datenerhebung Ihre Meinung ändern und Ihre Zustimmung zur Teilnahme, auch ohne Angabe von Gründen, widerrufen. Wenn Sie sich entscheiden, nicht oder nicht mehr an dieser Erhebung teilzunehmen, beeinträchtigt diese Entscheidung keinesfalls Ihre Beziehung zu Ihrem Arzt. Für Ihre weitere ärztliche Versorgung entstehen hierdurch keine Nachteile.

Im Fall eines Widerrufs Ihrer Einwilligung, an der Beobachtungsstudie teilzunehmen, wird Ihr behandelnder Arzt Sie fragen, ob Ihre bis zu diesem Zeitpunkt bereits gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, weil die Daten wichtig sind, um

- Wirkungen des angewendeten Arzneimittels festzustellen,
- sicherzustellen, dass Ihre schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden.

Die von Ihnen vorhandenen Daten werden lediglich in irreversibel anonymisierter Form weiter verwendet. Weitere Daten werden nicht erhoben.

Falls dies aber von Ihnen gewünscht wird, werden die bei Ihnen erhobenen und noch über die Pseudonymisierungsnummer identifizierbaren Daten gelöscht.

PATIENTENEINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Prospektive Nicht-Interventionelle Studie zur Erfassung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des PCSK9-Inhibitors Alirocumab (PRALUENT®)

Ich bestätige, dass mir der Zweck und die Durchführung der PEARL Beobachtungsstudie erklärt, und dass alle meine Fragen verständlich beantwortet wurden. Ich wurde darüber informiert, dass ich das Recht habe, jederzeit die Teilnahme an der Erhebung zu beenden und dass dies keinerlei Einfluss auf meine weitere Behandlung oder medizinische Versorgung hat.

Aufgrund dieser Informationen erkläre ich mich zur Teilnahme an der Erhebung bereit.

Datenschutz:

Mir wurde versichert, dass die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz im Rahmen dieser Studie eingehalten werden und dass nur pseudonymisierte (= verschlüsselte) Datenbögen unter Verwendung eines Nummerncodes, ohne Nennung des Namens oder der Initialen, weitergegeben werden. Ich bin mit der beschriebenen Datenerhebung, -verarbeitung und -weitergabe einverstanden. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers in meine beim Arzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Arzt von der Schweigepflicht.

Meine im Rahmen der Erhebung aufgenommenen Daten unterliegen strengen datenschutzrechtlichen Vorschriften.

Ein Exemplar der Patienteninformation/-einverständniserklärung habe ich erhalten. Ein weiteres Exemplar verbleibt beim Arzt.

 Name des Patienten

 Datum

 Unterschrift des Patienten

 Name des informierenden Arztes

 Datum

 Unterschrift des Arztes

Exemplar für den Patienten

PATIENTENEINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Prospektive Nicht-Interventionelle Studie zur Erfassung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des PCSK9-Inhibitors Alirocumab (PRALUENT®)

Ich bestätige, dass mir der Zweck und die Durchführung der PEARL Beobachtungsstudie erklärt, und dass alle meine Fragen verständlich beantwortet wurden. Ich wurde darüber informiert, dass ich das Recht habe, jederzeit die Teilnahme an der Erhebung zu beenden und dass dies keinerlei Einfluss auf meine weitere Behandlung oder medizinische Versorgung hat.

Aufgrund dieser Informationen erkläre ich mich zur Teilnahme an der Erhebung bereit.

Datenschutz:

Mir wurde versichert, dass die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz im Rahmen dieser Studie eingehalten werden und dass nur pseudonymisierte (= verschlüsselte) Datenbögen unter Verwendung eines Nummerncodes, ohne Nennung des Namens oder der Initialen, weitergegeben werden. Ich bin mit der beschriebenen Datenerhebung, -verarbeitung und -weitergabe einverstanden. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers in meine beim Arzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Arzt von der Schweigepflicht.

Meine im Rahmen der Erhebung aufgenommenen Daten unterliegen strengen datenschutzrechtlichen Vorschriften.

Ein Exemplar der Patienteninformation/-einverständniserklärung habe ich erhalten. Ein weiteres Exemplar verbleibt beim Arzt.

 Name des Patienten

 Datum

 Unterschrift des Patienten

 Name des informierenden Arztes

 Datum

 Unterschrift des Arztes

Exemplar Arzt – Die Patienteneinverständniserklärung ist vom Arzt für 10 Jahre aufzubewahren

3.5 OTHER DOCUMENTS RELEVANT TO THE REGISTRY

3.5.1 Data management plan

PEARL

Prospektive Nicht-Interventionelle Studie zur Erfassung der
Wirksamkeit und Verträglichkeit des PCSK9-Inhibitors
Alirocumab (Praluent[®])

Study-Number: ALIROL07871

Data Management Plan

Version 1.1, May 22, 2017

Table of Contents

1	Introduction	3
2	Study Database	3
2.1	Study Database.....	3
3	Processing.....	3
3.1	CRF-Tracking.....	3
3.2	Storage	3
3.3	Data Entry	4
3.4	Data Cleaning	4
3.5	Coding.....	4
3.5.1	Coding Process.....	4
3.5.2	Coding Review	5
3.6	External Electronic Data.....	5
3.7	AE Reconciliation	5
3.8	Database Quality Control	6
4	Interim Analysis	6
5	Database Finalisation	7
5.1	Database Lock	7
5.1.1	Database Lock Process	7
5.1.2	Management of Data Changes after Database Lock	7
5.2	Handover to Biostatistics.....	7
5.3	Data Transfer	7
6	Project Closure.....	7
6.1	Archiving	7
6.2	Transfer of Documents.....	8
7	Signatures.....	9
8	Document Revision History	10

1 Introduction

This data management plan (DMP) outlines all data management procedures for the study PEARL (ALIROL07871). Responsible for maintaining the DMP is the data manager at GKM.

The data management procedures in this study are performed according to the SOPs of GKM. If not stated otherwise within this DMP, the corresponding GKM SOPs and working procedures for data management apply.

Separate study-specific data management documents are:

- Annotated CRF
- Data validation plan (DVP)

2 Study Database

2.1 Study Database

The study is performed with paper case report forms (CRF).

After creating an annotated CRF, a PostgreSQL database including an audit trail is built. Database validation is performed on the basis of at least 3 different CRFs. 100 % of the table contents are compared to the CRF entries. After validation, the database is released. Database validation and release is performed by the data manager at GKM.

For double data entry a second PostgreSQL database including an audit trail is built.

Only authorized personnel are granted access to the personal password protected database system and to the project-specific password protected database.

3 Processing

3.1 CRF-Tracking

Following paper documents are to be sent to GKM as originals:

- CRF pages 1 – 20
- Patient tracking log
- Physician questionnaire

Incoming documents are checked for completeness and safety issues according to the regulations stipulated in the sponsor's pharmacovigilance bidding procedure (version 1.0 of 14-AUG-2015) and are tracked in the clinical trial management system (CTMS) by the responsible project manager. The CTMS provides status for every CRF throughout the study. Periodically, CTMS entries are reconciled with study database entries.

3.2 Storage

The CRFs, the patient tracking logs and the physician questionnaires are stored in hard cover folders in cabinets. All original adverse events forms and ISI report forms are filed together with the CRF.

3.3 Data Entry

CRFs, patient tracking logs and physician questionnaires are entered into the study database after receipt at GKM.

AE forms in English are entered into the study database after receipt from the clinical safety department of GKM. Only the most important items of the AE forms are entered, including those that are needed for AE reconciliation (see details on the annotated AE form).

Double data entry is performed by two different persons according to the general data entry guidelines for non-interventional studies.

The database for first and second data entry is attached to an audit trail that logs all data changes (entering, deleting or changing data). The audit trail logs who (initials) changed which entry (table and variable name, old and new value) when (timestamp) for what reason (DE = data entry, DEE = data entry error, QUC = change due to a query, SEC = change due to a self-evident correction).

First data entry comprises all CRF entries including all text entries and comments. This database is the actual study database and is used for statistical analysis.

Second data entry is performed only for numeric and date variables. This database is only used to verify first data entry.

Comparison of first and second data entry is performed periodically using the program SAS and detected data entry errors are corrected.

3.4 Data Cleaning

Data cleaning is performed to identify and resolve any errors or inconsistencies within the CRF and the study database by a series of pre-defined automatic and manual checks. The checks and the actions taken with implausible data are detailed in the data validation plan (DVP).

The checks are programmed in accordance with the DVP. They are tested during the programming process by review for completeness and correctness.

All data are checked regarding correctness and plausibility by the data manager and the medical advisor, respectively. Data cleaning has been performed in three batches for each analyses (2 interims and 1 final). All of the corrections are done as self-evident corrections (SEC). The SEC rules are detailed in the DVP.

No queries are issued by the data manager.

3.5 Coding

3.5.1 Coding Process

Coding is performed by the medical advisor according to GKM coding conventions in three batches for each analyses (2 interims and 1 final). The codes are added to the PostgreSQL study database.

For interim analyses 1 und 2 the following versions were used:

MedDRA (English version 19.0) is used for coding of

- Adverse events

WHO Drug Dictionary including ATC classification (version September 2015) is used for coding of

- Previous and concomitant lipid-lowering medication/therapy (other than predefined in the CRF)

For final analysis the following versions are used:

MedDRA (English version 20.0) is used for coding of

- Adverse events

WHO Drug Dictionary including ATC classification (version September 2016) is used for coding of

- Previous and concomitant lipid-lowering medication/therapy (other than predefined in the CRF)

3.5.2 Coding Review

Coding is reviewed and approved by a second medical advisor. The review covers at least 10 % of all coded medications and 100 % of all coded adverse events (unique terms). It has to be checked whether the correct code has been assigned.

After review has been completed coding approval form is dated and signed by the coding reviewer.

3.6 External Electronic Data

There are no external electronic data in this study.

3.7 AE Reconciliation

AE (adverse events) reconciliation is performed periodically every 3 months after inclusion of the first patient and before database lock and at the end of the study after coding by GKM. The following variables are to be reconciled:

- #01: Study ID
- #01: Patient ID (folder number)
- #01: Local Reference ID
- #02: Seriousness
- #03: MedDRA PT
- #03: Adverse event term
- #05: Date of onset
- #05: Duration

- #05: Stop date
- #06: Suspect medication
- #07: Causal relationship
- #08: Outcome
- #08: Date of death
- #09: Action taken
- #10: Age
- #10: Gender
- #10: Country

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH prepares a listing from their drug safety database, containing the variables for reconciliation, and sends it to GKM. GKM prepares a listing from the study database, also containing the variables for reconciliation. The two listings are compared by GKM and discrepancies are marked in the listing of Sanofi-Aventis. This listing is sent back to Sanofi-Aventis for review and decision about further procedure. Completion of reconciliation is confirmed by Sanofi-Aventis in written form.

3.8 Database Quality Control

After data cleaning has been completed for all CRFs and all necessary data changes have been done, a final run of the automatic plausibility checks is performed for all CRFs. This assures that no resolvable implausibility continues to exist.

4 Interim Analysis

During study course two interim analyses were performed on cleaned data.

The study database was locked on an interim basis after the below mentioned processes were completed for the data which were subject to the interim analyses:

- Data entry complete
- Comparison between CRF tracking and database performed and all discrepancies eliminated
- Data cleaning complete
- Data comparison between first and second data entry performed and all discrepancies eliminated
- SAE reconciliation complete
- Coding complete

The data manager at GKM approved database lock on an interim basis.

The locked database was handed over to biostatistics by providing a copy of the database to the responsible biostatistician at GKM.

5 Database Finalisation

5.1 Database Lock

5.1.1 Database Lock Process

Before database is locked the below mentioned processes have to be completed:

- Data entry complete for all CRFs
- Comparison between CRF tracking in the clinical trial management system and study database performed and all discrepancies eliminated
- Data cleaning complete
- Final run of plausibility checks performed for all CRFs
- Data comparison between first and second data entry performed and all discrepancies eliminated
- SAE reconciliation complete
- Coding complete

Access to the study database is removed for all personnel except for the data manager at GKM.

The data manager at GKM approves database lock.

5.1.2 Management of Data Changes after Database Lock

If any data changes should become necessary after database lock, these are performed by the data manager and communicated to the responsible biostatistician at GKM.

The data changes and the reasons of these are documented on a separate form that has to be signed by both the data manager and the biostatistician. The Head of Data Management reviews any changes after database lock and confirms this by signing on the same form.

5.2 Handover to Biostatistics

The locked database is handed over to biostatistics by providing a read only copy of the database to the responsible biostatistician at GKM.

5.3 Data Transfer

After database lock and statistical analysis, the source study database is transferred to Sanofi-Aventis Deutschland GmbH as SAS transport files.

6 Project Closure

6.1 Archiving

The locked database is stored on the server until project closure. This ensures a daily backup.

Afterwards all data are transferred to Sanofi-Aventis Deutschland GmbH for archiving.

6.2 Transfer of Documents

GKM sends documents for archiving via a secure confidential method, e.g. courier, to Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. The data manager at GKM ensures that the transfer is checked prior to sending to Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

The project manager at Sanofi-Aventis Deutschland GmbH confirms receipt.

7 Signatures

We herewith certify data management plan approval:


Data Manager, GKM

14.07.2017

Date


Signature


Project Manager, GKM

14.07.2017


Date


Signature


Project Manager,
Sanofi-Aventis
Deutschland GmbH

14.07.2017

Date


Signature

8 Document Revision History

Version	Version date	File name	Author	Date of approval
0.1	29 Feb 2016	PEARL_DMP_V0_1.pdf	██████████	15.04.2016
1.0	22 Apr 2016	PEARL_DMP_V1_0_20160422.pdf	██████████	09.06.2016
1.1	22 May 2017	PEARL_DMP_V1_1_20170522.pdf	██████████	

3.5.2 Data validation plan

PEARL

Prospektive Nicht-Interventionelle Studie zur Erfassung der
Wirksamkeit und Verträglichkeit des PCSK9-Inhibitors
Alirocumab (PRALUENT[®])

Studiennummer: ALIROL07871

Data Validation Plan

Version 2.0, 25.04.2017

Inhalt

1	Einleitung.....	3
2	Allgemeine Kontrollen	3
2.1	Abgleich zwischen CRF-Tracking-System und Datenbank	3
2.2	Prüfen auf Konsistenz	3
2.3	Prüfen von Texteinträgen auf unleserliche Einträge.....	3
2.4	Bearbeitung der Kommentare der Datenerfassung	3
2.5	Löschen von leeren Datensätzen	3
2.6	Kodierung.....	3
3	Spezielle Plausibilitätskontrollen	4
3.1	ID Identifikation	4
3.2	QS Arztfragebogen	5
3.3	TL Patiententracking-Log	8
3.4	IE Patientenselektion für die Dokumentation	9
3.5	SV Dokumentationen	10
3.6	DM Patientendaten, DMP, Krankenversicherung, LDL-C Zielwert.....	13
3.7	VS Gewicht und Blutdruck	14
3.8	DC Dyslipidämie-Anamnese	15
3.9	MH Vorbestehende Begleiterkrankungen	16
3.10	LB Laborwerte.....	18
3.11	CM Lipidsenkende Therapie	20
3.12	CMOTH Sonstige lipidsenkende Therapie	23
3.13	EX Therapie mit PRALUENT®	24
3.14	DS Therapiefortsetzung	25
3.15	AE_BASIS Bericht über unerwünschte Ereignisse.....	26
3.16	AE_CM Verdächtigtes Arzneimittel / Medizinprodukt	29
3.17	AE Unerwünschte Ereignisse.....	31
4	Unterschriften.....	33
5	Versionskontrollliste.....	34

1 Einleitung

Im Data Validation Plan sind die Kriterien zur Plausibilitätskontrolle sowie die Handhabung von unplausiblen Daten festgelegt. Die Daten werden vom Datenmanager in Zusammenarbeit mit dem Medical Advisor auf Korrektheit und Plausibilität überprüft.

Alle Korrekturen erfolgen durch Self Evident Corrections. Es erfolgen keine Nachfragen beim teilnehmenden Arzt durch den Datenmanager. Nachfragen, die unerwünschte Ereignisse betreffen, werden vom Medical Advisor gestellt.

2 Allgemeine Kontrollen

2.1 Abgleich zwischen CRF-Tracking-System und Datenbank

Zu Beginn der Plausibilitätskontrollen muss überprüft werden, ob alle eingegangenen CRF (Tabelle CRF im Tracking-System) auch erfasst wurden (Tabelle ID in der Datenbank) und umgekehrt.

2.2 Prüfen auf Konsistenz

Zu allen Patientennummern mit Datensätzen in den weiteren Tabellen der Datenbank muss ein Datensatz in der Tabelle ID vorhanden sein.

2.3 Prüfen von Texteinträgen auf unleserliche Einträge

Alle Variablen mit Texteinträgen müssen vor der weiteren Bearbeitung auf unleserliche Texteinträge (markiert durch Fragezeichen) überprüft werden. Diese müssen korrigiert bzw. gelöscht werden.

2.4 Bearbeitung der Kommentare der Datenerfassung

Die folgenden Variablen enthalten Kommentare der Datenerfassung und müssen aufgelistet und bearbeitet werden:

Tabelle	Variable
CO	COVAL

2.5 Löschen von leeren Datensätzen

In allen Tabellen müssen Datensätze, die keine Einträge außer der Patientenummer und ggf. der Datensatznummer enthalten, gelöscht werden.

2.6 Kodierung

Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse (Tabelle AE) erfolgt nach MedDRA in Englisch mit der neuesten Version, die zu Beginn der Kodierung zur Verfügung steht.

Die Kodierung der sonstigen lipidsenkenden Therapie (Tabelle CMOTH) erfolgt nach WHO Drug Dictionary (einschließlich ATC) in Englisch mit der neuesten Version, die zu Beginn der Kodierung zur Verfügung steht.

3 Spezielle Plausibilitätskontrollen

Im Folgenden werden die Tabellen der Datenbank mit den zu überprüfenden Variablen, deren Plausibilitätsbereich und der Aktion bei Abweichung vom Plausibilitätsbereich aufgeführt.

Wenn Datumsangaben innerhalb eines Bereichs zusammenpassen, aber das Jahr falsch ist, darf das Jahr korrigiert werden (z.B. Eingangserhebung am 28.12.2015, Zwischendokumentation 1 am 14.01.2015, Zwischendokumentation 2 am 28.01.2016: das Jahr von Zwischendokumentation 1 darf zu 2016 korrigiert werden).

3.1 ID Identifikation				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
STUDYID	Studiennummer	-	„ALIROL07871“	--
DOMAIN	Tabellenname	-	„ID“	--
SITEID	Arztnummer (von GKM vergeben)	-	Übertragung aus dem Clinical Trial Management System	--
SUBJID	Patientennummer (Mappennummer)	Alle Seiten	Muss auf allen Seiten vorhanden sein und übereinstimmen	--
INVISDAT	Datum Unterschrift	20	Nach oder gleich dem Datum der letzten Dokumentation Vor dem aktuellen Datum	--
INVISI	Unterschrift	20	1 = Unterschrift vorhanden 2 = Unterschrift fehlend	--

3.2 QS Arztfragebogen				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
STUDYID	Studiennummer	-	„ALIROL07871“	--
DOMAIN	Tabellenname	-	„QS“	--
SUBJID	Patientennummer (Mappennummer)	-	Übertragung aus Tabelle „ID“	--
AGE	Alter	1	Zwischen 18 und 100 Jahre	--
MEDSPEC1	Facharzt/ärztin für Allgemeinmedizin	1	1 = angekreuzt	--
MEDSPEC2	Hausärztlich täti- ge/r Internist/in	1	1 = angekreuzt	--
MEDSPEC3	Fachärztlich täti- ge/r Internist/in	1	1 = angekreuzt	--
MEDSPEC4	Internist/in mit Schwerpunkt Angiologie	1	1 = angekreuzt	--
MEDSPEC5	Internist/in mit Schwerpunkt Diabetologie	1	1 = angekreuzt	--
MEDSPEC6	Internist/in mit Schwerpunkt Endokrinologie	1	1 = angekreuzt	--
MEDSPEC7	Internist/in mit Schwerpunkt Kardiologie	1	1 = angekreuzt	--
MEDSPEC8	Internist/in mit Schwerpunkt Lipidologie DGFF	1	1 = angekreuzt	--
MEDSPEC9	Internist/in mit Schwerpunkt Nephrologie	1	1 = angekreuzt	--

3.2 QS Arztfragebogen				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
MEDSPEC99	Sonstiges	1	1 = angekreuzt und eine Spezifikation vorhanden Nicht angekreuzt und keine Spezifikation vorhanden	Wird angekreuzt, wenn eine Spezifikation vorhanden ist.
MEDSPECOTH	Sonstiges, Spezifikation	1	Muss eine medizinische Fachrichtung sein Darf keine der vorgegebenen Fachrichtungen sein	Wenn die Angabe einer der vorgegebenen Fachrichtungen (MEDSPEC1 - MEDSPEC9) entspricht, wird sie und das Kreuz bei „Sonstiges“ gelöscht und die betreffende Fachrichtung angekreuzt.
PATNUM	Anzahl Patienten (Scheine) pro Quartal, ca.	1	Zwischen 10 und 10000	--
PATNUMPKV	Anteil PKV Patienten ca.	1	Zwischen 0 und 100	Werte außerhalb des Plausibilitätsbereichs werden gelöscht.
MEDINST1	Art der medizinischen Einrichtung, Niedergelassen	1	1 = angekreuzt	--
MEDINST2	Art der medizinischen Einrichtung, Klinik/Ambulanz	1	1 = angekreuzt	--
MEDINST3	Art der medizinischen Einrichtung, MVZ	1	1 = angekreuzt	--
MEDINST4	Art der medizinischen Einrichtung, Reha	1	1 = angekreuzt	--
POSITION1	Lage der Praxis/Klinik, Großstadt	1	1 = angekreuzt	--
POSITION2	Lage der Praxis/Klinik, Mittelstadt	1	1 = angekreuzt	--

3.2 QS Arztfragebogen				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
POSITION3	Lage der Praxis/Klinik, Kleinstadt	1	1 = angekreuzt	--
POSITION4	Lage der Praxis/Klinik, ländlich	1	1 = angekreuzt	--
KVAREA	KV-Gebiet	1	1 = Baden-Württemberg 2 = Hessen 3 = Sachsen 4 = Bayern 5 = Mecklenburg-Vorpommern 6 = Sachsen-Anhalt 7 = Berlin 8 = Niedersachsen 9 = Schleswig-Holstein 10 = Bremen 11 = Nordrhein 12 = Thüringen 13 = Brandenburg 14 = Rheinland-Pfalz 15 = Westfalen-Lippe 16 = Hamburg 17 = Saarland	--
MEDREG1	Verfahrensweise unzureichend eingestellte Patienten, Überweisung an Facharzt/Lipid-spezialisten	1	1 = angekreuzt	--

3.2 QS Arztfragebogen				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
MEDREG2	Verfahrensweise unzureichend eingestellte Patienten, Überweisung an Lipidambulanz	1	1 = angekreuzt	--
MEDREG99	Verfahrensweise unzureichend eingestellte Patienten, Sonstiges	1	1 = angekreuzt	Wird angekreuzt, wenn eine Spezifikation vorhanden ist.
MEDREGOTH	Sonstiges Spezifikation	1	Muss eine plausible Verfahrensweise sein Darf keine der vorgegebenen Verfahrensweisen sein	Wenn die Angabe einer der vorgegebenen Verfahrensweisen (MEDREG) entspricht, wird sie und das Kreuz bei „Sonstiges“ gelöscht und die betreffende Verfahrensweise angekreuzt.

3.3 TL Patiententracking-Log				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
STUDYID	Studiennummer	-	„ALIROL07871“	--
DOMAIN	Tabellenname	-	„TL“	--
SUBJID	Patientennummer (Mappennummer)	-	Übertragung aus Tabelle „ID“	--
TLSEQ	Sequenznummer	-	--	--
VISDAT2	Besuchsdatum des Patienten	1	Nach oder gleich dem 30.11.2015 (Start der Studie) Vor dem aktuellen Datum	--
PARTYN	Patient nimmt an PEARL teil	1	1 = ja 2 = nein	Wenn beide angekreuzt sind, wird die Angabe gelöscht.
PATID	Falls ja, die Patientennummer	1	Muss plausibel sein	--

3.3 TL Patiententracking-Log				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
REASNO1	Hauptgrund für Nichtteilnahme, Entscheidung des Patienten	1	1 = angekreuzt	--
REASNO2	Hauptgrund für Nichtteilnahme, Entscheidung des Studienarztes	1	1 = angekreuzt	--
REASNO3	Hauptgrund für Nichtteilnahme, anderer Grund	1	1 = angekreuzt	--

3.4 IE Patientenselektion für die Dokumentation				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
STUDYID	Studiennummer	-	„ALIROL07871“	--
DOMAIN	Tabellenname	-	„IE“	--
SUBJID	Patientennummer (Mappennummer)	-	Übertragung aus Tabelle „ID“	--
INCL01	Bestehende Therapie mit PRALUENT®	1	1 = Ja 2 = Nein	Wenn beide angekreuzt sind, wird die Angabe gelöscht.
INCL02	Alter ≥ 18 Jahre	1	1 = Ja und Alter (berechnet aus Geburtsjahr und Datum der Eingangserhebung) ≥ 18 Jahre 2 = Nein und Alter < 18 Jahre	Wird auf „Ja“ gesetzt, wenn Alter ≥ 18 Jahre Wird auf „Nein“ gesetzt, wenn Alter < 18 Jahre
INCL03	Patienteninformation ausgehändigt	1	1 = Ja 2 = Nein	Wenn beide angekreuzt sind, wird die Angabe gelöscht.

3.4 IE Patientenselektion für die Dokumentation				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
INCL04	Unterschiedene Patienteneinverständniserklärung liegt vor	1	1 = Ja und Datum der Patienteneinverständniserklärung vorhanden 2 = Nein und Datum der Patienteneinverständniserklärung nicht vorhanden	Wird auf „Ja“ gesetzt, wenn ein Datum der Patienteneinverständniserklärung vorhanden ist.
EXCL01	Teilnahme an Studie LPS14245	1	1 = Ja 2 = Nein	Wenn beide angekreuzt sind, wird die Angabe gelöscht.
EXCL02	Kontraindikation zur Therapie mit PRALUENT®	1	1 = Ja 2 = Nein	Wenn beide angekreuzt sind, wird die Angabe gelöscht.

3.5 SV Dokumentationen				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
STUDYID	Studennummer	-	„ALIROL07871“	--
DOMAIN	Tabellenname	-	„SV“	--
SUBJID	Patientennummer (Mappenummer)	-	Übertragung aus Tabelle „ID“	--
VISITNUM	Dokumentationsnummer	-	1 = Eingangserhebung 2 = Zwischendokumentation 1 3 = Zwischendokumentation 2 4 = Dokumentationszeitpunkt 2 5 = Dokumentationszeitpunkt 3	--
VISDAT / VISMO / VISYR / VISTXT	Datum der Dokumentation	2, 8, 11, 14, 17	Nach oder gleich dem 30.11.2015 (Start der Studie) Nach dem Datum der vorherigen Dokumentation Vor dem aktuellen Datum	Wenn die Dokumentationen nicht in chronologischer Reihenfolge sind, wird das Datum wenn möglich korrigiert, ansonsten gelöscht. Wenn zwei Dokumentationen mit demselben Datum und denselben Daten vorliegen, wird eine von ihnen gelöscht. Wenn nach oder gleich dem aktuellen Datum, wird das Datum wenn möglich korrigiert, ansonsten gelöscht.

3.5 SV Dokumentationen					
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs	
ICDAT / ICMO / ICYR / ICTXT	Datum der Patienteneinverständniserklärung	2	Nach oder gleich dem 30.11.2015 (Start der Studie) Vor oder gleich dem Datum der Eingangserhebung	--	
PARSTSYM	Besserung Symptome partielle Statintoleranz	10, 13, 16, 19	1 = Ja 2 = Nein	Wenn beide angekreuzt sind, wird die Angabe gelöscht.	
AEYN	Unerwünschtes Ereignis	10, 13, 16, 19	1 = Ja und mindestens ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert mit Datum des Auftretens vor oder gleich dem Datum der aktuellen Dokumentation 2 = Nein	Wenn beide angekreuzt sind, wird die Angabe auf „Ja“ gesetzt. Wenn „Ja“ angekreuzt ist und kein entsprechendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert ist, wird nachgefragt.	
CONT	Weiterverordnung der Therapie durch aktuellen oder anderen Arzt	12, 18	1 = den aktuell behandelnden Arzt 2 = Überweisung an anderen Arzt	Wenn beide angekreuzt sind und weitere Informationen zur Überweisung vorhanden sind (Angabe bei REFER1 - REFER99 oder REFERREAS1 - REDERREAS99), wird die Angabe auf "Überweisung an anderen Arzt" gesetzt. Falls keine weitere Information zur Überweisung vorhanden ist, wird die Angabe gelöscht. Wenn eine Angabe zu CONT fehlt und weitere Informationen zur Überweisung vorhanden sind (Angabe bei REFER1 - REFER99 oder REFERREAS1 - REDERREAS99), wird die Angabe auf "Überweisung an anderen Arzt" gesetzt.	
REFER1	Facharzt/ärztin für Allgemeinmedizin	12, 18	1 = angekreuzt	--	
REFER2	Hausärztlich tätige/r Internist/in	12, 18	1 = angekreuzt	--	
REFER3	Fachärztlich tätige/r Internist/in	12, 18	1 = angekreuzt	--	
REFER4	Internist/in mit Schwerpunkt Angiologie	12, 18	1 = angekreuzt	--	

3.5 SV Dokumentationen				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
REFER5	Internist/in mit Schwerpunkt Diabetologie	12, 18	1 = angekreuzt	--
REFER6	Internist/in mit Schwerpunkt Endokrinologie	12, 18	1 = angekreuzt	--
REFER7	Internist/in mit Schwerpunkt Kardiologie	12, 18	1 = angekreuzt	--
REFER8	Internist/in mit Schwerpunkt Lipidologie DGFF	12, 18	1 = angekreuzt	--
REFER9	Internist/in mit Schwerpunkt Nephrologie	12, 18	1 = angekreuzt	--
REFER99	Sonstiges	12, 18	1 = angekreuzt und eine Spezifikation vorhanden Nicht angekreuzt und keine Spezifikation vorhanden	Wird angekreuzt, wenn eine Spezifikation vorhanden ist.
REFEROTH	Sonstiges Spezifikation	12, 18	Muss eine medizinische Fachrichtung sein Darf keine der vorgegebenen Fachrichtungen sein	Wenn die Angabe einer der vorgegebenen Fachrichtungen (REFER1 - REFER9) entspricht, wird sie und das Kreuz bei „Sonstiges“ gelöscht und die betreffende Fachrichtung angekreuzt.
REFERREAS1	Grund, Bessere geografische Erreichbarkeit für den Patienten	12, 18	1 = angekreuzt	--
REFERREAS2	Grund, Patient ist regelmäßig in der Praxis	12, 18	1 = angekreuzt	--

3.5 SV Dokumentationen				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
REFER REAS99	Grund, Sonstiges	12, 18	1 = angekreuzt und eine Spezifikation vorhanden Nicht angekreuzt und keine Spezifikation vorhanden	Wird angekreuzt, wenn eine Spezifikation vorhanden ist.
REFERREAS OTH	Sonstiges Spezifikation	12, 18	Muss ein Grund für die Überweisung sein Darf keiner der vorgegebenen Gründe sein	Wenn die Angabe einer der vorgegebenen Kategorien (REFERREAS1, REFERREAS2) entspricht, wird sie und das Kreuz bei „Sonstiges“ gelöscht und die betreffende Kategorie angekreuzt.

3.6 DM Patientendaten, DMP, Krankenversicherung, LDL-C Zielwert				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
STUDYID	Studennummer	-	„ALIROL07871“	--
DOMAIN	Tabellenname	-	„DM“	--
SUBJID	Patientennummer (Mappennummer)	-	Übertragung aus Tabelle „ID“	--
VISITNUM	Dokumentations- nummer	-	1 = Eingangserhebung	--
BRTHYR	Geburtsjahr	2	Zwischen 1916 und 1998	--
SEX	Geschlecht	2	1 = Männlich 2 = Weiblich	Wenn beide angekreuzt sind, wird die Angabe gelöscht.
HEIGHT	Größe	2	Zwischen 140 und 210 cm	--
DMPYN	Nimmt der Patient an einem Disease Management Pro- gramm teil	2	1 = Ja und eine ID-Nummer angegeben 2 = Nein und keine ID-Nummer angegeben	Wird auf „Ja“ gesetzt, wenn eine ID-Nummer angegeben ist. Wenn beide angekreuzt sind und keine ID-Nummer angege- ben ist, wird die Angabe gelöscht.
DMPID	ID-Nummer	2	Angabe muss plausibel sein	--
KV1	Krankenversiche- rung, gesetzlich	2	1 = angekreuzt	--

3.6 DM Patientendaten, DMP, Krankenversicherung, LDL-C Zielwert				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
KV2	Krankenversicherung, privat	2	1 = angekreuzt	--
KVYN	Beihilfeberechtigt	2	1 = Ja 2 = Nein	Wenn beide angekreuzt sind, wird die Angabe gelöscht.
LDLTAR1	LDL-C-Zielwert	2	Zwischen 70 und 160 mg/dl	--
LDLTAR2	LDL-C-Zielwert	2	Zwischen 1,8 und 4,1 mmol/l	--

3.7 VS Gewicht und Blutdruck				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
STUDYID	Studiennummer	-	„ALIROL07871“	--
DOMAIN	Tabellenname	-	„VS“	--
SUBJID	Patientennummer (Mappenummer)	-	Übertragung aus Tabelle „ID“	--
VISITNUM	Dokumentationsnummer	-	1 = Eingangserhebung 2 = Zwischendokumentation 1 3 = Zwischendokumentation 2 4 = Dokumentationszeitpunkt 2 5 = Dokumentationszeitpunkt 3	--
WEIGHT	Gewicht	2, 14, 17	Zwischen 40 und 200 kg Kleiner oder gleich Größe	Gewicht und Größe werden ausgetauscht (Eingangserhebung), wenn sie offensichtlich vertauscht sind.
SYSBP	Blutdruck systolisch	2, 8, 11, 14, 17	Zwischen 90 und 250 mmHg	Systolischer und diastolischer Blutdruck werden ausgetauscht, wenn sie offensichtlich vertauscht sind.
DIABP	Blutdruck diastolisch	2, 8, 11, 14, 17	Zwischen 50 und 130 mmHg Kleiner als systolischer Blutdruck	Systolischer und diastolischer Blutdruck werden ausgetauscht, wenn sie offensichtlich vertauscht sind.

3.8 DC Dyslipidämie-Anamnese				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
STUDYID	Studiennummer	-	„ALIROL07871“	--
DOMAIN	Tabellenname	-	„DC“	--
SUBJID	Patientennummer (Mappennummer)	-	Übertragung aus Tabelle „ID“	--
VISITNUM	Dokumentations- nummer	-	1 = Eingangserhebung	--
TOTSTYN	Totale Statinintoleranz	3	1 = Ja 2 = Nein	Wenn beide angekreuzt sind, wird die Angabe gelöscht.
PARSTYN	Partielle Statinintoleranz	3	1 = Ja 2 = Nein	Wenn beide angekreuzt sind, wird die Angabe gelöscht.
FHYN	Familiäre Hyper- cholesterinämie	3	1 = Ja 2 = Nein 98 = unbekannt	Wird auf „Ja“ gesetzt, wenn „Bestätigt durch genetische Diagnostik“ (DIAGYN) mit „Ja“ beantwortet ist. Wird auf „unbekannt“ gesetzt, wenn mehr als eine Option angekreuzt ist und „Bestätigt durch genetische Diagnostik“ nicht beantwortet ist.
DIAGYN	Bestätigt durch genetische Diag- nostik	3	1 = Ja 2 = Nein	Wenn beide angekreuzt sind, wird die Angabe gelöscht. Angabe „Nein“ wird gelöscht, wenn „Familiäre Hyper- cholesterinämie“ (FHYN) mit „nein“ oder „unbekannt“ beant- wortet ist.
LDLYN	LDL-Wert > 190 mg/dl (4,9 mmol/l)	3	1 = Ja 2 = Nein	Wenn beide angekreuzt sind, wird die Angabe gelöscht.
FAMLDLYN	Familienangehö- rige mit LDL-C > 190 mg/dl (4,9 mmol/l)	3	1 = Ja 2 = Nein 98 = unbekannt	Wenn mehr als eine Option angekreuzt ist, wird die Angabe auf „unbekannt“ gesetzt.
FAMKHKYN	Familienangehö- rige mit vorzeitiger KHK	3	1 = Ja 2 = Nein 98 = unbekannt	Wenn mehr als eine Option angekreuzt ist, wird die Angabe auf „unbekannt“ gesetzt.

3.8 DC Dyslipidämie-Anamnese				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
FAMXANYN	Familienangehörige mit Xanthomen	3	1 = Ja 2 = Nein 98 = unbekannt	Wenn mehr als eine Option angekreuzt ist, wird die Angabe auf „unbekannt“ gesetzt.
TXANYN	Tendinöse Xanthome	3	1 = Ja 2 = Nein	Wenn beide angekreuzt sind, wird die Angabe gelöscht.
ACYN	Vorbestehender Arcus corneae	3	1 = Ja 2 = Nein	Wenn beide angekreuzt sind, wird die Angabe gelöscht.

3.9 MH Vorbestehende Begleiterkrankungen				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
STUDYID	Studennummer	-	„ALIROL07871“	--
DOMAIN	Tabellenname	-	„MH“	--
SUBJID	Patientennummer (Mappennummer)	-	Übertragung aus Tabelle „ID“	--
VISITNUM	Dokumentationsnummer	-	1 = Eingangserhebung	--
MHYN	Kardiovaskuläre Erkrankungen	4	1 = Ja und weitere Angaben vorhanden 2 = Nein und keine weiteren Angaben vorhanden	Wird auf „Ja“ gesetzt, wenn eine der nachfolgenden Fragen mit „Ja“ beantwortet ist. Wenn beide angekreuzt sind und keine weiteren Angaben vorhanden sind, wird die Angabe gelöscht.
KHKYN	KHK	4	1 = Ja und weitere Angaben zu KHK vorhanden 2 = Nein und keine weiteren Angaben zu KHK vorhanden	Wird auf „Ja“ gesetzt, wenn ein KHK-Typ (KHKTYPE1 - KHKTYPE4) angegeben ist. Wenn beide angekreuzt sind und kein KHK-Typ angegeben ist, wird die Angabe gelöscht. Angabe „Nein“ wird gelöscht, wenn „Kardiovaskuläre Erkrankungen“ (MHYN) mit „nein“ beantwortet ist.

3.9 MH Vorbestehende Begleiterkrankungen				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
KHKTYPE1	Angiographisch nachgewiesene KHK	4	1 = angekreuzt	--
KHKTYPE2	Z.n. PCI (ggf. mit Stent Implantation)	4	1 = angekreuzt	--
KHKTYPE3	Z.n. koronarer Bypass-Operation (ACVB bzw. AMI)	4	1 = angekreuzt	--
KHKTYPE4	Z.n. Myokardinfarkt	4	1 = angekreuzt	--
ACSYN	Status post ACS	4	1 = Ja und weitere Angaben zu ACS vorhanden 2 = Nein und keine weiteren Angaben zu ACS vorhanden	Wird auf „Ja“ gesetzt, wenn ein Status post ACS (ACSTYPE1 - ACSTYPE3) angegeben ist. Wenn beide angekreuzt sind und kein Status post ACS angegeben ist, wird die Angabe gelöscht. Angabe „Nein“ wird gelöscht, wenn „Kardiovaskuläre Erkrankungen“ (MHYN) mit „nein“ beantwortet ist.
ACSTYPE1	Status post ACS, Spezifikation	4	1 = angekreuzt	-
ACSTYPE2	Status post ACS, Spezifikation	4	1 = angekreuzt	-
ACSTYPE3	Status post ACS, Spezifikation	4	1 = angekreuzt	-
HYPYN	Hypertonie	4	1 = Ja 2 = Nein	Wenn beide angekreuzt sind, wird die Angabe gelöscht. Angabe „Nein“ wird gelöscht, wenn „Kardiovaskuläre Erkrankungen“ (MHYN) mit „nein“ beantwortet ist.
HIYN	Herzinsuffizienz	4	1 = Ja 2 = Nein	Wenn beide angekreuzt sind, wird die Angabe gelöscht. Angabe „Nein“ wird gelöscht, wenn „Kardiovaskuläre Erkrankungen“ (MHYN) mit „nein“ beantwortet ist.

3.9 MH Vorbestehende Begleiterkrankungen				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
APOPYN	Z.n. Schlaganfall	4	1 = Ja 2 = Nein	Wenn beide angekreuzt sind, wird die Angabe gelöscht. Angabe „Nein“ wird gelöscht, wenn „Kardiovaskuläre Erkrankungen“ (MHYN) mit „nein“ beantwortet ist.
PAVKYN	pAVK	4	1 = Ja 2 = Nein	Wenn beide angekreuzt sind, wird die Angabe gelöscht. Angabe „Nein“ wird gelöscht, wenn „Kardiovaskuläre Erkrankungen“ (MHYN) mit „nein“ beantwortet ist.
DIABYN	Diabetes mellitus	4	1 = Ja und Angaben zu Typ und Insulinpflicht vorhanden 2 = Nein und keine Angaben zu Typ und Insulinpflicht vorhanden	Wird auf „Ja“ gesetzt, wenn ein Typ angegeben ist oder „insulinpflichtig“ mit „Ja“ beantwortet ist. Wenn beide angekreuzt sind und kein Typ angegeben ist und „insulinpflichtig“ nicht oder mit „Nein“ beantwortet ist, wird die Angabe gelöscht.
DIABTYPE	Diabetes mellitus, Typ	4	1 = Typ 1 2 = Typ 2	Wenn beide angekreuzt sind, wird die Angabe gelöscht.
INSYN	Insulinpflichtig	4	1 = Ja 2 = Nein	Wenn beide angekreuzt sind, wird die Angabe gelöscht. Angabe „Nein“ wird gelöscht, wenn „Diabetes mellitus“ (DIABYN) mit „nein“ beantwortet ist.
HBA1CTAR	Angestrebter HbA1c -Zielwert	4	Zwischen 6,5 und 7,5 %	--

3.10 LB Laborwerte				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
STUDYID	Studiennummer	-	„ALIROL07871“	--
DOMAIN	Tabellenname	-	„LB“	--
SUBJID	Patientennummer (Mappennummer)	-	Übertragung aus Tabelle „ID“	--

3.10 LB Laborwerte				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
VISITNUM	Dokumentationsnummer	-	1 = Eingangserhebung 2 = Zwischendokumentation 1 3 = Zwischendokumentation 2 4 = Dokumentationszeitpunkt 2 5 = Dokumentationszeitpunkt 3	--
HBA1C_LBORRES	HbA1c	4, 14, 17	Zwischen 3,0 und 15,0 %	--
LBHBA1CDAT / LBHBA1CMO / LBHBA1CYR / LBHBA1CTXT	Datum der letzten Messung von HbA1c	4, 14, 17	Nach dem Datum der letzten Messung bei der vorherigen Dokumentation Vor oder gleich dem Datum der aktuellen Dokumentation	--
LBLIPDAT / LBLIPMO / LBLIPYR / LBLIPTXT	Datum der letzten Messung der Blutfette	5, 8, 11, 14, 17	Nach dem Datum der letzten Messung bei der vorherigen Dokumentation Vor oder gleich dem Datum der aktuellen Dokumentation	--
LBLIPFAST	Nüchternmessung	5, 8, 11, 14, 17	1 = Ja 2 = Nein 98 = unbekannt	Wenn mehr als eine Option angekreuzt ist, wird die Angabe auf „unbekannt“ gesetzt.
CHOL1_LBORRES	Gesamt-Cholesterin	5, 8, 11, 14, 17	Zwischen 70 und 500 mg/dl	Werte, die offensichtlich bei der falschen Einheit eingetragen sind, werden der richtigen Einheit zugeordnet.
CHOL2_LBORRES	Gesamt-Cholesterin	5, 8, 11, 14, 17	Zwischen 1,8 und 13,0 mmol/l	
LDL1_LBORRES	LDL-Cholesterin	5, 8, 11, 14, 17	Zwischen 10 und 400 mg/dl	Werte, die offensichtlich bei der falschen Einheit eingetragen sind, werden der richtigen Einheit zugeordnet.
LDL2_LBORRES	LDL-Cholesterin	5, 8, 11, 14, 17	Zwischen 0,3 und 10,4 mmol/l	
HDL1_LBORRES	HDL-Cholesterin	5, 8, 11, 14, 17	Zwischen 20 und 400 mg/dl	Werte, die offensichtlich bei der falschen Einheit eingetragen sind, werden der richtigen Einheit zugeordnet.
HDL2_LBORRES	HDL-Cholesterin	5, 8, 11, 14, 17	Zwischen 0,5 und 10,4 mmol/l	

3.10 LB Laborwerte				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
TRIG1_LBORRES	Triglyzeride	5, 8, 11, 14, 17	Zwischen 50 und 600 mg/dl	Werte, die offensichtlich bei der falschen Einheit eingetragen sind, werden der richtigen Einheit zugeordnet.
TRIG2_LBORRES	Triglyzeride	5, 8, 11, 14, 17	Zwischen 0,6 und 6,8 mmol/l	
LPA1_LBORRES	Lp(a)	5, 8, 11, 14, 17	Zwischen 0 und 240 mg/dl	Werte, die offensichtlich bei der falschen Einheit eingetragen sind, werden der richtigen Einheit zugeordnet.
LPA2_LBORRES	Lp(a)	5, 8, 11, 14, 17	Zwischen 0 und 575 nmol/l	
AST_LBORRES	AST (GOT)	5, 8, 11, 14, 17	Zwischen 0 und 150 U/l	--
ALT_LBORRES	ALT (GPT)	5, 8, 11, 14, 17	Zwischen 0 und 150 U/l	--
CPK1_LBORRES	CPK	5, 8, 11, 14, 17	Zwischen 0 und 600 U/l	Werte, die offensichtlich bei der falschen Einheit eingetragen sind, werden der richtigen Einheit zugeordnet.
CPK2_LBORRES	CPK	5, 8, 11, 14, 17	Zwischen 0 und 10 µkat/l	

3.11 CM Lipidsenkende Therapie				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
STUDYID	Studiennummer	-	„ALIROL07871“	--
DOMAIN	Tabellenname	-	„CM“	--
SUBJID	Patientennummer (Mappennummer)	-	Übertragung aus Tabelle „ID“	--
VISITNUM	Dokumentationsnummer	-	1 = Eingangserhebung 2 = Zwischendokumentation 1 3 = Zwischendokumentation 2 4 = Dokumentationszeitpunkt 2 5 = Dokumentationszeitpunkt 3	--

3.11 CM Lipidsenkende Therapie				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
CMCAT	Kategorie	-	1 = Vor Start der Therapie mit PRALUENT® 2 = Parallel zur Therapie mit PRALUENT®	--
SIM_ CMDOSTOT	Simvastatin, Dosis in mg/Tag	6, 7, 9, 13, 15, 19	--	--
SIM	Therapie mit Simvastatin	-	1 = Therapie dokumentiert	Wird auf 1 gesetzt, wenn eine Tagesdosis angegeben ist, oder die Therapie auf irgendeine andere Art dokumentiert ist.
ATO_ CMDOSTOT	Atorvastatin, Dosis in mg/Tag	6, 7, 9, 13, 15, 19	--	--
ATO	Therapie mit Atorvastatin	-	1 = Therapie dokumentiert	Wird auf 1 gesetzt, wenn eine Tagesdosis angegeben ist, oder die Therapie auf irgendeine andere Art dokumentiert ist.
ROS_ CMDOSTOT	Rosuvastatin, Dosis in mg/Tag	6, 7, 9, 13, 15, 19	--	--
ROS	Therapie mit Rosuvastatin	-	1 = Therapie dokumentiert	Wird auf 1 gesetzt, wenn eine Tagesdosis angegeben ist, oder die Therapie auf irgendeine andere Art dokumentiert ist.
LOV_ CMDOSTOT	Lovastatin, Dosis in mg/Tag	6, 7, 9, 13, 15, 19	--	--
LOV	Therapie mit Lovastatin	-	1 = Therapie dokumentiert	Wird auf 1 gesetzt, wenn eine Tagesdosis angegeben ist, oder die Therapie auf irgendeine andere Art dokumentiert ist.
FLU_ CMDOSTOT	Fluvastatin, Dosis in mg/Tag	6, 7, 9, 13, 15, 19	--	--
FLU	Therapie mit Fluvastatin	-	1 = Therapie dokumentiert	Wird auf 1 gesetzt, wenn eine Tagesdosis angegeben ist, oder die Therapie auf irgendeine andere Art dokumentiert ist.
PRA_ CMDOSTOT	Pravastatin, Dosis in mg/Tag	6, 7, 9, 13, 15, 19	--	--
PRA	Therapie mit Pravastatin	-	1 = Therapie dokumentiert	Wird auf 1 gesetzt, wenn eine Tagesdosis angegeben ist, oder die Therapie auf irgendeine andere Art dokumentiert ist.
EZE_ CMDOSTOT	Ezetimib, Dosis in mg/Tag	6, 7, 9, 13, 16, 19	--	--
EZE	Therapie mit Ezetimib	-	1 = Therapie dokumentiert	Wird auf 1 gesetzt, wenn eine Tagesdosis angegeben ist, oder die Therapie auf irgendeine andere Art dokumentiert ist.

3.11 CM Lipidsenkende Therapie				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
FIB_ CMDOSTOT	Fibrate, Dosis in mg/Tag	6, 7, 10, 13, 16, 19	--	--
FIB	Therapie mit Fibrate	-	1 = Therapie dokumentiert	Wird auf 1 gesetzt, wenn eine Tagesdosis angegeben ist, oder die Therapie auf irgendeine andere Art dokumentiert ist.
BIL_ CMDOSTOT	Gallensäurebinder, Dosis in mg/Tag	6, 7, 10, 13, 16, 19	--	--
BIL	Therapie mit Gallensäurebinder	-	1 = Therapie dokumentiert	Wird auf 1 gesetzt, wenn eine Tagesdosis angegeben ist, oder die Therapie auf irgendeine andere Art dokumentiert ist.
CMAPHYN	Apherese	6, 7, 10, 13, 16, 19	1 = Ja und weitere Angaben vorhanden 2 = Nein und keine weiteren Angaben vorhanden	Wird auf „Ja“ gesetzt, wenn plausible weitere Angaben vor- handen sind. Wenn beide angekreuzt sind und keine weiteren Angaben vorhanden sind, wird die Angabe gelöscht.
APH_CMSTYR	Apherese seit, Jahr	6	Größer oder gleich dem Geburtsjahr Kleiner oder gleich dem Jahr der ersten Injektion von PRALUENT®	Wenn kleiner dem Geburtsjahr, wird die Angabe gelöscht. Wenn größer dem Jahr der ersten Injektion, wird die Angabe gelöscht.
APH1_ CMDOSFRQ	Häufigkeit, wöchentlich	6, 7, 10, 13, 16, 19	1 = angekreuzt	--
APH2_ CMDOSFRQ	Häufigkeit, Alle x Wochen	6, 7, 10, 13, 16, 19	Zwischen 2 und 10	Wenn gleich 1, dann wird die Angabe hier gelöscht und „wöchentlich“ angekreuzt.
APH1_ CMREAS	Hauptgrund, erhöhtes LDL	6, 7	1 = angekreuzt	--
APH2_ CMREAS	Hauptgrund, erhöhtes Lp(a)	6, 7	1 = angekreuzt	--
CMCHGYN	Änderung der bisherigen lipidsenkenden Therapie	7, 9, 13, 15, 19	1 = Ja 2 = Nein	Wenn beide angekreuzt sind, wird die Angabe gelöscht.
CMCHGDAT / CMCHGMO / CMCHGYR / CMCHGTX	Datum der Thera- pieänderung	9, 13, 15, 19	Nach dem Datum der vorherigen Dokumentation Vor oder gleich dem Datum der aktuellen Doku- mentation	--

3.12 CMOTH Sonstige lipidsenkende Therapie				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
STUDYID	Studiennummer	-	„ALIROL07871“	--
DOMAIN	Tabellenname	-	„CMOTH“	--
SUBJID	Patientennummer (Mappennummer)	-	Übertragung aus Tabelle „ID“	--
VISITNUM	Dokumentations- nummer	-	1 = Eingangserhebung 2 = Zwischendokumentation 1 3 = Zwischendokumentation 2 4 = Dokumentationszeitpunkt 2 5 = Dokumentationszeitpunkt 3	--
CMCAT	Kategorie	-	1 = Vor Start der Therapie mit PRALUENT® 2 = Parallel zur Therapie mit PRALUENT®	--
CMSEQ	Sequenznummer	-	--	--
CMTRT	Medikation / Therapie	6, 7, 10, 13, 16, 19	Pro Datensatz eine Medikation/Therapie Darf keiner der vorgegebenen Therapien ent- sprechen	Wenn die Therapie einer der vorgegebenen lipidsenkenden Therapien entspricht, wird der Eintrag hier gelöscht und bei der entsprechenden Therapie eingetragen. Einträge wie „Keine“ u.ä. werden gelöscht.
CMDOSTOT	Dosis	6, 7, 10, 13, 16, 19	--	--
CMDOSU	Einheit	6, 7, 10, 13, 16, 19	--	--

3.13 EX Therapie mit PRALUENT®				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
STUDYID	Studiennummer	-	„ALIROL07871“	--
DOMAIN	Tabellenname	-	„EX“	--
SUBJID	Patientennummer (Mappennummer)	-	Übertragung aus Tabelle „ID“	--
VISITNUM	Dokumentations- nummer	-	1 = Eingangserhebung 2 = Zwischendokumentation 1 3 = Zwischendokumentation 2 4 = Dokumentationszeitpunkt 2 5 = Dokumentationszeitpunkt 3	--
EXSTDAT / EXSTMO / EXSTYR / EXSTTXT	Datum der ersten Injektion	7	Gleich dem Datum der Eingangserhebung	--
EXDOSE	Dosierung	7, 9, 12, 15, 18	1 = 75 mg 2 = 150 mg	Wenn beide angekreuzt sind, wird Angabe gelöscht.
EXINJ	Wer hat die Injektion durchgeführt	7, 9, 12, 15, 18	1 = Patient/in selbst 2 = Arzt 3 = medizinisches Fachpersonal 4 = Angehörige/r	Wenn mehr als eine Option angekreuzt ist, wird die Angabe gelöscht.
EXLASTDAT / EXLASTMO / EXLASTYR / EXLASTTXT	Datum der letzten Injektion	9, 12, 15, 18	Nach oder gleich dem Datum der ersten Injektion (Seite 7) Nach oder gleich dem Datum der letzten Injektion bei der vorherigen Dokumentation Vor oder gleich dem Datum der aktuellen Dokumentation	--

3.14 DS Therapiefortsetzung				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
STUDYID	Studiennummer	-	„ALIROL07871“	--
DOMAIN	Tabellenname	-	„DS“	--
SUBJID	Patientennummer (Mappennummer)	-	Übertragung aus Tabelle „ID“	--
VISITNUM	Dokumentations- nummer	-	2 = Zwischendokumentation 1 3 = Zwischendokumentation 2 4 = Dokumentationszeitpunkt 2 5 = Dokumentationszeitpunkt 3	--
EXONGO	Fortsetzung der Therapie	9, 12, 15, 18	1 = Ja und Dosierung und ggf. Angaben zur Weiterverordnung vorhanden und kein Grund für Therapieabbruch angegeben 2 = Nein und Dosierung und ggf. Angaben zur Weiterverordnung nicht vorhanden und Grund für Therapieabbruch angegeben	Wird auf „Ja“ gesetzt, wenn Dosierung oder ggf. Angaben zur Weiterverordnung vorhanden sind und kein Grund für Therapieabbruch angegeben ist. Wird auf „Nein“ gesetzt, wenn keine Dosierung und keine Angaben zur Weiterverordnung vorhanden sind und ein Grund für Therapieabbruch angegeben ist. Wenn beide angekreuzt sind und keine weiteren Angaben vorhanden sind, wird die Angabe gelöscht.
EXONGO DOSE	Dosierung	9, 12, 15, 18	1 = 75 mg 2 = 150 mg	Wenn beide angekreuzt, dann wird Angabe gelöscht.
EXREAS1	Grund für Therapieabbruch, Wunsch des Patienten	9, 12, 15, 18	1 = angekreuzt	--
EXREAS2	Grund für Therapieabbruch, Wechsel auf anderen PCSK9 Inhibitor	9, 12, 15, 18	1 = angekreuzt	--
EXREAS3	Grund für Therapieabbruch, Auftreten eines unerwünschten Ereignisses	9, 12, 15, 18	1 = angekreuzt und mindestens ein unerwünsch- tes Ereignis dokumentiert mit Datum des Auftre- tens vor oder gleich dem Datum der aktuellen Dokumentation	Wenn angekreuzt und kein entsprechendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert ist, wird nachgefragt.

3.14 DS Therapiefortsetzung				
Variable	Inhalt	CRF Seite	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
EXREAS99	Grund für Therapieabbruch, Sonstiges	9, 12, 15, 18	1 = angekreuzt und eine Spezifikation vorhanden Nicht angekreuzt und keine Spezifikation vorhanden	Wird angekreuzt, wenn eine Spezifikation vorhanden ist.
EXREASOTH	Sonstiges, Spezifikation	9, 12, 15, 18	Muss ein Grund für Therapieabbruch sein Darf keiner der vorgegebenen Gründe sein	Wenn die Angabe einem der vorgegebenen Gründe (EXREAS1 - EXREAS3) entspricht, wird sie und das Kreuz bei „Sonstiges“ gelöscht und der betreffende Grund angekreuzt.

3.15 AE_BASIS Bericht über unerwünschte Ereignisse				
Variable	Inhalt	CRF Seite AE-Form	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
STUDYID	Studiennummer	-	„ALIROL07871“	--
DOMAIN	Tabellenname	-	„AE_BASIS“	--
SUBJID	Patientennummer (Mappennummer)	-	Übertragung aus Tabelle „ID“	--
AEREFID	Lokale Referenznummer	1	--	--
CNTRYID	Land	2	Muss ein Land sein, in dem die Studie stattfindet (z.B. Germany)	--
CMEVALYN	Liegt ein Medizinprodukt zur Überprüfung vor?	3	1 = Ja 2 = Nein	--
CMINUSE	Funktionsstörung trat bereits beim erstmaligen Gebrauch auf	3	1 = angekreuzt	--

3.15 AE_BASIS Bericht über unerwünschte Ereignisse				
Variable	Inhalt	CRF Seite AE-Form	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
CMSEVUSE	Funktionsstörung trat erst nach mehrmaliger Anwendung auf	3	1 = angekreuzt	--
AEDESCR	Zusammenfassende Beschreibung, Teil 1	6	--	--
AEDESCR2	Zusammenfassende Beschreibung, Teil 2	6	--	--
AEDESCR3	Zusammenfassende Beschreibung, Teil 3	6	--	--
AEDESCR4	Zusammenfassende Beschreibung, Teil 4	6	--	--
AESER	Schweregrad	7	1 = Nicht schwerwiegend und kein Kriterium für schwerwiegend angekreuzt 2 = Schwerwiegend und mindestens ein Kriterium für schwerwiegend angekreuzt	Wird auf „Schwerwiegend“ gesetzt, wenn ein Kriterium für schwerwiegend angekreuzt ist.
AESDTH	Kriterium für schwerwiegend, Tod	7	1 = angekreuzt und ein Todesdatum angegeben	Wird angekreuzt, wenn ein Todesdatum angegeben ist.
DTHDAT	Todesdatum	7	Nach oder gleich dem Datum des Auftretens des unerwünschten Ereignisses Vor dem aktuellen Datum	--
AESLIFE	Kriterium für schwerwiegend, lebensbedrohend	7	1 = angekreuzt	--

3.15 AE_BASIS Bericht über unerwünschte Ereignisse				
Variable	Inhalt	CRF Seite AE-Form	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
AESHOSP	Kriterium für schwerwiegend, Krankenhausaufenthalt oder dessen Verlängerung	7	1 = angekreuzt und Angaben zum Krankenhausaufenthalt vorhanden	Wird angekreuzt, wenn Angaben zum Krankenhausaufenthalt vorhanden sind.
HOSPSTDAT	Krankenhausaufenthalt von	7	Nach oder gleich dem Datum des Auftretens des unerwünschten Ereignisses Vor dem aktuellen Datum	--
HOSPENDAT	Krankenhausaufenthalt bis	7	Nach oder gleich dem Datum des Beginns des Krankenhausaufenthalts Vor dem aktuellen Datum	--
AESDISAB	Kriterium für schwerwiegend, dauerhafte oder signifikante Beeinträchtigung im Leben	7	1 = angekreuzt und eine Spezifikation vorhanden	Wird angekreuzt, wenn eine Spezifikation vorhanden ist.
AESDISABTXT	Dauerhafte oder signifikante Beeinträchtigung im Leben, Spezifikation	7	--	--
AESINFCT	Kriterium für schwerwiegend, Infektionsübertragung	7	1 = angekreuzt	--
AESCONG	Kriterium für schwerwiegend, kongenitale Anomalie bzw. Geburtsdefekt	7	1 = angekreuzt	--

3.15 AE_BASIS Bericht über unerwünschte Ereignisse				
Variable	Inhalt	CRF Seite AE-Form	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
AESINTV	Kriterium für schwerwiegend, erforderliche Maßnahmen (nur für Medizinprodukte)	7	1 = angekreuzt und eine Spezifikation vorhanden	Wird angekreuzt, wenn eine Spezifikation vorhanden ist.
AESINTVTEXT	Erforderliche Maßnahmen (nur für Medizinprodukte), Spezifikation	7	--	--

3.16 AE_CM Verdächtigtes Arzneimittel / Medizinprodukt				
Variable	Inhalt	CRF Seite AE-Form	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
STUDYID	Studiennummer	-	„ALIROL07871“	--
DOMAIN	Tabellenname	-	„AE_CM“	--
SUBJID	Patientennummer (Mappenummer)	-	Übertragung aus Tabelle „ID“	--
AEREFID	Lokale Referenznummer	-	Übertragung aus Tabelle „AE_BASIS“	--
CMSEQ	Sequenznummer	-	--	--
CMTRT	Handelsname / Wirkstoff(e)	3	--	--
CMPSTRG	Stärke / Form	3	--	--
CMREL	Kausalität	3	1 = Ja (yes) 2 = Nein (no) 3 = Nicht bekannt (unk) 4 = Nicht berichtet (not reported) 5 = Siehe Abschnitt 7 (see section 7)	--

3.16 AE_CM Verdächtigtes Arzneimittel / Medizinprodukt				
Variable	Inhalt	CRF Seite AE-Form	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
CMINDC	Indikation	3	--	--
CMDOSE	Dosis	3	--	--
CMDOSU	Einheit	3	--	--
CMDOSFRQ	Frequenz	3	--	--
CMLOT	Charge	3	--	--
CMSTDAT / CMSTMO / CMSTYR / CMSTTXT	Startdatum	3	--	--
CMENDAT / CMENMO / CMENYR / CMENTXT	Enddatum	3	--	--
CMDUR	Dauer	3	--	--
CMROUTE	Applikationsweg	3	--	--
CMCPROD	Produkt aus der Sanofi-Gruppe	3	1 = Ja (yes) 2 = Nein (no) 3 = Nicht bekannt (unk)	--

3.17 AE Unerwünschte Ereignisse				
Variable	Inhalt	CRF Seite AE-Form	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
STUDYID	Studiennummer	-	„ALIROL07871“	--
DOMAIN	Tabellenname	-	„AE“	--
SUBJID	Patientennummer (Mappennummer)	-	Übertragung aus Tabelle „ID“	--
AEREFID	Lokale Referenz- nummer	-	Übertragung aus Tabelle „AE_BASIS“	--
CNTRYID	Land	-	Übertragung aus Tabelle „AE_BASIS“	--
AESEQ	Sequenznummer	-	--	--
AETERM	Ereignis	5	Muss ein unerwünschtes Ereignis sein	--
AESTDAT / AESTMO / AESTYR / AESTTXT	Datum des Auftre- tens	5	Nach oder gleich dem Datum der Einverständ- niserklärung Vor dem aktuellen Datum	--
AEENDAT / AEENMO / AEENYR / AEENTXT	Enddatum	5	Nach oder gleich dem Datum des Auftretens Vor dem aktuellen Datum	--
AEDUR	Dauer	5	--	--
AEOUT	Ausgang des Ereignisses	5	1 = Wiederhergestellt (recovered) 2 = Mit bleibenden Folgen (recovered with sequelae) 3 = Besserung (recovering) 4 = Anhaltend (not (yet) recovered) 5 = Nicht bekannt (unknown) 6 = Nicht berichtet (not reported) 7 = Tödlich (fatal) 8 = Nicht zutreffend (NA) 9 = Stabilisiert (stabilized)	--
AETREAT	Korrektive Maß- nahmen	5	--	--

3.17 AE Unerwünschte Ereignisse				
Variable	Inhalt	CRF Seite AE-Form	Plausibilitätsbereich	Aktion, wenn außerhalb des Plausibilitätsbereichs
AEACN	Produktbezogene Maßnahme	5	1 = Keine (none) 2 = Therapie abgebrochen (discontinued permanently) 3 = Therapie unterbrochen (stopped temporarily) 4 = Dosis erhöht (dose increased) 5 = Dosis reduziert (dose reduced) 6 = (Abbruch unbekannter Grund (drug withdrawn NOS) 7 = Nicht bekannt (unknown) 8 = Nicht zutreffend (NA) Wenn 2 oder 6 und das verdächtige Arzneimittel ist PRALUENT [®] , darf im Dokumentationsbogen bei der entsprechenden Dokumentation die Frage nach der Fortsetzung der Therapie (DS.EXONGO) nicht mit „Ja“ beantwortet sein und es darf kein Datum der letzten Injektion (EX.EXLASTDAT) eingetragen sein, das nach dem Enddatum von PRALUENT [®] im Bericht über unerwünschte Ereignisse (AE_CM.CMENDAT) liegt.	Unplausible Angaben werden nachgefragt.
AEDEC	Besserung nach Absetzen	5	1 = Ja (yes) 2 = Nein (no) 3 = Nicht bekannt (unk) 4 = Nicht zutreffend (NA)	--
AEREC	Wiederkehrend nach erneuter Anwendung	5	1 = Ja (yes) 2 = Nein (no) 3 = Nicht bekannt (unk) 4 = Nicht zutreffend (NA)	--

4 Unterschriften

Hiermit wird dieser Data Validation Plan freigegeben:


Datenmanager, GKM

25.4.17

Datum


Unterschrift


Projektmanager, GKM

25.4.17

Datum


Unterschrift


Medical Advisor, GKM

25.04.17

Datum


Unterschrift


Biostatistiker, GKM

25.4.17


Datum


Unterschrift


Project Manager,
Sanofi Aventis
Deutschland GmbH

18.5.2017

Datum


Unterschrift

5 Versionskontrollliste

Version	Datum der Erstellung	Dateiname	Autor	Datum der Freigabe
0.1	20.07.2016	DVP_PEARL_V0_1.pdf	██████████	
1.0	29.07.2016	DVP_PEARL_V1_0.pdf	██████████	12.08.2016
1.1	20.04.2017	DVP_PEARL_V1_1.pdf	██████████	24.04.2017
2.0	25.04.2017	DVP_PEARL_V2_0.pdf	██████████	

3.6 OTHER REGISTRY INFORMATION

3.6.1 Safety reporting

Details on the management and reporting of adverse events/adverse reactions can be found in the observational plan (see [Section 3.1](#)). Generally, any kind of adverse event was to be reported from the time the physician obtains the patient's informed consent until 7 days after the end of the observation period of the respective patient. Adverse events were to be reported immediately after becoming aware of it (within 24 hours or at the next working day at the latest) via fax or e-mail to the designated CRO. Additionally, information of occurring adverse events were to be entered on the respective adverse event form of the CRF.

3.6.1.1 Adverse events (AE)

An adverse event (AE) is defined as any untoward medical occurrence in a patient which does not necessarily have a causal relationship with their treatment. An adverse event can therefore be any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of alirocumab, whether or not the event is considered causally related to the use of the product. Any worsening of a pre-existing condition or illness is to be considered an adverse event as well.

The participating physician was asked to assess the relationship of the adverse event to the use of alirocumab to detect adverse drug reactions.

3.6.1.2 Serious adverse events (SAE)

Serious adverse events (SAEs) are AEs that fulfill the following seriousness criteria: Death of subject, life threatening, hospitalization, prolongation of hospitalization, congenital anomaly, persistent or significant disability/incapacity.

3.6.1.3 Adverse events of Special Interest (AESI)

In case of adverse events of special interest (for alirocumab these include pregnancy of a participating female patient or the spouse of a participating male patient, symptomatic overdose, increase of alanine aminotransferase), occurrence has to be reported instantaneously (i.e. within 24 hours) to Sanofi-Aventis – irrespective whether it is serious or not.

3.7 REGULATORY AUTHORITIES' SUBMISSIONS BY COUNTRY

3.7.1 Ethics committee



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

ETHIKKOMMISSION BEI DER LMU MÜNCHEN



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Klinische Forschung
[REDACTED]
Potsdamer Str. 8
10785 Berlin

Vorsitzender:

[REDACTED]
Telefon+49 (0)89 440055191
Telefax+49 (0)89 440055192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de
www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Anschrift:
Pettenkoferstr. 8a
D-80336 München

17.11.2015 Hb /sc

Cc: [REDACTED]

Unser Zeichen: **585-15** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Beratung nach Fakultätsrecht

Studientitel: ALIROL07871 (PEARL): Prospektive Nicht-Interventionelle Studie zur Erfassung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des PCSK9-Inhibitors Alirocumab (Praluent®)

Antragsteller: [REDACTED]

Sehr geehrter Herr [REDACTED]

besten Dank für Ihr Schreiben vom 09.11.2015 mit der Beantwortung unserer Fragen bzw. Erfüllung der Auflagen und den noch ausstehenden bzw. überarbeiteten Unterlagen:

- Patienteninformation und Einwilligungserklärung.

Die Ethikkommission (EK) kann Ihrer Studie nun die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkennen.

- Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die EK die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.
- Änderungen des Studienprotokolls sind der EK mitzuteilen.
- Das Ende der Studie ist anzuzeigen und das Ergebnis der Studie mitzuteilen.

Für Ihre Studie wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

[REDACTED]
Vorsitzender der Ethikkommission

Mitglieder der Kommission:

[REDACTED]

3.7.2 Registry information

Newsletter | RSS Feeds | Kontakt | English | Deutsch



Paul-Ehrlich-Institut

Informationen Institut Forschung Arzneimittel Vigilanz IVD Veranstaltungen Service

Suchbegriff

Informationen für

- ▶ Patienten und Verbraucher
- ▶ Antragsteller und Pharmazeutische Unternehmer
- ▶ Ärzte und Apotheker
- ▶ Tierärzte
- ▶ Journalisten
- ▶ Meldepflichtige

Stellenangebote

Sitemap

Qualitätskriterien

Datenschutzerklärung

Haftungsausschluss

Impressum

Informationen in

- Leichte Sprache
- Gebärdensprache

> HOME

> [Prospektive Nicht-Interventionelle Studie zur Erfassung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des PCSK9-Inhibitors Alirocumab \(Praluent\) - PEARL](#)

Nicht-interventionelle Studie (Anwendungsbeobachtung) NIS-Nr.: 320

Studiencode: ALIROL07871

Allgemeine Angaben

Institution: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Titel der NIS: Prospektive Nicht-Interventionelle Studie zur Erfassung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des PCSK9-Inhibitors Alirocumab (Praluent) - PEARL

Ziel der NIS: Wirksamkeit von Praluent gemessen am lipidsenkenden Effekt von Alirocumab auf den LDL-Cholesterin (low-density lipoprotein) Spiegel nach ca. 24 Wochen

Ort der Durchführung:	nur Deutschland	NIS angefordert:	nein
Patientenanzahl insgesamt:	2000	Anzahl Ärzte insgesamt:	2000
Patientenanzahl in Deutschland:	2000	Ärzte in Deutschland:	2000

weitere Angaben und Unterlagen

Anzeige am:	24.11.2015	Geplanter Beginn:	25.11.2015
--------------------	------------	--------------------------	------------

3.8 REPORT APPROVAL

3.8.1 Coordinating physician's approval

**Study report: Principal or coordinating Investigator
signature form**


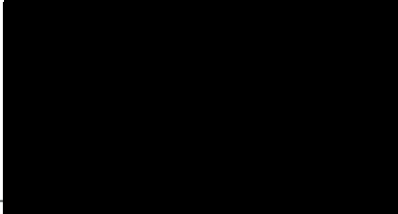


QSD-002223

Page 1 of 1

Product Code:	<i>Alirocumab</i>
Study Code / Name:	<i>ALIROL07871 / PEARL Praluent NIS</i>
Study Title:	<i>Prospective non-interventional study to assess the efficacy and tolerability of the PCSK9 inhibitor alirocumab (PRALUENT®)</i>
Document Type:	<input type="checkbox"/> Clinical Study Report <input checked="" type="checkbox"/> Product Registry Report <input type="checkbox"/> Disease Registry Report <input type="checkbox"/> Compassionate Use Cohort Study Report
Final draft dated:	15-Nov-2017

I have read this report and confirm that to the best of my knowledge, it accurately describes the conduct and results of the study.

Investigator Medical Clinic IV - Großhadern Clinic of the University of Munich Marchioninstr. 15 81377 Munich, Germany 	 Signature Date: Nov. 22, 2017
---	--

Ensure that the printed copy of this document is the current version available on the Intranet.

Property of the Sanofi Group - strictly confidential

3.8.2 The Company's approval

Study report or synopsis Sponsor approval form for local/regional Medical Affairs studies



QSD-010939

Page 1 of 1

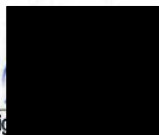
Product Code:	Alirocumab		
Study Code / Name:	ALIROL07871 / PEARL Praluent NIS		
Study Title:	Prospective non-interventional study to assess the efficacy and tolerability of the PCSK9 inhibitor alirocumab (PRALUENT®)		
Document Type: (Tick appropriate box)	<input type="checkbox"/> Clinical Study Report	/	<input type="checkbox"/> Synopsis
	<input checked="" type="checkbox"/> Product Registry Report	/	<input type="checkbox"/> Synopsis
	<input type="checkbox"/> Disease Registry Report	/	<input type="checkbox"/> Synopsis
	<input type="checkbox"/> Compassionate Use Cohort Study Report	/	<input type="checkbox"/> Synopsis
Name of Medical Director (i.e. individual responsible for medical oversight of the report)	[REDACTED]		

THE STUDY REPORT / SYNOPSIS

Final Draft dated 12-12-2017

is APPROVED*.

*Note: to approve the document, the Medical Director should ensure that the local PV responsible has reviewed the document and comments have been incorporated

Sponsor's responsible medical officer:		
<input checked="" type="checkbox"/> Medical Director	[REDACTED]	[REDACTED]
		 Date: 12-12-2017

Ensure that the printed copy of this document is the current version available on the Intranet.

Property of the Sanofi Group - strictly confidential

4 APPENDIX IV - PUBLICATIONS

4.1 REFERENCES

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014. 129: e28-e292.

Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. *American heart journal* (2015); 169 (6): 906-915.

Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial Hypercholesterolemia: Developments in Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014. 111(31-32): 523–529.

Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. NCT-Nummer: NCT01709513. *Journal of Clinical Lipidology* 2015; 9(6):758–769.

Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2012*. Brussels: European Society of Cardiology; 2012.

Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015 Mar 15;372(16):1489-99.

Roth EM, McKenney JM. ODYSSEY MONO: effect of alirocumab 75 mg subcutaneously every 2 weeks as monotherapy versus ezetimibe over 24 weeks. *Future cardiology* 2015; 11 (1):27-37.

World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death. 2017 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>; visited Sept. 2017)

The PEARL non-interventional study on real-world use of alirocumab in German clinical practice – rationale, design and interim data from the first 247 patients

Klaus G Parhofer,¹ Berndt von Stritzky,² W Dieter Paar²

¹Medical Department IV - Grosshadern, University of Munich, Munich, Germany; ²Medical Department, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin, Germany

Background

- Patients with elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels have an increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events.¹
- Recently published consensus statements indicate that it may be reasonable to consider therapy with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors for patients with ASCVD who are not adequately treated with maximally tolerated statins.²⁻⁶
- Alirocumab, a fully human monoclonal antibody to PCSK9, significantly reduced LDL-C levels in ODYSSEY Phase III studies including patients with and without heterozygous familial hypercholesterolaemia (HeFH), either as monotherapy or in addition to statin ± other lipid-lowering therapies (LLTs).⁷⁻⁹
- In a real-life setting, data on efficacy and safety of alirocumab are limited.

Purpose

- The PEARL (Prospektive Nicht-Interventionelle Studie zur Erfassung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des PCSK9-Inhibitors PRALUENT) study evaluated the efficacy and safety of the PCSK9 inhibitor alirocumab in patients with hypercholesterolaemia in a real-world setting.
- This analysis presents the interim data from the first 252 patients.

Methods

- PEARL was an open-label, prospective, multicentre, non-interventional study conducted in Germany (Nicht-interventionelle Studie number: 320).
- Patients who had elevated LDL-C >1.81 or 2.59 mmol/L (70 or 100 mg/dL; depending on cardiovascular risk) despite maximal tolerated non-alirocumab LLTs and subsequently receiving ≥1 dose of alirocumab 75 or 150 mg every 2 weeks (Q2W) were enrolled and followed for 24 weeks.
- The decision to prescribe alirocumab was independent from the inclusion into the study.
- Overall, 1100 patients were expected to be included in the study.
- Physicians could adjust the alirocumab dose (75 or 150 mg Q2W) based on their own clinical judgment throughout the study.
- The primary efficacy endpoint was percentage reduction of LDL-C with alirocumab treatment after 24 weeks.
- The intention-to-treat (ITT) analysis (n=247) included all patients who received ≥1 dose of alirocumab within this study and who had ≥1 post-baseline value.
- Safety was observed throughout the study.
- Safety analysis (n=252) included all patients who received ≥1 dose of alirocumab within this study.

Results

- Baseline characteristics are presented in Table 1.
- Most patients (91.1%) had a history of cardiovascular disease.
- In total, 49.4% of patients had HeFH and 29.1% had diabetes mellitus; 46.6% were statin intolerant and 25.1% were partially statin intolerant.
- Mean (SD) LDL-C was 4.58 ± 1.52 mmol/L (177.6 ± 58.5 mg/dL), despite ongoing LLT.

Efficacy data

- The initial alirocumab dose was 75 mg Q2W in 76.9% of patients and 150 mg Q2W in 22.3% of patients (0.8% [n=2] missing).
- During the study, 13.4% of patients received alirocumab dose increase from 75 mg to 150 mg Q2W, and in 1.2% of patients the dose was decreased from 150 mg to 75 mg Q2W.
- In total, 19.4% of patients discontinued alirocumab therapy.
- Mean percentage change from baseline to Week 24 in LDL-C was –49.3% (Figure 1).
- At Week 24, mean LDL-C was 2.26 mmol/L (87.1 mg/dL).
- In total, 58.7% (n=145) of patients achieved LDL-C levels ≤1.81 or 2.59 mmol/L (70 or 100 mg/dL; depending on cardiovascular risk) at Week 24.
- The mean absolute change from baseline to Week 24 in LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), total cholesterol, triglycerides and lipoprotein (a) (Lp[a]) are presented in Figure 2.

Safety analysis

- Treatment-emergent adverse events (TEAEs) were reported in 12.3% of patients, with myalgia (9.3%) and fatigue (6.7%) being among the most common (Table 2).

Table 1. Patient characteristics and lipids at baseline (ITT analysis)

	Patients (n=247)
Age, years, mean (SD)	61.6 (11.7)
Male, n (%)	171 (69.2)
HeFH, n (%)	122 (49.4)
Hypertension, n (%)	170 (68.8)
CHF, n (%)	40 (16.2)
Diabetes mellitus, n (%)	72 (29.1)
Type 1	5 (6.9)
Type 2	65 (90.3)
Insulin dependency	21 (29.2)
Any cardiovascular disease, n (%)	225 (91.1)
CHD	178 (72.1)
ACS	87 (35.2)
PAD	29 (11.7)
Cerebrovascular disease	18 (7.3)
Statins, n (%)	169 (68.4)
Statin monotherapy	49 (19.8)
1 statin with/without LLT [†]	96 (38.8)
≥2 statins with/without LLT [†]	24 (9.7)
LLT [†] (without statins), n (%)	27 (10.9)
Other LLTs, n (%)	5 (2.0)
Total statin intolerance, [‡] n (%)	115 (46.6)
Partial statin intolerance, [§] n (%)	62 (25.1)
Apheresis, n (%)	13 (5.3)
Lipids, mean (SD), mmol/L [mg/dL]	
LDL-C	4.58 (1.52) [177.6 (58.5)]
HDL-C	1.3 (0.4) [49.6 (16.6)]
Total cholesterol	6.8 (1.9) [260.9 (74.8)]
Triglycerides, median (Q1:Q3)	1.9 (1.4:3.1) [171.0 (122.0:273.0)]
Lp(a), median (Q1:Q3), mg/dL	55.0 (13.0:107.0)

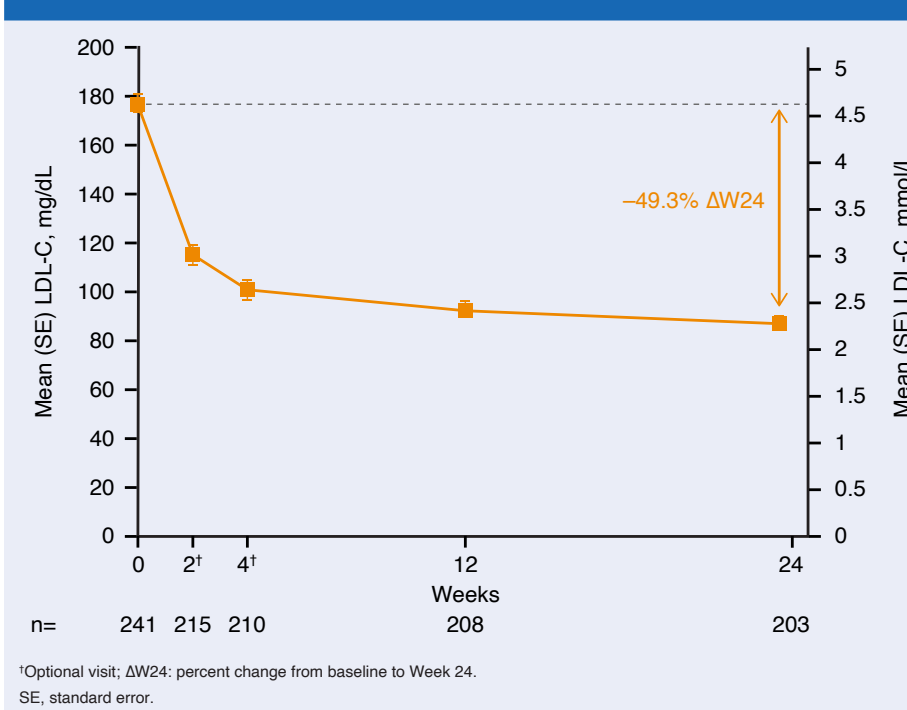
[†]Defined as ezetimibe, fibrates and bile acid sequestrant.

[‡]Statin intolerance was defined as inability to tolerate ≥2 statins (one statin at the lowest daily starting dose [i.e. rosuvastatin 5 mg, atorvastatin 10 mg, simvastatin 10 mg, lovastatin 20 mg, pravastatin 40 mg, fluvastatin 40 mg or pitavastatin 2 mg], and another statin at any dose) due to unexplained skeletal muscle-related symptoms, other than due to strain or trauma that began or increased during statin treatment and resolved with statin discontinuation.

[§]Partial statin intolerance was defined as inability to tolerate sufficient statin dose to reach treatment target.

ACS, acute coronary syndrome; CHD, coronary heart disease; CHF, congestive heart failure; PAD, peripheral arterial disease.

Figure 1. LDL-C over time (ITT analysis)



[†]Optional visit; ΔW24: percent change from baseline to Week 24. SE, standard error.

Figure 2. Mean absolute change from baseline to Week 24 in LDL-C, HDL-C, total cholesterol, triglycerides and Lp(a) (ITT analysis)

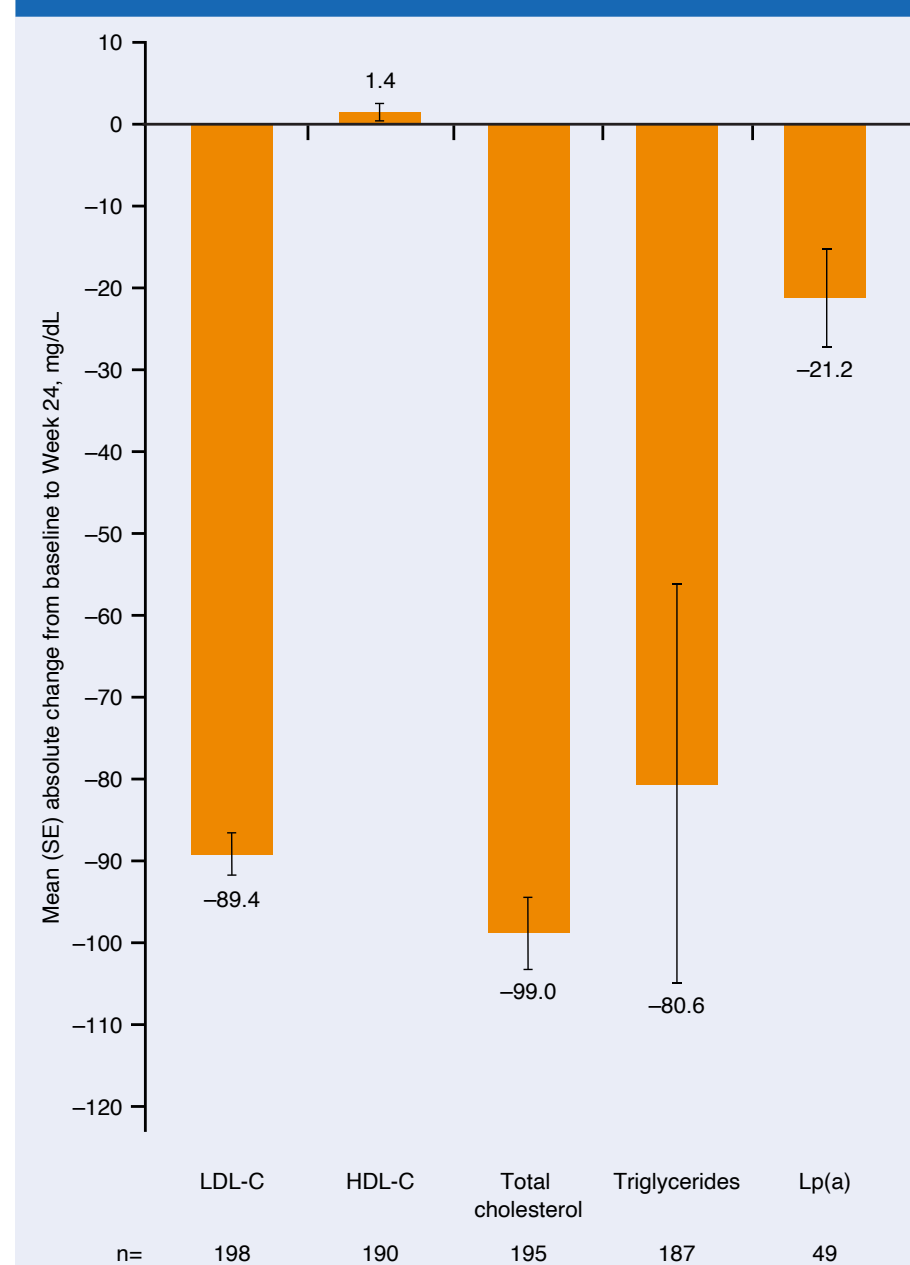


Table 2. Safety summary (safety analysis)

n (%)	All patients (n=252)
Any TEAE	31 (12.3)
Treatment-emergent SAE	3 (1.2)
TEAE leading to death	0
TEAE leading to permanent treatment discontinuation [†]	27 (10.7)
TEAEs occurring in ≥2% of patients	
Myalgia	7 (9.3)
Fatigue	5 (6.7)
Arthralgia	3 (4.0)
Blood creatine phosphokinase increased	3 (4.0)
Diarrhoea	3 (4.0)
Asthenia	2 (2.7)
Erythema	2 (2.7)
Headache	2 (2.7)
Hyperhidrosis	2 (2.7)
Nausea	2 (2.7)
Pain in extremity	2 (2.7)
Pruritus	2 (2.7)
Sleep disorder	2 (2.7)
Weight increase	2 (2.7)

[†]Patients could provide multiple reasons: patient's wish (n=22); adverse event (n=11); therapy change to another PCSK9 inhibitor (n=1); other reasons (n=23); no reason specified (n=4). SAE, serious adverse event.

Conclusions

- The PEARL study assessed the efficacy and safety of alirocumab 75 or 150 mg Q2W in real-world use in patients with and without HeFH.
- In a real-world setting, the PEARL study data showed that alirocumab was mostly used in patients with high cardiovascular risk and complete/partial statin intolerance.
- Alirocumab efficacy was consistent with that observed in the ODYSSEY Phase III programme, in particular studies with the alirocumab 75 mg Q2W dosing regimen (with possible dose adjustment to 150 mg Q2W at Week 12); during the PEARL study, 86.6% of patients remained on alirocumab 75 mg Q2W without requiring dose increase.
- Alirocumab was generally well tolerated.
- Final results for the PEARL study are expected in Q4 2017.
- To our knowledge, PEARL is the first post-marketing report on efficacy and safety of alirocumab in real-world use in patients with and without HeFH.

References

1. Catapano AL et al. *Atherosclerosis*. 2016;253:281–344.
2. Landmesser U et al. *Eur Heart J*. 2017;38:2245–2255.
3. Lloyd-Jones DM et al. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:92–125.
4. Orringer CE et al. *J Clin Lipidol*. 2017;11:880–890.
5. Ibanez B et al. *Eur Heart J*. 2017 [Epub ahead of print].

6. Lloyd-Jones DM et al. *J Am Coll Cardiol*. 2017 [Epub ahead of print].
7. Farnier M et al. *Int J Cardiol*. 2016;223:750–757.
8. Roth EM et al. *Int J Cardiol*. 2014;176:55–61.
9. Moriarty PM et al. *J Clin Lipidol*. 2015;9:758–769.

Acknowledgements

This study was funded by Regeneron Pharmaceuticals, Inc. and Sanofi. Medical writing support was provided by Prime, Knutsford, UK, funded by Regeneron Pharmaceuticals, Inc. and Sanofi.

Disclosures

Klaus G Parhofer has received research support from Genzyme, Merck Sharp & Dohme, Novartis and Sanofi, and has received honoraria as a consultant or speaker for Aegerion, Amgen, Fresenius, Genzyme, Kaneka, Kowa, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Regeneron Pharmaceuticals Inc., Roche and Sanofi.

Berndt von Stritzky and W Dieter Paar are employees of and stockholders in Sanofi.

Presented at the Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) Herztag 2017

4.2 PUBLICATIONS/ABSTRACTS OF THE REGISTRY RESULTS

4.3 PUBLICATIONS CITED IN THE REFERENCE LIST

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014. 129: e28-e292.

Available at: <http://circ.ahajournals.org/content/129/3/e28.long>

Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. *American heart journal* (2015); 169 (6): 906-915.

Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870315001684>

Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial Hypercholesterolemia: Developments in Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014. 111(31-32): 523–529.

Available at: <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article?id=161193>

Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. NCT-Nummer: NCT01709513. *Journal of Clinical Lipidology* 2015; 9(6):758–769.

Available at:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1933287415003670?via%3Dihub>

Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2012*. Brussels: European Society of Cardiology; 2012.

Available at: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf

Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015 Mar 15;372(16):1489-99.

Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1501031>

Roth EM, McKenney JM. ODYSSEY MONO: effect of alirocumab 75 mg subcutaneously every 2 weeks as monotherapy versus ezetimibe over 24 weeks. *Future cardiology* 2015; 11 (1):27-37.

Available at: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fca.14.82>

World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death. 2017 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>; visited Sept. 2017)

Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>

5 REFERENCES

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014. 129: e28-e292.

Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. *American heart journal* (2015); 169 (6): 906-915.

Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial Hypercholesterolemia: Developments in Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014. 111(31-32): 523–529.

Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. NCT-Nummer: NCT01709513. *Journal of Clinical Lipidology* 2015; 9(6):758–769.

Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2012*. Brussels: European Society of Cardiology; 2012.

Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015 Mar 15;372(16):1489-99.

Roth EM, McKenney JM. ODYSSEY MONO: effect of alirocumab 75 mg subcutaneously every 2 weeks as monotherapy versus ezetimibe over 24 weeks. *Future cardiology* 2015; 11 (1):27-37.

World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death. 2017 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>; visited Sept. 2017)