



PRODUCT REGISTRY REPORT

Compound(s): Alirocumab

Prospective non-interventional study for the optimized treatment of therapy-refractory heterozygous familial or non-familial hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia with alirocumab (PRALUENT®) in patients with confirmed coronary heart disease - OPTIMIZE

Registry number: ALIROL09029

Registry name: OPTIMIZE

Registry initiation date [date first patient in (FPI)]: 25-Jun-2018

Registry completion date [last patient completed/last patient out (LPO)]: 22-May-2019

Registry design: Non-interventional, open, prospective, multi-center study conducted in patients with confirmed coronary heart disease in Germany who are treated with alirocumab according to the summary of product characteristics. Observation period: approximately 12 weeks

Report date: 10-Mar-2020

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Part or all of the information presented in this document may be unpublished material and should be treated as the confidential property of the Company.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	23
1 APPENDIX I – ADMINISTRATIVE AND LEGAL CONSIDERATIONS	24
1.1 ETHICAL CONSIDERATIONS	24
1.1.1 Ethical principles	24
1.1.2 Laws and regulations	24
1.2 DATA PROTECTION	24
1.3 RECORD RETENTION	24
1.4 THE COMPANY AUDITS AND INSPECTIONS BY COMPETENT AUTHORITIES (CA)	24
1.5 CENTRAL LABORATORY	25
1.6 OWNERSHIP OF DATA AND USE OF REGISTRY RESULTS	25
1.7 STUDY CONSULTANTS	25
1.7.1 Scientific Committee and Charter	25
1.7.2 National coordination	25
1.7.3 Other experts/consultants	25
1.8 PARTICIPATING PHYSICIANS	25
1.9 STUDY PERSONNEL	31
1.9.1 Personnel involved in the registry	31
1.9.2 The Company Internal Staff	31
1.9.3 Service Provider	31
2 APPENDIX II – TABLES AND GRAPHS	32
3 APPENDIX III – SUPPORTIVE DOCUMENTS	438
3.1 PROTOCOL	438
3.2 STATISTICAL ANALYSIS PLAN (SAP)	481

3.2.1	Final Statistical Analysis Plan	481
3.2.2	Changes from the final Statistical Analysis Plan.....	507
3.3	CASE REPORT FORM (CRF)/ PATIENT QUESTIONNAIRE.....	508
3.4	PATIENT INFORMED CONSENT	536
3.5	OTHER REGISTRY INFORMATION.....	544
3.5.1	Safety reporting.....	544
3.5.1.1	Adverse events (AE)	544
3.5.1.2	Serious adverse events (SAE).....	544
3.5.1.3	Adverse events of Special Interest (AESI).....	544
3.6	REGULATORY AUTHORITIES' SUBMISSIONS BY COUNTRY	545
3.6.1	Ethics committee.....	545
3.6.2	Registry information	548
3.7	REPORT APPROVAL.....	550
3.7.1	Coordinating physician's approval	550
3.7.2	The Company's approval	552
3.8	OTHER.....	554
4	APPENDIX IV - PUBLICATIONS	557
4.1	REFERENCES.....	557
4.2	PUBLICATIONS/ABSTRACTS OF THE REGISTRY RESULTS	557
4.3	PUBLICATIONS CITED IN THE REFERENCE LIST	557
5	REFERENCES.....	560

SYNOPSIS	
Title of the registry:	Prospective non-interventional study for the optimized treatment of therapy-refractory heterozygous familial or non-familial hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia with alirocumab (PRALUENT®) in patients with confirmed coronary heart disease – OPTIMIZE
Design:	<p>This was a non-interventional, open, prospective, multi-center study conducted in patients with confirmed coronary heart disease in Germany who are treated with alirocumab according to the summary of product characteristics (SmPC).</p> <p>The observational period for each patient was planned to be approximately 12 weeks including a baseline visit (V1) and one follow up visit (V2). Documentation visits were based on the routine clinical practice.</p> <p>It was planned to include 500 patients in 250 medical practices or clinics across Germany.</p>
Objectives:	<p>Primary objectives:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descriptive analysis of lipid lowering therapy (LLT) in adult patients with primary heterozygous hypercholesterolemia (heterozygous familial or non-familial) or mixed dyslipidemia or accompanied by dietary measures: <ul style="list-style-type: none"> – In combination with a statin or a statin and other LLTs in patients who did not reach their low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal despite being on a maximum tolerated statin dose or – As monotherapy or in combination with other LLTs in patients with intolerance or contraindication for statins – In patients with confirmed coronary heart disease (CHD) • Descriptive analysis of patient characteristics in accordance with the German health insurance reimbursement criteria <p>Secondary objectives:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efficacy of PRALUENT® as measured by the lipid-lowering effect of alirocumab on the LDL-C level after approximately twelve weeks • Identification of a possible familial hypercholesterolemia (FH) analog based on the score introduced by (Klose et al. 2014) • Analysis of the patients with respect to a possible statin intolerance
Treatment:	<p>Product name: PRALUENT®</p> <p>INN: alirocumab (75 mg Q2W / 150 mg Q2W / 300 mg Q4W)</p> <p>Source of drug: prescription</p> <p>Route of administration: s.c</p>
Scientific committee and members:	Not applicable
Publications (reference):	Not applicable
Introduction - Background/rationale:	Hypercholesterolemia constitutes a major risk factor for the development of atherosclerosis and consequently atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), especially coronary heart disease (CHD). ASCVD is the leading cause of death and disability in the Western world (Benjamin et al. 2019; Nichols et al. 2012). Approximately one third of deaths are due to

	<p>cardiovascular disease, half of which are caused by CHD (Benjamin et al. 2019).</p> <p>Despite the availability and the use of lipid lowering medication, many individuals with familial or non-familial hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia remain at high risk for ASCVD due to elevated low density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) (Moriarty et al. 2015; Piepoli et al. 2016).</p> <p>Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)-inhibition was identified as a novel, promising treatment option for patients with familial or non-familial hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia who do not reach their LDL-C target level under oral lipid-lowering agents.</p> <p>Alirocumab (PRALUENT®), 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 has been investigated in a large phase III clinical trial program (ODYSSEY), consisting of 17 single studies and more than 24,500 patients in total. In these studies, a decrease of LDL cholesterol levels of up to ~ 60% was observed with alirocumab; the safety profile was similar to placebo (Robinson et al. 2017; SmPC 2019).</p> <p>The European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/AES) task force on PCSK9 inhibitors recommended treatment with PCSK9-inhibiting monoclonal antibodies for patients with clinical ASCVD and substantially elevated LDL-C levels despite being on maximally tolerated statin therapy (with or without ezetimibe), for patients with ASCVD who are unable to tolerate at least three statins, and for patients with familial hypercholesterolemia without clinical ASCVD but with substantially elevated LDL-C levels (Landmesser et al. 2017).</p> <p>The ODYSSEY OUTCOMES study investigated the effect of alirocumab on the occurrence of cardiovascular events in patients who experienced a previous acute coronary syndrome (4 to 52 weeks before), i.e. a patient cohort with an especially high cardiovascular risk (Schwartz et al. 2014). (Schwartz et al. 2018). Results showed that the risk for recurrent ischemic cardiovascular events decreased under alirocumab compared to placebo, with a similar incidence of adverse events in both treatment groups (apart from an increased rate of local injection-site reactions in the alirocumab group vs. placebo group, 3.8% vs. 2.1%).</p> <p>The German Joint Federal Committee (G-BA) defined the clinical framework according to which the prescription of PRALUENT® can be charged to statutory health insurance. Included are patients with heterozygous familial or non-familial hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia, who are resistant to treatment, i.e. in whom the LDL-C could not be decreased sufficiently despite a documented maximal dietary and medicinal lipid-lowering therapy (statins or other lipid-lowering agents in case of a statin contraindication) during the last 12 months, and hence, for whom the indication for a LDL apheresis is given. Only patients with clear diagnosis of vascular disease (CHD, cerebrovascular manifestation, peripheral artery disease [PAD]) and with further cardiovascular risk factors (e.g. diabetes mellitus, renal function GFR < 60ml/min) as well as patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (under consideration of the general family risk) are considered.</p>
--	---

	<p>Hence, the objective of this study was to document the characteristics and treatment regime of these patients treated with PRALUENT® under real-world conditions.</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 were to be selected who are treated with alirocumab (PRALUENT®) according to the summary of product characteristics (SmPC). The decision to treat the patient with alirocumab was at the treating physician's discretion and clearly separated from study participation.</p> <p>(b) Data collection 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 (AEs) were to be reported from the time the physician obtains the patient's informed consent until seven days after the end of the observation period of the respective patient. AEs 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 organization (CRO). Additionally, information of occurring AEs were to be entered on the respective AE 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 1.0, 17-Dec-2018) and data validation plan (version 1.0, 23-Apr-2019). Quality Control was conducted by on-site visits of a selection of study centers (N=5, 5.6% of all 90 centers) including source data verification. Both, data management and monitoring was carried out by the designated CRO.</p> <p>(e) Statistical considerations The following primary and secondary variables were defined. <u>Primary variables</u> Type of disease at baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall FH diagnosis (combination of underlying FH and a procedure introduced by Klose et al. 2014) • Non-FH • Mixed dyslipidemia <p>LLT during the last twelve months before baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Type of LLT • Maximum daily dose • LDL-C value under maximum dose • Reason for a statin therapy not using the approved maximum dose <p>Current LLT before start of therapy with PRALUENT®:</p>

	<ul style="list-style-type: none">• Name of substance• Daily dose• Duration of current LLT <p>Dietary measures and life style in the last twelve months:</p> <ul style="list-style-type: none">• Sport• Fruits and vegetables• Fish• Alcohol• Diet advice• Weight loss• Smoking <p>Coronary heart disease (CHD) / acute coronary artery syndrome (ACS):</p> <ul style="list-style-type: none">• Type of CHD• Status post ACS• CHD and/or ACS <p><u>Secondary variables</u></p> <p>Familial hypercholesterolemia:</p> <ul style="list-style-type: none">• Initial FH diagnosis• Confirmation of FH by genetic diagnostics• Identification of FH by the Klose procedure <p>Statin contraindication and intolerance:</p> <ul style="list-style-type: none">• Statin contraindication at baseline• Statin intolerance at baseline• Reason for diagnosis• Improvement in symptoms in patients with a partial statin intolerance and with a reduction in the statin dose at follow-up <p>Change in LDL-C:</p> <ul style="list-style-type: none">• Absolute change in LDL-C after twelve weeks• Relative change in LDL-C after twelve weeks <p>Dosing scheme of PRALUENT®:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dosage at start of/ at last PRALUENT® therapy• Dosage change between first and last PRALUENT® injection <p>Additionally, the following variables were analyzed: patient and physician characteristics, vital signs, laboratory values, LDL-C target, comorbidities, family anamnesis of cardiovascular disease, change in LLT in parallel to start of PRALUENT® therapy, medication beside LLT, change in FH and LLT at follow-up, PRALUENT® therapy, safety.</p> <p>Two <u>analysis sets</u> were defined:</p> <ul style="list-style-type: none">• The Safety Analysis Set (SAS) consisted of all patients documented in the study who received at least one dose of alirocumab (PRALUENT®) within this study and signed the informed consent.• The Full Analysis Set (FAS) consisted of all patients of the SAS who met the selection criteria and for whom sufficient data for the analysis of the primary variables has been documented. <p>The <u>general methodology</u> strategy was based on the following principles: All statistical analyses were carried out by means of the SAS® package (version 9.4).</p> <p>Quantitative data (e.g. age) were analyzed by the statistical parameters valid N, missing N, mean, standard deviation, minimum, 1. quartile, median, 3. quartile, and maximum.</p>
--	--

	<p>Qualitative data (e.g. gender) were presented by means of (absolute and relative) frequency distributions. If applicable, two methods were applied for the 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”.</p> <p>95% confidence intervals (CIs) were given if appropriate for qualitative and quantitative data.</p> <p>All variables were analyzed for FAS patients. Safety data were additionally analyzed for SAS patients.</p> <p>Additionally, the following <u>subgroup analysis</u> were performed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Type of disease at baseline by CHD, status post ACS, and statin intolerance • Variables related to LLT by FH, diabetes mellitus, CHD, status post ACS, statin contraindication at baseline, and statin intolerance • Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT® by statin contraindication at baseline and statin intolerance at baseline • Variables related to CHD by FH, diabetes mellitus, statin intolerance • Blood lipids by gender, age, FH, diabetes mellitus, CHD, status post ACS, statin contraindication at baseline, statin intolerance <p>As explorative analysis, for FAS patients for whom the first PRALUENT® treatment was at most twelve weeks before the start of the study demographics (age, gender), LLT during the twelve months before baseline, current LLT before start of therapy with PRALUENT®, baseline LDL-C, and type of disease at baseline were compared to FAS patients.</p> <p>(f) Sample size justification</p> <p>Since this is a non-interventional study, no formal sample size was conducted. However, a justification for the intended sample size was given in the protocol: For 500 patients and an assumed standard deviation of 25%, the expected length of the two-sided 95% confidence interval for the mean percent change in LDL cholesterol reduction is 4.4%. Assuming a mean LDL-C reduction of 50% leads to a 95% confidence interval of [47.8%; 52.2%]. Given 500 patients, at least one rare AE (single event probability: 6/1000) will be detected with a probability of 95%.</p>
<p>RESULTS</p>	
<p>Participants (actual):</p>	<p>In total, 245 patient documentations at 90 sites were collected. For one patient no data for at least one PRALUENT® dose within the study were available and, thus, the patient was excluded from the SAS, which included 244 patients. 200 patients met all selection criteria and had sufficient data for the primary variables and, hence, were included in the FAS.</p> <p>Demographic characteristics (age, gender, BMI) did not differ between FAS patients and the 45 patients who were not included in the FAS (Appendix II). The percentage of patients with diabetes mellitus were similar for FAS and non-FAS patients.</p>
<p>Participant characteristics and primary analyses:</p>	<p>(a) Descriptive data (a1) Patient characteristics</p> <p>Patient characteristics were evaluated for the FAS patients. 132 (66.0%) of the patients were male. FAS patients showed a mean age of 62.2 years</p>

		(range: 28 – 84 years) and a mean BMI of 28.5 kg/m ² (range: 19.0 – 52.0 kg/m ²) at baseline. For all patients at least one cardiovascular disease was diagnosed. The most frequent cardiovascular diseases were CHD (N=197, 98.5%, for 1.5% of the patients no information on CHD type was given), ACS (N=169, 84.5%, for 25.5% of the patients no information on ACS type was given), and hypertension (N=147, 74.6%). 28.5% of the patients had diabetes mellitus type 1 or type 2.	
		FAS (N = 200)	
Patient characteristics			
Sex			
Male	n (%)	132	(66.0%)
Female	n (%)	68	(34.0%)
Age (years)	Mean ± SD	62.2 ± 10.5	
Height (cm)	Mean ± SD	172.5 ± 9.0	
Weight (kg)	Mean ± SD	84.9 ± 15.1	
BMI (kg/m²)	Mean ± SD	28.5 ± 4.5	
<18kg/m ²	n (%)	0	(0%)
18.5 - < 25 kg/m ²	n (%)	45	(22.7%)
25 to < 30 kg/m ²	n (%)	90	(45.5%)
≥ 30 kg/m ²	n (%)	63	(31.8%)
Missing	n	2	
Systolic BP (mmHg)	Mean ± SD	131.5 ± 14.9	
Diastolic BP (mmHg)	Mean ± SD	78.2 ± 8.9	
Cardiovascular disease			
Any cardiovascular disease		200	(100%)
Coronary heart disease	n (%)	197	(98.5%)
Status post ACS	n (%)	169	(84.5%)
Hypertension*	n (%)	147	(74.6%)
Heart failure*	n (%)	29	(15.5%)
Stroke	n (%)	17	(8.9%)
Transient ischemic attack	n (%)	7	(3.7%)
Peripheral artery disease	n (%)	26	(13.7%)
Diabetes mellitus			
Type 1	n (%)	6	(3.1%)
Type 2	n (%)	51	(26.2%)
No	n (%)	138	(70.8%)
Missing	n	5	
Patient support program			
Yes	n (%)	45	(22.8%)
No	n (%)	152	(77.2%)
Missing	n	3	
Percentages are based on the valid data per parameter (*missings and the category "unknown" were combined). BMI: Body mass index, BP: Blood pressure; ACS: Acute coronary syndrome;			

	<p>(a2) Physician/site characteristics</p> <p>77 of the 90 participating physicians treated at least one FAS patient. For 64 of those, physician and site characteristics were available. On average, each physician treated 2290 (range: 500 – 12,000) patients per quarter. The most frequent specialty was internist (cardiology) (54.5%). 80.5% of the physicians worked in private practices, which were mostly located in medium-sized or large towns (70.1%).</p>																																														
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Physician/site characteristics</th> <th style="text-align: left;">Sites with FAS patients (N = 77)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of patients per quarter</td> <td>Mean ± SD 2290 ± 2002</td> </tr> <tr> <td>Percentage of patients with a private health insurance (%)</td> <td>Mean ± SD 19.0 ± 22.5</td> </tr> <tr> <td>Therapeutic specialty*</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Internist (Cardiology)</td> <td>n (%) 42 (54.5%)</td> </tr> <tr> <td> Internist (Nephrology)</td> <td>n (%) 10 (13%)</td> </tr> <tr> <td> Internist (Endocrinology and diabetology)</td> <td>n (%) 5 (6.5%)</td> </tr> <tr> <td> Internist (Angiology)</td> <td>n (%) 5 (6.5%)</td> </tr> <tr> <td> Other</td> <td>n (%) 4 (5.2%)</td> </tr> <tr> <td> Specialist in an outpatient clinic for dyslipidemia</td> <td>n (%) 2 (2.6%)</td> </tr> <tr> <td> Missing specification</td> <td>n (%) 13 (16.9%)</td> </tr> <tr> <td>Type of medical facility</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Private practice</td> <td>n (%) 52 (67.5%)</td> </tr> <tr> <td> Ambulatory healthcare center</td> <td>n (%) 8 (10.4%)</td> </tr> <tr> <td> Clinic/ambulance</td> <td>n (%) 2 (2.6%)</td> </tr> <tr> <td> Rehab facility</td> <td>n (%) 0 (0%)</td> </tr> <tr> <td> Missing specification</td> <td>n (%) 15 (19.5%)</td> </tr> <tr> <td>Location</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Rural</td> <td>n (%) 6 (7.8%)</td> </tr> <tr> <td> Small town</td> <td>n (%) 3 (3.9%)</td> </tr> <tr> <td> Medium-sized town</td> <td>n (%) 30 (39.0%)</td> </tr> <tr> <td> Large town</td> <td>n (%) 24 (31.2%)</td> </tr> <tr> <td> Missing specification</td> <td>n (%) 14 (18.2%)</td> </tr> </tbody> </table>	Physician/site characteristics	Sites with FAS patients (N = 77)	Number of patients per quarter	Mean ± SD 2290 ± 2002	Percentage of patients with a private health insurance (%)	Mean ± SD 19.0 ± 22.5	Therapeutic specialty*		Internist (Cardiology)	n (%) 42 (54.5%)	Internist (Nephrology)	n (%) 10 (13%)	Internist (Endocrinology and diabetology)	n (%) 5 (6.5%)	Internist (Angiology)	n (%) 5 (6.5%)	Other	n (%) 4 (5.2%)	Specialist in an outpatient clinic for dyslipidemia	n (%) 2 (2.6%)	Missing specification	n (%) 13 (16.9%)	Type of medical facility		Private practice	n (%) 52 (67.5%)	Ambulatory healthcare center	n (%) 8 (10.4%)	Clinic/ambulance	n (%) 2 (2.6%)	Rehab facility	n (%) 0 (0%)	Missing specification	n (%) 15 (19.5%)	Location		Rural	n (%) 6 (7.8%)	Small town	n (%) 3 (3.9%)	Medium-sized town	n (%) 30 (39.0%)	Large town	n (%) 24 (31.2%)	Missing specification	n (%) 14 (18.2%)
Physician/site characteristics	Sites with FAS patients (N = 77)																																														
Number of patients per quarter	Mean ± SD 2290 ± 2002																																														
Percentage of patients with a private health insurance (%)	Mean ± SD 19.0 ± 22.5																																														
Therapeutic specialty*																																															
Internist (Cardiology)	n (%) 42 (54.5%)																																														
Internist (Nephrology)	n (%) 10 (13%)																																														
Internist (Endocrinology and diabetology)	n (%) 5 (6.5%)																																														
Internist (Angiology)	n (%) 5 (6.5%)																																														
Other	n (%) 4 (5.2%)																																														
Specialist in an outpatient clinic for dyslipidemia	n (%) 2 (2.6%)																																														
Missing specification	n (%) 13 (16.9%)																																														
Type of medical facility																																															
Private practice	n (%) 52 (67.5%)																																														
Ambulatory healthcare center	n (%) 8 (10.4%)																																														
Clinic/ambulance	n (%) 2 (2.6%)																																														
Rehab facility	n (%) 0 (0%)																																														
Missing specification	n (%) 15 (19.5%)																																														
Location																																															
Rural	n (%) 6 (7.8%)																																														
Small town	n (%) 3 (3.9%)																																														
Medium-sized town	n (%) 30 (39.0%)																																														
Large town	n (%) 24 (31.2%)																																														
Missing specification	n (%) 14 (18.2%)																																														
	<p>*Multiple answers were possible, N=77±100%.</p>																																														
	<p>(b) Primary analyses</p> <p>(b1) Disease definition</p>																																														

Type of disease at baseline		FAS (N = 200)	
		n (%)	95% - CI
FH*			
Yes		95 (47.7%)	[40.6; 54.9]
No		97 (48.7%)	[41.6; 55.9]
Unknown		7 (3.5%)	[1.4; 7.1]
Missing		1	
Non-FH**			
Yes		93 (48.9%)	[41.6; 56.3]
No		81 (42.6%)	[35.5; 50.0]
Unknown		16 (8.4%)	[4.9; 13.3]
Missing		10	
Mixed dyslipidemia			
Yes		84 (43.8%)	[36.6; 51.1]
No		63 (32.8%)	[26.2; 39.9]
Unknown		45 (23.4%)	[17.6; 30.1]
Missing		8	
Percentages are based on the valid data per parameter, *according to a procedure introduced by Klose et al. (2014), **If possible, initially unknown cases were replaced with "no " if FH="yes"			
95 (47.7%) patients suffered from FH, 93 patients (48.9%) had non-FH, and 84 patients (43.8%) had mixed dyslipidemia.			
(b2) Lipid lowering therapies (LLT)			
The vast majority of the patients (N=188, 94.0%) received LLT during the last twelve months before baseline. Most frequently, they were treated with atorvastatin (72.0%), simvastatin (41.0%) or a combination therapy, e.g. statin with ezetimibe (73.5%). On average, the maximum daily dose for atorvastatin was 48.3 mg (SD: 25.4 mg) with a corresponding LDL-C of 152.6 mg/dl (SD: 143.4 mg/dl). The mean daily simvastatin dose was 36.7 mg with a LDL-C under this dose of 164.5 mg/dl. In total, mean LDL-C under maximum daily dose of any LLT was 153.3 g/dl (SD: 123.1 mg/dl).			
		LDL-C under maximum dose (mg/dl)	
LLT during the last 12 months before baseline		Maximum daily dose (mg)	
	n(%)	Mean [95%-CI]	Mean [95%-CI]
Total (FAS)	200 (100%)		
Any	188 (94.0%)		
Atorvastatin	144 (72.0%)	48.3 [44.0; 52.5]	152.6 [126.1; 179.1]
Simvastatin	82 (41.0%)	36.7 [32.2; 41.2]	164.5 [146.2; 182.8]
Rosuvastatin	44 (22.0%)	16.4 [12.2; 20.6]	119.0 [105.5; 132.4]
Fluvastatin	27 (13.5%)	33.1 [26.0; 40.2]	140.4 [130.4; 150.5]
Pravastatin	21 (10.5%)	25.4 [19.2; 31.6]	133.9 [113.0; 154.9]
Combination therapy, e.g. statin with ezetimibe	147 (73.5%)	20.0 [16.2; 23.8]	143.0 [119.9; 166.1]
Other	12 (6.0%)		
Multiple entries possible, N=200±100%			
For 157 patients (78.5%) a current LLT before start of therapy with PRALUENT® was reported. The most frequent LLT was ezetimibe (N=51, 25.55%) with a mean daily dose of 9.9 mg and a mean intake duration of 1.1 years. Atorvastatin was the current LLT for 24.5% of the patients. The			

	average daily dose was 55.0 mg with a mean treatment duration of 1.4 years.		
	Current LLT (preferred name) before start of therapy with PRALUENT®	Daily dose (mg)	Duration (years)
	n(%)	Mean [95%-CI]	Mean [95%-CI]
Total (FAS)	200 (100%)		
Any	157 (78.5%)		
Ezetimibe	51 (25.5%)	9.9 [9.7; 10.1]	1.1 [0.6; 1.7]
Atorvastatin	49 (24.5%)	55.0 [48.5; 61.5]	1.4 [1.0; 1.8]
Zetitor (Atorvastatin calcium, Ezetimibe)	24 (12.0%)	65.2 [56.4; 74]	1.4 [0.9; 2.0]
Rosuvastatin	22 (11.0%)	18.4 [11; 25.8]	0.3 [0.2; 0.4]
Colesevelam hydrochloride	8 (4.0%)	2188 [1304; 3071]	1.5 [-1.5; 4.5]
Ampliar duo (Atorvastatin, Ezetimibe)	7 (3.5%)	74.3 [48.2; 100.4]	1.1 [0.0; 2.1]
Inegy (Simvastatin, Ezetimibe)	7 (3.5%)	76.7 [55.0; 98.3]	3.0 [-0.5; 6.6]
Simvastatin	7 (3.5%)	32.9 [17.1; 48.6]	1.9 [0.1; 3.6]
Fluvastatin	5 (2.5%)	34.0 [-0.7; 68.7]	0.6 [-0.1; 1.3]
Pravastatin	4 (2.0%)	43.8 [7.4; 80.1]	0.4 [-0.3; 1.1]
<p>Restricted to LLT reported for more than one patient, multiple entries possible, N=200±100%, for combination drug agents are given in brackets</p> <p>For 12.0% and 11.0% of the patients zetitor (mean daily dose: 65.2 mg) and rosuvastatin (mean daily dose: 18.4 mg) was the current LLT, respectively.</p> <p>(b3) Dietary measures and lifestyle in the last twelve months</p> <p>Most frequently, patients were physically active once per week (35.8%), ate fruits and vegetables ≥ 3 x/week (65.8%), ate fish < 2 x/week (71.4%), drank alcohol occasionally (52.6%), received diet advice (60.2%), did not lose weight (77.5%), and never smoked (47.2%).</p>			

Dietary measures and life style in the last 12 months	FAS (N = 200)	
	n (%)	95% - CI
Sport		
> 3 x/week	18 (9.3%)	[5.6; 14.3]
2-3 x/week	49 (25.4%)	[19.4; 32.1]
1 x/week	69 (35.8%)	[29.0; 43.0]
None	57 (29.5%)	[23.2; 36.5]
Missing	7	
Fruits and vegetables		
≥ 3 x/week	127 (65.8%)	[58.6; 72.5]
< 3 x/week	65 (33.7%)	[27.1; 40.8]
None	1 (0.5%)	[0.0; 2.9]
Missing	7	
Fish		
≥ 2 x/week	34 (18.0%)	[12.8; 24.2]
< 2 x/week	135 (71.4%)	[64.4; 77.8]
None	20 (10.6%)	[6.6; 15.9]
Missing	11	
Alcohol		
≥ 2 drinks /day (40g/day)	8 (4.1%)	[1.8; 8.0]
< 2 drinks /day (40g/day)	18 (9.3%)	[5.6; 14.3]
Occasionally	102 (52.6%)	[45.3; 59.8]
None	66 (34.0%)	[27.4; 41.2]
Missing	6	
Diet advice		
Yes	118 (60.2%)	[53.0; 67.1]
No	78 (39.8%)	[32.9; 47.0]
Missing	4	
Weight loss		
> 5 kg	12 (6.3%)	[3.3; 10.7]
1 – 5 kg	31 (16.2%)	[11.3; 22.2]
None	148 (77.5%)	[70.9; 83.2]
Missing	9	
Smoking		
Yes	24 (12.2%)	[8.0; 17.6]
No	93 (47.2%)	[40.1; 54.4]
Former	80 (40.6%)	[33.7; 47.8]
Missing	3	

Percentages are based on the valid data per parameter

(b4) Coronary heart disease (CHD)
 197 patients (98.5%) suffered from CHD. For 196 patients (98.0%) CHD was angiographically proven. For those, the mean time since event was 5.9 years (range: 0 – 30 years, SD: 6.1 years). For 169 patients (84.5%), a status of post ACS was reported. Most frequently, patients (N=93, 46.5%) showed an unstable angina pectoris. The majority of the patients (83.5%) suffered from both, CHD and ACS. Only one patient (0.5%) had neither CHD nor ACS.

		FAS (N = 200)	
CHD*			
Any CHD	n (%)	197	(98.5%)
Angiographically proven CHD	n (%)	196	(98.0%)
Percutaneous coronary intervention	n (%)	157	(78.5%)
Coronary bypass surgery	n (%)	41	(20.5%)
ACS*			
Any ACS	n (%)	169	(84.5%)
Unstable angina pectoris	n (%)	93	(46.5%)
ST elevation myocardial infarction	n (%)	55	(27.5%)
Non-ST elevation myocardial infarction	n (%)	50	(25.0%)
CHD/ACS			
CHD and ACS	n (%)	167	(83.5%)
CHD only	n (%)	30	(15.0%)
ACS only	n (%)	2	(1.0%)
No CHD or ACS	n (%)	1	(0.5%)
*Multiple entries possible, N=200±100%, CHD: coronary heart disease, ACS: acute coronary syndromes			
(c) Subgroup analyses			
In general, subgroup analyses often led to subsamples with a small number of included patients leading to not scientifically robust interpretations of potential differences. All subgroup analyses are shown in Appendix II.			
(c1) Overall FH diagnosis			
The percentage of patients with FH (according to Klose et al. (2014) was lower for patients with a total statin intolerance (N=30, 37.5%) in comparison to patient with a partial intolerance (N=19, 51.4%) or no statin intolerance (N=41, 57.7%). No strong differences in FH status for patients with post ACS (FH: 49.1%, no FH: 48.5%, unknown: 2.4%) and without post ACS (FH: 40.0%, no FH: 50.0%, unknown: 10.0%) were observed.			
(c2) Current LLT			
The percentage of patients with a current intake of any LLT before start of PRALUENT® therapy was higher for patients with FH (N=80, 84.2%) in comparison to patients without FH (N=72, 74.2%). For 139 (82.2%) patients with post ACS but for only 18 patients (58.1%) with no post ACS an intake of any current LLT was reported. A similar percentage of patients with diabetes mellitus type 2 (N=109, 79.0%) and without diabetes (N=41, 80.4%) were treated with any LLT. Four of six patients (66.7%) with diabetes mellitus type 1 reported a current intake of any LLT before start of PRALUENT® therapy.			
(c3) CHD and ACS			
Patients with diabetes mellitus type 2 suffered more often from both, CHD and ACS (N=46, 90.2%) in comparison to patients without diabetes (N=111, 80.4%). The percentages for having CHD and ACS were similar for patients with (N=82, 86.3%) and without FH (N=81, 83.5%).			
(c4) LDL-C			
FH patients showed higher mean baseline LDL-C values (157.6 mg/dl ± 54.4 mg/dl) than patients without FH (140.9 mg/dl ± 47.8 mg/dl). Similar			

	<p>averages were observed at the follow-up visit (FH: 75.5 mg/dl ± 35.3 mg/dl, non-FH: 76.4 mg/dl ± 34.5 mg/dl). At baseline and follow-up, averages of LDL-C were somewhat higher for patients ≤ 65 years (baseline: 155.5 mg/dl ± 55.5 mg/dl, follow-up: 79.0 mg/dl ± 36.8 mg/dl) compared to elderly patients (baseline: 145.2 mg/dl ± 43.3 mg/dl, follow-up: 74.0 mg/dl ± 31.6 mg/dl). On average, LDL-C was lower in patients with ACS (147.5 mg/dl ± 51.5 mg/dl) compared to patients without ACS (170.6 mg/dl ± 48.7) at baseline and at follow-up (ACS: 74.1 mg/dl ± 34.7 mg/dl, no ACS: 91.9 mg/dl ± 30.9 mg/dl).</p>																																																																																																																
<p>Other analyses:</p>	<p>(a) Secondary variables (a1) Familial hypercholesterolemia 77 patients were initially diagnosed with FH. Applying the procedure introduced by Klose et al. (2014) on the 123 patients with initially no FH or unknown FH, further 18 patients were identified having FH.</p> <table border="1" data-bbox="662 750 1332 1220"> <thead> <tr> <th colspan="2">FH diagnosis</th> <th colspan="2">FAS (N = 200)</th> </tr> <tr> <th>Initial FH diagnosis</th> <th>n (%)</th> <th colspan="2">95% - CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Yes</td> <td>77 (38.9%)</td> <td colspan="2">[32.1; 46.1]</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>55 (27.8%)</td> <td colspan="2">[21.7; 34.6]</td> </tr> <tr> <td>Unknown</td> <td>66 (33.3%)</td> <td colspan="2">[26.8; 40.4]</td> </tr> <tr> <td>Missing</td> <td>2</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <th colspan="2">Confirmation by genetic diagnostics*</th> <th colspan="2"></th> </tr> <tr> <td>Yes</td> <td>12 (19.7%)</td> <td colspan="2">[10.6; 31.8]</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>49 (80.3%)</td> <td colspan="2">[68.2; 89.4]</td> </tr> <tr> <td>Missing</td> <td>16</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <th colspan="2">Identification of FH by the Klose procedure**</th> <th colspan="2"></th> </tr> <tr> <td>Yes</td> <td>18 (14.8%)</td> <td colspan="2">[9.0; 22.3]</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>97 (79.5%)</td> <td colspan="2">[71.3; 86.3]</td> </tr> <tr> <td>Unknown</td> <td>7 (5.7%)</td> <td colspan="2">[2.3; 11.5]</td> </tr> <tr> <td>Missing</td> <td>1</td> <td colspan="2"></td> </tr> </tbody> </table> <p>Percentages are based on the valid data per parameter, *restricted to patients with initial FH=yes, **restricted to patients with initial FH=no, unknown or missing</p> <p>(a2) Statin contraindication and intolerance A statin contraindication and a statin intolerance was observed for 46.2% and 63.8% of the patients, respectively. The three most frequent reasons for the diagnosis of statin intolerance were myalgia without CK elevation (N=73, 57.5%), muscle disorder (N=49, 38.6%), and oversensitivity/other (N=26, 20.5%).</p> <table border="1" data-bbox="662 1489 1332 1892"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">FAS (N = 200)</th> </tr> <tr> <th>Statin contraindication</th> <th>n (%)</th> <th colspan="2">95% - CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Yes</td> <td>90 (46.2%)</td> <td colspan="2">[39.0; 53.4]</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>105 (53.8%)</td> <td colspan="2">[46.6; 61.0]</td> </tr> <tr> <td>Missing</td> <td>5</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <th colspan="2">Statin intolerance</th> <th colspan="2"></th> </tr> <tr> <td>Yes</td> <td>127 (63.8%)</td> <td colspan="2">[56.7; 70.5]</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>72 (36.2%)</td> <td colspan="2">[29.5; 43.3]</td> </tr> <tr> <td>Missing</td> <td>1</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <th colspan="2">Extent of intolerance*</th> <th colspan="2"></th> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>80 (68.4%)</td> <td colspan="2">[59.1; 76.7]</td> </tr> <tr> <td>Partial</td> <td>37 (31.6%)</td> <td colspan="2">[23.3; 40.9]</td> </tr> <tr> <td>Missing</td> <td>10</td> <td colspan="2"></td> </tr> </tbody> </table> <p>Percentages are based on the valid data per parameter, * restricted to patients with statin intolerance</p>	FH diagnosis		FAS (N = 200)		Initial FH diagnosis	n (%)	95% - CI		Yes	77 (38.9%)	[32.1; 46.1]		No	55 (27.8%)	[21.7; 34.6]		Unknown	66 (33.3%)	[26.8; 40.4]		Missing	2			Confirmation by genetic diagnostics*				Yes	12 (19.7%)	[10.6; 31.8]		No	49 (80.3%)	[68.2; 89.4]		Missing	16			Identification of FH by the Klose procedure**				Yes	18 (14.8%)	[9.0; 22.3]		No	97 (79.5%)	[71.3; 86.3]		Unknown	7 (5.7%)	[2.3; 11.5]		Missing	1					FAS (N = 200)		Statin contraindication	n (%)	95% - CI		Yes	90 (46.2%)	[39.0; 53.4]		No	105 (53.8%)	[46.6; 61.0]		Missing	5			Statin intolerance				Yes	127 (63.8%)	[56.7; 70.5]		No	72 (36.2%)	[29.5; 43.3]		Missing	1			Extent of intolerance*				Total	80 (68.4%)	[59.1; 76.7]		Partial	37 (31.6%)	[23.3; 40.9]		Missing	10		
FH diagnosis		FAS (N = 200)																																																																																																															
Initial FH diagnosis	n (%)	95% - CI																																																																																																															
Yes	77 (38.9%)	[32.1; 46.1]																																																																																																															
No	55 (27.8%)	[21.7; 34.6]																																																																																																															
Unknown	66 (33.3%)	[26.8; 40.4]																																																																																																															
Missing	2																																																																																																																
Confirmation by genetic diagnostics*																																																																																																																	
Yes	12 (19.7%)	[10.6; 31.8]																																																																																																															
No	49 (80.3%)	[68.2; 89.4]																																																																																																															
Missing	16																																																																																																																
Identification of FH by the Klose procedure**																																																																																																																	
Yes	18 (14.8%)	[9.0; 22.3]																																																																																																															
No	97 (79.5%)	[71.3; 86.3]																																																																																																															
Unknown	7 (5.7%)	[2.3; 11.5]																																																																																																															
Missing	1																																																																																																																
		FAS (N = 200)																																																																																																															
Statin contraindication	n (%)	95% - CI																																																																																																															
Yes	90 (46.2%)	[39.0; 53.4]																																																																																																															
No	105 (53.8%)	[46.6; 61.0]																																																																																																															
Missing	5																																																																																																																
Statin intolerance																																																																																																																	
Yes	127 (63.8%)	[56.7; 70.5]																																																																																																															
No	72 (36.2%)	[29.5; 43.3]																																																																																																															
Missing	1																																																																																																																
Extent of intolerance*																																																																																																																	
Total	80 (68.4%)	[59.1; 76.7]																																																																																																															
Partial	37 (31.6%)	[23.3; 40.9]																																																																																																															
Missing	10																																																																																																																

<p>(a3) Dosing scheme of PRLAUMENT® and change in LDL-C The average LDL-C was 150.5 mg/dl (N=134, 95%-CI: 141.6 – 159.3 mg/dl) at baseline. The most frequent dosage at start of PRLAUMENT® therapy was 75 mg Q2W (61.3%) and 150 mg Q2W at the last treatment with PRLAUMENT® (54.3%). The majority of the patients (81.2%) maintained the starting dose. At follow-up, average LDL-C values were markedly lower compared to baseline (N=135, mean:76.3 mg/dl, 95%-CI: 70.5 – 82.2 mg/dl). The mean absolute and relative change between baseline and follow-up were -78.6 mg/dl (N=95, 95%-CI: -86.7 – -70.5 mg/dl) and 50.7% (N=95, 95%-CI: -54.8 – -46.5%), respectively.</p>		
FAS (N = 200)		
Dose at start of PRLAUMENT therapy	n (%)	95% - CI
75 mg Q2W	122 (61.3%)	[54.2; 68.1]
150 mg Q2W	77 (38.7%)	[31.9; 45.8]
300 mg Q4W	0 (0%)	[0.0; 1.8]
Missing	1	
Dose at last PRLAUMENT therapy		
75 mg Q2W	85 (45.7%)	[38.4; 53.1]
150 mg Q2W	101 (54.3%)	[46.9; 61.6]
300 mg Q4W	0 (0%)	[0.0; 2.0]
Missing	14	
Dose change between first and last PRLAUMENT injection		
Up-titration	32 (17.2%)	[12.1; 23.4]
Maintenance at 75 mg Q2W	82 (44.1%)	[36.8; 51.5]
Maintenance at 150 mg Q2W	69 (37.1%)	[30.1; 44.5]
Down-titration	3 (1.6%)	[0.3; 4.6]
Missing	14	
Percentages are based on the valid data per parameter		
<p>(b) Vital signs At baseline, the average for weight was 84.9 kg, for BMI 28.5 kg/m², for SBP 131.5 mmHg, and for DBP 78.2 mmHg. Vital signs remained stable during the course of the study.</p>		
Vital signs	n	Mean ± SD
Weight (kg)		
Baseline	198	84.9 ± 15.1
Follow-up	179	85.3 ± 15.4
Change	179	-0.2 ± 2.9
BMI (kg/m²)		
Baseline	198	28.5 ± 4.5
Follow-up	179	28.6 ± 4.7
Change	179	-0.1 ± 0.9
SBP (mmHg)		
Baseline	193	131.5 ± 14.9
Follow-up	177	132.8 ± 16.6
Change	175	0.8 ± 14.3
DBP (mmHg)		
Baseline	193	78.2 ± 8.9
Follow-up	177	78.5 ± 9.0
Change	175	0.3 ± 8.6
BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure		

	<p>The change in a specific vital sign can only be calculated for patients with both, baseline and follow-up data. Hence, different patient groups are investigated at baseline, follow-up, and for the change.</p> <p>(c) Laboratory values The average for total cholesterol was 226.9 mg/dl, for HDL-C 48.4 mg/dl, for LDL-C 150.5 mg/dl, for triglycerides 204.9 mg/dl, and for lipoprotein (a) 62.1 mg/dl. At follow-up, total cholesterol (mean: 149.6 mg/dl), LDL-C (76.3 mg/dl) and lipoprotein (a) (52.9 mg/dl) were on average lower in comparison to baseline.</p> <table border="1" data-bbox="667 616 1407 1265"> <thead> <tr> <th>Lipids</th> <th>n</th> <th>Mean ± SD</th> <th>95% - CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Total cholesterol (mg/dl)</td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>131</td> <td>226.9 ± 66.7</td> <td>[215.4; 238.4]</td> </tr> <tr> <td>Follow-up</td> <td>132</td> <td>149.6 ± 42.8</td> <td>[142.3; 157.0]</td> </tr> <tr> <td>Change</td> <td>92</td> <td>-82.7 ± 54.8</td> <td>[-94.1; -71.4]</td> </tr> <tr> <td colspan="4">HDL-C (mg/dl)</td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>128</td> <td>48.4 ± 15.1</td> <td>[45.7; 51.0]</td> </tr> <tr> <td>Follow-up</td> <td>133</td> <td>51.9 ± 14.5</td> <td>[49.4; 54.4]</td> </tr> <tr> <td>Change</td> <td>91</td> <td>2.9 ± 11.4</td> <td>[0.5; 5.3]</td> </tr> <tr> <td colspan="4">LDL-C (mg/dl)</td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>134</td> <td>150.5 ± 51.6</td> <td>[141.6; 159.3]</td> </tr> <tr> <td>Follow-up</td> <td>135</td> <td>76.3 ± 34.6</td> <td>[70.5; 82.2]</td> </tr> <tr> <td>Change</td> <td>95</td> <td>-78.6 ± 39.7</td> <td>[-86.7; -70.5]</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Triglycerides (mg/dl)</td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>126</td> <td>204.9 ± 185.8</td> <td>[172.2; 237.7]</td> </tr> <tr> <td>Follow-up</td> <td>131</td> <td>161.9 ± 91.3</td> <td>[146.1; 177.7]</td> </tr> <tr> <td>Change</td> <td>90</td> <td>-45.4 ± 157.5</td> <td>[-78.4; -12.4]</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Lipoprotein (a) (mg/dl)</td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>65</td> <td>62.1 ± 78.7</td> <td>[42.6; 81.6]</td> </tr> <tr> <td>Follow-up</td> <td>58</td> <td>52.9 ± 59.4</td> <td>[37.2; 68.5]</td> </tr> <tr> <td>Change</td> <td>38</td> <td>-18.4 ± 38.4</td> <td>[-31.0; -5.8]</td> </tr> </tbody> </table> <p>HbA1c, fasting blood glucose, AST, ALT, CPK, eGFR, and creatinine did not change markedly between baseline and follow-up.</p>	Lipids	n	Mean ± SD	95% - CI	Total cholesterol (mg/dl)				Baseline	131	226.9 ± 66.7	[215.4; 238.4]	Follow-up	132	149.6 ± 42.8	[142.3; 157.0]	Change	92	-82.7 ± 54.8	[-94.1; -71.4]	HDL-C (mg/dl)				Baseline	128	48.4 ± 15.1	[45.7; 51.0]	Follow-up	133	51.9 ± 14.5	[49.4; 54.4]	Change	91	2.9 ± 11.4	[0.5; 5.3]	LDL-C (mg/dl)				Baseline	134	150.5 ± 51.6	[141.6; 159.3]	Follow-up	135	76.3 ± 34.6	[70.5; 82.2]	Change	95	-78.6 ± 39.7	[-86.7; -70.5]	Triglycerides (mg/dl)				Baseline	126	204.9 ± 185.8	[172.2; 237.7]	Follow-up	131	161.9 ± 91.3	[146.1; 177.7]	Change	90	-45.4 ± 157.5	[-78.4; -12.4]	Lipoprotein (a) (mg/dl)				Baseline	65	62.1 ± 78.7	[42.6; 81.6]	Follow-up	58	52.9 ± 59.4	[37.2; 68.5]	Change	38	-18.4 ± 38.4	[-31.0; -5.8]
Lipids	n	Mean ± SD	95% - CI																																																																																		
Total cholesterol (mg/dl)																																																																																					
Baseline	131	226.9 ± 66.7	[215.4; 238.4]																																																																																		
Follow-up	132	149.6 ± 42.8	[142.3; 157.0]																																																																																		
Change	92	-82.7 ± 54.8	[-94.1; -71.4]																																																																																		
HDL-C (mg/dl)																																																																																					
Baseline	128	48.4 ± 15.1	[45.7; 51.0]																																																																																		
Follow-up	133	51.9 ± 14.5	[49.4; 54.4]																																																																																		
Change	91	2.9 ± 11.4	[0.5; 5.3]																																																																																		
LDL-C (mg/dl)																																																																																					
Baseline	134	150.5 ± 51.6	[141.6; 159.3]																																																																																		
Follow-up	135	76.3 ± 34.6	[70.5; 82.2]																																																																																		
Change	95	-78.6 ± 39.7	[-86.7; -70.5]																																																																																		
Triglycerides (mg/dl)																																																																																					
Baseline	126	204.9 ± 185.8	[172.2; 237.7]																																																																																		
Follow-up	131	161.9 ± 91.3	[146.1; 177.7]																																																																																		
Change	90	-45.4 ± 157.5	[-78.4; -12.4]																																																																																		
Lipoprotein (a) (mg/dl)																																																																																					
Baseline	65	62.1 ± 78.7	[42.6; 81.6]																																																																																		
Follow-up	58	52.9 ± 59.4	[37.2; 68.5]																																																																																		
Change	38	-18.4 ± 38.4	[-31.0; -5.8]																																																																																		

Other laboratory values	n	Mean ± SD	95% - CI
HbA1c (%)			
Baseline	78	6.5 ± 3.6	[5.7; 7.3]
Follow-up	87	6.6 ± 3.6	[5.8; 7.3]
Change	53	0.1 ± 0.6	[-0.1; 0.2]
Fasting blood glucose (mg/dl)			
Baseline	80	109.9 ± 33.1	[102.5; 117.2]
Follow-up	81	116.9 ± 52.5	[105.2; 128.5]
Change	52	10.6 ± 58.8	[-5.8; 26.9]
AST (U/l)			
Baseline	104	25.0 ± 14.8	[22.2; 27.9]
Follow-up	104	27.7 ± 49.6	[18.1; 37.4]
Change	68	4.9 ± 60.5	[-9.7; 19.6]
ALT (U/l)			
Baseline	109	29.4 ± 20.2	[25.5; 33.2]
Follow-up	109	37.3 ± 113.7	[15.7; 58.9]
Change	73	12.7 ± 136.2	[-19.1; 44.5]
CPK (U/l)			
Baseline	77	135.9 ± 93.3	[114.7; 157.1]
Follow-up	69	163.3 ± 144.4	[128.6; 198]
Change	49	2.6 ± 73.9	[-18.6; 23.8]
eGFR (ml/min/1.73m²)			
Baseline	109	73.5 ± 22	[69.4; 77.7]
Follow-up	104	72.7 ± 19.8	[68.8; 76.5]
Change	69	1.2 ± 10.0	[-1.2; 3.7]
Creatinine (mg/dl)			
Baseline	122	1.1 ± 0.5	[1.0; 1.1]
Follow-up	111	1.0 ± 0.3	[1.0; 1.1]
Change	78	0.0 ± 0.2	[0.0; 0.1]
(d) Safety			
<p>In total, 11 AEs in four patients (1.6%) were reported. No serious AEs (SAEs) occurred. For three patients the AE led to study drug withdrawal and for two patients a drug-related AE (ADR) was observed. One of two patients with an ADR (SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders / PT: Rash pruritic) recovered and for one patient the ADRs (SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders / PTs: Myalgia and Arthralgia, SOC: General disorders and administration site conditions / PT: Fatigue, SOC: Nervous system disorders / PT: Headache) were not recovered/ ongoing.</p> <p>In total, for seven (63.6%) of the AEs the patient recovered and for four AEs (36.4%) the AE was ongoing (not recovered).</p>			
SAS (N = 244)			
Patients with at least one			
AE	n (%)	4 (1.6%)	
AE leading to study drug withdrawal	n (%)	3 (1.2%)	
Drug related AE (ADR)	n (%)	2 (0.8%)	
Non-serious AE	n (%)	4 (1.6%)	
N=244 ± 100%			
The most frequent MedDRA primary SOC was <i>nervous system disorders</i> (N=3, 1.2%).			

SOC/PT	SAS (N = 244)	
Nervous system disorders		
Any	n (%)	3 (1.2%)
Headache	n (%)	2 (0.8%)
Syncope	n (%)	1 (0.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Any	n (%)	2 (0.8%)
Myalgia	n (%)	2 (0.8%)
Arthralgia	n (%)	1 (0.4%)
Neck pain	n (%)	1 (0.4%)
Cardiac disorders		
Any	n (%)	1 (0.4%)
Tachycardia	n (%)	1 (0.4%)
General disorders and administration site conditions		
Any	n (%)	1 (0.4%)
Fatigue	n (%)	1 (0.4%)
Psychiatric disorders		
Any	n (%)	1 (0.4%)
Depressive symptom	n (%)	1 (0.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Any	n (%)	1 (0.4%)
Rash pruritic	n (%)	1 (0.4%)
Multiple entries possible, N=244±100%		
(e) Further analysis		
Results of all further analyses are shown in Appendix II.		
About one third (N=61, 33.2%) of the patients who gave information on family anamnesis reported angiographically proven CHD in a close relative. 33.2% of the patients had no relative with CHD and 33.7% did not know if a relative had CHD. 13.4%, 39.8%, and 19.0% of the patients were aware of a relative with coronary bypass surgery, ACS, or stroke, respectively.		
Family anamnesis	FAS (N=200)	
Angiographically proven CHD		
Yes	n (%)	61 (33.2%)
No	n (%)	61 (33.2%)
Unknown	n (%)	62 (33.7%)
Missing	n	16
Coronary bypass surgery		
Yes	n (%)	21 (13.4%)
No	n (%)	89 (56.7%)
Unknown	n (%)	47 (29.9%)
Missing	n	43
Acute coronary syndrome		
Yes	n (%)	68 (39.8%)
No	n (%)	58 (33.9%)
Unknown	n (%)	45 (26.3%)
Missing	n	29
Stroke		
Yes	n (%)	30 (19.0%)
No	n (%)	79 (50.0%)
Unknown	n (%)	49 (31.0%)
Missing	n	42

	<p>(f) Explorative analysis 157 patients (78.5%) had their first PRALUENT® treatment at most twelve weeks before start of the study. For 43 patients (21.5%) the first treatment was more than twelve weeks before start of the study. The percentage of men (63.1%) and patients with FH (45.2%) was somewhat lower in patients with a treatment start at most twelve weeks before start of the study compared to the other subgroup (men: 76.6%, FH: 55.8%). All other patient characteristics were similar between the two patient groups (Appendix II).</p>
<p>Discussions:</p>	<p>(a) Key results/interpretation 245 patients in 90 sites in Germany were documented in this study, of which 200 were included in the full analysis set (FAS) and 244 in the SAS. Patients with a diagnosis of primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia could be enrolled, if they were under current treatment with PRALUENT® according to the SmPC. As required by the protocol and in accordance both to the SmPC and the stipulations of the G-BA, patients had also to be diagnosed with CHD with a prior episode of ACS within the last 3 years, and they had to obtain maximal lipid-lowering therapy in the last 12 months (or participated in the ODYSSEY OUTCOMES study). Patients who did not meet the selection criteria and/or did not have sufficient data for the primary variables, were not included in the FAS. Among the criteria that were most frequently not met were inclusion criterion no. 2 (“prior diagnosis of CHD”), that was not met by 43 patients (17.6%), followed by inclusion criterion no. 3 (“documentation of prior maximal lipid-lowering therapy”), that was not met by 21 patients (8.6%). Thus, it appeared that a subgroup of treating physicians considered treatment with PRALUENT® to be indicated also in the absence of a recent ACS event, or without a documented prior treatment with other lipid-lowering drugs over 12 months. No considerable differences between the patients fulfilling all inclusion criteria, i.e. those having been prescribed PRALUENT® according to G-BA stipulation, and the patients who did not fulfill all inclusion criteria (non-FAS patient cohort) were detected: demographic characteristics of the 45 non-FAS patients did not differ considerably from FAS patients. Particularly, the percentages of patients with diabetes mellitus were similar for FAS and non-FAS patients. Hence, we assume no selection bias.</p> <p>Patients were planned to be observed over an approximate period of 3 months. Two thirds (66.0%) of the patients were male; the mean age was 62 years (SD: 10.5 years). 67.5% of participating sites were private practices and 70.1% practices were located in medium-sized or large towns. Most frequent medical specialty was internal medicine (cardiology), in 54.5%. Therefore, the study cohort largely reflects patients in intensified specialist care. Initially, 77 patients (38.9%) were diagnosed with familial hypercholesterolemia (FH). Applying the procedure by Klose for diagnosis of FH, 18 of originally undiagnosed cases of FH were additionally identified. Thus, almost half of the patients had FH, or non-familial hypercholesterolemia (non-FH). 43.8% were diagnosed with mixed dyslipidemia. Statin contraindication and statin intolerance were observed in 46.2% and 63.8% of the patients, respectively. The three most frequent reasons for the diagnosis of statin intolerance were myalgia without creatine kinase elevation (57.5%), muscle disorder (38.6%) and oversensitivity/other (20.5%). Most patients were overweight at baseline with a mean BMI of 28.5 kg/m² (SD: 4.5 kg/m²), and all patients suffered from a concomitant cardiovascular disease. In addition, more than a fourth of all patients</p>

	<p>(29.2%) suffered from diabetes mellitus, type 1 was documented in 3.1%, and type 2 in 26.2%. Most patients took measures regarding their diets or their lifestyle in the prior 12 months. Almost all patients were on lipid-lowering therapies in the twelve months prior to baseline, most frequently on atorvastatin (72.0%), and/or a combination therapy with e.g., ezetimibe (73.5%). The average of the maximum daily dose for atorvastatin was 48.3 mg (SD: 25.4 mg) with a corresponding LDL-C level of 152.6 mg/dl (SD: 143.4 mg/dl). Similarly, the most frequent current lipid-lowering treatment before start of PRALUENT® was ezetimibe (25.6%), followed by atorvastatin (24.5%). PRALUENT® was most frequently administered at 75 mg every two weeks (61.3%), and increased to up to 150 mg every two weeks at the time of the last treatment administration (54.3%). The majority of patients, however, maintained the starting dose (81.2%).</p> <p>(b) Effectiveness</p> <p>In the course of the study, the mean LDL-C level decreased from 150.5 mg/dl (SD: 51.6 mg/dl) at baseline to 76.3 mg/dl (SD: 34.6 mg/dl) at follow-up, which corresponds to a relative decrease of LDL-C of 50.7% (SD: 20.2%, 95%-CI: [-54.8; -46.5%]). The relative change in LDL-C was not significantly different from a 50% decrease of LDL-C (p-value: 0.3747) that is recommended according to 2018 AHA/ACC guidelines for optimal cardiovascular risk reduction in intermediate-risk patients (Grundy et al. 2019).</p> <p>(c) Safety</p> <p>Out of the 244 patients in safety analysis set (SAS), four patients (1.6%) experienced 11 AEs. No serious AEs (SAEs) occurred. Three patients (1.2%) withdrew the medication due to an AE, and two patients experienced drug-related AEs (ADR rash pruritic- outcome: recovered; myalgia and arthralgia, fatigue, headache – outcomes: not recovered/ongoing), all of which were non-serious. Notably, in 33.3% of AEs, causality assessment was missing. For seven of the AEs (63.6%) the patient recovered and for four AEs (36.4%) the AE was ongoing (not recovered). The most frequent MedDRA according to primary SOC was nervous system disorders (N=3, 1.2%), followed by musculoskeletal and connective tissue disorders (N=2, 0.8%).</p> <p>(d) Limitations and generalizability</p> <p>The observational time of 12 weeks was relatively short. Thus, long-term efficacy and safety of PRALUENT® could not be assessed. Moreover, the number of patients included in this study (FAS set: 200) was relatively small. However, in terms of age, gender distribution, concomitant medication and the comorbidity status, the observed patient population appears to reflect the expected characteristics of the alirocumab target population in Germany.</p>
--	---

Outcome:	The present data provides an overview of the patient population for whom therapy with PRALUENT® was foreseen in routine practice in Germany. Patients who were included in the FAS were in accordance with both the SmPC and the G-BA stipulations. 45 patients were excluded from the FAS, most frequently due to lack of diagnosis with CHD/ACS or, due to lack of a prior treatment attempt with other-lipid lowering drugs over 12 months. Data indicate a good overall effectiveness of PRALUENT® in the real-world study population. The preferred starting dose was 75 mg BID. Based on reported data, the tolerability of PRALUENT® in this study appeared to be good, as only 2 drug-related AEs and no SAE occurred in this study. Hence, the safety profile is consistent with the SmPC.
Date of report:	10-Mar-2020

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 3.6](#) (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

Principal investigator: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

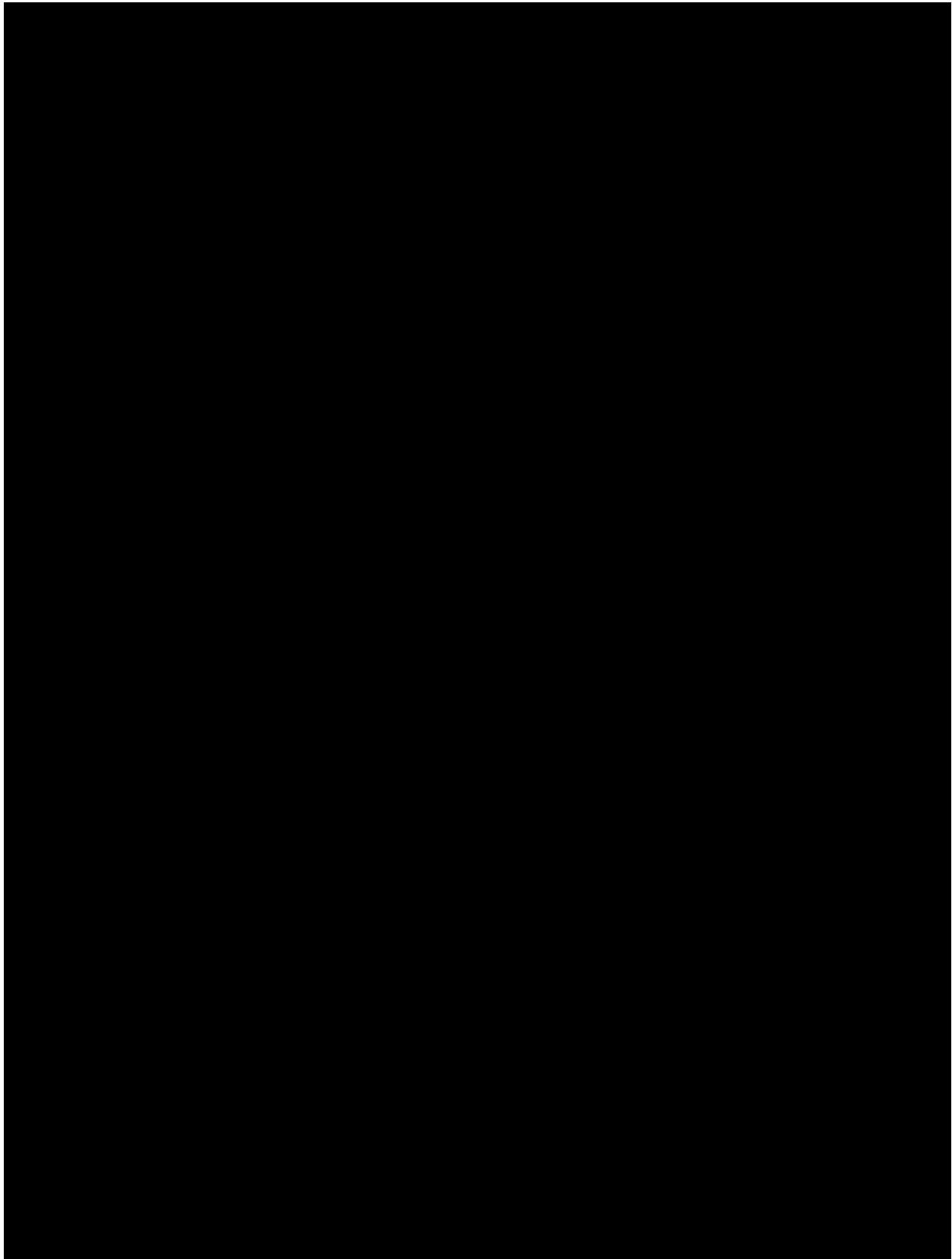
1.8 PARTICIPATING PHYSICIANS

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.

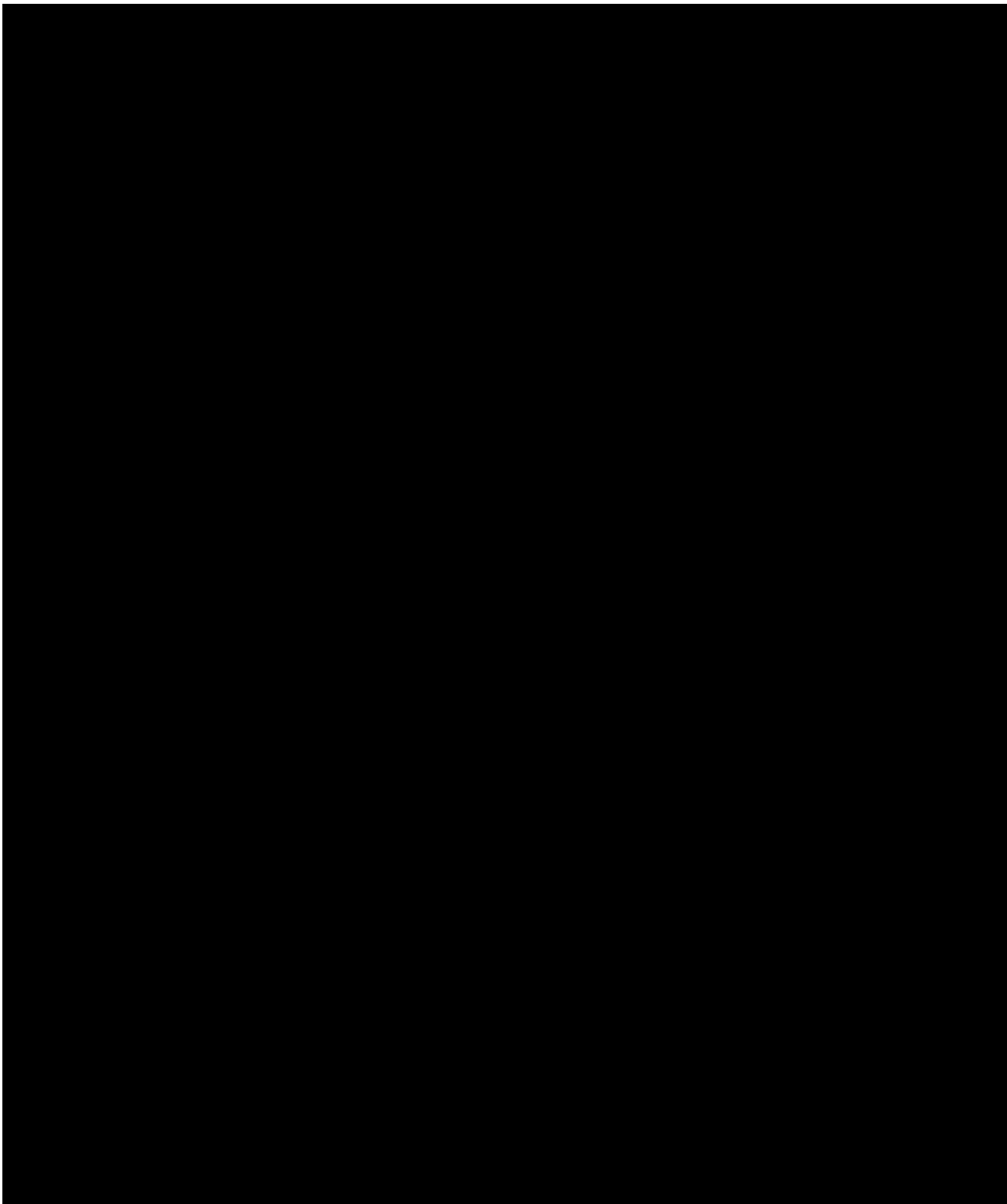
It was the responsibility of the physician's or a person designated by the physician to obtain written and signed informed consent from patients prior to inclusion. The patient's legal representative could also sign the written informed consent form (ICF) on behalf of the patient. A copy of the signed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

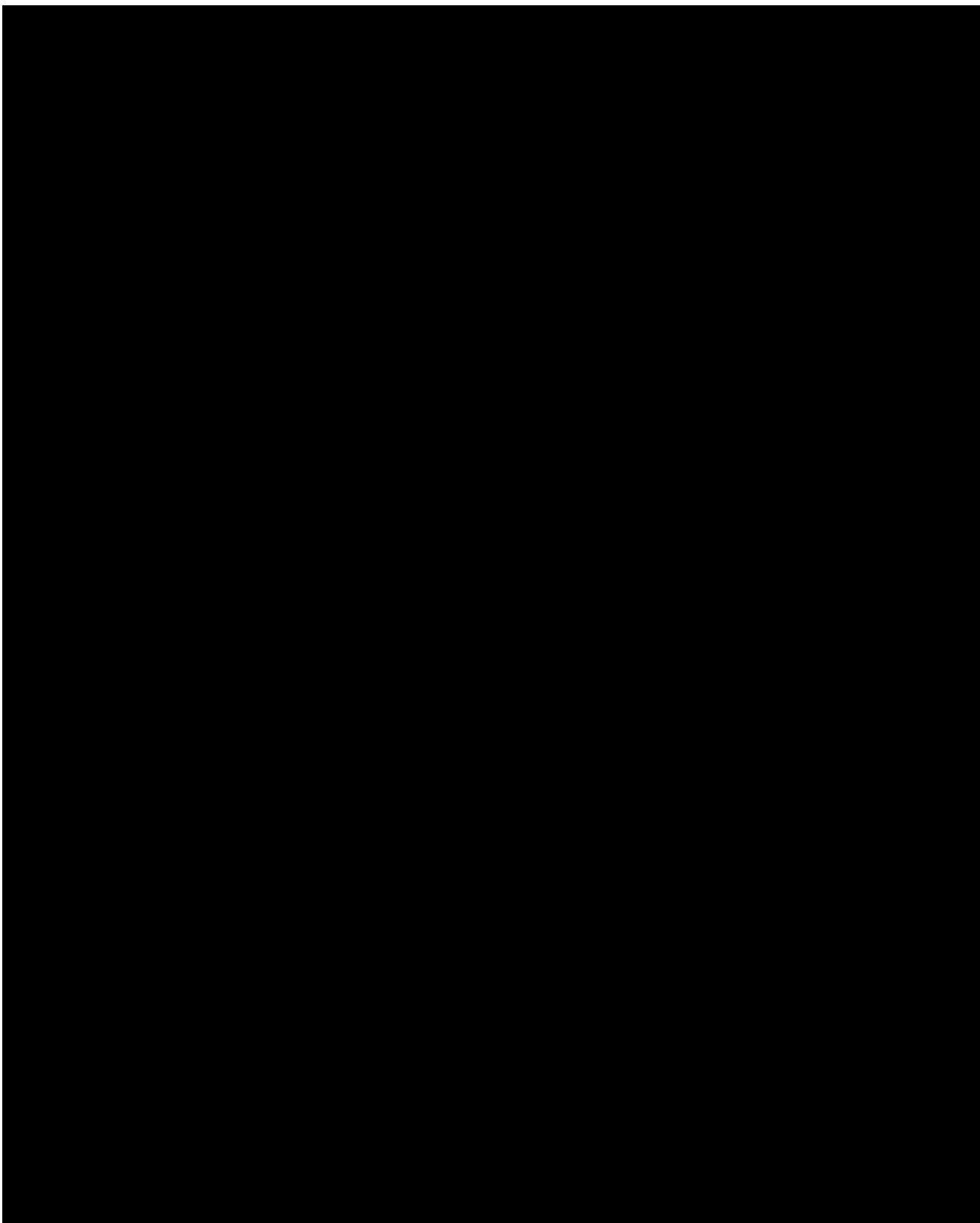
Name	Address
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]



3

20





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 3.7](#).

This report was prepared by

- [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 Service Provider

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	General data.....	9
	Table 1.1 Number of enrolled patients and study sites - enrolled	9
	Table 1.2 Number of patients meeting the single selection criteria - enrolled	13
	Table 1.3 Number of patients in the analysis data set - enrolled.....	16
	Table 1.4 Number of patients participating in the ODYSSEY OUTCOMES study - FAS	17
2	Patient characteristics	18
	Table 2.1 Gender - FAS	18
	Table 2.2 Quantitative variables - FAS	19
	Table 2.3 Age groups - FAS	20
	2.4 Patient Support Program.....	21
	Table 2.4.1 Patient Support Program - FAS	21
	Listing 2.4.2 ID- number - FAS patients with patient support program	22
	Table 2.5 Health insurance - FAS	25
	Table 2.6 Eligible for allowance for private health insurance - FAS patients with private health insurance.....	26
3	Other comorbidities at baseline	27
	3.1 Other cardiovascular diseases	27
	Table 3.1.1 Type of other cardiovascular diseases - FAS	27
	Table 3.1.2 Type of stroke - FAS patients with stroke.....	29
	Table 3.1.3 Any cardiovascular disease - FAS.....	30
	3.2 Diabetes mellitus	31
	Table 3.2.1 Type of diabetes - FAS.....	31
	Table 3.2.2 Complications due to diabetes - FAS patients with diabetes mellitus type 1 or type 2	32
	Table 3.2.3 Target HbA1c value (%) - FAS patients with diabetes mellitus type 1 or type 2	33
	3.3 Kidney disease.....	34
	Table 3.3.1 Kidney disease - FAS.....	34
4	Family anamnesis of cardiovascular diseases at baseline.....	35
	Table 4.1 Family anamnesis of cardiovascular diseases - FAS	35
5	Change in LLT in parallel to the start of therapy with PRALUENT.....	37
	Table 5.1 Change in LLT in parallel to the start of therapy with PRALUENT - FAS	37
	Table 5.2 Type of LLT - FAS for patients with change of therapy	38
	Table 5.3 Daily dose (mg) of each LLT at start of therapy with PRALUENT - FAS	39
6	Further medication at baseline	40
	Table 6.1 Further medication at baseline - FAS.....	40
	Listing 6.2 Specification of other medication - FAS	41
7	Change in FH and LLT at follow-up	48
	Table 7.1 FH newly diagnosed since baseline - FAS.....	48
	Table 7.2 Change in current LLT since baseline - FAS	49

Table 7.3 Type of LLT - FAS patients with change in current LLT	50
Table 7.4 Daily dose (mg) of each LLT at follow-up - FAS	51
Table 7.5 Lipid apheresis - FAS.....	52
8 LDL-C target.....	53
Table 8.1 Individual LDL-C target value at baseline - FAS.....	53
Table 8.2 Target value reached at follow-up - FAS	54
9 PRALUENT therapy	55
Table 9.1 Physician who initiated the PRALUENT therapy - FAS.....	55
Table 9.2 Speciality of other initiating physician - FAS	56
Table 9.3 Location of injection - FAS	57
Table 9.4 Person who performed the injection at baseline and follow-up - FAS.....	58
Table 9.5 Person who performed the injection at baseline and follow-up (shift-table) - FAS.....	59
Table 9.6 Time between last injection at follow-up and start of PRALUENT therapy - FAS	60
10 Continuation of PRALUENT therapy	61
Table 10.1 Continuation of PRALUENT therapy - FAS.....	61
Table 10.2 Reasons for treatment discontinuation - FAS patients with treatment discontinuation.....	62
Listing 10.3 Specification of other reasons for treatment discontinuation - FAS	63
Table 10.4 Dosage for continuation - FAS	64
Table 10.5 Continuation of description - FAS.....	65
Table 10.6 Speciality of other physician if referred - FAS.....	66
Listing 10.7 Specification of speciality of other physician if referred - FAS.....	67
Table 10.8 Reasons for referral - FAS.....	68
Listing 10.9 Specification of reasons for referral - FAS.....	69
11 Target variables	70
11.1 Primary variables.....	70
11.1.1 Disease definition.....	70
Table 11.1.1.1 Overall FH diagnosis - FAS.....	70
Table 11.1.1.2 Non-FH - FAS.....	71
Table 11.1.1.3 Mixed dyslipidemia - FAS.....	72
Listing 11.1.1.4 Contradictions in disease definition - FAS.....	73
Listing 11.1.1.5 Contradictions in FH and genetic diagnostics - FAS	74
11.1.2 Lipid lowering therapies	75
11.1.2.1 LLT during the last twelve months before baseline	75
Table 11.1.2.1.1 Type of LLT - FAS.....	75
Listing 11.1.2.1.2 Listing of other type of LLT - FAS.....	76
Table 11.1.2.1.3 Maximum daily dose (mg) - FAS.....	78
Table 11.1.2.1.4 LDL-C value under maximum dose (mg/dl) by therapy- FAS.....	79
Table 11.1.2.1.5 LDL-C value under maximum dose (mg/dl) averaged by patient- FAS.....	80
Listing 11.1.2.1.6 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose - FAS	81
11.1.2.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT	86

Table 11.1.2.2.1 Name of substance (preferred name) - FAS	86
Table 11.1.2.2.2 Daily dose (mg) - FAS	87
Table 11.1.2.2.3 Duration of current LLT (years) - FAS	88
11.1.2.3 Dietary measures and life style in the last twelve months	89
Table 11.1.2.3.1 Dietary measures and life style in the last twelve months - FAS	89
11.1.2.4 Conorary heart disease	92
Table 11.1.2.4.1 Type of CHD - FAS	92
Table 11.1.2.4.2 Number of vessels with $\geq 50\%$ stenosis - FAS patients with angiographically proven CHD	93
Table 11.1.2.4.3 Time since CHD event (years) - FAS patients with angiographically proven CHD	94
Table 11.1.2.4.4 Type of stent - FAS patients with PCI	95
Table 11.1.2.4.5 Time since intervention (years) - FAS patients with PCI	96
Table 11.1.2.4.6 Time since surgery (years) - FAS patients with bypass surgery	97
Table 11.1.2.4.7 Status post acute coronary syndrome (ACS) - FAS	98
Table 11.1.2.4.8 Location of ST elevation myocardial infarction - FAS patients with ST elevation myocardial infarction	99
Table 11.1.2.4.9 CHD and/or ACS - FAS	100
11.2 Secondary variables	101
Table 11.2.1 Familial hypercholesterolemia - FAS	101
11.2.2 Statin contraindication and intolerance	102
Table 11.2.2.1 Statin contraindication at baseline - FAS	102
Listing 11.2.2.2 Reason for diagnosis - FAS patients with statin contraindication	103
Table 11.2.2.3 Statin intolerance at baseline and extend of the intolerance - FAS	107
Table 11.2.2.4 Reasons for diagnosis - FAS patients with statin intolerance	108
Listing 11.2.2.5 Specification of reasons for diagnosis - FAS patients with statin intolerance	109
Table 11.2.2.6 Improvement in symptoms in patients with a partial statin intolerance and with a reduction in the statin dose at follow-up - FAS	111
Table 11.2.3 Change in LDL-C - FAS	112
Table 11.2.4 Regression analysis for change in LDL-C - FAS	113
11.2.5 Dosing schema of PRALUENT	114
Table 11.2.5.1 Dosage at start of / at last PRALUENT therapy - FAS	114
Table 11.2.5.2 Dose change between first and last PRALUENT injection - FAS	115
11.3 Vital signs	116
Table 11.3.1 Weight (kg) at both visits - FAS	116
Table 11.3.2 BMI (kg/m ²) at both visits - FAS	117
Table 11.3.3 BMI in groups at both visits - FAS	118
Table 11.3.4 Systolic and diastolic blood pressure (mmHg) at both visits - FAS	119
11.4 Laboratory values	120
Table 11.4.1 Lipids (conventional unit) - FAS	120
Table 11.4.2 Lipids (SI base unit) - FAS	121
Table 11.4.3 Blood glucose - FAS	122
Table 11.4.4 Other blood markers - FAS	123
12 Safety	124

12.1 Safety analysis for SAS-Population.....	124
Table 12.1.1 Occurrence of AE type (patient-based) - SAS.....	124
Table 12.1.2 AE by SOC and PT (MedDRA Version 22.0) (patient-based) - SAS	125
Table 12.1.3 Seriousness - SAS.....	126
Table 12.1.4 Causal relationship to product (patient-based) - SAS	127
Listing 12.1.5 Duration and outcome of AE (event-based) - SAS	128
Table 12.1.6 Action taken (patient-based) - SAS.....	129
Table 12.1.7 Outcome of AE (event-based) - SAS.....	130
12.2 Safety analysis for FAS-Population.....	131
Table 12.2.1 Occurrence of AE type (patient-based) - FAS.....	131
Table 12.2.2 AE by SOC and PT (MedDRA Version 22.0) (patient-based) - FAS	132
Table 12.2.3 Seriousness - FAS.....	133
Table 12.2.4 Causal relationship to product (patient-based) - FAS	134
Listing 12.2.5 Duration and outcome of AE (event-based) - FAS.....	135
Table 12.2.6 Action taken (patient-based) - FAS	136
Table 12.2.7 Outcome of AE (event-based) - FAS	137
13 Physicians characteristics	138
13.1 Speciality of physician	138
Table 13.1.1 Speciality of physician - FAS.....	138
Table 13.1.2 Other speciality of physician - FAS	139
Table 13.1.3 Size of doctors office	140
Table 13.1.4 Type of the medical facility - FAS	141
Table 13.1.5 Location - FAS.....	142
Table 13.1.6 KV region - FAS	143
14 Subgroup analyses.....	144
14.1 Type of disease at baseline	144
14.1.1 Overall FH diagnosis	144
Table 14.1.1.1 Overall FH diagnosis by CHD - FAS.....	144
Table 14.1.1.2 Overall FH diagnosis by status post ACS - FAS.....	145
Table 14.1.1.3 Overall FH diagnosis by statin intolerance - FAS	146
14.1.2 Non-FH.....	147
Table 14.1.2.1 Non-FH by CHD - FAS.....	147
Table 14.1.2.2 Non-FH by status post ACS - FAS.....	148
Table 14.1.2.3 Non-FH by statin intolerance - FAS	149
14.1.3 Mixed dyslipidemia	150
Table 14.1.3.1 Mixed dyslipidemia by CHD - FAS.....	150
Table 14.1.3.2 Mixed dyslipidemia by status post ACS - FAS.....	151
Table 14.1.3.3 Mixed dyslipidemia by statin intolerance - FAS	152
14.2 Variables related to LLT.....	153
14.2.1 Variables related to LLT by FH	153

14.2.1.1 LLT during the last twelve months before baseline by FH	153
Table 14.2.1.1.1 Type of LLT by FH - FAS	153
Listing 14.2.1.1.2 Listing of other type of LLT by FH - FAS	154
Table 14.2.1.1.3 Maximum daily dose (mg) by FH - FAS	156
Table 14.2.1.1.4 LDL-C value under maximum dose (mg/dl) by FH - FAS.....	158
Listing 14.2.1.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by FH - FAS.....	160
14.2.1.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by FH	165
Table 14.2.1.2.1 Name of substance (preferred name) by FH - FAS	165
Table 14.2.1.2.2 Daily dose (mg) by FH - FAS.....	167
Table 14.2.1.2.3 Duration of current LLT (years) by FH - FAS	171
14.2.2 Variables related to LLT by diabetes mellitus.....	175
14.2.2.1 LLT during the last twelve months before baseline by diabetes mellitus	175
Table 14.2.2.1.1 Type of LLT by diabetes mellitus - FAS.....	175
Listing 14.2.2.1.2 Listing of other type of LLT by diabetes mellitus - FAS.....	176
Table 14.2.2.1.3 Maximum daily dose (mg) by diabetes mellitus - FAS.....	178
Table 14.2.2.1.4 LDL-C value under maximum dose (mg/dl) by diabetes mellitus - FAS	180
Listing 14.2.2.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by diabetes mellitus - FAS.....	182
14.2.2.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by diabetes mellitus	187
Table 14.2.2.2.1 Name of substance (preferred name) by diabetes mellitus - FAS	187
Table 14.2.2.2.2 Daily dose (mg) by diabetes mellitus - FAS	189
Table 14.2.2.2.3 Duration of current LLT (years) by diabetes mellitus - FAS	193
14.2.3 Variables related to LLT by CHD	197
14.2.3.1 LLT during the last twelve months before baseline by CHD	197
Table 14.2.3.1.1 Type of LLT by CHD - FAS.....	197
Listing 14.2.3.1.2 Listing of other type of LLT by CHD - FAS.....	198
Table 14.2.3.1.3 Maximum daily dose (mg) by CHD - FAS.....	200
Table 14.2.3.1.4 LDL-C value under maximum dose (mg/dl) by CHD - FAS	201
Listing 14.2.3.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by CHD - FAS.....	202
14.2.3.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by CHD	207
Table 14.2.3.2.1 Name of substance (preferred name) by CHD - FAS	207
Table 14.2.3.2.2 Daily dose (mg) by CHD - FAS	209
Table 14.2.3.2.3 Duration of current LLT (years) by CHD - FAS.....	212
14.2.4 Variables related to LLT by status post ACS	215
14.2.4.1 LLT during the last twelve months before baseline by status post ACS	215
Table 14.2.4.1.1 Type of LLT by status post ACS - FAS	215
Listing 14.2.4.1.2 Listing of other type of LLT by status post ACS - FAS.....	216
Table 14.2.4.1.3 Maximum daily dose (mg) by status post ACS - FAS.....	218
Table 14.2.4.1.4 LDL-C value under maximum dose (mg/dl) by status post ACS - FAS.....	219
Listing 14.2.4.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by status post ACS - FAS.....	220
14.2.4.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by status post ACS	225

Table 14.2.4.2.1 Name of substance (preferred name) by status post ACS - FAS	225
Table 14.2.4.2.2 Daily dose (mg) by status post ACS - FAS.....	227
Table 14.2.4.2.3 Duration of current LLT (years) by status post ACS - FAS	230
14.2.5 Variables related to LLT by statin contraindication at baseline	233
14.2.5.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin contraindication at baseline	233
Table 14.2.5.1.1 Type of LLT by statin contraindication at baseline - FAS.....	233
Listing 14.2.5.1.2 Listing of other type of LLT by statin contraindication at baseline - FAS.....	234
Table 14.2.5.1.3 Maximum daily dose (mg) by statin contraindication at baseline - FAS.....	236
Table 14.2.5.1.4 LDL-C value under maximum dose (mg/dl) by statin contraindication at baseline - FAS	237
Listing 14.2.5.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by statin contraindication at baseline - FAS	238
14.2.5.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by statin contraindication at baseline	243
Table 14.2.5.2.1 Name of substance (preferred name) by statin contraindication at baseline - FAS.....	243
Table 14.2.5.2.2 Daily dose (mg) by statin contraindication at baseline - FAS	245
Table 14.2.5.2.3 Duration of current LLT (years) by statin contraindication at baseline - FAS.....	248
14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance	251
14.2.6.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin intolerance.....	251
Table 14.2.6.1.1 Type of LLT by statin intolerance - FAS.....	251
Listing 14.2.6.1.2 Listing of other type of LLT by statin intolerance - FAS	252
Table 14.2.6.1.3 Maximum daily dose (mg) by statin intolerance - FAS	255
Table 14.2.6.1.4 LDL-C value under maximum dose (mg/dl) by statin intolerance - FAS.....	257
Listing 14.2.6.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by statin intolerance - FAS	259
14.2.6.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by statin intolerance.....	264
Table 14.2.6.2.1 Name of substance (preferred name) by statin intolerance - FAS.....	264
Table 14.2.6.2.2 Daily dose (mg) by statin intolerance - FAS.....	266
Table 14.2.6.2.3 Duration of current LLT (years) by statin intolerance - FAS.....	270
14.3 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT	274
14.3.1 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT by statin contraindication at baseline - FAS	274
Table 14.3.1.1 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT by statin contraindication at baseline - FAS	274
Table 14.3.1.2 Type of LLT by statin contraindication at baseline - FAS for patients with change of therapy	275
Table 14.3.1.3 Daily dose (mg) of each LLT at start of therapy with PRALUENT by statin contraindication at baseline - FAS	276
14.3.2 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT by statin intolerance at baseline - FAS.....	278
Table 14.3.2.1 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT by statin intolerance at baseline - FAS	278
Table 14.3.2.2 Type of LLT by statin intolerance at baseline - FAS for patients with change of therapy.....	279
Table 14.3.2.3 Daily dose (mg) of each LLT at start of therapy with PRALUENT by statin intolerance at baseline - FAS	280
14.4 Variables related to CHD by FH.....	283
Table 14.4.1 Type of CHD by FH - FAS	283
Table 14.4.2 Number of vessels with $\geq 50\%$ stenosis by FH - FAS patients with angiographically proven CHD.....	284
Table 14.4.3 Time since CHD event (years) by FH - FAS patients with angiographically proven CHD	285
Table 14.4.4 Type of stent by FH - FAS patients with PCI	286
Table 14.4.5 Time since intervention (years) by FH - FAS patients with PCI.....	287

Table 14.4.6	Time since surgery (years) by FH - FAS patients with coronary bypass surgery	288
Table 14.4.7	Status post acute coronary syndrome (ACS) by FH - FAS	289
Table 14.4.8	Location of ST elevation myocardial infarction by FH - FAS patients with ST elevation myocardial infarction	290
Table 14.4.9	CHD and/or ACS by FH - FAS	291
14.5	Variables related to CHD by diabetes mellitus	292
Table 14.5.1	Type of CHD by diabetes mellitus - FAS	292
Table 14.5.2	Number of vessels with $\geq 50\%$ stenosis by diabetes mellitus - FAS patients with angiographically proven CHD	293
Table 14.5.3	Time since CHD event (years) by diabetes mellitus - FAS patients with angiographically proven CHD	294
Table 14.5.4	Type of stent by diabetes mellitus - FAS patients with PCI	295
Table 14.5.5	Time since intervention (years) by diabetes mellitus - FAS patients with PCI	296
Table 14.5.6	Time since surgery (years) by diabetes mellitus - FAS patients with coronary bypass surgery	297
Table 14.5.7	Status post acute coronary syndrome (ACS) by diabetes mellitus - FAS	298
Table 14.5.8	Location of ST elevation myocardial infarction by diabetes mellitus - FAS patients with ST elevation myocardial infarction	299
Table 14.5.9	CHD and/or ACS by diabetes mellitus - FAS	300
14.6	Variables related to CHD by statin intolerance	301
Table 14.6.1	Type of CHD by statin intolerance - FAS	301
Table 14.6.2	Number of vessels with $\geq 50\%$ stenosis by statin intolerance - FAS patients with angiographically proven CHD	302
Table 14.6.3	Time since CHD event (years) by statin intolerance - FAS patients with angiographically proven CHD	303
Table 14.6.4	Type of stent by statin intolerance - FAS patients with PCI	304
Table 14.6.5	Time since intervention (years) by statin intolerance - FAS patients with PCI	305
Table 14.6.6	Time since surgery (years) by statin intolerance - FAS patients with coronary bypass surgery	306
Table 14.6.7	Status post acute coronary syndrome (ACS) by statin intolerance - FAS	307
Table 14.6.8	Location of ST elevation myocardial infarction by statin intolerance - FAS patients with ST elevation myocardial infarction	308
Table 14.6.9	CHD and/or ACS by statin intolerance - FAS	309
14.7	Blood lipids	310
14.7.1	Blood lipids by gender	310
Table 14.7.1.1	Blood lipids (conventional unit) by gender - FAS	310
Table 14.7.1.2	Blood lipids (SI unit) by gender - FAS	314
14.7.2	Blood lipids by age group	318
Table 14.7.2.1	Blood lipids (conventional unit) by age group - FAS	318
Table 14.7.2.2	Blood lipids (SI unit) by age group - FAS	323
14.7.3	Blood lipids by FH	327
Table 14.7.3.1	Blood lipids (conventional unit) by FH - FAS	327
Table 14.7.3.2	Blood lipids (SI unit) by FH - FAS	333
14.7.4	Blood lipids by diabetes mellitus	338
Table 14.7.4.1	Blood lipids (conventional unit) by diabetes mellitus - FAS	338
Table 14.7.4.2	Blood lipids (SI unit) by diabetes mellitus - FAS	344
14.7.5	Blood lipids by CHD	349
Table 14.7.5.1	Blood lipids (conventional unit) by CHD - FAS	349
Table 14.7.5.2	Blood lipids (SI unit) by CHD - FAS	353

14.7.6 Blood lipids by status post ACS.....	357
Table 14.7.6.1 Blood lipids (conventional unit) by status post ACS - FAS.....	357
Table 14.7.6.2 Blood lipids (SI unit) by status post ACS - FAS.....	361
14.7.7 Blood lipids by statin contraindication at baseline.....	365
Table 14.7.7.1 Blood lipids (conventional unit) by statin contraindication at baseline - FAS.....	365
Table 14.7.7.2 Blood lipids (SI unit) by statin contraindication at baseline - FAS.....	370
14.7.8 Blood lipids by statin intolerance.....	375
Table 14.7.8.1 Blood lipids (conventional unit) by statin intolerance - FAS.....	375
Table 14.7.8.2 Blood lipids (SI unit) by statin intolerance - FAS.....	381
15 Explorative analysis.....	386
15.1 Explorative analysis by start of PRALUENT.....	386
Table 15.1.1 Gender by start of PRALUENT - FAS.....	386
Table 15.1.2 Age (years) by start of PRALUENT - FAS.....	387
Table 15.1.3 LLT during the twelve months before baseline by start of PRALUENT - FAS.....	388
Table 15.1.4 Current LLT before start of PRALUENT by start of PRALUENT - FAS.....	389
Table 15.1.5 LDL-C at baseline by start of PRALUENT - FAS.....	391
15.1.6 Type of disease at baseline.....	392
Table 15.1.6.1 Overall FH diagnosis by start of PRALUENT - FAS.....	392
Table 15.1.6.2 Non-FH by start of PRALUENT - FAS.....	393
Table 15.1.6.3 Mixed dyslipidemia by start of PRALUENT - FAS.....	394
15.2 Explorative analysis by FAS and non-FAS patients.....	395
Table 15.2.1 Gender by FAS and non-FAS patients.....	395
Table 15.2.2 Age (years) by FAS and non-FAS patients.....	396
Table 15.2.3 LLT during the twelve months before baseline by FAS and non-FAS patients.....	397
Table 15.2.4 Current LLT before start of PRALUENT by FAS and non-FAS patients.....	398
Table 15.2.5 LDL-C at baseline by FAS and non-FAS patients.....	399
15.2.6 Type of disease at baseline.....	400
Table 15.2.6.1 Overall FH diagnosis by FAS and non-FAS patients.....	400
Table 15.2.6.2 Non-FH by FAS and non-FAS patients.....	401
Table 15.2.6.3 Mixed dyslipidemia by FAS and non-FAS patients.....	402
Table 15.2.7 BMI by FAS and non-FAS patients.....	403
Table 15.2.8 CHD/ACS by FAS and non-FAS patients.....	404
Table 15.2.9 Type of diabetes by FAS and non-FAS patients.....	405

1 General data

Table 1.1 Number of enrolled patients and study sites - enrolled

		n	%
Enrolled	Yes	245	100.0
Study site	1	4	1.6
	2	4	1.6
	3	2	0.8
	5	1	0.4
	6	2	0.8
	7	2	0.8
	8	2	0.8
	9	2	0.8
	12	1	0.4
	13	4	1.6
	14	2	0.8
	16	2	0.8
	18	2	0.8
	20	2	0.8
	21	4	1.6
	23	4	1.6
	24	2	0.8
	25	5	2.0
	26	2	0.8
	27	2	0.8
28	2	0.8	
31	2	0.8	
35	2	0.8	

1 General data

Table 1.1 Number of enrolled patients and study sites - enrolled

	n	%
36	6	2.4
39	2	0.8
41	2	0.8
42	5	2.0
46	1	0.4
47	6	2.4
51	1	0.4
52	1	0.4
54	1	0.4
57	4	1.6
58	1	0.4
59	1	0.4
60	2	0.8
61	2	0.8
62	1	0.4
63	18	7.3
64	1	0.4
66	1	0.4
67	2	0.8
69	2	0.8
70	2	0.8
71	1	0.4
74	2	0.8
76	4	1.6
78	1	0.4

1 General data

Table 1.1 Number of enrolled patients and study sites - enrolled

	n	%
81	2	0.8
82	4	1.6
84	2	0.8
86	2	0.8
87	19	7.8
88	2	0.8
91	4	1.6
92	2	0.8
94	3	1.2
95	1	0.4
96	1	0.4
97	2	0.8
99	1	0.4
100	1	0.4
102	1	0.4
104	1	0.4
106	2	0.8
109	1	0.4
110	2	0.8
114	1	0.4
116	2	0.8
117	2	0.8
120	4	1.6
121	1	0.4
124	2	0.8

1 General data

Table 1.1 Number of enrolled patients and study sites - enrolled

	n	%
125	2	0.8
126	1	0.4
129	1	0.4
130	1	0.4
131	2	0.8
136	9	3.7
137	1	0.4
143	2	0.8
144	1	0.4
145	2	0.8
146	2	0.8
149	2	0.8
150	8	3.3
151	2	0.8
152	1	0.4
155	1	0.4
156	15	6.1
Missing	0	0.0
Total	245	100.0

1 General data

Table 1.2 Number of patients meeting the single selection criteria - enrolled

		n	%
Inclusion no. 1	Yes	240	98.0
	No	5	2.0
	Missing	0	0.0
	Total	245	100.0
Inclusion no. 2	Yes	201	82.0
	No	43	17.6
	Missing	1	0.4
	Total	245	100.0
Inclusion no. 3	Yes	223	91.0
	No	21	8.6
	Missing	1	0.4
	Total	245	100.0
Inclusion no. 4	Yes	243	99.2
	No	2	0.8
	Missing	0	0.0
	Total	245	100.0
Inclusion no. 5	Yes	245	100.0
	No	0	0.0
	Missing	0	0.0
	Total	245	100.0
Inclusion no. 6	Yes	245	100.0
	No	0	0.0
	Missing	0	0.0
	Total	245	100.0

1 General data

Table 1.2 Number of patients meeting the single selection criteria - enrolled

		n	%
Inclusion no. 7	Yes	245	100.0
	No	0	0.0
	Missing	0	0.0
	Total	245	100.0
Exclusion no. 1	Yes	1	0.4
	No	244	99.6
	Missing	0	0.0
	Total	245	100.0
Exclusion no. 2	Yes	1	0.4
	No	244	99.6
	Missing	0	0.0
	Total	245	100.0
Exclusion no. 3	Yes	1	0.4
	No	244	99.6
	Missing	0	0.0
	Total	245	100.0
Any primary variable available	Yes	245	100.0
	No	0	0.0
	Missing	0	0.0
	Total	245	100.0
Any data for SAS available	Yes	244	99.6
	No	1	0.4

1 General data

Table 1.2 Number of patients meeting the single selection criteria - enrolled

	n	%
Missing	0	0.0
Total	245	100.0

3 of the 5 Patient with INCL01=No and 16 of the 43 patients with INCL02=No actually fulfilled the respective inclusion criterion and were not excluded from the FAS

1 General data

Table 1.3 Number of patients in the analysis data set - enrolled

		n	%
SAS	Yes	244	99.6
	No	1	0.4
	Total	245	100.0
FAS	Yes	200	81.6
	No	45	18.4
	Total	245	100.0

3 of the 5 Patient with INCL01=No and 16 of the 43 patients with INCL02=No actually fulfilled the respective inclusion criterion and were not excluded from the FAS

1 General data

Table 1.4 Number of patients participating in the ODYSSEY OUTCOMES study - FAS

		n	%
Previous participation in ODYSSEY OUTCOMES study	Yes	15	7.5
	No	185	92.5
	Missing	0	0.0
	Total	200	100.0

2 Patient characteristics

Table 2.1 Gender - FAS

		n	%
Gender	Male	132	66.0
	Female	68	34.0
	Missing	0	0.0
	Total	200	100.0

2 Patient characteristics

Table 2.2 Quantitative variables - FAS

Variable	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Age (years)	176	24	62.2	60.6	63.8	10.5	28	56.0	62.0	68.5	84
Height (cm)	198	2	172.5	171.2	173.8	9.0	150	165.0	172.5	179.0	198

2 Patient characteristics

Table 2.3 Age groups - FAS

		n	%	% (Valid)
Age group I	< 20 years	0	0.0	0.0
	20 to < 30 years	1	0.5	0.6
	30 to < 40 years	4	2.0	2.3
	40 to < 50 years	10	5.0	5.7
	50 to < 60 years	57	28.5	32.4
	60 to < 70 years	63	31.5	35.8
	70 to < 80 years	34	17.0	19.3
	>= 80 years	7	3.5	4.0
	Missing	24	12.0	
	Total without missings	176	88.0	100.0
Total incl. missings	200	100.0		
Age group II	<= 65	110	55.0	62.5
	> 65	66	33.0	37.5
	Missing	24	12.0	
	Total without missings	176	88.0	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	

2 Patient characteristics

2.4 Patient Support Program

Table 2.4.1 Patient Support Program - FAS

		n	%	% (Valid)
Patient Support Program	Yes	45	22.5	22.8
	No	152	76.0	77.2
	Missing	3	1.5	
	Total without missings	197	98.5	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	

2 Patient characteristics

2.4 Patient Support Program

Listing 2.4.2 ID- number - FAS patients with patient support program

Pat. no.	Patient Support Program	ID-Number
33002	Yes	
34001	Yes	?
42001	Yes	KHK (über Hausarzt) DMP
45001	Yes	DMP
46001	Yes	
50001	Yes	KHK
50002	Yes	KHK
51001	Yes	KHK (Dr. DTA)
55001	Yes	KHK
59002	Yes	
61001	Yes	DMP KHK
63001	Yes	KHK
87001	Yes	DMP KHK
103002	Yes	
112001	Yes	Unbek.
112002	Yes	Unbek.
114001	Yes	
116001	Yes	VKR: 02602
116002	Yes	
121001	Yes	DMP KHK
197001	Yes	425
197002	Yes	606

2 Patient characteristics

2.4 Patient Support Program

Listing 2.4.2 ID- number - FAS patients with patient support program

Pat. no.	Patient Support Program	ID-Number
199001	Yes	DMP KHK
232001	Yes	
258002	Yes	DMP KHK
260001	Yes	DMP-KHK
275001	Yes	
280001	Yes	HA-Praxis
298001	Yes	
298002	Yes	
367001	Yes	0023725 (DMP)
370001	Yes	
371002	Yes	
372001	Yes	
376001	Yes	KHK
376002	Yes	KHK
377001	Yes	1601
383001	Yes	
387001	Yes	DMP KHK
387002	Yes	DMP KHK
406002	Yes	0000433
408001	Yes	
410001	Yes	
412002	Yes	KHK

2 Patient characteristics

2.4 Patient Support Program

Listing 2.4.2 ID- number - FAS patients with patient support program

Pat. no.	Patient Support Program	ID-Number
422002	Yes	Diabetes I, KHK
N= 45		

2 Patient characteristics

Table 2.5 Health insurance - FAS

	n	%
Total	200	100.0
Any	197	98.5
Statutory health insurance	174	87.0
Private health insurance	23	11.5

2 Patient characteristics

Table 2.6 Eligible for allowance for private health insurance - FAS patients with private health insurance

		n	%	% (Valid)
Eligible for allowance	Yes	2	8.7	11.1
	No	16	69.6	88.9
	Missing	5	21.7	
	Total without missings	18	78.3	100.0
	Total incl. missings	23	100.0	

3 Other comorbidities at baseline

3.1 Other cardiovascular diseases

Table 3.1.1 Type of other cardiovascular diseases - FAS

		n	%	% (Valid)
Hypertension	Yes	147	73.5	73.9
	No	50	25.0	25.1
	Unknown	2	1.0	1.0
	Missing	1	0.5	
	Total without missings	199	99.5	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	
Heart failure	Yes	29	14.5	15.3
	No	158	79.0	83.2
	Unknown	3	1.5	1.6
	Missing	10	5.0	
	Total without missings	190	95.0	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	
Stroke	Yes	17	8.5	8.9
	No	175	87.5	91.1
	Missing	8	4.0	
	Total without missings	192	96.0	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	
Transient ischemic attack	Yes	7	3.5	3.7
	No	182	91.0	96.3
	Missing	11	5.5	
	Total without missings	189	94.5	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	

3 Other comorbidities at baseline

3.1 Other cardiovascular diseases

Table 3.1.1 Type of other cardiovascular diseases - FAS

		n	%	% (Valid)
Peripheral artery disease	Yes	26	13.0	13.7
	No	164	82.0	86.3
	Missing	10	5.0	
	Total without missings	190	95.0	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	

3 Other comorbidities at baseline

3.1 Other cardiovascular diseases

Table 3.1.2 Type of stroke - FAS patients with stroke

	n	%
Total	17	100.0
Any	16	94.1
Ischemic	12	70.6
Unknown	3	17.6
Hemorrhagic	1	5.9

3 Other comorbidities at baseline

3.1 Other cardiovascular diseases

Table 3.1.3 Any cardiovascular disease - FAS

		n	%
Any cardiovascular disease	Yes	200	100.0
	No	0	0.0
	Total	200	100.0

3 Other comorbidities at baseline

3.2 Diabetes mellitus

Table 3.2.1 Type of diabetes - FAS

		n	%	% (Valid)
Diabetes mellitus	Type 1	6	3.0	3.1
	Type 2	51	25.5	26.2
	No	138	69.0	70.8
	Missing	5	2.5	
	Total without missings	195	97.5	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	
Insulin-dependent	Yes	21	36.8	38.9
	No	33	57.9	61.1
	Missing	3	5.3	
	Total without missings	54	94.7	100.0
	Total incl. missings	57	100.0	

Insuline-dependent: restricted to patients with diabetes mellitus type 1 or type 2

3 Other comorbidities at baseline

3.2 Diabetes mellitus

Table 3.2.2 Complications due to diabetes - FAS patients with diabetes mellitus type 1 or type 2

	n	%
Total	57	100.0
Any	48	84.2
No complications	30	52.6
Nephropathy	9	15.8
Microalbuminuria	6	10.5
Polyneuropathy	5	8.8
Retinopathy	3	5.3
Diabetic foot	3	5.3

3 Other comorbidities at baseline

3.2 Diabetes mellitus

Table 3.2.3 Target HbA1c value (%) - FAS patients with diabetes mellitus type 1 or type 2

Variable	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Target HbA1c value (%)	45	12	6.4	6.2	6.5	0.5	6	6.0	6.5	6.8	8

3 Other comorbidities at baseline

3.3 Kidney disease

Table 3.3.1 Kidney disease - FAS

		n	%	% (Valid)
Renal insufficiency	Yes	32	16.0	16.2
	No	166	83.0	83.8
	Missing	2	1.0	
	Total without missings	198	99.0	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	
Proteinuria	Yes	9	4.5	4.5
	No	158	79.0	79.8
	Unknown	31	15.5	15.7
	Missing	2	1.0	
	Total without missings	198	99.0	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	

4 Family anamnesis of cardiovascular diseases at baseline

Table 4.1 Family anamnesis of cardiovascular diseases - FAS

		n	%	% (Valid)
Angiographically proven CHD	Yes	61	30.5	33.2
	No	61	30.5	33.2
	Unknown	62	31.0	33.7
	Missing	16	8.0	
	Total without missings	184	92.0	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	
Coronary bypass surgery	Yes	21	10.5	13.4
	No	89	44.5	56.7
	Unknown	47	23.5	29.9
	Missing	43	21.5	
	Total without missings	157	78.5	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	
Acute coronary syndrome	Yes	68	34.0	39.8
	No	58	29.0	33.9
	Unknown	45	22.5	26.3
	Missing	29	14.5	
	Total without missings	171	85.5	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	
Stroke	Yes	30	15.0	19.0
	No	79	39.5	50.0
	Unknown	49	24.5	31.0
	Missing	42	21.0	
	Total without missings	158	79.0	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	

4 Family anamnesis of cardiovascular diseases at baseline
Table 4.1 Family anamnesis of cardiovascular diseases - FAS

5 Change in LLT in parallel to the start of therapy with PRALUENT

Table 5.1 Change in LLT in parallel to the start of therapy with PRALUENT - FAS

		n	%	% (Valid)
Change in previous LLT parallel to start of PRALUENT				
	Yes	33	16.5	17.1
	No	160	80.0	82.9
	Missing	7	3.5	
	Total without missings	193	96.5	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	

5 Change in LLT in parallel to the start of therapy with PRALUENT

Table 5.2 Type of LLT - FAS for patients with change of therapy

	n	%
Therapy		
Total	33	100.0
Any change in therapy	32	97.0
Atorvastatin	20	60.6
Ezetimibe	16	48.5
Rosuvastatin	11	33.3
Bile acid sequestrants	9	27.3
Fluvastatin	7	21.2
Simvastatin	7	21.2
Fibrates	6	18.2
Lovastatin	6	18.2
Pravastatin	6	18.2

5 Change in LLT in parallel to the start of therapy with PRALUENT

Table 5.3 Daily dose (mg) of each LLT at start of therapy with PRALUENT - FAS

Variable	Therapy	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Dosage (mg/day)	Simvastatin	13	0	16.2	4.2	28.1	19.8	0	0.0	10.0	20.0	60
	Atorvastatin	58	0	40.9	33.2	48.5	29.2	0	20.0	40.0	80.0	80
	Rosuvastatin	28	0	13.4	7.0	19.8	16.5	0	0.0	5.0	30.0	40
	Lovastatin	6	0	0.0	.	.	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0
	Fluvastatin	11	0	14.1	-2.8	31.0	25.2	0	0.0	0.0	20.0	80
	Pravastatin	9	0	15.0	-5.3	35.3	26.5	0	0.0	0.0	20.0	75
	Fibrates	8	0	75.0	-49.4	199.4	148.8	0	0.0	0.0	100.0	400
	Bile acid sequestrants	15	0	875.0	236.8	1513.2	1152.4	0	0.0	0.0	1875.0	3750
	Ezetimibe	58	1	8.4	7.4	9.3	3.7	0	10.0	10.0	10.0	10
	Combination therapy, e.g. ezetimibe	29	1	71.0	62.6	79.4	22.1	20	50.0	90.0	90.0	90
	Combination therapy, other options	1	0	3000.0	.	.	.	3000	3000.0	3000.0	3000.0	3000

In case of multiple entries for a specific drug for a patient the maximum dose was chosen

Restricted to patients with an intake of the respective drug, for 2 patients no LLT was given in parallel to the start of the PRALUENT therapy

6 Further medication at baseline

Table 6.1 Further medication at baseline - FAS

	n	%
Total	200	100.0
At least one other medication	199	99.5
Antiplatelet drugs	177	88.5
Beta blockers	144	72.0
ACE inhibitors	80	40.0
Angiotensin II receptor blockers	76	38.0
Other medication	74	37.0
Diuretics	62	31.0
Other anti-diabetic medication	38	19.0
CA antagonists	36	18.0
Insulin	19	9.5
Direct oral anticoagulants	18	9.0
Anti-anginal medication	18	9.0
Vitamin K antagonists	6	3.0
I-f channel inhibitors	3	1.5
Renin inhibitors	1	0.5
Muscarinic receptor antagonist	1	0.5

6 Further medication at baseline

Listing 6.2 Specification of other medication - FAS

Pat. no.	Other medication	ATC code (level 4)	ATC name (level 4)	Preferred name
22001	L-Thyroxin	H03AA	THYROID HORMONES	LEVOTHYROXINE
22001	Omeprazol 20	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	OMEPRAZOLE
24002	PPI	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	PROTON PUMP INHIBITORS
29001	Bicalutin	L02BB	ANTI-ANDROGENS	BICALUTAMIDE
29001	Profact Depot 9,45 mg (alle 3 Monate)	L02AE	GONADOTROPIN RELEASING HORMONE ANALOGUES	BUSERELIN ACETATE
32001	Levothyroxin	H03AA	THYROID HORMONES	LEVOTHYROXINE
35001	Protonenpumpenhemmer	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	PROTON PUMP INHIBITORS
35002	Protonenpumpenhemmer	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	PROTON PUMP INHIBITORS
36001	Sulfonamide	J01EE	COMBINATIONS OF SULFONAMIDES AND TRIMETHOPRIM, INCL. DERIVATIVES	BACTRIM
36002	Schilddrüsenhormone	H03AA	THYROID HORMONES	THYROID HORMONES
37001	Bezafibrat	C10AB	FIBRATES	BEZAFIBRATE
37001	PPI	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	PROTON PUMP INHIBITORS
37001	Naftidrofuryl	C04AX	OTHER PERIPHERAL VASODILATORS	NAFTIDROFURYL
37002	Sulfonamide	J01EE	COMBINATIONS OF SULFONAMIDES AND TRIMETHOPRIM, INCL. DERIVATIVES	BACTRIM
37002	Schilddrüsenhormone	H03AA	THYROID HORMONES	THYROID HORMONES
37002	Antiepileptika	N03A	ANTIEPILEPTICS	ANTIEPILEPTICS
42001	L-Thyroxin	H03AA	THYROID HORMONES	LEVOTHYROXINE
42001	Hydrocortison	H02AB	GLUCOCORTICOIDS	HYDROCORTISONE
42002	Moxonidin	C02AC	IMIDAZOLINE RECEPTOR AGONISTS	MOXONIDINE
43002	Dekristol	A11CC	VITAMIN D AND ANALOGUES	COLECALCIFEROL

6 Further medication at baseline

Listing 6.2 Specification of other medication - FAS

Pat. no.	Other medication	ATC code (level 4)	ATC name (level 4)	Preferred name
43002	Trusept	S01EC	CARBONIC ANHYDRASE INHIBITORS	DORZOLAMIDE HYDROCHLORIDE
43002	Azathioprin	L04AX	OTHER IMMUNOSUPPRESSANTS	AZATHIOPRINE
43002	Travatan	S01EE	PROSTAGLANDIN ANALOGUES	TRAVOPROST
43002	Omeprazol	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	OMEPRAZOLE
43002	Tamsulosin	G04CA	ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS	TAMSULOSIN
43002	Moxonidin	C02AC	IMIDAZOLINE RECEPTOR AGONISTS	MOXONIDINE
57001	Protonenpumpenhemmer	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	PROTON PUMP INHIBITORS
57002	Sulfonamide	J01EE	COMBINATIONS OF SULFONAMIDES AND TRIMETHOPRIM, INCL. DERIVATIVES	BACTRIM
57002	Urikostatika	M04A	ANTIGOUT PREPARATIONS	ANTIGOUT PREPARATIONS
57002	Protonenpumpenhemmer	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	PROTON PUMP INHIBITORS
58001	Sulfonamide	J01EE	COMBINATIONS OF SULFONAMIDES AND TRIMETHOPRIM, INCL. DERIVATIVES	BACTRIM
58001	Schilddrüsenhormone	H03AA	THYROID HORMONES	THYROID HORMONES
58002	Sulfonamide	J01EE	COMBINATIONS OF SULFONAMIDES AND TRIMETHOPRIM, INCL. DERIVATIVES	BACTRIM
59001	Analgetika	N02	ANALGESICS	ANALGESICS
59002	Sulfonamide	J01EE	COMBINATIONS OF SULFONAMIDES AND TRIMETHOPRIM, INCL. DERIVATIVES	BACTRIM
59002	Urikostatika	M04A	ANTIGOUT PREPARATIONS	ANTIGOUT PREPARATIONS
59002	Protonenpumpenhemmer	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	PROTON PUMP INHIBITORS
63001	Tilidin 50/4 2x1	N02AX	OTHER OPIOIDS	VALORON N /00628301/
67002	MRA	L04AC	INTERLEUKIN INHIBITORS	TOCILIZUMAB

6 Further medication at baseline

Listing 6.2 Specification of other medication - FAS

Pat. no.	Other medication	ATC code (level 4)	ATC name (level 4)	Preferred name
87001	Ezetimib 10	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	EZETIMIBE
96001	L-Thyroxin 75 µg/die	H03AA	THYROID HORMONES	LEVOTHYROXINE SODIUM
105001	Euthyrox 100/d	H03AA	THYROID HORMONES	LEVOTHYROXINE SODIUM
105001	Pregabalin 75 2x1/d	N03AX	OTHER ANTIEPILEPTICS	PREGABALIN
105001	Decristol 20.000 alle 2 Wo p.o.	A11CC	VITAMIN D AND ANALOGUES	COLECALCIFEROL
105001	Novalgin bei Bedarf	N02BB	PYRAZOLONES	METAMIZOLE SODIUM
105002	Decristol 20.000 alle 2 Wochen	A11CC	VITAMIN D AND ANALOGUES	COLECALCIFEROL
105002	Cholestagel 6x625/d	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE
105002	Omeprazol 20/d	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	OMEPRAZOLE
105002	L-Thyrox 75/d	H03AA	THYROID HORMONES	LEVOTHYROXINE SODIUM
107001	Pantoprazol 20 mg 1x1	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	PANTOPRAZOLE
108001	Pantozol 20/d	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE
108002	Bicanorm	B05CB	SALT SOLUTIONS	SODIUM BICARBONATE
108002	VitD	A11CC	VITAMIN D AND ANALOGUES	VITAMIN D NOS
108002	Veltassa	V03AE	DRUGS FOR TREATMENT OF HYPERKALEMIA AND HYPERPHOSPHATEMIA	PATIROMER SORBITEX CALCIUM
108002	Alpha Blocker	C02CA	ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS	ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS
116001	L-Thyroxin	H03AA	THYROID HORMONES	LEVOTHYROXINE
116001	PPI (Omeprazol)	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	OMEPRAZOLE
145002	L-Thyroxin 50	H03AA	THYROID HORMONES	LEVOTHYROXINE SODIUM
145002	Dekristol 20.000	A11CC	VITAMIN D AND ANALOGUES	COLECALCIFEROL

6 Further medication at baseline

Listing 6.2 Specification of other medication - FAS

Pat. no.	Other medication	ATC code (level 4)	ATC name (level 4)	Preferred name
147001	Corlan Complex	C01EB	OTHER CARDIAC PREPARATIONS	CYANOCOBALAMIN;THIAMINE MONONITRATE;UBIQUINOL
147002	Euthyrox 50 µg	H03AA	THYROID HORMONES	LEVOTHYROXINE SODIUM
197001	Allopurinol	M04AA	PREPARATIONS INHIBITING URIC ACID PRODUCTION	ALLOPURINOL
197001	Arcoxia	M01AH	COXIBS	ETORICOXIB
197001	Omeprazole	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	OMEPRAZOLE SODIUM
197002	Allopurinol	M04AA	PREPARATIONS INHIBITING URIC ACID PRODUCTION	ALLOPURINOL
197002	Ortoton	M03BA	CARBAMIC ACID ESTERS	METHOCARBAMOL
197002	Mirtazapin	N06AX	OTHER ANTIDEPRESSANTS	MIRTAZAPINE
197002	Omeprazole	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	OMEPRAZOLE SODIUM
206001	Citalopram 20	N06AB	SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS	CITALOPRAM
206001	Inegy 10/80	C10BA	HMG COA REDUCTASE INHIBITORS IN COMBINATION WITH OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	INEGY
232001	Ezetimib	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	EZETIMIBE
233002	Pantoprazol	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	PANTOPRAZOLE
253002	Pantoprazol	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	PANTOPRAZOLE
258002	Protonenpumpenblocker	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	PROTON PUMP INHIBITORS
260001	Thyronajod	H03A	THYROID THERAPY	JODTHYROX
272001	Ppi	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	PROTON PUMP INHIBITORS
272002	Analgetika	N02	ANALGESICS	ANALGESICS
272002	Antidepressivum	N06A	ANTIDEPRESSANTS	ANTIDEPRESSANTS
272002	Ppi	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	PROTON PUMP INHIBITORS
275001	Atorvastatin 80 mg	C10AA	HMG COA REDUCTASE INHIBITORS	ATORVASTATIN

6 Further medication at baseline

Listing 6.2 Specification of other medication - FAS

Pat. no.	Other medication	ATC code (level 4)	ATC name (level 4)	Preferred name
275001	Ezetimib 10 mg	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	EZETIMIBE
275002	Fluvastatin 20 mg	C10AA	HMG COA REDUCTASE INHIBITORS	FLUVASTATIN
275002	10 mg Ezetrol	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	EZETIMIBE
280001	Allopurinol	M04AA	PREPARATIONS INHIBITING URIC ACID PRODUCTION	ALLOPURINOL
298002	Amiodaron	C01BD	ANTIARRHYTHMICS, CLASS III	AMIODARONE
313001	Tamsulosin	G04CA	ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS	TAMSULOSIN
313001	Dutasterid	G04CB	TESTOSTERONE-5-ALPHA REDUCTASE INHIBITORS	DUTASTERIDE
353001	Euthyrox 75 Mikrogramm	H03AA	THYROID HORMONES	LEVOTHYROXINE SODIUM
362001	Antidepressiva Elontril 300 mg/d	N06AX	OTHER ANTIDEPRESSANTS	BUPROPION HYDROCHLORIDE
364002	Vitamin D	A11CC	VITAMIN D AND ANALOGUES	VITAMIN D NOS
367002	L-Thyroxin	H03AA	THYROID HORMONES	LEVOTHYROXINE
371001	Diclo	M01AB	ACETIC ACID DERIVATIVES AND RELATED SUBSTANCES	DICLOFENAC
372001	Euthyrox	H03AA	THYROID HORMONES	LEVOTHYROXINE SODIUM
372001	Pantoprazol	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	PANTOPRAZOLE
372001	Omega 3	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	SALMON OIL
372001	Asthma Spray	R03	DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES	DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES
372002	Vit. D im Winter	A11CC	VITAMIN D AND ANALOGUES	VITAMIN D NOS
373001	Kalinor	A12BA	POTASSIUM	KALINOR-ACID
373001	Adenuric 80 mg	M04AA	PREPARATIONS INHIBITING URIC ACID PRODUCTION	FEBUXOSTAT
377001	Imidazolindesirat	C04AB	IMIDAZOLINE DERIVATIVES	IMIDAZOLINE DERIVATIVES
383002	Salbulair Spray	R03AC	SELECTIVE BETA-2-ADRENORECEPTOR AGONISTS	SALBUTAMOL SULFATE
384001	Alpha-Adrenoteptorantagonist	C02CA	ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS	ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS

6 Further medication at baseline

Listing 6.2 Specification of other medication - FAS

Pat. no.	Other medication	ATC code (level 4)	ATC name (level 4)	Preferred name
384002	Urikostatika	M04A	ANTIGOUT PREPARATIONS	ANTIGOUT PREPARATIONS
387002	Urostatikum	M04A	ANTIGOUT PREPARATIONS	ANTIGOUT PREPARATIONS
387002	PPI	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	PROTON PUMP INHIBITORS
399001	L-Thyroxin	H03AA	THYROID HORMONES	LEVOTHYROXINE
401001	Sulfonamide	J01EE	COMBINATIONS OF SULFONAMIDES AND TRIMETHOPRIM, INCL. DERIVATIVES	BACTRIM
401001	Urikostatika	M04A	ANTIGOUT PREPARATIONS	ANTIGOUT PREPARATIONS
401001	Schilddrüsenhormone	H03AA	THYROID HORMONES	THYROID HORMONES
401001	Protonenpumpenhemmer	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	PROTON PUMP INHIBITORS
401002	Sulfonamide	J01EE	COMBINATIONS OF SULFONAMIDES AND TRIMETHOPRIM, INCL. DERIVATIVES	BACTRIM
401002	Urikostatika	M04A	ANTIGOUT PREPARATIONS	ANTIGOUT PREPARATIONS
401002	HMG-CoA-Reduktionshemmer	C10AA	HMG COA REDUCTASE INHIBITORS	HMG COA REDUCTASE INHIBITORS
401002	Schilddrüsenhormone	H03AA	THYROID HORMONES	THYROID HORMONES
401002	Protonenpumpenhemmer	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	PROTON PUMP INHIBITORS
402001	PPI	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	PROTON PUMP INHIBITORS
405001	Zopiclon	N05CF	BENZODIAZEPINE RELATED DRUGS	ZOPICLONE
405001	PPI	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	PROTON PUMP INHIBITORS
410001	Allopurinol 150 mg	M04AA	PREPARATIONS INHIBITING URIC ACID PRODUCTION	ALLOPURINOL
413001	Ezetimib	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	EZETIMIBE
413001	Allopurinol	M04AA	PREPARATIONS INHIBITING URIC ACID PRODUCTION	ALLOPURINOL
413001	Dekristol	A11CC	VITAMIN D AND ANALOGUES	COLECALCIFEROL
413001	Rosuvastatin	C10AA	HMG COA REDUCTASE INHIBITORS	ROSUVASTATIN

6 Further medication at baseline

Listing 6.2 Specification of other medication - FAS

Pat. no.	Other medication	ATC code (level 4)	ATC name (level 4)	Preferred name
413001	Pantozol	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE
413002	Dekristol	A11CC	VITAMIN D AND ANALOGUES	COLECALCIFEROL
413002	Ezetrol	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	EZETIMIBE
413002	Rosuvastatin	C10AA	HMG COA REDUCTASE INHIBITORS	ROSUVASTATIN
414001	Allopurinol	M04AA	PREPARATIONS INHIBITING URIC ACID PRODUCTION	ALLOPURINOL
414001	Omeprazol	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	OMEPRAZOLE
414001	Novaminsulfon	N02BB	PYRAZOLONES	METAMIZOLE SODIUM
419002	Antidepressiva	N06A	ANTIDEPRESSANTS	ANTIDEPRESSANTS
420001	Schilddrüsenhormon	H03AA	THYROID HORMONES	THYROID HORMONES
422001	Protonenpumpenhemmer	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	PROTON PUMP INHIBITORS
423001	Pantoprazol 20 mg	A02BC	PROTON PUMP INHIBITORS	PANTOPRAZOLE
N=134				

7 Change in FH and LLT at follow-up

Table 7.1 FH newly diagnosed since baseline - FAS

		n	%	% (Valid)
Familial hypercholesterolemia newly diagnosed since study start	Yes	1	0.5	0.5
	No	184	92.0	99.5
	Unknown	0	0.0	0.0
	Missing	15	7.5	
	Total without missings	185	92.5	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	

No information on confirmation by genetic diagnostics

7 Change in FH and LLT at follow-up

Table 7.2 Change in current LLT since baseline - FAS

		n	%	% (Valid)
Change in previous LLT since last documentation	Yes	20	10.0	10.5
	No	170	85.0	89.5
	Missing	10	5.0	
	Total without missings	190	95.0	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	

7 Change in FH and LLT at follow-up

Table 7.3 Type of LLT - FAS patients with change in current LLT

	n	%
Therapy		
Total	20	100.0
Any change in therapy	20	100.0
Ezetimibe	11	55.0
Atorvastatin	6	30.0
Rosuvastatin	6	30.0
Bile acid sequestrants	3	15.0
Pravastatin	1	5.0
Simvastatin	1	5.0

7 Change in FH and LLT at follow-up

Table 7.4 Daily dose (mg) of each LLT at follow-up - FAS

Variable	Therapy	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Dosage (mg/day)	Simvastatin	14	0	17.9	6.3	29.4	20.1	0	0.0	15.0	40.0	60
	Atorvastatin	55	0	38.0	30.5	45.5	27.6	0	20.0	40.0	60.0	80
	Rosuvastatin	29	0	11.6	6.0	17.2	14.8	0	0.0	5.0	20.0	40
	Lovastatin	6	0	0.0	.	.	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0
	Fluvastatin	11	0	14.1	-2.8	31.0	25.2	0	0.0	0.0	20.0	80
	Pravastatin	9	0	13.9	-6.4	34.2	26.4	0	0.0	0.0	10.0	75
	Fibrates	7	0	57.1	-82.7	197.0	151.2	0	0.0	0.0	0.0	400
	Bile acid sequestrants	15	0	500.0	-88.0	1088.0	1061.7	0	0.0	0.0	625.0	3750
	Ezetimibe	58	1	8.0	7.0	9.1	4.0	0	10.0	10.0	10.0	10
	Combination therapy, e.g. ezetimibe	28	1	70.4	61.8	79.0	22.2	20	50.0	90.0	90.0	90
	Combination therapy, other options	1	0	3000.0	.	.	.	3000	3000.0	3000.0	3000.0	3000

In case of multiple entries for a specific drug for a patient the maximum dose was chosen

Restricted to patients with an intake of the respective drug, for 2 patients no LLT was given in parallel to the start of the PRALUENT therapy

7 Change in FH and LLT at follow-up

Table 7.5 Lipid apheresis - FAS

		n	% (Valid)
Lipid apheresis	Yes	0	0.0
	No	178	100.0
	Missing	22	
	Total	178	100.0

8 LDL-C target

Table 8.1 Individual LDL-C target value at baseline - FAS

Variable	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
LDL-C target value (mg/dl)	194	6	71.6	70.0	73.3	11.5	50	70.0	70.0	70.0	160

8 LDL-C target

Table 8.2 Target value reached at follow-up - FAS

		n	%	% (Valid)
Individual LDL-C target value reached	Yes	59	29.5	44.7
	No	73	36.5	55.3
	Missing	68	34.0	
	Total without missings	132	66.0	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	
ESC/EAS target value reached	Yes	40	20.0	42.1
	No	55	27.5	57.9
	Missing	105	52.5	
	Total without missings	95	47.5	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	

Because of missing LDL-C at baseline the ESC/EAS target value could not be calculated

9 PRALUENT therapy

Table 9.1 Physician who initiated the PRALUENT therapy - FAS

		n	%	% (Valid)
Initiation of therapy	Currently treating physician	181	90.5	94.3
	Initiation by other physician	11	5.5	5.7
	Missing	8	4.0	
	Total without missings	192	96.0	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	

9 PRALUENT therapy

Table 9.2 Speciality of other initiating physician - FAS

	n	%
Total	11	100.0
Specialist in an outpatient clinic for dyslipidemia	5	45.5
Internal medicine and cardiology	4	36.4
Internal medicine and endocrinology and diabetology	2	18.2

9 PRALUENT therapy

Table 9.3 Location of injection - FAS

		n	%	% (Valid)
Location of injection at baseline	Thigh	54	27.0	29.0
	Abdomen	130	65.0	69.9
	Upper arm	2	1.0	1.1
	Missing	14	7.0	
	Total without missings	186	93.0	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	
Location of injection at follow-up	Thigh	64	32.0	35.2
	Abdomen	116	58.0	63.7
	Upper arm	2	1.0	1.1
	Missing	18	9.0	
	Total without missings	182	91.0	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	

9 PRALUENT therapy

Table 9.4 Person who performed the injection at baseline and follow-up - FAS

		n	%	% (Valid)
Injection at baseline by	Patient	155	77.5	79.1
	Physician	12	6.0	6.1
	Medical staff	29	14.5	14.8
	Relative	0	0.0	0.0
	Missing	4	2.0	
	Total without missings	196	98.0	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	
Injection at follow-up by	Patient	181	90.5	94.8
	Physician	4	2.0	2.1
	Medical staff	6	3.0	3.1
	Relative	0	0.0	0.0
	Missing	9	4.5	
	Total without missings	191	95.5	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	

9 PRALUENT therapy

Table 9.5 Person who performed the injection at baseline and follow-up (shift-table) - FAS

		Injection at follow-up by				Total
		Patient	Physician	Medical staff	Missing	
Injection at baseline by	Patient	147 (81.2)	0 (0.0)	1 (16.7)	7 (77.8)	148 (77.5)
	Physician	7 (3.9)	4 (100.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	12 (6.3)
	Medical staff	24 (13.3)	0 (0.0)	4 (66.7)	1 (11.1)	28 (14.7)
	Relative	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	3 (1.6)
	Total	181 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	9 (100.0)	191 (100.0)

9 PRALUENT therapy

Table 9.6 Time between last injection at follow-up and start of PRALUENT therapy - FAS

Variable	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Time between first and last injection of PRALUENT therapy (weeks)	169	31	20.1	16.8	23.3	21.6	4	11.1	13.6	19.4	153

10 Continuation of PRALUENT therapy

Table 10.1 Continuation of PRALUENT therapy - FAS

		n	%	% (Valid)
Continuation	Yes	189	94.5	98.4
	No	3	1.5	1.6
	Missing	8	4.0	
	Total without missings	192	96.0	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	

10 Continuation of PRALUENT therapy

Table 10.2 Reasons for treatment discontinuation - FAS patients with treatment discontinuation

	n	%
Total	3	100.0
Any	3	100.0
Occurrence of an AE (including lack of efficacy)	3	100.0
Wish of patient	1	33.3
Change to other PCSK9 inhibitor	1	33.3
Other	1	33.3

10 Continuation of PRALUENT therapy

Listing 10.3 Specification of other reasons for treatment discontinuation - FAS

Pat. no.	Specification of other reasons
372002	LDL nimmt nicht richtig ab
N= 1	

10 Continuation of PRALUENT therapy
Table 10.4 Dosage for continuation - FAS

		n	%	% (Valid)
Dosage for continuation	75 mg Q2W	71	35.5	38.2
	150 mg Q2W	114	57.0	61.3
	300 mg Q4W (QM)	1	0.5	0.5
	Missing	14	7.0	
	Total without missings	186	93.0	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	

10 Continuation of PRALUENT therapy

Table 10.5 Continuation of description - FAS

		n	%	% (Valid)
Person who continues prescription	Current treating physician	177	88.5	93.7
	Referral to other physician	12	6.0	6.3
	Missing	11	5.5	
	Total without missings	189	94.5	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	

10 Continuation of PRALUENT therapy

Table 10.6 Speciality of other physician if referred - FAS

	n	%
Total	12	100.0
Any	12	100.0
Internal medicine and cardiology	4	33.3
General practitioner	4	33.3
Specialist in an outpatient clinic for dyslipidemia	3	25.0
Other speciality	1	8.3

10 Continuation of PRALUENT therapy

Listing 10.7 Specification of speciality of other physician if referred - FAS

Pat. no.	Specification of other speciality
42002	FA für Innere Medizin+Gastroenterologie
N= 1	

10 Continuation of PRALUENT therapy
 Table 10.8 Reasons for referral - FAS

	n	%
Total	12	100.0
Any	9	75.0
Patient is regularly in the doctor's office	5	41.7
Better reachability for the patient	3	25.0
Other reason for referral	1	8.3

10 Continuation of PRALUENT therapy
Listing 10.9 Specification of reasons for referral - FAS

Pat. no.	Specification of other reason for referral
272002	Geplante Überwachung
N= 1	

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.1 Disease definition

Table 11.1.1.1 Overall FH diagnosis - FAS

		n	%	95%-CI	% (Valid)	95%-CI (valid)
Overall FH diagnosis	Yes	95	47.5	[40.4; 54.7]	47.7	[40.6; 54.9]
	No	97	48.5	[41.4; 55.7]	48.7	[41.6; 55.9]
	Unknown	7	3.5	[1.4; 7.1]	3.5	[1.4; 7.1]
	Missing	1	0.5	[0.0; 2.8]		
	Total without missings	199	99.5		100.0	
	Total incl. missings	200	100.0			

Combination of initial FH diagnosis and Klose procedure

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.1 Disease definition

Table 11.1.1.2 Non-FH - FAS

		n	%	95%-CI	% (Valid)	95%-CI (valid)
Non-FH	Yes	93	46.5	[39.4; 53.7]	48.9	[41.6; 56.3]
	No	81	40.5	[33.6; 47.7]	42.6	[35.5; 50.0]
	Unknown	16	8.0	[4.6; 12.7]	8.4	[4.9; 13.3]
	Missing	10	5.0	[2.4; 9.0]		
	Total without missings	190	95.0		100.0	
	Total incl. missings	200	100.0			

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.1 Disease definition

Table 11.1.1.3 Mixed dyslipidemia - FAS

		n	%	95%-CI	% (Valid)	95%-CI (valid)
Mixed dyslipidemia	Yes	84	42.0	[35.1; 49.2]	43.8	[36.6; 51.1]
	No	63	31.5	[25.1; 38.4]	32.8	[26.2; 39.9]
	Unknown	45	22.5	[16.9; 28.9]	23.4	[17.6; 30.1]
	Missing	8	4.0	[1.7; 7.7]		
	Total without missings	192	96.0		100.0	
	Total incl. missings	200	100.0			

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.1 Disease definition

Listing 11.1.1.4 Contradictions in disease definition - FAS

Pat. no.	Underlying FH (CRF)	Overall FH diagnosis (derived)	Non-FH (CRF)	Non-FH (derived)
40001	Unknown	Yes	Yes	Yes
40002	No	Yes	Yes	Yes
46001	Unknown	Yes	Yes	Yes
50002	No	Yes	Yes	Yes
103001	Yes	Yes	Yes	Yes
107001	Unknown	Yes	Yes	Yes
195001	Unknown	Yes	Yes	Yes
199001	Unknown	Yes	Yes	Yes
232001	Yes	Yes	Yes	Yes
241001	Unknown	Yes	Yes	Yes
260001	Unknown	Yes	Yes	Yes
330002	Yes	Yes	Yes	Yes
331001	Yes	Yes	Yes	Yes
367001	No	Yes	Yes	Yes
368002	Yes	Yes	Yes	Yes
405002	Yes	Yes	Yes	Yes
417002	No	Yes	Yes	Yes
422001	Yes	Yes	Yes	Yes
N= 18				

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.1 Disease definition

Listing 11.1.1.5 Contradictions in FH and genetic diagnostics - FAS

No contradiction

Definition of contradiction: The underlying FH (CRF) is not yes, but FH is evaluated by Klose-definition, and FH is confirmed by genetic diagnostics.

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.1 LLT during the last twelve months before baseline

Table 11.1.2.1.1 Type of LLT - FAS

	n	%
Therapy		
Total	200	100.0
Any	188	94.0
COMBINATION THERAPY, E.G. EZETIMIBE	147	73.5
ATORVASTATIN	144	72.0
SIMVASTATIN	82	41.0
ROSUVASTATIN	44	22.0
FLUVASTATIN	27	13.5
PRAVASTATIN	21	10.5
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	6	3.0
CLOFIBRATE	1	0.5
EZETIMIBE	1	0.5
FENOFIBRATE	1	0.5
LAROPIPRANT W/NICOTINIC ACID	1	0.5
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	1	0.5
SALMON OIL	1	0.5

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.1 LLT during the last twelve months before baseline

Listing 11.1.2.1.2 Listing of other type of LLT - FAS

Pat. no.	Start of PRALUENT	Type of LLT	Type of combination therapy	Preferred Name	ATC code (level 4)	ATC name (level 4)	Start	End	Dosage (mg/day)	LDL-C (mg/dl)
44001	14DEC2018	Combination therapy, other options	Omega-3-Fettsäure	SALMON OIL	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	09NOV2018		3000	
63001	04DEC2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 625	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	16APR2015	MAY2015	625	212.7
108001	16APR2018	Combination therapy, other options	Cholstagel 625	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	05FEB2018	12NOV2018	625	
194002	07AUG2018	Combination therapy, other options	Fibrate	CLOFIBRATE	C10AB	FIBRATES	2000			
233001	25JUL2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 625 mg	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	2000	2013		440.0
303001	03SEP2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 625 mg 2-2-2	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	18APR2008	03SEP2018		
373002	16AUG2018	Combination therapy, other options	Ezetemib alleinig	EZETIMIBE	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	02FEB2017	26MAR2019	10	129.0
377001	11JAN2016	Combination therapy, other options	ZODIN Omega 3 Fetts.	OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	11FEB2008		1	197.2

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.1 LLT during the last twelve months before baseline

Listing 11.1.2.1.2 Listing of other type of LLT - FAS

Pat. no.	Start of PRALUENT	Type of LLT	Type of combination therapy	Preferred Name	ATC code (level 4)	ATC name (level 4)	Start	End	Dosage (mg/day)	LDL-C (mg/dl)
383001	18NOV2018	Combination therapy, other options	Tredaptive 1000/20	LAROPIPRANT W/NICOTINIC ACID	C10AD	NICOTINIC ACID AND DERIVATIVES	22APR2010	JAN2013	1000/20	
415001	19JUN2017	Combination therapy, other options	Cholestagel 625 mg	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	08DEC2015	19JUN2017	1875	74.0
415002	18OCT2017	Combination therapy, other options	Fenofibrat 160 mg	FENOFIBRATE	C10AB	FIBRATES	25JAN2017	Andauernd	160	233.0
419001	16OCT2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 325 mg 3x1	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	16AUG2018	01SEP2018	1875	173.0
N= 12										

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.1 LLT during the last twelve months before baseline

Table 11.1.2.1.3 Maximum daily dose (mg) - FAS

Variable	Therapy	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max	
Dosage (mg/day)	SIMVASTATIN	75	7	36.7	32.2	41.2	19.6	10	20.0	40.0	40.0	80	
	ATORVASTATIN	141	3	48.3	44.0	52.5	25.4	5	40.0	40.0	80.0	80	
	ROSUVASTATIN	42	2	16.4	12.2	20.6	13.5	1	5.0	10.0	20.0	40	
	FLUVASTATIN	26	1	33.1	26.0	40.2	17.6	10	20.0	40.0	40.0	80	
	PRAVASTATIN	19	2	25.4	19.2	31.6	12.9	2	20.0	20.0	40.0	40	
	COMBINATION THERAPY, E.G. EZETIMIBE	141	6	20.0	16.2	23.8	22.8	10	10.0	10.0	10.0	90	
	EZETIMIBE	1	0	10.0	.	.	.	10	10.0	10.0	10.0	10	
	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	4	2	1250.0	101.6	2398.4	721.7	625	625.0	1250.0	1875.0	1875	
	CLOFIBRATE	0	1
	FENOFIBRATE	1	0	160.0	.	.	.	160	160.0	160.0	160.0	160	
	LAROPIPRANT W/NICOTINIC ACID	1	0	1020.0	.	.	.	1020	1020.0	1020.0	1020.0	1020	
	OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	1	0	1.0	.	.	.	1	1.0	1.0	1.0	1	
	SALMON OIL	1	0	3000.0	.	.	.	3000	3000.0	3000.0	3000.0	3000	

In case of multiple entries for a specific drug for a patient the maximum dose was chosen
Restricted to patients with an intake of the respective drug

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.1 LLT during the last twelve months before baseline

Table 11.1.2.1.4 LDL-C value under maximum dose (mg/dl) by therapy- FAS

Variable	Therapy	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max	
LDL-C (mg/dl) value under maximum dose	SIMVASTATIN	58	26	164.5	146.2	182.8	69.6	72	126.0	146.0	184.0	522	
	ATORVASTATIN	115	37	152.6	126.1	179.1	143.4	10	100.5	129.0	171.0	1547	
	ROSUVASTATIN	33	12	119.0	105.5	132.4	37.9	39	98.0	113.0	142.0	196	
	FLUVASTATIN	22	5	140.4	130.4	150.5	22.7	80	126.0	141.5	157.0	176	
	PRAVASTATIN	16	7	133.9	113.0	154.9	39.3	81	101.5	128.0	159.0	213	
	COMBINATION THERAPY, E.G. EZETIMIBE	130	27	143.0	119.9	166.1	133.1	39	99.0	127.8	159.0	1547	
	EZETIMIBE	1	0	129.0	.	.	.	129	129.0	129.0	129.0	129	
	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	4	2	224.9	-21.4	471.2	154.8	74	123.5	192.8	326.3	440	
	CLOFIBRATE	0	1
	FENOFIBRATE	1	0	233.0	.	.	.	233	233.0	233.0	233.0	233	
	LAROPIPRANT W/NICOTINIC ACID	0	1
	OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	1	0	197.2	.	.	.	197	197.2	197.2	197.2	197	
	SALMON OIL	0	1

Restricted to patients with an intake of the respective drug

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.1 LLT during the last twelve months before baseline

Table 11.1.2.1.5 LDL-C value under maximum dose (mg/dl) averaged by patient- FAS

Variable	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
LDL-C (mg/dl) value under maximum dose	166	34	153.3	134.4	172.2	123.1	54	107.4	134.5	171.3	1547

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.1 LLT during the last twelve months before baseline

Listing 11.1.2.1.6 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose - FAS

Pat. no.	Reasons
24002	Im Juni Atorvastatin reduziert auf 40 mg/Day. Ezitemib abgesetzt. Nebenwirkungen 2 Wochen nach Gabe. Muskelschmerzen
25002	Unverträglichkeit gegen Atorvastatin entwickelt
29001	Unter Atorvastatin 80 mg wurde Muskelschmerz entwickelt
29002	Starke Beschwerden in Form von Myalgie, Durchfall, Veränderung der Haut
32001	Massive Muskelschmerzen unter Sortis, Übelkeit, Schwindel, Muskeldruck unter Crestor
32002	Unverträglichkeit auf Statine in hohen Dosen und Ezetimib
34001	Pat hat Statinunverträglichkeit
35002	Totale Statinunverträglichkeit. Zwischen 2010-2016 Versuche mit Atorvastatin, Simvastatin, Fluvastatin
36001	Medikamentenunverträglichkeit aller Statine, Ezetrol, Fibrate
42001	Es wurde durch verschiedene Kollegen multiple Statin versucht. Sehr rasch Auftreten von Haarausfall, Muskelschmerzen und Alpträumen (rezidivierend)
42002	Ein Abbruch der verschiedenen Statintherapien erfolgte immer wegen medikamentenassozierten Muskelschmerzen
43001	Multiple Unverträglichkeiten
43002	Multiple Unverträglichkeiten
44001	Massive Muskelbeschwerden ohne Ck-Erhöhung
44002	Massive Muskelbeschwerden
45001	Rasche Nebenwirkung führte zur Therapieabbruch, Muskelschmerzen
45002	Nebenwirkungsprofil
50001	Unverträglichkeit
58001	Unverträglichkeit+Nebenwirkungen
61001	CK-Erhöhung

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.1 LLT during the last twelve months before baseline

Listing 11.1.2.1.6 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose - FAS

Pat. no.	Reasons
62001	2015 Simvastatin 40 med. induzierte Pankreatitis, 2016 Atorvastatin bis 40 mg, ausgeprägte Magen-Darmbeschwerden, 2017 Ezetrol 10 mg Magen-Darmbeschwerden, 2018 Rosuvastatin Magen-Darmbeschwerden+Myopathie
67001	Dosis-Steigerung der Statine war wegen Myalgie nicht möglich
69002	Therapieabbruch nach wenigen Wochen; Fluvastatin und Ezetrol mono (Muskelkrämpfe Beine und Unterarm), Simvastatin und Atorvastatin (Übelkeit). 07/2018 auch Pravasin (Muskelkrämpfe)
77001	Atorvastatin > 40 mg nicht toleriert (Myalgien; keine Ck Erhöhung)
87001	Patient hatte unter diversen Statinen Muskelschmerzen entwickelt
88001	Atorvastatin bis 05/2018 mit 4 mg, dann auf Atozet 80/10 erhöht
96001	Statintherapie wegen Nebenwirkungen beendet.
103001	Myopathien unter Statintherapie, Atorva-, Simva- und Fluvastatin-unverträglichkeiten
105002	Myalgien unter Simvastatin/Atorvastatin mit Reexposition beim Hausarzt, als UAW/Berlin gemeldet
107001	Glaubhafte Muskelbeschwerden ohne CK-Anstieg
108002	Bericht vom Hausarzt über Myalgien bei genetisch bekannter Myalgien/Myositis, dokumentiert im Gutachten vom 10.4.18 vom Hausarzt! Start der Medikamente vom Hausarzt nicht an uns gemeldet
112001	Pt. lehnt weitere Statintherapie aufgrund von starken Muskel & Gelenkschmerzen ab.
113001	Ezetrol nicht toleriert, Rosuvastatin nicht toleriert
116002	Mehrere Statine wurden ausprobiert, alle aber vom Pat. nicht toleriert. Atorvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin
126001	Immer wieder unter Statin Nebenwirkungen Arthralgien, Myopathie, unter Rosuvastatin Schlafstörung, Hautreaktion
145002	Seit 2017 Atorvastatin und Ezetemib, darunter wohl keine ausreichende LDL-C Senkung
147001	Statinunverträglichkeit
148001	Pravastatin Unverträglichkeit durch Hausarzt
169001	Lt. schriftlicher Mitteilung HA alle Statine versucht, in 2018 nochmals (niedrig dosiert) Simvastatin. ->CK 5405 4/l. Unter anderen Statinen geringerer CK Anstieg. Immer: muskuläre Beschwerden.

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.1 LLT during the last twelve months before baseline

Listing 11.1.2.1.6 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose - FAS

Pat. no.	Reasons
169002	Atorvastatin 80/Ezetemib 10 seit Jahren...
170001	Während der Einnahmen fortbestehende Befindlichkeitsstörung und dann Ängste, weitere Therapieoptionen auszuwählen
170002	Während der Einnahme fortbestehende Befindlichkeitsstörungen und Ablehnung, weitere Therapieoptionen auszuwählen
185002	->Atorvastatin nicht max. dosiert wegen Muskelsbeschwerden
193001	Entf.
194001	Gemäß Aussage des Pat bzw. des Hausarztes wurden Therapieversuche mit Atorvastatin und Simvastatin durchgeführt->keine ausreichende LDL-Senkung
194002	Myalgie unter allen Statinen
195001	Myalgien bei allen Statinen bei bereits niedriger Dosierung
199001	Myalgien bereits bei niedriger Dosierung -> dadurch dann abgesetzt
199002	Pat. hat bereits niedrige Dosis nicht vertragen, keine ausreichende Wirkung
232001	Unter Simvastatin, Atorvastatin, Fibrat Myalgie und Therapieabbruch. Unter Rosuvastatin Dyspnoe.
244002	Statin- sowie Ezetrol - Unverträglichkeit
245001	Statinunverträglichkeit im Verlauf
245002	Statinunverträglichkeit im Verlauf
249001	Die Pat. hat unter allen Statinen Muskelschmerzen beklagt!
249002	Muskelschmerzen und Subjektio starker Kraftverlust
253001	Atorvastatin->40 mg nicht toleriert (Muskelbeschwerden)
258002	Achillessehnenbeschwerden+Schwellung
260001	Unter Atorvastatin reversibler Anstieg der Leberwerte 2016, ebenso bei anderen Statinen, GI Beschwerden unter Ezetimib 2016
275002	Unverträglichkeit multipler Statine, maximal 20 mg Fluvastatin tolerabel
280001	Abbruch der Therapie mit Ezetimib wg. Anstieg der Lipase >2000 U/l
298002	Keine höhere Dosis wegen Myalgien möglich

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.1 LLT during the last twelve months before baseline

Listing 11.1.2.1.6 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose - FAS

Pat. no.	Reasons
303002	Massive Muskelschmerzen unter CSE-Hemmer
313001	Jeweils klinisch eindeutige Statin-assoziierte Muskelschmerzen (SAMS) (andere Statine vor >12 Monaten)
322002	Von bis 04/2018 Ezetimib 10 mg/Simvastatin 40 mg, hierunter schlechter Wert 309 LDL mg/dl
349002	Muskelschmerzen, CK-Erhöhung
362002	Atrovastatin 10/80 mg+10/40 mg im tgl. Wechsel! ab 31.05.2017
367001	Jegliche Höherdosierung konnte nicht durchgeführt werden, da bereits unter den genannten Dosen sign. Muskelschmerzen und Übelkeit auftraten (gesicherter zeitlicher Zusammenhang)
367002	Rezidivierende Muskelschmerzen, unter Ezetimib zusätzlich allergische Reaktion mit Erythemen
372002	Ezetrol nicht vertragen
373001	Atrovastatin >10 mg massive Muskelschmerzen
373002	Muskelschmerzen unter jeglichem Statin
383001	Atrovastatin 20.12.2016 bis dato 8 mg/d LDL 118
384001	Pravastatin 10 mg 30.11.18-15.12.18
385002	Ezetimib wurde bereits 2016 abgesetzt. Es gibt eine dokumentierte Unverträglichkeit (Simvastatin+Atrovastatin) auf Statin und Ezetrol (Ezetimab), daher keine Statingabe. Unverträglichkeiten auf Simvastatin, Atrovastatin und Fluvastatin
405001	Muskel-, Gelenkschmerzen unter Statinen, bei Pravastatin zusätzlich Husten Ezetimib nur Myalgien
406002	Ezetrol weiter
408001	Prava->Alpträume rest. Statine: Myalgien+Kraftlosigkeit
416001	Muskuläre Beschwerden
416002	Allergische Reaktionen bei Einnahme von Atrovastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin=>genaue Einnahme daher nicht bekannt! Ezetimib->Anstieg der Leberwerte!
417001	Keine Statine->Unverträglichkeit

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.1 LLT during the last twelve months before baseline

Listing 11.1.2.1.6 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose - FAS

Pat. no.	Reasons
419002	Unverträglichkeiten von Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin->LDL Werte: 7/2015=130 mg/dl, 1/2016=142 mg/dl, 11/2016=142 mg/dl; genaue Abfolge nicht eruierbar, Pat. zur Therapie mit Praluent an uns überwiesen worden 1/17
420001	Genaue Einnahme nicht nachvollziehbar, da Arztwechselnd zu uns erst 2017 überwiesen
421001	Diverse Statine nicht vertragen, Muskelbeschwerden, genaue Chronologie leider nicht möglich, da Pat. erst seit 8/17 in unserer Behandlung ist
422002	Statinunverträglichkeit
423001	Pat verträgt nur Rosuvastatin 10 1x pro Woche unter allen anderen Statinen Muskelschmerzen die das Gehen sehr beschwerlich machen
423002	Myalgien
N= 86	

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT

Table 11.1.2.2.1 Name of substance (preferred name) - FAS

	n	%
Therapy		
Total	200	100.0
Any	157	78.5
EZETIMIBE	51	25.5
ATORVASTATIN	49	24.5
ZETITOR	24	12.0
ROSUVASTATIN	22	11.0
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	8	4.0
AMPLIAR DUO	7	3.5
INEGY	7	3.5
SIMVASTATIN	7	3.5
FLUVASTATIN	5	2.5
PRAVASTATIN	4	2.0
ATORVASTATIN CALCIUM	1	0.5
BEZAFIBRATE	1	0.5
EZETIMIBE;ROSUVASTATIN	1	0.5
FENOFIBRATE	1	0.5
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	1	0.5
ROSUVASTATIN CALCIUM	1	0.5

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT

Table 11.1.2.2.2 Daily dose (mg) - FAS

Variable	Therapy	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Dosage (mg/day)	SIMVASTATIN	7	0	32.9	17.1	48.6	17.0	10	20.0	40.0	40.0	60
	ATORVASTATIN	49	0	55.0	48.5	61.5	22.7	5	40.0	40.0	80.0	80
	ROSUVASTATIN	21	1	18.4	11.0	25.8	16.4	1	5.0	10.0	40.0	40
	FLUVASTATIN	5	0	34.0	-0.7	68.7	27.9	10	20.0	20.0	40.0	80
	PRAVASTATIN	4	0	43.8	7.4	80.1	22.9	20	30.0	40.0	57.5	75
	EZETIMIBE	49	2	9.9	9.7	10.1	0.7	5	10.0	10.0	10.0	10
	AMPLIAR DUO	7	0	74.3	48.2	100.4	28.2	20	50.0	90.0	90.0	90
	ATORVASTATIN CALCIUM	1	0	10.0	.	.	.	10	10.0	10.0	10.0	10
	BEZAFIBRATE	1	0	400.0	.	.	.	400	400.0	400.0	400.0	400
	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	8	0	2187.5	1304.3	3070.7	1056.4	625	1875.0	1875.0	2812.5	3750
	EZETIMIBE;ROSUVASTATIN	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
	FENOFIBRATE	1	0	200.0	.	.	.	200	200.0	200.0	200.0	200
	INEGY	6	1	76.7	55.0	98.3	20.7	50	50.0	90.0	90.0	90
	OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	1	0	3000.0	.	.	.	3000	3000.0	3000.0	3000.0	3000
	ROSUVASTATIN CALCIUM	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
	ZETITOR	23	1	65.2	56.4	74.0	20.4	40	50.0	50.0	90.0	90

In case of multiple entries for a specific drug for a patient the maximum dose was chosen

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT

Table 11.1.2.2.3 Duration of current LLT (years) - FAS

Variable	Therapy	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Duration of current LLT (years)	SIMVASTATIN	7	0	1.9	0.1	3.6	1.9	0	0.4	1.4	2.5	6
	ATORVASTATIN	45	5	1.4	1.0	1.8	1.4	0	0.3	1.0	1.8	5
	ROSUVASTATIN	21	1	0.3	0.2	0.4	0.2	0	0.1	0.2	0.3	1
	FLUVASTATIN	5	0	0.6	-0.1	1.3	0.6	0	0.2	0.6	1.0	1
	PRAVASTATIN	4	0	0.4	-0.3	1.1	0.4	0	0.1	0.3	0.8	1
	EZETIMIBE	47	5	1.1	0.6	1.7	1.8	0	0.2	0.7	1.2	10
	AMPLIAR DUO	7	0	1.1	0.0	2.1	1.1	0	0.2	0.7	2.7	3
	ATORVASTATIN CALCIUM	1	0	2.3	.	.	.	2	2.3	2.3	2.3	2
	BEZAFIBRATE	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	8	0	1.5	-1.5	4.5	3.6	0	0.2	0.3	0.4	10
	EZETIMIBE;ROSUVASTATIN	1	0	0.2	.	.	.	0	0.2	0.2	0.2	0
	FENOFIBRATE	1	0	0.3	.	.	.	0	0.3	0.3	0.3	0
	INEGY	7	0	3.0	-0.5	6.6	3.8	0	0.1	0.4	7.4	9
	OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
	ROSUVASTATIN CALCIUM	1	0	0.4	.	.	.	0	0.4	0.4	0.4	0
	ZETITOR	24	0	1.4	0.9	2.0	1.2	0	0.7	1.2	2.0	6

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.3 Dietary measures and life style in the last twelve months

Table 11.1.2.3.1 Dietary measures and life style in the last twelve months - FAS

		n	%	95%-CI	% (Valid)	95%-CI (valid)
Sport	> 3 x/week	18	9.0	[5.4; 13.9]	9.3	[5.6; 14.3]
	2-3 x/week	49	24.5	[18.7; 31.1]	25.4	[19.4; 32.1]
	1 x/week	69	34.5	[27.9; 41.5]	35.8	[29.0; 43.0]
	None	57	28.5	[22.4; 35.3]	29.5	[23.2; 36.5]
	Missing	7	3.5	[1.4; 7.1]		
	Total without missings	193	96.5		100.0	
	Total incl. missings	200	100.0			
Fruits and vegetables	>= 3 x/week	127	63.5	[56.4; 70.2]	65.8	[58.6; 72.5]
	< 3 x/week	65	32.5	[26.1; 39.5]	33.7	[27.1; 40.8]
	None	1	0.5	[0.0; 2.8]	0.5	[0.0; 2.9]
	Missing	7	3.5	[1.4; 7.1]		
	Total without missings	193	96.5		100.0	
	Total incl. missings	200	100.0			
Fish	>= 2 x/week	34	17.0	[12.1; 22.9]	18.0	[12.8; 24.2]
	< 2 x/week	135	67.5	[60.5; 73.9]	71.4	[64.4; 77.8]
	None	20	10.0	[6.2; 15.0]	10.6	[6.6; 15.9]
	Missing	11	5.5	[2.8; 9.6]		
	Total without missings	189	94.5		100.0	
	Total incl. missings	200	100.0			
Alcohol	>= 2 alcoholic drinks per day (40g /day)	8	4.0	[1.7; 7.7]	4.1	[1.8; 8.0]
	Occasionally	102	51.0	[43.9; 58.1]	52.6	[45.3; 59.8]

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.3 Dietary measures and life style in the last twelve months

Table 11.1.2.3.1 Dietary measures and life style in the last twelve months - FAS

		n	%	95%-CI	% (Valid)	95%-CI (valid)
	< 2 alcoholic drinks per day (40g /day)	18	9.0	[5.4; 13.9]	9.3	[5.6; 14.3]
	None	66	33.0	[26.5; 40.0]	34.0	[27.4; 41.2]
	Missing	6	3.0	[1.1; 6.4]		
	Total without missings	194	97.0		100.0	
	Total incl. missings	200	100.0			
Diet advice	Yes	118	59.0	[51.8; 65.9]	60.2	[53.0; 67.1]
	No	78	39.0	[32.2; 46.1]	39.8	[32.9; 47.0]
	Missing	4	2.0	[0.5; 5.0]		
	Total without missings	196	98.0		100.0	
	Total incl. missings	200	100.0			
Weight loss	> 5kg	12	6.0	[3.1; 10.2]	6.3	[3.3; 10.7]
	1-5 kg	31	15.5	[10.8; 21.3]	16.2	[11.3; 22.2]
	None	148	74.0	[67.3; 79.9]	77.5	[70.9; 83.2]
	Missing	9	4.5	[2.1; 8.4]		
	Total without missings	191	95.5		100.0	
	Total incl. missings	200	100.0			
Smoking	Yes	24	12.0	[7.8; 17.3]	12.2	[8.0; 17.6]
	No	93	46.5	[39.4; 53.7]	47.2	[40.1; 54.4]
	Former	80	40.0	[33.2; 47.1]	40.6	[33.7; 47.8]
	Missing	3	1.5	[0.3; 4.3]		
	Total without missings	197	98.5		100.0	
	Total incl. missings	200	100.0			

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.3 Dietary measures and life style in the last twelve months

Table 11.1.2.3.1 Dietary measures and life style in the last twelve months - FAS

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.4 Conorary heart disease

Table 11.1.2.4.1 Type of CHD - FAS

	n	%
Total	200	100.0
Number of patients with CHD	197	98.5
Angiographically proven CHD	196	98.0
Percutaneous coronary intervention	157	78.5
Coronary bypass surgery	41	20.5

Multiple entries possible

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.4 Coronary heart disease

Table 11.1.2.4.2 Number of vessels with $\geq 50\%$ stenosis - FAS patients with angiographically proven CHD

		n	%	95%-CI	% (Valid)	95%-CI (valid)
Number of vessels with $\geq 50\%$ stenosis	1 vessel	61	31.1	[24.7; 38.1]	32.3	[25.7; 39.4]
	2 vessels	52	26.5	[20.5; 33.3]	27.5	[21.3; 34.5]
	3 vessels	76	38.8	[31.9; 46.0]	40.2	[33.2; 47.6]
	Missing	7	3.6	[1.4; 7.2]		
	Total without missings	189	96.4		100.0	
	Total incl. missings	196	100.0			

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.4 Conorary heart disease

Table 11.1.2.4.3 Time since CHD event (years) - FAS patients with angiographically proven CHD

Variable	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Time since event (years)	181	15	5.9	5.0	6.7	6.1	0	1.0	4.0	9.0	30

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.4 Conorary heart disease

Table 11.1.2.4.4 Type of stent - FAS patients with PCI

	n	%
Total	157	100.0
Number of patients with stent	136	86.6
DES	126	80.3
BMS	15	9.6
Scaffold	1	0.6

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.4 Conorary heart disease

Table 11.1.2.4.5 Time since intervention (years) - FAS patients with PCI

Variable	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Time since first intervention (years)	145	12	4.9	4.1	5.7	5.0	0	1.0	3.0	6.0	26
Time since second intervention (years)	55	102	2.6	1.6	3.6	3.7	-1	1.0	2.0	3.0	20

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.4 Conorary heart disease

Table 11.1.2.4.6 Time since surgery (years) - FAS patients with bypass surgery

Variable	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Time since first surgery (years)	38	3	6.2	3.5	8.8	8.1	0	1.0	3.0	9.0	30
Time since second surgery (years)	3	38	6.3	-13.0	25.6	7.8	0	0.0	4.0	15.0	15

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.4 Conorary heart disease

Table 11.1.2.4.7 Status post acute coronary syndrome (ACS) - FAS

	n	%
Total	200	100.0
Any status after acute coronary syndrome given	169	84.5
Unstable angina pectoris	93	46.5
ST elevation myocardial infarction	55	27.5
Non-ST elevation myocardial infarction	50	25.0

Multiple entries possible

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.4 Conorary heart disease

Table 11.1.2.4.8 Location of ST elevation myocardial infarction - FAS patients with ST elevation myocardial infarction

	n	%
Total	55	100.0
Any location given	48	87.3
Anterior wall	29	52.7
Posterior wall	20	36.4

11 Target variables

11.1 Primary variables

11.1.2 Lipid lowering therapies

11.1.2.4 Conorary heart disease

Table 11.1.2.4.9 CHD and/or ACS - FAS

		n	%	95%-CI	% (Valid)	95%-CI (valid)
CHD/ACS	CHD and ACS	167	83.5	[77.6; 88.4]	83.5	[77.6; 88.4]
	CHD only	30	15.0	[10.4; 20.7]	15.0	[10.4; 20.7]
	ACS only	2	1.0	[0.1; 3.6]	1.0	[0.1; 3.6]
	No CHD or ACS	1	0.5	[0.0; 2.8]	0.5	[0.0; 2.8]
	Total without missings	200	100.0		100.0	
	Total incl. missings	200	100.0			

11 Target variables

11.2 Secondary variables

Table 11.2.1 Familial hypercholesterolemia - FAS

		n	%	95%-CI	% (Valid)	95%-CI (valid)
Initial familial hypercholesterolemia	Yes	77	38.5	[31.7; 45.6]	38.9	[32.1; 46.1]
	No	55	27.5	[21.4; 34.2]	27.8	[21.7; 34.6]
	Unknown	66	33.0	[26.5; 40.0]	33.3	[26.8; 40.4]
	Missing	2	1.0	[0.1; 3.6]		
	Total without missings	198	99.0		100.0	
	Total incl. missings	200	100.0			
Confirmation by genetic diagnostics (study start)	Yes	12	15.6	[8.3; 25.6]	19.7	[10.6; 31.8]
	No	49	63.6	[51.9; 74.3]	80.3	[68.2; 89.4]
	Missing	16	20.8	[12.4; 31.5]		
	Total without missings	61	79.2		100.0	
	Total incl. missings	77	100.0			
Identification of FH by the Klose procedure	Yes	18	14.6	[8.9; 22.1]	14.8	[9.0; 22.3]
	No	97	78.9	[70.6; 85.7]	79.5	[71.3; 86.3]
	Unknown	7	5.7	[2.3; 11.4]	5.7	[2.3; 11.5]
	Missing	1	0.8	[0.0; 4.4]		
	Total without missings	122	99.2		100.0	
	Total incl. missings	123	100.0			

Confirmation by genetic diagnostics: restricted to patients with FH

Identification of FH by Klose procedure: restricted to patients with no or unknown FH

11 Target variables

11.2 Secondary variables

11.2.2 Statin contraindication and intolerance

Table 11.2.2.1 Statin contraindication at baseline - FAS

		n	%	95%-CI	% (Valid)	95%-CI (valid)
Statin contraindication at baseline	Yes	90	45.0	[38.0; 52.2]	46.2	[39.0; 53.4]
	No	105	52.5	[45.3; 59.6]	53.8	[46.6; 61.0]
	Missing	5	2.5	[0.8; 5.7]		
	Total without missings	195	97.5		100.0	
	Total incl. missings	200	100.0			

11 Target variables

11.2 Secondary variables

11.2.2 Statin contraindication and intolerance

Listing 11.2.2.2 Reason for diagnosis - FAS patients with statin contraindication

Pat. no.	Reasons for diagnosis
24002	Muskelschmerzen bei höheren Dosen von Atorvastatin+Ezitimib
29001	Muskelschmerz in höheren Dosen
32001	Starker Myalgie unter Atorvastatin
32002	Muskelschmerzen in den Beinen
34001	Leberwerterhöhung unter Atorvastatin u. Simvastatin
42001	Deutlich, zeitlichem Zusammenhang zwischen Einnahme und Auftreten von UAW: Haarausfall, Myalgie; Alpträume
43001	Auch Ezetimib nicht vertragen
44001	Dr. Schütterle
44002	Hausarzt
45001	Patangabe: Myopathie
46001	Nebenwirkungen
46002	Muskelschmerzen, Durchfall
50001	Unverträglichkeit ab 40 mg Simvastatin+Atorvastatin
58001	Klinischen Symptomen
61001	Muskelschmerzen+CK-Anstieg
62001	Pankreatitis (immer wieder bei alle genannt Statine Magenschmerzen+Muskelschmerzen)
63001	Rezidivierende reproduzierbarre Muskleschmerzen
67001	Myalgie
69002	Siehe umseitig
87001	Unter mehreren Statinen kam es zu Übelkeit, Sodbrennen, Muskleschmerzen
96001	Nebenwirkungen (Myalgie)
98001	Myopathien, CK-Erhöhung

11 Target variables

11.2 Secondary variables

11.2.2 Statin contraindication and intolerance

Listing 11.2.2.2 Reason for diagnosis - FAS patients with statin contraindication

Pat. no.	Reasons for diagnosis
98002	Myopathien (dosisabhängig)
99002	Myalgie+CK-Erhöhung
102002	Myalgie
103001	Myopathien, die zur Arbeitsunfähigkeit geführt haben
105002	Unverträglichkeit
107001	Muskelbeschwerden ohne Ck-Erhöhung
108002	Myopathie/Hausarzt/genet.
112001	Klinisch: aufgrund starker Muskel & Gelenkschmerzen
112002	Klinisch: Muskel & Gelenkschmerz->ausgeprägt !!! Schlafstörungen & Depression
113001	->Ck-Erhöhung
147001	Muskelschmerzen
169001	Hausarzt
170001	Während der Einnahmen fortbestehende Befindlichkeitsstörung und dann Ängste, weitere Therapieoptionen auszuwählen
170002	Während der Einnahme fortbestehende Befindlichkeitsstörungen und Ablehnung, weitere Therapieoptionen auszuwählen
185002	Simvastatin in jeder Dosis + Atorvastatin in Dosis >40 mg=Muskelbeschwerden
194002	Myalgie unter allen Statinen
195001	Statin-Unverträglichkeit
199001	Starke Muskelschmerzen, Myalgien, Schwindel, Müdigkeit
199002	Myalgien, Hautausschläge
232001	Myalgie und Dyspnoe
244002	Muskelschmerzen, Übelkeit
245001	Ausgeprägten Muskelschmerzen

11 Target variables

11.2 Secondary variables

11.2.2 Statin contraindication and intolerance

Listing 11.2.2.2 Reason for diagnosis - FAS patients with statin contraindication

Pat. no.	Reasons for diagnosis
245002	Massiven Muskelschmerzen
249001	CK-Anstieg > 1000 U/l
253001	Versuch einer Atorvastatinsteigerung nicht toleriert
253002	Klinik
258002	Achillessehnenbeschwerden, -schwellung
260001	Pathol. Leberwerterhöhung
272001	Beschwerden/klein. Symptomatik
296001	Unter allen Statinen Muskelschmerzen
303002	Muskelschmerzen unter Simvastatin u. Atorvastatin
313001	SAMS
343002	Muskelschmerzen
349002	CK-Erhöhung
357002	Muskelschmerzen
367001	Regelmäßige Muskelschmerzen, Übelkeit, verstärkte Transpiration
368002	Unzureichende Cholesterinsenkung
371001	Muskelschmerzen
373001	In höherer Dosierung >10 mg Muskelschmerzen
373002	Muskelschmerzen+CK-Erhöhung
402001	Myalgien
402002	Myalgien
405001	Starke Myalgien
416001	Muskuläre Beschwerden

11 Target variables

11.2 Secondary variables

11.2.2 Statin contraindication and intolerance

Listing 11.2.2.2 Reason for diagnosis - FAS patients with statin contraindication

Pat. no.	Reasons for diagnosis
418002	Progrediente Muskelbeschwerden
N= 67	

11 Target variables

11.2 Secondary variables

11.2.2 Statin contraindication and intolerance

Table 11.2.2.3 Statin intolerance at baseline and extend of the intolerance - FAS

		n	%	95%-CI	% (Valid)	95%-CI (valid)
Statin intolerance	Yes	127	63.5	[56.4; 70.2]	63.8	[56.7; 70.5]
	No	72	36.0	[29.4; 43.1]	36.2	[29.5; 43.3]
	Missing	1	0.5	[0.0; 2.8]		
	Total without missings	199	99.5		100.0	
	Total incl. missings	200	100.0			
Extent of the intolerance	Complete	80	63.0	[54.0; 71.4]	68.4	[59.1; 76.7]
	Partial	37	29.1	[21.4; 37.9]	31.6	[23.3; 40.9]
	Missing	10	7.9	[3.8; 14.0]		
	Total without missings	117	92.1		100.0	
	Total incl. missings	127	100.0			

Extent of the intolerance: restricted to patients with statin intolerance

11 Target variables

11.2 Secondary variables

11.2.2 Statin contraindication and intolerance

Table 11.2.2.4 Reasons for diagnosis - FAS patients with statin intolerance

	n	%
Total	127	100.0
Any reasons	127	100.0
Myalgia without CK elevation	73	57.5
Muscle disorder	49	38.6
Oversensitivity / other	26	20.5
Gastrointestinal disease	24	18.9
Myalgia with CK elevation	19	15.0
Hepatic disease	4	3.1
Asymptomatic CK elevation	1	0.8
Myopathy	1	0.8

Multiple entries possible

11 Target variables

11.2 Secondary variables

11.2.2 Statin contraindication and intolerance

Listing 11.2.2.5 Specification of reasons for diagnosis - FAS patients with statin intolerance

Pat. no.	Gastrointestinal disease	Hepatic disease	Oversensitivity / other
29002	Durchfall		Hautveränderungen
34001		Deutl. Anstieg der Leberwerte	
42001			Haarausfall, Alpträume
42002	Meteorismus, teils Diarrhoen		
45001	Übelkeit		
51001			Bullöse Dermatose
58001	Durchfall		Übelkeit, Schüttelfrost, Kältegefühl
62001	Pankreatitis		
69002	Simva+Ator		
87001	Übelkeit, abdominelle Schmerzen		
112002			Depression
113001			Hautausschlag
126001			Arthralgien, Schlafstörung unter Rosuvastatin
147002			Sehstörung, Unruhe
199001	Übelkeit, Brechreiz		
199002			Hautausschläge
232001			Dyspnoe unter Rosuvastatin
244002	Übelkeit, Durchfall		
245001	Übelkeit, Durchfall		
245002	Übelkeit		
249002			Kraftverlust
258002			Achillessehnschmerzen, -schwellung

11 Target variables

11.2 Secondary variables

11.2.2 Statin contraindication and intolerance

Listing 11.2.2.5 Specification of reasons for diagnosis - FAS patients with statin intolerance

Pat. no.	Gastrointestinal disease	Hepatic disease	Oversensitivity / other
260001		Path. Anstieg der Leberenzyme	
272001	Unwohlsein		
325002			Übelkeit, Gelenkschmerzen
364002	Magenschmerzen u. Diarrhoe		
367001	Übelkeit		Sign. vermehrte Transpiration
367002	Übelkeit		Allergische Hautreaktionen
371001			Grippeähnliche Symptome, Muskelschmerzen
371002			Wadenschmerz, Muskelkrampf
372001			Muskelkrämpfe, Nervenschmerzen, Gelenkschmerzen
384002		Anstieg Leberwerte	
385001			Gegen Simvastatin, nicht mehr konkret eruierbar da bereits 2015 festgestellt
385002			Gelenkschmerzen, Beschwerden des Stütz- und Bewegungsapparates
399001			Schluckbeschwerden, Kopfschmerz
408001	Epigastrische Schmerzen		Schwäche, Schlafstörung mit Alpträumen (Prava)
409001			Antriebslosigkeit
416002		Erhöhung der Transaminasen	Schleimhautschwerllungen, allergische Reaktionen
419001			Schleimhautschwellung
N= 39			

11 Target variables

11.2 Secondary variables

11.2.2 Statin contraindication and intolerance

Table 11.2.2.6 Improvement in symptoms in patients with a partial statin intolerance and with a reduction in the statin dose at follow-up - FAS

		n	%	95%-CI	% (Valid)	95%-CI (valid)
Improvement in symptoms	Yes	31	15.5	[10.8; 21.3]	45.6	[33.5; 58.1]
	No	37	18.5	[13.4; 24.6]	54.4	[41.9; 66.5]
	Missing	132	66.0	[59.0; 72.5]		
	Total without missings	68	34.0		100.0	
	Total incl. missings	200	100.0			

11 Target variables

11.2 Secondary variables

Table 11.2.3 Change in LDL-C - FAS

Variable	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
LDL-C (mg/dl, baseline)	134	66	150.5	141.6	159.3	51.6	47	112.1	147.0	188.0	380
LDL-C (mg/dl, follow-up)	135	65	76.3	70.5	82.2	34.6	15	53.0	76.0	97.0	185
LDL-C change (absolute, mg/dl)	95	105	-78.6	-86.7	-70.5	39.7	-258	-98.0	-78.0	-54.0	8
LDL-C change (relative, %)	95	105	-50.7	-54.8	-46.5	20.2	-89	-62.7	-53.8	-40.4	14

H0: Decrease in LCL-C <=50%. H1: Decrease in LCL-C >50%

LDL-C change (relative, %)				
Relative change (%)	95% Confidence Limits		p-value	
	Lower Limit	Upper limit	Test statistic	p-value
-50.7	-Infy	-47.22	-0.32	0.3747

11 Target variables

11.2 Secondary variables

Table 11.2.4 Regression analysis for change in LDL-C - FAS

Regression analysis							
			95% confidence interval				
Dependent variable	Parameter	Estimate	Lower	Upper	Standard error	t-value	P-value
LDL-C (V2)	Intercept	5.5	-11.7	22.6	8.6	0.63	0.5274
LDL-C (V2)	LDL-C (V1)	0.5	0.3	0.6	0.1	8.59	<.0001
LDL-C (V2) - LDL-C (V1)	Intercept	5.5	-11.7	22.6	8.6	0.63	0.5274
LDL-C (V2) - LDL-C (V1)	LDL-C (V1)	-0.5	-0.7	-0.4	0.1	-10.29	<.0001
(LDL-C (V2) - LDL-C (V1)) / LDL-C (V1)	Intercept	-48.2	-60.9	-35.5	6.4	-7.51	<.0001
(LDL-C (V2) - LDL-C (V1)) / LDL-C (V1)	LDL-C (V1)	-0.0	-0.1	0.1	0.0	-0.41	0.6857

Note: 23 patients are included in the regression modell

11 Target variables

11.2 Secondary variables

11.2.5 Dosing schema of PRALUENT

Table 11.2.5.1 Dosage at start of / at last PRALUENT therapy - FAS

		n	%	95%-CI	% (Valid)	95%-CI (valid)
Dosage at start of PRALUENT therapy	75 mg Q2W	122	61.0	[53.9; 67.8]	61.3	[54.2; 68.1]
	150 mg Q2W	77	38.5	[31.7; 45.6]	38.7	[31.9; 45.8]
	300 mg Q4W	0	0.0	[0.0; 1.8]	0.0	[0.0; 1.8]
	Missing	1	0.5	[0.0; 2.8]		
	Total without missings	199	99.5		100.0	
	Total incl. missings	200	100.0			
Dosage at last PRALUENT therapy	75 mg Q2W	85	42.5	[35.6; 49.7]	45.7	[38.4; 53.1]
	150 mg Q2W	101	50.5	[43.4; 57.6]	54.3	[46.9; 61.6]
	300 mg Q4W	0	0.0	[0.0; 1.8]	0.0	[0.0; 2.0]
	Missing	14	7.0	[3.9; 11.5]		
	Total without missings	186	93.0		100.0	
	Total incl. missings	200	100.0			

11 Target variables

11.2 Secondary variables

11.2.5 Dosing schema of PRALUENT

Table 11.2.5.2 Dose change between first and last PRALUENT injection - FAS

		n	%	95%-CI	% (Valid)	95%-CI (valid)
Dose change	Up-titration	32	16.0	[11.2; 21.8]	17.2	[12.1; 23.4]
	Maintenance at 75 mg Q2W	82	41.0	[34.1; 48.2]	44.1	[36.8; 51.5]
	Maintenance at 150 mg Q2W	69	34.5	[27.9; 41.5]	37.1	[30.1; 44.5]
	Maintenance at 300 mg Q4W	0	0.0	[0.0; 1.8]	0.0	[0.0; 2.0]
	Change from 150 mg Q2W to 300 mg Q4W	0	0.0	[0.0; 1.8]	0.0	[0.0; 2.0]
	Change from 300 mg Q4W to 150 mg Q2W	0	0.0	[0.0; 1.8]	0.0	[0.0; 2.0]
	Down-titration	3	1.5	[0.3; 4.3]	1.6	[0.3; 4.6]
	Missing	14	7.0	[3.9; 11.5]		
	Total without missings	186	93.0		100.0	
	Total incl. missings	200	100.0			

11 Target variables

11.3 Vital signs

Table 11.3.1 Weight (kg) at both visits - FAS

Variable	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Weight at baseline (kg)	198	2	84.9	82.8	87.0	15.1	54	74.0	84.0	95.0	130
Weight at follow-up (kg)	179	21	85.3	83.0	87.6	15.4	54	75.0	84.0	95.0	145
Weight change (absolute, kg)	179	21	-0.2	-0.6	0.3	2.9	-16	-1.0	0.0	0.0	17
Weight change (relative, %)	179	21	-0.174	-0.621	0.274	3.032	-13.68	-1.282	0.000	0.000	13.28

11 Target variables

11.3 Vital signs

Table 11.3.2 BMI (kg/m²) at both visits - FAS

Variable	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
BMI at baseline (kg/m ²)	198	2	28.5	27.9	29.1	4.5	19	25.3	28.2	30.8	52
BMI at follow-up (kg/m ²)	179	21	28.6	27.9	29.3	4.7	19	25.2	28.1	31.2	53
BMI change (kg/m ²)	179	21	-0.1	-0.2	0.1	0.9	-5	-0.3	0.0	0.0	5

11 Target variables

11.3 Vital signs

Table 11.3.3 BMI in groups at both visits - FAS

		n	%	% (Valid)
BMI in groups (V1)	< 18.5 kg/m ² (underweight)	0	0.0	0.0
	18.5 to < 25 kg/m ² (norm)	45	22.5	22.7
	25 to < 30 kg/m ² (pre-obesity)	90	45.0	45.5
	>= 30 kg/m ² (obesity)	63	31.5	31.8
	Missing	2	1.0	
	Total without missings	198	99.0	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	
BMI in groups (V2)	< 18.5 kg/m ² (underweight)	0	0.0	0.0
	18.5 to < 25 kg/m ² (norm)	40	20.0	22.3
	25 to < 30 kg/m ² (pre-obesity)	85	42.5	47.5
	>= 30 kg/m ² (obesity)	54	27.0	30.2
	Missing	21	10.5	
	Total without missings	179	89.5	100.0
	Total incl. missings	200	100.0	

11 Target variables

11.3 Vital signs

Table 11.3.4 Systolic and diastolic blood pressure (mmHg) at both visits - FAS

Variable	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Systolic blood pressure at baseline (mmHg)	193	7	131.5	129.4	133.7	14.9	88	121.0	130.0	140.0	180
Systolic blood pressure at follow-up (mmHg)	177	23	132.8	130.4	135.3	16.6	80	120.0	130.0	140.0	187
Systolic blood pressure change (mmHg)	175	25	0.8	-1.3	3.0	14.3	-46	-5.0	0.0	9.0	70
Diastolic blood pressure at baseline (mmHg)	193	7	78.2	76.9	79.5	8.9	50	72.0	80.0	85.0	100
Diastolic blood pressure at follow-up (mmHg)	177	23	78.5	77.1	79.8	9.0	50	72.0	80.0	82.0	108
Diastolic blood pressure Change (mmHg)	175	25	0.3	-1.0	1.6	8.6	-29	-5.0	0.0	5.0	28

11 Target variables

11.4 Laboratory values

Table 11.4.1 Lipids (conventional unit) - FAS

Variable	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Total cholesterol (mg/dl, baseline)	131	69	226.9	215.4	238.4	66.7	113	180.0	221.0	266.0	516
Total cholesterol (mg/dl, follow-up)	132	68	149.6	142.3	157.0	42.8	55	127.5	150.4	171.0	269
Total cholesterol change (absolute, mg/dl)	92	108	-82.7	-94.1	-71.4	54.8	-329	-97.8	-79.0	-52.4	14
Total cholesterol change (relative, %)	92	108	-34.3	-37.8	-30.8	16.8	-69	-44.3	-35.1	-23.8	11
HDL-C (mg/dl, baseline)	128	72	48.4	45.7	51.0	15.1	3	39.0	47.0	56.0	115
HDL-C (mg/dl, follow-up)	133	67	51.9	49.4	54.4	14.5	25	40.2	50.3	60.0	99
HDL-C change (absolute, mg/dl)	91	109	2.9	0.5	5.3	11.4	-52	-2.0	3.0	8.0	34
HDL-C change (relative, %)	91	109	17.9	0.0	35.7	85.8	-45	-5.0	4.9	19.7	789
LDL-C (mg/dl, baseline)	134	66	150.5	141.6	159.3	51.6	47	112.1	147.0	188.0	380
LDL-C (mg/dl, follow-up)	135	65	76.3	70.5	82.2	34.6	15	53.0	76.0	97.0	185
LDL-C change (absolute, mg/dl)	95	105	-78.6	-86.7	-70.5	39.7	-258	-98.0	-78.0	-54.0	8
LDL-C change (relative, %)	95	105	-50.7	-54.8	-46.5	20.2	-89	-62.7	-53.8	-40.4	14
Triglycerides (mg/dl, baseline)	126	74	204.9	172.2	237.7	185.8	32	120.0	169.5	219.0	1841
Triglycerides (mg/dl, follow-up)	131	69	161.9	146.1	177.7	91.3	32	93.0	146.0	210.0	599
Triglycerides change (absolute, mg/dl)	90	110	-45.4	-78.4	-12.4	157.5	-1242	-66.0	-31.9	22.0	161
Triglycerides change (relative, %)	90	110	-9.3	-17.3	-1.3	38.3	-69	-37.6	-21.5	16.9	95
Lipoprotein (a) (mg/dl, baseline)	65	135	62.1	42.6	81.6	78.7	1	9.8	27.4	90.9	319
Lipoprotein (a) (mg/dl, follow-up)	58	142	52.9	37.2	68.5	59.4	2	10.0	29.9	78.5	293
Lipoprotein (a) change (absolute, mg/dl)	38	162	-18.4	-31.0	-5.8	38.4	-180	-23.3	-5.1	0.0	37
Lipoprotein (a) change (relative, %)	38	162	29.9	-49.2	108.9	240.5	-90	-37.0	-17.2	0.0	1368

11 Target variables

11.4 Laboratory values

Table 11.4.2 Lipids (SI base unit) - FAS

Variable	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Total cholesterol (mmol/l, baseline)	131	69	5.9	5.6	6.2	1.7	3	4.7	5.7	6.9	13
Total cholesterol (mmol/l, follow-up)	132	68	3.9	3.7	4.1	1.1	1	3.3	3.9	4.4	7
Total cholesterol change (absolute, mmol/l)	92	108	-2.1	-2.4	-1.8	1.4	-9	-2.5	-2.0	-1.4	0
Total cholesterol change (relative, %)	92	108	-34.3	-37.8	-30.8	16.8	-69	-44.3	-35.1	-23.8	11
HDL-C (mmol/l, baseline)	128	72	1.3	1.2	1.3	0.4	0	1.0	1.2	1.4	3
HDL-C (mmol/l, follow-up)	133	67	1.3	1.3	1.4	0.4	1	1.0	1.3	1.6	3
HDL-C change (absolute, mmol/l)	91	109	0.1	0.0	0.1	0.3	-1	-0.1	0.1	0.2	1
HDL-C change (relative, %)	91	109	17.9	0.0	35.7	85.8	-45	-5.0	4.9	19.7	789
LDL-C (mmol/l, baseline)	134	66	3.9	3.7	4.1	1.3	1	2.9	3.8	4.9	10
LDL-C (mmol/l, follow-up)	135	65	2.0	1.8	2.1	0.9	0	1.4	2.0	2.5	5
LDL-C change (absolute, mmol/l)	95	105	-2.0	-2.2	-1.8	1.0	-7	-2.5	-2.0	-1.4	0
LDL-C change (relative, %)	95	105	-50.7	-54.8	-46.5	20.2	-89	-62.7	-53.8	-40.4	14
Triglycerides (mmol/l, baseline)	126	74	2.3	1.9	2.7	2.1	0	1.4	1.9	2.5	21
Triglycerides (mmol/l, follow-up)	131	69	1.8	1.7	2.0	1.0	0	1.1	1.6	2.4	7
Triglycerides change (absolute, mmol/l)	90	110	-0.5	-0.9	-0.1	1.8	-14	-0.7	-0.4	0.2	2
Triglycerides change (relative, %)	90	110	-9.3	-17.3	-1.3	38.3	-69	-37.6	-21.5	16.9	95
Lipoprotein (a) (nmol/l, baseline)	65	135	149.0	102.2	195.8	188.9	2	23.5	65.8	218.1	766
Lipoprotein (a) (nmol/l, follow-up)	58	142	126.8	89.4	164.3	142.5	6	24.0	71.6	188.4	703
Lipoprotein (a) change (absolute, nmol/l)	38	162	-44.1	-74.4	-13.8	92.2	-432	-56.0	-12.2	0.0	88
Lipoprotein (a) change (relative, %)	38	162	29.9	-49.2	108.9	240.5	-90	-37.0	-17.2	0.0	1368

11 Target variables

11.4 Laboratory values

Table 11.4.3 Blood glucose - FAS

Variable	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
HbA1c (% , baseline)	78	122	6.5	5.7	7.3	3.6	5	5.5	5.8	6.4	37
HbA1c (% , follow-up)	87	113	6.6	5.8	7.3	3.6	5	5.6	5.9	6.3	38
HbA1c change (absolute, %)	53	147	0.1	-0.1	0.2	0.6	-1	-0.1	0.0	0.2	3
HbA1c change (relative, %)	53	147	1.1	-1.3	3.5	8.6	-16	-1.6	0.0	3.3	43
Fasting blood glucose (mg/dl, baseline)	80	120	109.9	102.5	117.2	33.1	62	89.5	101.5	122.5	298
Fasting blood glucose (mg/dl, follow-up)	81	119	116.9	105.2	128.5	52.5	72	92.0	103.1	122.0	486
Fasting blood glucose change (absolute, mg/dl)	52	148	10.6	-5.8	26.9	58.8	-41	-7.0	2.0	10.0	395
Fasting blood glucose change (relative, %)	52	148	12.3	-5.1	29.7	62.5	-31	-6.8	2.4	10.8	429

11 Target variables

11.4 Laboratory values

Table 11.4.4 Other blood markers - FAS

Variable	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
AST (U/l, baseline)	104	96	25.0	22.2	27.9	14.8	0	18.0	25.0	30.5	74
AST (U/l, follow-up)	104	96	27.7	18.1	37.4	49.6	0	17.2	23.0	30.0	508
AST change (absolute, U/l)	68	132	4.9	-9.7	19.6	60.5	-49	-2.5	0.0	2.0	490
AST change (relative, %)	68	132	39.8	-40.4	120.0	331.3	-74	-15.4	1.0	14.3	2722
ALT (U/l, baseline)	109	91	29.4	25.5	33.2	20.2	0	18.0	26.0	39.0	101
ALT (U/l, follow-up)	109	91	37.3	15.7	58.9	113.7	0	16.0	23.0	38.0	1189
ALT change (absolute, U/l)	73	127	12.7	-19.1	44.5	136.2	-56	-5.0	-0.0	2.3	1156
ALT change (relative, %)	73	127	46.1	-50.0	142.2	411.7	-66	-21.3	-2.4	15.4	3503
CPK (U/l, baseline)	77	123	135.9	114.7	157.1	93.3	3	79.0	110.0	158.0	493
CPK (U/l, follow-up)	69	131	163.3	128.6	198.0	144.4	10	90.0	116.0	177.0	779
CPK change (absolute, U/l)	49	151	2.6	-18.6	23.8	73.9	-125	-30.0	0.0	15.0	286
CPK change (relative, %)	49	151	5.2	-7.6	18.0	44.6	-61	-20.3	0.0	19.0	164
eGFR (ml/min/1.73m ² , baseline)	109	91	73.5	69.4	77.7	22.0	15	60.0	72.0	89.0	159
eGFR (ml/min/1.73m ² , follow-up)	104	96	72.7	68.8	76.5	19.8	26	59.0	76.0	86.5	115
eGFR change (absolute, ml/min/1.73m ²)	69	131	1.2	-1.2	3.7	10.0	-41	-3.0	2.0	5.0	32
eGFR change (relative, %)	69	131	2.5	-1.2	6.1	15.2	-61	-3.9	2.4	8.3	53
Creatinine (mg/dl, baseline)	122	78	1.1	1.0	1.1	0.5	1	0.8	0.9	1.2	5
Creatinine (mg/dl, follow-up)	111	89	1.0	1.0	1.1	0.3	1	0.8	1.0	1.1	3
Creatinine change (absolute, mg/dl)	78	122	0.0	-0.0	0.1	0.2	-1	-0.1	0.0	0.1	1
Creatinine change (relative, %)	78	122	1.5	-2.7	5.6	18.4	-32	-8.3	0.0	9.3	117

12 Safety

12.1 Safety analysis for SAS-Population

Table 12.1.1 Occurrence of AE type (patient-based) - SAS

	n	%
Total	244	100.0
Any AE	4	1.6
Any AE leading to study drug withdrawal	3	1.2
Any drug related AE (ADR)	2	0.8
Any non-serious AE	4	1.6
No AE	240	98.4

No serious adverse event occurred
multiple entries possible

12 Safety

12.1 Safety analysis for SAS-Population

Table 12.1.2 AE by SOC and PT (MedDRA Version 22.0) (patient-based) - SAS

		n	%
System organ class (SOC)	Preferred term (PT)		
	Total	244	100.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Any	2	0.8
	Myalgia	2	0.8
	Arthralgia	1	0.4
	Neck pain	1	0.4
Nervous system disorders	Any	3	1.2
	Headache	2	0.8
	Syncope	1	0.4
Cardiac disorders	Any	1	0.4
	Tachycardia	1	0.4
General disorders and administration site conditions	Any	1	0.4
	Fatigue	1	0.4
Psychiatric disorders	Any	1	0.4
	Depressive symptom	1	0.4
Skin and subcutaneous tissue disorders	Any	1	0.4
	Rash pruritic	1	0.4

Multiple entries possible

12 Safety

12.1 Safety analysis for SAS-Population

Table 12.1.3 Seriousness - SAS

No serious AE occurred

12 Safety

12.1 Safety analysis for SAS-Population

Table 12.1.4 Causal relationship to product (patient-based) - SAS

		n	%	% (Valid)
Causal relationship to product	Yes	2	50.0	100.0
	No	0	0.0	0.0
	Not provided	0	0.0	0.0
	Missing	2	50.0	
	Total without missings	2	50.0	100.0
	Total incl. missings	4	100.0	

12 Safety

12.1 Safety analysis for SAS-Population

Listing 12.1.5 Duration and outcome of AE (event-based) - SAS

Pat. no.	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Causal relationship to product	Start	End	Duration of AE (days)	Outcome
141001	Psychiatric disorders	Depressive symptom		28JAN19	26APR19	89	Recovered
141001	Cardiac disorders	Tachycardia		28JAN19	26APR19	89	Recovered
141001	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia		28JAN19	26APR19	89	Recovered
141001	Nervous system disorders	Headache		28JAN19	26APR19	89	Recovered
141001	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Neck pain		28JAN19	26APR19	89	Recovered
351001	Nervous system disorders	Syncope		03DEC18	03DEC18	1	Recovered
408001	Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash pruritic	Yes	22MAR19	25MAR19	4	Recovered
423002	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	Yes	17JAN19			Not recovered / Ongoing
423002	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	Yes	17JAN19			Not recovered / Ongoing
423002	General disorders and administration site conditions	Fatigue	Yes	17JAN19			Not recovered / Ongoing
423002	Nervous system disorders	Headache	Yes	17JAN19			Not recovered / Ongoing
N= 11							

12 Safety

12.1 Safety analysis for SAS-Population

Table 12.1.6 Action taken (patient-based) - SAS

		n	%	% (Valid)
Action taken	Dose increased	0	0.0	0.0
	Not changed	1	25.0	25.0
	Not applicable	0	0.0	0.0
	Dose reduced	0	0.0	0.0
	Drug withdrawn	3	75.0	75.0
	Unknown	0	0.0	0.0
	Not reported	0	0.0	0.0
	Missing	0	0.0	
	Total without missings	4	100.0	100.0
	Total incl. missings	4	100.0	

12 Safety

12.1 Safety analysis for SAS-Population

Table 12.1.7 Outcome of AE (event-based) - SAS

		n	%	% (Valid)
Outcome	Recovered	7	63.6	63.6
	Not recovered / Ongoing	4	36.4	36.4
	Recovering	0	0.0	0.0
	Fatal	0	0.0	0.0
	Unknown	0	0.0	0.0
	Not reported	0	0.0	0.0
	Missing	0	0.0	
	Total without missings	11	100.0	100.0
	Total incl. missings	11	100.0	

12 Safety

12.2 Safety analysis for FAS-Population

Table 12.2.1 Occurrence of AE type (patient-based) - FAS

	n	%
Total	200	100.0
Any AE	3	1.5
Any AE leading to study drug withdrawal	2	1.0
Any drug related AE (ADR)	2	1.0
Any non-serious AE	3	1.5
No AE	197	98.5

No serious adverse event occurred
multiple entries possible

12 Safety

12.2 Safety analysis for FAS-Population

Table 12.2.2 AE by SOC and PT (MedDRA Version 22.0) (patient-based) - FAS

		n	%
System organ class (SOC)	Preferred term (PT)		
	Total	200	100.0
Nervous system disorders	Any	2	1.0
	Headache	1	0.5
	Syncope	1	0.5
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Any	1	0.5
	Arthralgia	1	0.5
	Myalgia	1	0.5
General disorders and administration site conditions	Any	1	0.5
	Fatigue	1	0.5
Skin and subcutaneous tissue disorders	Any	1	0.5
	Rash pruritic	1	0.5

Multiple entries possible

12 Safety

12.2 Safety analysis for FAS-Population

Table 12.2.3 Seriousness - FAS

No serious AE occurred

12 Safety

12.2 Safety analysis for FAS-Population

Table 12.2.4 Causal relationship to product (patient-based) - FAS

		n	%	% (Valid)
Causal relationship to product	Yes	2	66.7	100.0
	No	0	0.0	0.0
	Not provided	0	0.0	0.0
	Missing	1	33.3	
	Total without missings	2	66.7	100.0
	Total incl. missings	3	100.0	

12 Safety

12.2 Safety analysis for FAS-Population

Listing 12.2.5 Duration and outcome of AE (event-based) - FAS

Pat. no.	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Causal relationship to product	Start	End	Duration of AE (days)	Outcome
351001	Nervous system disorders	Syncope		03DEC18	03DEC18	1	Recovered
408001	Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash pruritic	Yes	22MAR19	25MAR19	4	Recovered
423002	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	Yes	17JAN19			Not recovered / Ongoing
423002	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	Yes	17JAN19			Not recovered / Ongoing
423002	General disorders and administration site conditions	Fatigue	Yes	17JAN19			Not recovered / Ongoing
423002	Nervous system disorders	Headache	Yes	17JAN19			Not recovered / Ongoing
N= 6							

12 Safety

12.2 Safety analysis for FAS-Population

Table 12.2.6 Action taken (patient-based) - FAS

		n	%	% (Valid)
Action taken	Dose increased	0	0.0	0.0
	Not changed	1	33.3	33.3
	Not applicable	0	0.0	0.0
	Dose reduced	0	0.0	0.0
	Drug withdrawn	2	66.7	66.7
	Unknown	0	0.0	0.0
	Not reported	0	0.0	0.0
	Missing	0	0.0	
	Total without missings	3	100.0	100.0
	Total incl. missings	3	100.0	

12 Safety

12.2 Safety analysis for FAS-Population

Table 12.2.7 Outcome of AE (event-based) - FAS

		n	%	% (Valid)
Outcome	Recovered	2	33.3	33.3
	Not recovered / Ongoing	4	66.7	66.7
	Recovering	0	0.0	0.0
	Fatal	0	0.0	0.0
	Unknown	0	0.0	0.0
	Not reported	0	0.0	0.0
	Missing	0	0.0	
	Total without missings	6	100.0	100.0
	Total incl. missings	6	100.0	

13 Physicians characteristics

13.1 Speciality of physician

Table 13.1.1 Speciality of physician - FAS

	n	%
Total	77	100.0
Any	64	83.1
Specialist for internal medicine and cardiology	42	54.5
Specialist for internal medicine and nephrology	10	13.0
Specialist for internal medicine and endocrinology and diabetology	5	6.5
Specialist for internal medicine and angiology	5	6.5
Other	4	5.2
Specialist in an outpatient clinic for dyslipidemia	2	2.6

Statistical entity are sites

13 Physicians characteristics

13.1 Speciality of physician

Table 13.1.2 Other speciality of physician - FAS

Site ID	Other (specification)
58	FA Kli. Pharmakologie FA Allgemeinmedizin Diabetologe
67	Facharzt f. Allgemeinmedizin
114	FA Innere Medizin
121	Internistin in med. Gemeinschaftspraxis
N= 4	

Statistical entity are sites

13 Physicians characteristics
 13.1 Speciality of physician
 Table 13.1.3 Size of doctors office

Variable	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Number of patients per quarter	45	32	2290.0	1688.5	2891.5	2002.2	500	1200.0	1800.0	2800.0	12000
Percentage of patients with a private health insurance (%)	44	33	19.0	12.2	25.9	22.5	1	6.5	10.0	19.0	90

Statistical entity are sites

13 Physicians characteristics

13.1 Speciality of physician

Table 13.1.4 Type of the medical facility - FAS

	n	%
Total	77	100.0
Any	62	80.5
Established facility	52	67.5
Ambulatory healthcare center	8	10.4
Clinic/ambulance	2	2.6

Statistical entity are sites

Missing categories are not displayed

13 Physicians characteristics

13.1 Speciality of physician

Table 13.1.5 Location - FAS

	n	%
Total	77	100.0
Any	63	81.8
Medium-sized town	30	39.0
Large town	24	31.2
Rural	6	7.8
Small town	3	3.9

Statistical entity are sites

13 Physicians characteristics

13.1 Speciality of physician

Table 13.1.6 KV region - FAS

		n	%
KV region	Baden-Württemberg	1	1.3
	Hessen	9	11.7
	Sachsen	6	7.8
	Bayern	10	13.0
	Mecklenburg-Vorpommern	3	3.9
	Sachsen-Anhalt	3	3.9
	Berlin	4	5.2
	Niedersachsen	2	2.6
	Schleswig-Holstein	1	1.3
	Bremen	0	0.0
	Nordrhein	1	1.3
	Thüringen	2	2.6
	Brandenburg	3	3.9
	Rheinland-Pfalz	4	5.2
	Westfalen-Lippe	14	18.2
	Hamburg	1	1.3
	Saarland	0	0.0
	Missing	13	16.9
Total	77	100.0	

Statistical entity are sites. Multiple entries within one site are possible

14 Subgroup analyses

14.1 Type of disease at baseline

14.1.1 Overall FH diagnosis

Table 14.1.1.1 Overall FH diagnosis by CHD - FAS

		CHD		
		Yes n (%)	No n (%)	Total n (%)
Overall FH diagnosis	Yes	94 (48.0)	1 (33.3)	95 (47.7)
	No	96 (49.0)	1 (33.3)	97 (48.7)
	Unknown	6 (3.1)	1 (33.3)	7 (3.5)
	Missing	1	0	1
	Total	196 (100.0)	3 (100.0)	199 (100.0)

14 Subgroup analyses

14.1 Type of disease at baseline

14.1.1 Overall FH diagnosis

Table 14.1.1.2 Overall FH diagnosis by status post ACS - FAS

		Status post ACS		
		Yes n (%)	No n (%)	Total n (%)
Overall FH diagnosis	Yes	83 (49.1)	12 (40.0)	95 (47.7)
	No	82 (48.5)	15 (50.0)	97 (48.7)
	Unknown	4 (2.4)	3 (10.0)	7 (3.5)
	Missing	0	1	1
	Total	169 (100.0)	30 (100.0)	199 (100.0)

14 Subgroup analyses

14.1 Type of disease at baseline

14.1.1 Overall FH diagnosis

Table 14.1.1.3 Overall FH diagnosis by statin intolerance - FAS

		Statin intolerance				
		Complete n (%)	Partial n (%)	No n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Overall FH diagnosis	Yes	30 (37.5)	19 (51.4)	41 (57.7)	5 (45.5)	90 (47.9)
	No	47 (58.8)	18 (48.6)	28 (39.4)	4 (36.4)	93 (49.5)
	Unknown	3 (3.8)	0 (0.0)	2 (2.8)	2 (18.2)	5 (2.7)
	Missing	0	0	1	0	1
	Total	80 (100.0)	37 (100.0)	71 (100.0)	11 (100.0)	188 (100.0)

14 Subgroup analyses

14.1 Type of disease at baseline

14.1.2 Non-FH

Table 14.1.2.1 Non-FH by CHD - FAS

		CHD		
		Yes	No	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
Non-FH	Yes	92 (48.9)	1 (50.0)	93 (48.9)
	No	80 (42.6)	1 (50.0)	81 (42.6)
	Unknown	16 (8.5)	0 (0.0)	16 (8.4)
	Missing	9	1	10
	Total	188 (100.0)	2 (100.0)	190 (100.0)

14 Subgroup analyses

14.1 Type of disease at baseline

14.1.2 Non-FH

Table 14.1.2.2 Non-FH by status post ACS - FAS

		Status post ACS		
		Yes n (%)	No n (%)	Total n (%)
Non-FH	Yes	78 (47.3)	15 (60.0)	93 (48.9)
	No	73 (44.2)	8 (32.0)	81 (42.6)
	Unknown	14 (8.5)	2 (8.0)	16 (8.4)
	Missing	4	6	10
	Total	165 (100.0)	25 (100.0)	190 (100.0)

14 Subgroup analyses

14.1 Type of disease at baseline

14.1.2 Non-FH

Table 14.1.2.3 Non-FH by statin intolerance - FAS

		Statin intolerance				
		Comple n (%)	Partial n (%)	No n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Non-FH	Yes	43 (54.4)	17 (47.2)	32 (47.1)	1 (14.3)	92 (50.3)
	No	30 (38.0)	16 (44.4)	32 (47.1)	3 (42.9)	78 (42.6)
	Unknown	6 (7.6)	3 (8.3)	4 (5.9)	3 (42.9)	13 (7.1)
	Missing	1	1	4	4	6
	Total	79 (100.0)	36 (100.0)	68 (100.0)	7 (100.0)	183 (100.0)

14 Subgroup analyses

14.1 Type of disease at baseline

14.1.3 Mixed dyslipidemia

Table 14.1.3.1 Mixed dyslipidemia by CHD - FAS

		CHD		
		Yes	No	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
Mixed dyslipidemia	Yes	82 (43.4)	2 (66.7)	84 (43.8)
	No	62 (32.8)	1 (33.3)	63 (32.8)
	Unknown	45 (23.8)	0 (0.0)	45 (23.4)
	Missing	8	0	8
	Total	189 (100.0)	3 (100.0)	192 (100.0)

14 Subgroup analyses

14.1 Type of disease at baseline

14.1.3 Mixed dyslipidemia

Table 14.1.3.2 Mixed dyslipidemia by status post ACS - FAS

		Status post ACS		
		Yes	No	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
Mixed dyslipidemia	Yes	74 (44.6)	10 (38.5)	84 (43.8)
	No	55 (33.1)	8 (30.8)	63 (32.8)
	Unknown	37 (22.3)	8 (30.8)	45 (23.4)
	Missing	3	5	8
	Total	166 (100.0)	26 (100.0)	192 (100.0)

14 Subgroup analyses

14.1 Type of disease at baseline

14.1.3 Mixed dyslipidemia

Table 14.1.3.3 Mixed dyslipidemia by statin intolerance - FAS

		Statin intolerance				Total n (%)
		Comple te n (%)	Partial n (%)	No n (%)	Missing n (%)	
Mixed dyslipidemia	Yes	38 (47.5)	16 (44.4)	25 (36.2)	5 (71.4)	79 (42.7)
	No	26 (32.5)	13 (36.1)	23 (33.3)	1 (14.3)	62 (33.5)
	Unknown	16 (20.0)	7 (19.4)	21 (30.4)	1 (14.3)	44 (23.8)
	Missing	0	1	3	4	4
	Total	80 (100.0)	36 (100.0)	69 (100.0)	7 (100.0)	185 (100.0)

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.1 Variables related to LLT by FH

14.2.1.1 LLT during the last twelve months before baseline by FH

Table 14.2.1.1.1 Type of LLT by FH - FAS

	Overall FH diagnosis						Total	
	Yes		No		Unknown		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Therapy								
Total	95	100.0	97	100.0	7	100.0	199	99.5
Any	91	95.8	90	92.8	6	85.7	187	93.5
COMBINATION THERAPY, E.G. EZETIMIBE	75	78.9	67	69.1	5	71.4	147	73.5
ATORVASTATIN	75	78.9	65	67.0	4	57.1	144	72.0
SIMVASTATIN	39	41.1	37	38.1	5	71.4	81	40.5
ROSUVASTATIN	24	25.3	19	19.6	1	14.3	44	22.0
FLUVASTATIN	12	12.6	14	14.4	1	14.3	27	13.5
PRAVASTATIN	7	7.4	14	14.4	0	0	21	10.5
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	4	4.2	2	2.1	0	0	6	3.0
CLOFIBRATE	1	1.1	0	0	0	0	1	0.5
EZETIMIBE	0	0	1	1.0	0	0	1	0.5
FENOFIBRATE	0	0	1	1.0	0	0	1	0.5
LAROPIPRANT W/NICOTINIC ACID	1	1.1	0	0	0	0	1	0.5
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	1	1.1	0	0	0	0	1	0.5
SALMON OIL	0	0	0	0	1	14.3	1	0.5

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.1 Variables related to LLT by FH

14.2.1.1 LLT during the last twelve months before baseline by FH

Listing 14.2.1.1.2 Listing of other type of LLT by FH - FAS

Pat. no.	Overall FH diagnosis	Start of PRALUENT	Type of LLT	Type of combination therapy	Preferred Name	ATC code (level 4)	ATC name (level 4)	Start	End	Dosage (mg/day)	LDL-C (mg/dl)
44001	Unknown	14DEC2018	Combination therapy, other options	Omega-3-Fettsäure	SALMON OIL	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	09NOV2018		3000	
63001	Yes	04DEC2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 625	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	16APR2015	MAY2015	625	212.7
108001	Yes	16APR2018	Combination therapy, other options	Cholstagel 625	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	05FEB2018	12NOV2018	625	
194002	Yes	07AUG2018	Combination therapy, other options	Fibrate	CLOFIBRATE	C10AB	FIBRATES	2000			
233001	Yes	25JUL2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 625 mg	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	2000	2013		440.0
303001	Yes	03SEP2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 625 mg 2-2-2	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	18APR2008	03SEP2018		
373002	No	16AUG2018	Combination therapy, other options	Ezetemib alleinig	EZETIMIBE	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	02FEB2017	26MAR2019	10	129.0
377001	Yes	11JAN2016	Combination therapy, other options	ZODIN Omega 3 Fetts.	OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	11FEB2008		1	197.2

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.1 Variables related to LLT by FH

14.2.1.1 LLT during the last twelve months before baseline by FH

Listing 14.2.1.1.2 Listing of other type of LLT by FH - FAS

Pat. no.	Overall FH diagnosis	Start of PRALUENT	Type of LLT	Type of combination therapy	Preferred Name	ATC code (level 4)	ATC name (level 4)	Start	End	Dosage (mg/day)	LDL-C (mg/dl)
383001	Yes	18NOV2018	Combination therapy, other options	Tredaptive 1000/20	LAROPIPRANT W/NICOTINIC ACID	C10AD	NICOTINIC ACID AND DERIVATIVES	22APR2010	JAN2013	1000/20	
415001	No	19JUN2017	Combination therapy, other options	Cholestagel 625 mg	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	08DEC2015	19JUN2017	1875	74.0
415002	No	18OCT2017	Combination therapy, other options	Fenofibrat 160 mg	FENOFIBRATE	C10AB	FIBRATES	25JAN2017	Andauernd	160	233.0
419001	No	16OCT2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 325 mg 3x1	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	16AUG2018	01SEP2018	1875	173.0
N= 12											

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.1 Variables related to LLT by FH

14.2.1.1 LLT during the last twelve months before baseline by FH

Table 14.2.1.1.3 Maximum daily dose (mg) by FH - FAS

Variable	Therapy	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Dosage (mg/day)	Simvastatin	Yes	37	2	39.7	33.5	45.9	18.6	10	20.0	40.0	40.0	80
		No	32	5	35.8	28.2	43.3	20.9	10	20.0	40.0	40.0	80
		Unknown	5	0	24.0	5.2	42.8	15.2	10	10.0	20.0	40.0	40
		Total G2	74	7	37.0	32.4	41.5	19.6	10	20.0	40.0	40.0	80
	Atorvastatin	Yes	74	1	50.3	44.9	55.6	23.0	10	40.0	40.0	80.0	80
		No	63	2	46.7	39.7	53.6	27.6	5	20.0	40.0	80.0	80
		Unknown	4	0	36.3	-15.5	88.0	32.5	5	12.5	30.0	60.0	80
		Total G2	141	3	48.3	44.0	52.5	25.4	5	40.0	40.0	80.0	80
	Rosuvastatin	Yes	24	0	16.9	11.3	22.5	13.3	3	7.5	10.0	20.0	40
		No	17	2	14.3	7.5	21.2	13.2	1	5.0	10.0	20.0	40
		Unknown	1	0	40.0	.	.	.	40	40.0	40.0	40.0	40
		Total G2	42	2	16.4	12.2	20.6	13.5	1	5.0	10.0	20.0	40
	Fluvastatin	Yes	12	0	39.2	25.2	53.1	21.9	10	20.0	40.0	40.0	80
		No	13	1	26.9	20.2	33.6	11.1	10	20.0	20.0	40.0	40
		Unknown	1	0	40.0	.	.	.	40	40.0	40.0	40.0	40
		Total G2	26	1	33.1	26.0	40.2	17.6	10	20.0	40.0	40.0	80
	Pravastatin	Yes	6	1	26.7	15.8	37.5	10.3	20	20.0	20.0	40.0	40
		No	13	1	24.8	16.2	33.4	14.2	2	10.0	20.0	40.0	40

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.1 Variables related to LLT by FH

14.2.1.1 LLT during the last twelve months before baseline by FH

Table 14.2.1.1.3 Maximum daily dose (mg) by FH - FAS

Variable	Therapy	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
		Unknown	0	0
		Total G2	19	2	25.4	19.2	31.6	12.9	2	20.0	20.0	40.0	40

In case of multiple entries for a specific drug for a patient the maximum dose was chosen
 Restricted to patients with an intake of the respective drug

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.1 Variables related to LLT by FH

14.2.1.1 LLT during the last twelve months before baseline by FH

Table 14.2.1.1.4 LDL-C value under maximum dose (mg/dl) by FH - FAS

Variable	Therapy	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
LDL-C (mg/dl) value under maximum dose	Simvastatin	Yes	31	9	170.9	141.2	200.5	80.9	72	120.0	151.0	200.0	522
		No	24	14	154.8	131.7	177.8	54.5	93	125.0	145.0	164.4	363
		Unknown	3	2	177.3	27.3	327.3	60.4	140	140.0	145.0	247.0	247
		Total G2	58	25	164.5	146.2	182.8	69.6	72	126.0	146.0	184.0	522
	Atorvastatin	Yes	62	18	147.7	131.9	163.4	62.1	10	110.0	142.0	170.0	422
		No	50	18	158.4	99.7	217.2	206.6	67	92.8	115.0	173.0	1547
		Unknown	3	1	157.7	-38.4	353.7	78.9	102	102.0	123.0	248.0	248
		Total G2	115	37	152.6	126.1	179.1	143.4	10	100.5	129.0	171.0	1547
	Rosuvastatin	Yes	18	6	116.1	95.3	136.9	41.8	39	88.9	117.5	142.0	196
		No	14	6	118.2	100.5	136.0	30.7	66	100.0	110.0	136.0	172
		Unknown	1	0	181.0	.	.	.	181	181.0	181.0	181.0	181
		Total G2	33	12	119.0	105.5	132.4	37.9	39	98.0	113.0	142.0	196
	Fluvastatin	Yes	10	2	144.6	131.9	157.2	17.7	112	139.2	145.5	160.0	166
		No	11	3	135.1	117.1	153.2	26.9	80	120.0	139.0	157.0	176
		Unknown	1	0	157.0	.	.	.	157	157.0	157.0	157.0	157
		Total G2	22	5	140.4	130.4	150.5	22.7	80	126.0	141.5	157.0	176
	Pravastatin	Yes	6	1	154.6	123.6	185.5	29.5	126	130.0	145.7	185.0	195
		No	10	6	121.6	92.6	150.6	40.5	81	98.0	105.5	143.0	213

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.1 Variables related to LLT by FH

14.2.1.1 LLT during the last twelve months before baseline by FH

Table 14.2.1.1.4 LDL-C value under maximum dose (mg/dl) by FH - FAS

Variable	Therapy	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
		Unknown	0	0
		Total G2	16	7	133.9	113.0	154.9	39.3	81	101.5	128.0	159.0	213

Restricted to patients with an intake of the respective drug

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.1 Variables related to LLT by FH

14.2.1.1 LLT during the last twelve months before baseline by FH

Listing 14.2.1.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by FH - FAS

Pat. no.	Overall FH diagnosis	Reasons
24002	Yes	Im Juni Atorvastatin reduziert auf 40 mg/Day. Ezitemib abgesetzt. Nebenwirkungen 2 Wochen nach Gabe. Muskelschmerzen
25002	No	Unverträglichkeit gegen Atorvastatin entwickelt
29001	Yes	Unter Atorvastatin 80 mg wurde Muskelschmerz entwickelt
29002	No	Starke Beschwerden in Form von Myalgie, Durchfall, Veränderung der Haut
32001	Yes	Massive Muskelschmerzen unter Sortis, Übelkeit, Schwindel, Muskeldruck unter Crestor
32002	Yes	Unverträglichkeit auf Statine in hohen Dosen und Ezetimib
34001	Yes	Pat hat Statinunverträglichkeit
35002	No	Totale Statinunverträglichkeit. Zwischen 2010-2016 Versuche mit Atorvastatin, Simvastatin, Fluvastatin
36001	Yes	Medikamentenunverträglichkeit aller Statine, Ezetrol, Fibrate
42001	No	Es wurde durch verschiedene Kollegen multiple Statin versucht. Sehr rasch Auftreten von Haarausfall, Muskelschmerzen und Alpträumen (rezidivierend)
42002	Yes	Ein Abbruch der verschiedenen Statintherapien erfolgte immer wegen medikamentenassoziierten Muskelschmerzen
43001	No	Multiple Unverträglichkeiten
43002	No	Multiple Unverträglichkeiten
44001	Unknown	Massive Muskelbeschwerden ohne Ck-Erhöhung
44002	Unknown	Massive Muskelbeschwerden
45001	No	Rasche Nebenwirkung führte zur Therapieabbruch, Muskelschmerzen
45002	No	Nebenwirkungsprofil
50001	Yes	Unverträglichkeit
58001	No	Unverträglichkeit+Nebenwirkungen

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.1 Variables related to LLT by FH

14.2.1.1 LLT during the last twelve months before baseline by FH

Listing 14.2.1.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by FH - FAS

Pat. no.	Overall FH diagnosis	Reasons
61001	Yes	CK-Erhöhung
62001	No	2015 Simvastatin 40 med. induzierte Pankreatitis, 2016 Atorvastatin bis 40 mg, ausgeprägte Magen-Darmbeschwerden, 2017 Ezetrol 10 mg Magen-Darmbeschwerden, 2018 Rosuvastatin Magen-Darmbeschwerden+Myopathie
67001	Yes	Dosis-Steigerung der Statine war wegen Myalgie nicht möglich
69002	No	Therapieabbruch nach wenigen Wochen; Fluvastatin und Ezetrol mono (Muskelkrämpfe Beine und Unterarm), Simvastatin und Atorvastatin (Übelkeit). 07/2018 auch Pravastatin (Muskelkrämpfe)
77001	No	Atorvastatin > 40 mg nicht toleriert (Myalgien; keine Ck Erhöhung)
87001	No	Patient hatte unter diversen Statinen Muskelschmerzen entwickelt
88001	No	Atorvastatin bis 05/2018 mit 4 mg, dann auf Atozet 80/10 erhöht
96001	Yes	Statintherapie wegen Nebenwirkungen beendet.
103001	Yes	Myopathien unter Statintherapie, Atorva-, Simva- und Fluvastatin-unverträglichkeiten
105002	No	Myalgien unter Simvastatin/Atorvastatin mit Reexposition beim Hausarzt, als UAW/Berlin gemeldet
107001	Yes	Glaubhafte Muskelbeschwerden ohne CK-Anstieg
108002	No	Bericht vom Hausarzt über Myalgien bei genetisch bekannter Myalgien/Myositis, dokumentiert im Gutachten vom 10.4.18 vom Hausarzt! Start der Medikamente vom Hausarzt nicht an uns gemeldet
112001	Yes	Pt. lehnt weitere Statintherapie aufgrund von starken Muskel & Gelenkschmerzen ab.
113001	No	Ezetrol nicht toleriert, Rosuvastatin nicht toleriert
116002	No	Mehrere Statine wurden ausprobiert, alle aber vom Pat. nicht toleriert. Atorvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin
126001	No	Immer wieder unter Statin Nebenwirkungen Arthralgien, Myopathie, unter Rosuvastatin Schlafstörung, Hautreaktion
145002	Yes	Seit 2017 Atorvastatin und Ezetemib, darunter wohl keine ausreichende LDL-C Senkung
147001	No	Statinunverträglichkeit
148001	Yes	Pravastatin Unverträglichkeit durch Hausarzt

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.1 Variables related to LLT by FH

14.2.1.1 LLT during the last twelve months before baseline by FH

Listing 14.2.1.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by FH - FAS

Pat. no.	Overall FH diagnosis	Reasons
169001	No	Lt. schriftlicher Mitteilung HA alle Statine versucht, in 2018 nochmals (niedrig dosiert) Simvastine. ->CK 5405 4/l. Unter anderen Statinen geringerer CK Anstieg. Immer: muskuläre Beschwerden.
169002	No	Atorvastatin 80/Ezetemib 10 seit Jahren...
170001	Yes	Während der Einnahmen fortbestehende Befindlichkeitsstörung und dann Ängste, weitere Therapieoptionen auszuwählen
170002	No	Während der Einnahme fortbestehende Befindlichkeitsstörungen und Ablehnung, weitere Therapieoptionen auszuwählen
185002	No	->Atorvastatin nicht max. dosiert wegen Muskelsbeschwerden
193001	Yes	Entf.
194001	No	Gemäß Aussage des Pat bzw. des Hausarztes wurden Therapieversuche mit Atorvastatin und Simvastatin durchgeführt->keine ausreichende LDL-Senkung
194002	Yes	Myalgie unter allen Statinen
195001	Yes	Myalgien bei allen Statinen bei bereits niedriger Dosierung
199001	Yes	Myalgien bereits bei niedriger Dosierung -> dadurch dann abgesetzt
199002	Yes	Pat. hat bereits niedrige Dosis nicht vertragen, keine ausreichende Wirkung
232001	Yes	Unter Simvastatin, Atorvastatin, Fibrat Myalgie und Therapieabbruch. Unter Rosuvastatin Dyspnoe.
244002	No	Statin- sowie Ezetrol - Unverträglichkeit
245001	No	Statinunverträglichkeit im Verlauf
245002	No	Statinunverträglichkeit im Verlauf
249001	Yes	Die Pat. hat unter allen Statinen Muskelschmerzen beklagt!
249002	Yes	Muskelschmerzen und Subjektio starker Kraftverlust
253001	No	Atorvastatin->40 mg nicht toleriert (Muskelbeschwerden)
258002	Yes	Achillessehnenbeschmerzen+Schwellung
260001	Yes	Unter Atorvastatin reversibler Anstieg der Leberwerte 2016, ebenso bei anderen Statinen, GI Beschwerden unter Ezetimib 2016

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.1 Variables related to LLT by FH

14.2.1.1 LLT during the last twelve months before baseline by FH

Listing 14.2.1.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by FH - FAS

Pat. no.	Overall FH diagnosis	Reasons
275002	No	Unverträglichkeit multipler Statine, maximal 20 mg Fluvastatin tolerabel
280001	Yes	Abbruch der Therapie mit Ezetimib wg. Anstieg der Lipase >2000 U/l
298002	No	Keine höhere Dosis wegen Myalgien möglich
303002	Yes	Massive Muskelschmerzen unter CSE-Hemmer
313001	No	Jeweils klinisch eindeutige Statin-assoziierte Muskelschmerzen (SAMS) (andere Statine vor >12 Monaten)
322002	Yes	Von bis 04/2018 Ezetimib 10 mg/Simvastatin 40 mg, hierunter schlechter Wert 309 LDL mg/dl
349002	No	Muskelschmerzen, CK-Erhöhung
362002	No	Atrovastatin 10/80 mg+10/40 mg im tgl. Wechsel! ab 31.05.2017
367001	Yes	Jegliche Höherdosierung konnte nicht durchgeführt werden, da bereits unter den genannten Dosen sign. Muskelschmerzen und Übelkeit auftraten (gesicherter zeitlicher Zusammenhang)
367002	Yes	Rezidivierende Muskelschmerzen, unter Ezetimib zusätzlich allergische Reaktion mit Erythemen
372002		Ezetrol nicht vertragen
373001	No	Atrovastatin >10 mg massive Muskelschmerzen
373002	No	Muskelschmerzen unter jeglichem Statin
383001	Yes	Atrovastatin 20.12.2016 bis dato 8 mg/d LDL 118
384001	No	Pravastatin 10 mg 30.11.18-15.12.18
385002	No	Ezetimib wurde bereits 2016 abgesetzt. Es gibt eine dokumentierte Unverträglichkeit (Simvastatin+Atrovastatin) auf Statin und Ezetrol (Ezetimab), daher keine Statingabe. Unverträglichkeiten auf Simvastatin, Atrovastatin und Fluvastatin
405001	No	Muskel-, Gelenkschmerzen unter Statinen, bei Pravastatin zusätzlich Husten Ezetimib nur Myalgien
406002	Yes	Ezetrol weiter
408001	No	Prava->Alträume rest. Statine: Myalgien+Kraftlosigkeit
416001	No	Muskuläre Beschwerden

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.1 Variables related to LLT by FH

14.2.1.1 LLT during the last twelve months before baseline by FH

Listing 14.2.1.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by FH - FAS

Pat. no.	Overall FH diagnosis	Reasons
416002	No	Allergische Reaktionen bei Einnahme von Atorvastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin=>genaue Einnahme daher nicht bekannt! Ezetimib->Anstieg der Leberwerte!
417001	No	Keine Statine->Unverträglichkeit
419002	No	Unverträglichkeiten von Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin->LDL Werte: 7/2015=130 mg/dl, 1/2016=142 mg/dl, 11/2016=142 mg/dl; genaue Abfolge nicht eruierbar, Pat. zur Therapie mit Praluent an uns überwiesen worden 1/17
420001	No	Genaue Einnahme nicht nachvollziehbar, da Arztwechselnd zu uns erst 2017 überwiesen
421001	No	Diverse Statine nicht vertragen, Muskelbeschwerden, genaue Chronologie leider nicht möglich, da Pat. erst seit 8/17 in unserer Behandlung ist
422002	No	Statinunverträglichkeit
423001	No	Pat. verträgt nur Rosuvastatin 10 1x pro Woche unter allen anderen Statinen Muskelschmerzen die das Gehen sehr beschwerlich machen
423002	No	Myalgien
N= 86		

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.1 Variables related to LLT by FH

14.2.1.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by FH

Table 14.2.1.2.1 Name of substance (preferred name) by FH - FAS

	Overall FH diagnosis						Total	
	Yes		No		Unknown		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Therapy								
Total	95	100.0	97	100.0	7	100.0	199	99.5
Any	80	84.2	72	74.2	5	71.4	157	78.5
EZETIMIBE	26	27.4	23	23.7	2	28.6	51	25.5
ATORVASTATIN	28	29.5	21	21.6	0	0	49	24.5
ZETITOR	14	14.7	10	10.3	0	0	24	12.0
ROSUVASTATIN	12	12.6	9	9.3	1	14.3	22	11.0
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	1	1.1	6	6.2	1	14.3	8	4.0
AMPLIAR DUO	3	3.2	4	4.1	0	0	7	3.5
INEGY	4	4.2	3	3.1	0	0	7	3.5
SIMVASTATIN	2	2.1	5	5.2	0	0	7	3.5
FLUVASTATIN	3	3.2	2	2.1	0	0	5	2.5
PRAVASTATIN	2	2.1	2	2.1	0	0	4	2.0
ATORVASTATIN CALCIUM	0	0	1	1.0	0	0	1	0.5
BEZAFIBRATE	1	1.1	0	0	0	0	1	0.5
EZETIMIBE;ROSUVASTATIN	1	1.1	0	0	0	0	1	0.5
FENOFIBRATE	0	0	1	1.0	0	0	1	0.5
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	0	0	0	0	1	14.3	1	0.5
ROSUVASTATIN CALCIUM	1	1.1	0	0	0	0	1	0.5

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.1 Variables related to LLT by FH

14.2.1.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by FH

Table 14.2.1.2.1 Name of substance (preferred name) by FH - FAS

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.1 Variables related to LLT by FH

14.2.1.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by FH

Table 14.2.1.2.2 Daily dose (mg) by FH - FAS

Variable	Therapy	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max	
Dosage (mg/day)	SIMVASTATIN	Yes	2	0	30.0	-97.1	157.1	14.1	20	20.0	30.0	40.0	40	
		No	5	0	34.0	9.8	58.2	19.5	10	20.0	40.0	40.0	60	
		Unknown	0	0
		Total G2	7	0	32.9	17.1	48.6	17.0	10	20.0	40.0	40.0	60	
	ATORVASTATIN	Yes	28	0	57.9	49.6	66.1	21.3	20	40.0	40.0	80.0	80	
		No	21	0	51.2	40.1	62.3	24.4	5	40.0	40.0	80.0	80	
		Unknown	0	0
		Total G2	49	0	55.0	48.5	61.5	22.7	5	40.0	40.0	80.0	80	
	ROSUVASTATIN	Yes	11	1	19.5	8.2	30.9	16.9	3	5.0	10.0	40.0	40	
		No	9	0	14.6	2.8	26.4	15.3	1	5.0	5.0	20.0	40	
		Unknown	1	0	40.0	.	.	.	40	40.0	40.0	40.0	40	
		Total G2	21	1	18.4	11.0	25.8	16.4	1	5.0	10.0	40.0	40	
	FLUVASTATIN	Yes	3	0	43.3	-43.9	130.6	35.1	10	10.0	40.0	80.0	80	
		No	2	0	20.0	.	.	0.0	20	20.0	20.0	20.0	20	
		Unknown	0	0
		Total G2	5	0	34.0	-0.7	68.7	27.9	10	20.0	20.0	40.0	80	
	PRAVASTATIN	Yes	2	0	57.5	-164.9	279.9	24.7	40	40.0	57.5	75.0	75	
		No	2	0	30.0	-97.1	157.1	14.1	20	20.0	30.0	40.0	40	
		Unknown	0	0

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.1 Variables related to LLT by FH

14.2.1.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by FH

Table 14.2.1.2.2 Daily dose (mg) by FH - FAS

Variable	Therapy	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
		Total G2	4	0	43.8	7.4	80.1	22.9	20	30.0	40.0	57.5	75
	EZETIMIBE	Yes	25	1	10.0	.	.	0.0	10	10.0	10.0	10.0	10
		No	22	1	9.8	9.3	10.2	1.1	5	10.0	10.0	10.0	10
		Unknown	2	0	10.0	.	.	0.0	10	10.0	10.0	10.0	10
		Total G2	49	2	9.9	9.7	10.1	0.7	5	10.0	10.0	10.0	10
	AMPLIAR DUO	Yes	3	0	66.7	-33.7	167.1	40.4	20	20.0	90.0	90.0	90
		No	4	0	80.0	48.2	111.8	20.0	50	70.0	90.0	90.0	90
		Unknown	0	0
		Total G2	7	0	74.3	48.2	100.4	28.2	20	50.0	90.0	90.0	90
	ATORVASTATIN CALCIUM	Yes	0	0
		No	1	0	10.0	.	.	.	10	10.0	10.0	10.0	10
		Unknown	0	0
		Total G2	1	0	10.0	.	.	.	10	10.0	10.0	10.0	10
	BEZAFIBRATE	Yes	1	0	400.0	.	.	.	400	400.0	400.0	400.0	400
		No	0	0
		Unknown	0	0
		Total G2	1	0	400.0	.	.	.	400	400.0	400.0	400.0	400
	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	Yes	1	0	3750.0	.	.	.	3750	3750.0	3750.0	3750.0	3750
		No	6	0	2187.5	1384.2	2990.8	765.5	1875	1875.0	1875.0	1875.0	3750
		Unknown	1	0	625.0	.	.	.	625	625.0	625.0	625.0	625
		Total G2	8	0	2187.5	1304.3	3070.7	1056.4	625	1875.0	1875.0	2812.5	3750

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.1 Variables related to LLT by FH

14.2.1.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by FH

Table 14.2.1.2.2 Daily dose (mg) by FH - FAS

Variable	Therapy	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max	
EZETIMIBE; STATIN		Yes	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20	
		No	0	0	
		Unknown	0	0
		Total G2	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20	
FENOFIBRATE		Yes	0	0	
		No	1	0	200.0	.	.	.	200	200.0	200.0	200.0	200	
		Unknown	0	0	
		Total G2	1	0	200.0	.	.	.	200	200.0	200.0	200.0	200	
INEGY		Yes	4	0	80.0	48.2	111.8	20.0	50	70.0	90.0	90.0	90	
		No	2	1	70.0	-184.1	324.1	28.3	50	50.0	70.0	90.0	90	
		Unknown	0	0
		Total G2	6	1	76.7	55.0	98.3	20.7	50	50.0	90.0	90.0	90	
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER		Yes	0	0	
		No	0	0	
		Unknown	1	0	3000.0	.	.	.	3000	3000.0	3000.0	3000.0	3000	
		Total G2	1	0	3000.0	.	.	.	3000	3000.0	3000.0	3000.0	3000	
ROSUVASTATIN CALCIUM		Yes	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20	
		No	0	0	
		Unknown	0	0	
		Total G2	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20	

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.1 Variables related to LLT by FH

14.2.1.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by FH

Table 14.2.1.2.2 Daily dose (mg) by FH - FAS

Variable	Therapy	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	ZETITOR	Yes	14	0	57.9	47.7	68.0	17.6	40	50.0	50.0	50.0	90
		No	9	1	76.7	61.3	92.0	20.0	50	50.0	90.0	90.0	90
		Unknown	0	0
		Total G2	23	1	65.2	56.4	74.0	20.4	40	50.0	50.0	90.0	90

In case of multiple entries for a specific drug for a patient the maximum dose was chosen

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.1 Variables related to LLT by FH

14.2.1.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by FH

Table 14.2.1.2.3 Duration of current LLT (years) by FH - FAS

Variable	Therapy	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max	
Duration of current LLT (years)	SIMVASTATIN	Yes	2	0	0.5	-5.7	6.7	0.7	0	0.0	0.5	1.0	1	
		No	5	0	2.4	-0.1	4.9	2.0	0	1.4	2.0	2.5	6	
		Unknown	0	0
		Total G2	7	0	1.9	0.1	3.6	1.9	0	0.4	1.4	2.5	6	
	ATORVASTATIN	Yes	25	3	1.2	0.7	1.7	1.2	0	0.3	1.0	1.7	4	
		No	20	2	1.7	0.9	2.5	1.7	0	0.3	1.0	3.1	5	
		Unknown	0	0
		Total G2	45	5	1.4	1.0	1.8	1.4	0	0.3	1.0	1.8	5	
	ROSUVASTATIN	Yes	11	1	0.3	0.1	0.4	0.2	0	0.1	0.2	0.4	1	
		No	9	0	0.3	0.1	0.4	0.2	0	0.1	0.2	0.3	1	
		Unknown	1	0	0.2	.	.	.	0	0.2	0.2	0.2	0	
		Total G2	21	1	0.3	0.2	0.4	0.2	0	0.1	0.2	0.3	1	
	FLUVASTATIN	Yes	3	0	0.5	-0.7	1.8	0.5	0	0.0	0.6	1.0	1	
		No	2	0	0.7	-6.6	8.1	0.8	0	0.2	0.7	1.3	1	
		Unknown	0	0
		Total G2	5	0	0.6	-0.1	1.3	0.6	0	0.2	0.6	1.0	1	
	PRAVASTATIN	Yes	2	0	0.2	-2.9	3.4	0.3	0	0.0	0.2	0.5	0	
		No	2	0	0.6	-4.6	5.8	0.6	0	0.2	0.6	1.0	1	

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.1 Variables related to LLT by FH

14.2.1.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by FH

Table 14.2.1.2.3 Duration of current LLT (years) by FH - FAS

Variable	Therapy	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
		Unknown	0	0
		Total G2	4	0	0.4	-0.3	1.1	0.4	0	0.1	0.3	0.8	1
	EZETIMIBE	Yes	25	1	1.2	0.3	2.0	2.1	0	0.2	0.6	1.1	10
		No	21	3	1.0	0.4	1.5	1.2	0	0.2	0.8	1.0	5
		Unknown	1	1	4.7	.	.	.	5	4.7	4.7	4.7	5
		Total G2	47	5	1.1	0.6	1.7	1.8	0	0.2	0.7	1.2	10
	AMPLIAR DUO	Yes	3	0	0.5	-0.6	1.6	0.4	0	0.0	0.5	0.9	1
		No	4	0	1.6	-0.6	3.7	1.3	0	0.4	1.7	2.7	3
		Unknown	0	0
		Total G2	7	0	1.1	0.0	2.1	1.1	0	0.2	0.7	2.7	3
	ATORVASTATIN CALCIUM	Yes	0	0
		No	1	0	2.3	.	.	.	2	2.3	2.3	2.3	2
		Unknown	0	0
		Total G2	1	0	2.3	.	.	.	2	2.3	2.3	2.3	2
	BEZAFIBRATE	Yes	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
		No	0	0
		Unknown	0	0
		Total G2	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	Yes	1	0	10.4	.	.	.	10	10.4	10.4	10.4	10
		No	6	0	0.3	0.1	0.4	0.1	0	0.2	0.3	0.4	0
		Unknown	1	0	0.3	.	.	.	0	0.3	0.3	0.3	0

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.1 Variables related to LLT by FH

14.2.1.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by FH

Table 14.2.1.2.3 Duration of current LLT (years) by FH - FAS

Variable	Therapy	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
		Total G2	8	0	1.5	-1.5	4.5	3.6	0	0.2	0.3	0.4	10
	EZETIMIBE;ROSUVA STATIN	Yes	1	0	0.2	.	.	.	0	0.2	0.2	0.2	0
		No	0	0
		Unknown	0	0
		Total G2	1	0	0.2	.	.	.	0	0.2	0.2	0.2	0
	FENOFIBRATE	Yes	0	0
		No	1	0	0.3	.	.	.	0	0.3	0.3	0.3	0
		Unknown	0	0
		Total G2	1	0	0.3	.	.	.	0	0.3	0.3	0.3	0
	INEGY	Yes	4	0	2.9	-2.5	8.4	3.5	0	0.2	2.1	5.7	7
		No	3	0	3.1	-9.5	15.8	5.1	0	0.0	0.4	9.0	9
		Unknown	0	0
		Total G2	7	0	3.0	-0.5	6.6	3.8	0	0.1	0.4	7.4	9
	OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	Yes	0	0
		No	0	0
		Unknown	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
		Total G2	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
	ROSUVASTATIN CALCIUM	Yes	1	0	0.4	.	.	.	0	0.4	0.4	0.4	0
		No	0	0
		Unknown	0	0

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.1 Variables related to LLT by FH

14.2.1.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by FH

Table 14.2.1.2.3 Duration of current LLT (years) by FH - FAS

Variable	Therapy	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
		Total G2	1	0	0.4	.	.	.	0	0.4	0.4	0.4	0
	ZETITOR	Yes	14	0	1.8	1.0	2.6	1.4	0	0.8	1.5	2.2	6
		No	10	0	0.9	0.4	1.5	0.8	0	0.2	1.0	1.6	2
		Unknown	0	0
		Total G2	24	0	1.4	0.9	2.0	1.2	0	0.7	1.2	2.0	6

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.2 Variables related to LLT by diabetes mellitus

14.2.2.1 LLT during the last twelve months before baseline by diabetes mellitus

Table 14.2.2.1.1 Type of LLT by diabetes mellitus - FAS

	Diabetes mellitus						Total	
	Type 1		Type 2		No			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Therapy								
Total	6	100.0	51	100.0	138	100.0	195	97.5
Any	6	100.0	47	92.2	131	94.9	184	92.0
COMBINATION THERAPY, E.G. EZETIMIBE	5	83.3	36	70.6	105	76.1	146	73.0
ATORVASTATIN	6	100.0	32	62.7	104	75.4	142	71.0
SIMVASTATIN	1	16.7	26	51.0	53	38.4	80	40.0
ROSUVASTATIN	2	33.3	13	25.5	29	21.0	44	22.0
FLUVASTATIN	2	33.3	4	7.8	20	14.5	26	13.0
PRAVASTATIN	1	16.7	6	11.8	14	10.1	21	10.5
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	0	0	2	3.9	4	2.9	6	3.0
CLOFIBRATE	0	0	0	0	1	0.7	1	0.5
FENOFIBRATE	1	16.7	0	0	0	0	1	0.5
LAROPIPRANT W/NICOTINIC ACID	0	0	0	0	1	0.7	1	0.5
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	0	0	0	0	1	0.7	1	0.5
SALMON OIL	0	0	0	0	1	0.7	1	0.5

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.2 Variables related to LLT by diabetes mellitus

14.2.2.1 LLT during the last twelve months before baseline by diabetes mellitus

Listing 14.2.2.1.2 Listing of other type of LLT by diabetes mellitus - FAS

Pat. no.	Diabetes mellitus	Start of PRALUENT	Type of LLT	Type of combination therapy	Preferred Name	ATC code (level 4)	ATC name (level 4)	Start	End	Dosage (mg/day)	LDL-C (mg/dl)
44001	No	14DEC2018	Combination therapy, other options	Omega-3-Fettsäure	SALMON OIL	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	09NOV2018		3000	
63001	No	04DEC2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 625	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	16APR2015	MAY2015	625	212.7
108001	No	16APR2018	Combination therapy, other options	Cholstagel 625	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	05FEB2018	12NOV2018	625	
194002	No	07AUG2018	Combination therapy, other options	Fibrate	CLOFIBRATE	C10AB	FIBRATES	2000			
233001	Type 2	25JUL2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 625 mg	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	2000	2013		440.0
303001	No	03SEP2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 625 mg 2-2-2	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	18APR2008	03SEP2018		
373002		16AUG2018	Combination therapy, other options	Ezetemib alleinig	EZETIMIBE	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	02FEB2017	26MAR2019	10	129.0
377001	No	11JAN2016	Combination therapy, other options	ZODIN Omega 3 Fetts.	OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	11FEB2008		1	197.2

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.2 Variables related to LLT by diabetes mellitus

14.2.2.1 LLT during the last twelve months before baseline by diabetes mellitus

Listing 14.2.2.1.2 Listing of other type of LLT by diabetes mellitus - FAS

Pat. no.	Diabetes mellitus	Start of PRALUENT	Type of LLT	Type of combination therapy	Preferred Name	ATC code (level 4)	ATC name (level 4)	Start	End	Dosage (mg/day)	LDL-C (mg/dl)
383001	No	18NOV2018	Combination therapy, other options	Tredaptive 1000/20	LAROPIPRANT W/NICOTINIC ACID	C10AD	NICOTINIC ACID AND DERIVATIVES	22APR2010	JAN2013	1000/20	
415001	Type 2	19JUN2017	Combination therapy, other options	Cholestagel 625 mg	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	08DEC2015	19JUN2017	1875	74.0
415002	Type 1	18OCT2017	Combination therapy, other options	Fenofibrat 160 mg	FENOFIBRATE	C10AB	FIBRATES	25JAN2017	Andauernd	160	233.0
419001	No	16OCT2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 325 mg 3x1	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	16AUG2018	01SEP2018	1875	173.0
N= 12											

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.2 Variables related to LLT by diabetes mellitus

14.2.2.1 LLT during the last twelve months before baseline by diabetes mellitus

Table 14.2.2.1.3 Maximum daily dose (mg) by diabetes mellitus - FAS

Variable	Therapy	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Dosage (mg/day)	Simvastatin	Type 1	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
		Type 2	23	3	40.0	30.7	49.3	21.5	10	20.0	40.0	40.0	80
		No	49	4	35.8	30.4	41.3	19.0	10	20.0	40.0	40.0	80
		Total G2	73	7	36.9	32.3	41.5	19.8	10	20.0	40.0	40.0	80
	Atorvastatin	Type 1	6	0	36.7	9.6	63.8	25.8	10	10.0	40.0	40.0	80
		Type 2	31	1	49.0	40.3	57.7	23.7	10	40.0	40.0	80.0	80
		No	102	2	48.7	43.6	53.7	25.8	5	40.0	40.0	80.0	80
		Total G2	139	3	48.2	44.0	52.5	25.3	5	40.0	40.0	80.0	80
	Rosuvastatin	Type 1	2	0	7.5	-24.3	39.3	3.5	5	5.0	7.5	10.0	10
		Type 2	13	0	23.1	14.1	32.0	14.8	5	10.0	20.0	40.0	40
		No	27	2	13.8	9.0	18.7	12.4	1	5.0	10.0	20.0	40
		Total G2	42	2	16.4	12.2	20.6	13.5	1	5.0	10.0	20.0	40
	Fluvastatin	Type 1	2	0	30.0	-97.1	157.1	14.1	20	20.0	30.0	40.0	40
		Type 2	3	1	53.3	-4.0	110.7	23.1	40	40.0	40.0	80.0	80
		No	20	0	30.0	22.4	37.6	16.2	10	20.0	20.0	40.0	80
		Total G2	25	1	32.8	25.4	40.2	17.9	10	20.0	40.0	40.0	80
	Pravastatin	Type 1	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
		Type 2	5	1	30.0	17.6	42.4	10.0	20	20.0	30.0	40.0	40

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.2 Variables related to LLT by diabetes mellitus

14.2.2.1 LLT during the last twelve months before baseline by diabetes mellitus

Table 14.2.2.1.3 Maximum daily dose (mg) by diabetes mellitus - FAS

Variable	Therapy	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
		No	13	1	24.0	15.4	32.6	14.2	2	10.0	20.0	40.0	40
		Total G2	19	2	25.4	19.2	31.6	12.9	2	20.0	20.0	40.0	40

In case of multiple entries for a specific drug for a patient the maximum dose was chosen
 Restricted to patients with an intake of the respective drug

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.2 Variables related to LLT by diabetes mellitus

14.2.2.1 LLT during the last twelve months before baseline by diabetes mellitus

Table 14.2.2.1.4 LDL-C value under maximum dose (mg/dl) by diabetes mellitus - FAS

Variable	Therapy	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
LDL-C (mg/dl) value under maximum dose	Simvastatin	Type 1	1	0	197.2	.	.	.	197	197.2	197.2	197.2	197
		Type 2	19	8	172.8	147.3	198.3	52.9	93	131.5	160.0	213.0	270
		No	36	18	159.5	132.6	186.4	79.5	72	120.0	143.0	160.5	522
		Total G2	56	26	164.7	145.8	183.6	70.7	72	125.0	146.0	183.0	522
	Atorvastatin	Type 1	4	2	183.8	87.6	280.1	60.5	131	140.9	168.2	226.8	268
		Type 2	22	16	119.2	96.7	141.7	50.7	10	90.0	116.0	142.0	248
		No	87	19	159.9	125.5	194.3	161.5	67	104.0	130.0	173.0	1547
		Total G2	113	37	152.8	125.9	179.8	144.6	10	100.5	129.0	170.0	1547
	Rosuvastatin	Type 1	1	1	148.0	.	.	.	148	148.0	148.0	148.0	148
		Type 2	12	2	111.4	86.5	136.3	39.1	47	86.0	109.5	125.5	181
		No	20	9	122.0	104.3	139.8	38.0	39	97.8	113.5	148.3	196
		Total G2	33	12	119.0	105.5	132.4	37.9	39	98.0	113.0	142.0	196
	Fluvastatin	Type 1	2	0	160.1	82.2	238.0	8.7	154	154.0	160.1	166.3	166
		Type 2	3	1	123.3	70.2	176.5	21.4	110	110.0	112.0	148.0	148
		No	16	4	141.2	128.8	153.6	23.3	80	128.0	141.5	158.5	176
		Total G2	21	5	140.4	129.8	151.0	23.2	80	126.0	142.0	157.0	176
	Pravastatin	Type 1	1	0	156.0	.	.	.	156	156.0	156.0	156.0	156
		Type 2	5	3	101.0	82.7	119.4	14.8	81	98.0	98.0	106.0	122

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.2 Variables related to LLT by diabetes mellitus

14.2.2.1 LLT during the last twelve months before baseline by diabetes mellitus

Table 14.2.2.1.4 LDL-C value under maximum dose (mg/dl) by diabetes mellitus - FAS

Variable	Therapy	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
		No	10	4	148.2	119.6	176.8	40.0	88	126.0	139.2	185.0	213
		Total G2	16	7	133.9	113.0	154.9	39.3	81	101.5	128.0	159.0	213

Restricted to patients with an intake of the respective drug

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.2 Variables related to LLT by diabetes mellitus

14.2.2.1 LLT during the last twelve months before baseline by diabetes mellitus

Listing 14.2.2.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by diabetes mellitus - FAS

Pat. no.	Diabetes mellitus	Reasons
24002	No	Im Juni Atorvastatin reduziert auf 40 mg/Day. Ezitemib abgesetzt. Nebenwirkungen 2 Wochen nach Gabe. Muskelschmerzen
25002	Type 1	Unverträglichkeit gegen Atorvastatin entwickelt
29001	No	Unter Atorvastatin 80 mg wurde Muskelschmerz entwickelt
29002	No	Starke Beschwerden in Form von Myalgie, Durchfall, Veränderung der Haut
32001	Type 1	Massive Muskelschmerzen unter Sortis, Übelkeit, Schwindel, Muskeldruck unter Crestor
32002	No	Unverträglichkeit auf Statine in hohen Dosen und Ezetimib
34001	No	Pat hat Statinunverträglichkeit
35002	No	Totale Statinunverträglichkeit. Zwischen 2010-2016 Versuche mit Atorvastatin, Simvastatin, Fluvastatin
36001	No	Medikamentenunverträglichkeit aller Statine, Ezetrol, Fibrate
42001	No	Es wurde durch verschiedene Kollegen multiple Statin versucht. Sehr rasch Auftreten von Haarausfall, Muskelschmerzen und Alpträumen (rezidivierend)
42002	Type 2	Ein Abbruch der verschiedenen Statintherapien erfolgte immer wegen medikamentenassoziierten Muskelschmerzen
43001	Type 2	Multiple Unverträglichkeiten
43002	Type 2	Multiple Unverträglichkeiten
44001	No	Massive Muskelbeschwerden ohne Ck-Erhöhung
44002	No	Massive Muskelbeschwerden
45001	No	Rasche Nebenwirkung führte zur Therapieabbruch, Muskelschmerzen
45002	Type 2	Nebenwirkungsprofil
50001	No	Unverträglichkeit
58001	No	Unverträglichkeit+Nebenwirkungen
61001	No	CK-Erhöhung

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.2 Variables related to LLT by diabetes mellitus

14.2.2.1 LLT during the last twelve months before baseline by diabetes mellitus

Listing 14.2.2.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by diabetes mellitus - FAS

Pat. no.	Diabetes mellitus	Reasons
62001	No	2015 Simvastatin 40 med. induzierte Pankreatitis, 2016 Atorvastatin bis 40 mg, ausgeprägte Magen-Darmbeschwerden, 2017 Ezetrol 10 mg Magen-Darmbeschwerden, 2018 Rosuvastatin Magen-Darmbeschwerden+Myopathie
67001	No	Dosis-Steigerung der Statine war wegen Myalgie nicht möglich
69002	No	Therapieabbruch nach wenigen Wochen; Fluvastatin und Ezetrol mono (Muskelkrämpfe Beine und Unterarm), Simvastatin und Atorvastatin (Übelkeit). 07/2018 auch Pravasin (Muskelkrämpfe)
77001	No	Atorvastatin > 40 mg nicht toleriert (Myalgien; keine Ck Erhöhung)
87001	No	Patient hatte unter diversen Statinen Muskelschmerzen entwickelt
88001	No	Atorvastatin bis 05/2018 mit 4 mg, dann auf Atozet 80/10 erhöht
96001	No	Statintherapie wegen Nebenwirkungen beendet.
103001		Myopathien unter Statintherapie, Atorva-, Simva- und Fluvastatin-unverträglichkeiten
105002	No	Myalgien unter Simvastatin/Atorvastatin mit Reexposition beim Hausarzt, als UAW/Berlin gemeldet
107001	No	Glaubhafte Muskelbeschwerden ohne CK-Anstieg
108002	Type 2	Bericht vom Hausarzt über Myalgien bei genetisch bekannter Myalgien/Myositis, dokumentiert im Gutachten vom 10.4.18 vom Hausarzt! Start der Medikamente vom Hausarzt nicht an uns gemeldet
112001	No	Pt. lehnt weitere Statintherapie aufgrund von starken Muskel & Gelenkschmerzen ab.
113001	Type 2	Ezetrol nicht toleriert, Rosuvastatin nicht toleriert
116002	No	Mehrere Statine wurden ausprobiert, alle aber vom Pat. nicht toleriert. Atorvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin
126001	No	Immer wieder unter Statin Nebenwirkungen Arthralgien, Myopathie, unter Rosuvastatin Schlafstörung, Hautreaktion
145002	No	Seit 2017 Atorvastatin und Ezetemib, darunter wohl keine ausreichende LDL-C Senkung
147001	Type 2	Statinunverträglichkeit
148001	No	Pravastatin Unverträglichkeit durch Hausarzt
169001	No	Lt. schriftlicher Mitteilung HA alle Statine versucht, in 2018 nochmals (niedrig dosiert) Simvastatin. ->CK 5405 4/l. Unter anderen Statinen geringerer CK Anstieg. Immer: muskuläre Beschwerden.

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.2 Variables related to LLT by diabetes mellitus

14.2.2.1 LLT during the last twelve months before baseline by diabetes mellitus

Listing 14.2.2.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by diabetes mellitus - FAS

Pat. no.	Diabetes mellitus	Reasons
169002	No	Atorvastatin 80/Ezetemib 10 seit Jahren...
170001	Type 1	Während der Einnahmen fortbestehende Befindlichkeitsstörung und dann Ängste, weitere Therapieoptionen auszuwählen
170002	Type 2	Während der Einnahme fortbestehende Befindlichkeitsstörungen und Ablehnung, weitere Therapieoptionen auszuwählen
185002	No	->Atorvastatin nicht max. dosiert wegen Muskelbeschwerden
193001	No	Entf.
194001	No	Gemäß Aussage des Pat bzw. des Hausarztes wurden Therapieversuche mit Atorvastatin und Simvastatin durchgeführt->keine ausreichende LDL-Senkung
194002	No	Myalgie unter allen Statinen
195001	No	Myalgien bei allen Statinen bei bereits niedriger Dosierung
199001	No	Myalgien bereits bei niedriger Dosierung -> dadurch dann abgesetzt
199002	No	Pat. hat bereits niedrige Dosis nicht vertragen, keine ausreichende Wirkung
232001	No	Unter Simvastatin, Atorvastatin, Fibrat Myalgie und Therapieabbruch. Unter Rosuvastatin Dyspnoe.
244002	No	Statin- sowie Ezetrol - Unverträglichkeit
245001	No	Statinunverträglichkeit im Verlauf
245002	No	Statinunverträglichkeit im Verlauf
249001	No	Die Pat. hat unter allen Statinen Muskelschmerzen beklagt!
249002	No	Muskelschmerzen und Subjektio starker Kraftverlust
253001	Type 2	Atorvastatin->40 mg nicht toleriert (Muskelbeschwerden)
258002	No	Achillessehnenbeschwerden+Schwellung
260001	No	Unter Atorvastatin reversibler Anstieg der Leberwerte 2016, ebenso bei anderen Statinen, GI Beschwerden unter Ezetimib 2016
275002	No	Unverträglichkeit multipler Statine, maximal 20 mg Fluvastatin tolerabel
280001		Abbruch der Therapie mit Ezetimib wg. Anstieg der Lipase >2000 U/l

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.2 Variables related to LLT by diabetes mellitus

14.2.2.1 LLT during the last twelve months before baseline by diabetes mellitus

Listing 14.2.2.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by diabetes mellitus - FAS

Pat. no.	Diabetes mellitus	Reasons
298002	Type 2	Keine höhere Dosis wegen Myalgien möglich
303002	Type 2	Massive Muskelschmerzen unter CSE-Hemmer
313001	No	Jeweils klinisch eindeutige Statin-assoziierte Muskelschmerzen (SAMS) (andere Statine vor >12 Monaten)
322002	No	Von bis 04/2018 Ezetimib 10 mg/Simvastatin 40 mg, hierunter schlechter Wert 309 LDL mg/dl
349002	Type 2	Muskelschmerzen, CK-Erhöhung
362002	No	Atrovastatin 10/80 mg+10/40 mg im tgl. Wechsel! ab 31.05.2017
367001	No	Jegliche Höherdosierung konnte nicht durchgeführt werden, da bereits unter den genannten Dosen sign. Muskelschmerzen und Übelkeit auftraten (gesicherter zeitlicher Zusammenhang)
367002	No	Rezidivierende Muskelschmerzen, unter Ezetimib zusätzlich allergische Reaktion mit Erythemen
372002	No	Ezetrol nicht vertragen
373001	No	Atrovastatin >10 mg massive Muskelschmerzen
373002		Muskelschmerzen unter jeglichem Statin
383001	No	Atrovastatin 20.12.2016 bis dato 8 mg/d LDL 118
384001	Type 2	Pravastatin 10 mg 30.11.18-15.12.18
385002	No	Ezetimib wurde bereits 2016 abgesetzt. Es gibt eine dokumentierte Unverträglichkeit (Simvastatin+Atrovastatin) auf Statin und Ezetrol (Ezetimab), daher keine Statingabe. Unverträglichkeiten auf Simvastatin, Atrovastatin und Fluvastatin
405001	No	Muskel-, Gelenkschmerzen unter Statinen, bei Pravastatin zusätzlich Husten Ezetimib nur Myalgien
406002	Type 2	Ezetrol weiter
408001	No	Prava->Alpträume rest. Statine: Myalgien+Kraftlosigkeit
416001	No	Muskuläre Beschwerden
416002	Type 2	Allergische Reaktionen bei Einnahme von Atrovastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin=>genaue Einnahme daher nicht bekannt! Ezetimib->Anstieg der Leberwerte!
417001	No	Keine Statine->Unverträglichkeit

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.2 Variables related to LLT by diabetes mellitus

14.2.2.1 LLT during the last twelve months before baseline by diabetes mellitus

Listing 14.2.2.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by diabetes mellitus - FAS

Pat. no.	Diabetes mellitus	Reasons
419002	No	Unverträglichkeiten von Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin->LDL Werte: 7/2015=130 mg/dl, 1/2016=142 mg/dl, 11/2016=142 mg/dl; genaue Abfolge nicht eruierbar, Pat. zur Therapie mit Praluent an uns überwiesen worden 1/17
420001	No	Genaue Einnahme nicht nachvollziehbar, da Arztwechselnd zu uns erst 2017 überwiesen
421001	No	Diverse Statine nicht vertragen, Muskelbeschwerden, genaue Chronologie leider nicht möglich, da Pat. erst seit 8/17 in unserer Behandlung ist
422002	Type 1	Statinunverträglichkeit
423001	No	Pat verträgt nur Rosuvastatin 10 1x pro Woche unter allen anderen Statinen Muskelschmerzen die das Gehen sehr beschwerlich machen
423002	No	Myalgien
N= 86		

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.2 Variables related to LLT by diabetes mellitus

14.2.2.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by diabetes mellitus

Table 14.2.2.2.1 Name of substance (preferred name) by diabetes mellitus - FAS

	Diabetes mellitus						Total	
	Type 1		Type 2		No			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Therapy								
Total	6	100.0	51	100.0	138	100.0	195	97.5
Any	4	66.7	41	80.4	109	79.0	154	77.0
EZETIMIBE	3	50.0	12	23.5	35	25.4	50	25.0
ATORVASTATIN	1	16.7	10	19.6	37	26.8	48	24.0
ZETITOR	1	16.7	8	15.7	15	10.9	24	12.0
ROSUVASTATIN	0	0	7	13.7	15	10.9	22	11.0
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	0	0	1	2.0	7	5.1	8	4.0
AMPLIAR DUO	0	0	2	3.9	5	3.6	7	3.5
INEGY	0	0	3	5.9	4	2.9	7	3.5
SIMVASTATIN	0	0	4	7.8	2	1.4	6	3.0
FLUVASTATIN	0	0	1	2.0	4	2.9	5	2.5
PRAVASTATIN	0	0	1	2.0	3	2.2	4	2.0
ATORVASTATIN CALCIUM	0	0	0	0	1	0.7	1	0.5
BEZAFIBRATE	0	0	0	0	1	0.7	1	0.5
EZETIMIBE;ROSUVASTATIN	0	0	0	0	1	0.7	1	0.5
FENOFIBRATE	0	0	1	2.0	0	0	1	0.5
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	0	0	0	0	1	0.7	1	0.5
ROSUVASTATIN CALCIUM	0	0	0	0	1	0.7	1	0.5

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.2 Variables related to LLT by diabetes mellitus

14.2.2.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by diabetes mellitus

Table 14.2.2.2.1 Name of substance (preferred name) by diabetes mellitus - FAS

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.2 Variables related to LLT by diabetes mellitus

14.2.2.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by diabetes mellitus

Table 14.2.2.2.2 Daily dose (mg) by diabetes mellitus - FAS

Variable	Therapy	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Dosage (mg/day)	SIMVASTATIN	Type 1	0	0
		Type 2	4	0	27.5	3.6	51.4	15.0	10	15.0	30.0	40.0	40
		No	2	0	50.0	-77.1	177.1	14.1	40	40.0	50.0	60.0	60
		Total G2	6	0	35.0	16.5	53.5	17.6	10	20.0	40.0	40.0	60
	ATORVASTATIN	Type 1	1	0	40.0	.	.	.	40	40.0	40.0	40.0	40
		Type 2	10	0	56.0	39.8	72.2	22.7	20	40.0	50.0	80.0	80
		No	37	0	54.5	46.8	62.2	23.1	5	40.0	40.0	80.0	80
		Total G2	48	0	54.5	47.9	61.0	22.6	5	40.0	40.0	80.0	80
	ROSUVASTATIN	Type 1	0	0
		Type 2	7	0	25.7	9.2	42.3	17.9	5	5.0	40.0	40.0	40
		No	14	1	14.7	6.2	23.3	14.9	1	5.0	7.5	20.0	40
		Total G2	21	1	18.4	11.0	25.8	16.4	1	5.0	10.0	40.0	40
	FLUVASTATIN	Type 1	0	0
		Type 2	1	0	80.0	.	.	.	80	80.0	80.0	80.0	80
		No	4	0	22.5	2.5	42.5	12.6	10	15.0	20.0	30.0	40
		Total G2	5	0	34.0	-0.7	68.7	27.9	10	20.0	20.0	40.0	80
	PRAVASTATIN	Type 1	0	0
		Type 2	1	0	40.0	.	.	.	40	40.0	40.0	40.0	40
		No	3	0	45.0	-24.2	114.2	27.8	20	20.0	40.0	75.0	75

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.2 Variables related to LLT by diabetes mellitus

14.2.2.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by diabetes mellitus

Table 14.2.2.2.2 Daily dose (mg) by diabetes mellitus - FAS

Variable	Therapy	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
EZETIMIBE		Total G2	4	0	43.8	7.4	80.1	22.9	20	30.0	40.0	57.5	75
		Type 1	3	0	10.0	.	.	0.0	10	10.0	10.0	10.0	10
		Type 2	12	0	10.0	.	.	0.0	10	10.0	10.0	10.0	10
		No	33	2	9.8	9.5	10.2	0.9	5	10.0	10.0	10.0	10
AMPLIAR DUO		Total G2	48	2	9.9	9.7	10.1	0.7	5	10.0	10.0	10.0	10
		Type 1	0	0
		Type 2	2	0	55.0	-389.7	499.7	49.5	20	20.0	55.0	90.0	90
		No	5	0	82.0	59.8	104.2	17.9	50	90.0	90.0	90.0	90
ATORVASTATIN CALCIUM		Total G2	7	0	74.3	48.2	100.4	28.2	20	50.0	90.0	90.0	90
		Type 1	0	0
		Type 2	0	0
		No	1	0	10.0	.	.	.	10	10.0	10.0	10.0	10
BEZAFIBRATE		Total G2	1	0	10.0	.	.	.	10	10.0	10.0	10.0	10
		Type 1	0	0
		Type 2	0	0
		No	1	0	400.0	.	.	.	400	400.0	400.0	400.0	400
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE		Total G2	1	0	400.0	.	.	.	400	400.0	400.0	400.0	400
		Type 1	0	0
		Type 2	1	0	1875.0	.	.	.	1875	1875.0	1875.0	1875.0	1875
		No	7	0	2232.1	1184.4	3279.9	1132.9	625	1875.0	1875.0	3750.0	3750
		Total G2	8	0	2187.5	1304.3	3070.7	1056.4	625	1875.0	1875.0	2812.5	3750

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.2 Variables related to LLT by diabetes mellitus

14.2.2.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by diabetes mellitus

Table 14.2.2.2.2 Daily dose (mg) by diabetes mellitus - FAS

Variable	Therapy	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
EZETIMIBE;ROSUVA STATIN		Type 1	0	0
		Type 2	0	0
		No	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
		Total G2	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
FENOFIBRATE		Type 1	0	0
		Type 2	1	0	200.0	.	.	.	200	200.0	200.0	200.0	200
		No	0	0
		Total G2	1	0	200.0	.	.	.	200	200.0	200.0	200.0	200
INEGY		Type 1	0	0
		Type 2	2	1	90.0	.	.	0.0	90	90.0	90.0	90.0	90
		No	4	0	70.0	33.3	106.7	23.1	50	50.0	70.0	90.0	90
		Total G2	6	1	76.7	55.0	98.3	20.7	50	50.0	90.0	90.0	90
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER		Type 1	0	0
		Type 2	0	0
		No	1	0	3000.0	.	.	.	3000	3000.0	3000.0	3000.0	3000
		Total G2	1	0	3000.0	.	.	.	3000	3000.0	3000.0	3000.0	3000
ROSUVASTATIN CALCIUM		Type 1	0	0
		Type 2	0	0
		No	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
		Total G2	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.2 Variables related to LLT by diabetes mellitus

14.2.2.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by diabetes mellitus

Table 14.2.2.2.2 Daily dose (mg) by diabetes mellitus - FAS

Variable	Therapy	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	ZETITOR	Type 1	1	0	50.0	.	.	.	50	50.0	50.0	50.0	50
		Type 2	8	0	65.0	47.7	82.3	20.7	50	50.0	50.0	90.0	90
		No	14	1	66.4	54.1	78.8	21.3	40	50.0	50.0	90.0	90
		Total G2	23	1	65.2	56.4	74.0	20.4	40	50.0	50.0	90.0	90

In case of multiple entries for a specific drug for a patient the maximum dose was chosen

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.2 Variables related to LLT by diabetes mellitus

14.2.2.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by diabetes mellitus

Table 14.2.2.2.3 Duration of current LLT (years) by diabetes mellitus - FAS

Variable	Therapy	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Duration of current LLT (years)	SIMVASTATIN	Type 1	0	0
		Type 2	4	0	2.1	-1.7	6.0	2.4	0	0.7	1.2	3.5	6
		No	2	0	2.2	-0.8	5.3	0.3	2	2.0	2.2	2.5	2
		Total G2	6	0	2.2	0.2	4.1	1.9	0	1.0	1.7	2.5	6
	ATORVASTATIN	Type 1	1	0	0.9	.	.	.	1	0.9	0.9	0.9	1
		Type 2	8	2	0.9	0.3	1.5	0.7	0	0.2	1.0	1.3	2
		No	35	3	1.5	1.0	2.1	1.6	0	0.2	1.0	2.6	5
		Total G2	44	5	1.4	1.0	1.8	1.4	0	0.2	1.0	1.8	5
	ROSUVASTATIN	Type 1	0	0
		Type 2	7	0	0.1	0.0	0.2	0.1	0	0.0	0.1	0.2	0
		No	14	1	0.3	0.2	0.5	0.2	0	0.2	0.3	0.4	1
		Total G2	21	1	0.3	0.2	0.4	0.2	0	0.1	0.2	0.3	1
	FLUVASTATIN	Type 1	0	0
		Type 2	1	0	0.0	.	.	.	0	0.0	0.0	0.0	0
		No	4	0	0.8	-0.0	1.6	0.5	0	0.4	0.8	1.2	1
		Total G2	5	0	0.6	-0.1	1.3	0.6	0	0.2	0.6	1.0	1
	PRAVASTATIN	Type 1	0	0
		Type 2	1	0	0.5	.	.	.	0	0.5	0.5	0.5	0

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.2 Variables related to LLT by diabetes mellitus

14.2.2.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by diabetes mellitus

Table 14.2.2.2.3 Duration of current LLT (years) by diabetes mellitus - FAS

Variable	Therapy	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
		No	3	0	0.4	-0.9	1.7	0.5	0	0.0	0.2	1.0	1
		Total G2	4	0	0.4	-0.3	1.1	0.4	0	0.1	0.3	0.8	1
	EZETIMIBE	Type 1	3	0	1.4	-2.5	5.3	1.6	0	0.2	0.8	3.2	3
		Type 2	11	1	0.5	-0.2	1.2	1.1	0	0.1	0.1	0.3	4
		No	32	4	1.3	0.6	2.1	2.0	0	0.3	0.8	1.2	10
		Total G2	46	5	1.1	0.6	1.7	1.8	0	0.2	0.6	1.1	10
	AMPLIAR DUO	Type 1	0	0
		Type 2	2	0	0.3	-2.5	3.0	0.3	0	0.0	0.3	0.5	0
		No	5	0	1.4	-0.0	2.9	1.2	0	0.7	0.9	2.7	3
		Total G2	7	0	1.1	0.0	2.1	1.1	0	0.2	0.7	2.7	3
	ATORVASTATIN CALCIUM	Type 1	0	0
		Type 2	0	0
		No	1	0	2.3	.	.	.	2	2.3	2.3	2.3	2
		Total G2	1	0	2.3	.	.	.	2	2.3	2.3	2.3	2
	BEZAFIBRATE	Type 1	0	0
		Type 2	0	0
		No	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
		Total G2	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	Type 1	0	0
		Type 2	1	0	0.4	.	.	.	0	0.4	0.4	0.4	0
		No	7	0	1.7	-1.9	5.2	3.8	0	0.2	0.3	0.4	10

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.2 Variables related to LLT by diabetes mellitus

14.2.2.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by diabetes mellitus

Table 14.2.2.2.3 Duration of current LLT (years) by diabetes mellitus - FAS

Variable	Therapy	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
		Total G2	8	0	1.5	-1.5	4.5	3.6	0	0.2	0.3	0.4	10
	EZETIMIBE;ROSUVA STATIN	Type 1	0	0
		Type 2	0	0
		No	1	0	0.2	.	.	.	0	0.2	0.2	0.2	0
	FENOFIBRATE	Total G2	1	0	0.2	.	.	.	0	0.2	0.2	0.2	0
		Type 1	0	0
		Type 2	1	0	0.3	.	.	.	0	0.3	0.3	0.3	0
	INEGY	No	0	0
		Total G2	1	0	0.3	.	.	.	0	0.3	0.3	0.3	0
		Type 1	0	0
	OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	Type 2	3	0	6.8	0.5	13.1	2.6	4	4.0	7.4	9.0	9
		No	4	0	0.2	-0.1	0.5	0.2	0	0.1	0.2	0.4	0
		Total G2	7	0	3.0	-0.5	6.6	3.8	0	0.1	0.4	7.4	9
	ROSUVASTATIN CALCIUM	Type 1	0	0
		Type 2	0	0
		No	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
	ROSUVASTATIN CALCIUM	Total G2	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
		Type 1	0	0
		Type 2	0	0
	ROSUVASTATIN CALCIUM	No	1	0	0.4	.	.	.	0	0.4	0.4	0.4	0

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.2 Variables related to LLT by diabetes mellitus

14.2.2.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by diabetes mellitus

Table 14.2.2.2.3 Duration of current LLT (years) by diabetes mellitus - FAS

Variable	Therapy	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
		Total G2	1	0	0.4	.	.	.	0	0.4	0.4	0.4	0
	ZETITOR	Type 1	1	0	5.7	.	.	.	6	5.7	5.7	5.7	6
		Type 2	8	0	1.2	0.6	1.7	0.7	0	0.9	1.1	1.5	2
		No	15	0	1.3	0.8	1.9	1.0	0	0.4	1.4	2.0	3
		Total G2	24	0	1.4	0.9	2.0	1.2	0	0.7	1.2	2.0	6

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.3 Variables related to LLT by CHD

14.2.3.1 LLT during the last twelve months before baseline by CHD

Table 14.2.3.1.1 Type of LLT by CHD - FAS

	CHD				Total	
	Yes		No		n	%
	n	%	n	%		
Therapy						
Total	197	100.0	3	100.0	200	100.0
Any	185	93.9	3	100.0	188	94.0
COMBINATION THERAPY, E.G. EZETIMIBE	145	73.6	2	66.7	147	73.5
ATORVASTATIN	141	71.6	3	100.0	144	72.0
SIMVASTATIN	80	40.6	2	66.7	82	41.0
ROSUVASTATIN	44	22.3	0	0	44	22.0
FLUVASTATIN	26	13.2	1	33.3	27	13.5
PRAVASTATIN	21	10.7	0	0	21	10.5
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	6	3.0	0	0	6	3.0
CLOFIBRATE	1	0.5	0	0	1	0.5
EZETIMIBE	1	0.5	0	0	1	0.5
FENOFIBRATE	1	0.5	0	0	1	0.5
LAROPIPRANT W/NICOTINIC ACID	1	0.5	0	0	1	0.5
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	1	0.5	0	0	1	0.5
SALMON OIL	1	0.5	0	0	1	0.5

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.3 Variables related to LLT by CHD

14.2.3.1 LLT during the last twelve months before baseline by CHD

Listing 14.2.3.1.2 Listing of other type of LLT by CHD - FAS

Pat. no.	CHD	Start of PRALUENT	Type of LLT	Type of combination therapy	Preferred Name	ATC code (level 4)	ATC name (level 4)	Start	End	Dosage (mg/day)	LDL-C (mg/dl)
44001	Yes	14DEC2018	Combination therapy, other options	Omega-3-Fettsäure	SALMON OIL	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	09NOV2018		3000	
63001	Yes	04DEC2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 625	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	16APR2015	MAY2015	625	212.7
108001	Yes	16APR2018	Combination therapy, other options	Cholstagel 625	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	05FEB2018	12NOV2018	625	
194002	Yes	07AUG2018	Combination therapy, other options	Fibrate	CLOFIBRATE	C10AB	FIBRATES	2000			
233001	Yes	25JUL2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 625 mg	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	2000	2013		440.0
303001	Yes	03SEP2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 625 mg 2-2-2	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	18APR2008	03SEP2018		
373002	Yes	16AUG2018	Combination therapy, other options	Ezetemib alleinig	EZETIMIBE	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	02FEB2017	26MAR2019	10	129.0
377001	Yes	11JAN2016	Combination therapy, other options	ZODIN Omega 3 Fetts.	OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	11FEB2008		1	197.2

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.3 Variables related to LLT by CHD

14.2.3.1 LLT during the last twelve months before baseline by CHD

Listing 14.2.3.1.2 Listing of other type of LLT by CHD - FAS

Pat. no.	CHD	Start of PRALUENT	Type of LLT	Type of combination therapy	Preferred Name	ATC code (level 4)	ATC name (level 4)	Start	End	Dosage (mg/day)	LDL-C (mg/dl)
383001	Yes	18NOV2018	Combination therapy, other options	Tredaptive 1000/20	LAROPIPRANT W/NICOTINIC ACID	C10AD	NICOTINIC ACID AND DERIVATIVES	22APR2010	JAN2013	1000/20	
415001	Yes	19JUN2017	Combination therapy, other options	Cholestagel 625 mg	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	08DEC2015	19JUN2017	1875	74.0
415002	Yes	18OCT2017	Combination therapy, other options	Fenofibrat 160 mg	FENOFIBRATE	C10AB	FIBRATES	25JAN2017	Andauernd	160	233.0
419001	Yes	16OCT2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 325 mg 3x1	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	16AUG2018	01SEP2018	1875	173.0
N= 12											

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.3 Variables related to LLT by CHD

14.2.3.1 LLT during the last twelve months before baseline by CHD

Table 14.2.3.1.3 Maximum daily dose (mg) by CHD - FAS

Variable	Therapy	CHD	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Dosage (mg/day)	Simvastatin	Yes	73	7	37.2	32.6	41.8	19.7	10	20.0	40.0	40.0	80
		No	2	0	20.0	.	.	0.0	20	20.0	20.0	20.0	20
		Total G2	75	7	36.7	32.2	41.2	19.6	10	20.0	40.0	40.0	80
	Atorvastatin	Yes	138	3	48.7	44.4	53.0	25.4	5	40.0	40.0	80.0	80
		No	3	0	28.3	-21.9	78.5	20.2	5	5.0	40.0	40.0	40
		Total G2	141	3	48.3	44.0	52.5	25.4	5	40.0	40.0	80.0	80
	Rosuvastatin	Yes	42	2	16.4	12.2	20.6	13.5	1	5.0	10.0	20.0	40
		No	0	0
		Total G2	42	2	16.4	12.2	20.6	13.5	1	5.0	10.0	20.0	40
	Fluvastatin	Yes	25	1	34.0	26.9	41.1	17.3	10	20.0	40.0	40.0	80
		No	1	0	10.0	.	.	.	10	10.0	10.0	10.0	10
		Total G2	26	1	33.1	26.0	40.2	17.6	10	20.0	40.0	40.0	80
	Pravastatin	Yes	19	2	25.4	19.2	31.6	12.9	2	20.0	20.0	40.0	40
		No	0	0
		Total G2	19	2	25.4	19.2	31.6	12.9	2	20.0	20.0	40.0	40

In case of multiple entries for a specific drug for a patient the maximum dose was chosen
 Restricted to patients with an intake of the respective drug

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.3 Variables related to LLT by CHD

14.2.3.1 LLT during the last twelve months before baseline by CHD

Table 14.2.3.1.4 LDL-C value under maximum dose (mg/dl) by CHD - FAS

Variable	Therapy	CHD	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
LDL-C (mg/dl) value under maximum dose	Simvastatin	Yes	56	26	164.0	145.1	182.9	70.5	72	125.0	145.5	183.0	522
		No	2	0	179.5	-258.9	617.9	48.8	145	145.0	179.5	214.0	214
		Total G2	58	26	164.5	146.2	182.8	69.6	72	126.0	146.0	184.0	522
	Atorvastatin	Yes	113	36	152.2	125.3	179.1	144.4	10	100.5	129.0	170.0	1547
		No	2	1	177.0	-509.1	863.1	76.4	123	123.0	177.0	231.0	231
		Total G2	115	37	152.6	126.1	179.1	143.4	10	100.5	129.0	171.0	1547
	Rosuvastatin	Yes	33	12	119.0	105.5	132.4	37.9	39	98.0	113.0	142.0	196
		No	0	0
		Total G2	33	12	119.0	105.5	132.4	37.9	39	98.0	113.0	142.0	196
	Fluvastatin	Yes	21	5	140.4	129.8	151.0	23.2	80	126.0	142.0	157.0	176
		No	1	0	141.0	.	.	.	141	141.0	141.0	141.0	141
		Total G2	22	5	140.4	130.4	150.5	22.7	80	126.0	141.5	157.0	176
	Pravastatin	Yes	16	7	133.9	113.0	154.9	39.3	81	101.5	128.0	159.0	213
		No	0	0
		Total G2	16	7	133.9	113.0	154.9	39.3	81	101.5	128.0	159.0	213

Restricted to patients with an intake of the respective drug

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.3 Variables related to LLT by CHD

14.2.3.1 LLT during the last twelve months before baseline by CHD

Listing 14.2.3.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by CHD - FAS

Pat. no.	CHD	Reasons
24002	Yes	Im Juni Atorvastatin reduziert auf 40 mg/Day. Ezitemib abgesetzt. Nebenwirkungen 2 Wochen nach Gabe. Muskelschmerzen
25002	Yes	Unverträglichkeit gegen Atorvastatin entwickelt
29001	Yes	Unter Atorvastatin 80 mg wurde Muskelschmerz entwickelt
29002	Yes	Starke Beschwerden in Form von Myalgie, Durchfall, Veränderung der Haut
32001	Yes	Massive Muskelschmerzen unter Sortis, Übelkeit, Schwindel, Muskeldruck unter Crestor
32002	Yes	Unverträglichkeit auf Statine in hohen Dosen und Ezetimib
34001	Yes	Pat hat Statinunverträglichkeit
35002	Yes	Totale Statinunverträglichkeit. Zwischen 2010-2016 Versuche mit Atorvastatin, Simvastatin, Fluvastatin
36001	Yes	Medikamentenunverträglichkeit aller Statine, Ezetrol, Fibrate
42001	Yes	Es wurde durch verschiedene Kollegen multiple Statin versucht. Sehr rasch Auftreten von Haarausfall, Muskelschmerzen und Alpträumen (rezidivierend)
42002	Yes	Ein Abbruch der verschiedenen Statintherapien erfolgte immer wegen medikamentenassozierten Muskelschmerzen
43001	Yes	Multiple Unverträglichkeiten
43002	Yes	Multiple Unverträglichkeiten
44001	Yes	Massive Muskelbeschwerden ohne Ck-Erhöhung
44002	Yes	Massive Muskelbeschwerden
45001	Yes	Rasche Nebenwirkung führte zur Therapieabbruch, Muskelschmerzen
45002	Yes	Nebenwirkungsprofil
50001	Yes	Unverträglichkeit
58001	Yes	Unverträglichkeit+Nebenwirkungen
61001	Yes	CK-Erhöhung

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.3 Variables related to LLT by CHD

14.2.3.1 LLT during the last twelve months before baseline by CHD

Listing 14.2.3.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by CHD - FAS

Pat. no.	CHD	Reasons
62001	Yes	2015 Simvastatin 40 med. induzierte Pankreatitis, 2016 Atorvastatin bis 40 mg, ausgeprägte Magen-Darmbeschwerden, 2017 Ezetrol 10 mg Magen-Darmbeschwerden, 2018 Rosuvastatin Magen-Darmbeschwerden+Myopathie
67001	Yes	Dosis-Steigerung der Statine war wegen Myalgie nicht möglich
69002	Yes	Therapieabbruch nach wenigen Wochen; Fluvastatin und Ezetrol mono (Muskelkrämpfe Beine und Unterarm), Simvastatin und Atorvastatin (Übelkeit). 07/2018 auch Pravasin (Muskelkrämpfe)
77001	Yes	Atorvastatin > 40 mg nicht toleriert (Myalgien; keine Ck Erhöhung)
87001	Yes	Patient hatte unter diversen Statinen Muskelschmerzen entwickelt
88001	Yes	Atorvastatin bis 05/2018 mit 4 mg, dann auf Atozet 80/10 erhöht
96001	Yes	Statintherapie wegen Nebenwirkungen beendet.
103001	Yes	Myopathien unter Statintherapie, Atorva-, Simva- und Fluvastatin-unverträglichkeiten
105002	Yes	Myalgien unter Simvastatin/Atorvastatin mit Reexposition beim Hausarzt, als UAW/Berlin gemeldet
107001	Yes	Glaubhafte Muskelbeschwerden ohne CK-Anstieg
108002	Yes	Bericht vom Hausarzt über Myalgien bei genetisch bekannter Myalgien/Myositis, dokumentiert im Gutachten vom 10.4.18 vom Hausarzt! Start der Medikamente vom Hausarzt nicht an uns gemeldet
112001	Yes	Pt. lehnt weitere Statintherapie aufgrund von starken Muskel & Gelenkschmerzen ab.
113001	Yes	Ezetrol nicht toleriert, Rosuvastatin nicht toleriert
116002	Yes	Mehrere Statine wurden ausprobiert, alle aber vom Pat. nicht toleriert. Atorvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin
126001	Yes	Immer wieder unter Statin Nebenwirkungen Arthralgien, Myopathie, unter Rosuvastatin Schlafstörung, Hautreaktion
145002	Yes	Seit 2017 Atorvastatin und Ezetemib, darunter wohl keine ausreichende LDL-C Senkung
147001	Yes	Statinunverträglichkeit
148001	Yes	Pravastatin Unverträglichkeit durch Hausarzt
169001	Yes	Lt. schriftlicher Mitteilung HA alle Statine versucht, in 2018 nochmals (niedrig dosiert) Simvastatin. ->CK 5405 4/l. Unter anderen Statinen geringerer CK Anstieg. Immer: muskuläre Beschwerden.

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.3 Variables related to LLT by CHD

14.2.3.1 LLT during the last twelve months before baseline by CHD

Listing 14.2.3.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by CHD - FAS

Pat. no.	CHD	Reasons
169002	Yes	Atorvastatin 80/Ezetemib 10 seit Jahren...
170001	Yes	Während der Einnahmen fortbestehende Befindlichkeitsstörung und dann Ängste, weitere Therapieoptionen auszuwählen
170002	Yes	Während der Einnahme fortbestehende Befindlichkeitsstörungen und Ablehnung, weitere Therapieoptionen auszuwählen
185002	Yes	->Atorvastatin nicht max. dosiert wegen Muskelsbeschwerden
193001	Yes	Entf.
194001	Yes	Gemäß Aussage des Pat bzw. des Hausarztes wurden Therapieversuche mit Atorvastatin und Simvastatin durchgeführt->keine ausreichende LDL-Senkung
194002	Yes	Myalgie unter allen Statinen
195001	Yes	Myalgien bei allen Statinen bei bereits niedriger Dosierung
199001	Yes	Myalgien bereits bei niedriger Dosierung -> dadurch dann abgesetzt
199002	Yes	Pat. hat bereits niedrige Dosis nicht vertragen, keine ausreichende Wirkung
232001	Yes	Unter Simvastatin, Atorvastatin, Fibrat Myalgie und Therapieabbruch. Unter Rosuvastatin Dyspnoe.
244002	Yes	Statin- sowie Ezetrol - Unverträglichkeit
245001	Yes	Statinunverträglichkeit im Verlauf
245002	Yes	Statinunverträglichkeit im Verlauf
249001	Yes	Die Pat. hat unter allen Statinen Muskelschmerzen beklagt!
249002	Yes	Muskelschmerzen und Subjektio starker Kraftverlust
253001	Yes	Atorvastatin->40 mg nicht toleriert (Muskelbeschwerden)
258002	Yes	Achillessehnenbeschwerden+Schwellung
260001	Yes	Unter Atorvastatin reversibler Anstieg der Leberwerte 2016, ebenso bei anderen Statinen, GI Beschwerden unter Ezetimib 2016
275002	Yes	Unverträglichkeit multipler Statine, maximal 20 mg Fluvastatin tolerabel
280001	Yes	Abbruch der Therapie mit Ezetimib wg. Anstieg der Lipase >2000 U/l

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.3 Variables related to LLT by CHD

14.2.3.1 LLT during the last twelve months before baseline by CHD

Listing 14.2.3.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by CHD - FAS

Pat. no.	CHD	Reasons
298002	Yes	Keine höhere Dosis wegen Myalgien möglich
303002	Yes	Massive Muskelschmerzen unter CSE-Hemmer
313001	Yes	Jeweils klinisch eindeutige Statin-assoziierte Muskelschmerzen (SAMS) (andere Statine vor >12 Monaten)
322002	Yes	Von bis 04/2018 Ezetimib 10 mg/Simvastatin 40 mg, hierunter schlechter Wert 309 LDL mg/dl
349002	Yes	Muskelschmerzen, CK-Erhöhung
362002	Yes	Atrovastatin 10/80 mg+10/40 mg im tgl. Wechsel! ab 31.05.2017
367001	Yes	Jegliche Höherdosierung konnte nicht durchgeführt werden, da bereits unter den genannten Dosen sign. Muskelschmerzen und Übelkeit auftraten (gesicherter zeitlicher Zusammenhang)
367002	No	Rezidivierende Muskelschmerzen, unter Ezetimib zusätzlich allergische Reaktion mit Erythemen
372002	Yes	Ezetrol nicht vertragen
373001	Yes	Atrovastatin >10 mg massive Muskelschmerzen
373002	Yes	Muskelschmerzen unter jeglichem Statin
383001	Yes	Atrovastatin 20.12.2016 bis dato 8 mg/d LDL 118
384001	Yes	Pravastatin 10 mg 30.11.18-15.12.18
385002	Yes	Ezetimib wurde bereits 2016 abgesetzt. Es gibt eine dokumentierte Unverträglichkeit (Simvastatin+Atrovastatin) auf Statin und Ezetrol (Ezetimab), daher keine Statingabe. Unverträglichkeiten auf Simvastatin, Atrovastatin und Fluvastatin
405001	Yes	Muskel-, Gelenkschmerzen unter Statinen, bei Pravastatin zusätzlich Husten Ezetimib nur Myalgien
406002	Yes	Ezetrol weiter
408001	Yes	Prava->Albträume rest. Statine: Myalgien+Kraftlosigkeit
416001	Yes	Muskuläre Beschwerden
416002	Yes	Allergische Reaktionen bei Einnahme von Atrovastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin=>genaue Einnahme daher nicht bekannt! Ezetimib->Anstieg der Leberwerte!
417001	Yes	Keine Statine->Unverträglichkeit

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.3 Variables related to LLT by CHD

14.2.3.1 LLT during the last twelve months before baseline by CHD

Listing 14.2.3.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by CHD - FAS

Pat. no.	CHD	Reasons
419002	Yes	Unverträglichkeiten von Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin->LDL Werte: 7/2015=130 mg/dl, 1/2016=142 mg/dl, 11/2016=142 mg/dl; genaue Abfolge nicht eruierbar, Pat. zur Therapie mit Praluent an uns überwiesen worden 1/17
420001	Yes	Genaue Einnahme nicht nachvollziehbar, da Arztwechselnd zu uns erst 2017 überwiesen
421001	Yes	Diverse Statine nicht vertragen, Muskelbeschwerden, genaue Chronologie leider nicht möglich, da Pat. erst seit 8/17 in unserer Behandlung ist
422002	Yes	Statinunverträglichkeit
423001	Yes	Pat verträgt nur Rosuvastatin 10 1x pro Woche unter allen anderen Statinen Muskelschmerzen die das Gehen sehr beschwerlich machen
423002	Yes	Myalgien
N= 86		

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.3 Variables related to LLT by CHD

14.2.3.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by CHD

Table 14.2.3.2.1 Name of substance (preferred name) by CHD - FAS

	CHD				Total	
	Yes		No		n	%
	n	%	n	%		
Therapy						
Total	197	100.0	3	100.0	200	100.0
Any	154	78.2	3	100.0	157	78.5
EZETIMIBE	51	25.9	0	0	51	25.5
ATORVASTATIN	48	24.4	1	33.3	49	24.5
ZETITOR	24	12.2	0	0	24	12.0
ROSUVASTATIN	22	11.2	0	0	22	11.0
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	7	3.6	1	33.3	8	4.0
AMPLIAR DUO	7	3.6	0	0	7	3.5
INEGY	7	3.6	0	0	7	3.5
SIMVASTATIN	7	3.6	0	0	7	3.5
FLUVASTATIN	4	2.0	1	33.3	5	2.5
PRAVASTATIN	4	2.0	0	0	4	2.0
ATORVASTATIN CALCIUM	1	0.5	0	0	1	0.5
BEZAFIBRATE	1	0.5	0	0	1	0.5
EZETIMIBE;ROSUVASTATIN	1	0.5	0	0	1	0.5
FENOFIBRATE	1	0.5	0	0	1	0.5
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	1	0.5	0	0	1	0.5
ROSUVASTATIN CALCIUM	1	0.5	0	0	1	0.5

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.3 Variables related to LLT by CHD

14.2.3.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by CHD

Table 14.2.3.2.1 Name of substance (preferred name) by CHD - FAS

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.3 Variables related to LLT by CHD

14.2.3.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by CHD

Table 14.2.3.2.2 Daily dose (mg) by CHD - FAS

Variable	Therapy	CHD	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Dosage (mg/day)	SIMVASTATIN	Yes	7	0	32.9	17.1	48.6	17.0	10	20.0	40.0	40.0	60
		No	0	0
		Total G2	7	0	32.9	17.1	48.6	17.0	10	20.0	40.0	40.0	60
	ATORVASTATIN	Yes	48	0	55.3	48.7	61.9	22.8	5	40.0	40.0	80.0	80
		No	1	0	40.0	.	.	.	40	40.0	40.0	40.0	40
		Total G2	49	0	55.0	48.5	61.5	22.7	5	40.0	40.0	80.0	80
	ROSUVASTATIN	Yes	21	1	18.4	11.0	25.8	16.4	1	5.0	10.0	40.0	40
		No	0	0
		Total G2	21	1	18.4	11.0	25.8	16.4	1	5.0	10.0	40.0	40
	FLUVASTATIN	Yes	4	0	40.0	-5.0	85.0	28.3	20	20.0	30.0	60.0	80
		No	1	0	10.0	.	.	.	10	10.0	10.0	10.0	10
		Total G2	5	0	34.0	-0.7	68.7	27.9	10	20.0	20.0	40.0	80
	PRAVASTATIN	Yes	4	0	43.8	7.4	80.1	22.9	20	30.0	40.0	57.5	75
		No	0	0
		Total G2	4	0	43.8	7.4	80.1	22.9	20	30.0	40.0	57.5	75
	EZETIMIBE	Yes	49	2	9.9	9.7	10.1	0.7	5	10.0	10.0	10.0	10
		No	0	0
		Total G2	49	2	9.9	9.7	10.1	0.7	5	10.0	10.0	10.0	10
	AMPLIAR DUO	Yes	7	0	74.3	48.2	100.4	28.2	20	50.0	90.0	90.0	90
		No	0	0

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.3 Variables related to LLT by CHD

14.2.3.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by CHD

Table 14.2.3.2.2 Daily dose (mg) by CHD - FAS

Variable	Therapy	CHD	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
		Total G2	7	0	74.3	48.2	100.4	28.2	20	50.0	90.0	90.0	90
	ATORVASTATIN CALCIUM	Yes	1	0	10.0	.	.	.	10	10.0	10.0	10.0	10
		No	0	0
		Total G2	1	0	10.0	.	.	.	10	10.0	10.0	10.0	10
	BEZAFIBRATE	Yes	1	0	400.0	.	.	.	400	400.0	400.0	400.0	400
		No	0	0
		Total G2	1	0	400.0	.	.	.	400	400.0	400.0	400.0	400
	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	Yes	7	0	2410.7	1564.6	3256.9	914.9	1875	1875.0	1875.0	3750.0	3750
		No	1	0	625.0	.	.	.	625	625.0	625.0	625.0	625
		Total G2	8	0	2187.5	1304.3	3070.7	1056.4	625	1875.0	1875.0	2812.5	3750
	EZETIMIBE;ROSUVA STATIN	Yes	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
		No	0	0
		Total G2	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
	FENOFIBRATE	Yes	1	0	200.0	.	.	.	200	200.0	200.0	200.0	200
		No	0	0
		Total G2	1	0	200.0	.	.	.	200	200.0	200.0	200.0	200
	INEGY	Yes	6	1	76.7	55.0	98.3	20.7	50	50.0	90.0	90.0	90
		No	0	0
		Total G2	6	1	76.7	55.0	98.3	20.7	50	50.0	90.0	90.0	90
	OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	Yes	1	0	3000.0	.	.	.	3000	3000.0	3000.0	3000.0	3000

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.3 Variables related to LLT by CHD

14.2.3.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by CHD

Table 14.2.3.2.2 Daily dose (mg) by CHD - FAS

Variable	Therapy	CHD	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
		No	0	0
		Total G2	1	0	3000.0	.	.	.	3000	3000.0	3000.0	3000.0	3000
	ROSUVASTATIN												
	CALCIUM	Yes	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
		No	0	0
		Total G2	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
	ZETITOR	Yes	23	1	65.2	56.4	74.0	20.4	40	50.0	50.0	90.0	90
		No	0	0
		Total G2	23	1	65.2	56.4	74.0	20.4	40	50.0	50.0	90.0	90

In case of multiple entries for a specific drug for a patient the maximum dose was chosen

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.3 Variables related to LLT by CHD

14.2.3.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by CHD

Table 14.2.3.2.3 Duration of current LLT (years) by CHD - FAS

Variable	Therapy	CHD	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Duration of current LLT (years)	SIMVASTATIN	Yes	7	0	1.9	0.1	3.6	1.9	0	0.4	1.4	2.5	6
		No	0	0
		Total G2	7	0	1.9	0.1	3.6	1.9	0	0.4	1.4	2.5	6
	ATORVASTATIN	Yes	44	5	1.4	1.0	1.8	1.4	0	0.2	1.0	1.8	5
		No	1	0	1.1	.	.	.	1	1.1	1.1	1.1	1
		Total G2	45	5	1.4	1.0	1.8	1.4	0	0.3	1.0	1.8	5
	ROSUVASTATIN	Yes	21	1	0.3	0.2	0.4	0.2	0	0.1	0.2	0.3	1
		No	0	0
		Total G2	21	1	0.3	0.2	0.4	0.2	0	0.1	0.2	0.3	1
	FLUVASTATIN	Yes	4	0	0.6	-0.4	1.6	0.6	0	0.1	0.6	1.2	1
		No	1	0	0.6	.	.	.	1	0.6	0.6	0.6	1
		Total G2	5	0	0.6	-0.1	1.3	0.6	0	0.2	0.6	1.0	1
	PRAVASTATIN	Yes	4	0	0.4	-0.3	1.1	0.4	0	0.1	0.3	0.8	1
		No	0	0
		Total G2	4	0	0.4	-0.3	1.1	0.4	0	0.1	0.3	0.8	1
	EZETIMIBE	Yes	47	5	1.1	0.6	1.7	1.8	0	0.2	0.7	1.2	10
		No	0	0
		Total G2	47	5	1.1	0.6	1.7	1.8	0	0.2	0.7	1.2	10
	AMPLIAR DUO	Yes	7	0	1.1	0.0	2.1	1.1	0	0.2	0.7	2.7	3

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.3 Variables related to LLT by CHD

14.2.3.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by CHD

Table 14.2.3.2.3 Duration of current LLT (years) by CHD - FAS

Variable	Therapy	CHD	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
		No	0	0
		Total G2	7	0	1.1	0.0	2.1	1.1	0	0.2	0.7	2.7	3
	ATORVASTATIN CALCIUM	Yes	1	0	2.3	.	.	.	2	2.3	2.3	2.3	2
		No	0	0
		Total G2	1	0	2.3	.	.	.	2	2.3	2.3	2.3	2
	BEZAFIBRATE	Yes	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
		No	0	0
		Total G2	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	Yes	7	0	1.7	-1.8	5.2	3.8	0	0.2	0.3	0.4	10
		No	1	0	0.3	.	.	.	0	0.3	0.3	0.3	0
		Total G2	8	0	1.5	-1.5	4.5	3.6	0	0.2	0.3	0.4	10
	EZETIMIBE;ROSUVA STATIN	Yes	1	0	0.2	.	.	.	0	0.2	0.2	0.2	0
		No	0	0
		Total G2	1	0	0.2	.	.	.	0	0.2	0.2	0.2	0
	FENOFIBRATE	Yes	1	0	0.3	.	.	.	0	0.3	0.3	0.3	0
		No	0	0
		Total G2	1	0	0.3	.	.	.	0	0.3	0.3	0.3	0
	INEGY	Yes	7	0	3.0	-0.5	6.6	3.8	0	0.1	0.4	7.4	9
		No	0	0
		Total G2	7	0	3.0	-0.5	6.6	3.8	0	0.1	0.4	7.4	9

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.3 Variables related to LLT by CHD

14.2.3.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by CHD

Table 14.2.3.2.3 Duration of current LLT (years) by CHD - FAS

Variable	Therapy	CHD	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	Yes	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
		No	0	0
		Total G2	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
	ROSUVASTATIN CALCIUM	Yes	1	0	0.4	.	.	.	0	0.4	0.4	0.4	0
		No	0	0
		Total G2	1	0	0.4	.	.	.	0	0.4	0.4	0.4	0
	ZETITOR	Yes	24	0	1.4	0.9	2.0	1.2	0	0.7	1.2	2.0	6
		No	0	0
		Total G2	24	0	1.4	0.9	2.0	1.2	0	0.7	1.2	2.0	6

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.4 Variables related to LLT by status post ACS

14.2.4.1 LLT during the last twelve months before baseline by status post ACS

Table 14.2.4.1.1 Type of LLT by status post ACS - FAS

	Status post ACS				Total	
	Yes		No			
	n	%	n	%	n	%
Therapy						
Total	169	100.0	31	100.0	200	100.0
Any	162	95.9	26	83.9	188	94.0
COMBINATION THERAPY, E.G. EZETIMIBE	127	75.1	20	64.5	147	73.5
ATORVASTATIN	125	74.0	19	61.3	144	72.0
SIMVASTATIN	67	39.6	15	48.4	82	41.0
ROSUVASTATIN	41	24.3	3	9.7	44	22.0
FLUVASTATIN	24	14.2	3	9.7	27	13.5
PRAVASTATIN	20	11.8	1	3.2	21	10.5
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	6	3.6	0	0	6	3.0
CLOFIBRATE	1	0.6	0	0	1	0.5
EZETIMIBE	1	0.6	0	0	1	0.5
FENOFIBRATE	1	0.6	0	0	1	0.5
LAROPIPRANT W/NICOTINIC ACID	1	0.6	0	0	1	0.5
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	1	0.6	0	0	1	0.5
SALMON OIL	1	0.6	0	0	1	0.5

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.4 Variables related to LLT by status post ACS

14.2.4.1 LLT during the last twelve months before baseline by status post ACS

Listing 14.2.4.1.2 Listing of other type of LLT by status post ACS - FAS

Pat. no.	Status post ACS	Start of PRALUENT	Type of LLT	Type of combination therapy	Preferred Name	ATC code (level 4)	ATC name (level 4)	Start	End	Dosage (mg/day)	LDL-C (mg/dl)
44001	Yes	14DEC2018	Combination therapy, other options	Omega-3-Fettsäure	SALMON OIL	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	09NOV2018		3000	
63001	Yes	04DEC2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 625	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	16APR2015	MAY2015	625	212.7
108001	Yes	16APR2018	Combination therapy, other options	Cholstagel 625	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	05FEB2018	12NOV2018	625	
194002	Yes	07AUG2018	Combination therapy, other options	Fibrate	CLOFIBRATE	C10AB	FIBRATES	2000			
233001	Yes	25JUL2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 625 mg	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	2000	2013		440.0
303001	Yes	03SEP2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 625 mg 2-2-2	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	18APR2008	03SEP2018		
373002	Yes	16AUG2018	Combination therapy, other options	Ezetemib alleinig	EZETIMIBE	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	02FEB2017	26MAR2019	10	129.0
377001	Yes	11JAN2016	Combination therapy, other options	ZODIN Omega 3 Fetts.	OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	11FEB2008		1	197.2

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.4 Variables related to LLT by status post ACS

14.2.4.1 LLT during the last twelve months before baseline by status post ACS

Listing 14.2.4.1.2 Listing of other type of LLT by status post ACS - FAS

Pat. no.	Status post ACS	Start of PRALUENT	Type of LLT	Type of combination therapy	Preferred Name	ATC code (level 4)	ATC name (level 4)	Start	End	Dosage (mg/day)	LDL-C (mg/dl)
383001	Yes	18NOV2018	Combination therapy, other options	Tredaptive 1000/20	LAROPIPRANT W/NICOTINIC ACID	C10AD	NICOTINIC ACID AND DERIVATIVES	22APR2010	JAN2013	1000/20	
415001	Yes	19JUN2017	Combination therapy, other options	Cholestagel 625 mg	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	08DEC2015	19JUN2017	1875	74.0
415002	Yes	18OCT2017	Combination therapy, other options	Fenofibrat 160 mg	FENOFIBRATE	C10AB	FIBRATES	25JAN2017	Andauernd	160	233.0
419001	Yes	16OCT2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 325 mg 3x1	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	16AUG2018	01SEP2018	1875	173.0
N= 12											

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.4 Variables related to LLT by status post ACS

14.2.4.1 LLT during the last twelve months before baseline by status post ACS

Table 14.2.4.1.3 Maximum daily dose (mg) by status post ACS - FAS

Variable	Therapy	Status post ACS	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Dosage (mg/day)	Simvastatin	Yes	63	4	37.2	32.2	42.2	19.9	10	20.0	40.0	40.0	80
		No	12	3	34.2	22.5	45.8	18.3	10	20.0	40.0	40.0	80
		Total G2	75	7	36.7	32.2	41.2	19.6	10	20.0	40.0	40.0	80
	Atorvastatin	Yes	123	2	47.5	43.0	52.0	25.2	5	30.0	40.0	80.0	80
		No	18	1	53.6	40.2	67.0	26.9	5	40.0	50.0	80.0	80
		Total G2	141	3	48.3	44.0	52.5	25.4	5	40.0	40.0	80.0	80
	Rosuvastatin	Yes	39	2	16.3	12.0	20.6	13.3	1	5.0	10.0	20.0	40
		No	3	0	17.5	-31.8	66.8	19.8	3	2.5	10.0	40.0	40
		Total G2	42	2	16.4	12.2	20.6	13.5	1	5.0	10.0	20.0	40
	Fluvastatin	Yes	23	1	33.9	26.0	41.8	18.3	10	20.0	40.0	40.0	80
		No	3	0	26.7	-2.0	55.4	11.5	20	20.0	20.0	40.0	40
		Total G2	26	1	33.1	26.0	40.2	17.6	10	20.0	40.0	40.0	80
	Pravastatin	Yes	18	2	24.6	18.2	30.9	12.7	2	20.0	20.0	40.0	40
		No	1	0	40.0	.	.	.	40	40.0	40.0	40.0	40
		Total G2	19	2	25.4	19.2	31.6	12.9	2	20.0	20.0	40.0	40

In case of multiple entries for a specific drug for a patient the maximum dose was chosen
Restricted to patients with an intake of the respective drug

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.4 Variables related to LLT by status post ACS

14.2.4.1 LLT during the last twelve months before baseline by status post ACS

Table 14.2.4.1.4 LDL-C value under maximum dose (mg/dl) by status post ACS - FAS

Variable	Therapy	Status post ACS	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
LDL-C (mg/dl) value under maximum dose	Simvastatin	Yes	51	18	168.0	147.7	188.3	72.3	72	126.0	151.0	185.0	522
		No	7	8	139.4	101.9	176.9	40.5	93	93.0	143.0	149.0	213
		Total G2	58	26	164.5	146.2	182.8	69.6	72	126.0	146.0	184.0	522
	Atorvastatin	Yes	99	33	154.2	123.5	184.9	153.9	10	100.0	125.0	172.0	1547
		No	16	4	142.8	123.6	162.1	36.1	90	118.5	141.0	169.0	207
		Total G2	115	37	152.6	126.1	179.1	143.4	10	100.5	129.0	171.0	1547
	Rosuvastatin	Yes	31	11	118.3	104.3	132.4	38.3	39	95.5	113.0	142.0	196
		No	2	1	129.0	-239.5	497.5	41.0	100	100.0	129.0	158.0	158
		Total G2	33	12	119.0	105.5	132.4	37.9	39	98.0	113.0	142.0	196
	Fluvastatin	Yes	19	5	140.2	129.7	150.7	21.9	80	126.0	142.0	157.0	166
		No	3	0	141.7	59.5	223.8	33.1	110	110.0	139.0	176.0	176
		Total G2	22	5	140.4	130.4	150.5	22.7	80	126.0	141.5	157.0	176
	Pravastatin	Yes	15	7	133.3	110.8	155.8	40.6	81	98.0	126.0	162.0	213
		No	1	0	143.0	.	.	.	143	143.0	143.0	143.0	143
		Total G2	16	7	133.9	113.0	154.9	39.3	81	101.5	128.0	159.0	213

Restricted to patients with an intake of the respective drug

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.4 Variables related to LLT by status post ACS

14.2.4.1 LLT during the last twelve months before baseline by status post ACS

Listing 14.2.4.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by status post ACS - FAS

Pat. no.	Status post ACS	Reasons
24002	No	Im Juni Atorvastatin reduziert auf 40 mg/Day. Ezitemib abgesetzt. Nebenwirkungen 2 Wochen nach Gabe. Muskelschmerzen
25002	Yes	Unverträglichkeit gegen Atorvastatin entwickelt
29001	No	Unter Atorvastatin 80 mg wurde Muskelschmerz entwickelt
29002	Yes	Starke Beschwerden in Form von Myalgie, Durchfall, Veränderung der Haut
32001	Yes	Massive Muskelschmerzen unter Sortis, Übelkeit, Schwindel, Muskeldruck unter Crestor
32002	Yes	Unverträglichkeit auf Statine in hohen Dosen und Ezetimib
34001	Yes	Pat hat Statinunverträglichkeit
35002	Yes	Totale Statinunverträglichkeit. Zwischen 2010-2016 Versuche mit Atorvastatin, Simvastatin, Fluvastatin
36001	Yes	Medikamentenunverträglichkeit aller Statine, Ezetrol, Fibrate
42001	Yes	Es wurde durch verschiedene Kollegen multiple Statin versucht. Sehr rasch Auftreten von Haarausfall, Muskelschmerzen und Alpträumen (rezidivierend)
42002	Yes	Ein Abbruch der verschiedenen Statintherapien erfolgte immer wegen medikamentenassoziierten Muskelschmerzen
43001	Yes	Multiple Unverträglichkeiten
43002	Yes	Multiple Unverträglichkeiten
44001	Yes	Massive Muskelbeschwerden ohne Ck-Erhöhung
44002	Yes	Massive Muskelbeschwerden
45001	No	Rasche Nebenwirkung führte zur Therapieabbruch, Muskelschmerzen
45002	No	Nebenwirkungsprofil
50001	Yes	Unverträglichkeit
58001	Yes	Unverträglichkeit+Nebenwirkungen

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.4 Variables related to LLT by status post ACS

14.2.4.1 LLT during the last twelve months before baseline by status post ACS

Listing 14.2.4.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by status post ACS - FAS

Pat. no.	Status post ACS	Reasons
61001	Yes	CK-Erhöhung
62001	Yes	2015 Simvastatin 40 med. induzierte Pankreatitis, 2016 Atorvastatin bis 40 mg, ausgeprägte Magen-Darmbeschwerden, 2017 Ezetrol 10 mg Magen-Darmbeschwerden, 2018 Rosuvastatin Magen-Darmbeschwerden+Myopathie
67001	Yes	Dosis-Steigerung der Statine war wegen Myalgie nicht möglich
69002	No	Therapieabbruch nach wenigen Wochen; Fluvastatin und Ezetrol mono (Muskelkrämpfe Beine und Unterarm), Simvastatin und Atorvastatin (Übelkeit). 07/2018 auch Pravastatin (Muskelkrämpfe)
77001	Yes	Atorvastatin > 40 mg nicht toleriert (Myalgien; keine Ck Erhöhung)
87001	Yes	Patient hatte unter diversen Statinen Muskelschmerzen entwickelt
88001	Yes	Atorvastatin bis 05/2018 mit 4 mg, dann auf Atozet 80/10 erhöht
96001	Yes	Statintherapie wegen Nebenwirkungen beendet.
103001	Yes	Myopathien unter Statintherapie, Atorva-, Simva- und Fluvastatin-unverträglichkeiten
105002	Yes	Myalgien unter Simvastatin/Atorvastatin mit Reexposition beim Hausarzt, als UAW/Berlin gemeldet
107001	Yes	Glaubhafte Muskelbeschwerden ohne CK-Anstieg
108002	Yes	Bericht vom Hausarzt über Myalgien bei genetisch bekannter Myalgien/Myositis, dokumentiert im Gutachten vom 10.4.18 vom Hausarzt! Start der Medikamente vom Hausarzt nicht an uns gemeldet
112001	Yes	Pt. lehnt weitere Statintherapie aufgrund von starken Muskel & Gelenkschmerzen ab.
113001	No	Ezetrol nicht toleriert, Rosuvastatin nicht toleriert
116002	No	Mehrere Statine wurden ausprobiert, alle aber vom Pat. nicht toleriert. Atorvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin
126001	Yes	Immer wieder unter Statin Nebenwirkungen Arthralgien, Myopathie, unter Rosuvastatin Schlafstörung, Hautreaktion
145002	Yes	Seit 2017 Atorvastatin und Ezetemib, darunter wohl keine ausreichende LDL-C Senkung
147001	Yes	Statinunverträglichkeit
148001	Yes	Pravastatin Unverträglichkeit durch Hausarzt

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.4 Variables related to LLT by status post ACS

14.2.4.1 LLT during the last twelve months before baseline by status post ACS

Listing 14.2.4.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by status post ACS - FAS

Pat. no.	Status post ACS	Reasons
169001	No	Lt. schriftlicher Mitteilung HA alle Statine versucht, in 2018 nochmals (niedrig dosiert) Simvastine. ->CK 5405 4/l. Unter anderen Statinen geringerer CK Anstieg. Immer: muskuläre Beschwerden.
169002	Yes	Atorvastatin 80/Ezetemib 10 seit Jahren...
170001	Yes	Während der Einnahmen fortbestehende Befindlichkeitsstörung und dann Ängste, weitere Therapieoptionen auszuwählen
170002	Yes	Während der Einnahme fortbestehende Befindlichkeitsstörungen und Ablehnung, weitere Therapieoptionen auszuwählen
185002	No	->Atorvastatin nicht max. dosiert wegen Muskelsbeschwerden
193001	Yes	Entf.
194001	Yes	Gemäß Aussage des Pat bzw. des Hausarztes wurden Therapieversuche mit Atorvastatin und Simvastatin durchgeführt->keine ausreichende LDL-Senkung
194002	Yes	Myalgie unter allen Statinen
195001	Yes	Myalgien bei allen Statinen bei bereits niedriger Dosierung
199001	Yes	Myalgien bereits bei niedriger Dosierung -> dadurch dann abgesetzt
199002	No	Pat. hat bereits niedrige Dosis nicht vertragen, keine ausreichende Wirkung
232001	Yes	Unter Simvastatin, Atorvastatin, Fibrat Myalgie und Therapieabbruch. Unter Rosuvastatin Dyspnoe.
244002	Yes	Statin- sowie Ezetrol - Unverträglichkeit
245001	Yes	Statinunverträglichkeit im Verlauf
245002	Yes	Statinunverträglichkeit im Verlauf
249001	Yes	Die Pat. hat unter allen Statinen Muskelschmerzen beklagt!
249002	Yes	Muskelschmerzen und Subjektio starker Kraftverlust
253001	Yes	Atorvastatin->40 mg nicht toleriert (Muskelbeschwerden)
258002	Yes	Achillessehnenbeschmerzen+Schwellung
260001	No	Unter Atorvastatin reversibler Anstieg der Leberwerte 2016, ebenso bei anderen Statinen, GI Beschwerden unter Ezetimib 2016

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.4 Variables related to LLT by status post ACS

14.2.4.1 LLT during the last twelve months before baseline by status post ACS

Listing 14.2.4.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by status post ACS - FAS

Pat. no.	Status post ACS	Reasons
275002	No	Unverträglichkeit multipler Statine, maximal 20 mg Fluvastatin tolerabel
280001	No	Abbruch der Therapie mit Ezetimib wg. Anstieg der Lipase >2000 U/l
298002	Yes	Keine höhere Dosis wegen Myalgien möglich
303002	Yes	Massive Muskelschmerzen unter CSE-Hemmer
313001	Yes	Jeweils klinisch eindeutige Statin-assoziierte Muskelschmerzen (SAMS) (andere Statine vor >12 Monaten)
322002	Yes	Von bis 04/2018 Ezetimib 10 mg/Simvastatin 40 mg, hierunter schlechter Wert 309 LDL mg/dl
349002	Yes	Muskelschmerzen, CK-Erhöhung
362002	Yes	Atrovastatin 10/80 mg+10/40 mg im tgl. Wechsel! ab 31.05.2017
367001	Yes	Jegliche Höherdosierung konnte nicht durchgeführt werden, da bereits unter den genannten Dosen sign. Muskelschmerzen und Übelkeit auftraten (gesicherter zeitlicher Zusammenhang)
367002	Yes	Rezidivierende Muskelschmerzen, unter Ezetimib zusätzlich allergische Reaktion mit Erythemen
372002	No	Ezetrol nicht vertragen
373001	Yes	Atorvastatin >10 mg massive Muskelschmerzen
373002	Yes	Muskelschmerzen unter jeglichem Statin
383001	Yes	Atorvastatin 20.12.2016 bis dato 8 mg/d LDL 118
384001	Yes	Pravastatin 10 mg 30.11.18-15.12.18
385002	Yes	Ezetimib wurde bereits 2016 abgesetzt. Es gibt eine dokumentierte Unverträglichkeit (Simvastatin+Atorvastatin) auf Statin und Ezetrol (Ezetimab), daher keine Statingabe. Unverträglichkeiten auf Simvastatin, Atorvastatin und Fluvastatin
405001	Yes	Muskel-, Gelenkschmerzen unter Statinen, bei Pravastatin zusätzlich Husten Ezetimib nur Myalgien
406002	Yes	Ezetrol weiter
408001	Yes	Prava->Alpträume rest. Statine: Myalgien+Kraftlosigkeit
416001	Yes	Muskuläre Beschwerden

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.4 Variables related to LLT by status post ACS

14.2.4.1 LLT during the last twelve months before baseline by status post ACS

Listing 14.2.4.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by status post ACS - FAS

Pat. no.	Status post ACS	Reasons
416002	Yes	Allergische Reaktionen bei Einnahme von Atorvastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin=>genaue Einnahme daher nicht bekannt! Ezetimib->Anstieg der Leberwerte!
417001	Yes	Keine Statine->Unverträglichkeit
419002	Yes	Unverträglichkeiten von Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin->LDL Werte: 7/2015=130 mg/dl, 1/2016=142 mg/dl, 11/2016=142 mg/dl; genaue Abfolge nicht eruierbar, Pat. zur Therapie mit Praluent an uns überwiesen worden 1/17
420001	Yes	Genaue Einnahme nicht nachvollziehbar, da Arztwechselnd zu uns erst 2017 überwiesen
421001	Yes	Diverse Statine nicht vertragen, Muskelbeschwerden, genaue Chronologie leider nicht möglich, da Pat. erst seit 8/17 in unserer Behandlung ist
422002	Yes	Statinunverträglichkeit
423001	Yes	Pat verträgt nur Rosuvastatin 10 1x pro Woche unter allen anderen Statinen Muskelschmerzen die das Gehen sehr beschwerlich machen
423002	Yes	Myalgien
N= 86		

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.4 Variables related to LLT by status post ACS

14.2.4.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by status post ACS

Table 14.2.4.2.1 Name of substance (preferred name) by status post ACS - FAS

	Status post ACS				Total	
	Yes		No		n	%
	n	%	n	%		
Therapy						
Total	169	100.0	31	100.0	200	100.0
Any	139	82.2	18	58.1	157	78.5
EZETIMIBE	46	27.2	5	16.1	51	25.5
ATORVASTATIN	42	24.9	7	22.6	49	24.5
ZETITOR	23	13.6	1	3.2	24	12.0
ROSUVASTATIN	19	11.2	3	9.7	22	11.0
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	7	4.1	1	3.2	8	4.0
AMPLIAR DUO	6	3.6	1	3.2	7	3.5
INEGY	6	3.6	1	3.2	7	3.5
SIMVASTATIN	5	3.0	2	6.5	7	3.5
FLUVASTATIN	4	2.4	1	3.2	5	2.5
PRAVASTATIN	4	2.4	0	0	4	2.0
ATORVASTATIN CALCIUM	1	0.6	0	0	1	0.5
BEZAFIBRATE	1	0.6	0	0	1	0.5
EZETIMIBE;ROSUVASTATIN	1	0.6	0	0	1	0.5
FENOFIBRATE	1	0.6	0	0	1	0.5
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	1	0.6	0	0	1	0.5
ROSUVASTATIN CALCIUM	1	0.6	0	0	1	0.5

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.4 Variables related to LLT by status post ACS

14.2.4.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by status post ACS

Table 14.2.4.2.1 Name of substance (preferred name) by status post ACS - FAS

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.4 Variables related to LLT by status post ACS

14.2.4.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by status post ACS

Table 14.2.4.2.2 Daily dose (mg) by status post ACS - FAS

Variable	Therapy	Status post ACS	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Dosage (mg/day)	SIMVASTATIN	Yes	5	0	30.0	5.2	54.8	20.0	10	20.0	20.0	40.0	60
		No	2	0	40.0	.	.	0.0	40	40.0	40.0	40.0	40
		Total G2	7	0	32.9	17.1	48.6	17.0	10	20.0	40.0	40.0	60
	ATORVASTATIN	Yes	42	0	54.2	46.9	61.4	23.2	5	40.0	40.0	80.0	80
		No	7	0	60.0	41.5	78.5	20.0	40	40.0	60.0	80.0	80
		Total G2	49	0	55.0	48.5	61.5	22.7	5	40.0	40.0	80.0	80
	ROSUVASTATIN	Yes	19	0	18.1	10.4	25.8	16.0	1	5.0	10.0	40.0	40
		No	2	1	21.3	-217.0	259.5	26.5	3	2.5	21.3	40.0	40
		Total G2	21	1	18.4	11.0	25.8	16.4	1	5.0	10.0	40.0	40
	FLUVASTATIN	Yes	4	0	37.5	-11.8	86.8	31.0	10	15.0	30.0	60.0	80
		No	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
		Total G2	5	0	34.0	-0.7	68.7	27.9	10	20.0	20.0	40.0	80
	PRAVASTATIN	Yes	4	0	43.8	7.4	80.1	22.9	20	30.0	40.0	57.5	75
		No	0	0
		Total G2	4	0	43.8	7.4	80.1	22.9	20	30.0	40.0	57.5	75
	EZETIMIBE	Yes	44	2	9.9	9.7	10.1	0.8	5	10.0	10.0	10.0	10
		No	5	0	10.0	.	.	0.0	10	10.0	10.0	10.0	10
		Total G2	49	2	9.9	9.7	10.1	0.7	5	10.0	10.0	10.0	10
	AMPLIAR DUO	Yes	6	0	71.7	40.2	103.1	29.9	20	50.0	90.0	90.0	90

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.4 Variables related to LLT by status post ACS

14.2.4.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by status post ACS

Table 14.2.4.2.2 Daily dose (mg) by status post ACS - FAS

Variable	Therapy	Status post ACS	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
		No	1	0	90.0	.	.	.	90	90.0	90.0	90.0	90
		Total G2	7	0	74.3	48.2	100.4	28.2	20	50.0	90.0	90.0	90
	ATORVASTATIN CALCIUM	Yes	1	0	10.0	.	.	.	10	10.0	10.0	10.0	10
		No	0	0
		Total G2	1	0	10.0	.	.	.	10	10.0	10.0	10.0	10
	BEZAFIBRATE	Yes	1	0	400.0	.	.	.	400	400.0	400.0	400.0	400
		No	0	0
		Total G2	1	0	400.0	.	.	.	400	400.0	400.0	400.0	400
	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	Yes	7	0	2410.7	1564.6	3256.9	914.9	1875	1875.0	1875.0	3750.0	3750
		No	1	0	625.0	.	.	.	625	625.0	625.0	625.0	625
		Total G2	8	0	2187.5	1304.3	3070.7	1056.4	625	1875.0	1875.0	2812.5	3750
	EZETIMIBE;ROSUVA STATIN	Yes	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
		No	0	0
		Total G2	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
	FENOFIBRATE	Yes	1	0	200.0	.	.	.	200	200.0	200.0	200.0	200
		No	0	0
		Total G2	1	0	200.0	.	.	.	200	200.0	200.0	200.0	200
	INEGY	Yes	6	0	76.7	55.0	98.3	20.7	50	50.0	90.0	90.0	90
		No	0	1
		Total G2	6	1	76.7	55.0	98.3	20.7	50	50.0	90.0	90.0	90

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.4 Variables related to LLT by status post ACS

14.2.4.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by status post ACS

Table 14.2.4.2.2 Daily dose (mg) by status post ACS - FAS

Variable	Therapy	Status post ACS	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER		Yes	1	0	3000.0	.	.	.	3000	3000.0	3000.0	3000.0	3000
		No	0	0
		Total G2	1	0	3000.0	.	.	.	3000	3000.0	3000.0	3000.0	3000
ROSUVASTATIN CALCIUM		Yes	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
		No	0	0
		Total G2	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
ZETITOR		Yes	22	1	65.9	56.8	75.1	20.6	40	50.0	50.0	90.0	90
		No	1	0	50.0	.	.	.	50	50.0	50.0	50.0	50
		Total G2	23	1	65.2	56.4	74.0	20.4	40	50.0	50.0	90.0	90

In case of multiple entries for a specific drug for a patient the maximum dose was chosen

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.4 Variables related to LLT by status post ACS

14.2.4.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by status post ACS

Table 14.2.4.2.3 Duration of current LLT (years) by status post ACS - FAS

Variable	Therapy	Status post ACS	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Duration of current LLT (years)	SIMVASTATIN	Yes	5	0	2.3	-0.3	4.9	2.1	0	1.4	2.0	2.5	6
		No	2	0	0.7	-3.0	4.4	0.4	0	0.4	0.7	1.0	1
		Total G2	7	0	1.9	0.1	3.6	1.9	0	0.4	1.4	2.5	6
	ATORVASTATIN	Yes	38	5	1.5	1.0	2.0	1.5	0	0.3	1.0	2.0	5
		No	7	0	0.8	0.1	1.5	0.7	0	0.1	1.1	1.2	2
		Total G2	45	5	1.4	1.0	1.8	1.4	0	0.3	1.0	1.8	5
	ROSUVASTATIN	Yes	19	0	0.2	0.1	0.3	0.2	0	0.1	0.2	0.3	1
		No	2	1	0.6	-2.0	3.1	0.3	0	0.4	0.6	0.8	1
		Total G2	21	1	0.3	0.2	0.4	0.2	0	0.1	0.2	0.3	1
	FLUVASTATIN	Yes	4	0	0.5	-0.3	1.2	0.5	0	0.1	0.4	0.8	1
		No	1	0	1.3	.	.	.	1	1.3	1.3	1.3	1
		Total G2	5	0	0.6	-0.1	1.3	0.6	0	0.2	0.6	1.0	1
	PRAVASTATIN	Yes	4	0	0.4	-0.3	1.1	0.4	0	0.1	0.3	0.8	1
		No	0	0
		Total G2	4	0	0.4	-0.3	1.1	0.4	0	0.1	0.3	0.8	1
	EZETIMIBE	Yes	43	4	1.2	0.6	1.7	1.9	0	0.2	0.6	1.2	10
		No	4	1	1.0	-0.2	2.2	0.8	0	0.5	1.1	1.5	2
		Total G2	47	5	1.1	0.6	1.7	1.8	0	0.2	0.7	1.2	10

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.4 Variables related to LLT by status post ACS

14.2.4.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by status post ACS

Table 14.2.4.2.3 Duration of current LLT (years) by status post ACS - FAS

Variable	Therapy	Status post ACS	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
AMPLIAR DUO		Yes	6	0	0.8	-0.2	1.8	1.0	0	0.2	0.6	0.9	3
		No	1	0	2.7	.	.	.	3	2.7	2.7	2.7	3
		Total G2	7	0	1.1	0.0	2.1	1.1	0	0.2	0.7	2.7	3
ATORVASTATIN CALCIUM		Yes	1	0	2.3	.	.	.	2	2.3	2.3	2.3	2
		No	0	0
		Total G2	1	0	2.3	.	.	.	2	2.3	2.3	2.3	2
BEZAFIBRATE		Yes	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
		No	0	0
		Total G2	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE		Yes	7	0	1.7	-1.8	5.2	3.8	0	0.2	0.3	0.4	10
		No	1	0	0.3	.	.	.	0	0.3	0.3	0.3	0
		Total G2	8	0	1.5	-1.5	4.5	3.6	0	0.2	0.3	0.4	10
EZETIMIBE;ROSUVA STATIN		Yes	1	0	0.2	.	.	.	0	0.2	0.2	0.2	0
		No	0	0
		Total G2	1	0	0.2	.	.	.	0	0.2	0.2	0.2	0
FENOFIBRATE		Yes	1	0	0.3	.	.	.	0	0.3	0.3	0.3	0
		No	0	0
		Total G2	1	0	0.3	.	.	.	0	0.3	0.3	0.3	0
INEGY		Yes	6	0	2.0	-1.1	5.2	3.0	0	0.1	0.4	4.0	7
		No	1	0	9.0	.	.	.	9	9.0	9.0	9.0	9

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.4 Variables related to LLT by status post ACS

14.2.4.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by status post ACS

Table 14.2.4.2.3 Duration of current LLT (years) by status post ACS - FAS

Variable	Therapy	Status post ACS	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
		Total G2	7	0	3.0	-0.5	6.6	3.8	0	0.1	0.4	7.4	9
	OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	Yes	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
		No	0	0
		Total G2	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
	ROSUVASTATIN CALCIUM	Yes	1	0	0.4	.	.	.	0	0.4	0.4	0.4	0
		No	0	0
		Total G2	1	0	0.4	.	.	.	0	0.4	0.4	0.4	0
	ZETITOR	Yes	23	0	1.5	0.9	2.0	1.2	0	0.6	1.2	2.0	6
		No	1	0	0.8	.	.	.	1	0.8	0.8	0.8	1
		Total G2	24	0	1.4	0.9	2.0	1.2	0	0.7	1.2	2.0	6

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.5 Variables related to LLT by statin contraindication at baseline

14.2.5.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin contraindication at baseline

Table 14.2.5.1.1 Type of LLT by statin contraindication at baseline - FAS

	Statin contraindication				Total	
	Yes		No		n	%
	n	%	n	%		
Therapy						
Total	90	100.0	105	100.0	195	97.5
Any	81	90.0	102	97.1	183	91.5
COMBINATION THERAPY, E.G. EZETIMIBE	63	70.0	82	78.1	145	72.5
ATORVASTATIN	63	70.0	78	74.3	141	70.5
SIMVASTATIN	44	48.9	35	33.3	79	39.5
ROSUVASTATIN	24	26.7	20	19.0	44	22.0
FLUVASTATIN	17	18.9	10	9.5	27	13.5
PRAVASTATIN	15	16.7	5	4.8	20	10.0
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	1	1.1	5	4.8	6	3.0
CLOFIBRATE	1	1.1	0	0	1	0.5
EZETIMIBE	1	1.1	0	0	1	0.5
FENOFIBRATE	0	0	1	1.0	1	0.5
LAROPIPRANT W/NICOTINIC ACID	1	1.1	0	0	1	0.5
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	1	1.1	0	0	1	0.5
SALMON OIL	1	1.1	0	0	1	0.5

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.5 Variables related to LLT by statin contraindication at baseline

14.2.5.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin contraindication at baseline

Listing 14.2.5.1.2 Listing of other type of LLT by statin contraindication at baseline - FAS

Pat. no.	Statin contraindication	Start of PRALUENT	Type of LLT	Type of combination therapy	Preferred Name	ATC code (level 4)	ATC name (level 4)	Start	End	Dosage (mg/day)	LDL-C (mg/dl)
44001	Yes	14DEC2018	Combination therapy, other options	Omega-3-Fett säure	SALMON OIL	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	09NOV2018		3000	
63001	Yes	04DEC2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 625	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	16APR2015	MAY2015	625	212.7
108001	No	16APR2018	Combination therapy, other options	Cholstagel 625	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	05FEB2018	12NOV2018	625	
194002	Yes	07AUG2018	Combination therapy, other options	Fibrate	CLOFIBRATE	C10AB	FIBRATES	2000			
233001	No	25JUL2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 625 mg	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	2000	2013		440.0
303001	No	03SEP2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 625 mg 2-2-2	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	18APR2008	03SEP2018		

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.5 Variables related to LLT by statin contraindication at baseline

14.2.5.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin contraindication at baseline

Listing 14.2.5.1.2 Listing of other type of LLT by statin contraindication at baseline - FAS

Pat. no.	Statin contraindication	Start of PRALUENT	Type of LLT	Type of combination therapy	Preferred Name	ATC code (level 4)	ATC name (level 4)	Start	End	Dosage (mg/day)	LDL-C (mg/dl)
373002	Yes	16AUG2018	Combination therapy, other options	Ezetemib alleinig	EZETIMIBE	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	02FEB2017	26MAR2019	10	129.0
377001	Yes	11JAN2016	Combination therapy, other options	ZODIN Omega 3 Fetts.	OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	11FEB2008		1	197.2
383001	Yes	18NOV2018	Combination therapy, other options	Tredaptive 1000/20	LAROPIPRANT W/NICOTINIC ACID	C10AD	NICOTINIC ACID AND DERIVATIVES	22APR2010	JAN2013	1000/20	
415001	No	19JUN2017	Combination therapy, other options	Cholestagel 625 mg	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	08DEC2015	19JUN2017	1875	74.0
415002	No	18OCT2017	Combination therapy, other options	Fenofibrat 160 mg	FENOFIBRATE	C10AB	FIBRATES	25JAN2017	Andauernd	160	233.0
419001	No	16OCT2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 325 mg 3x1	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	16AUG2018	01SEP2018	1875	173.0
N= 12											

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.5 Variables related to LLT by statin contraindication at baseline

14.2.5.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin contraindication at baseline

Table 14.2.5.1.3 Maximum daily dose (mg) by statin contraindication at baseline - FAS

Variable	Therapy	Statin contraindicatio n	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Dosage (mg/day)	Simvastatin	Yes	40	4	33.1	27.9	38.3	16.2	10	20.0	40.0	40.0	80
		No	34	1	40.9	32.9	48.8	22.7	10	20.0	40.0	40.0	80
		Total G2	74	5	36.7	32.1	41.3	19.7	10	20.0	40.0	40.0	80
	Atorvastatin	Yes	60	3	37.5	31.6	43.4	22.7	5	20.0	40.0	40.0	80
		No	78	0	56.1	50.6	61.5	24.2	5	40.0	50.0	80.0	80
		Total G2	138	3	48.0	43.8	52.3	25.2	5	40.0	40.0	80.0	80
	Rosuvastatin	Yes	23	1	13.2	8.9	17.4	9.8	3	10.0	10.0	20.0	40
		No	19	1	20.3	12.4	28.3	16.4	1	5.0	20.0	40.0	40
		Total G2	42	2	16.4	12.2	20.6	13.5	1	5.0	10.0	20.0	40
	Fluvastatin	Yes	16	1	33.1	24.3	42.0	16.6	10	20.0	40.0	40.0	80
		No	10	0	33.0	18.7	47.3	20.0	10	20.0	30.0	40.0	80
		Total G2	26	1	33.1	26.0	40.2	17.6	10	20.0	40.0	40.0	80
	Pravastatin	Yes	13	2	22.5	15.2	29.7	12.1	2	20.0	20.0	30.0	40
		No	5	0	30.0	12.4	47.6	14.1	10	20.0	40.0	40.0	40
		Total G2	18	2	24.6	18.2	30.9	12.7	2	20.0	20.0	40.0	40

In case of multiple entries for a specific drug for a patient the maximum dose was chosen
Restricted to patients with an intake of the respective drug

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.5 Variables related to LLT by statin contraindication at baseline

14.2.5.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin contraindication at baseline

Table 14.2.5.1.4 LDL-C value under maximum dose (mg/dl) by statin contraindication at baseline - FAS

Variable	Therapy	Statin contraindication	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
LDL-C (mg/dl) value under maximum dose	Simvastatin	Yes	30	16	146.4	127.2	165.6	51.4	72	120.0	140.0	157.4	363
		No	27	8	183.9	151.1	216.7	82.9	90	135.3	162.0	214.0	522
		Total G2	57	24	164.2	145.6	182.8	70.1	72	126.0	145.0	182.0	522
	Atorvastatin	Yes	46	21	125.7	112.5	138.8	44.2	10	96.3	116.0	144.0	231
		No	68	14	170.2	126.3	214.0	181.2	65	104.0	142.0	175.4	1547
		Total G2	114	35	152.2	125.5	178.9	143.9	10	100.5	127.5	170.0	1547
	Rosuvastatin	Yes	16	8	124.3	101.8	146.7	42.1	39	97.8	113.5	156.3	196
		No	17	4	114.0	96.5	131.4	34.0	47	98.0	110.0	128.0	181
		Total G2	33	12	119.0	105.5	132.4	37.9	39	98.0	113.0	142.0	196
	Fluvastatin	Yes	14	3	139.7	125.1	154.2	25.2	80	120.0	142.5	157.0	176
		No	8	2	141.7	125.8	157.6	19.0	112	128.0	140.0	159.7	166
		Total G2	22	5	140.4	130.4	150.5	22.7	80	126.0	141.5	157.0	176
	Pravastatin	Yes	15	2	128.7	109.6	147.8	34.4	81	98.0	126.0	156.0	195
		No	1	4	212.7	.	.	.	213	212.7	212.7	212.7	213
Total G2		16	6	133.9	113.0	154.9	39.3	81	101.5	128.0	159.0	213	

Restricted to patients with an intake of the respective drug

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.5 Variables related to LLT by statin contraindication at baseline

14.2.5.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin contraindication at baseline

Listing 14.2.5.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by statin contraindication at baseline - FAS

Pat. no.	Statin contraindication at baseline	Reasons
24002	Yes	Im Juni Atorvastatin reduziert auf 40 mg/Day. Ezitemib abgesetzt. Nebenwirkungen 2 Wochen nach Gabe. Muskelschmerzen
25002	Yes	Unverträglichkeit gegen Atorvastatin entwickelt
29001	Yes	Unter Atorvastatin 80 mg wurde Muskelschmerz entwickelt
29002	Yes	Starke Beschwerden in Form von Myalgie, Durchfall, Veränderung der Haut
32001	Yes	Massive Muskelschmerzen unter Sortis, Übelkeit, Schwindel, Muskeldruck unter Crestor
32002	Yes	Unverträglichkeit auf Statine in hohen Dosen und Ezetimib
34001	Yes	Pat hat Statinunverträglichkeit
35002	No	Totale Statinunverträglichkeit. Zwischen 2010-2016 Versuche mit Atorvastatin, Simvastatin, Fluvastatin
36001	No	Medikamentenunverträglichkeit aller Statine, Ezetrol, Fibrate
42001	Yes	Es wurde durch verschiedene Kollegen multiple Statin versucht. Sehr rasch Auftreten von Haarausfall, Muskelschmerzen und Alpträumen (rezidivierend)
42002	No	Ein Abbruch der verschiedenen Statintherapien erfolgte immer wegen medikamentenassoziierten Muskelschmerzen
43001	Yes	Multiple Unverträglichkeiten
43002	No	Multiple Unverträglichkeiten
44001	Yes	Massive Muskelbeschwerden ohne Ck-Erhöhung
44002	Yes	Massive Muskelbeschwerden
45001	Yes	Rasche Nebenwirkung führte zur Therapieabbruch, Muskelschmerzen
45002	No	Nebenwirkungsprofil
50001	Yes	Unverträglichkeit
58001	Yes	Unverträglichkeit+Nebenwirkungen

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.5 Variables related to LLT by statin contraindication at baseline

14.2.5.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin contraindication at baseline

Listing 14.2.5.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by statin contraindication at baseline - FAS

Pat. no.	Statin contraindication at baseline	Reasons
61001	Yes	CK-Erhöhung
62001	Yes	2015 Simvastatin 40 med. induzierte Pankreatitis, 2016 Atorvastatin bis 40 mg, ausgeprägte Magen-Darmbeschwerden, 2017 Ezetrol 10 mg Magen-Darmbeschwerden, 2018 Rosuvastatin Magen-Darmbeschwerden+Myopathie
67001	Yes	Dosis-Steigerung der Statine war wegen Myalgie nicht möglich
69002	Yes	Therapieabbruch nach wenigen Wochen; Fluvastatin und Ezetrol mono (Muskelkrämpfe Beine und Unterarm), Simvastatin und Atorvastatin (Übelkeit). 07/2018 auch Pravasin (Muskelkrämpfe)
77001	No	Atorvastatin > 40 mg nicht toleriert (Myalgien; keine Ck Erhöhung)
87001	Yes	Patient hatte unter diversen Statinen Muskelschmerzen entwickelt
88001	No	Atorvastatin bis 05/2018 mit 4 mg, dann auf Atozet 80/10 erhöht
96001	Yes	Statintherapie wegen Nebenwirkungen beendet.
103001	Yes	Myopathien unter Statintherapie, Atorva-, Simva- und Fluvastatin-unverträglichkeiten
105002	Yes	Myalgien unter Simvastatin/Atorvastatin mit Reexposition beim Hausarzt, als UAW/Berlin gemeldet
107001	Yes	Glaubhafte Muskelbeschwerden ohne CK-Anstieg
108002	Yes	Bericht vom Hausarzt über Myalgien bei genetisch bekannter Myalgien/Myositis, dokumentiert im Gutachten vom 10.4.18 vom Hausarzt! Start der Medikamente vom Hausarzt nicht an uns gemeldet
112001	Yes	Pt. lehnt weitere Statintherapie aufgrund von starken Muskel & Gelenkschmerzen ab.
113001	Yes	Ezetrol nicht toleriert, Rosuvastatin nicht toleriert
116002	No	Mehrere Statine wurden ausprobiert, alle aber vom Pat. nicht toleriert. Atorvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin
126001	Yes	Immer wieder unter Statin Nebenwirkungen Arthralgien, Myopathie, unter Rosuvastatin Schlafstörung, Hautreaktion
145002	No	Seit 2017 Atorvastatin und Ezetemib, darunter wohl keine ausreichende LDL-C Senkung
147001	Yes	Statinunverträglichkeit
148001	No	Pravastatin Unverträglichkeit durch Hausarzt

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.5 Variables related to LLT by statin contraindication at baseline

14.2.5.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin contraindication at baseline

Listing 14.2.5.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by statin contraindication at baseline - FAS

Pat. no.	Statin contraindication at baseline	Reasons
169001	Yes	Lt. schriftlicher Mitteilung HA alle Statine versucht, in 2018 nochmals (niedrig dosiert) Simvastine. ->CK 5405 4/l. Unter anderen Statinen geringerer CK Anstieg. Immer: muskuläre Beschwerden.
169002	No	Atorvastatin 80/Ezetemib 10 seit Jahren...
170001	Yes	Während der Einnahmen fortbestehende Befindlichkeitsstörung und dann Ängste, weitere Therapieoptionen auszuwählen
170002	Yes	Während der Einnahme fortbestehende Befindlichkeitsstörungen und Ablehnung, weitere Therapieoptionen auszuwählen
185002	Yes	->Atorvastatin nicht max. dosiert wegen Muskelsbeschwerden
193001	No	Entf.
194001	No	Gemäß Aussage des Pat bzw. des Hausarztes wurden Therapieversuche mit Atorvastatin und Simvastatin durchgeführt->keine ausreichende LDL-Senkung
194002	Yes	Myalgie unter allen Statinen
195001	Yes	Myalgien bei allen Statinen bei bereits niedriger Dosierung
199001	Yes	Myalgien bereits bei niedriger Dosierung -> dadurch dann abgesetzt
199002	Yes	Pat. hat bereits niedrige Dosis nicht vertragen, keine ausreichende Wirkung
232001	Yes	Unter Simvastatin, Atorvastatin, Fibrat Myalgie und Therapieabbruch. Unter Rosuvastatin Dyspnoe.
244002	Yes	Statin- sowie Ezetrol - Unverträglichkeit
245001	Yes	Statinunverträglichkeit im Verlauf
245002	Yes	Statinunverträglichkeit im Verlauf
249001	Yes	Die Pat. hat unter allen Statinen Muskelschmerzen beklagt!
249002	No	Muskelschmerzen und Subjektio starker Kraftverlust
253001	Yes	Atorvastatin->40 mg nicht toleriert (Muskelbeschwerden)
258002	Yes	Achillessehnenbeschwerden+Schwellung
260001	Yes	Unter Atorvastatin reversibler Anstieg der Leberwerte 2016, ebenso bei anderen Statinen, GI Beschwerden unter Ezetimib 2016

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.5 Variables related to LLT by statin contraindication at baseline

14.2.5.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin contraindication at baseline

Listing 14.2.5.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by statin contraindication at baseline - FAS

Pat. no.	Statin contraindication at baseline	Reasons
275002	No	Unverträglichkeit multipler Statine, maximal 20 mg Fluvastatin tolerabel
280001	No	Abbruch der Therapie mit Ezetimib wg. Anstieg der Lipase >2000 U/l
298002	No	Keine höhere Dosis wegen Myalgien möglich
303002	Yes	Massive Muskelschmerzen unter CSE-Hemmer
313001	Yes	Jeweils klinisch eindeutige Statin-assoziierte Muskelschmerzen (SAMS) (andere Statine vor >12 Monaten)
322002	No	Von bis 04/2018 Ezetimib 10 mg/Simvastatin 40 mg, hierunter schlechter Wert 309 LDL mg/dl
349002	Yes	Muskelschmerzen, CK-Erhöhung
362002	Yes	Atrovastatin 10/80 mg+10/40 mg im tgl. Wechsel! ab 31.05.2017
367001	Yes	Jegliche Höherdosierung konnte nicht durchgeführt werden, da bereits unter den genannten Dosen sign. Muskelschmerzen und Übelkeit auftraten (gesicherter zeitlicher Zusammenhang)
367002	No	Rezidivierende Muskelschmerzen, unter Ezetimib zusätzlich allergische Reaktion mit Erythemen
372002	No	Ezetrol nicht vertragen
373001	Yes	Atrovastatin >10 mg massive Muskelschmerzen
373002	Yes	Muskelschmerzen unter jeglichem Statin
383001	Yes	Atrovastatin 20.12.2016 bis dato 8 mg/d LDL 118
384001	Yes	Pravastatin 10 mg 30.11.18-15.12.18
385002	No	Ezetimib wurde bereits 2016 abgesetzt. Es gibt eine dokumentierte Unverträglichkeit (Simvastatin+Atrovastatin) auf Statin und Ezetrol (Ezetimab), daher keine Statingabe. Unverträglichkeiten auf Simvastatin, Atrovastatin und Fluvastatin
405001	Yes	Muskel-, Gelenkschmerzen unter Statinen, bei Pravastatin zusätzlich Husten Ezetimib nur Myalgien
406002	No	Ezetrol weiter
408001	No	Prava->Albträume rest. Statine: Myalgien+Kraftlosigkeit
416001	Yes	Muskuläre Beschwerden

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.5 Variables related to LLT by statin contraindication at baseline

14.2.5.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin contraindication at baseline

Listing 14.2.5.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by statin contraindication at baseline - FAS

Pat. no.	Statin contraindication at baseline	Reasons
416002	Yes	Allergische Reaktionen bei Einnahme von Atorvastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin=>genaue Einnahme daher nicht bekannt! Ezetimib->Anstieg der Leberwerte!
417001	Yes	Keine Statine->Unverträglichkeit
419002	Yes	Unverträglichkeiten von Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin->LDL Werte: 7/2015=130 mg/dl, 1/2016=142 mg/dl, 11/2016=142 mg/dl; genaue Abfolge nicht eruierbar, Pat. zur Therapie mit Praluent an uns überwiesen worden 1/17
420001	Yes	Genaue Einnahme nicht nachvollziehbar, da Arztwechselnd zu uns erst 2017 überwiesen
421001	Yes	Diverse Statine nicht vertragen, Muskelbeschwerden, genaue Chronologie leider nicht möglich, da Pat. erst seit 8/17 in unserer Behandlung ist
422002	No	Statinunverträglichkeit
423001	No	Pat verträgt nur Rosuvastatin 10 1x pro Woche unter allen anderen Statinen Muskelschmerzen die das Gehen sehr beschwerlich machen
423002	No	Myalgien
N= 86		

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.5 Variables related to LLT by statin contraindication at baseline

14.2.5.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by statin contraindication at baseline

Table 14.2.5.2.1 Name of substance (preferred name) by statin contraindication at baseline - FAS

	Statin contraindication				Total	
	Yes		No		n	%
	n	%	n	%		
Therapy						
Total	90	100.0	105	100.0	195	97.5
Any	65	72.2	89	84.8	154	77.0
EZETIMIBE	25	27.8	25	23.8	50	25.0
ATORVASTATIN	16	17.8	32	30.5	48	24.0
ZETITOR	4	4.4	20	19.0	24	12.0
ROSUVASTATIN	11	12.2	11	10.5	22	11.0
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	7	7.8	1	1.0	8	4.0
AMPLIAR DUO	0	0	7	6.7	7	3.5
SIMVASTATIN	4	4.4	3	2.9	7	3.5
INEGY	1	1.1	5	4.8	6	3.0
FLUVASTATIN	1	1.1	4	3.8	5	2.5
PRAVASTATIN	2	2.2	2	1.9	4	2.0
ATORVASTATIN CALCIUM	1	1.1	0	0	1	0.5
BEZAFIBRATE	1	1.1	0	0	1	0.5
EZETIMIBE;ROSUVASTATIN	0	0	1	1.0	1	0.5
FENOFIBRATE	1	1.1	0	0	1	0.5

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.5 Variables related to LLT by statin contraindication at baseline

14.2.5.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by statin contraindication at baseline

Table 14.2.5.2.1 Name of substance (preferred name) by statin contraindication at baseline - FAS

	Statin contraindication				Total	
	Yes		No		n	%
	n	%	n	%		
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	1	1.1	0	0	1	0.5
ROSUVASTATIN CALCIUM	1	1.1	0	0	1	0.5

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.5 Variables related to LLT by statin contraindication at baseline

14.2.5.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by statin contraindication at baseline

Table 14.2.5.2.2 Daily dose (mg) by statin contraindication at baseline - FAS

Variable	Therapy	Statin contraindication	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Dosage (mg/day)	SIMVASTATIN	Yes	4	0	45.0	29.1	60.9	10.0	40	40.0	40.0	50.0	60
		No	3	0	16.7	2.3	31.0	5.8	10	10.0	20.0	20.0	20
		Total G2	7	0	32.9	17.1	48.6	17.0	10	20.0	40.0	40.0	60
	ATORVASTATIN	Yes	16	0	37.2	27.7	46.7	17.9	5	30.0	40.0	40.0	80
		No	32	0	63.1	56.0	70.2	19.7	40	40.0	80.0	80.0	80
		Total G2	48	0	54.5	47.9	61.0	22.6	5	40.0	40.0	80.0	80
	ROSUVASTATIN	Yes	10	1	11.3	3.2	19.3	11.3	3	5.0	7.5	10.0	40
		No	11	0	24.9	12.8	37.0	18.0	1	5.0	40.0	40.0	40
		Total G2	21	1	18.4	11.0	25.8	16.4	1	5.0	10.0	40.0	40
	FLUVASTATIN	Yes	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
		No	4	0	37.5	-11.8	86.8	31.0	10	15.0	30.0	60.0	80
		Total G2	5	0	34.0	-0.7	68.7	27.9	10	20.0	20.0	40.0	80
	PRAVASTATIN	Yes	2	0	47.5	-301.9	396.9	38.9	20	20.0	47.5	75.0	75
		No	2	0	40.0	.	.	0.0	40	40.0	40.0	40.0	40
		Total G2	4	0	43.8	7.4	80.1	22.9	20	30.0	40.0	57.5	75
	EZETIMIBE	Yes	25	0	9.8	9.4	10.2	1.0	5	10.0	10.0	10.0	10
		No	23	2	10.0	.	.	0.0	10	10.0	10.0	10.0	10
		Total G2	48	2	9.9	9.7	10.1	0.7	5	10.0	10.0	10.0	10

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.5 Variables related to LLT by statin contraindication at baseline

14.2.5.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by statin contraindication at baseline

Table 14.2.5.2.2 Daily dose (mg) by statin contraindication at baseline - FAS

Variable	Therapy	Statin contraindicatio n	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
AMPLIAR DUO	Yes	Yes	0	0
	No	No	7	0	74.3	48.2	100.4	28.2	20	50.0	90.0	90.0	90
	Total G2		7	0	74.3	48.2	100.4	28.2	20	50.0	90.0	90.0	90
ATORVASTATIN CALCIUM	Yes	Yes	1	0	10.0	.	.	.	10	10.0	10.0	10.0	10
	No	No	0	0
	Total G2		1	0	10.0	.	.	.	10	10.0	10.0	10.0	10
BEZAFIBRATE	Yes	Yes	1	0	400.0	.	.	.	400	400.0	400.0	400.0	400
	No	No	0	0
	Total G2		1	0	400.0	.	.	.	400	400.0	400.0	400.0	400
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	Yes	Yes	7	0	1964.3	1118.1	2810.4	914.9	625	1875.0	1875.0	1875.0	3750
	No	No	1	0	3750.0	.	.	.	3750	3750.0	3750.0	3750.0	3750
	Total G2		8	0	2187.5	1304.3	3070.7	1056.4	625	1875.0	1875.0	2812.5	3750
EZETIMIBE;ROSUVA STATIN	Yes	Yes	0	0
	No	No	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
	Total G2		1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
FENOFIBRATE	Yes	Yes	1	0	200.0	.	.	.	200	200.0	200.0	200.0	200
	No	No	0	0
	Total G2		1	0	200.0	.	.	.	200	200.0	200.0	200.0	200
INEGY	Yes	Yes	1	0	50.0	.	.	.	50	50.0	50.0	50.0	50

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.5 Variables related to LLT by statin contraindication at baseline

14.2.5.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by statin contraindication at baseline

Table 14.2.5.2.2 Daily dose (mg) by statin contraindication at baseline - FAS

Variable	Therapy	Statin contraindicatio n	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
		No	5	0	82.0	59.8	104.2	17.9	50	90.0	90.0	90.0	90
		Total G2	6	0	76.7	55.0	98.3	20.7	50	50.0	90.0	90.0	90
	OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	Yes	1	0	3000.0	.	.	.	3000	3000.0	3000.0	3000.0	3000
		No	0	0
		Total G2	1	0	3000.0	.	.	.	3000	3000.0	3000.0	3000.0	3000
	ROSUVASTATIN CALCIUM	Yes	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
		No	0	0
		Total G2	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
	ZETITOR	Yes	4	0	57.5	22.2	92.8	22.2	40	45.0	50.0	70.0	90
		No	19	1	66.8	57.1	76.6	20.3	50	50.0	50.0	90.0	90
		Total G2	23	1	65.2	56.4	74.0	20.4	40	50.0	50.0	90.0	90

In case of multiple entries for a specific drug for a patient the maximum dose was chosen

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.5 Variables related to LLT by statin contraindication at baseline

14.2.5.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by statin contraindication at baseline

Table 14.2.5.2.3 Duration of current LLT (years) by statin contraindication at baseline - FAS

Variable	Therapy	Statin contraindication	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Duration of current LLT (years)	SIMVASTATIN	Yes	4	0	1.5	-0.0	3.0	0.9	0	0.7	1.5	2.2	2
		No	3	0	2.4	-5.0	9.7	3.0	0	0.0	1.4	5.7	6
		Total G2	7	0	1.9	0.1	3.6	1.9	0	0.4	1.4	2.5	6
	ATORVASTATIN	Yes	15	2	0.7	0.4	1.1	0.7	0	0.2	0.8	1.1	2
		No	29	3	1.6	1.0	2.2	1.5	0	0.6	1.1	2.6	5
		Total G2	44	5	1.3	0.9	1.7	1.4	0	0.2	1.0	1.7	5
	ROSUVASTATIN	Yes	10	1	0.3	0.1	0.5	0.3	0	0.1	0.2	0.4	1
		No	11	0	0.2	0.1	0.3	0.2	0	0.1	0.2	0.3	1
		Total G2	21	1	0.3	0.2	0.4	0.2	0	0.1	0.2	0.3	1
	FLUVASTATIN	Yes	1	0	0.2	.	.	.	0	0.2	0.2	0.2	0
		No	4	0	0.7	-0.2	1.6	0.6	0	0.3	0.8	1.2	1
		Total G2	5	0	0.6	-0.1	1.3	0.6	0	0.2	0.6	1.0	1
	PRAVASTATIN	Yes	2	0	0.5	-6.0	7.0	0.7	0	0.0	0.5	1.0	1
		No	2	0	0.3	-1.5	2.2	0.2	0	0.2	0.3	0.5	0
		Total G2	4	0	0.4	-0.3	1.1	0.4	0	0.1	0.3	0.8	1
	EZETIMIBE	Yes	24	2	1.6	0.6	2.5	2.2	0	0.3	0.9	1.6	10
		No	22	3	0.8	0.3	1.2	1.1	0	0.1	0.4	1.0	5
		Total G2	46	5	1.2	0.6	1.7	1.8	0	0.2	0.7	1.2	10

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.5 Variables related to LLT by statin contraindication at baseline

14.2.5.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by statin contraindication at baseline

Table 14.2.5.2.3 Duration of current LLT (years) by statin contraindication at baseline - FAS

Variable	Therapy	Statin contraindicatio n	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
AMPLIAR DUO	Yes	Yes	0	0
	No	No	7	0	1.1	0.0	2.1	1.1	0	0.2	0.7	2.7	3
	Total G2		7	0	1.1	0.0	2.1	1.1	0	0.2	0.7	2.7	3
ATORVASTATIN CALCIUM	Yes	Yes	1	0	2.3	.	.	.	2	2.3	2.3	2.3	2
	No	No	0	0
	Total G2		1	0	2.3	.	.	.	2	2.3	2.3	2.3	2
BEZAFIBRATE	Yes	Yes	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
	No	No	0	0
	Total G2		1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	Yes	Yes	7	0	0.3	0.1	0.4	0.1	0	0.2	0.3	0.4	0
	No	No	1	0	10.4	.	.	.	10	10.4	10.4	10.4	10
	Total G2		8	0	1.5	-1.5	4.5	3.6	0	0.2	0.3	0.4	10
EZETIMIBE;ROSUVA STATIN	Yes	Yes	0	0
	No	No	1	0	0.2	.	.	.	0	0.2	0.2	0.2	0
	Total G2		1	0	0.2	.	.	.	0	0.2	0.2	0.2	0
FENOFIBRATE	Yes	Yes	1	0	0.3	.	.	.	0	0.3	0.3	0.3	0
	No	No	0	0
	Total G2		1	0	0.3	.	.	.	0	0.3	0.3	0.3	0
INEGY	Yes	Yes	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.5 Variables related to LLT by statin contraindication at baseline

14.2.5.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by statin contraindication at baseline

Table 14.2.5.2.3 Duration of current LLT (years) by statin contraindication at baseline - FAS

Variable	Therapy	Statin contraindication	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
		No	5	0	2.4	-1.6	6.4	3.2	0	0.3	0.4	4.0	7
		Total G2	6	0	2.0	-1.1	5.2	3.0	0	0.1	0.4	4.0	7
	OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	Yes	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
		No	0	0
		Total G2	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
	ROSUVASTATIN CALCIUM	Yes	1	0	0.4	.	.	.	0	0.4	0.4	0.4	0
		No	0	0
		Total G2	1	0	0.4	.	.	.	0	0.4	0.4	0.4	0
	ZETITOR	Yes	4	0	1.9	0.9	2.9	0.6	1	1.5	2.1	2.3	2
		No	20	0	1.4	0.8	2.0	1.3	0	0.5	1.1	1.9	6
		Total G2	24	0	1.4	0.9	2.0	1.2	0	0.7	1.2	2.0	6

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance

14.2.6.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin intolerance

Table 14.2.6.1.1 Type of LLT by statin intolerance - FAS

	Statin intolerance						Total	
	Complete		Partial		No		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Therapy								
Total	80	100.0	37	100.0	72	100.0	189	94.5
Any	71	88.8	37	100.0	71	98.6	179	89.5
COMBINATION THERAPY, E.G. EZETIMIBE	53	66.3	27	73.0	58	80.6	138	69.0
ATORVASTATIN	51	63.8	32	86.5	54	75.0	137	68.5
SIMVASTATIN	38	47.5	13	35.1	24	33.3	75	37.5
ROSUVASTATIN	24	30.0	10	27.0	8	11.1	42	21.0
FLUVASTATIN	16	20.0	7	18.9	3	4.2	26	13.0
PRAVASTATIN	15	18.8	4	10.8	1	1.4	20	10.0
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	1	1.3	1	2.7	4	5.6	6	3.0
EZETIMIBE	1	1.3	0	0	0	0	1	0.5
FENOFIBRATE	1	1.3	0	0	0	0	1	0.5
LAROPIPRANT W/NICOTINIC ACID	1	1.3	0	0	0	0	1	0.5
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	0	0	1	2.7	0	0	1	0.5
SALMON OIL	1	1.3	0	0	0	0	1	0.5

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance

14.2.6.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin intolerance

Listing 14.2.6.1.2 Listing of other type of LLT by statin intolerance - FAS

Pat. no.	Statin intolerance	Start of PRALUENT	Type of LLT	Type of combination therapy	Preferred Name	ATC code (level 4)	ATC name (level 4)	Start	End	Dosage (mg/day)	LDL-C (mg/dl)
44001	Complete	14DEC2018	Combination therapy, other options	Omega-3-Fettsäure	SALMON OIL	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	09NOV2018		3000	
63001	Partial	04DEC2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 625	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	16APR2015	MAY2015	625	212.7
108001	No	16APR2018	Combination therapy, other options	Cholstagel 625	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	05FEB2018	12NOV2018	625	
194002		07AUG2018	Combination therapy, other options	Fibrate	CLOFIBRATE	C10AB	FIBRATES	2000			
233001	No	25JUL2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 625 mg	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	2000	2013		440.0
303001	No	03SEP2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 625 mg 2-2-2	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	18APR2008	03SEP2018		

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance

14.2.6.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin intolerance

Listing 14.2.6.1.2 Listing of other type of LLT by statin intolerance - FAS

Pat. no.	Statin intolerance	Start of PRALUENT	Type of LLT	Type of combination therapy	Preferred Name	ATC code (level 4)	ATC name (level 4)	Start	End	Dosage (mg/day)	LDL-C (mg/dl)
373002	Complete	16AUG2018	Combination therapy, other options	Ezetemib alleinig	EZETIMIBE	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	02FEB2017	26MAR2019	10	129.0
377001	Partial	11JAN2016	Combination therapy, other options	ZODIN Omega 3 Fetts.	OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	C10AX	OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	11FEB2008		1	197.2
383001	Complete	18NOV2018	Combination therapy, other options	Tredaptive 1000/20	LAROPIPRANT W/NICOTINIC ACID	C10AD	NICOTINIC ACID AND DERIVATIVES	22APR2010	JAN2013	1000/20	
415001	No	19JUN2017	Combination therapy, other options	Cholestagel 625 mg	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	08DEC2015	19JUN2017	1875	74.0
415002	Complete	18OCT2017	Combination therapy, other options	Fenofibrat 160 mg	FENOFIBRATE	C10AB	FIBRATES	25JAN2017	Andauernd	160	233.0
419001	Complete	16OCT2018	Combination therapy, other options	Cholestagel 325 mg 3x1	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	C10AC	BILE ACID SEQUESTRANTS	16AUG2018	01SEP2018	1875	173.0
N= 12											

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance

14.2.6.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin intolerance

Listing 14.2.6.1.2 Listing of other type of LLT by statin intolerance - FAS

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance

14.2.6.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin intolerance

Table 14.2.6.1.3 Maximum daily dose (mg) by statin intolerance - FAS

Variable	Therapy	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Dosage (mg/day)	Simvastatin	Complete	34	4	32.1	26.8	37.3	14.9	10	20.0	40.0	40.0	80
		Partial	13	0	29.2	21.6	36.8	12.6	10	20.0	40.0	40.0	40
		No	24	0	46.3	36.1	56.4	23.9	10	30.0	40.0	80.0	80
		Total G2	71	4	36.3	31.8	40.9	19.3	10	20.0	40.0	40.0	80
	Atorvastatin	Complete	49	2	33.2	26.5	39.8	23.2	5	20.0	20.0	40.0	80
		Partial	32	0	45.6	37.2	54.1	23.4	10	35.0	40.0	70.0	80
		No	54	0	63.0	57.4	68.5	20.3	20	40.0	80.0	80.0	80
		Total G2	135	2	48.0	43.7	52.4	25.6	5	30.0	40.0	80.0	80
	Rosuvastatin	Complete	22	2	12.8	8.3	17.4	10.3	3	5.0	10.0	20.0	40
		Partial	10	0	13.6	3.0	24.3	14.9	1	2.5	7.5	20.0	40
		No	8	0	31.3	20.8	41.7	12.5	10	20.0	40.0	40.0	40
		Total G2	40	2	16.7	12.3	21.1	13.8	1	5.0	10.0	20.0	40
	Fluvastatin	Complete	15	1	28.7	22.4	34.9	11.3	10	20.0	20.0	40.0	40
		Partial	7	0	32.9	11.0	54.7	23.6	10	20.0	20.0	40.0	80
		No	3	0	53.3	-4.0	110.7	23.1	40	40.0	40.0	80.0	80
		Total G2	25	1	32.8	25.4	40.2	17.9	10	20.0	40.0	40.0	80
	Pravastatin	Complete	14	1	24.4	16.8	32.0	13.2	2	20.0	20.0	40.0	40
		Partial	4	0	25.0	4.5	45.5	12.9	10	15.0	25.0	35.0	40

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance

14.2.6.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin intolerance

Table 14.2.6.1.3 Maximum daily dose (mg) by statin intolerance - FAS

Variable	Therapy	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
		No	1	0	40.0	.	.	.	40	40.0	40.0	40.0	40
		Total G2	19	1	25.4	19.2	31.6	12.9	2	20.0	20.0	40.0	40

In case of multiple entries for a specific drug for a patient the maximum dose was chosen
 Restricted to patients with an intake of the respective drug

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance

14.2.6.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin intolerance

Table 14.2.6.1.4 LDL-C value under maximum dose (mg/dl) by statin intolerance - FAS

Variable	Therapy	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
LDL-C (mg/dl) value under maximum dose	Simvastatin	Complete	26	14	147.0	125.6	168.4	53.0	72	120.0	139.0	160.0	363
		Partial	9	4	185.6	142.3	228.8	56.3	93	142.0	185.0	214.0	270
		No	19	5	178.6	133.2	224.0	94.2	90	123.7	155.0	186.0	522
		Total G2	54	23	164.6	145.1	184.1	71.5	72	124.0	147.0	184.0	522
	Atorvastatin	Complete	34	22	127.4	110.9	143.9	47.2	65	90.0	112.0	146.0	268
		Partial	31	4	149.2	129.8	168.6	52.9	73	114.0	135.3	197.0	273
		No	46	8	177.4	113.2	241.6	216.2	73	104.0	127.0	171.0	1547
		Total G2	111	34	154.2	127.0	181.5	145.0	65	102.0	129.0	171.0	1547
	Rosuvastatin	Complete	16	9	121.8	99.5	144.2	42.0	47	92.2	116.5	151.3	196
		Partial	8	2	120.7	86.4	155.0	41.0	39	106.5	121.0	150.0	172
		No	8	0	117.1	93.5	140.7	28.2	90	100.5	109.5	123.0	181
		Total G2	32	11	120.4	106.8	133.9	37.6	39	99.0	113.5	145.0	196
	Fluvastatin	Complete	13	3	143.7	128.0	159.5	26.1	80	130.0	154.0	160.0	176
		Partial	6	1	133.0	119.6	146.5	12.8	110	126.0	139.1	141.0	143
		No	2	1	137.2	-183.0	457.3	35.6	112	112.0	137.2	162.4	162
		Total G2	21	5	140.0	129.5	150.6	23.2	80	126.0	141.0	157.0	176
	Pravastatin	Complete	13	4	138.5	113.8	163.2	40.9	88	105.0	130.0	162.0	213
		Partial	2	2	108.3	-235.6	452.2	38.3	81	81.2	108.3	135.3	135

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance

14.2.6.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin intolerance

Table 14.2.6.1.4 LDL-C value under maximum dose (mg/dl) by statin intolerance - FAS

Variable	Therapy	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
		No	0	1
		Total G2	15	7	134.5	112.0	157.0	40.7	81	98.0	130.0	162.0	213

Restricted to patients with an intake of the respective drug

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance

14.2.6.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin intolerance

Listing 14.2.6.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by statin intolerance - FAS

Pat. no.	Statin intolerance	Reasons
24002	Partial	Im Juni Atorvastatin reduziert auf 40 mg/Day. Ezitemib abgesetzt. Nebenwirkungen 2 Wochen nach Gabe. Muskelschmerzen
25002	Complete	Unverträglichkeit gegen Atorvastatin entwickelt
29001	Partial	Unter Atorvastatin 80 mg wurde Muskelschmerz entwickelt
29002	Partial	Starke Beschwerden in Form von Myalgie, Durchfall, Veränderung der Haut
32001	Complete	Massive Muskelschmerzen unter Sortis, Übelkeit, Schwindel, Muskeldruck unter Crestor
32002	Partial	Unverträglichkeit auf Statine in hohen Dosen und Ezetimib
34001	Complete	Pat hat Statinunverträglichkeit
35002	Complete	Totale Statinunverträglichkeit. Zwischen 2010-2016 Versuche mit Atorvastatin, Simvastatin, Fluvastatin
36001	Complete	Medikamentenunverträglichkeit aller Statine, Ezetrol, Fibrate
42001	Complete	Es wurde durch verschiedene Kollegen multiple Statin versucht. Sehr rasch Auftreten von Haarausfall, Muskelschmerzen und Alpträumen (rezidivierend)
42002	Complete	Ein Abbruch der verschiedenen Statintherapien erfolgte immer wegen medikamentenassoziierten Muskelschmerzen
43001	Complete	Multiple Unverträglichkeiten
43002	Complete	Multiple Unverträglichkeiten
44001	Complete	Massive Muskelbeschwerden ohne Ck-Erhöhung
44002	Complete	Massive Muskelbeschwerden
45001	Complete	Rasche Nebenwirkung führte zur Therapieabbruch, Muskelschmerzen
45002	No	Nebenwirkungsprofil
50001	Partial	Unverträglichkeit
58001	Complete	Unverträglichkeit+Nebenwirkungen
61001	Complete	CK-Erhöhung

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance

14.2.6.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin intolerance

Listing 14.2.6.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by statin intolerance - FAS

Pat. no.	Statin intolerance	Reasons
62001	Complete	2015 Simvastatin 40 med. induzierte Pankreatitis, 2016 Atorvastatin bis 40 mg, ausgeprägte Magen-Darmbeschwerden, 2017 Ezetrol 10 mg Magen-Darmbeschwerden, 2018 Rosuvastatin Magen-Darmbeschwerden+Myopathie
67001	Complete	Dosis-Steigerung der Statine war wegen Myalgie nicht möglich
69002	Complete	Therapieabbruch nach wenigen Wochen; Fluvastatin und Ezetrol mono (Muskelkrämpfe Beine und Unterarm), Simvastatin und Atorvastatin (Übelkeit). 07/2018 auch Pravasin (Muskelkrämpfe)
77001	Partial	Atorvastatin > 40 mg nicht toleriert (Myalgien; keine Ck Erhöhung)
87001	Complete	Patient hatte unter diversen Statinen Muskelschmerzen entwickelt
88001	No	Atorvastatin bis 05/2018 mit 4 mg, dann auf Atozet 80/10 erhöht
96001	Complete	Statintherapie wegen Nebenwirkungen beendet.
103001	Complete	Myopathien unter Statintherapie, Atorva-, Simva- und Fluvastatin-unverträglichkeiten
105002	Complete	Myalgien unter Simvastatin/Atorvastatin mit Reexposition beim Hausarzt, als UAW/Berlin gemeldet
107001	Partial	Glaubhafte Muskelbeschwerden ohne CK-Anstieg
108002	Complete	Bericht vom Hausarzt über Myalgien bei genetisch bekannter Myalgien/Myositis, dokumentiert im Gutachten vom 10.4.18 vom Hausarzt! Start der Medikamente vom Hausarzt nicht an uns gemeldet
112001	Complete	Pt. lehnt weitere Statintherapie aufgrund von starken Muskel & Gelenkschmerzen ab.
113001	Partial	Ezetrol nicht toleriert, Rosuvastatin nicht toleriert
116002	Complete	Mehrere Statine wurden ausprobiert, alle aber vom Pat. nicht toleriert. Atorvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin
126001		Immer wieder unter Statin Nebenwirkungen Arthralgien, Myopathie, unter Rosuvastatin Schlafstörung, Hautreaktion
145002	No	Seit 2017 Atorvastatin und Ezetemib, darunter wohl keine ausreichende LDL-C Senkung
147001	Complete	Statinunverträglichkeit
148001	No	Pravastatin Unverträglichkeit durch Hausarzt
169001	Complete	Lt. schriftlicher Mitteilung HA alle Statine versucht, in 2018 nochmals (niedrig dosiert) Simvastatin. ->CK 5405 4/l. Unter anderen Statinen geringerer CK Anstieg. Immer: muskuläre Beschwerden.

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance

14.2.6.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin intolerance

Listing 14.2.6.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by statin intolerance - FAS

Pat. no.	Statin intolerance	Reasons
169002	No	Atorvastatin 80/Ezetemib 10 seit Jahren...
170001	Complete	Während der Einnahmen fortbestehende Befindlichkeitsstörung und dann Ängste, weitere Therapieoptionen auszuwählen
170002	Complete	Während der Einnahme fortbestehende Befindlichkeitsstörungen und Ablehnung, weitere Therapieoptionen auszuwählen
185002	Partial	->Atorvastatin nicht max. dosiert wegen Muskelbeschwerden
193001	Partial	Entf.
194001	No	Gemäß Aussage des Pat bzw. des Hausarztes wurden Therapieversuche mit Atorvastatin und Simvastatin durchgeführt->keine ausreichende LDL-Senkung
194002		Myalgie unter allen Statinen
195001	Complete	Myalgien bei allen Statinen bei bereits niedriger Dosierung
199001	Complete	Myalgien bereits bei niedriger Dosierung -> dadurch dann abgesetzt
199002	Complete	Pat. hat bereits niedrige Dosis nicht vertragen, keine ausreichende Wirkung
232001	Complete	Unter Simvastatin, Atorvastatin, Fibrat Myalgie und Therapieabbruch. Unter Rosuvastatin Dyspnoe.
244002	Complete	Statin- sowie Ezetrol - Unverträglichkeit
245001	Complete	Statinunverträglichkeit im Verlauf
245002	Complete	Statinunverträglichkeit im Verlauf
249001	Complete	Die Pat. hat unter allen Statinen Muskelschmerzen beklagt!
249002	Partial	Muskelschmerzen und Subjektio starker Kraftverlust
253001	Partial	Atorvastatin->40 mg nicht toleriert (Muskelbeschwerden)
258002	Complete	Achillessehenschmerzen+Schwellung
260001	Complete	Unter Atorvastatin reversibler Anstieg der Leberwerte 2016, ebenso bei anderen Statinen, GI Beschwerden unter Ezetimib 2016
275002	Partial	Unverträglichkeit multipler Statine, maximal 20 mg Fluvastatin tolerabel
280001	No	Abbruch der Therapie mit Ezetimib wg. Anstieg der Lipase >2000 U/l

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance

14.2.6.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin intolerance

Listing 14.2.6.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by statin intolerance - FAS

Pat. no.	Statin intolerance	Reasons
298002	Partial	Keine höhere Dosis wegen Myalgien möglich
303002	Complete	Massive Muskelschmerzen unter CSE-Hemmer
313001	Complete	Jeweils klinisch eindeutige Statin-assoziierte Muskelschmerzen (SAMS) (andere Statine vor >12 Monaten)
322002		Von bis 04/2018 Ezetimib 10 mg/Simvastatin 40 mg, hierunter schlechter Wert 309 LDL mg/dl
349002	Partial	Muskelschmerzen, CK-Erhöhung
362002	Partial	Atrovastatin 10/80 mg+10/40 mg im tgl. Wechsel! ab 31.05.2017
367001	Complete	Jegliche Höherdosierung konnte nicht durchgeführt werden, da bereits unter den genannten Dosen sign. Muskelschmerzen und Übelkeit auftraten (gesicherter zeitlicher Zusammenhang)
367002	Partial	Rezidivierende Muskelschmerzen, unter Ezetimib zusätzlich allergische Reaktion mit Erythemen
372002	No	Ezetrol nicht vertragen
373001	Partial	Atrovastatin >10 mg massive Muskelschmerzen
373002	Complete	Muskelschmerzen unter jeglichem Statin
383001	Complete	Atrovastatin 20.12.2016 bis dato 8 mg/d LDL 118
384001	Complete	Pravastatin 10 mg 30.11.18-15.12.18
385002	Complete	Ezetimib wurde bereits 2016 abgesetzt. Es gibt eine dokumentierte Unverträglichkeit (Simvastatin+Atrovastatin) auf Statin und Ezetrol (Ezetimab), daher keine Statingabe. Unverträglichkeiten auf Simvastatin, Atrovastatin und Fluvastatin
405001	Complete	Muskel-, Gelenkschmerzen unter Statinen, bei Pravastatin zusätzlich Husten Ezetimib nur Myalgien
406002	Complete	Ezetrol weiter
408001	Complete	Prava->Alpträume rest. Statine: Myalgien+Kraftlosigkeit
416001	Complete	Muskuläre Beschwerden
416002	Complete	Allergische Reaktionen bei Einnahme von Atrovastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin=>genaue Einnahme daher nicht bekannt! Ezetimib->Anstieg der Leberwerte!
417001	Complete	Keine Statine->Unverträglichkeit

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance

14.2.6.1 LLT during the last twelve months before baseline by statin intolerance

Listing 14.2.6.1.5 Reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose by statin intolerance - FAS

Pat. no.	Statin intolerance	Reasons
419002		Unverträglichkeiten von Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin->LDL Werte: 7/2015=130 mg/dl, 1/2016=142 mg/dl, 11/2016=142 mg/dl; genaue Abfolge nicht eruierbar, Pat. zur Therapie mit Praluent an uns überwiesen worden 1/17
420001	Complete	Genaue Einnahme nicht nachvollziehbar, da Arztwechselnd zu uns erst 2017 überwiesen
421001	Complete	Diverse Statine nicht vertragen, Muskelbeschwerden, genaue Chronologie leider nicht möglich, da Pat. erst seit 8/17 in unserer Behandlung ist
422002	Complete	Statinunverträglichkeit
423001	Partial	Pat verträgt nur Rosuvastatin 10 1x pro Woche unter allen anderen Statinen Muskelschmerzen die das Gehen sehr beschwerlich machen
423002	Complete	Myalgien
N= 86		

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance

14.2.6.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by statin intolerance

Table 14.2.6.2.1 Name of substance (preferred name) by statin intolerance - FAS

	Statin intolerance						Total	
	Complete		Partial		No		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Therapy								
Total	80	100.0	37	100.0	72	100.0	189	94.5
Any	48	60.0	36	97.3	66	91.7	150	75.0
EZETIMIBE	23	28.8	8	21.6	17	23.6	48	24.0
ATORVASTATIN	5	6.3	15	40.5	27	37.5	47	23.5
ZETITOR	3	3.8	2	5.4	18	25.0	23	11.5
ROSUVASTATIN	6	7.5	8	21.6	6	8.3	20	10.0
AMPLIAR DUO	1	1.3	2	5.4	4	5.6	7	3.5
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	6	7.5	0	0	1	1.4	7	3.5
SIMVASTATIN	2	2.5	3	8.1	2	2.8	7	3.5
INEGY	1	1.3	0	0	5	6.9	6	3.0
FLUVASTATIN	1	1.3	2	5.4	2	2.8	5	2.5
PRAVASTATIN	2	2.5	1	2.7	1	1.4	4	2.0
ATORVASTATIN CALCIUM	0	0	1	2.7	0	0	1	0.5
BEZAFIBRATE	1	1.3	0	0	0	0	1	0.5
EZETIMIBE;ROSUVASTATIN	0	0	0	0	1	1.4	1	0.5
FENOFIBRATE	1	1.3	0	0	0	0	1	0.5
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	1	1.3	0	0	0	0	1	0.5
ROSUVASTATIN CALCIUM	0	0	1	2.7	0	0	1	0.5

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance

14.2.6.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by statin intolerance

Table 14.2.6.2.1 Name of substance (preferred name) by statin intolerance - FAS

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance

14.2.6.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by statin intolerance

Table 14.2.6.2.2 Daily dose (mg) by statin intolerance - FAS

Variable	Therapy	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Dosage (mg/day)	SIMVASTATIN	Complete	2	0	50.0	-77.1	177.1	14.1	40	40.0	50.0	60.0	60
		Partial	3	0	30.0	-13.0	73.0	17.3	10	10.0	40.0	40.0	40
		No	2	0	20.0	.	.	0.0	20	20.0	20.0	20.0	20
		Total G2	7	0	32.9	17.1	48.6	17.0	10	20.0	40.0	40.0	60
	ATORVASTATIN	Complete	5	0	34.0	9.8	58.2	19.5	10	20.0	40.0	40.0	60
		Partial	15	0	46.7	36.7	56.6	18.0	20	40.0	40.0	40.0	80
		No	27	0	64.4	56.7	72.2	19.5	40	40.0	80.0	80.0	80
		Total G2	47	0	55.5	49.2	61.9	21.7	10	40.0	40.0	80.0	80
	ROSUVASTATIN	Complete	5	1	10.0	2.4	17.6	6.1	5	5.0	10.0	10.0	20
		Partial	8	0	12.7	-1.5	26.8	16.9	1	2.5	5.0	22.5	40
		No	6	0	36.7	28.1	45.2	8.2	20	40.0	40.0	40.0	40
		Total G2	19	1	19.5	11.5	27.6	16.8	1	5.0	10.0	40.0	40
	FLUVASTATIN	Complete	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
		Partial	2	0	15.0	-48.5	78.5	7.1	10	10.0	15.0	20.0	20
		No	2	0	60.0	-194.1	314.1	28.3	40	40.0	60.0	80.0	80
		Total G2	5	0	34.0	-0.7	68.7	27.9	10	20.0	20.0	40.0	80
	PRAVASTATIN	Complete	2	0	57.5	-164.9	279.9	24.7	40	40.0	57.5	75.0	75
		Partial	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
		No	1	0	40.0	.	.	.	40	40.0	40.0	40.0	40

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance

14.2.6.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by statin intolerance

Table 14.2.6.2.2 Daily dose (mg) by statin intolerance - FAS

Variable	Therapy	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
		Total G2	4	0	43.8	7.4	80.1	22.9	20	30.0	40.0	57.5	75
	EZETIMIBE	Complete	23	0	10.0	.	.	0.0	10	10.0	10.0	10.0	10
		Partial	7	1	9.3	7.5	11.0	1.9	5	10.0	10.0	10.0	10
		No	16	1	10.0	.	.	0.0	10	10.0	10.0	10.0	10
		Total G2	46	2	9.9	9.7	10.1	0.7	5	10.0	10.0	10.0	10
	AMPLIAR DUO	Complete	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
		Partial	2	0	70.0	-184.1	324.1	28.3	50	50.0	70.0	90.0	90
		No	4	0	90.0	.	.	0.0	90	90.0	90.0	90.0	90
		Total G2	7	0	74.3	48.2	100.4	28.2	20	50.0	90.0	90.0	90
	ATORVASTATIN CALCIUM	Complete	0	0
		Partial	1	0	10.0	.	.	.	10	10.0	10.0	10.0	10
		No	0	0
		Total G2	1	0	10.0	.	.	.	10	10.0	10.0	10.0	10
	BEZAFIBRATE	Complete	1	0	400.0	.	.	.	400	400.0	400.0	400.0	400
		Partial	0	0
		No	0	0
		Total G2	1	0	400.0	.	.	.	400	400.0	400.0	400.0	400
	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	Complete	6	0	1979.2	928.4	3030.0	1001.3	625	1875.0	1875.0	1875.0	3750
		Partial	0	0
		No	1	0	3750.0	.	.	.	3750	3750.0	3750.0	3750.0	3750
		Total G2	7	0	2232.1	1184.4	3279.9	1132.9	625	1875.0	1875.0	3750.0	3750

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance

14.2.6.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by statin intolerance

Table 14.2.6.2.2 Daily dose (mg) by statin intolerance - FAS

Variable	Therapy	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
EZETIMIBE;ROSUVA STATIN		Complete	0	0
		Partial	0	0
		No	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
		Total G2	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
FENOFIBRATE		Complete	1	0	200.0	.	.	.	200	200.0	200.0	200.0	200
		Partial	0	0
		No	0	0
		Total G2	1	0	200.0	.	.	.	200	200.0	200.0	200.0	200
INEGY		Complete	1	0	50.0	.	.	.	50	50.0	50.0	50.0	50
		Partial	0	0
		No	5	0	82.0	59.8	104.2	17.9	50	90.0	90.0	90.0	90
		Total G2	6	0	76.7	55.0	98.3	20.7	50	50.0	90.0	90.0	90
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER		Complete	1	0	3000.0	.	.	.	3000	3000.0	3000.0	3000.0	3000
		Partial	0	0
		No	0	0
		Total G2	1	0	3000.0	.	.	.	3000	3000.0	3000.0	3000.0	3000
ROSUVASTATIN CALCIUM		Complete	0	0
		Partial	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20
		No	0	0
		Total G2	1	0	20.0	.	.	.	20	20.0	20.0	20.0	20

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance

14.2.6.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by statin intolerance

Table 14.2.6.2.2 Daily dose (mg) by statin intolerance - FAS

Variable	Therapy	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	ZETITOR	Complete	3	0	60.0	-5.7	125.7	26.5	40	40.0	50.0	90.0	90
		Partial	2	0	50.0	.	.	0.0	50	50.0	50.0	50.0	50
		No	17	1	68.8	58.2	79.4	20.6	50	50.0	50.0	90.0	90
		Total G2	22	1	65.9	56.8	75.1	20.6	40	50.0	50.0	90.0	90

In case of multiple entries for a specific drug for a patient the maximum dose was chosen

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance

14.2.6.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by statin intolerance

Table 14.2.6.2.3 Duration of current LLT (years) by statin intolerance - FAS

Variable	Therapy	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Duration of current LLT (years)	SIMVASTATIN	Complete	2	0	2.2	-0.8	5.3	0.3	2	2.0	2.2	2.5	2
		Partial	3	0	0.9	-0.3	2.1	0.5	0	0.4	1.0	1.4	1
		No	2	0	2.9	-33.2	38.9	4.0	0	0.0	2.9	5.7	6
		Total G2	7	0	1.9	0.1	3.6	1.9	0	0.4	1.4	2.5	6
	ATORVASTATIN	Complete	5	0	0.8	-0.2	1.8	0.8	0	0.2	0.8	0.9	2
		Partial	14	2	1.3	0.5	2.1	1.4	0	0.2	0.9	1.9	4
		No	24	3	1.6	1.0	2.3	1.6	0	0.4	1.1	2.2	5
		Total G2	43	5	1.4	1.0	1.9	1.4	0	0.2	1.1	1.9	5
	ROSUVASTATIN	Complete	5	1	0.3	-0.1	0.6	0.3	0	0.1	0.2	0.3	1
		Partial	8	0	0.3	0.1	0.5	0.2	0	0.2	0.3	0.5	1
		No	6	0	0.2	0.1	0.3	0.1	0	0.1	0.2	0.3	0
		Total G2	19	1	0.3	0.2	0.4	0.2	0	0.1	0.2	0.4	1
	FLUVASTATIN	Complete	1	0	0.2	.	.	.	0	0.2	0.2	0.2	0
		Partial	2	0	1.0	-3.2	5.2	0.5	1	0.6	1.0	1.3	1
		No	2	0	0.5	-5.9	6.9	0.7	0	0.0	0.5	1.0	1
		Total G2	5	0	0.6	-0.1	1.3	0.6	0	0.2	0.6	1.0	1
	PRAVASTATIN	Complete	2	0	0.1	-1.2	1.4	0.1	0	0.0	0.1	0.2	0
		Partial	1	0	1.0	.	.	.	1	1.0	1.0	1.0	1

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance

14.2.6.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by statin intolerance

Table 14.2.6.2.3 Duration of current LLT (years) by statin intolerance - FAS

Variable	Therapy	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
		No	1	0	0.5	.	.	.	0	0.5	0.5	0.5	0
		Total G2	4	0	0.4	-0.3	1.1	0.4	0	0.1	0.3	0.8	1
	EZETIMIBE	Complete	22	1	1.0	0.5	1.6	1.3	0	0.2	0.5	1.2	5
		Partial	7	2	1.0	0.5	1.5	0.5	0	0.8	0.9	1.5	2
		No	15	2	0.8	0.1	1.5	1.3	0	0.1	0.3	1.1	5
		Total G2	44	5	1.0	0.6	1.3	1.2	0	0.2	0.6	1.2	5
	AMPLIAR DUO	Complete	1	0	0.5	.	.	.	0	0.5	0.5	0.5	0
		Partial	2	0	1.4	-14.6	17.4	1.8	0	0.2	1.4	2.7	3
		No	4	0	1.1	-0.7	2.9	1.2	0	0.4	0.8	1.8	3
		Total G2	7	0	1.1	0.0	2.1	1.1	0	0.2	0.7	2.7	3
	ATORVASTATIN CALCIUM	Complete	0	0
		Partial	1	0	2.3	.	.	.	2	2.3	2.3	2.3	2
		No	0	0
		Total G2	1	0	2.3	.	.	.	2	2.3	2.3	2.3	2
	BEZAFIBRATE	Complete	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
		Partial	0	0
		No	0	0
		Total G2	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
	COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	Complete	6	0	0.3	0.1	0.4	0.1	0	0.2	0.3	0.3	0
		Partial	0	0
		No	1	0	10.4	.	.	.	10	10.4	10.4	10.4	10

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance

14.2.6.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by statin intolerance

Table 14.2.6.2.3 Duration of current LLT (years) by statin intolerance - FAS

Variable	Therapy	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
EZETIMIBE;ROSUVA STATIN		Total G2	7	0	1.7	-1.8	5.2	3.8	0	0.2	0.3	0.4	10
		Complete	0	0
		Partial	0	0
		No	1	0	0.2	.	.	.	0	0.2	0.2	0.2	0
FENOFIBRATE		Total G2	1	0	0.2	.	.	.	0	0.2	0.2	0.2	0
		Complete	1	0	0.3	.	.	.	0	0.3	0.3	0.3	0
		Partial	0	0
		No	0	0
INEGY		Total G2	1	0	0.3	.	.	.	0	0.3	0.3	0.3	0
		Complete	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
		Partial	0	0
		No	5	0	2.4	-1.6	6.4	3.2	0	0.3	0.4	4.0	7
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER		Total G2	6	0	2.0	-1.1	5.2	3.0	0	0.1	0.4	4.0	7
		Complete	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
		Partial	0	0
		No	0	0
ROSUVASTATIN CALCIUM		Total G2	1	0	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
		Complete	0	0
		Partial	1	0	0.4	.	.	.	0	0.4	0.4	0.4	0
		No	0	0

14 Subgroup analyses

14.2 Variables related to LLT

14.2.6 Variables related to LLT by statin intolerance

14.2.6.2 Current LLT before start of therapy with PRALUENT by statin intolerance

Table 14.2.6.2.3 Duration of current LLT (years) by statin intolerance - FAS

Variable	Therapy	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	ZETITOR	Total G2	1	0	0.4	.	.	.	0	0.4	0.4	0.4	0
		Complete	3	0	1.7	0.1	3.3	0.6	1	1.0	1.9	2.2	2
		Partial	2	0	1.8	-5.9	9.5	0.9	1	1.2	1.8	2.4	2
		No	18	0	1.4	0.7	2.0	1.4	0	0.4	1.0	1.9	6
		Total G2	23	0	1.4	0.9	2.0	1.3	0	0.6	1.2	2.0	6

14 Subgroup analyses

14.3 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT

14.3.1 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT by statin contraindication at baseline - FAS

Table 14.3.1.1 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT by statin contraindication at baseline - FAS

		Statin contraindication at baseline			Total n (%)
		Yes n (%)	No n (%)	Missing n (%)	
Change in previous LLT parallel to start of PRALUENT	Yes	16 (18.4)	16 (15.7)	1 (25.0)	32 (16.9)
	No	71 (81.6)	86 (84.3)	3 (75.0)	157 (83.1)
	Missing	3	3	1	6
	Total	87 (100.0)	102 (100.0)	4 (100.0)	189 (100.0)

14 Subgroup analyses

14.3 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT

14.3.1 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT by statin contraindication at baseline - FAS

Table 14.3.1.2 Type of LLT by statin contraindication at baseline - FAS for patients with change of therapy

	Statin contraindication				Total	
	Yes		No			
	n	%	n	%	n	%
Therapy						
Total	16	100.0	16	100.0	32	97.0
Any change in therapy	16	100.0	15	93.8	31	93.9
Atorvastatin	7	43.8	13	81.3	20	60.6
Ezetimibe	6	37.5	10	62.5	16	48.5
Rosuvastatin	4	25.0	6	37.5	10	30.3
Bile acid sequestrants	3	18.8	6	37.5	9	27.3
Fluvastatin	2	12.5	5	31.3	7	21.2
Simvastatin	2	12.5	5	31.3	7	21.2
Fibrates	1	6.3	5	31.3	6	18.2
Lovastatin	1	6.3	5	31.3	6	18.2
Pravastatin	1	6.3	5	31.3	6	18.2

14 Subgroup analyses

14.3 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT

14.3.1 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT by statin contraindication at baseline - FAS

Table 14.3.1.3 Daily dose (mg) of each LLT at start of therapy with PRALUENT by statin contraindication at baseline - FAS

Variable	Therapy	Statin contraindication	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Dosage (mg/day)	Simvastatin	Yes	5	0	32.0	3.7	60.3	22.8	0	20.0	40.0	40.0	60
		No	8	0	6.3	-1.4	13.9	9.2	0	0.0	0.0	15.0	20
		Total G2	13	0	16.2	4.2	28.1	19.8	0	0.0	10.0	20.0	60
	Atorvastatin	Yes	20	0	23.5	14.6	32.4	19.0	0	5.0	20.0	40.0	60
		No	37	0	49.2	39.3	59.1	29.7	0	40.0	40.0	80.0	80
		Total G2	57	0	40.2	32.5	47.9	29.0	0	20.0	40.0	80.0	80
	Rosuvastatin	Yes	11	0	8.4	0.2	16.6	12.2	0	0.0	5.0	10.0	40
		No	16	0	17.4	7.4	27.4	18.7	0	0.0	7.5	40.0	40
		Total G2	27	0	13.8	7.1	20.4	16.7	0	0.0	5.0	40.0	40
	Lovastatin	Yes	1	0	0.0	.	.	.	0	0.0	0.0	0.0	0
		No	5	0	0.0	.	.	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0
		Total G2	6	0	0.0	.	.	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0
	Fluvastatin	Yes	2	0	2.5	-29.3	34.3	3.5	0	0.0	2.5	5.0	5
		No	9	0	16.7	-4.4	37.7	27.4	0	0.0	0.0	20.0	80
		Total G2	11	0	14.1	-2.8	31.0	25.2	0	0.0	0.0	20.0	80
	Pravastatin	Yes	3	0	31.7	-64.8	128.1	38.8	0	0.0	20.0	75.0	75
		No	6	0	6.7	-10.5	23.8	16.3	0	0.0	0.0	0.0	40
		Total G2	9	0	15.0	-5.3	35.3	26.5	0	0.0	0.0	20.0	75
	Fibrates	Yes	3	0	200.0	-296.8	696.8	200.0	0	0.0	200.0	400.0	400

14 Subgroup analyses

14.3 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT

14.3.1 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT by statin contraindication at baseline - FAS

Table 14.3.1.3 Daily dose (mg) of each LLT at start of therapy with PRALUENT by statin contraindication at baseline - FAS

Variable	Therapy	Statin contraindication	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
		No	5	0	0.0	.	.	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0
		Total G2	8	0	75.0	-49.4	199.4	148.8	0	0.0	0.0	100.0	400
	Bile acid sequestrants	Yes	9	0	1458.3	559.6	2357.1	1169.3	0	625.0	1875.0	1875.0	3750
		No	6	0	0.0	.	.	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0
		Total G2	15	0	875.0	236.8	1513.2	1152.4	0	0.0	0.0	1875.0	3750
	Ezetimibe	Yes	28	0	8.8	7.5	10.0	3.2	0	10.0	10.0	10.0	10
		No	29	1	7.9	6.4	9.5	4.1	0	10.0	10.0	10.0	10
		Total G2	57	1	8.3	7.4	9.3	3.7	0	10.0	10.0	10.0	10
	Combination therapy, e.g. ezetimibe	Yes	3	0	63.3	6.0	120.7	23.1	50	50.0	50.0	90.0	90
		No	26	1	71.9	62.9	80.9	22.3	20	50.0	90.0	90.0	90
		Total G2	29	1	71.0	62.6	79.4	22.1	20	50.0	90.0	90.0	90
	Combination therapy, other options	Yes	1	0	3000.0	.	.	.	3000	3000.0	3000.0	3000.0	3000
		No	0	0
		Total G2	1	0	3000.0	.	.	.	3000	3000.0	3000.0	3000.0	3000

In case of multiple entries for a specific drug for a patient the maximum dose was chosen

14 Subgroup analyses

14.3 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT

14.3.2 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT by statin intolerance at baseline - FAS

Table 14.3.2.1 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT by statin intolerance at baseline - FAS

		Statin intolerance				Total n (%)
		Complete n (%)	Partial n (%)	No n (%)	Missing n (%)	
Change in previous LLT parallel to start of PRALUENT						
	Yes	8 (10.3)	10 (27.0)	11 (15.9)	4 (44.4)	29 (15.8)
	No	70 (89.7)	27 (73.0)	58 (84.1)	5 (55.6)	155 (84.2)
	Missing	2	0	3	2	5
	Total	78 (100.0)	37 (100.0)	69 (100.0)	9 (100.0)	184 (100.0)

14 Subgroup analyses

14.3 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT

14.3.2 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT by statin intolerance at baseline - FAS

Table 14.3.2.2 Type of LLT by statin intolerance at baseline - FAS for patients with change of therapy

	Statin intolerance						Total	
	Complete		Partial		No		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Therapy								
Total	8	100.0	10	100.0	11	100.0	29	87.9
Any change in therapy	8	100.0	10	100.0	10	90.9	28	84.8
Atorvastatin	3	37.5	6	60.0	9	81.8	18	54.5
Ezetimibe	3	37.5	5	50.0	5	45.5	13	39.4
Rosuvastatin	3	37.5	4	40.0	2	18.2	9	27.3
Bile acid sequestrants	2	25.0	3	30.0	2	18.2	7	21.2
Fluvastatin	2	25.0	3	30.0	1	9.1	6	18.2
Simvastatin	1	12.5	4	40.0	1	9.1	6	18.2
Fibrates	1	12.5	3	30.0	1	9.1	5	15.2
Lovastatin	1	12.5	3	30.0	1	9.1	5	15.2
Pravastatin	1	12.5	3	30.0	1	9.1	5	15.2

14 Subgroup analyses

14.3 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT

14.3.2 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT by statin intolerance at baseline - FAS

Table 14.3.2.3 Daily dose (mg) of each LLT at start of therapy with PRALUENT by statin intolerance at baseline - FAS

Variable	Therapy	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Dosage (mg/day)	Simvastatin	Complete	3	0	33.3	-42.6	109.2	30.6	0	0.0	40.0	60.0	60
		Partial	6	0	11.7	-5.1	28.5	16.0	0	0.0	5.0	20.0	40
		No	3	0	13.3	-15.4	42.0	11.5	0	0.0	20.0	20.0	20
		Total G2	12	0	17.5	4.8	30.2	20.1	0	0.0	15.0	30.0	60
	Atorvastatin	Complete	8	0	21.3	2.1	40.4	23.0	0	0.0	15.0	40.0	60
		Partial	18	0	27.8	17.1	38.5	21.6	0	10.0	40.0	40.0	80
		No	30	0	56.0	45.7	66.3	27.5	0	40.0	70.0	80.0	80
		Total G2	56	0	42.0	34.2	49.7	29.1	0	20.0	40.0	80.0	80
	Rosuvastatin	Complete	6	0	5.8	-2.6	14.2	8.0	0	0.0	2.5	10.0	20
		Partial	10	0	9.1	-2.6	20.8	16.3	0	0.0	2.0	5.0	40
		No	8	0	28.8	15.0	42.5	16.4	0	15.0	40.0	40.0	40
		Total G2	24	0	14.9	7.5	22.2	17.4	0	0.0	5.0	40.0	40
	Lovastatin	Complete	1	0	0.0	.	.	.	0	0.0	0.0	0.0	0
		Partial	3	0	0.0	.	.	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0
		No	1	0	0.0	.	.	.	0	0.0	0.0	0.0	0
		Total G2	5	0	0.0	.	.	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0
	Fluvastatin	Complete	2	0	2.5	-29.3	34.3	3.5	0	0.0	2.5	5.0	5
		Partial	5	0	6.0	-5.1	17.1	8.9	0	0.0	0.0	10.0	20
		No	3	0	40.0	-59.4	139.4	40.0	0	0.0	40.0	80.0	80
		Total G2	10	0	15.5	-3.2	34.2	26.1	0	0.0	2.5	20.0	80

14 Subgroup analyses

14.3 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT

14.3.2 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT by statin intolerance at baseline - FAS

Table 14.3.2.3 Daily dose (mg) of each LLT at start of therapy with PRALUENT by statin intolerance at baseline - FAS

Variable	Therapy	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Pravastatin		Complete	3	0	38.3	-54.9	131.6	37.5	0	0.0	40.0	75.0	75
		Partial	4	0	5.0	-10.9	20.9	10.0	0	0.0	0.0	10.0	20
		No	1	0	0.0	.	.	.	0	0.0	0.0	0.0	0
		Total G2	8	0	16.9	-6.2	40.0	27.6	0	0.0	0.0	30.0	75
Fibrates		Complete	3	0	200.0	-296.8	696.8	200.0	0	0.0	200.0	400.0	400
		Partial	3	0	0.0	.	.	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0
		No	1	0	0.0	.	.	.	0	0.0	0.0	0.0	0
		Total G2	7	0	85.7	-59.8	231.2	157.4	0	0.0	0.0	200.0	400
Bile acid sequestrants		Complete	8	0	1640.6	716.9	2564.3	1104.9	0	937.5	1875.0	1875.0	3750
		Partial	3	0	0.0	.	.	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0
		No	2	0	0.0	.	.	0.0	0	0.0	0.0	0.0	0
		Total G2	13	0	1009.6	294.0	1725.2	1184.2	0	0.0	625.0	1875.0	3750
Ezetimibe		Complete	24	0	9.2	8.0	10.4	2.8	0	10.0	10.0	10.0	10
		Partial	11	1	6.8	3.7	9.9	4.6	0	0.0	10.0	10.0	10
		No	19	0	8.9	7.4	10.5	3.2	0	10.0	10.0	10.0	10
		Total G2	54	1	8.6	7.7	9.5	3.4	0	10.0	10.0	10.0	10
Combination therapy, e.g. ezetimibe		Complete	3	0	53.3	-33.9	140.6	35.1	20	20.0	50.0	90.0	90
		Partial	3	0	50.0	.	.	0.0	50	50.0	50.0	50.0	50
		No	22	1	77.3	68.8	85.7	19.1	50	50.0	90.0	90.0	90
		Total G2	28	1	71.8	63.2	80.4	22.1	20	50.0	90.0	90.0	90

14 Subgroup analyses

14.3 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT

14.3.2 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT by statin intolerance at baseline - FAS

Table 14.3.2.3 Daily dose (mg) of each LLT at start of therapy with PRALUENT by statin intolerance at baseline - FAS

Variable	Therapy	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	Combination therapy, other options	Complete	1	0	3000.0	.	.	.	3000	3000.0	3000.0	3000.0	3000
		Partial	0	0
		No	0	0
		Total G2	1	0	3000.0	.	.	.	3000	3000.0	3000.0	3000.0	3000

In case of multiple entries for a specific drug for a patient the maximum dose was chosen

14 Subgroup analyses

14.4 Variables related to CHD by FH

Table 14.4.1 Type of CHD by FH - FAS

	Overall FH diagnosis						Total	
	Yes		No		Unknown		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Total	95	100.0	97	100.0	7	100.0	199	99.5
Number of patients with CHD	94	98.9	96	99.0	6	85.7	196	98.0
Angiographically proven CHD	93	97.9	96	99.0	6	85.7	195	97.5
Percutaneous coronary intervention	72	75.8	79	81.4	5	71.4	156	78.0
Coronary bypass surgery	21	22.1	19	19.6	1	14.3	41	20.5

Multiple entries possible

14 Subgroup analyses

14.4 Variables related to CHD by FH

Table 14.4.2 Number of vessels with $\geq 50\%$ stenosis by FH - FAS patients with angiographically proven CHD

		Overall FH diagnosis				
		Yes n (%)	No n (%)	Unknown n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Number of vessels with $\geq 50\%$ stenosis	1 vessel	27 (30.3)	33 (34.7)	0 (0.0)	1 (100.0)	60 (31.9)
	2 vessels	22 (24.7)	26 (27.4)	4 (100.0)	0 (0.0)	52 (27.7)
	3 vessels	40 (44.9)	36 (37.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	76 (40.4)
	Missing	4	1	2	0	7
	Total	89 (100.0)	95 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	188 (100.0)

14 Subgroup analyses

14.4 Variables related to CHD by FH

Table 14.4.3 Time since CHD event (years) by FH - FAS patients with angiographically proven CHD

Variable	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Time since event (years)	Yes	89	4	6.4	5.1	7.8	6.4	0	1.0	4.0	10.0	30
	No	86	10	5.3	4.1	6.5	5.6	0	2.0	3.5	6.0	26
	Unknown	5	1	6.6	-3.6	16.8	8.2	1	2.0	4.0	5.0	21
	Missing G1	1	0	0.0	.	.	.	0	0.0	0.0	0.0	0
	Total G1	181	15	5.9	5.0	6.7	6.1	0	1.0	4.0	9.0	30

14 Subgroup analyses

14.4 Variables related to CHD by FH

Table 14.4.4 Type of stent by FH - FAS patients with PCI

	Overall FH diagnosis						Total	
	Yes		No		Unknown		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Total	72	100.0	79	100.0	5	100.0	156	99.4
Number of patients with stent	61	84.7	72	91.1	2	40.0	135	86.0
DES	56	77.8	67	84.8	2	40.0	125	79.6
BMS	8	11.1	7	8.9	0	0	15	9.6
Scaffold	1	1.4	0	0	0	0	1	0.6

14 Subgroup analyses

14.4 Variables related to CHD by FH

Table 14.4.5 Time since intervention (years) by FH - FAS patients with PCI

Variable	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Time since first intervention (years)	Yes	68	4	5.1	3.9	6.3	4.9	0	1.0	4.0	8.0	19
	No	72	7	4.9	3.6	6.1	5.2	0	2.0	3.5	5.5	26
	Unknown	4	1	2.3	-0.8	5.3	1.9	1	1.0	1.5	3.5	5
	Missing G1	1	0	0.0	.	.	.	0	0.0	0.0	0.0	0
	Total G1	145	12	4.9	4.1	5.7	5.0	0	1.0	3.0	6.0	26
Time since second intervention (years)	Yes	29	43	2.0	0.7	3.2	3.3	-1	0.0	1.0	3.0	17
	No	25	54	3.4	1.7	5.1	4.1	0	1.0	2.0	4.0	20
	Unknown	1	4	2.0	.	.	.	2	2.0	2.0	2.0	2
	Missing G1	0	1
	Total G1	55	102	2.6	1.6	3.6	3.7	-1	1.0	2.0	3.0	20

14 Subgroup analyses

14.4 Variables related to CHD by FH

Table 14.4.6 Time since surgery (years) by FH - FAS patients with coronary bypass surgery

Variable	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Time since first surgery (years)	Yes	20	1	8.2	3.6	12.7	9.8	0	1.0	5.0	10.0	30
	No	17	2	4.2	1.6	6.9	5.1	0	1.0	3.0	4.0	20
	Unknown	1	0	0.0	.	.	.	0	0.0	0.0	0.0	0
	Total G1	38	3	6.2	3.5	8.8	8.1	0	1.0	3.0	9.0	30
Time since second surgery (years)	Yes	1	20	15.0	.	.	.	15	15.0	15.0	15.0	15
	No	2	17	2.0	-23.4	27.4	2.8	0	0.0	2.0	4.0	4
	Unknown	0	1
	Total G1	3	38	6.3	-13.0	25.6	7.8	0	0.0	4.0	15.0	15

14 Subgroup analyses

14.4 Variables related to CHD by FH

Table 14.4.7 Status post acute coronary syndrome (ACS) by FH - FAS

	Overall FH diagnosis						Total	
	Yes		No		Unknown		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Total	95	100.0	97	100.0	7	100.0	199	99.5
Any status after acute coronary syndrome given	83	87.4	82	84.5	4	57.1	169	84.5
Unstable angina pectoris	41	43.2	52	53.6	0	0	93	46.5
ST elevation myocardial infarction	26	27.4	27	27.8	2	28.6	55	27.5
Non-ST elevation myocardial infarction	28	29.5	20	20.6	2	28.6	50	25.0

Multiple entries possible

14 Subgroup analyses

14.4 Variables related to CHD by FH

Table 14.4.8 Location of ST elevation myocardial infarction by FH - FAS patients with ST elevation myocardial infarction

	Overall FH diagnosis						Total	
	Yes		No		Unknown		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Total	26	100.0	27	100.0	2	100.0	55	100.0
Any location given	24	92.3	23	85.2	1	50.0	48	87.3
Anterior wall	14	53.8	14	51.9	1	50.0	29	52.7
Posterior wall	11	42.3	9	33.3	0	0	20	36.4

14 Subgroup analyses

14.4 Variables related to CHD by FH

Table 14.4.9 CHD and/or ACS by FH - FAS

		Overall FH diagnosis				
		Yes n (%)	No n (%)	Unknown n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
CHD/ACS	CHD and ACS	82 (86.3)	81 (83.5)	4 (57.1)	0 (0.0)	167 (83.9)
	CHD only	12 (12.6)	15 (15.5)	2 (28.6)	1 (100.0)	29 (14.6)
	ACS only	1 (1.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	No CHD or ACS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Missing	0	0	0	0	0
	Total	95 (100.0)	97 (100.0)	7 (100.0)	1 (100.0)	199 (100.0)

14 Subgroup analyses

14.5 Variables related to CHD by diabetes mellitus

Table 14.5.1 Type of CHD by diabetes mellitus - FAS

	Diabetes mellitus						Total	
	Type 1		Type 2		No		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Total	6	100.0	51	100.0	138	100.0	195	97.5
Number of patients with CHD	6	100.0	51	100.0	135	97.8	192	96.0
Angiographically proven CHD	6	100.0	51	100.0	134	97.1	191	95.5
Percutaneous coronary intervention	6	100.0	39	76.5	110	79.7	155	77.5
Coronary bypass surgery	0	0	13	25.5	25	18.1	38	19.0

Multiple entries possible

14 Subgroup analyses

14.5 Variables related to CHD by diabetes mellitus

Table 14.5.2 Number of vessels with $\geq 50\%$ stenosis by diabetes mellitus - FAS patients with angiographically proven CHD

		Diabetes mellitus				Total n (%)
		Type 1 n (%)	Type 2 n (%)	No n (%)	Missing n (%)	
Number of vessels with $\geq 50\%$ stenosis	1 vessel	2 (33.3)	15 (30.6)	42 (32.3)	2 (50.0)	59 (31.9)
	2 vessels	0 (0.0)	11 (22.4)	41 (31.5)	0 (0.0)	52 (28.1)
	3 vessels	4 (66.7)	23 (46.9)	47 (36.2)	2 (50.0)	74 (40.0)
	Missing	0	2	4	1	6
	Total	6 (100.0)	49 (100.0)	130 (100.0)	4 (100.0)	185 (100.0)

14 Subgroup analyses

14.5 Variables related to CHD by diabetes mellitus

Table 14.5.3 Time since CHD event (years) by diabetes mellitus - FAS patients with angiographically proven CHD

Variable	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Time since event (years)	Type 1	6	0	7.7	0.8	14.6	6.6	1	3.0	5.5	13.0	18
	Type 2	46	5	6.7	4.8	8.6	6.3	0	2.0	4.0	11.0	29
	No	124	10	5.4	4.3	6.5	6.0	0	1.0	3.0	7.5	30
	Missing G1	5	0	7.4	1.9	12.9	4.4	0	7.0	9.0	10.0	11
	Total G1	181	15	5.9	5.0	6.7	6.1	0	1.0	4.0	9.0	30

14 Subgroup analyses

14.5 Variables related to CHD by diabetes mellitus

Table 14.5.4 Type of stent by diabetes mellitus - FAS patients with PCI

	Diabetes mellitus						Total	
	Type 1		Type 2		No		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Total	6	100.0	39	100.0	110	100.0	155	98.7
Number of patients with stent	4	66.7	32	82.1	98	89.1	134	85.4
DES	4	66.7	31	79.5	90	81.8	125	79.6
BMS	0	0	1	2.6	13	11.8	14	8.9
Scaffold	0	0	1	2.6	0	0	1	0.6

14 Subgroup analyses

14.5 Variables related to CHD by diabetes mellitus

Table 14.5.5 Time since intervention (years) by diabetes mellitus - FAS patients with PCI

Variable	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Time since first intervention (years)	Type 1	5	1	6.2	-2.5	14.9	7.0	1	2.0	3.0	7.0	18
	Type 2	34	5	4.7	3.2	6.2	4.2	0	1.0	3.5	7.0	16
	No	104	6	4.9	3.9	5.9	5.1	0	1.0	3.5	5.5	26
	Missing G1	2	0	4.5	-52.7	61.7	6.4	0	0.0	4.5	9.0	9
	Total G1	145	12	4.9	4.1	5.7	5.0	0	1.0	3.0	6.0	26
Time since second intervention (years)	Type 1	1	5	2.0	.	.	.	2	2.0	2.0	2.0	2
	Type 2	13	26	1.9	0.6	3.2	2.1	-1	1.0	2.0	2.0	7
	No	41	69	2.8	1.5	4.1	4.1	0	1.0	2.0	4.0	20
	Missing G1	0	2
	Total G1	55	102	2.6	1.6	3.6	3.7	-1	1.0	2.0	3.0	20

14 Subgroup analyses

14.5 Variables related to CHD by diabetes mellitus

Table 14.5.6 Time since surgery (years) by diabetes mellitus - FAS patients with coronary bypass surgery

Variable	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Time since first surgery (years)	Type 2	12	1	8.8	2.4	15.1	10.0	0	1.5	5.0	12.0	29
	No	24	1	4.9	1.9	7.9	7.2	0	1.0	1.5	6.5	30
	Missing G1	2	1	6.0	-44.8	56.8	5.7	2	2.0	6.0	10.0	10
	Total G1	38	3	6.2	3.5	8.8	8.1	0	1.0	3.0	9.0	30
Time since second surgery (years)	Type 2	1	12	0.0	.	.	.	0	0.0	0.0	0.0	0
	No	2	23	9.5	-60.4	79.4	7.8	4	4.0	9.5	15.0	15
	Missing G1	0	3
	Total G1	3	38	6.3	-13.0	25.6	7.8	0	0.0	4.0	15.0	15

14 Subgroup analyses

14.5 Variables related to CHD by diabetes mellitus

Table 14.5.7 Status post acute coronary syndrome (ACS) by diabetes mellitus - FAS

	Diabetes mellitus						Total	
	Type 1		Type 2		No		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Total	6	100.0	51	100.0	138	100.0	195	97.5
Any status after acute coronary syndrome given	6	100.0	46	90.2	113	81.9	165	82.5
Unstable angina pectoris	3	50.0	27	52.9	59	42.8	89	44.5
ST elevation myocardial infarction	2	33.3	9	17.6	44	31.9	55	27.5
Non-ST elevation myocardial infarction	1	16.7	14	27.5	35	25.4	50	25.0

Multiple entries possible

14 Subgroup analyses

14.5 Variables related to CHD by diabetes mellitus

Table 14.5.8 Location of ST elevation myocardial infarction by diabetes mellitus - FAS patients with ST elevation myocardial infarction

	Diabetes mellitus						Total	
	Type 1		Type 2		No		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Total	2	100.0	9	100.0	44	100.0	55	100.0
Any location given	2	100.0	6	66.7	40	90.9	48	87.3
Anterior wall	2	100.0	2	22.2	25	56.8	29	52.7
Posterior wall	0	0	4	44.4	16	36.4	20	36.4

14 Subgroup analyses

14.5 Variables related to CHD by diabetes mellitus

Table 14.5.9 CHD and/or ACS by diabetes mellitus - FAS

		Diabetes mellitus				
		Type 1 n (%)	Type 2 n (%)	No n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
CHD/ACS	CHD and ACS	6 (100.0)	46 (90.2)	111 (80.4)	4 (80.0)	163 (83.6)
	CHD only	0 (0.0)	5 (9.8)	24 (17.4)	1 (20.0)	29 (14.9)
	ACS only	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.0)
	No CHD or ACS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Missing	0	0	0	0	0
	Total	6 (100.0)	51 (100.0)	138 (100.0)	5 (100.0)	195 (100.0)

14 Subgroup analyses

14.6 Variables related to CHD by statin intolerance

Table 14.6.1 Type of CHD by statin intolerance - FAS

	Statin intolerance						Total	
	Complete		Partial		No		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Total	80	100.0	37	100.0	72	100.0	189	94.5
Number of patients with CHD	79	98.8	36	97.3	71	98.6	186	93.0
Angiographically proven CHD	78	97.5	36	97.3	71	98.6	185	92.5
Percutaneous coronary intervention	62	77.5	29	78.4	56	77.8	147	73.5
Coronary bypass surgery	9	11.3	7	18.9	23	31.9	39	19.5

Multiple entries possible

14 Subgroup analyses

14.6 Variables related to CHD by statin intolerance

Table 14.6.2 Number of vessels with $\geq 50\%$ stenosis by statin intolerance - FAS patients with angiographically proven CHD

		Statin intolerance				
		Complete n (%)	Partial n (%)	No n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Number of vessels with $\geq 50\%$ stenosis	1 vessel	29 (38.7)	11 (30.6)	20 (29.4)	1 (10.0)	60 (33.5)
	2 vessels	20 (26.7)	13 (36.1)	13 (19.1)	6 (60.0)	46 (25.7)
	3 vessels	26 (34.7)	12 (33.3)	35 (51.5)	3 (30.0)	73 (40.8)
	Missing	3	0	3	1	6
	Total	75 (100.0)	36 (100.0)	68 (100.0)	10 (100.0)	179 (100.0)

14 Subgroup analyses

14.6 Variables related to CHD by statin intolerance

Table 14.6.3 Time since CHD event (years) by statin intolerance - FAS patients with angiographically proven CHD

Variable	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Time since event (years)	Complete	69	9	5.8	4.3	7.3	6.1	0	2.0	3.0	9.0	26
	Partial	35	1	4.3	3.0	5.6	3.7	0	1.0	3.0	6.0	13
	No	68	3	6.8	5.1	8.5	7.0	0	1.0	4.0	10.5	30
	Missing G1	9	2	5.1	2.3	7.9	3.6	1	2.0	4.0	9.0	10
	Total G1	181	15	5.9	5.0	6.7	6.1	0	1.0	4.0	9.0	30

14 Subgroup analyses

14.6 Variables related to CHD by statin intolerance

Table 14.6.4 Type of stent by statin intolerance - FAS patients with PCI

	Statin intolerance						Total	
	Complete		Partial		No		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Total	62	100.0	29	100.0	56	100.0	147	93.6
Number of patients with stent	51	82.3	27	93.1	49	87.5	127	80.9
DES	47	75.8	26	89.7	44	78.6	117	74.5
BMS	7	11.3	2	6.9	6	10.7	15	9.6
Scaffold	1	1.6	0	0	0	0	1	0.6

14 Subgroup analyses

14.6 Variables related to CHD by statin intolerance

Table 14.6.5 Time since intervention (years) by statin intolerance - FAS patients with PCI

Variable	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Time since first intervention (years)	Complete	56	6	5.0	3.6	6.5	5.4	0	2.0	3.0	6.0	26
	Partial	28	1	3.8	2.5	5.1	3.4	0	1.0	3.0	4.0	13
	No	52	4	5.3	3.8	6.8	5.3	0	1.0	4.0	7.0	21
	Missing G1	9	1	5.0	1.6	8.4	4.4	0	2.0	4.0	8.0	13
	Total G1	145	12	4.9	4.1	5.7	5.0	0	1.0	3.0	6.0	26
Time since second intervention (years)	Complete	22	40	2.4	1.3	3.5	2.5	0	0.0	2.0	3.0	10
	Partial	11	18	1.7	0.7	2.7	1.5	0	1.0	1.0	3.0	4
	No	19	37	3.6	0.9	6.2	5.5	-1	1.0	2.0	4.0	20
	Missing G1	3	7	1.0	-1.5	3.5	1.0	0	0.0	1.0	2.0	2
	Total G1	55	102	2.6	1.6	3.6	3.7	-1	1.0	2.0	3.0	20

14 Subgroup analyses

14.6 Variables related to CHD by statin intolerance

Table 14.6.6 Time since surgery (years) by statin intolerance - FAS patients with coronary bypass surgery

Variable	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Time since first surgery (years)	Complete	8	1	4.5	-1.3	10.3	6.9	0	0.5	1.5	6.0	20
	Partial	6	1	4.0	0.8	7.2	3.0	1	2.0	3.0	6.0	9
	No	22	1	7.4	3.1	11.6	9.6	0	1.0	3.5	10.0	30
	Missing G1	2	0	6.5	-38.0	51.0	4.9	3	3.0	6.5	10.0	10
	Total G1	38	3	6.2	3.5	8.8	8.1	0	1.0	3.0	9.0	30
Time since second surgery (years)	Complete	2	7	2.0	-23.4	27.4	2.8	0	0.0	2.0	4.0	4
	Partial	0	7
	No	1	22	15.0	.	.	.	15	15.0	15.0	15.0	15
	Missing G1	0	2
	Total G1	3	38	6.3	-13.0	25.6	7.8	0	0.0	4.0	15.0	15

14 Subgroup analyses

14.6 Variables related to CHD by statin intolerance

Table 14.6.7 Status post acute coronary syndrome (ACS) by statin intolerance - FAS

	Statin intolerance						Total	
	Complete		Partial		No		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Total	80	100.0	37	100.0	72	100.0	189	94.5
Any status after acute coronary syndrome given	70	87.5	30	81.1	62	86.1	162	81.0
Unstable angina pectoris	41	51.3	18	48.6	30	41.7	89	44.5
ST elevation myocardial infarction	17	21.3	12	32.4	24	33.3	53	26.5
Non-ST elevation myocardial infarction	21	26.3	9	24.3	17	23.6	47	23.5

Multiple entries possible

14 Subgroup analyses

14.6 Variables related to CHD by statin intolerance

Table 14.6.8 Location of ST elevation myocardial infarction by statin intolerance - FAS patients with ST elevation myocardial infarction

	Statin intolerance						Total	
	Complete		Partial		No		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Total	17	100.0	12	100.0	24	100.0	53	96.4
Any location given	11	64.7	11	91.7	24	100.0	46	83.6
Anterior wall	7	41.2	6	50.0	14	58.3	27	49.1
Posterior wall	4	23.5	6	50.0	10	41.7	20	36.4

14 Subgroup analyses

14.6 Variables related to CHD by statin intolerance

Table 14.6.9 CHD and/or ACS by statin intolerance - FAS

		Statin intolerance				
		Complete n (%)	Partial n (%)	No n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
CHD/ACS	CHD and ACS	70 (87.5)	29 (78.4)	61 (84.7)	7 (63.6)	160 (84.7)
	CHD only	9 (11.3)	7 (18.9)	10 (13.9)	4 (36.4)	26 (13.8)
	ACS only	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.1)
	No CHD or ACS	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Missing	0	0	0	0	0
	Total	80 (100.0)	37 (100.0)	72 (100.0)	11 (100.0)	189 (100.0)

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.1 Blood lipids by gender

Table 14.7.1.1 Blood lipids (conventional unit) by gender - FAS

Variable	Gender	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Total cholesterol (mg/dl, baseline)	Male	87	45	221.7	207.3	236.1	67.6	116	172.0	218.0	263.0	516
	Female	44	24	237.2	217.6	256.8	64.5	113	191.0	241.9	269.4	384
	Total G1	131	69	226.9	215.4	238.4	66.7	113	180.0	221.0	266.0	516
Total cholesterol (mg/dl, follow-up)	Male	88	44	142.5	133.8	151.2	41.1	55	122.9	141.0	164.5	269
	Female	44	24	163.9	150.8	177.0	43.0	73	137.5	158.5	200.0	248
	Total G1	132	68	149.6	142.3	157.0	42.8	55	127.5	150.4	171.0	269
Total cholesterol change (absolute, mg/dl)	Male	61	71	-86.8	-102.1	-71.5	59.8	-329	-102.0	-79.0	-53.0	14
	Female	31	37	-74.8	-90.7	-59.0	43.2	-222	-90.7	-79.0	-51.8	8
	Total G1	92	108	-82.7	-94.1	-71.4	54.8	-329	-97.8	-79.0	-52.4	14
Total cholesterol change (relative, %)	Male	61	71	-36.5	-41.1	-31.9	17.9	-69	-48.0	-39.8	-24.0	11
	Female	31	37	-30.0	-34.9	-25.0	13.6	-59	-39.7	-32.4	-21.4	4
	Total G1	92	108	-34.3	-37.8	-30.8	16.8	-69	-44.3	-35.1	-23.8	11
HDL-C (mg/dl, baseline)	Male	86	46	45.0	42.5	47.5	11.5	20	37.0	43.0	54.1	72
	Female	42	26	55.2	49.4	61.1	18.9	3	43.3	52.0	62.0	115
	Total G1	128	72	48.4	45.7	51.0	15.1	3	39.0	47.0	56.0	115
HDL-C (mg/dl, follow-up)	Male	89	43	48.0	45.4	50.6	12.3	25	38.7	46.0	58.0	86
	Female	44	24	59.9	55.2	64.6	15.6	31	49.0	57.1	70.8	99
	Total G1	133	67	51.9	49.4	54.4	14.5	25	40.2	50.3	60.0	99

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.1 Blood lipids by gender

Table 14.7.1.1 Blood lipids (conventional unit) by gender - FAS

Variable	Gender	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
HDL-C change (absolute, mg/dl)	Male	61	71	3.0	0.5	5.4	9.7	-22	-3.1	1.0	8.0	34
	Female	30	38	2.8	-2.6	8.2	14.4	-52	-1.0	3.9	7.4	29
	Total G1	91	109	2.9	0.5	5.3	11.4	-52	-2.0	3.0	8.0	34
HDL-C change (relative, %)	Male	61	71	10.1	2.9	17.3	28.1	-39	-6.4	4.2	20.5	128
	Female	30	38	33.7	-20.2	87.5	144.3	-45	-1.8	5.6	16.7	789
	Total G1	91	109	17.9	0.0	35.7	85.8	-45	-5.0	4.9	19.7	789
LDL-C (mg/dl, baseline)	Male	87	45	147.9	136.4	159.5	54.2	56	106.0	140.0	184.0	380
	Female	47	21	155.1	141.5	168.8	46.5	47	117.0	151.0	199.0	240
	Total G1	134	66	150.5	141.6	159.3	51.6	47	112.1	147.0	188.0	380
LDL-C (mg/dl, follow-up)	Male	90	42	73.5	66.2	80.8	34.9	15	49.0	72.5	91.0	183
	Female	45	23	82.0	71.9	92.2	33.8	23	65.0	78.0	105.0	185
	Total G1	135	65	76.3	70.5	82.2	34.6	15	53.0	76.0	97.0	185
LDL-C change (absolute, mg/dl)	Male	61	71	-82.5	-93.6	-71.4	43.3	-258	-100.5	-78.0	-57.0	8
	Female	34	34	-71.5	-82.6	-60.4	31.7	-142	-94.0	-77.3	-52.0	2
	Total G1	95	105	-78.6	-86.7	-70.5	39.7	-258	-98.0	-78.0	-54.0	8
LDL-C change (relative, %)	Male	61	71	-53.9	-59.2	-48.6	20.6	-89	-67.9	-55.6	-44.1	14
	Female	34	34	-44.9	-51.2	-38.5	18.3	-74	-58.7	-47.1	-32.7	2
	Total G1	95	105	-50.7	-54.8	-46.5	20.2	-89	-62.7	-53.8	-40.4	14
Triglycerides (mg/dl, baseline)	Male	83	49	221.4	173.6	269.2	218.9	32	132.8	171.0	222.0	1841
	Female	43	25	173.2	146.3	200.0	87.1	61	107.0	157.0	213.0	472
	Total G1	126	74	204.9	172.2	237.7	185.8	32	120.0	169.5	219.0	1841

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.1 Blood lipids by gender

Table 14.7.1.1 Blood lipids (conventional unit) by gender - FAS

Variable	Gender	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Triglycerides (mg/dl, follow-up)	Male	86	46	177.6	156.0	199.1	100.5	32	103.5	154.5	230.0	599
	Female	45	23	132.0	113.7	150.4	61.1	44	84.0	108.0	177.0	284
	Total G1	131	69	161.9	146.1	177.7	91.3	32	93.0	146.0	210.0	599
Triglycerides change (absolute, mg/dl)	Male	58	74	-49.4	-99.5	0.7	190.6	-1242	-66.0	-26.8	29.0	161
	Female	32	36	-38.2	-62.0	-14.4	66.0	-200	-70.5	-32.0	0.5	80
	Total G1	90	110	-45.4	-78.4	-12.4	157.5	-1242	-66.0	-31.9	22.0	161
Triglycerides change (relative, %)	Male	58	74	-6.0	-16.8	4.8	41.0	-69	-35.4	-15.3	23.4	95
	Female	32	36	-15.3	-27.1	-3.5	32.6	-59	-40.1	-23.2	0.0	67
	Total G1	90	110	-9.3	-17.3	-1.3	38.3	-69	-37.6	-21.5	16.9	95
Lipoprotein (a) (mg/dl, baseline)	Male	45	87	66.9	42.4	91.4	81.6	1	9.0	29.1	94.2	296
	Female	20	48	51.2	17.1	85.2	72.7	3	10.8	26.2	64.9	319
	Total G1	65	135	62.1	42.6	81.6	78.7	1	9.8	27.4	90.9	319
Lipoprotein (a) (mg/dl, follow-up)	Male	38	94	47.4	27.7	67.0	59.9	2	8.3	21.5	66.2	293
	Female	20	48	63.3	35.9	90.7	58.5	8	16.0	47.9	93.3	232
	Total G1	58	142	52.9	37.2	68.5	59.4	2	10.0	29.9	78.5	293
Lipoprotein (a) change (absolute, mg/dl)	Male	27	105	-16.9	-29.4	-4.3	31.8	-90	-24.0	-4.9	0.0	37
	Female	11	57	-22.1	-57.7	13.5	53.0	-180	-12.4	-5.3	0.3	2
	Total G1	38	162	-18.4	-31.0	-5.8	38.4	-180	-23.3	-5.1	0.0	37

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.1 Blood lipids by gender

Table 14.7.1.1 Blood lipids (conventional unit) by gender - FAS

Variable	Gender	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Lipoprotein (a) change (relative, %)	Male	27	105	48.1	-64.5	160.6	284.5	-90	-37.5	-18.4	0.0	1368
	Female	11	57	-14.8	-29.9	0.3	22.5	-56	-21.5	-10.7	2.8	8
	Total G1	38	162	29.9	-49.2	108.9	240.5	-90	-37.0	-17.2	0.0	1368

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.1 Blood lipids by gender

Table 14.7.1.2 Blood lipids (SI unit) by gender - FAS

Variable	Gender	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Total cholesterol (mmol/l, baseline)	Male	87	45	5.7	5.4	6.1	1.7	3	4.4	5.6	6.8	13
	Female	44	24	6.1	5.6	6.6	1.7	3	4.9	6.3	7.0	10
	Total G1	131	69	5.9	5.6	6.2	1.7	3	4.7	5.7	6.9	13
Total cholesterol (mmol/l, follow-up)	Male	88	44	3.7	3.5	3.9	1.1	1	3.2	3.6	4.3	7
	Female	44	24	4.2	3.9	4.6	1.1	2	3.6	4.1	5.2	6
	Total G1	132	68	3.9	3.7	4.1	1.1	1	3.3	3.9	4.4	7
Total cholesterol change (absolute, mmol/l)	Male	61	71	-2.2	-2.6	-1.8	1.5	-9	-2.6	-2.0	-1.4	0
	Female	31	37	-1.9	-2.3	-1.5	1.1	-6	-2.3	-2.0	-1.3	0
	Total G1	92	108	-2.1	-2.4	-1.8	1.4	-9	-2.5	-2.0	-1.4	0
Total cholesterol change (relative, %)	Male	61	71	-36.5	-41.1	-31.9	17.9	-69	-48.0	-39.8	-24.0	11
	Female	31	37	-30.0	-34.9	-25.0	13.6	-59	-39.7	-32.4	-21.4	4
	Total G1	92	108	-34.3	-37.8	-30.8	16.8	-69	-44.3	-35.1	-23.8	11
HDL-C (mmol/l, baseline)	Male	86	46	1.2	1.1	1.2	0.3	1	1.0	1.1	1.4	2
	Female	42	26	1.4	1.3	1.6	0.5	0	1.1	1.3	1.6	3
	Total G1	128	72	1.3	1.2	1.3	0.4	0	1.0	1.2	1.4	3
HDL-C (mmol/l, follow-up)	Male	89	43	1.2	1.2	1.3	0.3	1	1.0	1.2	1.5	2
	Female	44	24	1.5	1.4	1.7	0.4	1	1.3	1.5	1.8	3
	Total G1	133	67	1.3	1.3	1.4	0.4	1	1.0	1.3	1.6	3

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.1 Blood lipids by gender

Table 14.7.1.2 Blood lipids (SI unit) by gender - FAS

Variable	Gender	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
HDL-C change (absolute, mmol/l)	Male	61	71	0.1	0.0	0.1	0.3	-1	-0.1	0.0	0.2	1
	Female	30	38	0.1	-0.1	0.2	0.4	-1	-0.0	0.1	0.2	1
	Total G1	91	109	0.1	0.0	0.1	0.3	-1	-0.1	0.1	0.2	1
HDL-C change (relative, %)	Male	61	71	10.1	2.9	17.3	28.1	-39	-6.4	4.2	20.5	128
	Female	30	38	33.7	-20.2	87.5	144.3	-45	-1.8	5.6	16.7	789
	Total G1	91	109	17.9	0.0	35.7	85.8	-45	-5.0	4.9	19.7	789
LDL-C (mmol/l, baseline)	Male	87	45	3.8	3.5	4.1	1.4	1	2.7	3.6	4.8	10
	Female	47	21	4.0	3.7	4.4	1.2	1	3.0	3.9	5.1	6
	Total G1	134	66	3.9	3.7	4.1	1.3	1	2.9	3.8	4.9	10
LDL-C (mmol/l, follow-up)	Male	90	42	1.9	1.7	2.1	0.9	0	1.3	1.9	2.4	5
	Female	45	23	2.1	1.9	2.4	0.9	1	1.7	2.0	2.7	5
	Total G1	135	65	2.0	1.8	2.1	0.9	0	1.4	2.0	2.5	5
LDL-C change (absolute, mmol/l)	Male	61	71	-2.1	-2.4	-1.8	1.1	-7	-2.6	-2.0	-1.5	0
	Female	34	34	-1.8	-2.1	-1.6	0.8	-4	-2.4	-2.0	-1.3	0
	Total G1	95	105	-2.0	-2.2	-1.8	1.0	-7	-2.5	-2.0	-1.4	0
LDL-C change (relative, %)	Male	61	71	-53.9	-59.2	-48.6	20.6	-89	-67.9	-55.6	-44.1	14
	Female	34	34	-44.9	-51.2	-38.5	18.3	-74	-58.7	-47.1	-32.7	2
	Total G1	95	105	-50.7	-54.8	-46.5	20.2	-89	-62.7	-53.8	-40.4	14
Triglycerides (mmol/l, baseline)	Male	83	49	2.5	2.0	3.0	2.5	0	1.5	1.9	2.5	21
	Female	43	25	2.0	1.7	2.3	1.0	1	1.2	1.8	2.4	5
	Total G1	126	74	2.3	1.9	2.7	2.1	0	1.4	1.9	2.5	21

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.1 Blood lipids by gender

Table 14.7.1.2 Blood lipids (SI unit) by gender - FAS

Variable	Gender	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Triglycerides (mmol/l, follow-up)	Male	86	46	2.0	1.8	2.2	1.1	0	1.2	1.7	2.6	7
	Female	45	23	1.5	1.3	1.7	0.7	0	0.9	1.2	2.0	3
	Total G1	131	69	1.8	1.7	2.0	1.0	0	1.1	1.6	2.4	7
Triglycerides change (absolute, mmol/l)	Male	58	74	-0.6	-1.1	0.0	2.2	-14	-0.7	-0.3	0.3	2
	Female	32	36	-0.4	-0.7	-0.2	0.7	-2	-0.8	-0.4	0.0	1
	Total G1	90	110	-0.5	-0.9	-0.1	1.8	-14	-0.7	-0.4	0.2	2
Triglycerides change (relative, %)	Male	58	74	-6.0	-16.8	4.8	41.0	-69	-35.4	-15.3	23.4	95
	Female	32	36	-15.3	-27.1	-3.5	32.6	-59	-40.1	-23.2	0.0	67
	Total G1	90	110	-9.3	-17.3	-1.3	38.3	-69	-37.6	-21.5	16.9	95
Lipoprotein (a) (nmol/l, baseline)	Male	45	87	160.6	101.8	219.4	195.7	2	21.6	69.8	226.0	710
	Female	20	48	122.8	41.2	204.4	174.4	7	26.0	62.9	155.8	766
	Total G1	65	135	149.0	102.2	195.8	188.9	2	23.5	65.8	218.1	766
Lipoprotein (a) (nmol/l, follow-up)	Male	38	94	113.7	66.4	160.9	143.7	6	19.8	51.6	158.9	703
	Female	20	48	151.9	86.2	217.6	140.4	19	38.4	115.0	223.8	557
	Total G1	58	142	126.8	89.4	164.3	142.5	6	24.0	71.6	188.4	703
Lipoprotein (a) change (absolute, nmol/l)	Male	27	105	-40.5	-70.7	-10.3	76.3	-216	-57.6	-11.8	0.0	88
	Female	11	57	-53.1	-138.5	32.3	127.1	-432	-29.7	-12.6	0.8	6
	Total G1	38	162	-44.1	-74.4	-13.8	92.2	-432	-56.0	-12.2	0.0	88

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.1 Blood lipids by gender

Table 14.7.1.2 Blood lipids (SI unit) by gender - FAS

Variable	Gender	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Lipoprotein (a) change (relative, %)	Male	27	105	48.1	-64.5	160.6	284.5	-90	-37.5	-18.4	0.0	1368
	Female	11	57	-14.8	-29.9	0.3	22.5	-56	-21.5	-10.7	2.8	8
	Total G1	38	162	29.9	-49.2	108.9	240.5	-90	-37.0	-17.2	0.0	1368

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.2 Blood lipids by age group

Table 14.7.2.1 Blood lipids (conventional unit) by age group - FAS

Variable	Age group II	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Total cholesterol (mg/dl, baseline)	<= 65	69	41	233.6	216.0	251.2	73.2	113	181.7	223.0	266.0	516
	> 65	46	20	217.8	201.2	234.5	56.1	116	172.0	218.5	262.9	365
	Missing G1	16	8	223.9	188.9	258.9	65.7	131	161.0	223.0	276.0	332
	Total G1	131	69	226.9	215.4	238.4	66.7	113	180.0	221.0	266.0	516
Total cholesterol (mg/dl, follow-up)	<= 65	70	40	151.0	140.8	161.2	42.7	66	127.0	148.5	171.0	269
	> 65	49	17	147.8	135.2	160.3	43.7	55	128.0	150.8	170.1	237
	Missing G1	13	11	149.3	123.1	175.5	43.4	73	138.0	152.0	171.0	248
	Total G1	132	68	149.6	142.3	157.0	42.8	55	127.5	150.4	171.0	269
Total cholesterol change (absolute, mg/dl)	<= 65	48	62	-84.6	-103.2	-66.1	63.8	-329	-101.8	-77.1	-49.5	14
	> 65	34	32	-77.5	-91.9	-63.1	41.2	-251	-95.0	-73.0	-57.0	14
	Missing G1	10	14	-91.5	-128.7	-54.3	52.0	-182	-121.0	-84.0	-58.0	-5
	Total G1	92	108	-82.7	-94.1	-71.4	54.8	-329	-97.8	-79.0	-52.4	14
Total cholesterol change (relative, %)	<= 65	48	62	-33.4	-38.7	-28.1	18.2	-64	-46.4	-33.2	-22.0	11
	> 65	34	32	-34.9	-40.1	-29.7	14.9	-69	-43.2	-34.7	-27.1	11
	Missing G1	10	14	-36.8	-49.2	-24.3	17.4	-68	-44.1	-40.3	-25.3	-3
	Total G1	92	108	-34.3	-37.8	-30.8	16.8	-69	-44.3	-35.1	-23.8	11
HDL-C (mg/dl, baseline)	<= 65	69	41	45.4	42.5	48.3	12.1	3	38.0	43.0	56.0	67
	> 65	46	20	52.8	47.5	58.2	17.9	26	42.1	50.0	60.0	115

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.2 Blood lipids by age group

Table 14.7.2.1 Blood lipids (conventional unit) by age group - FAS

Variable	Age group II	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	Missing G1	13	11	48.5	39.1	57.8	15.4	24	39.0	45.0	56.0	79
	Total G1	128	72	48.4	45.7	51.0	15.1	3	39.0	47.0	56.0	115
HDL-C (mg/dl, follow-up)	<= 65	72	38	49.3	46.4	52.2	12.2	30	38.3	49.5	58.0	75
	> 65	49	17	54.9	50.4	59.3	15.5	28	43.0	52.2	62.0	97
	Missing G1	12	12	55.8	42.8	68.9	20.6	25	43.0	53.0	68.5	99
	Total G1	133	67	51.9	49.4	54.4	14.5	25	40.2	50.3	60.0	99
HDL-C change (absolute, mg/dl)	<= 65	48	62	4.3	1.1	7.4	10.8	-22	-2.0	2.5	8.6	31
	> 65	35	31	1.0	-3.5	5.6	13.1	-52	-4.0	2.0	6.0	34
	Missing G1	8	16	2.9	-0.1	5.9	3.6	-3	0.5	4.0	4.0	9
	Total G1	91	109	2.9	0.5	5.3	11.4	-52	-2.0	3.0	8.0	34
HDL-C change (relative, %)	<= 65	48	62	27.7	-5.8	61.2	115.4	-39	-4.4	5.2	23.2	789
	> 65	35	31	6.9	-2.6	16.4	27.7	-45	-8.0	4.5	15.0	128
	Missing G1	8	16	6.8	-0.2	13.7	8.3	-6	2.1	7.0	10.3	22
	Total G1	91	109	17.9	0.0	35.7	85.8	-45	-5.0	4.9	19.7	789
LDL-C (mg/dl, baseline)	<= 65	70	40	155.5	142.3	168.7	55.5	47	116.0	149.0	193.3	380
	> 65	48	18	145.2	132.6	157.8	43.3	73	107.5	146.0	177.5	232
	Missing G1	16	8	144.1	113.3	174.8	57.7	71	95.0	133.5	182.5	251
	Total G1	134	66	150.5	141.6	159.3	51.6	47	112.1	147.0	188.0	380
LDL-C (mg/dl, follow-up)	<= 65	73	37	79.0	70.4	87.5	36.8	15	54.0	78.0	100.5	185
	> 65	49	17	74.0	64.9	83.0	31.6	15	54.1	73.0	88.9	155
	Missing G1	13	11	70.8	50.3	91.3	33.9	18	44.0	75.0	83.0	139
	Total G1	135	65	76.3	70.5	82.2	34.6	15	53.0	76.0	97.0	185

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.2 Blood lipids by age group

Table 14.7.2.1 Blood lipids (conventional unit) by age group - FAS

Variable	Age group II	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
LDL-C change (absolute, mg/dl)	<= 65	49	61	-78.7	-92.0	-65.3	46.5	-258	-100.5	-83.3	-51.0	8
	> 65	36	30	-76.2	-84.9	-67.5	25.8	-142	-93.3	-77.3	-57.5	-1
	Missing G1	10	14	-86.5	-120.7	-52.3	47.9	-165	-104.0	-83.5	-58.0	1
	Total G1	95	105	-78.6	-86.7	-70.5	39.7	-258	-98.0	-78.0	-54.0	8
LDL-C change (relative, %)	<= 65	49	61	-48.0	-54.4	-41.7	22.1	-85	-62.7	-48.1	-35.0	14
	> 65	36	30	-53.4	-58.8	-48.0	16.1	-85	-60.7	-54.1	-46.8	-1
	Missing G1	10	14	-53.6	-71.0	-36.2	24.3	-89	-65.7	-60.8	-40.3	1
	Total G1	95	105	-50.7	-54.8	-46.5	20.2	-89	-62.7	-53.8	-40.4	14
Triglycerides (mg/dl, baseline)	<= 65	66	44	227.5	169.9	285.2	234.5	32	125.0	185.9	239.0	1841
	> 65	45	21	178.3	147.2	209.3	103.4	61	120.0	161.0	191.0	647
	Missing G1	15	9	185.3	119.1	251.6	119.6	84	115.1	145.0	219.0	496
	Total G1	126	74	204.9	172.2	237.7	185.8	32	120.0	169.5	219.0	1841
Triglycerides (mg/dl, follow-up)	<= 65	70	40	171.2	147.5	195.0	99.5	32	95.0	154.0	214.0	599
	> 65	48	18	147.4	125.9	168.9	73.9	40	92.0	133.0	183.5	321
	Missing G1	13	11	165.3	102.8	227.9	103.6	45	93.0	151.0	199.0	367
	Total G1	131	69	161.9	146.1	177.7	91.3	32	93.0	146.0	210.0	599
Triglycerides change (absolute, mg/dl)	<= 65	46	64	-56.7	-119.1	5.8	210.3	-1242	-66.0	-17.5	30.0	161
	> 65	34	32	-33.7	-59.5	-7.9	73.9	-188	-64.6	-35.5	-6.0	147
	Missing G1	10	14	-33.6	-71.5	4.4	53.0	-129	-69.0	-32.9	20.0	34
	Total G1	90	110	-45.4	-78.4	-12.4	157.5	-1242	-66.0	-31.9	22.0	161

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.2 Blood lipids by age group

Table 14.7.2.1 Blood lipids (conventional unit) by age group - FAS

Variable	Age group II	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Triglycerides change (relative, %)	<= 65	46	64	-3.9	-15.9	8.1	40.4	-69	-33.6	-14.2	26.7	95
	> 65	34	32	-15.2	-28.5	-2.0	38.0	-61	-41.5	-28.1	-6.9	95
	Missing G1	10	14	-13.9	-33.5	5.6	27.3	-59	-33.5	-18.8	14.6	24
	Total G1	90	110	-9.3	-17.3	-1.3	38.3	-69	-37.6	-21.5	16.9	95
Lipoprotein (a) (mg/dl, baseline)	<= 65	34	76	62.8	32.2	93.4	87.7	1	9.8	23.7	89.0	319
	> 65	26	40	67.4	38.2	96.7	72.4	2	11.5	27.9	99.2	235
	Missing G1	5	19	29.3	-15.7	74.2	36.2	5	5.7	10.0	35.6	90
	Total G1	65	135	62.1	42.6	81.6	78.7	1	9.8	27.4	90.9	319
Lipoprotein (a) (mg/dl, follow-up)	<= 65	32	78	50.7	29.1	72.4	60.1	2	11.0	30.4	65.6	293
	> 65	22	44	46.5	27.3	65.6	43.2	3	9.2	26.5	86.0	130
	Missing G1	4	20	105.0	-73.8	283.8	112.4	5	10.5	91.5	199.5	232
	Total G1	58	142	52.9	37.2	68.5	59.4	2	10.0	29.9	78.5	293
Lipoprotein (a) change (absolute, mg/dl)	<= 65	19	91	-12.9	-33.7	7.8	43.0	-180	-16.6	-3.5	0.6	37
	> 65	17	49	-27.0	-44.5	-9.5	34.1	-90	-29.3	-11.4	-4.0	2
	Missing G1	2	22	3.0	-35.1	41.1	4.2	0	0.0	3.0	6.0	6
	Total G1	38	162	-18.4	-31.0	-5.8	38.4	-180	-23.3	-5.1	0.0	37
Lipoprotein (a) change (relative, %)	<= 65	19	91	82.0	-79.5	243.5	335.0	-87	-27.0	-9.9	2.8	1368
	> 65	17	49	-28.4	-40.7	-16.2	23.9	-90	-37.5	-30.5	-10.9	8
	Missing G1	2	22	30.0	-351.2	411.2	42.4	0	0.0	30.0	60.0	60
	Total G1	38	162	29.9	-49.2	108.9	240.5	-90	-37.0	-17.2	0.0	1368

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.2 Blood lipids by age group

Table 14.7.2.1 Blood lipids (conventional unit) by age group - FAS

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.2 Blood lipids by age group

Table 14.7.2.2 Blood lipids (SI unit) by age group - FAS

Variable	Gender	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Total cholesterol (mmol/l, baseline)	Male	87	45	5.7	5.4	6.1	1.7	3	4.4	5.6	6.8	13
	Female	44	24	6.1	5.6	6.6	1.7	3	4.9	6.3	7.0	10
	Total G1	131	69	5.9	5.6	6.2	1.7	3	4.7	5.7	6.9	13
Total cholesterol (mmol/l, follow-up)	Male	88	44	3.7	3.5	3.9	1.1	1	3.2	3.6	4.3	7
	Female	44	24	4.2	3.9	4.6	1.1	2	3.6	4.1	5.2	6
	Total G1	132	68	3.9	3.7	4.1	1.1	1	3.3	3.9	4.4	7
Total cholesterol change (absolute, mmol/l)	Male	61	71	-2.2	-2.6	-1.8	1.5	-9	-2.6	-2.0	-1.4	0
	Female	31	37	-1.9	-2.3	-1.5	1.1	-6	-2.3	-2.0	-1.3	0
	Total G1	92	108	-2.1	-2.4	-1.8	1.4	-9	-2.5	-2.0	-1.4	0
Total cholesterol change (relative, %)	Male	61	71	-36.5	-41.1	-31.9	17.9	-69	-48.0	-39.8	-24.0	11
	Female	31	37	-30.0	-34.9	-25.0	13.6	-59	-39.7	-32.4	-21.4	4
	Total G1	92	108	-34.3	-37.8	-30.8	16.8	-69	-44.3	-35.1	-23.8	11
HDL-C (mmol/l, baseline)	Male	86	46	1.2	1.1	1.2	0.3	1	1.0	1.1	1.4	2
	Female	42	26	1.4	1.3	1.6	0.5	0	1.1	1.3	1.6	3
	Total G1	128	72	1.3	1.2	1.3	0.4	0	1.0	1.2	1.4	3
HDL-C (mmol/l, follow-up)	Male	89	43	1.2	1.2	1.3	0.3	1	1.0	1.2	1.5	2
	Female	44	24	1.5	1.4	1.7	0.4	1	1.3	1.5	1.8	3
	Total G1	133	67	1.3	1.3	1.4	0.4	1	1.0	1.3	1.6	3

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.2 Blood lipids by age group

Table 14.7.2.2 Blood lipids (SI unit) by age group - FAS

Variable	Gender	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
HDL-C change (absolute, mmol/l)	Male	61	71	0.1	0.0	0.1	0.3	-1	-0.1	0.0	0.2	1
	Female	30	38	0.1	-0.1	0.2	0.4	-1	-0.0	0.1	0.2	1
	Total G1	91	109	0.1	0.0	0.1	0.3	-1	-0.1	0.1	0.2	1
HDL-C change (relative, %)	Male	61	71	10.1	2.9	17.3	28.1	-39	-6.4	4.2	20.5	128
	Female	30	38	33.7	-20.2	87.5	144.3	-45	-1.8	5.6	16.7	789
	Total G1	91	109	17.9	0.0	35.7	85.8	-45	-5.0	4.9	19.7	789
LDL-C (mmol/l, baseline)	Male	87	45	3.8	3.5	4.1	1.4	1	2.7	3.6	4.8	10
	Female	47	21	4.0	3.7	4.4	1.2	1	3.0	3.9	5.1	6
	Total G1	134	66	3.9	3.7	4.1	1.3	1	2.9	3.8	4.9	10
LDL-C (mmol/l, follow-up)	Male	90	42	1.9	1.7	2.1	0.9	0	1.3	1.9	2.4	5
	Female	45	23	2.1	1.9	2.4	0.9	1	1.7	2.0	2.7	5
	Total G1	135	65	2.0	1.8	2.1	0.9	0	1.4	2.0	2.5	5
LDL-C change (absolute, mmol/l)	Male	61	71	-2.1	-2.4	-1.8	1.1	-7	-2.6	-2.0	-1.5	0
	Female	34	34	-1.8	-2.1	-1.6	0.8	-4	-2.4	-2.0	-1.3	0
	Total G1	95	105	-2.0	-2.2	-1.8	1.0	-7	-2.5	-2.0	-1.4	0
LDL-C change (relative, %)	Male	61	71	-53.9	-59.2	-48.6	20.6	-89	-67.9	-55.6	-44.1	14
	Female	34	34	-44.9	-51.2	-38.5	18.3	-74	-58.7	-47.1	-32.7	2
	Total G1	95	105	-50.7	-54.8	-46.5	20.2	-89	-62.7	-53.8	-40.4	14
Triglycerides (mmol/l, baseline)	Male	83	49	2.5	2.0	3.0	2.5	0	1.5	1.9	2.5	21
	Female	43	25	2.0	1.7	2.3	1.0	1	1.2	1.8	2.4	5
	Total G1	126	74	2.3	1.9	2.7	2.1	0	1.4	1.9	2.5	21

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.2 Blood lipids by age group

Table 14.7.2.2 Blood lipids (SI unit) by age group - FAS

Variable	Gender	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Triglycerides (mmol/l, follow-up)	Male	86	46	2.0	1.8	2.2	1.1	0	1.2	1.7	2.6	7
	Female	45	23	1.5	1.3	1.7	0.7	0	0.9	1.2	2.0	3
	Total G1	131	69	1.8	1.7	2.0	1.0	0	1.1	1.6	2.4	7
Triglycerides change (absolute, mmol/l)	Male	58	74	-0.6	-1.1	0.0	2.2	-14	-0.7	-0.3	0.3	2
	Female	32	36	-0.4	-0.7	-0.2	0.7	-2	-0.8	-0.4	0.0	1
	Total G1	90	110	-0.5	-0.9	-0.1	1.8	-14	-0.7	-0.4	0.2	2
Triglycerides change (relative, %)	Male	58	74	-6.0	-16.8	4.8	41.0	-69	-35.4	-15.3	23.4	95
	Female	32	36	-15.3	-27.1	-3.5	32.6	-59	-40.1	-23.2	0.0	67
	Total G1	90	110	-9.3	-17.3	-1.3	38.3	-69	-37.6	-21.5	16.9	95
Lipoprotein (a) (nmol/l, baseline)	Male	45	87	160.6	101.8	219.4	195.7	2	21.6	69.8	226.0	710
	Female	20	48	122.8	41.2	204.4	174.4	7	26.0	62.9	155.8	766
	Total G1	65	135	149.0	102.2	195.8	188.9	2	23.5	65.8	218.1	766
Lipoprotein (a) (nmol/l, follow-up)	Male	38	94	113.7	66.4	160.9	143.7	6	19.8	51.6	158.9	703
	Female	20	48	151.9	86.2	217.6	140.4	19	38.4	115.0	223.8	557
	Total G1	58	142	126.8	89.4	164.3	142.5	6	24.0	71.6	188.4	703
Lipoprotein (a) change (absolute, nmol/l)	Male	27	105	-40.5	-70.7	-10.3	76.3	-216	-57.6	-11.8	0.0	88
	Female	11	57	-53.1	-138.5	32.3	127.1	-432	-29.7	-12.6	0.8	6
	Total G1	38	162	-44.1	-74.4	-13.8	92.2	-432	-56.0	-12.2	0.0	88

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.2 Blood lipids by age group

Table 14.7.2.2 Blood lipids (SI unit) by age group - FAS

Variable	Gender	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Lipoprotein (a) change (relative, %)	Male	27	105	48.1	-64.5	160.6	284.5	-90	-37.5	-18.4	0.0	1368
	Female	11	57	-14.8	-29.9	0.3	22.5	-56	-21.5	-10.7	2.8	8
	Total G1	38	162	29.9	-49.2	108.9	240.5	-90	-37.0	-17.2	0.0	1368

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.3 Blood lipids by FH

Table 14.7.3.1 Blood lipids (conventional unit) by FH - FAS

Variable	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Total cholesterol (mg/dl, baseline)	Yes	62	33	237.1	218.5	255.7	73.3	113	187.0	225.0	272.0	516
	No	65	32	214.1	199.8	228.5	57.9	116	163.0	200.0	256.0	366
	Unknown	3	4	256.7	128.3	385.1	51.7	197	197.0	285.0	288.0	288
	Missing G1	1	0	334.0	.	.	.	334	334.0	334.0	334.0	334
	Total G1	131	69	226.9	215.4	238.4	66.7	113	180.0	221.0	266.0	516
Total cholesterol (mg/dl, follow-up)	Yes	63	32	148.4	137.8	158.9	42.0	55	126.0	144.0	171.0	269
	No	65	32	150.6	139.7	161.6	44.2	66	129.0	152.0	167.0	248
	Unknown	4	3	153.3	85.4	221.1	42.6	101	120.0	156.5	186.5	199
	Missing G1	0	1
	Total G1	132	68	149.6	142.3	157.0	42.8	55	127.5	150.4	171.0	269
Total cholesterol change (absolute, mg/dl)	Yes	45	50	-89.1	-109.4	-68.8	67.7	-329	-102.0	-79.0	-51.0	14
	No	45	52	-76.0	-87.7	-64.2	39.2	-179	-94.0	-73.0	-53.0	8
	Unknown	2	5	-92.5	-137.0	-48.0	4.9	-96	-96.0	-92.5	-89.0	-89
	Missing G1	0	1
	Total G1	92	108	-82.7	-94.1	-71.4	54.8	-329	-97.8	-79.0	-52.4	14
Total cholesterol change (relative, %)	Yes	45	50	-34.6	-40.4	-28.9	19.1	-69	-44.1	-36.3	-24.0	11
	No	45	52	-33.8	-38.2	-29.3	14.7	-63	-43.2	-32.5	-23.6	4

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.3 Blood lipids by FH

Table 14.7.3.1 Blood lipids (conventional unit) by FH - FAS

Variable	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	Unknown	2	5	-39.8	-153.1	73.4	12.6	-49	-48.7	-39.8	-30.9	-31
	Missing G1	0	1
	Total G1	92	108	-34.3	-37.8	-30.8	16.8	-69	-44.3	-35.1	-23.8	11
HDL-C (mg/dl, baseline)	Yes	59	36	47.2	43.8	50.6	13.1	26	38.0	47.0	56.0	98
	No	64	33	49.2	44.9	53.5	17.1	3	39.0	46.0	59.1	115
	Unknown	4	3	51.3	40.3	62.2	6.9	42	46.0	53.0	56.5	57
	Missing G1	1	0	54.0	.	.	.	54	54.0	54.0	54.0	54
	Total G1	128	72	48.4	45.7	51.0	15.1	3	39.0	47.0	56.0	115
HDL-C (mg/dl, follow-up)	Yes	63	32	52.4	48.7	56.1	14.8	28	39.0	50.0	61.0	99
	No	66	31	51.5	47.9	55.0	14.5	25	40.2	50.6	58.0	97
	Unknown	4	3	52.5	34.1	70.9	11.6	38	44.5	53.0	60.5	66
	Missing G1	0	1
	Total G1	133	67	51.9	49.4	54.4	14.5	25	40.2	50.3	60.0	99
HDL-C change (absolute, mg/dl)	Yes	43	52	3.1	-0.2	6.5	11.0	-22	-2.5	2.0	7.4	34
	No	45	52	2.7	-1.0	6.3	12.1	-52	-2.0	3.0	8.0	31
	Unknown	3	4	3.0	-10.1	16.1	5.3	-1	-1.0	1.0	9.0	9
	Missing G1	0	1
	Total G1	91	109	2.9	0.5	5.3	11.4	-52	-2.0	3.0	8.0	34
HDL-C change (relative, %)	Yes	43	52	10.5	1.3	19.6	29.7	-39	-6.2	4.3	19.0	128
	No	45	52	25.8	-9.9	61.4	118.6	-45	-4.7	5.2	22.0	789
	Unknown	3	4	5.3	-17.6	28.3	9.2	-2	-1.8	2.0	15.8	16
	Missing G1	0	1

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.3 Blood lipids by FH

Table 14.7.3.1 Blood lipids (conventional unit) by FH - FAS

Variable	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	Total G1	91	109	17.9	0.0	35.7	85.8	-45	-5.0	4.9	19.7	789
LDL-C (mg/dl, baseline)	Yes	63	32	157.6	143.9	171.3	54.4	47	123.0	151.0	197.0	380
	No	66	31	140.9	129.2	152.7	47.8	71	100.5	134.5	165.0	255
	Unknown	4	3	177.3	114.9	239.6	39.2	122	149.5	189.5	205.0	208
	Missing G1	1	0	223.0	.	.	.	223	223.0	223.0	223.0	223
	Total G1	134	66	150.5	141.6	159.3	51.6	47	112.1	147.0	188.0	380
LDL-C (mg/dl, follow-up)	Yes	65	30	75.5	66.7	84.2	35.3	18	50.3	73.0	100.0	183
	No	66	31	76.4	67.9	84.8	34.5	15	54.0	77.5	96.0	185
	Unknown	4	3	90.0	42.5	137.5	29.9	51	67.0	95.5	113.0	118
	Missing G1	0	1
	Total G1	135	65	76.3	70.5	82.2	34.6	15	53.0	76.0	97.0	185
LDL-C change (absolute, mg/dl)	Yes	46	49	-81.8	-94.9	-68.8	43.9	-258	-102.0	-83.3	-58.0	8
	No	46	51	-74.9	-85.7	-64.0	36.5	-165	-96.7	-69.3	-53.0	2
	Unknown	3	4	-85.0	-115.5	-54.5	12.3	-94	-94.0	-90.0	-71.0	-71
	Missing G1	0	1
	Total G1	95	105	-78.6	-86.7	-70.5	39.7	-258	-98.0	-78.0	-54.0	8
LDL-C change (relative, %)	Yes	46	49	-50.9	-57.1	-44.7	20.9	-89	-66.0	-54.9	-43.0	14
	No	46	51	-50.5	-56.5	-44.4	20.4	-85	-62.6	-51.6	-39.4	2
	Unknown	3	4	-49.3	-68.8	-29.8	7.8	-58	-58.2	-46.5	-43.3	-43
	Missing G1	0	1
	Total G1	95	105	-50.7	-54.8	-46.5	20.2	-89	-62.7	-53.8	-40.4	14

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.3 Blood lipids by FH

Table 14.7.3.1 Blood lipids (conventional unit) by FH - FAS

Variable	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Triglycerides (mg/dl, baseline)	Yes	60	35	211.4	151.2	271.6	233.0	32	121.5	163.5	224.1	1841
	No	61	36	193.5	161.1	225.8	126.3	61	120.0	170.8	204.0	735
	Unknown	4	3	274.0	-51.3	599.3	204.4	101	146.0	213.0	402.0	569
	Missing G1	1	0	236.0	.	.	.	236	236.0	236.0	236.0	236
	Total G1	126	74	204.9	172.2	237.7	185.8	32	120.0	169.5	219.0	1841
Triglycerides (mg/dl, follow-up)	Yes	64	31	160.3	135.4	185.3	100.1	32	91.5	133.5	206.5	599
	No	63	34	162.9	141.6	184.2	84.4	40	92.0	153.0	210.0	492
	Unknown	4	3	171.5	73.4	269.6	61.7	108	128.0	162.0	215.0	254
	Missing G1	0	1
	Total G1	131	69	161.9	146.1	177.7	91.3	32	93.0	146.0	210.0	599
Triglycerides change (absolute, mg/dl)	Yes	44	51	-49.2	-110.5	12.1	201.7	-1242	-66.8	-33.7	27.8	161
	No	43	54	-42.5	-74.6	-10.5	104.2	-505	-76.0	-27.0	22.0	114
	Unknown	3	4	-31.7	-117.2	53.9	34.4	-59	-59.0	-43.0	7.0	7
	Missing G1	0	1
	Total G1	90	110	-45.4	-78.4	-12.4	157.5	-1242	-66.0	-31.9	22.0	161
Triglycerides change (relative, %)	Yes	44	51	-6.1	-19.0	6.7	42.4	-67	-39.4	-21.5	21.7	95
	No	43	54	-12.2	-23.0	-1.4	35.1	-69	-37.6	-16.6	14.6	67
	Unknown	3	4	-13.6	-57.8	30.6	17.8	-25	-25.1	-22.5	6.9	7
	Missing G1	0	1
	Total G1	90	110	-9.3	-17.3	-1.3	38.3	-69	-37.6	-21.5	16.9	95

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.3 Blood lipids by FH

Table 14.7.3.1 Blood lipids (conventional unit) by FH - FAS

Variable	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Lipoprotein (a) (mg/dl, baseline)	Yes	32	63	69.4	36.0	102.8	92.6	1	10.8	26.5	87.0	319
	No	31	66	58.1	34.7	81.5	63.8	1	9.0	27.7	96.2	235
	Unknown	2	5	6.2	-29.4	41.8	4.0	3	3.4	6.2	9.0	9
	Missing G1	0	1
	Total G1	65	135	62.1	42.6	81.6	78.7	1	9.8	27.4	90.9	319
Lipoprotein (a) (mg/dl, follow-up)	Yes	29	66	50.5	23.9	77.2	70.1	2	10.0	20.0	61.8	293
	No	29	68	55.2	37.1	73.2	47.4	3	10.0	44.6	86.0	167
	Unknown	0	7
	Missing G1	0	1
	Total G1	58	142	52.9	37.2	68.5	59.4	2	10.0	29.9	78.5	293
Lipoprotein (a) change (absolute, mg/dl)	Yes	18	77	-20.2	-42.2	1.8	44.2	-180	-17.7	-5.3	0.3	6
	No	20	77	-16.8	-32.4	-1.1	33.4	-90	-24.7	-5.1	-0.4	37
	Unknown	0	7
	Missing G1	0	1
	Total G1	38	162	-18.4	-31.0	-5.8	38.4	-180	-23.3	-5.1	0.0	37
Lipoprotein (a) change (relative, %)	Yes	18	77	-18.2	-34.7	-1.7	33.1	-87	-37.5	-18.7	2.1	60
	No	20	77	73.1	-80.3	226.6	327.9	-90	-30.5	-12.8	-2.6	1368
	Unknown	0	7
	Missing G1	0	1
	Total G1	38	162	29.9	-49.2	108.9	240.5	-90	-37.0	-17.2	0.0	1368

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.3 Blood lipids by FH

Table 14.7.3.1 Blood lipids (conventional unit) by FH - FAS

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.3 Blood lipids by FH

Table 14.7.3.2 Blood lipids (SI unit) by FH - FAS

Variable	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Total cholesterol (mmol/l, baseline)	Yes	62	33	6.1	5.7	6.6	1.9	3	4.8	5.8	7.0	13
	No	65	32	5.5	5.2	5.9	1.5	3	4.2	5.2	6.6	9
	Unknown	3	4	6.6	3.3	10.0	1.3	5	5.1	7.4	7.4	7
	Missing G1	1	0	8.6	.	.	.	9	8.6	8.6	8.6	9
	Total G1	131	69	5.9	5.6	6.2	1.7	3	4.7	5.7	6.9	13
Total cholesterol (mmol/l, follow-up)	Yes	63	32	3.8	3.6	4.1	1.1	1	3.3	3.7	4.4	7
	No	65	32	3.9	3.6	4.2	1.1	2	3.3	3.9	4.3	6
	Unknown	4	3	4.0	2.2	5.7	1.1	3	3.1	4.0	4.8	5
	Missing G1	0	1
	Total G1	132	68	3.9	3.7	4.1	1.1	1	3.3	3.9	4.4	7
Total cholesterol change (absolute, mmol/l)	Yes	45	50	-2.3	-2.8	-1.8	1.8	-9	-2.6	-2.0	-1.3	0
	No	45	52	-2.0	-2.3	-1.7	1.0	-5	-2.4	-1.9	-1.4	0
	Unknown	2	5	-2.4	-3.5	-1.2	0.1	-2	-2.5	-2.4	-2.3	-2
	Missing G1	0	1
	Total G1	92	108	-2.1	-2.4	-1.8	1.4	-9	-2.5	-2.0	-1.4	0
Total cholesterol change (relative, %)	Yes	45	50	-34.6	-40.4	-28.9	19.1	-69	-44.1	-36.3	-24.0	11
	No	45	52	-33.8	-38.2	-29.3	14.7	-63	-43.2	-32.5	-23.6	4
	Unknown	2	5	-39.8	-153.1	73.4	12.6	-49	-48.7	-39.8	-30.9	-31

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.3 Blood lipids by FH

Table 14.7.3.2 Blood lipids (SI unit) by FH - FAS

Variable	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	Missing G1	0	1
	Total G1	92	108	-34.3	-37.8	-30.8	16.8	-69	-44.3	-35.1	-23.8	11
HDL-C (mmol/l, baseline)	Yes	59	36	1.2	1.1	1.3	0.3	1	1.0	1.2	1.4	3
	No	64	33	1.3	1.2	1.4	0.4	0	1.0	1.2	1.5	3
	Unknown	4	3	1.3	1.0	1.6	0.2	1	1.2	1.4	1.5	1
	Missing G1	1	0	1.4	.	.	.	1	1.4	1.4	1.4	1
	Total G1	128	72	1.3	1.2	1.3	0.4	0	1.0	1.2	1.4	3
HDL-C (mmol/l, follow-up)	Yes	63	32	1.4	1.3	1.5	0.4	1	1.0	1.3	1.6	3
	No	66	31	1.3	1.2	1.4	0.4	1	1.0	1.3	1.5	3
	Unknown	4	3	1.4	0.9	1.8	0.3	1	1.2	1.4	1.6	2
	Missing G1	0	1
	Total G1	133	67	1.3	1.3	1.4	0.4	1	1.0	1.3	1.6	3
HDL-C change (absolute, mmol/l)	Yes	43	52	0.1	-0.0	0.2	0.3	-1	-0.1	0.1	0.2	1
	No	45	52	0.1	-0.0	0.2	0.3	-1	-0.1	0.1	0.2	1
	Unknown	3	4	0.1	-0.3	0.4	0.1	-0	-0.0	0.0	0.2	0
	Missing G1	0	1
	Total G1	91	109	0.1	0.0	0.1	0.3	-1	-0.1	0.1	0.2	1
HDL-C change (relative, %)	Yes	43	52	10.5	1.3	19.6	29.7	-39	-6.2	4.3	19.0	128
	No	45	52	25.8	-9.9	61.4	118.6	-45	-4.7	5.2	22.0	789
	Unknown	3	4	5.3	-17.6	28.3	9.2	-2	-1.8	2.0	15.8	16
	Missing G1	0	1
	Total G1	91	109	17.9	0.0	35.7	85.8	-45	-5.0	4.9	19.7	789

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.3 Blood lipids by FH

Table 14.7.3.2 Blood lipids (SI unit) by FH - FAS

Variable	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
LDL-C (mmol/l, baseline)	Yes	63	32	4.1	3.7	4.4	1.4	1	3.2	3.9	5.1	10
	No	66	31	3.6	3.3	3.9	1.2	2	2.6	3.5	4.3	7
	Unknown	4	3	4.6	3.0	6.2	1.0	3	3.9	4.9	5.3	5
	Missing G1	1	0	5.8	.	.	.	6	5.8	5.8	5.8	6
	Total G1	134	66	3.9	3.7	4.1	1.3	1	2.9	3.8	4.9	10
LDL-C (mmol/l, follow-up)	Yes	65	30	2.0	1.7	2.2	0.9	0	1.3	1.9	2.6	5
	No	66	31	2.0	1.8	2.2	0.9	0	1.4	2.0	2.5	5
	Unknown	4	3	2.3	1.1	3.6	0.8	1	1.7	2.5	2.9	3
	Missing G1	0	1
	Total G1	135	65	2.0	1.8	2.1	0.9	0	1.4	2.0	2.5	5
LDL-C change (absolute, mmol/l)	Yes	46	49	-2.1	-2.5	-1.8	1.1	-7	-2.6	-2.2	-1.5	0
	No	46	51	-1.9	-2.2	-1.7	0.9	-4	-2.5	-1.8	-1.4	0
	Unknown	3	4	-2.2	-3.0	-1.4	0.3	-2	-2.4	-2.3	-1.8	-2
	Missing G1	0	1
	Total G1	95	105	-2.0	-2.2	-1.8	1.0	-7	-2.5	-2.0	-1.4	0
LDL-C change (relative, %)	Yes	46	49	-50.9	-57.1	-44.7	20.9	-89	-66.0	-54.9	-43.0	14
	No	46	51	-50.5	-56.5	-44.4	20.4	-85	-62.6	-51.6	-39.4	2
	Unknown	3	4	-49.3	-68.8	-29.8	7.8	-58	-58.2	-46.5	-43.3	-43
	Missing G1	0	1
	Total G1	95	105	-50.7	-54.8	-46.5	20.2	-89	-62.7	-53.8	-40.4	14
Triglycerides (mmol/l, baseline)	Yes	60	35	2.4	1.7	3.1	2.6	0	1.4	1.8	2.5	21

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.3 Blood lipids by FH

Table 14.7.3.2 Blood lipids (SI unit) by FH - FAS

Variable	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	No	61	36	2.2	1.8	2.6	1.4	1	1.4	1.9	2.3	8
	Unknown	4	3	3.1	-0.6	6.8	2.3	1	1.6	2.4	4.5	6
	Missing G1	1	0	2.7	.	.	.	3	2.7	2.7	2.7	3
	Total G1	126	74	2.3	1.9	2.7	2.1	0	1.4	1.9	2.5	21
Triglycerides (mmol/l, follow-up)	Yes	64	31	1.8	1.5	2.1	1.1	0	1.0	1.5	2.3	7
	No	63	34	1.8	1.6	2.1	1.0	0	1.0	1.7	2.4	6
	Unknown	4	3	1.9	0.8	3.0	0.7	1	1.4	1.8	2.4	3
	Missing G1	0	1
	Total G1	131	69	1.8	1.7	2.0	1.0	0	1.1	1.6	2.4	7
Triglycerides change (absolute, mmol/l)	Yes	44	51	-0.6	-1.2	0.1	2.3	-14	-0.8	-0.4	0.3	2
	No	43	54	-0.5	-0.8	-0.1	1.2	-6	-0.9	-0.3	0.2	1
	Unknown	3	4	-0.4	-1.3	0.6	0.4	-1	-0.7	-0.5	0.1	0
	Missing G1	0	1
	Total G1	90	110	-0.5	-0.9	-0.1	1.8	-14	-0.7	-0.4	0.2	2
Triglycerides change (relative, %)	Yes	44	51	-6.1	-19.0	6.7	42.4	-67	-39.4	-21.5	21.7	95
	No	43	54	-12.2	-23.0	-1.4	35.1	-69	-37.6	-16.6	14.6	67
	Unknown	3	4	-13.6	-57.8	30.6	17.8	-25	-25.1	-22.5	6.9	7
	Missing G1	0	1
	Total G1	90	110	-9.3	-17.3	-1.3	38.3	-69	-37.6	-21.5	16.9	95
Lipoprotein (a) (nmol/l, baseline)	Yes	32	63	166.6	86.4	246.7	222.3	3	26.0	63.6	208.7	766

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.3 Blood lipids by FH

Table 14.7.3.2 Blood lipids (SI unit) by FH - FAS

Variable	Overall FH diagnosis	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	No	31	66	139.4	83.3	195.6	153.0	2	21.6	66.5	230.9	564
	Unknown	2	5	14.9	-70.5	100.3	9.5	8	8.2	14.9	21.6	22
	Missing G1	0	1
	Total G1	65	135	149.0	102.2	195.8	188.9	2	23.5	65.8	218.1	766
Lipoprotein (a) (nmol/l, follow-up)	Yes	29	66	121.3	57.3	185.3	168.3	6	24.0	48.0	148.3	703
	No	29	68	132.4	89.1	175.7	113.8	7	24.0	107.0	206.4	401
	Unknown	0	7
	Missing G1	0	1
	Total G1	58	142	126.8	89.4	164.3	142.5	6	24.0	71.6	188.4	703
Lipoprotein (a) change (absolute, nmol/l)	Yes	18	77	-48.4	-101.2	4.4	106.1	-432	-42.5	-12.6	0.8	14
	No	20	77	-40.3	-77.8	-2.7	80.2	-216	-59.3	-12.2	-0.9	88
	Unknown	0	7
	Missing G1	0	1
	Total G1	38	162	-44.1	-74.4	-13.8	92.2	-432	-56.0	-12.2	0.0	88
Lipoprotein (a) change (relative, %)	Yes	18	77	-18.2	-34.7	-1.7	33.1	-87	-37.5	-18.7	2.1	60
	No	20	77	73.1	-80.3	226.6	327.9	-90	-30.5	-12.8	-2.6	1368
	Unknown	0	7
	Missing G1	0	1
	Total G1	38	162	29.9	-49.2	108.9	240.5	-90	-37.0	-17.2	0.0	1368

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.4 Blood lipids by diabetes mellitus

Table 14.7.4.1 Blood lipids (conventional unit) by diabetes mellitus - FAS

Variable	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Total cholesterol (mg/dl, baseline)	Type 1	3	3	254.0	85.0	423.0	68.0	207	207.0	223.0	332.0	332
	Type 2	34	17	226.7	195.4	258.0	89.7	113	154.0	199.5	284.0	516
	No	92	46	224.9	213.5	236.3	55.1	123	183.5	224.0	263.0	384
	Missing G1	2	3	279.5	-959.4	1518.4	137.9	182	182.0	279.5	377.0	377
	Total G1	131	69	226.9	215.4	238.4	66.7	113	180.0	221.0	266.0	516
Total cholesterol (mg/dl, follow-up)	Type 1	5	1	158.2	93.4	222.9	52.1	116	129.0	146.9	151.0	248
	Type 2	33	18	141.8	123.7	159.8	51.0	55	113.0	142.0	168.0	247
	No	92	46	152.2	144.0	160.4	39.6	73	132.0	151.4	173.5	269
	Missing G1	2	3	141.5	-30.0	313.0	19.1	128	128.0	141.5	155.0	155
	Total G1	132	68	149.6	142.3	157.0	42.8	55	127.5	150.4	171.0	269
Total cholesterol change (absolute, mg/dl)	Type 1	3	3	-78.0	-126.9	-29.1	19.7	-94	-94.0	-84.0	-56.0	-56
	Type 2	23	28	-104.2	-136.6	-71.7	75.0	-329	-116.0	-85.0	-58.0	-5
	No	64	74	-73.5	-84.1	-63.0	42.2	-182	-95.0	-73.0	-49.5	14
	Missing G1	2	3	-138.0	-1205.3	929.3	118.8	-222	-222.0	-138.0	-54.0	-54
	Total G1	92	108	-82.7	-94.1	-71.4	54.8	-329	-97.8	-79.0	-52.4	14
Total cholesterol change (relative, %)	Type 1	3	3	-31.5	-54.5	-8.5	9.3	-42	-42.2	-27.1	-25.3	-25
	Type 2	23	28	-41.9	-49.4	-34.4	17.3	-69	-59.0	-43.2	-32.5	-3

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.4 Blood lipids by diabetes mellitus

Table 14.7.4.1 Blood lipids (conventional unit) by diabetes mellitus - FAS

Variable	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	No	64	74	-31.4	-35.4	-27.4	16.2	-68	-42.3	-32.8	-22.0	11
	Missing G1	2	3	-44.3	-229.9	141.3	20.7	-59	-58.9	-44.3	-29.7	-30
	Total G1	92	108	-34.3	-37.8	-30.8	16.8	-69	-44.3	-35.1	-23.8	11
HDL-C (mg/dl, baseline)	Type 1	3	3	47.3	27.4	67.3	8.0	39	39.0	48.0	55.0	55
	Type 2	32	19	45.6	41.3	49.9	11.9	20	39.5	45.0	55.0	65
	No	91	47	49.5	46.1	52.9	16.3	3	38.7	48.0	57.0	115
	Missing G1	2	3	40.5	34.1	46.9	0.7	40	40.0	40.5	41.0	41
	Total G1	128	72	48.4	45.7	51.0	15.1	3	39.0	47.0	56.0	115
HDL-C (mg/dl, follow-up)	Type 1	6	0	52.9	39.4	66.3	12.8	35	46.0	52.5	59.0	72
	Type 2	33	18	46.2	42.0	50.3	11.8	28	38.7	45.2	51.0	75
	No	92	46	53.9	50.7	57.0	15.1	25	42.2	52.0	61.5	99
	Missing G1	2	3	56.0	-109.2	221.2	18.4	43	43.0	56.0	69.0	69
	Total G1	133	67	51.9	49.4	54.4	14.5	25	40.2	50.3	60.0	99
HDL-C change (absolute, mg/dl)	Type 1	3	3	3.3	-9.2	15.8	5.0	-2	-2.0	4.0	8.0	8
	Type 2	22	29	1.1	-3.0	5.3	9.3	-22	-4.0	1.0	7.4	16
	No	64	74	3.1	0.1	6.1	12.0	-52	-2.0	3.0	7.1	34
	Missing G1	2	3	15.5	-156.0	187.0	19.1	2	2.0	15.5	29.0	29
	Total G1	91	109	2.9	0.5	5.3	11.4	-52	-2.0	3.0	8.0	34
HDL-C change (relative, %)	Type 1	3	3	7.9	-22.8	38.6	12.4	-4	-4.2	7.3	20.5	21
	Type 2	22	29	6.7	-4.1	17.5	24.5	-39	-7.7	2.1	22.0	69
	No	64	74	21.5	-3.7	46.7	101.0	-45	-4.0	5.6	15.4	789
	Missing G1	2	3	38.7	-390.9	468.3	47.8	5	4.9	38.7	72.5	73

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.4 Blood lipids by diabetes mellitus

Table 14.7.4.1 Blood lipids (conventional unit) by diabetes mellitus - FAS

Variable	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	Total G1	91	109	17.9	0.0	35.7	85.8	-45	-5.0	4.9	19.7	789
LDL-C (mg/dl, baseline)	Type 1	3	3	173.7	45.2	302.2	51.7	138	138.0	150.0	233.0	233
	Type 2	33	18	140.8	117.8	163.8	64.9	47	99.0	128.0	177.0	380
	No	96	42	152.9	143.4	162.3	46.6	56	118.4	150.5	195.2	255
	Missing G1	2	3	159.5	-228.0	547.0	43.1	129	129.0	159.5	190.0	190
	Total G1	134	66	150.5	141.6	159.3	51.6	47	112.1	147.0	188.0	380
LDL-C (mg/dl, follow-up)	Type 1	6	0	77.5	37.4	117.6	38.2	39	46.4	70.0	101.0	139
	Type 2	35	16	78.7	64.1	93.4	42.5	15	50.3	78.0	103.0	185
	No	92	46	75.5	68.9	82.0	31.7	15	53.5	74.0	95.0	183
	Missing G1	2	3	71.0	-5.2	147.2	8.5	65	65.0	71.0	77.0	77
	Total G1	135	65	76.3	70.5	82.2	34.6	15	53.0	76.0	97.0	185
LDL-C change (absolute, mg/dl)	Type 1	3	3	-80.7	-138.0	-23.3	23.1	-94	-94.0	-94.0	-54.0	-54
	Type 2	22	29	-79.0	-100.9	-57.0	49.5	-258	-85.5	-68.0	-57.0	1
	No	68	70	-78.0	-87.1	-69.0	37.6	-165	-99.3	-83.3	-52.5	8
	Missing G1	2	3	-88.5	-399.8	222.8	34.6	-113	-113.0	-88.5	-64.0	-64
	Total G1	95	105	-78.6	-86.7	-70.5	39.7	-258	-98.0	-78.0	-54.0	8
LDL-C change (relative, %)	Type 1	3	3	-47.4	-80.3	-14.5	13.3	-63	-62.7	-40.3	-39.1	-39
	Type 2	22	29	-54.0	-63.4	-44.7	21.1	-85	-70.6	-54.9	-45.5	1
	No	68	70	-49.6	-54.6	-44.6	20.5	-89	-62.2	-52.9	-39.9	14
	Missing G1	2	3	-54.5	-117.2	8.1	7.0	-59	-59.5	-54.5	-49.6	-50
	Total G1	95	105	-50.7	-54.8	-46.5	20.2	-89	-62.7	-53.8	-40.4	14

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.4 Blood lipids by diabetes mellitus

Table 14.7.4.1 Blood lipids (conventional unit) by diabetes mellitus - FAS

Variable	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Triglycerides (mg/dl, baseline)	Type 1	3	3	222.0	153.4	290.6	27.6	196	196.0	219.0	251.0	251
	Type 2	32	19	292.6	177.6	407.6	319.0	86	149.8	196.0	310.5	1841
	No	89	49	173.4	153.1	193.7	96.6	32	109.0	160.2	203.6	647
	Missing G1	2	3	178.5	-43.9	400.9	24.7	161	161.0	178.5	196.0	196
	Total G1	126	74	204.9	172.2	237.7	185.8	32	120.0	169.5	219.0	1841
Triglycerides (mg/dl, follow-up)	Type 1	6	0	240.7	77.9	403.4	155.1	62	90.0	262.0	276.0	492
	Type 2	34	17	184.1	148.7	219.5	101.4	40	114.0	182.5	214.0	599
	No	89	49	148.5	131.8	165.1	78.9	32	93.0	132.0	179.0	367
	Missing G1	2	3	147.0	-602.7	896.7	83.4	88	88.0	147.0	206.0	206
	Total G1	131	69	161.9	146.1	177.7	91.3	32	93.0	146.0	210.0	599
Triglycerides change (absolute, mg/dl)	Type 1	3	3	44.7	-32.4	121.7	31.0	22	22.0	32.0	80.0	80
	Type 2	23	28	-129.9	-248.9	-10.8	275.3	-1242	-127.0	-60.0	-35.4	117
	No	62	76	-18.9	-36.6	-1.3	69.5	-188	-64.0	-22.9	24.8	161
	Missing G1	2	3	-31.5	-1003.5	940.5	108.2	-108	-108.0	-31.5	45.0	45
	Total G1	90	110	-45.4	-78.4	-12.4	157.5	-1242	-66.0	-31.9	22.0	161
Triglycerides change (relative, %)	Type 1	3	3	21.4	-21.0	63.8	17.1	9	8.8	14.6	40.8	41
	Type 2	23	28	-25.9	-41.3	-10.5	35.6	-69	-47.5	-30.8	-20.7	67
	No	62	76	-4.5	-14.1	5.2	38.0	-59	-34.2	-14.1	20.0	95
	Missing G1	2	3	-13.6	-541.2	514.1	58.7	-55	-55.1	-13.6	28.0	28
	Total G1	90	110	-9.3	-17.3	-1.3	38.3	-69	-37.6	-21.5	16.9	95

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.4 Blood lipids by diabetes mellitus

Table 14.7.4.1 Blood lipids (conventional unit) by diabetes mellitus - FAS

Variable	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Lipoprotein (a) (mg/dl, baseline)	Type 1	2	4	31.1	-264.3	326.6	32.9	8	7.9	31.1	54.4	54
	Type 2	12	39	57.4	6.2	108.7	80.7	3	11.6	18.0	67.1	235
	No	50	88	63.8	40.8	86.8	80.9	1	9.0	27.6	90.9	319
	Missing G1	1	4	94.2	.	.	.	94	94.2	94.2	94.2	94
	Total G1	65	135	62.1	42.6	81.6	78.7	1	9.8	27.4	90.9	319
Lipoprotein (a) (mg/dl, follow-up)	Type 1	3	3	19.8	-47.0	86.7	26.9	3	3.3	5.3	50.9	51
	Type 2	14	37	40.9	11.8	69.9	50.3	3	9.9	18.3	66.9	167
	No	39	99	60.6	39.7	81.4	64.3	2	15.0	34.0	92.6	293
	Missing G1	2	3	35.5	-298.6	369.6	37.2	9	9.2	35.5	61.8	62
	Total G1	58	142	52.9	37.2	68.5	59.4	2	10.0	29.9	78.5	293
Lipoprotein (a) change (absolute, mg/dl)	Type 1	2	4	-4.0	-10.6	2.6	0.7	-5	-4.5	-4.0	-3.5	-4
	Type 2	8	43	-15.5	-38.3	7.3	27.3	-78	-20.4	-4.4	0.2	3
	No	27	111	-17.8	-34.2	-1.5	41.3	-180	-23.3	-5.3	0.0	37
	Missing G1	1	4	-85.0	.	.	.	-85	-85.0	-85.0	-85.0	-85
	Total G1	38	162	-18.4	-31.0	-5.8	38.4	-180	-23.3	-5.1	0.0	37
Lipoprotein (a) change (relative, %)	Type 1	2	4	-32.1	-357.6	293.4	36.2	-58	-57.7	-32.1	-6.4	-6
	Type 2	8	43	-16.7	-37.1	3.6	24.4	-56	-34.0	-16.5	1.4	20
	No	27	111	52.7	-59.2	164.6	282.9	-87	-30.5	-16.2	0.0	1368
	Missing G1	1	4	-90.2	.	.	.	-90	-90.2	-90.2	-90.2	-90
	Total G1	38	162	29.9	-49.2	108.9	240.5	-90	-37.0	-17.2	0.0	1368

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.4 Blood lipids by diabetes mellitus

Table 14.7.4.1 Blood lipids (conventional unit) by diabetes mellitus - FAS

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.4 Blood lipids by diabetes mellitus

Table 14.7.4.2 Blood lipids (SI unit) by diabetes mellitus - FAS

Variable	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Total cholesterol (mmol/l, baseline)	Type 1	3	3	6.6	2.2	10.9	1.8	5	5.4	5.8	8.6	9
	Type 2	34	17	5.9	5.1	6.7	2.3	3	4.0	5.2	7.3	13
	No	92	46	5.8	5.5	6.1	1.4	3	4.7	5.8	6.8	10
	Missing G1	2	3	7.2	-24.8	39.3	3.6	5	4.7	7.2	9.8	10
	Total G1	131	69	5.9	5.6	6.2	1.7	3	4.7	5.7	6.9	13
Total cholesterol (mmol/l, follow-up)	Type 1	5	1	4.1	2.4	5.8	1.3	3	3.3	3.8	3.9	6
	Type 2	33	18	3.7	3.2	4.1	1.3	1	2.9	3.7	4.3	6
	No	92	46	3.9	3.7	4.1	1.0	2	3.4	3.9	4.5	7
	Missing G1	2	3	3.7	-0.8	8.1	0.5	3	3.3	3.7	4.0	4
	Total G1	132	68	3.9	3.7	4.1	1.1	1	3.3	3.9	4.4	7
Total cholesterol change (absolute, mmol/l)	Type 1	3	3	-2.0	-3.3	-0.8	0.5	-2	-2.4	-2.2	-1.4	-1
	Type 2	23	28	-2.7	-3.5	-1.9	1.9	-9	-3.0	-2.2	-1.5	-0
	No	64	74	-1.9	-2.2	-1.6	1.1	-5	-2.5	-1.9	-1.3	0
	Missing G1	2	3	-3.6	-31.2	24.0	3.1	-6	-5.7	-3.6	-1.4	-1
	Total G1	92	108	-2.1	-2.4	-1.8	1.4	-9	-2.5	-2.0	-1.4	0
Total cholesterol change (relative, %)	Type 1	3	3	-31.5	-54.5	-8.5	9.3	-42	-42.2	-27.1	-25.3	-25
	Type 2	23	28	-41.9	-49.4	-34.4	17.3	-69	-59.0	-43.2	-32.5	-3
	No	64	74	-31.4	-35.4	-27.4	16.2	-68	-42.3	-32.8	-22.0	11

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.4 Blood lipids by diabetes mellitus

Table 14.7.4.2 Blood lipids (SI unit) by diabetes mellitus - FAS

Variable	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	Missing G1	2	3	-44.3	-229.9	141.3	20.7	-59	-58.9	-44.3	-29.7	-30
	Total G1	92	108	-34.3	-37.8	-30.8	16.8	-69	-44.3	-35.1	-23.8	11
HDL-C (mmol/l, baseline)	Type 1	3	3	1.2	0.7	1.7	0.2	1	1.0	1.2	1.4	1
	Type 2	32	19	1.2	1.1	1.3	0.3	1	1.0	1.2	1.4	2
	No	91	47	1.3	1.2	1.4	0.4	0	1.0	1.2	1.5	3
	Missing G1	2	3	1.0	0.9	1.2	0.0	1	1.0	1.0	1.1	1
	Total G1	128	72	1.3	1.2	1.3	0.4	0	1.0	1.2	1.4	3
HDL-C (mmol/l, follow-up)	Type 1	6	0	1.4	1.0	1.7	0.3	1	1.2	1.4	1.5	2
	Type 2	33	18	1.2	1.1	1.3	0.3	1	1.0	1.2	1.3	2
	No	92	46	1.4	1.3	1.5	0.4	1	1.1	1.3	1.6	3
	Missing G1	2	3	1.4	-2.8	5.7	0.5	1	1.1	1.4	1.8	2
	Total G1	133	67	1.3	1.3	1.4	0.4	1	1.0	1.3	1.6	3
HDL-C change (absolute, mmol/l)	Type 1	3	3	0.1	-0.2	0.4	0.1	-0	-0.1	0.1	0.2	0
	Type 2	22	29	0.0	-0.1	0.1	0.2	-1	-0.1	0.0	0.2	0
	No	64	74	0.1	0.0	0.2	0.3	-1	-0.1	0.1	0.2	1
	Missing G1	2	3	0.4	-4.0	4.8	0.5	0	0.1	0.4	0.8	1
	Total G1	91	109	0.1	0.0	0.1	0.3	-1	-0.1	0.1	0.2	1
HDL-C change (relative, %)	Type 1	3	3	7.9	-22.8	38.6	12.4	-4	-4.2	7.3	20.5	21
	Type 2	22	29	6.7	-4.1	17.5	24.5	-39	-7.7	2.1	22.0	69
	No	64	74	21.5	-3.7	46.7	101.0	-45	-4.0	5.6	15.4	789
	Missing G1	2	3	38.7	-390.9	468.3	47.8	5	4.9	38.7	72.5	73
	Total G1	91	109	17.9	0.0	35.7	85.8	-45	-5.0	4.9	19.7	789

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.4 Blood lipids by diabetes mellitus

Table 14.7.4.2 Blood lipids (SI unit) by diabetes mellitus - FAS

Variable	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
LDL-C (mmol/l, baseline)	Type 1	3	3	4.5	1.2	7.8	1.3	4	3.6	3.9	6.0	6
	Type 2	33	18	3.6	3.0	4.2	1.7	1	2.6	3.3	4.6	10
	No	96	42	4.0	3.7	4.2	1.2	1	3.1	3.9	5.0	7
	Missing G1	2	3	4.1	-5.9	14.1	1.1	3	3.3	4.1	4.9	5
	Total G1	134	66	3.9	3.7	4.1	1.3	1	2.9	3.8	4.9	10
LDL-C (mmol/l, follow-up)	Type 1	6	0	2.0	1.0	3.0	1.0	1	1.2	1.8	2.6	4
	Type 2	35	16	2.0	1.7	2.4	1.1	0	1.3	2.0	2.7	5
	No	92	46	2.0	1.8	2.1	0.8	0	1.4	1.9	2.5	5
	Missing G1	2	3	1.8	-0.1	3.8	0.2	2	1.7	1.8	2.0	2
	Total G1	135	65	2.0	1.8	2.1	0.9	0	1.4	2.0	2.5	5
LDL-C change (absolute, mmol/l)	Type 1	3	3	-2.1	-3.6	-0.6	0.6	-2	-2.4	-2.4	-1.4	-1
	Type 2	22	29	-2.0	-2.6	-1.5	1.3	-7	-2.2	-1.8	-1.5	0
	No	68	70	-2.0	-2.3	-1.8	1.0	-4	-2.6	-2.2	-1.4	0
	Missing G1	2	3	-2.3	-10.3	5.8	0.9	-3	-2.9	-2.3	-1.7	-2
	Total G1	95	105	-2.0	-2.2	-1.8	1.0	-7	-2.5	-2.0	-1.4	0
LDL-C change (relative, %)	Type 1	3	3	-47.4	-80.3	-14.5	13.3	-63	-62.7	-40.3	-39.1	-39
	Type 2	22	29	-54.0	-63.4	-44.7	21.1	-85	-70.6	-54.9	-45.5	1
	No	68	70	-49.6	-54.6	-44.6	20.5	-89	-62.2	-52.9	-39.9	14
	Missing G1	2	3	-54.5	-117.2	8.1	7.0	-59	-59.5	-54.5	-49.6	-50
	Total G1	95	105	-50.7	-54.8	-46.5	20.2	-89	-62.7	-53.8	-40.4	14
Triglycerides (mmol/l, baseline)	Type 1	3	3	2.5	1.7	3.3	0.3	2	2.2	2.5	2.8	3

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.4 Blood lipids by diabetes mellitus

Table 14.7.4.2 Blood lipids (SI unit) by diabetes mellitus - FAS

Variable	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	Type 2	32	19	3.3	2.0	4.6	3.6	1	1.7	2.2	3.5	21
	No	89	49	2.0	1.7	2.2	1.1	0	1.2	1.8	2.3	7
	Missing G1	2	3	2.0	-0.5	4.5	0.3	2	1.8	2.0	2.2	2
	Total G1	126	74	2.3	1.9	2.7	2.1	0	1.4	1.9	2.5	21
Triglycerides (mmol/l, follow-up)	Type 1	6	0	2.7	0.9	4.6	1.8	1	1.0	3.0	3.1	6
	Type 2	34	17	2.1	1.7	2.5	1.1	0	1.3	2.1	2.4	7
	No	89	49	1.7	1.5	1.9	0.9	0	1.1	1.5	2.0	4
	Missing G1	2	3	1.7	-6.8	10.1	0.9	1	1.0	1.7	2.3	2
	Total G1	131	69	1.8	1.7	2.0	1.0	0	1.1	1.6	2.4	7
Triglycerides change (absolute, mmol/l)	Type 1	3	3	0.5	-0.4	1.4	0.4	0	0.2	0.4	0.9	1
	Type 2	23	28	-1.5	-2.8	-0.1	3.1	-14	-1.4	-0.7	-0.4	1
	No	62	76	-0.2	-0.4	-0.0	0.8	-2	-0.7	-0.3	0.3	2
	Missing G1	2	3	-0.4	-11.3	10.6	1.2	-1	-1.2	-0.4	0.5	1
	Total G1	90	110	-0.5	-0.9	-0.1	1.8	-14	-0.7	-0.4	0.2	2
Triglycerides change (relative, %)	Type 1	3	3	21.4	-21.0	63.8	17.1	9	8.8	14.6	40.8	41
	Type 2	23	28	-25.9	-41.3	-10.5	35.6	-69	-47.5	-30.8	-20.7	67
	No	62	76	-4.5	-14.1	5.2	38.0	-59	-34.2	-14.1	20.0	95
	Missing G1	2	3	-13.6	-541.2	514.1	58.7	-55	-55.1	-13.6	28.0	28
	Total G1	90	110	-9.3	-17.3	-1.3	38.3	-69	-37.6	-21.5	16.9	95
Lipoprotein (a) (nmol/l, baseline)	Type 1	2	4	74.7	-634.3	783.7	78.9	19	18.9	74.7	130.5	131

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.4 Blood lipids by diabetes mellitus

Table 14.7.4.2 Blood lipids (SI unit) by diabetes mellitus - FAS

Variable	Diabetes mellitus	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	Type 2	12	39	137.8	14.8	260.8	193.6	8	27.7	43.2	161.0	564
	No	50	88	153.1	97.9	208.2	194.1	2	21.6	66.1	218.1	766
	Missing G1	1	4	226.0	.	.	.	226	226.0	226.0	226.0	226
	Total G1	65	135	149.0	102.2	195.8	188.9	2	23.5	65.8	218.1	766
Lipoprotein (a) (nmol/l, follow-up)	Type 1	3	3	47.6	-112.8	208.0	64.6	8	8.0	12.7	122.1	122
	Type 2	14	37	98.1	28.4	167.8	120.8	7	23.8	43.9	160.5	401
	No	39	99	145.4	95.4	195.4	154.2	6	36.0	81.6	222.2	703
	Missing G1	2	3	85.2	-716.6	887.0	89.2	22	22.1	85.2	148.3	148
	Total G1	58	142	126.8	89.4	164.3	142.5	6	24.0	71.6	188.4	703
Lipoprotein (a) change (absolute, nmol/l)	Type 1	2	4	-9.7	-25.5	6.2	1.8	-11	-10.9	-9.7	-8.4	-8
	Type 2	8	43	-37.2	-91.9	17.6	65.5	-187	-48.8	-10.4	0.4	7
	No	27	111	-42.8	-82.1	-3.6	99.2	-432	-56.0	-12.6	0.0	88
	Missing G1	1	4	-203.9	.	.	.	-204	-203.9	-203.9	-203.9	-204
	Total G1	38	162	-44.1	-74.4	-13.8	92.2	-432	-56.0	-12.2	0.0	88
Lipoprotein (a) change (relative, %)	Type 1	2	4	-32.1	-357.6	293.4	36.2	-58	-57.7	-32.1	-6.4	-6
	Type 2	8	43	-16.7	-37.1	3.6	24.4	-56	-34.0	-16.5	1.4	20
	No	27	111	52.7	-59.2	164.6	282.9	-87	-30.5	-16.2	0.0	1368
	Missing G1	1	4	-90.2	.	.	.	-90	-90.2	-90.2	-90.2	-90
	Total G1	38	162	29.9	-49.2	108.9	240.5	-90	-37.0	-17.2	0.0	1368

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.5 Blood lipids by CHD

Table 14.7.5.1 Blood lipids (conventional unit) by CHD - FAS

Variable	CHD	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Total cholesterol (mg/dl, baseline)	Yes	130	67	226.0	214.5	237.5	66.2	113	180.0	220.0	266.0	516
	No	1	2	343.0	.	.	.	343	343.0	343.0	343.0	343
	Total G1	131	69	226.9	215.4	238.4	66.7	113	180.0	221.0	266.0	516
Total cholesterol (mg/dl, follow-up)	Yes	130	67	149.3	141.8	156.7	42.8	55	127.0	150.4	171.0	269
	No	2	1	173.0	-259.0	605.0	48.1	139	139.0	173.0	207.0	207
	Total G1	132	68	149.6	142.3	157.0	42.8	55	127.5	150.4	171.0	269
Total cholesterol change (absolute, mg/dl)	Yes	91	106	-82.2	-93.6	-70.7	54.8	-329	-96.7	-79.0	-51.8	14
	No	1	2	-136.0	.	.	.	-136	-136.0	-136.0	-136.0	-136
	Total G1	92	108	-82.7	-94.1	-71.4	54.8	-329	-97.8	-79.0	-52.4	14
Total cholesterol change (relative, %)	Yes	91	106	-34.3	-37.8	-30.7	16.9	-69	-44.4	-34.9	-23.6	11
	No	1	2	-39.7	.	.	.	-40	-39.7	-39.7	-39.7	-40
	Total G1	92	108	-34.3	-37.8	-30.8	16.8	-69	-44.3	-35.1	-23.8	11
HDL-C (mg/dl, baseline)	Yes	127	70	48.2	45.6	50.9	15.0	3	39.0	47.0	56.0	115
	No	1	2	66.0	.	.	.	66	66.0	66.0	66.0	66
	Total G1	128	72	48.4	45.7	51.0	15.1	3	39.0	47.0	56.0	115
HDL-C (mg/dl, follow-up)	Yes	131	66	51.9	49.4	54.4	14.5	25	40.2	50.3	60.0	99
	No	2	1	53.5	-143.4	250.4	21.9	38	38.0	53.5	69.0	69
	Total G1	133	67	51.9	49.4	54.4	14.5	25	40.2	50.3	60.0	99

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.5 Blood lipids by CHD

Table 14.7.5.1 Blood lipids (conventional unit) by CHD - FAS

Variable	CHD	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
HDL-C change (absolute, mg/dl)	Yes	90	107	2.9	0.5	5.3	11.4	-52	-2.0	2.5	8.0	34
	No	1	2	3.0	.	.	.	3	3.0	3.0	3.0	3
	Total G1	91	109	2.9	0.5	5.3	11.4	-52	-2.0	3.0	8.0	34
HDL-C change (relative, %)	Yes	90	107	18.0	-0.0	36.1	86.2	-45	-5.0	4.9	19.7	789
	No	1	2	4.5	.	.	.	5	4.5	4.5	4.5	5
	Total G1	91	109	17.9	0.0	35.7	85.8	-45	-5.0	4.9	19.7	789
LDL-C (mg/dl, baseline)	Yes	133	64	150.0	141.1	158.8	51.5	47	112.1	146.0	185.6	380
	No	1	2	214.0	.	.	.	214	214.0	214.0	214.0	214
	Total G1	134	66	150.5	141.6	159.3	51.6	47	112.1	147.0	188.0	380
LDL-C (mg/dl, follow-up)	Yes	133	64	75.9	69.9	81.8	34.5	15	53.0	75.0	96.7	185
	No	2	1	108.5	-215.5	432.5	36.1	83	83.0	108.5	134.0	134
	Total G1	135	65	76.3	70.5	82.2	34.6	15	53.0	76.0	97.0	185
LDL-C change (absolute, mg/dl)	Yes	94	103	-78.5	-86.7	-70.4	39.9	-258	-98.0	-77.7	-54.0	8
	No	1	2	-80.0	.	.	.	-80	-80.0	-80.0	-80.0	-80
	Total G1	95	105	-78.6	-86.7	-70.5	39.7	-258	-98.0	-78.0	-54.0	8
LDL-C change (relative, %)	Yes	94	103	-50.8	-55.0	-46.7	20.3	-89	-62.7	-54.1	-41.5	14
	No	1	2	-37.4	.	.	.	-37	-37.4	-37.4	-37.4	-37
	Total G1	95	105	-50.7	-54.8	-46.5	20.2	-89	-62.7	-53.8	-40.4	14
Triglycerides (mg/dl, baseline)	Yes	125	72	205.8	172.8	238.8	186.3	32	120.0	170.0	219.0	1841
	No	1	2	94.0	.	.	.	94	94.0	94.0	94.0	94
	Total G1	126	74	204.9	172.2	237.7	185.8	32	120.0	169.5	219.0	1841

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.5 Blood lipids by CHD

Table 14.7.5.1 Blood lipids (conventional unit) by CHD - FAS

Variable	CHD	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Triglycerides (mg/dl, follow-up)	Yes	129	68	161.9	146.0	177.8	91.4	32	93.0	146.0	207.1	599
	No	2	1	163.5	-986.4	1313.4	128.0	73	73.0	163.5	254.0	254
	Total G1	131	69	161.9	146.1	177.7	91.3	32	93.0	146.0	210.0	599
Triglycerides change (absolute, mg/dl)	Yes	89	108	-45.7	-79.1	-12.3	158.4	-1242	-66.0	-32.0	22.0	161
	No	1	2	-21.0	.	.	.	-21	-21.0	-21.0	-21.0	-21
	Total G1	90	110	-45.4	-78.4	-12.4	157.5	-1242	-66.0	-31.9	22.0	161
Triglycerides change (relative, %)	Yes	89	108	-9.1	-17.3	-1.0	38.5	-69	-37.6	-21.2	16.9	95
	No	1	2	-22.3	.	.	.	-22	-22.3	-22.3	-22.3	-22
	Total G1	90	110	-9.3	-17.3	-1.3	38.3	-69	-37.6	-21.5	16.9	95
Lipoprotein (a) (mg/dl, baseline)	Yes	64	133	62.8	43.1	82.6	79.1	1	9.4	27.6	92.5	319
	No	1	2	14.2	.	.	.	14	14.2	14.2	14.2	14
	Total G1	65	135	62.1	42.6	81.6	78.7	1	9.8	27.4	90.9	319
Lipoprotein (a) (mg/dl, follow-up)	Yes	57	140	53.5	37.7	69.4	59.7	2	10.0	30.0	78.5	293
	No	1	2	15.0	.	.	.	15	15.0	15.0	15.0	15
	Total G1	58	142	52.9	37.2	68.5	59.4	2	10.0	29.9	78.5	293
Lipoprotein (a) change (absolute, mg/dl)	Yes	37	160	-18.9	-31.8	-6.0	38.8	-180	-23.3	-5.3	0.0	37
	No	1	2	0.8	.	.	.	1	0.8	0.8	0.8	1
	Total G1	38	162	-18.4	-31.0	-5.8	38.4	-180	-23.3	-5.1	0.0	37

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.5 Blood lipids by CHD

Table 14.7.5.1 Blood lipids (conventional unit) by CHD - FAS

Variable	CHD	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Lipoprotein (a) change (relative, %)	Yes	37	160	30.5	-50.8	111.8	243.8	-90	-37.0	-18.2	0.0	1368
	No	1	2	5.6	.	.	.	6	5.6	5.6	5.6	6
	Total G1	38	162	29.9	-49.2	108.9	240.5	-90	-37.0	-17.2	0.0	1368

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.5 Blood lipids by CHD

Table 14.7.5.2 Blood lipids (SI unit) by CHD - FAS

Variable	CHD	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Total cholesterol (mmol/l, baseline)	Yes	130	67	5.8	5.5	6.1	1.7	3	4.7	5.7	6.9	13
	No	1	2	8.9	.	.	.	9	8.9	8.9	8.9	9
	Total G1	131	69	5.9	5.6	6.2	1.7	3	4.7	5.7	6.9	13
Total cholesterol (mmol/l, follow-up)	Yes	130	67	3.9	3.7	4.1	1.1	1	3.3	3.9	4.4	7
	No	2	1	4.5	-6.7	15.6	1.2	4	3.6	4.5	5.4	5
	Total G1	132	68	3.9	3.7	4.1	1.1	1	3.3	3.9	4.4	7
Total cholesterol change (absolute, mmol/l)	Yes	91	106	-2.1	-2.4	-1.8	1.4	-9	-2.5	-2.0	-1.3	0
	No	1	2	-3.5	.	.	.	-4	-3.5	-3.5	-3.5	-4
	Total G1	92	108	-2.1	-2.4	-1.8	1.4	-9	-2.5	-2.0	-1.4	0
Total cholesterol change (relative, %)	Yes	91	106	-34.3	-37.8	-30.7	16.9	-69	-44.4	-34.9	-23.6	11
	No	1	2	-39.7	.	.	.	-40	-39.7	-39.7	-39.7	-40
	Total G1	92	108	-34.3	-37.8	-30.8	16.8	-69	-44.3	-35.1	-23.8	11
HDL-C (mmol/l, baseline)	Yes	127	70	1.2	1.2	1.3	0.4	0	1.0	1.2	1.4	3
	No	1	2	1.7	.	.	.	2	1.7	1.7	1.7	2
	Total G1	128	72	1.3	1.2	1.3	0.4	0	1.0	1.2	1.4	3
HDL-C (mmol/l, follow-up)	Yes	131	66	1.3	1.3	1.4	0.4	1	1.0	1.3	1.6	3
	No	2	1	1.4	-3.7	6.5	0.6	1	1.0	1.4	1.8	2
	Total G1	133	67	1.3	1.3	1.4	0.4	1	1.0	1.3	1.6	3

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.5 Blood lipids by CHD

Table 14.7.5.2 Blood lipids (SI unit) by CHD - FAS

Variable	CHD	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
HDL-C change (absolute, mmol/l)	Yes	90	107	0.1	0.0	0.1	0.3	-1	-0.1	0.1	0.2	1
	No	1	2	0.1	.	.	.	0	0.1	0.1	0.1	0
	Total G1	91	109	0.1	0.0	0.1	0.3	-1	-0.1	0.1	0.2	1
HDL-C change (relative, %)	Yes	90	107	18.0	-0.0	36.1	86.2	-45	-5.0	4.9	19.7	789
	No	1	2	4.5	.	.	.	5	4.5	4.5	4.5	5
	Total G1	91	109	17.9	0.0	35.7	85.8	-45	-5.0	4.9	19.7	789
LDL-C (mmol/l, baseline)	Yes	133	64	3.9	3.7	4.1	1.3	1	2.9	3.8	4.8	10
	No	1	2	5.5	.	.	.	6	5.5	5.5	5.5	6
	Total G1	134	66	3.9	3.7	4.1	1.3	1	2.9	3.8	4.9	10
LDL-C (mmol/l, follow-up)	Yes	133	64	2.0	1.8	2.1	0.9	0	1.4	1.9	2.5	5
	No	2	1	2.8	-5.6	11.2	0.9	2	2.1	2.8	3.5	3
	Total G1	135	65	2.0	1.8	2.1	0.9	0	1.4	2.0	2.5	5
LDL-C change (absolute, mmol/l)	Yes	94	103	-2.0	-2.2	-1.8	1.0	-7	-2.5	-2.0	-1.4	0
	No	1	2	-2.1	.	.	.	-2	-2.1	-2.1	-2.1	-2
	Total G1	95	105	-2.0	-2.2	-1.8	1.0	-7	-2.5	-2.0	-1.4	0
LDL-C change (relative, %)	Yes	94	103	-50.8	-55.0	-46.7	20.3	-89	-62.7	-54.1	-41.5	14
	No	1	2	-37.4	.	.	.	-37	-37.4	-37.4	-37.4	-37
	Total G1	95	105	-50.7	-54.8	-46.5	20.2	-89	-62.7	-53.8	-40.4	14
Triglycerides (mmol/l, baseline)	Yes	125	72	2.3	2.0	2.7	2.1	0	1.4	1.9	2.5	21
	No	1	2	1.1	.	.	.	1	1.1	1.1	1.1	1
	Total G1	126	74	2.3	1.9	2.7	2.1	0	1.4	1.9	2.5	21

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.5 Blood lipids by CHD

Table 14.7.5.2 Blood lipids (SI unit) by CHD - FAS

Variable	CHD	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Triglycerides (mmol/l, follow-up)	Yes	129	68	1.8	1.6	2.0	1.0	0	1.1	1.6	2.3	7
	No	2	1	1.8	-11.1	14.8	1.4	1	0.8	1.8	2.9	3
	Total G1	131	69	1.8	1.7	2.0	1.0	0	1.1	1.6	2.4	7
Triglycerides change (absolute, mmol/l)	Yes	89	108	-0.5	-0.9	-0.1	1.8	-14	-0.7	-0.4	0.2	2
	No	1	2	-0.2	.	.	.	-0	-0.2	-0.2	-0.2	-0
	Total G1	90	110	-0.5	-0.9	-0.1	1.8	-14	-0.7	-0.4	0.2	2
Triglycerides change (relative, %)	Yes	89	108	-9.1	-17.3	-1.0	38.5	-69	-37.6	-21.2	16.9	95
	No	1	2	-22.3	.	.	.	-22	-22.3	-22.3	-22.3	-22
	Total G1	90	110	-9.3	-17.3	-1.3	38.3	-69	-37.6	-21.5	16.9	95
Lipoprotein (a) (nmol/l, baseline)	Yes	64	133	150.8	103.3	198.2	189.8	2	22.6	66.1	222.1	766
	No	1	2	34.1	.	.	.	34	34.1	34.1	34.1	34
	Total G1	65	135	149.0	102.2	195.8	188.9	2	23.5	65.8	218.1	766
Lipoprotein (a) (nmol/l, follow-up)	Yes	57	140	128.4	90.4	166.4	143.2	6	24.0	72.0	188.4	703
	No	1	2	36.0	.	.	.	36	36.0	36.0	36.0	36
	Total G1	58	142	126.8	89.4	164.3	142.5	6	24.0	71.6	188.4	703
Lipoprotein (a) change (absolute, nmol/l)	Yes	37	160	-45.4	-76.4	-14.3	93.1	-432	-56.0	-12.6	0.0	88
	No	1	2	1.9	.	.	.	2	1.9	1.9	1.9	2
	Total G1	38	162	-44.1	-74.4	-13.8	92.2	-432	-56.0	-12.2	0.0	88

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.5 Blood lipids by CHD

Table 14.7.5.2 Blood lipids (SI unit) by CHD - FAS

Variable	CHD	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Lipoprotein (a) change (relative, %)	Yes	37	160	30.5	-50.8	111.8	243.8	-90	-37.0	-18.2	0.0	1368
	No	1	2	5.6	.	.	.	6	5.6	5.6	5.6	6
	Total G1	38	162	29.9	-49.2	108.9	240.5	-90	-37.0	-17.2	0.0	1368

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.6 Blood lipids by status post ACS

Table 14.7.6.1 Blood lipids (conventional unit) by status post ACS - FAS

Variable	Status post ACS	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Total cholesterol (mg/dl, baseline)	Yes	116	53	224.1	211.8	236.4	66.8	113	178.9	218.0	260.0	516
	No	15	16	248.3	212.8	283.9	64.2	151	200.0	263.0	295.0	369
	Total G1	131	69	226.9	215.4	238.4	66.7	113	180.0	221.0	266.0	516
Total cholesterol (mg/dl, follow-up)	Yes	115	54	148.3	140.4	156.2	42.7	55	126.0	150.8	170.1	248
	No	17	14	158.6	135.9	181.2	44.1	66	139.0	149.0	174.0	269
	Total G1	132	68	149.6	142.3	157.0	42.8	55	127.5	150.4	171.0	269
Total cholesterol change (absolute, mg/dl)	Yes	83	86	-83.1	-95.0	-71.2	54.6	-329	-96.7	-79.0	-51.8	14
	No	9	22	-79.7	-125.7	-33.6	59.9	-193	-113.0	-73.0	-59.0	6
	Total G1	92	108	-82.7	-94.1	-71.4	54.8	-329	-97.8	-79.0	-52.4	14
Total cholesterol change (relative, %)	Yes	83	86	-34.7	-38.3	-31.1	16.5	-69	-44.4	-35.3	-24.0	11
	No	9	22	-30.8	-46.1	-15.5	19.9	-56	-41.0	-33.6	-19.9	2
	Total G1	92	108	-34.3	-37.8	-30.8	16.8	-69	-44.3	-35.1	-23.8	11
HDL-C (mg/dl, baseline)	Yes	111	58	48.7	45.7	51.6	15.7	3	38.7	47.0	58.0	115
	No	17	14	46.2	41.4	51.1	9.4	24	41.8	47.0	53.0	59
	Total G1	128	72	48.4	45.7	51.0	15.1	3	39.0	47.0	56.0	115
HDL-C (mg/dl, follow-up)	Yes	116	53	52.3	49.5	55.0	14.9	25	39.6	50.3	60.5	99
	No	17	14	49.8	43.7	55.8	11.7	30	42.0	51.0	56.0	76

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.6 Blood lipids by status post ACS

Table 14.7.6.1 Blood lipids (conventional unit) by status post ACS - FAS

Variable	Status post ACS	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	Total G1	133	67	51.9	49.4	54.4	14.5	25	40.2	50.3	60.0	99
HDL-C change (absolute, mg/dl)	Yes	80	89	3.2	0.5	5.8	12.0	-52	-2.2	3.0	8.6	34
	No	11	20	1.0	-2.7	4.7	5.5	-11	-2.0	1.0	6.0	9
	Total G1	91	109	2.9	0.5	5.3	11.4	-52	-2.0	3.0	8.0	34
HDL-C change (relative, %)	Yes	80	89	19.8	-0.5	40.1	91.3	-45	-5.4	4.9	20.1	789
	No	11	20	4.1	-5.2	13.4	13.8	-21	-5.0	1.7	13.0	29
	Total G1	91	109	17.9	0.0	35.7	85.8	-45	-5.0	4.9	19.7	789
LDL-C (mg/dl, baseline)	Yes	117	52	147.5	138.1	157.0	51.5	47	109.0	140.0	182.0	380
	No	17	14	170.6	145.5	195.6	48.7	88	146.0	161.0	213.0	247
	Total G1	134	66	150.5	141.6	159.3	51.6	47	112.1	147.0	188.0	380
LDL-C (mg/dl, follow-up)	Yes	118	51	74.1	67.8	80.4	34.7	15	49.0	73.5	95.0	185
	No	17	14	91.9	76.0	107.8	30.9	31	78.0	90.0	103.0	183
	Total G1	135	65	76.3	70.5	82.2	34.6	15	53.0	76.0	97.0	185
LDL-C change (absolute, mg/dl)	Yes	84	85	-78.9	-87.7	-70.2	40.3	-258	-96.8	-78.0	-54.0	8
	No	11	20	-75.8	-100.8	-50.8	37.2	-135	-105.0	-68.0	-52.0	-14
	Total G1	95	105	-78.6	-86.7	-70.5	39.7	-258	-98.0	-78.0	-54.0	8
LDL-C change (relative, %)	Yes	84	85	-51.6	-56.1	-47.2	20.6	-89	-65.5	-55.4	-40.9	14
	No	11	20	-43.2	-54.0	-32.4	16.1	-65	-54.7	-46.5	-35.1	-7
	Total G1	95	105	-50.7	-54.8	-46.5	20.2	-89	-62.7	-53.8	-40.4	14
Triglycerides (mg/dl, baseline)	Yes	111	58	199.0	164.2	233.8	185.0	32	118.0	168.2	218.0	1841
	No	15	16	248.7	142.3	355.1	192.2	66	145.0	203.6	236.0	735

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.6 Blood lipids by status post ACS

Table 14.7.6.1 Blood lipids (conventional unit) by status post ACS - FAS

Variable	Status post ACS	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	Total G1	126	74	204.9	172.2	237.7	185.8	32	120.0	169.5	219.0	1841
Triglycerides (mg/dl, follow-up)	Yes	115	54	158.5	141.3	175.6	92.7	32	92.0	142.0	206.0	599
	No	16	15	186.7	144.7	228.7	78.9	85	118.5	184.5	242.0	330
	Total G1	131	69	161.9	146.1	177.7	91.3	32	93.0	146.0	210.0	599
Triglycerides change (absolute, mg/dl)	Yes	81	88	-45.9	-80.2	-11.6	155.1	-1242	-66.0	-32.0	20.0	147
	No	9	22	-41.0	-186.0	104.0	188.6	-505	-59.0	-14.0	34.0	161
	Total G1	90	110	-45.4	-78.4	-12.4	157.5	-1242	-66.0	-31.9	22.0	161
Triglycerides change (relative, %)	Yes	81	88	-11.5	-19.5	-3.4	36.3	-67	-39.0	-22.3	16.2	95
	No	9	22	10.1	-29.4	49.7	51.5	-69	-23.2	-6.9	43.9	95
	Total G1	90	110	-9.3	-17.3	-1.3	38.3	-69	-37.6	-21.5	16.9	95
Lipoprotein (a) (mg/dl, baseline)	Yes	60	109	54.6	37.2	71.9	67.0	1	9.4	23.0	89.5	293
	No	5	26	152.3	-31.0	335.6	147.6	5	27.4	114.0	296.0	319
	Total G1	65	135	62.1	42.6	81.6	78.7	1	9.8	27.4	90.9	319
Lipoprotein (a) (mg/dl, follow-up)	Yes	55	114	53.1	37.1	69.0	59.1	2	10.0	30.0	78.5	293
	No	3	28	49.0	-144.6	242.6	77.9	3	3.0	5.0	139.0	139
	Total G1	58	142	52.9	37.2	68.5	59.4	2	10.0	29.9	78.5	293
Lipoprotein (a) change (absolute, mg/dl)	Yes	36	133	-14.4	-23.9	-4.9	28.0	-90	-20.5	-5.1	0.0	37
	No	2	29	-90.0	-1233.6	1053.6	127.3	-180	-180.0	-90.0	0.0	0

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.6 Blood lipids by status post ACS

Table 14.7.6.1 Blood lipids (conventional unit) by status post ACS - FAS

Variable	Status post ACS	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	Total G1	38	162	-18.4	-31.0	-5.8	38.4	-180	-23.3	-5.1	0.0	37
Lipoprotein (a) change (relative, %)	Yes	36	133	33.1	-50.4	116.6	246.8	-90	-33.8	-17.2	0.0	1368
	No	2	29	-28.2	-386.7	330.3	39.9	-56	-56.4	-28.2	0.0	0
	Total G1	38	162	29.9	-49.2	108.9	240.5	-90	-37.0	-17.2	0.0	1368

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.6 Blood lipids by status post ACS

Table 14.7.6.2 Blood lipids (SI unit) by status post ACS - FAS

Variable	Status post ACS	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Total cholesterol (mmol/l, baseline)	Yes	116	53	5.8	5.5	6.1	1.7	3	4.6	5.6	6.7	13
	No	15	16	6.4	5.5	7.3	1.7	4	5.2	6.8	7.6	10
	Total G1	131	69	5.9	5.6	6.2	1.7	3	4.7	5.7	6.9	13
Total cholesterol (mmol/l, follow-up)	Yes	115	54	3.8	3.6	4.0	1.1	1	3.3	3.9	4.4	6
	No	17	14	4.1	3.5	4.7	1.1	2	3.6	3.9	4.5	7
	Total G1	132	68	3.9	3.7	4.1	1.1	1	3.3	3.9	4.4	7
Total cholesterol change (absolute, mmol/l)	Yes	83	86	-2.1	-2.5	-1.8	1.4	-9	-2.5	-2.0	-1.3	0
	No	9	22	-2.1	-3.3	-0.9	1.5	-5	-2.9	-1.9	-1.5	0
	Total G1	92	108	-2.1	-2.4	-1.8	1.4	-9	-2.5	-2.0	-1.4	0
Total cholesterol change (relative, %)	Yes	83	86	-34.7	-38.3	-31.1	16.5	-69	-44.4	-35.3	-24.0	11
	No	9	22	-30.8	-46.1	-15.5	19.9	-56	-41.0	-33.6	-19.9	2
	Total G1	92	108	-34.3	-37.8	-30.8	16.8	-69	-44.3	-35.1	-23.8	11
HDL-C (mmol/l, baseline)	Yes	111	58	1.3	1.2	1.3	0.4	0	1.0	1.2	1.5	3
	No	17	14	1.2	1.1	1.3	0.2	1	1.1	1.2	1.4	2
	Total G1	128	72	1.3	1.2	1.3	0.4	0	1.0	1.2	1.4	3
HDL-C (mmol/l, follow-up)	Yes	116	53	1.4	1.3	1.4	0.4	1	1.0	1.3	1.6	3
	No	17	14	1.3	1.1	1.4	0.3	1	1.1	1.3	1.4	2
	Total G1	133	67	1.3	1.3	1.4	0.4	1	1.0	1.3	1.6	3

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.6 Blood lipids by status post ACS

Table 14.7.6.2 Blood lipids (SI unit) by status post ACS - FAS

Variable	Status post ACS	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
HDL-C change (absolute, mmol/l)	Yes	80	89	0.1	0.0	0.2	0.3	-1	-0.1	0.1	0.2	1
	No	11	20	0.0	-0.1	0.1	0.1	-0	-0.1	0.0	0.2	0
	Total G1	91	109	0.1	0.0	0.1	0.3	-1	-0.1	0.1	0.2	1
HDL-C change (relative, %)	Yes	80	89	19.8	-0.5	40.1	91.3	-45	-5.4	4.9	20.1	789
	No	11	20	4.1	-5.2	13.4	13.8	-21	-5.0	1.7	13.0	29
	Total G1	91	109	17.9	0.0	35.7	85.8	-45	-5.0	4.9	19.7	789
LDL-C (mmol/l, baseline)	Yes	117	52	3.8	3.6	4.1	1.3	1	2.8	3.6	4.7	10
	No	17	14	4.4	3.8	5.1	1.3	2	3.8	4.2	5.5	6
	Total G1	134	66	3.9	3.7	4.1	1.3	1	2.9	3.8	4.9	10
LDL-C (mmol/l, follow-up)	Yes	118	51	1.9	1.8	2.1	0.9	0	1.3	1.9	2.5	5
	No	17	14	2.4	2.0	2.8	0.8	1	2.0	2.3	2.7	5
	Total G1	135	65	2.0	1.8	2.1	0.9	0	1.4	2.0	2.5	5
LDL-C change (absolute, mmol/l)	Yes	84	85	-2.0	-2.3	-1.8	1.0	-7	-2.5	-2.0	-1.4	0
	No	11	20	-2.0	-2.6	-1.3	1.0	-3	-2.7	-1.8	-1.3	-0
	Total G1	95	105	-2.0	-2.2	-1.8	1.0	-7	-2.5	-2.0	-1.4	0
LDL-C change (relative, %)	Yes	84	85	-51.6	-56.1	-47.2	20.6	-89	-65.5	-55.4	-40.9	14
	No	11	20	-43.2	-54.0	-32.4	16.1	-65	-54.7	-46.5	-35.1	-7
	Total G1	95	105	-50.7	-54.8	-46.5	20.2	-89	-62.7	-53.8	-40.4	14
Triglycerides (mmol/l, baseline)	Yes	111	58	2.2	1.9	2.6	2.1	0	1.3	1.9	2.5	21
	No	15	16	2.8	1.6	4.0	2.2	1	1.6	2.3	2.7	8
	Total G1	126	74	2.3	1.9	2.7	2.1	0	1.4	1.9	2.5	21

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.6 Blood lipids by status post ACS

Table 14.7.6.2 Blood lipids (SI unit) by status post ACS - FAS

Variable	Status post ACS	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Triglycerides (mmol/l, follow-up)	Yes	115	54	1.8	1.6	2.0	1.0	0	1.0	1.6	2.3	7
	No	16	15	2.1	1.6	2.6	0.9	1	1.3	2.1	2.7	4
	Total G1	131	69	1.8	1.7	2.0	1.0	0	1.1	1.6	2.4	7
Triglycerides change (absolute, mmol/l)	Yes	81	88	-0.5	-0.9	-0.1	1.8	-14	-0.7	-0.4	0.2	2
	No	9	22	-0.5	-2.1	1.2	2.1	-6	-0.7	-0.2	0.4	2
	Total G1	90	110	-0.5	-0.9	-0.1	1.8	-14	-0.7	-0.4	0.2	2
Triglycerides change (relative, %)	Yes	81	88	-11.5	-19.5	-3.4	36.3	-67	-39.0	-22.3	16.2	95
	No	9	22	10.1	-29.4	49.7	51.5	-69	-23.2	-6.9	43.9	95
	Total G1	90	110	-9.3	-17.3	-1.3	38.3	-69	-37.6	-21.5	16.9	95
Lipoprotein (a) (nmol/l, baseline)	Yes	60	109	130.9	89.4	172.5	160.9	2	22.6	55.2	214.8	703
	No	5	26	365.5	-74.5	805.4	354.3	12	65.8	273.6	710.3	766
	Total G1	65	135	149.0	102.2	195.8	188.9	2	23.5	65.8	218.1	766
Lipoprotein (a) (nmol/l, follow-up)	Yes	55	114	127.3	89.0	165.7	141.9	6	24.0	72.0	188.4	703
	No	3	28	117.6	-347.0	582.2	187.0	7	7.3	12.0	333.6	334
	Total G1	58	142	126.8	89.4	164.3	142.5	6	24.0	71.6	188.4	703
Lipoprotein (a) change (absolute, nmol/l)	Yes	36	133	-34.6	-57.4	-11.8	67.3	-216	-49.2	-12.2	0.0	88
	No	2	29	-216.0	-2960.3	2528.3	305.4	-432	-432.0	-216.0	0.0	0
	Total G1	38	162	-44.1	-74.4	-13.8	92.2	-432	-56.0	-12.2	0.0	88

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.6 Blood lipids by status post ACS

Table 14.7.6.2 Blood lipids (SI unit) by status post ACS - FAS

Variable	Status post ACS	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Lipoprotein (a) change (relative, %)	Yes	36	133	33.1	-50.4	116.6	246.8	-90	-33.8	-17.2	0.0	1368
	No	2	29	-28.2	-386.7	330.3	39.9	-56	-56.4	-28.2	0.0	0
	Total G1	38	162	29.9	-49.2	108.9	240.5	-90	-37.0	-17.2	0.0	1368

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.7 Blood lipids by statin contraindication at baseline

Table 14.7.7.1 Blood lipids (conventional unit) by statin contraindication at baseline - FAS

Variable	Statin contraindication at baseline	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Total cholesterol (mg/dl, baseline)	Yes	55	35	225.9	211.8	240.0	52.1	123	187.0	223.0	266.0	366
	No	71	34	224.3	206.9	241.7	73.5	113	166.3	218.0	264.0	516
	Missing G1	5	0	275.2	149.1	401.3	101.6	151	194.0	285.0	369.0	377
	Total G1	131	69	226.9	215.4	238.4	66.7	113	180.0	221.0	266.0	516
Total cholesterol (mg/dl, follow-up)	Yes	60	30	156.3	146.2	166.4	39.2	55	136.4	151.0	173.5	269
	No	69	36	144.6	133.8	155.4	45.0	70	114.0	145.0	166.3	248
	Missing G1	3	2	132.3	-12.7	277.4	58.4	66	66.0	155.0	176.0	176
	Total G1	132	68	149.6	142.3	157.0	42.8	55	127.5	150.4	171.0	269
Total cholesterol change (absolute, mg/dl)	Yes	39	51	-70.4	-82.5	-58.4	37.2	-158	-95.0	-72.0	-49.0	14
	No	50	55	-87.3	-104.6	-70.0	61.0	-329	-100.5	-80.1	-58.0	14
	Missing G1	3	2	-166.7	-346.0	12.7	72.2	-222	-222.0	-193.0	-85.0	-85
	Total G1	92	108	-82.7	-94.1	-71.4	54.8	-329	-97.8	-79.0	-52.4	14
Total cholesterol change (relative, %)	Yes	39	51	-30.1	-34.9	-25.2	15.0	-59	-41.0	-32.0	-20.6	11
	No	50	55	-36.3	-41.3	-31.4	17.4	-69	-45.7	-36.9	-27.1	11
	Missing G1	3	2	-55.8	-64.1	-47.6	3.3	-59	-58.9	-56.3	-52.3	-52
	Total G1	92	108	-34.3	-37.8	-30.8	16.8	-69	-44.3	-35.1	-23.8	11
HDL-C (mg/dl, baseline)	Yes	56	34	48.0	44.1	51.9	14.5	24	38.0	46.5	57.5	98

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.7 Blood lipids by statin contraindication at baseline

Table 14.7.7.1 Blood lipids (conventional unit) by statin contraindication at baseline - FAS

Variable	Statin contraindication at baseline	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	No	68	37	48.9	45.2	52.7	15.7	3	40.0	48.0	56.0	115
	Missing G1	4	1	43.3	20.0	66.5	14.6	24	32.0	46.5	54.5	56
	Total G1	128	72	48.4	45.7	51.0	15.1	3	39.0	47.0	56.0	115
HDL-C (mg/dl, follow-up)	Yes	62	28	51.9	48.4	55.4	13.8	25	39.0	51.0	60.0	86
	No	68	37	52.2	48.5	55.9	15.2	31	40.6	50.0	59.5	99
	Missing G1	3	2	47.3	-1.2	95.9	19.6	31	31.0	42.0	69.0	69
	Total G1	133	67	51.9	49.4	54.4	14.5	25	40.2	50.3	60.0	99
HDL-C change (absolute, mg/dl)	Yes	41	49	2.5	-0.4	5.3	9.1	-16	-2.0	1.0	4.0	34
	No	47	58	3.0	-0.8	6.7	12.7	-52	-3.1	4.0	9.0	31
	Missing G1	3	2	8.3	-41.4	58.1	20.0	-11	-11.0	7.0	29.0	29
	Total G1	91	109	2.9	0.5	5.3	11.4	-52	-2.0	3.0	8.0	34
HDL-C change (relative, %)	Yes	41	49	9.3	0.8	17.8	26.9	-18	-3.3	3.1	10.3	128
	No	47	58	24.8	-9.4	58.9	116.4	-45	-6.4	7.3	22.0	789
	Missing G1	3	2	27.0	-89.0	142.9	46.7	-21	-20.8	29.2	72.5	73
	Total G1	91	109	17.9	0.0	35.7	85.8	-45	-5.0	4.9	19.7	789
LDL-C (mg/dl, baseline)	Yes	58	32	152.3	141.0	163.5	42.7	71	122.0	148.0	185.6	251
	No	71	34	147.7	134.1	161.3	57.5	47	100.5	146.0	184.0	380
	Missing G1	5	0	169.0	90.5	247.5	63.2	88	123.0	190.0	197.0	247
	Total G1	134	66	150.5	141.6	159.3	51.6	47	112.1	147.0	188.0	380
LDL-C (mg/dl, follow-up)	Yes	63	27	79.2	71.8	86.7	29.6	21	65.0	80.0	91.0	185
	No	69	36	73.8	64.5	83.2	38.8	15	40.0	69.6	102.0	182

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.7 Blood lipids by statin contraindication at baseline

Table 14.7.7.1 Blood lipids (conventional unit) by statin contraindication at baseline - FAS

Variable	Statin contraindication at baseline	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	Missing G1	3	2	73.3	-27.6	174.2	40.6	31	31.0	77.0	112.0	112
	Total G1	135	65	76.3	70.5	82.2	34.6	15	53.0	76.0	97.0	185
LDL-C change (absolute, mg/dl)	Yes	42	48	-74.8	-85.2	-64.3	33.6	-165	-94.0	-77.7	-54.0	-1
	No	50	55	-80.4	-93.0	-67.7	44.4	-258	-100.5	-78.7	-54.0	8
	Missing G1	3	2	-101.7	-201.6	-1.8	40.2	-135	-135.0	-113.0	-57.0	-57
	Total G1	95	105	-78.6	-86.7	-70.5	39.7	-258	-98.0	-78.0	-54.0	8
LDL-C change (relative, %)	Yes	42	48	-47.9	-53.7	-42.1	18.7	-82	-59.1	-47.6	-35.1	-1
	No	50	55	-52.5	-58.7	-46.3	21.8	-89	-67.9	-56.0	-41.6	14
	Missing G1	3	2	-59.6	-72.2	-47.1	5.1	-65	-64.8	-59.5	-54.7	-55
	Total G1	95	105	-50.7	-54.8	-46.5	20.2	-89	-62.7	-53.8	-40.4	14
Triglycerides (mg/dl, baseline)	Yes	53	37	201.2	169.4	233.1	115.5	83	143.0	178.8	218.0	647
	No	68	37	199.3	145.5	253.1	222.3	32	115.1	162.0	216.0	1841
	Missing G1	5	0	320.6	15.4	625.8	245.8	123	196.0	200.0	349.0	735
	Total G1	126	74	204.9	172.2	237.7	185.8	32	120.0	169.5	219.0	1841
Triglycerides (mg/dl, follow-up)	Yes	61	29	173.2	151.4	195.0	85.1	44	106.0	153.0	247.0	367
	No	67	38	150.1	126.7	173.6	96.3	32	83.2	136.0	194.7	599
	Missing G1	3	2	195.3	-40.4	431.0	94.9	88	88.0	230.0	268.0	268
	Total G1	131	69	161.9	146.1	177.7	91.3	32	93.0	146.0	210.0	599
Triglycerides change (absolute, mg/dl)	Yes	39	51	-13.0	-40.1	14.1	83.6	-188	-64.0	-17.7	45.0	161

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.7 Blood lipids by statin contraindication at baseline

Table 14.7.7.1 Blood lipids (conventional unit) by statin contraindication at baseline - FAS

Variable	Statin contraindication at baseline	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	No	48	57	-60.1	-115.0	-5.3	188.8	-1242	-67.5	-32.0	15.5	80
	Missing G1	3	2	-231.3	-821.0	358.4	237.4	-505	-505.0	-108.0	-81.0	-81
	Total G1	90	110	-45.4	-78.4	-12.4	157.5	-1242	-66.0	-31.9	22.0	161
Triglycerides change (relative, %)	Yes	39	51	-2.2	-15.6	11.2	41.3	-59	-35.4	-13.9	26.5	95
	No	48	57	-12.6	-22.7	-2.4	34.9	-67	-37.6	-22.0	15.4	67
	Missing G1	3	2	-49.0	-107.0	9.0	23.4	-69	-68.7	-55.1	-23.2	-23
	Total G1	90	110	-9.3	-17.3	-1.3	38.3	-69	-37.6	-21.5	16.9	95
Lipoprotein (a) (mg/dl, baseline)	Yes	25	65	49.8	25.4	74.1	59.1	1	5.7	25.0	89.0	213
	No	40	65	69.8	41.4	98.1	88.7	1	10.8	27.6	100.5	319
	Missing G1	0	5
	Total G1	65	135	62.1	42.6	81.6	78.7	1	9.8	27.4	90.9	319
Lipoprotein (a) (mg/dl, follow-up)	Yes	19	71	35.5	14.4	56.7	43.8	2	6.0	20.0	50.9	167
	No	38	67	61.3	39.8	82.7	65.3	3	11.5	35.3	92.6	293
	Missing G1	1	4	61.8	.	.	.	62	61.8	61.8	61.8	62
	Total G1	58	142	52.9	37.2	68.5	59.4	2	10.0	29.9	78.5	293
Lipoprotein (a) change (absolute, mg/dl)	Yes	12	78	-21.6	-42.5	-0.7	32.8	-90	-24.4	-11.3	-3.8	17
	No	26	79	-16.9	-33.6	-0.2	41.2	-180	-12.4	-4.3	0.3	37
	Missing G1	0	5
	Total G1	38	162	-18.4	-31.0	-5.8	38.4	-180	-23.3	-5.1	0.0	37

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.7 Blood lipids by statin contraindication at baseline

Table 14.7.7.1 Blood lipids (conventional unit) by statin contraindication at baseline - FAS

Variable	Statin contraindication at baseline	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Lipoprotein (a) change (relative, %)	Yes	12	78	6.3	-95.5	108.2	160.3	-90	-50.0	-32.1	-12.7	508
	No	26	79	40.7	-69.1	150.5	271.9	-56	-21.8	-10.8	2.1	1368
	Missing G1	0	5
	Total G1	38	162	29.9	-49.2	108.9	240.5	-90	-37.0	-17.2	0.0	1368

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.7 Blood lipids by statin contraindication at baseline

Table 14.7.7.2 Blood lipids (SI unit) by statin contraindication at baseline - FAS

Variable	Statin contraindication at baseline	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Total cholesterol (mmol/l, baseline)	Yes	55	35	5.8	5.5	6.2	1.3	3	4.8	5.8	6.9	9
	No	71	34	5.8	5.4	6.3	1.9	3	4.3	5.6	6.8	13
	Missing G1	5	0	7.1	3.9	10.4	2.6	4	5.0	7.4	9.5	10
	Total G1	131	69	5.9	5.6	6.2	1.7	3	4.7	5.7	6.9	13
Total cholesterol (mmol/l, follow-up)	Yes	60	30	4.0	3.8	4.3	1.0	1	3.5	3.9	4.5	7
	No	69	36	3.7	3.5	4.0	1.2	2	2.9	3.8	4.3	6
	Missing G1	3	2	3.4	-0.3	7.2	1.5	2	1.7	4.0	4.6	5
	Total G1	132	68	3.9	3.7	4.1	1.1	1	3.3	3.9	4.4	7
Total cholesterol change (absolute, mmol/l)	Yes	39	51	-1.8	-2.1	-1.5	1.0	-4	-2.5	-1.9	-1.3	0
	No	50	55	-2.3	-2.7	-1.8	1.6	-9	-2.6	-2.1	-1.5	0
	Missing G1	3	2	-4.3	-8.9	0.3	1.9	-6	-5.7	-5.0	-2.2	-2
	Total G1	92	108	-2.1	-2.4	-1.8	1.4	-9	-2.5	-2.0	-1.4	0
Total cholesterol change (relative, %)	Yes	39	51	-30.1	-34.9	-25.2	15.0	-59	-41.0	-32.0	-20.6	11
	No	50	55	-36.3	-41.3	-31.4	17.4	-69	-45.7	-36.9	-27.1	11
	Missing G1	3	2	-55.8	-64.1	-47.6	3.3	-59	-58.9	-56.3	-52.3	-52
	Total G1	92	108	-34.3	-37.8	-30.8	16.8	-69	-44.3	-35.1	-23.8	11
HDL-C (mmol/l, baseline)	Yes	56	34	1.2	1.1	1.3	0.4	1	1.0	1.2	1.5	3

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.7 Blood lipids by statin contraindication at baseline

Table 14.7.7.2 Blood lipids (SI unit) by statin contraindication at baseline - FAS

Variable	Statin contraindication at baseline	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	No	68	37	1.3	1.2	1.4	0.4	0	1.0	1.2	1.4	3
	Missing G1	4	1	1.1	0.5	1.7	0.4	1	0.8	1.2	1.4	1
	Total G1	128	72	1.3	1.2	1.3	0.4	0	1.0	1.2	1.4	3
HDL-C (mmol/l, follow-up)	Yes	62	28	1.3	1.3	1.4	0.4	1	1.0	1.3	1.6	2
	No	68	37	1.4	1.3	1.4	0.4	1	1.1	1.3	1.5	3
	Missing G1	3	2	1.2	-0.0	2.5	0.5	1	0.8	1.1	1.8	2
	Total G1	133	67	1.3	1.3	1.4	0.4	1	1.0	1.3	1.6	3
HDL-C change (absolute, mmol/l)	Yes	41	49	0.1	-0.0	0.1	0.2	-0	-0.1	0.0	0.1	1
	No	47	58	0.1	-0.0	0.2	0.3	-1	-0.1	0.1	0.2	1
	Missing G1	3	2	0.2	-1.1	1.5	0.5	-0	-0.3	0.2	0.8	1
	Total G1	91	109	0.1	0.0	0.1	0.3	-1	-0.1	0.1	0.2	1
HDL-C change (relative, %)	Yes	41	49	9.3	0.8	17.8	26.9	-18	-3.3	3.1	10.3	128
	No	47	58	24.8	-9.4	58.9	116.4	-45	-6.4	7.3	22.0	789
	Missing G1	3	2	27.0	-89.0	142.9	46.7	-21	-20.8	29.2	72.5	73
	Total G1	91	109	17.9	0.0	35.7	85.8	-45	-5.0	4.9	19.7	789
LDL-C (mmol/l, baseline)	Yes	58	32	3.9	3.6	4.2	1.1	2	3.2	3.8	4.8	6
	No	71	34	3.8	3.5	4.2	1.5	1	2.6	3.8	4.8	10
	Missing G1	5	0	4.4	2.3	6.4	1.6	2	3.2	4.9	5.1	6
	Total G1	134	66	3.9	3.7	4.1	1.3	1	2.9	3.8	4.9	10
LDL-C (mmol/l, follow-up)	Yes	63	27	2.0	1.9	2.2	0.8	1	1.7	2.1	2.4	5
	No	69	36	1.9	1.7	2.2	1.0	0	1.0	1.8	2.6	5

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.7 Blood lipids by statin contraindication at baseline

Table 14.7.7.2 Blood lipids (SI unit) by statin contraindication at baseline - FAS

Variable	Statin contraindication at baseline	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	Missing G1	3	2	1.9	-0.7	4.5	1.1	1	0.8	2.0	2.9	3
	Total G1	135	65	2.0	1.8	2.1	0.9	0	1.4	2.0	2.5	5
LDL-C change (absolute, mmol/l)	Yes	42	48	-1.9	-2.2	-1.7	0.9	-4	-2.4	-2.0	-1.4	-0
	No	50	55	-2.1	-2.4	-1.8	1.1	-7	-2.6	-2.0	-1.4	0
	Missing G1	3	2	-2.6	-5.2	-0.0	1.0	-3	-3.5	-2.9	-1.5	-1
	Total G1	95	105	-2.0	-2.2	-1.8	1.0	-7	-2.5	-2.0	-1.4	0
LDL-C change (relative, %)	Yes	42	48	-47.9	-53.7	-42.1	18.7	-82	-59.1	-47.6	-35.1	-1
	No	50	55	-52.5	-58.7	-46.3	21.8	-89	-67.9	-56.0	-41.6	14
	Missing G1	3	2	-59.6	-72.2	-47.1	5.1	-65	-64.8	-59.5	-54.7	-55
	Total G1	95	105	-50.7	-54.8	-46.5	20.2	-89	-62.7	-53.8	-40.4	14
Triglycerides (mmol/l, baseline)	Yes	53	37	2.3	1.9	2.6	1.3	1	1.6	2.0	2.5	7
	No	68	37	2.3	1.6	2.9	2.5	0	1.3	1.8	2.4	21
	Missing G1	5	0	3.6	0.2	7.1	2.8	1	2.2	2.3	3.9	8
	Total G1	126	74	2.3	1.9	2.7	2.1	0	1.4	1.9	2.5	21
Triglycerides (mmol/l, follow-up)	Yes	61	29	2.0	1.7	2.2	1.0	0	1.2	1.7	2.8	4
	No	67	38	1.7	1.4	2.0	1.1	0	0.9	1.5	2.2	7
	Missing G1	3	2	2.2	-0.5	4.9	1.1	1	1.0	2.6	3.0	3
	Total G1	131	69	1.8	1.7	2.0	1.0	0	1.1	1.6	2.4	7
Triglycerides change (absolute, mmol/l)	Yes	39	51	-0.1	-0.5	0.2	0.9	-2	-0.7	-0.2	0.5	2

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.7 Blood lipids by statin contraindication at baseline

Table 14.7.7.2 Blood lipids (SI unit) by statin contraindication at baseline - FAS

Variable	Statin contraindication at baseline	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	No	48	57	-0.7	-1.3	-0.1	2.1	-14	-0.8	-0.4	0.2	1
	Missing G1	3	2	-2.6	-9.3	4.0	2.7	-6	-5.7	-1.2	-0.9	-1
	Total G1	90	110	-0.5	-0.9	-0.1	1.8	-14	-0.7	-0.4	0.2	2
Triglycerides change (relative, %)	Yes	39	51	-2.2	-15.6	11.2	41.3	-59	-35.4	-13.9	26.5	95
	No	48	57	-12.6	-22.7	-2.4	34.9	-67	-37.6	-22.0	15.4	67
	Missing G1	3	2	-49.0	-107.0	9.0	23.4	-69	-68.7	-55.1	-23.2	-23
	Total G1	90	110	-9.3	-17.3	-1.3	38.3	-69	-37.6	-21.5	16.9	95
Lipoprotein (a) (nmol/l, baseline)	Yes	25	65	119.4	60.9	177.9	141.8	2	13.7	60.0	213.6	511
	No	40	65	167.5	99.4	235.5	212.8	3	25.8	66.1	241.2	766
	Missing G1	0	5
	Total G1	65	135	149.0	102.2	195.8	188.9	2	23.5	65.8	218.1	766
Lipoprotein (a) (nmol/l, follow-up)	Yes	19	71	85.3	34.6	136.0	105.2	6	14.4	48.0	122.1	401
	No	38	67	147.1	95.5	198.6	156.8	7	27.6	84.6	222.2	703
	Missing G1	1	4	148.3	.	.	.	148	148.3	148.3	148.3	148
	Total G1	58	142	126.8	89.4	164.3	142.5	6	24.0	71.6	188.4	703
Lipoprotein (a) change (absolute, nmol/l)	Yes	12	78	-51.9	-101.9	-1.8	78.8	-216	-58.4	-27.1	-9.0	40
	No	26	79	-40.6	-80.5	-0.6	99.0	-432	-29.7	-10.2	0.8	88
	Missing G1	0	5
	Total G1	38	162	-44.1	-74.4	-13.8	92.2	-432	-56.0	-12.2	0.0	88

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.7 Blood lipids by statin contraindication at baseline

Table 14.7.7.2 Blood lipids (SI unit) by statin contraindication at baseline - FAS

Variable	Statin contraindicatio n at baseline	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Lipoprotein (a) change (relative, %)	Yes	12	78	6.3	-95.5	108.2	160.3	-90	-50.0	-32.1	-12.7	508
	No	26	79	40.7	-69.1	150.5	271.9	-56	-21.8	-10.8	2.1	1368
	Missing G1	0	5
	Total G1	38	162	29.9	-49.2	108.9	240.5	-90	-37.0	-17.2	0.0	1368

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.8 Blood lipids by statin intolerance

Table 14.7.8.1 Blood lipids (conventional unit) by statin intolerance - FAS

Variable	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Total cholesterol (mg/dl, baseline)	Complete	51	29	229.3	213.4	245.2	56.4	113	187.0	230.0	266.8	366
	Partial	24	13	230.7	207.3	254.1	55.5	131	191.0	239.0	265.0	343
	No	49	23	219.6	196.4	242.8	80.7	116	161.0	200.0	251.0	516
	Missing G1	7	4	247.0	182.5	311.5	69.8	151	201.0	228.0	285.0	369
	Total G1	131	69	226.9	215.4	238.4	66.7	113	180.0	221.0	266.0	516
Total cholesterol (mg/dl, follow-up)	Complete	57	23	161.1	151.2	170.9	37.1	55	138.0	155.0	174.0	248
	Partial	27	10	158.2	139.3	177.1	47.8	73	135.0	153.0	181.0	269
	No	41	31	128.9	116.0	141.8	40.9	70	98.0	127.0	156.0	226
	Missing G1	7	4	144.6	107.4	181.8	40.2	66	128.0	150.0	176.0	181
	Total G1	132	68	149.6	142.3	157.0	42.8	55	127.5	150.4	171.0	269
Total cholesterol change (absolute, mg/dl)	Complete	37	43	-75.6	-87.5	-63.7	35.8	-158	-95.0	-83.0	-56.0	14
	Partial	19	18	-73.6	-92.4	-54.8	39.0	-150	-103.0	-73.0	-51.0	6
	No	31	41	-95.0	-123.3	-66.8	77.0	-329	-116.0	-69.0	-48.0	14
	Missing G1	5	6	-94.2	-164.9	-23.5	56.9	-193	-85.0	-73.0	-73.0	-47
	Total G1	92	108	-82.7	-94.1	-71.4	54.8	-329	-97.8	-79.0	-52.4	14
Total cholesterol change (relative, %)	Complete	37	43	-30.6	-35.3	-25.9	14.1	-59	-40.8	-32.0	-24.0	11
	Partial	19	18	-31.7	-38.8	-24.6	14.8	-54	-43.4	-33.6	-20.2	2

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.8 Blood lipids by statin intolerance

Table 14.7.8.1 Blood lipids (conventional unit) by statin intolerance - FAS

Variable	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	No	31	41	-39.5	-46.9	-32.1	20.2	-69	-58.9	-40.0	-27.1	11
	Missing G1	5	6	-39.7	-57.8	-21.5	14.6	-56	-52.3	-36.3	-32.7	-21
	Total G1	92	108	-34.3	-37.8	-30.8	16.8	-69	-44.3	-35.1	-23.8	11
HDL-C (mg/dl, baseline)	Complete	51	29	49.6	45.7	53.6	14.1	26	39.0	47.0	59.0	98
	Partial	22	15	54.2	45.6	62.9	19.5	28	42.0	51.0	60.0	115
	No	47	25	45.4	41.6	49.2	12.9	3	38.0	43.0	54.0	81
	Missing G1	8	3	41.6	29.0	54.3	15.1	24	25.0	44.5	54.5	61
	Total G1	128	72	48.4	45.7	51.0	15.1	3	39.0	47.0	56.0	115
HDL-C (mg/dl, follow-up)	Complete	59	21	53.4	50.0	56.9	13.1	28	44.0	52.0	60.0	86
	Partial	26	11	53.9	47.9	60.0	14.9	30	46.0	52.0	62.0	97
	No	41	31	49.7	44.8	54.7	15.8	31	38.7	45.2	58.0	99
	Missing G1	7	4	44.6	29.8	59.3	16.0	25	31.0	42.0	55.0	73
	Total G1	133	67	51.9	49.4	54.4	14.5	25	40.2	50.3	60.0	99
HDL-C change (absolute, mg/dl)	Complete	38	42	5.0	1.7	8.3	10.1	-16	0.0	3.4	8.0	34
	Partial	18	19	-3.3	-10.2	3.6	13.8	-52	-7.1	0.0	3.0	11
	No	29	43	3.9	-0.2	8.0	10.9	-22	-3.9	3.1	9.0	29
	Missing G1	6	5	3.5	-6.0	13.0	9.1	-11	-1.0	4.0	12.0	13
	Total G1	91	109	2.9	0.5	5.3	11.4	-52	-2.0	3.0	8.0	34
HDL-C change (relative, %)	Complete	38	42	14.5	4.7	24.3	29.9	-18	0.0	5.4	19.0	128
	Partial	18	19	-2.1	-10.6	6.5	17.2	-45	-13.2	0.0	7.1	31
	No	29	43	35.6	-20.3	91.4	146.9	-39	-7.7	5.2	24.0	789
	Missing G1	6	5	13.4	-12.8	39.6	24.9	-21	-1.8	11.9	29.2	50

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.8 Blood lipids by statin intolerance

Table 14.7.8.1 Blood lipids (conventional unit) by statin intolerance - FAS

Variable	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	Total G1	91	109	17.9	0.0	35.7	85.8	-45	-5.0	4.9	19.7	789
LDL-C (mg/dl, baseline)	Complete	52	28	153.8	140.8	166.7	46.6	47	122.5	148.0	189.0	251
	Partial	24	13	154.1	135.4	172.8	44.3	71	117.9	152.5	197.0	236
	No	49	23	141.3	124.2	158.3	59.2	56	97.0	128.0	168.0	380
	Missing G1	9	2	171.6	132.5	210.6	50.8	88	137.0	177.0	202.0	247
	Total G1	134	66	150.5	141.6	159.3	51.6	47	112.1	147.0	188.0	380
LDL-C (mg/dl, follow-up)	Complete	60	20	83.8	75.9	91.7	30.6	21	65.0	83.0	101.0	185
	Partial	27	10	80.5	65.5	95.5	38.0	21	53.0	74.0	100.5	183
	No	41	31	63.9	52.7	75.1	35.3	15	36.0	65.7	81.0	182
	Missing G1	7	4	69.4	36.9	102.0	35.2	28	31.0	80.0	108.0	112
	Total G1	135	65	76.3	70.5	82.2	34.6	15	53.0	76.0	97.0	185
LDL-C change (absolute, mg/dl)	Complete	38	42	-76.0	-87.0	-64.9	33.5	-165	-94.0	-80.6	-55.0	2
	Partial	19	18	-73.0	-89.1	-56.9	33.4	-139	-101.0	-68.0	-51.0	-14
	No	31	41	-82.0	-100.8	-63.2	51.4	-258	-100.5	-71.0	-53.0	8
	Missing G1	7	4	-92.7	-119.3	-66.2	28.7	-135	-109.0	-98.0	-57.0	-54
	Total G1	95	105	-78.6	-86.7	-70.5	39.7	-258	-98.0	-78.0	-54.0	8
LDL-C change (relative, %)	Complete	38	42	-46.3	-52.3	-40.3	18.4	-79	-58.2	-47.3	-35.1	2
	Partial	19	18	-47.4	-56.5	-38.3	18.9	-82	-60.1	-53.8	-34.2	-7
	No	31	41	-56.2	-64.7	-47.7	23.1	-89	-71.0	-59.5	-45.7	14
	Missing G1	7	4	-58.6	-71.2	-45.9	13.7	-80	-69.0	-56.0	-46.5	-39
	Total G1	95	105	-50.7	-54.8	-46.5	20.2	-89	-62.7	-53.8	-40.4	14

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.8 Blood lipids by statin intolerance

Table 14.7.8.1 Blood lipids (conventional unit) by statin intolerance - FAS

Variable	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Triglycerides (mg/dl, baseline)	Complete	50	30	188.8	160.2	217.3	100.6	83	132.0	169.5	218.0	647
	Partial	21	16	160.4	121.5	199.4	85.5	59	94.0	142.0	214.0	412
	No	47	25	216.6	140.6	292.5	258.7	32	120.0	170.0	204.0	1841
	Missing G1	8	3	354.0	165.5	542.5	225.5	99	174.5	292.0	532.5	735
	Total G1	126	74	204.9	172.2	237.7	185.8	32	120.0	169.5	219.0	1841
Triglycerides (mg/dl, follow-up)	Complete	58	22	169.7	147.9	191.4	82.8	44	104.0	156.6	211.0	492
	Partial	27	10	146.2	113.0	179.5	84.0	57	79.0	131.0	173.0	358
	No	39	33	148.8	115.1	182.5	104.0	32	83.2	129.2	194.7	599
	Missing G1	7	4	231.6	148.2	314.9	90.1	108	163.0	230.0	309.0	367
	Total G1	131	69	161.9	146.1	177.7	91.3	32	93.0	146.0	210.0	599
Triglycerides change (absolute, mg/dl)	Complete	37	43	-18.5	-42.4	5.3	71.6	-188	-60.0	-17.7	26.6	147
	Partial	17	20	-21.5	-66.9	23.9	88.2	-200	-64.0	-14.0	10.0	161
	No	30	42	-81.5	-168.3	5.3	232.4	-1242	-77.0	-37.2	-7.1	80
	Missing G1	6	5	-98.8	-329.2	131.5	219.5	-505	-129.0	-70.0	64.0	117
	Total G1	90	110	-45.4	-78.4	-12.4	157.5	-1242	-66.0	-31.9	22.0	161
Triglycerides change (relative, %)	Complete	37	43	-5.4	-17.7	6.9	36.8	-59	-35.4	-11.1	20.0	95
	Partial	17	20	-5.1	-26.4	16.2	41.4	-52	-35.4	-14.1	16.2	95
	No	30	42	-17.7	-31.0	-4.5	35.6	-67	-42.9	-24.0	-6.1	67
	Missing G1	6	5	-2.9	-59.2	53.4	53.7	-69	-26.0	-24.2	60.9	65
	Total G1	90	110	-9.3	-17.3	-1.3	38.3	-69	-37.6	-21.5	16.9	95

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.8 Blood lipids by statin intolerance

Table 14.7.8.1 Blood lipids (conventional unit) by statin intolerance - FAS

Variable	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Lipoprotein (a) (mg/dl, baseline)	Complete	28	52	45.0	25.2	64.7	50.9	1	8.4	23.0	65.8	213
	Partial	10	27	62.6	16.4	108.7	64.6	3	14.2	41.5	99.2	204
	No	27	45	79.6	39.1	120.1	102.4	1	10.0	27.4	101.8	319
	Missing G1	0	11
	Total G1	65	135	62.1	42.6	81.6	78.7	1	9.8	27.4	90.9	319
Lipoprotein (a) (mg/dl, follow-up)	Complete	24	56	43.6	24.1	63.1	46.2	2	7.6	21.5	80.8	167
	Partial	9	28	37.4	11.3	63.6	34.0	3	10.0	20.0	65.0	94
	No	25	47	67.3	36.5	98.0	74.5	4	16.0	31.0	86.0	293
	Missing G1	0	11
	Total G1	58	142	52.9	37.2	68.5	59.4	2	10.0	29.9	78.5	293
Lipoprotein (a) change (absolute, mg/dl)	Complete	15	65	-19.7	-35.6	-3.8	28.8	-90	-23.3	-8.3	-3.5	0
	Partial	6	31	-5.0	-19.2	9.2	13.5	-24	-12.0	-5.6	0.8	17
	No	17	55	-22.0	-47.9	4.0	50.5	-180	-24.7	-1.7	0.6	37
	Missing G1	0	11
	Total G1	38	162	-18.4	-31.0	-5.8	38.4	-180	-23.3	-5.1	0.0	37
Lipoprotein (a) change (relative, %)	Complete	15	65	-27.2	-43.9	-10.6	30.1	-90	-42.3	-18.2	-6.4	3
	Partial	6	31	70.3	-155.1	295.7	214.8	-38	-27.0	-13.6	5.6	508
	No	17	55	66.0	-107.2	239.2	336.9	-56	-30.5	-16.2	2.1	1368
	Missing G1	0	11
	Total G1	38	162	29.9	-49.2	108.9	240.5	-90	-37.0	-17.2	0.0	1368

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.8 Blood lipids by statin intolerance

Table 14.7.8.1 Blood lipids (conventional unit) by statin intolerance - FAS

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.8 Blood lipids by statin intolerance

Table 14.7.8.2 Blood lipids (SI unit) by statin intolerance - FAS

Variable	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Total cholesterol (mmol/l, baseline)	Complete	51	29	5.9	5.5	6.3	1.5	3	4.8	5.9	6.9	9
	Partial	24	13	6.0	5.4	6.6	1.4	3	4.9	6.2	6.9	9
	No	49	23	5.7	5.1	6.3	2.1	3	4.2	5.2	6.5	13
	Missing G1	7	4	6.4	4.7	8.1	1.8	4	5.2	5.9	7.4	10
	Total G1	131	69	5.9	5.6	6.2	1.7	3	4.7	5.7	6.9	13
Total cholesterol (mmol/l, follow-up)	Complete	57	23	4.2	3.9	4.4	1.0	1	3.6	4.0	4.5	6
	Partial	27	10	4.1	3.6	4.6	1.2	2	3.5	4.0	4.7	7
	No	41	31	3.3	3.0	3.7	1.1	2	2.5	3.3	4.0	6
	Missing G1	7	4	3.7	2.8	4.7	1.0	2	3.3	3.9	4.6	5
	Total G1	132	68	3.9	3.7	4.1	1.1	1	3.3	3.9	4.4	7
Total cholesterol change (absolute, mmol/l)	Complete	37	43	-2.0	-2.3	-1.6	0.9	-4	-2.5	-2.1	-1.4	0
	Partial	19	18	-1.9	-2.4	-1.4	1.0	-4	-2.7	-1.9	-1.3	0
	No	31	41	-2.5	-3.2	-1.7	2.0	-9	-3.0	-1.8	-1.2	0
	Missing G1	5	6	-2.4	-4.3	-0.6	1.5	-5	-2.2	-1.9	-1.9	-1
	Total G1	92	108	-2.1	-2.4	-1.8	1.4	-9	-2.5	-2.0	-1.4	0
Total cholesterol change (relative, %)	Complete	37	43	-30.6	-35.3	-25.9	14.1	-59	-40.8	-32.0	-24.0	11
	Partial	19	18	-31.7	-38.8	-24.6	14.8	-54	-43.4	-33.6	-20.2	2
	No	31	41	-39.5	-46.9	-32.1	20.2	-69	-58.9	-40.0	-27.1	11

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.8 Blood lipids by statin intolerance

Table 14.7.8.2 Blood lipids (SI unit) by statin intolerance - FAS

Variable	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	Missing G1	5	6	-39.7	-57.8	-21.5	14.6	-56	-52.3	-36.3	-32.7	-21
	Total G1	92	108	-34.3	-37.8	-30.8	16.8	-69	-44.3	-35.1	-23.8	11
HDL-C (mmol/l, baseline)	Complete	51	29	1.3	1.2	1.4	0.4	1	1.0	1.2	1.5	3
	Partial	22	15	1.4	1.2	1.6	0.5	1	1.1	1.3	1.6	3
	No	47	25	1.2	1.1	1.3	0.3	0	1.0	1.1	1.4	2
	Missing G1	8	3	1.1	0.7	1.4	0.4	1	0.6	1.1	1.4	2
	Total G1	128	72	1.3	1.2	1.3	0.4	0	1.0	1.2	1.4	3
HDL-C (mmol/l, follow-up)	Complete	59	21	1.4	1.3	1.5	0.3	1	1.1	1.3	1.6	2
	Partial	26	11	1.4	1.2	1.6	0.4	1	1.2	1.3	1.6	3
	No	41	31	1.3	1.2	1.4	0.4	1	1.0	1.2	1.5	3
	Missing G1	7	4	1.2	0.8	1.5	0.4	1	0.8	1.1	1.4	2
	Total G1	133	67	1.3	1.3	1.4	0.4	1	1.0	1.3	1.6	3
HDL-C change (absolute, mmol/l)	Complete	38	42	0.1	0.0	0.2	0.3	-0	0.0	0.1	0.2	1
	Partial	18	19	-0.1	-0.3	0.1	0.4	-1	-0.2	0.0	0.1	0
	No	29	43	0.1	-0.0	0.2	0.3	-1	-0.1	0.1	0.2	1
	Missing G1	6	5	0.1	-0.2	0.3	0.2	-0	-0.0	0.1	0.3	0
	Total G1	91	109	0.1	0.0	0.1	0.3	-1	-0.1	0.1	0.2	1
HDL-C change (relative, %)	Complete	38	42	14.5	4.7	24.3	29.9	-18	0.0	5.4	19.0	128
	Partial	18	19	-2.1	-10.6	6.5	17.2	-45	-13.2	0.0	7.1	31
	No	29	43	35.6	-20.3	91.4	146.9	-39	-7.7	5.2	24.0	789
	Missing G1	6	5	13.4	-12.8	39.6	24.9	-21	-1.8	11.9	29.2	50
	Total G1	91	109	17.9	0.0	35.7	85.8	-45	-5.0	4.9	19.7	789

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.8 Blood lipids by statin intolerance

Table 14.7.8.2 Blood lipids (SI unit) by statin intolerance - FAS

Variable	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
LDL-C (mmol/l, baseline)	Complete	52	28	4.0	3.6	4.3	1.2	1	3.2	3.8	4.9	6
	Partial	24	13	4.0	3.5	4.5	1.1	2	3.1	3.9	5.1	6
	No	49	23	3.7	3.2	4.1	1.5	1	2.5	3.3	4.3	10
	Missing G1	9	2	4.4	3.4	5.4	1.3	2	3.5	4.6	5.2	6
	Total G1	134	66	3.9	3.7	4.1	1.3	1	2.9	3.8	4.9	10
LDL-C (mmol/l, follow-up)	Complete	60	20	2.2	2.0	2.4	0.8	1	1.7	2.1	2.6	5
	Partial	27	10	2.1	1.7	2.5	1.0	1	1.4	1.9	2.6	5
	No	41	31	1.7	1.4	1.9	0.9	0	0.9	1.7	2.1	5
	Missing G1	7	4	1.8	1.0	2.6	0.9	1	0.8	2.1	2.8	3
	Total G1	135	65	2.0	1.8	2.1	0.9	0	1.4	2.0	2.5	5
LDL-C change (absolute, mmol/l)	Complete	38	42	-2.0	-2.2	-1.7	0.9	-4	-2.4	-2.1	-1.4	0
	Partial	19	18	-1.9	-2.3	-1.5	0.9	-4	-2.6	-1.8	-1.3	-0
	No	31	41	-2.1	-2.6	-1.6	1.3	-7	-2.6	-1.8	-1.4	0
	Missing G1	7	4	-2.4	-3.1	-1.7	0.7	-3	-2.8	-2.5	-1.5	-1
	Total G1	95	105	-2.0	-2.2	-1.8	1.0	-7	-2.5	-2.0	-1.4	0
LDL-C change (relative, %)	Complete	38	42	-46.3	-52.3	-40.3	18.4	-79	-58.2	-47.3	-35.1	2
	Partial	19	18	-47.4	-56.5	-38.3	18.9	-82	-60.1	-53.8	-34.2	-7
	No	31	41	-56.2	-64.7	-47.7	23.1	-89	-71.0	-59.5	-45.7	14
	Missing G1	7	4	-58.6	-71.2	-45.9	13.7	-80	-69.0	-56.0	-46.5	-39
	Total G1	95	105	-50.7	-54.8	-46.5	20.2	-89	-62.7	-53.8	-40.4	14
Triglycerides (mmol/l, baseline)	Complete	50	30	2.1	1.8	2.5	1.1	1	1.5	1.9	2.5	7

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.8 Blood lipids by statin intolerance

Table 14.7.8.2 Blood lipids (SI unit) by statin intolerance - FAS

Variable	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	Partial	21	16	1.8	1.4	2.3	1.0	1	1.1	1.6	2.4	5
	No	47	25	2.4	1.6	3.3	2.9	0	1.4	1.9	2.3	21
	Missing G1	8	3	4.0	1.9	6.1	2.5	1	2.0	3.3	6.0	8
	Total G1	126	74	2.3	1.9	2.7	2.1	0	1.4	1.9	2.5	21
Triglycerides (mmol/l, follow-up)	Complete	58	22	1.9	1.7	2.2	0.9	0	1.2	1.8	2.4	6
	Partial	27	10	1.7	1.3	2.0	0.9	1	0.9	1.5	2.0	4
	No	39	33	1.7	1.3	2.1	1.2	0	0.9	1.5	2.2	7
	Missing G1	7	4	2.6	1.7	3.6	1.0	1	1.8	2.6	3.5	4
	Total G1	131	69	1.8	1.7	2.0	1.0	0	1.1	1.6	2.4	7
Triglycerides change (absolute, mmol/l)	Complete	37	43	-0.2	-0.5	0.1	0.8	-2	-0.7	-0.2	0.3	2
	Partial	17	20	-0.2	-0.8	0.3	1.0	-2	-0.7	-0.2	0.1	2
	No	30	42	-0.9	-1.9	0.1	2.6	-14	-0.9	-0.4	-0.1	1
	Missing G1	6	5	-1.1	-3.7	1.5	2.5	-6	-1.5	-0.8	0.7	1
	Total G1	90	110	-0.5	-0.9	-0.1	1.8	-14	-0.7	-0.4	0.2	2
Triglycerides change (relative, %)	Complete	37	43	-5.4	-17.7	6.9	36.8	-59	-35.4	-11.1	20.0	95
	Partial	17	20	-5.1	-26.4	16.2	41.4	-52	-35.4	-14.1	16.2	95
	No	30	42	-17.7	-31.0	-4.5	35.6	-67	-42.9	-24.0	-6.1	67
	Missing G1	6	5	-2.9	-59.2	53.4	53.7	-69	-26.0	-24.2	60.9	65
	Total G1	90	110	-9.3	-17.3	-1.3	38.3	-69	-37.6	-21.5	16.9	95
Lipoprotein (a) (nmol/l, baseline)	Complete	28	52	107.9	60.5	155.3	122.2	2	20.2	55.2	158.0	511

14 Subgroup analyses

14.7 Blood lipids

14.7.8 Blood lipids by statin intolerance

Table 14.7.8.2 Blood lipids (SI unit) by statin intolerance - FAS

Variable	Statin intolerance	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
	Partial	10	27	150.1	39.3	261.0	154.9	7	34.1	99.6	238.0	490
	No	27	45	191.1	93.9	288.3	245.7	3	24.0	65.8	244.3	766
	Missing G1	0	11
	Total G1	65	135	149.0	102.2	195.8	188.9	2	23.5	65.8	218.1	766
Lipoprotein (a) (nmol/l, follow-up)	Complete	24	56	104.7	57.9	151.5	110.9	6	18.2	51.6	193.9	401
	Partial	9	28	89.8	27.0	152.6	81.7	7	24.0	48.0	156.0	225
	No	25	47	161.5	87.7	235.3	178.8	9	38.4	74.4	206.4	703
	Missing G1	0	11
	Total G1	58	142	126.8	89.4	164.3	142.5	6	24.0	71.6	188.4	703
Lipoprotein (a) change (absolute, nmol/l)	Complete	15	65	-47.2	-85.5	-9.0	69.0	-216	-56.0	-19.9	-8.4	1
	Partial	6	31	-11.9	-46.0	22.2	32.5	-58	-28.8	-13.5	1.9	40
	No	17	55	-52.7	-115.0	9.5	121.1	-432	-59.3	-4.1	1.4	88
	Missing G1	0	11
	Total G1	38	162	-44.1	-74.4	-13.8	92.2	-432	-56.0	-12.2	0.0	88
Lipoprotein (a) change (relative, %)	Complete	15	65	-27.2	-43.9	-10.6	30.1	-90	-42.3	-18.2	-6.4	3
	Partial	6	31	70.3	-155.1	295.7	214.8	-38	-27.0	-13.6	5.6	508
	No	17	55	66.0	-107.2	239.2	336.9	-56	-30.5	-16.2	2.1	1368
	Missing G1	0	11
	Total G1	38	162	29.9	-49.2	108.9	240.5	-90	-37.0	-17.2	0.0	1368

15 Explorative analysis

15.1 Explorative analysis by start of PRALUENT

Table 15.1.1 Gender by start of PRALUENT - FAS

		First PRALUENT treatment at most twelve weeks before study start		
		Yes n (%)	No n (%)	Total n (%)
Gender	Male	99 (63.1)	33 (76.7)	132 (66.0)
	Female	58 (36.9)	10 (23.3)	68 (34.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	157 (100.0)	43 (100.0)	200 (100.0)

15 Explorative analysis

15.1 Explorative analysis by start of PRALUENT

Table 15.1.2 Age (years) by start of PRALUENT - FAS

Variable	First PRALUENT treatment at most twelve weeks before study start	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Age (years)	Yes	147	10	62.4	60.8	64.1	10.2	33	56.0	63.0	69.0	84
	No	29	14	61.1	56.6	65.7	12.0	28	54.0	62.0	67.0	80
	Total G1	176	24	62.2	60.6	63.8	10.5	28	56.0	62.0	68.5	84

15 Explorative analysis

15.1 Explorative analysis by start of PRALUENT

Table 15.1.3 LLT during the twelve months before baseline by start of PRALUENT - FAS

	First PRALUENT treatment at most twelve weeks before study start				Total	
	Yes		No		n	%
	n	%	n	%		
Therapy						
Total	157	100.0	43	100.0	200	100.0
Any	149	94.9	39	90.7	188	94.0
COMBINATION THERAPY, E.G. EZETIMIBE	114	72.6	33	76.7	147	73.5
ATORVASTATIN	112	71.3	32	74.4	144	72.0
SIMVASTATIN	65	41.4	17	39.5	82	41.0
ROSUVASTATIN	40	25.5	4	9.3	44	22.0
FLUVASTATIN	20	12.7	7	16.3	27	13.5
PRAVASTATIN	18	11.5	3	7.0	21	10.5
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	5	3.2	1	2.3	6	3.0
CLOFIBRATE	1	0.6	0	0	1	0.5
EZETIMIBE	1	0.6	0	0	1	0.5
FENOFIBRATE	0	0	1	2.3	1	0.5
LAROPIPRANT W/NICOTINIC ACID	1	0.6	0	0	1	0.5
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	0	0	1	2.3	1	0.5
SALMON OIL	1	0.6	0	0	1	0.5

15 Explorative analysis

15.1 Explorative analysis by start of PRALUENT

Table 15.1.4 Current LLT before start of PRALUENT by start of PRALUENT - FAS

	First PRALUENT treatment at most twelve weeks before study start				Total	
	Yes		No		n	%
	n	%	n	%		
Therapy						
Total	157	100.0	43	100.0	200	100.0
Any	122	77.7	35	81.4	157	78.5
EZETIMIBE	36	22.9	15	34.9	51	25.5
ATORVASTATIN	31	19.7	18	41.9	49	24.5
ZETITOR	20	12.7	4	9.3	24	12.0
ROSUVASTATIN	22	14.0	0	0	22	11.0
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	4	2.5	4	9.3	8	4.0
AMPLIAR DUO	7	4.5	0	0	7	3.5
INEGY	5	3.2	2	4.7	7	3.5
SIMVASTATIN	5	3.2	2	4.7	7	3.5
FLUVASTATIN	4	2.5	1	2.3	5	2.5
PRAVASTATIN	3	1.9	1	2.3	4	2.0
ATORVASTATIN CALCIUM	1	0.6	0	0	1	0.5
BEZAFIBRATE	0	0	1	2.3	1	0.5
EZETIMIBE;ROSUVASTATIN	1	0.6	0	0	1	0.5
FENOFIBRATE	0	0	1	2.3	1	0.5

15 Explorative analysis

15.1 Explorative analysis by start of PRALUENT

Table 15.1.4 Current LLT before start of PRALUENT by start of PRALUENT - FAS

	First PRALUENT treatment at most twelve weeks before study start				Total	
	Yes		No		n	%
	n	%	n	%		
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	1	0.6	0	0	1	0.5
ROSUVASTATIN CALCIUM	0	0	1	2.3	1	0.5

15 Explorative analysis

15.1 Explorative analysis by start of PRALUENT

Table 15.1.5 LDL-C at baseline by start of PRALUENT - FAS

Variable	First PRALUENT treatment at most twelve weeks before study start	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
LDL-C (mg/dl, baseline)	Yes	111	46	148.9	139.0	158.7	52.2	47	110.0	146.0	184.0	380
	No	23	20	158.2	137.1	179.2	48.8	74	119.9	159.0	198.0	251
	Total G1	134	66	150.5	141.6	159.3	51.6	47	112.1	147.0	188.0	380

15 Explorative analysis

15.1 Explorative analysis by start of PRALUENT

15.1.6 Type of disease at baseline

Table 15.1.6.1 Overall FH diagnosis by start of PRALUENT - FAS

		First PRALUENT treatment at most twelve weeks before study start		
		Yes n (%)	No n (%)	Total n (%)
Overall FH diagnosis	Yes	71 (45.2)	24 (55.8)	95 (47.5)
	No	79 (50.3)	18 (41.9)	97 (48.5)
	Unknown	6 (3.8)	1 (2.3)	7 (3.5)
	Missing	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Total	157 (100.0)	43 (100.0)	200 (100.0)

15 Explorative analysis

15.1 Explorative analysis by start of PRALUENT

15.1.6 Type of disease at baseline

Table 15.1.6.2 Non-FH by start of PRALUENT - FAS

		First PRALUENT treatment at most twelve weeks before study start		
		Yes n (%)	No n (%)	Total n (%)
Non-FH	Yes	74 (47.1)	19 (44.2)	93 (46.5)
	No	62 (39.5)	19 (44.2)	81 (40.5)
	Unknown	12 (7.6)	4 (9.3)	16 (8.0)
	Missing	9 (5.7)	1 (2.3)	10 (5.0)
	Total	157 (100.0)	43 (100.0)	200 (100.0)

15 Explorative analysis

15.1 Explorative analysis by start of PRALUENT

15.1.6 Type of disease at baseline

Table 15.1.6.3 Mixed dyslipidemia by start of PRALUENT - FAS

		First PRALUENT treatment at most twelve weeks before study start		
		Yes n (%)	No n (%)	Total n (%)
Mixed dyslipidemia	Yes	64 (40.8)	20 (46.5)	84 (42.0)
	No	49 (31.2)	14 (32.6)	63 (31.5)
	Unknown	37 (23.6)	8 (18.6)	45 (22.5)
	Missing	7 (4.5)	1 (2.3)	8 (4.0)
	Total	157 (100.0)	43 (100.0)	200 (100.0)

15 Explorative analysis

15.2 Explorative analysis by FAS and non-FAS patients

Table 15.2.1 Gender by FAS and non-FAS patients

		FAS		
		Yes n (%)	No n (%)	Total n (%)
Gender	Male	132 (66.0)	29 (64.4)	161 (65.7)
	Female	68 (34.0)	16 (35.6)	84 (34.3)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	200 (100.0)	45 (100.0)	245 (100.0)

15 Explorative analysis

15.2 Explorative analysis by FAS and non-FAS patients

Table 15.2.2 Age (years) by FAS and non-FAS patients

Variable	FAS	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
Age (years)	Yes	176	24	62.2	60.6	63.8	10.5	28	56.0	62.0	68.5	84
	No	42	3	64.0	60.7	67.4	10.8	23	58.0	63.5	70.0	84
	Total G1	218	27	62.6	61.1	64.0	10.5	23	56.0	63.0	69.0	84

15 Explorative analysis

15.2 Explorative analysis by FAS and non-FAS patients

Table 15.2.3 LLT during the twelve months before baseline by FAS and non-FAS patients

	FAS				Total	
	Yes		No		n	%
	n	%	n	%		
Therapy						
Total	200	100.0	45	100.0	245	100.0
Any	188	94.0	25	55.6	213	86.9
COMBINATION THERAPY, E.G. EZETIMIBE	147	73.5	17	37.8	164	66.9
ATORVASTATIN	144	72.0	18	40.0	162	66.1
SIMVASTATIN	82	41.0	12	26.7	94	38.4
ROSUVASTATIN	44	22.0	6	13.3	50	20.4
FLUVASTATIN	27	13.5	6	13.3	33	13.5
PRAVASTATIN	21	10.5	5	11.1	26	10.6
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	6	3.0	0	0	6	2.4
CLOFIBRATE	1	0.5	0	0	1	0.4
EZETIMIBE	1	0.5	0	0	1	0.4
FENOFIBRATE	1	0.5	0	0	1	0.4
LAROPIPRANT W/NICOTINIC ACID	1	0.5	0	0	1	0.4
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	1	0.5	0	0	1	0.4
SALMON OIL	1	0.5	0	0	1	0.4

15 Explorative analysis

15.2 Explorative analysis by FAS and non-FAS patients

Table 15.2.4 Current LLT before start of PRALUENT by FAS and non-FAS patients

	FAS				Total	
	Yes		No		n	%
	n	%	n	%		
Therapy						
Total	200	100.0	45	100.0	245	100.0
Any	157	78.5	24	53.3	181	73.9
ATORVASTATIN	49	24.5	9	20.0	58	23.7
EZETIMIBE	51	25.5	4	8.9	55	22.4
ZETITOR	24	12.0	3	6.7	27	11.0
ROSUVASTATIN	22	11.0	2	4.4	24	9.8
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	8	4.0	1	2.2	9	3.7
AMPLIAR DUO	7	3.5	0	0	7	2.9
INEGY	7	3.5	0	0	7	2.9
SIMVASTATIN	7	3.5	0	0	7	2.9
FLUVASTATIN	5	2.5	1	2.2	6	2.4
PRAVASTATIN	4	2.0	2	4.4	6	2.4
FENOFIBRATE	1	0.5	1	2.2	2	0.8
OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER	1	0.5	1	2.2	2	0.8
ROSUVASTATIN CALCIUM	1	0.5	1	2.2	2	0.8
ATORVASTATIN CALCIUM	1	0.5	0	0	1	0.4
BEZAFIBRATE	1	0.5	0	0	1	0.4
EZETIMIBE;ROSUVASTATIN	1	0.5	0	0	1	0.4
No code	0	0	1	2.2	1	0.4

15 Explorative analysis

15.2 Explorative analysis by FAS and non-FAS patients

Table 15.2.5 LDL-C at baseline by FAS and non-FAS patients

Variable	FAS	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
LDL-C (mg/dl, baseline)	Yes	134	66	150.5	141.6	159.3	51.6	47	112.1	147.0	188.0	380
	No	26	19	182.6	155.1	210.1	68.1	73	143.0	173.5	206.0	445
	Total G1	160	85	155.7	147.0	164.4	55.6	47	116.0	149.5	191.5	445

15 Explorative analysis

15.2 Explorative analysis by FAS and non-FAS patients

15.2.6 Type of disease at baseline

Table 15.2.6.1 Overall FH diagnosis by FAS and non-FAS patients

		FAS		
		Yes n (%)	No n (%)	Total n (%)
Overall FH diagnosis	Yes	95 (47.5)	18 (40.0)	113 (46.1)
	No	97 (48.5)	26 (57.8)	123 (50.2)
	Unknown	7 (3.5)	0 (0.0)	7 (2.9)
	Missing	1 (0.5)	1 (2.2)	2 (0.8)
	Total	200 (100.0)	45 (100.0)	245 (100.0)

15 Explorative analysis

15.2 Explorative analysis by FAS and non-FAS patients

15.2.6 Type of disease at baseline

Table 15.2.6.2 Non-FH by FAS and non-FAS patients

		FAS		
		Yes n (%)	No n (%)	Total n (%)
Non-FH	Yes	93 (46.5)	16 (35.6)	109 (44.5)
	No	81 (40.5)	19 (42.2)	100 (40.8)
	Unknown	16 (8.0)	6 (13.3)	22 (9.0)
	Missing	10 (5.0)	4 (8.9)	14 (5.7)
	Total	200 (100.0)	45 (100.0)	245 (100.0)

15 Explorative analysis

15.2 Explorative analysis by FAS and non-FAS patients

15.2.6 Type of disease at baseline

Table 15.2.6.3 Mixed dyslipidemia by FAS and non-FAS patients

		FAS		
		Yes n (%)	No n (%)	Total n (%)
Mixed dyslipidemia	Yes	84 (42.0)	10 (22.2)	94 (38.4)
	No	63 (31.5)	14 (31.1)	77 (31.4)
	Unknown	45 (22.5)	17 (37.8)	62 (25.3)
	Missing	8 (4.0)	4 (8.9)	12 (4.9)
	Total	200 (100.0)	45 (100.0)	245 (100.0)

15 Explorative analysis

15.2 Explorative analysis by FAS and non-FAS patients

Table 15.2.7 BMI by FAS and non-FAS patients

Variable	FAS	N	Missing	Mean	LCL	UCL	SD	Min	25%-Q	Median	75%-Q	Max
BMI at baseline (kg/m ²)	Yes	198	2	28.5	27.9	29.1	4.5	19	25.3	28.2	30.8	52
	No	41	4	28.8	27.4	30.2	4.4	20	26.1	29.1	30.9	45
	Total G1	239	6	28.6	28.0	29.1	4.5	19	25.3	28.3	30.8	52
BMI at follow-up (kg/m ²)	Yes	179	21	28.6	27.9	29.3	4.7	19	25.2	28.1	31.2	53
	No	39	6	28.2	26.9	29.6	4.1	20	24.7	28.7	30.9	39
	Total G1	218	27	28.5	27.9	29.1	4.6	19	25.1	28.1	31.2	53
BMI change (kg/m ²)	Yes	179	21	-0.1	-0.2	0.1	0.9	-5	-0.3	0.0	0.0	5
	No	37	8	-0.4	-0.9	0.1	1.5	-6	-0.4	0.0	0.0	2
	Total G1	216	29	-0.1	-0.3	0.0	1.1	-6	-0.4	0.0	0.0	5

15 Explorative analysis

15.2 Explorative analysis by FAS and non-FAS patients

Table 15.2.8 CHD/ACS by FAS and non-FAS patients

		FAS		
		Yes n (%)	No n (%)	Total n (%)
CHD/ACS	CHD and ACS	167 (83.5)	16 (35.6)	183 (74.7)
	CHD only	30 (15.0)	23 (51.1)	53 (21.6)
	ACS only	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
	No CHD or ACS	1 (0.5)	6 (13.3)	7 (2.9)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	200 (100.0)	45 (100.0)	245 (100.0)

15 Explorative analysis

15.2 Explorative analysis by FAS and non-FAS patients

Table 15.2.9 Type of diabetes by FAS and non-FAS patients

		FAS		
		Yes n (%)	No n (%)	Total n (%)
Diabetes mellitus	Type 1	6 (3.0)	0 (0.0)	6 (2.4)
	Type 2	51 (25.5)	13 (28.9)	64 (26.1)
	No	138 (69.0)	31 (68.9)	169 (69.0)
	Missing	5 (2.5)	1 (2.2)	6 (2.4)
	Total	200 (100.0)	45 (100.0)	245 (100.0)

3 APPENDIX III – SUPPORTIVE DOCUMENTS

3.1 PROTOCOL

BEOBACHTUNGSPLAN NICHT-INTERVENTIONELLE STUDIE

Prospektive Nicht-Interventionelle Studie zur optimierten Behandlung einer therapierefraktären heterozygot familiären oder nicht-familiären Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie mit Alirocumab (PRALUENT®) bei Patienten mit gesicherter koronarer Herzkrankheit – OPTIMIZE

Präparat (Wirkstoff): PRALUENT® (Alirocumab)
Studiennummer: ALIROL09029
Studienname: OPTIMIZE

Die Studie wird durchgeführt von:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Potsdamer Str. 8
D-10785 Berlin

Version 1.0 vom 13. März 2018

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

STUDIENLEITUNG

Name:

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

BIOSTATISTIK

Name:

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

NIS Management

Name:

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PHARMAKOVIGILANZ

Anschrift: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Pharmakovigilanz
Industriepark Höchst, Gebäude H 831
65926 Frankfurt am Main, Deutschland

Telefon: Call-Center: 0800 52 52 010

Fax: +49 (0)69 305 17766

E-Mail: NISPharmacovigilance.FRA@sanofi.com

Wissenschaftlicher Leiter

Name: 
 





Sponsor

Name: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Anschrift: Potsdamer Straße 8
10785 Berlin, Deutschland

Telefon: +49 (0)30 2575 2502

Fax: +49 (0)30 2575 2639

Auftragsforschungs-Institut (CRO)

Name: GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH

Anschrift: Lessingstraße 14
80336 München, Deutschland

Tel: +49 (0)89 209120-0


Fax: +49 (0)89 209120-30

E-Mail: mail@gkm-therapieforschung.de

1 Übersicht

Wirkstoff: Alirocumab

Studiennummer: ALIROL09029

Titel	Prospektive Nicht-Interventionelle Studie zur optimierten Behandlung einer therapierefraktären heterozygot familiären oder nicht-familiären Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie mit Alirocumab (PRALUENT®) bei Patienten mit gesicherter koronarer Herzkrankheit
Standort	Deutschland
Wissenschaftlicher Leiter	
Auswertungskriterien	<p>Die Patientenselektion orientiert sich für diese Nicht-Interventionelle Studie (NIS) sowohl an den Vorgaben der Fachinformation von PRALUENT® als auch an den durch den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Alirocumab vom 4. August 2016 (siehe Anlage I zum Beobachtungsplan) gemachten Vorgaben.</p> <p>Ziel dieser Beobachtungsstudie ist es, neue Erkenntnisse über die Charakteristika und bisherigen Behandlungsstrategien der nach diesen Vorgaben mit PRALUENT® behandelten Patienten zu erhalten, sowie Daten zur Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen und zu möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen zu dokumentieren.</p> <p>Hauptauswertungskriterien</p> <ul style="list-style-type: none">• Beschreibende Analyse der lipidsenkenden Therapie in erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich oder begleitend zu diätischen Maßnahmen:<ul style="list-style-type: none">– in Kombination mit einem Statin oder Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die ihr LDL-C (low-density lipoprotein Cholesterin)-Ziel mit der maximal tolerierten Statindosis nicht erreichen, oder

- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder -Kontraindikation
- bei Patienten mit bestätigter koronarer Herzerkrankung
- Beschreibende Analyse der Patientencharakteristika in Übereinstimmung mit den deutschen Erstattungskriterien

Sekundäre Auswertungskriterien

- Wirksamkeit von PRALUENT® gemessen am lipidsenkenden Effekt von Alirocumab auf den LDL-C Spiegel nach ca. 12 Wochen
- Identifikation einer möglichen familiären Hypercholesterinämie (FH) analog des von Klose *et al.* vorgeschlagenen Scores (1)
- Analyse der Patienten im Hinblick auf das Vorliegen einer möglichen Statinintoleranz

Studiendesign und -dauer

Prospektiv, multizentrisch, national, Nicht-Interventionell in Bezug auf die Behandlungsstrategie; Beobachtungsdauer: ca. 3 Monate (12 Wochen)

Sudienpopulation

Selektionskriterien für die Dokumentation eines Patienten:

- Behandlung mit Alirocumab (PRALUENT®) entsprechend der Fachinformation und entsprechend des Beschlusses des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Alirocumab vom 4. August 2016 (siehe Anlage I zum Beobachtungsplan)
- Primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie
- Gesicherte koronare Herzkrankheit (mit einem akuten Koronarsyndrom innerhalb der letzten drei Jahre entsprechend der Definition der ODYSSEY OUTCOMES Studie (2, 3), siehe Kapitel 5.1 Absatz 3) *oder* erfolgte Teilnahme an der ODYSSEY OUTCOMES Studie
- Dokumentierte maximale diätetische und medikamentöse lipidsenkende Therapie (in den letzten 12 Monaten) *oder* erfolgte Teilnahme an der ODYSSEY OUTCOMES Studie

- Patient hat Einverständnis erklärt (Unterschrift wurde geleistet)
- Alter \geq 18 Jahre

Selektionskriterien gegen die Dokumentation eines Patienten:

- Aktuelle Teilnahme an einer klinischen Studie
- Bestehende Behandlung durch Lipoprotein-Apherese
- Kontraindikationen zur Therapie mit Alirocumab (PRALUENT®) entsprechend der Fachinformation

Erwartete Patientenzahlen: 500 Patienten aus ca. 250 teilnehmenden Praxen und Kliniken in Deutschland

Auswahlmodalitäten

Auswahl der teilnehmenden Ärzte

Die NIS wird bei PRALUENT® verordnenden Ärzten in Deutschland nach den Vorgaben des G-BA (4) durchgeführt, die entsprechend der Zulassung bei ihren Patienten Alirocumab (PRALUENT®) zur Therapie der Hypercholesterinämie einsetzen. Die NIS wird durch die Mitarbeiter der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH gemäß den lokalen Anforderungen zur Durchführung einer NIS platziert.

Auswahl der Patienten

Die Ärzte sind bzgl. der Dokumentation frei in der Auswahl der Patienten nach den oben genannten Selektionskriterien („Studienpopulation“). Eine wünschenswerte konsekutive Dokumentation wird allerdings limitiert durch die Annahme, dass im Mittel nur etwa 2 Patienten pro Praxis (500 Patienten aus ca. 250 Praxen bzw. Kliniken) während der vorgegebenen Rekrutierungsphase in diese Beobachtung aufgenommen werden können.

Endpunkte

Primär

- Beschreibende Analyse der lipidsenkenden Therapie in erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich oder begleitend zu diätischen Maßnahmen:
 - in Kombination mit einem Statin oder Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die ihr LDL-C Ziel mit der maximal tolerierten Statindosis nicht erreichen, oder

- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder –Kontraindikation
- bei Patienten mit bestätigter koronarer Herzerkrankung
- Fokus der Analyse ist dabei:
 - Bisherige lipidsenkende Therapie in den letzten 12 Monaten
 - Bisherige diätetische und Lebensstil-Maßnahmen
 - Anteil der Patienten mit einer heterozygoten FH
 - Anteil der Patienten mit einer nicht-familiären Hypercholesterinämie
 - Anteil der Patienten mit einer gemischten Dyslipidämie
 - Detaillierte Beschreibung der koronaren Herzkrankheit (Typ, Behandlung, Komplikationen nach dem akuten Koronarsyndrom)

Sekundär

- Absolute LDL-C Senkung nach ca. 12 Wochen
- Relative LDL-C Senkung nach ca. 12 Wochen
- Anteil der Patienten mit einer FH anhand des von Klose *et al.* vorgeschlagenen Scores (1)
- Anteil der Patienten mit einer Statinintoleranz innerhalb der letzten 12 Monate
- Symptomatik der Statinintoleranz im Rahmen der Beobachtungsdauer
- Verwendete Dosierungsschemata

Gesammelte Hauptdaten

Die Dokumentationen werden zu den Zeitpunkten 0 und ca. 12 Wochen nach Dokumentationsbeginn durchgeführt.

Erfasst werden dabei – sofern vorhanden:

- Fachrichtung des Arztes entsprechend der Verordnungseinschränkung, Größe der Praxis, Art und Lage der Einrichtung, KV-Gebiet
- Überprüfung der Dokumentationskriterien
- Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Blutdruck, Teilnahme am *Patient Support Program* oder *Disease Management Program*, Versicherungsstatus)

- Familienanamnese; Schwerpunkt kardiovaskuläre Erkrankungen
- LDL-C Zielwert, Vorliegen einer Statintoleranz, FH (nach Klose *et al.* (1))
- Begleiterkrankungen (KHK, Hypertonie, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, pAVK, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz)
- Laborwerte (Lipide, Leberenzyme, Blutzucker, Nierenparameter)
- Lipidsenkende Therapie in den letzten 12 Monaten
- Beginn der PRALUENT® -Therapie und -Wirkstärke
- Diätetische + Lebensstil-Maßnahmen in den letzten 12 Monaten
- Unerwünschte Ereignisse

Statistische Methodologie

Stichprobenberechnung

Eine formale Fallzahlschätzung entfällt, da die vorliegende prospektive NIS als primären Endpunkt die beschreibende Analyse der lipidsenkenden Therapie von primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie bei Patienten mit bestätigter koronarer Herzerkrankung unter maximal diätetischen Maßnahmen und maximal verträglicher medikamentöser lipidsenkender Therapie hat und keine zu prüfende Hypothese vorformuliert wurde. Es wird eine Stichprobenbegründung gegeben. Es wird rein deskriptiv ausgewertet.

Wirksamkeit

Um große statistische Genauigkeiten für die Schätzungen von Parametern (schmale 95% Konfidenzintervalle für die Schätzungen) wie prozentuale Anteile von Patienten von besonderem Interesse oder mittlere prozentuale LDL-C Senkung zu erhalten, ist ein großer Stichprobenumfang wünschenswert.

Wenn die Schätzung der Prozentanteile von Patienten von besonderem Interesse 10% oder 30% oder 50% beträgt, erhält man mit 500 Patienten folgende dazugehörige 2-seitige 95% Konfidenzintervalle: [7,4%; 12,6%] oder [26,0%; 34,0%] oder [45,6%; 54,4%].

Mit 500 Patienten ist die Länge eines 2-seitigen 95 % Konfidenzintervalls für die Schätzung der mittleren prozentualen LDL-C Senkung 4,4%, unter Annahme einer Standardabweichung (SD) von 25 % (aus früheren Phase III Studien) und der Normalverteilungsannahme für die LDL-C Veränderung. Das heißt: bei einer mittleren prozentualen LDL-C Senkung von 50% beträgt dann das dazugehörige 95 % Konfidenzintervall [47,8 %; 52,2 %].

Sicherheit

Mit 500 Patienten ergeben sich folgende statistische Genauigkeiten für die Auswertung der Sicherheit: Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% wird in dieser Studie mindestens ein mit Wahrscheinlichkeit 6 / 1000 in dieser Patientenpopulation auftretendes UE beobachtet.

Primäranalyse

Für die Analyse therapierefraktärer Verläufe werden für die Schätzung der verschiedenen Raten (z.B. Anteil der Patienten mit FH) 95 %-Konfidenzintervalle nach exakten Methoden, wie z.B. nach Blyth-Still-Casella berechnet.

Sekundäranalyse

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.

Für die Schätzung anderer Raten werden 95 %-Konfidenzintervalle nach exakten Methoden, wie z.B. nach Blyth-Still-Casella berechnet.

Geschätzte Studiendauer

Erster Dokumentationszeitpunkt des ersten Patienten:
voraussichtlich 30. April 2018

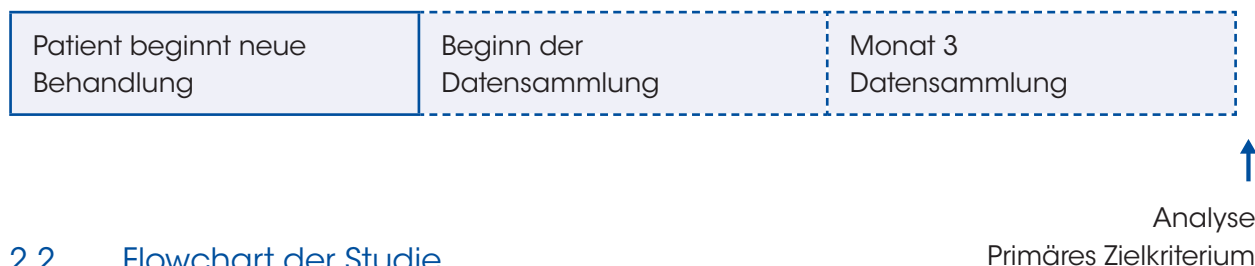
Aufnahme von Patienten zur Dokumentation:
voraussichtlich 30. April 2018 bis 31. Oktober 2018

Beobachtungsdauer: ca. 3 Monate

Letzter Dokumentationszeitpunkt des letzten Patienten:
31. Januar 2019

2 Flowcharts

2.1 Graphisches Studiendesign



2.2 Flowchart der Studie

Evaluierung	Eingangserhebung (Beobachtungsbeginn)	Nachbeobachtung (nach ca. 12 Wochen)
Angaben zur Arztpraxis	X	
Einverständniserklärung	X	
Dokumentationskriterien	X	
Patientencharakteristika (Familien-) Anamnese	X	X
FH Diagnose	X	X
Begleiterkrankungen inkl. KHK	X	
Laborwerte	X	X
Lipidsenkende Therapie (in den letzten 12 Monaten bzw. Wochen)	X	X
Diätetische Maßnahmen (in den letzten 12 Monaten bzw. Wochen)	X	X
Unerwünschte Ereignisse		X

3 Inhaltsverzeichnis

1	Übersicht	4
2	Flow Charts	10
2.1	Graphisches Studiendesign	10
2.2	Flowchart der Studie	10
3	Inhaltsverzeichnis	11
4	Abkürzungsliste	14
5	Einleitung und Rationale	16
5.1	Hintergrund	16
5.2	Rationale	17
6	AUSWERTUNGSKRITERIEN	18
6.1	Hauptauswertungskriterien	18
6.2	Sekundäre Auswertungskriterien	18
7	Studiendesign	18
7.1	Beschreibung des Studiendesigns	18
7.2	Dauer der Studie / Beteiligung pro Patient	19
7.3	Evaluierungskriterien	19
8	Auswahl der Patienten	20
8.1	Patientenanzahl	20
8.2	Selektionskriterien für die Dokumentation eines Patienten	20
8.3	Selektionskriterien gegen die Dokumentation eines Patienten	21
8.4	Auswahlmodalitäten	21
9	Auswahl der teilnehmenden Ärzte	21
10	Behandlungen	22

11	Datensammlung	22
11.1	Zeitplan für Datenerhebung	22
11.2	Definition der Quelldaten	22
11.3	Gesammelte Daten	22
11.3.1	Patientendaten	22
11.3.2	Fragebogen des teilnehmenden Zentrums / Arztes	23
11.4	Logistischer Aspekt	23
<hr/>		
12	Datenmanagement	24
12.1	Datensammlung, Validierung und Datenqualitätskontrolle durch Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	24
12.2	Datenüberwachung und Datenqualitätskontrolle am Studienort	24
<hr/>		
13	Management und Bericht über unerwünschte Ereignisse/ unerwünschte Reaktionen	24
13.1	Sicherheitsanweisungen	24
13.1.1	Definitionen unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)	26
13.1.2	Erhebung bei Überdosierung und Schwangerschaft	27
13.1.3	Pflichten des Arztes im Hinblick auf Sicherheitsreports	28
13.2	Sicherheitsrelevante Beobachtungen	28
13.3	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)	29
13.4	Vermutete Qualitätsmängel (PTC: Product Technical Complaints)	30
13.5	Pflichten der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	30
<hr/>		
14	Statistische Überlegungen	30
14.1	Bestimmung der Stichprobengröße	30
14.2	Disposition der Patienten	31
14.3	Analysepopulationen	31
14.4	Statistische Methoden	32
14.4.1	Analysevariablen	32
14.4.1.1	Hauptkriterien	32
14.4.1.2	Sonstige Kriterien	33
14.4.1.3	Primäranalyse	33
14.4.1.4	Sekundäranalyse	33
14.5	Zwischenauswertung	33

15	Aufgaben und Verantwortlichkeiten	33
15.1	Verantwortlichkeiten des Studienkomitees	33
15.2	Verantwortlichkeiten der Teilnehmenden Ärzte	34
15.3	Verantwortlichkeiten der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	34
15.4	Verantwortlichkeiten des Auftragsforschungsinstituts (CRO)	35

16	Ethische Standards und Regulierungsnormen	35
16.1	Ethische Prinzipien	35
16.2	Gesetze und Vorschriften	35

17	Administrative Erwartungen	35
17.1	Aufbewahrungspflichten an Studienorten	35
17.2	Vertraulichkeit	36
17.3	Datenschutz	36
17.4	Versicherung	37
17.5	Audits durch die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und Inspektionen durch die Zulassungsbehörden	37
17.6	Vorzeitiger Abbruch einer Nicht-Interventionellen Studie oder vorzeitige Schließung eines Studienstandortes	37
17.7	Eigentum und Verwendung von Daten und Studienergebnissen	38
17.8	Publikationen	38

18	Änderungen am Beobachtungsplan	38
-----------	---------------------------------------	-----------

19	Literaturhinweise	39
-----------	--------------------------	-----------

ANLAGE I: G-BA-Beschluss		41
---------------------------------	--	-----------

4 Abkürzungsliste

Abkürzung	
ACS	Acute coronary syndrome (akutes Koronarsyndrom)
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AMI	Akuter Myokardinfarkt
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease (Atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWB	Anwendungsbeobachtung
BMS	Bare Metal Stent (Stent bestehend aus Metall)
CPK	Creatin-Phosphokinase
CRF	Case Report Form (Erhebungsbogen)
CRO	Contract Research Organisation (Auftragsforschungsinstitut)
DES	Drug Eluting Stent (mit Medikamenten beschichteter Stent)
DMP	Datenmanagementplan
DVP	Datenvalidierungsplan
EAS	European Atherosclerosis Society
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated GFR)
ESC	European Society of Cardiology
FH	familiäre Hypercholesterinämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin

Abkürzung	
HDL	High-density Lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	Koronare Herzkrankheit
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LDL	Low density lipoprotein (Lipoprotein geringer Dichte)
LDL-C	LDL-Cholesterin
Lp(a)	Lipoprotein a
mAb	monoclonal antibody (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
Q2W	alle zwei Wochen
Q4W	alle vier Wochen (monatlich)
QC	Qualitätskontrolle
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SAP	Statistischer Analyseplan
SmPC	Summary of Product Characteristics (Fachinformation)
SpiBU	Spitzenverband „Bund der Krankenkassen“
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	
TIA	Transitorische ischämische Attacke
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) (5). 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 mit einer familiären oder auch nicht-familiären Hypercholesterinämie weiterhin erhöhte LDL-C Spiegel (6) und somit ein bestehendes hohes Risiko für die Entstehung einer KHK (7).

Ein neuer therapeutischer Ansatz, die Inhibierung von PCSK9 (Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9) mittels monoklonaler Antikörper (mAb), bietet eine weitere Behandlungsmöglichkeit für Hochrisikopatienten mit einer Hypercholesterinämie (familiär oder nicht-familiär) oder gemischten 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 17 einzelne Studien und mehr als 24.500 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 (8).

In einer gemeinsamen Konsenserklärung der ESC und der EAS zu PCSK9-Inhibitoren empfehlen die Autoren, dass eine Behandlung mit PCSK9-inhibierenden monoklonalen Antikörpern bei Patienten mit ASCVD, per Definition mit sehr hohem Risiko, mit substantiell erhöhten LDL-C Werten trotz maximal tolerierter Statintherapie mit oder ohne Ezetimib und daher mit besonders hohem Risiko mit ungünstiger Prognose, v.a. mit weiteren Risikofaktoren wie FH oder progredienter ASCVD; Patienten mit ASCVD und sehr hohem Risiko, die keine entsprechende Dosis von mindestens drei Statinen vertragen und daher erhöhte LDL-C Werte haben; FH-Patienten ohne klinisch diagnostizierte ASCVD, mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, und substantiell erhöhten LDL-C Werten trotz maximal tolerierter Statin- plus Ezetimib-Therapie (9).

In der ODYSSEY OUTCOMES Studie wurde der Effekt von Alirocumab auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten nach akuten Koronarsyndrom (vor 4 bis 52 Wochen) untersucht, womit Patienten mit einem besonders hohen kardiovaskulären Risiko betrachtet wurden (2, 3). In der Studie ist das akute Koronarsyndrom wie folgt definiert: Auftreten von Symptomen einer instabilen myokardialen Ischämie im Ruhezustand oder bei minimaler körperlicher Anstrengung (innerhalb von 72 Stunden nach einer ungeplanten Krankenhaus-Einweisung aufgrund einer angenommenen oder nachgewiesenen obstruktiven koronaren Herzerkrankung). Weiterhin muss mindestens eines der folgenden Merkmale erfüllt sein:

- 1) erhöhte kardiale Biomarker
- 2) auf Ischämie oder Infarkt hinweisende Veränderungen des Ruhe-EKG plus
 - a) zusätzliche Hinweise auf eine obstruktive koronare Herzerkrankung durch Wandbewegungen oder
 - b) eine abnorme Perfusion, $\geq 70\%$ epikardiale koronare Stenose nachgewiesen durch Angiographie oder
 - c) die Notwendigkeit einer koronaren Revaskularisierung.

5.2 Rationale

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in einer Übersicht über die Indikationen der Fachinformation hinaus Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Alirocumab vom 4. August 2016 die klinischen Rahmenbedingungen definiert, in denen eine Verordnung von PRALUENT® zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erfolgen kann. Dabei handelt es sich um Patienten „mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und / oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml / min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung“ (4).

Wir halten es daher für essentiell, die Charakteristika und den Behandlungsverlauf dieser Patienten nach Einstellung auf PRALUENT® zu dokumentieren. Vor dem beschriebenen Hintergrund wurde die vorliegende OPTIMIZE Nicht-Interventionelle Studie konzipiert. Die Patientenselektion orientiert sich sowohl an den Vorgaben der Fachinformation von PRALUENT® als auch an den vom G-BA (siehe oben bzw. Anlage I) gemachten Vorgaben.

6 Auswertungskriterien

Ziel dieser Beobachtungsstudie ist es, neue Erkenntnisse über die Charakteristika und bisherigen maximalen diätischen und medikamentösen lipidsenkenden Behandlungsstrategien der nach den beschriebenen Vorgaben mit PRALUENT® behandelten Patienten mit KHK zu erhalten, sowie Daten zur Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen und zu möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen zu dokumentieren.

6.1 Hauptauswertungskriterien

- Beschreibende Analyse der lipidsenkenden Therapie in erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich oder begleitend zu diätischen Maßnahmen:
 - in Kombination mit einem Statin oder Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die ihr LDL-C Ziel mit der maximal tolerierten Statindosis nicht erreichen, oder
 - als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder –Kontraindikation
 - bei Patienten mit bestätigter koronarer Herzerkrankung
- Beschreibende Analyse der Patientencharakteristika in Übereinstimmung mit den deutschen Erstattungskriterien

6.2 Sekundäre Auswertungskriterien

- Wirksamkeit von PRALUENT® gemessen am lipidsenkenden Effekt von Alirocumab auf den LDL-C Spiegel nach ca. 12 Wochen.
- Identifikation einer FH analog des von Klose *et al.* vorgeschlagenen Scores (1).
- Analyse der Patienten im Hinblick auf das Vorliegen einer möglichen Statinintoleranz.

7 Studiendesign

7.1 Beschreibung des Studiendesigns

Die vorliegende Studie ist eine offene, prospektive, multizentrische, Nicht-Interventionelle Studie, bei der die Therapieentscheidung für PRALUENT® vorab und ohne Einflussnahme durch die Studie geschehen muss.

7.2 Dauer der Studie / Beteiligung pro Patient

Der an dieser NIS teilnehmende Patient / die Patientin wird über den Beobachtungszeitraum von ca. 3 Monaten / 12 Wochen dokumentiert. Die Datensammlung erfolgt zu Beginn und nach einer Therapiedauer von ca. 3 Monaten.

7.3 Evaluierungskriterien

Primäre Evaluierungskriterien:

- Beschreibende Analyse der lipidsenkenden Therapie in erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich oder begleitend zu diätischen Maßnahmen:
 - in Kombination mit einem Statin oder Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die ihr LDL-C Ziel mit der maximal tolerierten Statindosis nicht erreichen, oder
 - als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder –Kontraindikation
 - bei Patienten mit bestätigter koronarer Herzerkrankung
- Fokus der Analyse ist dabei:
 - Bisherige lipidsenkende Therapie in den letzten 12 Monaten
 - Bisherige diätetische und Lebensstil-Maßnahmen
 - Anteil der Patienten mit einer heterozygoten FH
 - Anteil der Patienten mit einer nicht-familiären Hypercholesterinämie
 - Anteil der Patienten mit einer gemischten Dyslipidämie
 - Detaillierte Beschreibung der koronaren Herzkrankheit (Typ, Behandlung, Komplikationen nach dem akuten Koronarsyndrom)

Sekundäre Evaluierungskriterien:

- Absolute LDL-C Senkung nach ca. 12 Wochen
- Relative LDL-C Senkung nach ca. 12 Wochen
- Anteil der Patienten mit einer FH anhand des von Klose *et al.* vorgeschlagenen Scores (1)
- Anteil der Patienten mit einer Statinintoleranz innerhalb der letzten 12 Monate (Definition gemäß der ODYSSEY ALTERNATIVE Studie (6, 10): „Unverträglichkeit von mindestens zwei verschiedenen Statinen aufgrund unerklärlicher skelettmuskelbezogener Symptome (z.B. Schmerzen, Ziehen, Schwäche oder Krämpfe), die während der Statin-Therapie begannen oder verstärkt wurden und nach Absetzen reversibel waren.“)
- Symptomatik 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)
- Verwendete Dosierungsschemata

Weitere Evaluierungskriterien:

- 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.)
- Erreichen der individuellen LDL-C Zielwerte
- Erreichen der LDL-C Zielwerte laut ESC / EAS Leitlinie
- Änderung der oralen lipidsenkenden Medikation
- Änderung des HbA1c-Wertes, Gewichts, Blutdrucks
- Sicherheit und Verträglichkeit von PRALUENT® unter Alltagsbedingungen, SUE/UE, PTCs
- *Weitere explorative Auswertungen*

8 Auswahl der Patienten

8.1 Patientenzahl

Es ist geplant, 500 Patienten in 250 Praxen bzw. Kliniken 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 und entsprechend des Beschlusses des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Alirocumab vom 4. August 2016 (siehe Anlage I zum Beobachtungsplan).
- Primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie
- Gesicherte koronare Herzkrankheit (mit einem ACS innerhalb der letzten drei Jahre entsprechend der Definition der ODYSSEY OUTCOMES Studie (3), siehe Kapitel 5.1 Absatz 3) *oder* erfolgte Teilnahme an der ODYSSEY OUTCOMES Studie
- Dokumentierte maximale diätetische und medikamentöse lipidsenkende Therapie (in den letzten 12 Monaten) *oder* erfolgte Teilnahme an der ODYSSEY OUTCOMES Studie
- Patient hat Einverständnis erklärt (Unterschrift wurde geleistet)
- Alter \geq 18 Jahre

8.3 Selektionskriterien gegen die Dokumentation eines Patienten

In dieser NIS nicht dokumentiert werden Patienten mit:

- Aktueller Teilnahme an einer klinischen Studie
- Bestehender Behandlung durch Lipid-Apherese
- Kontraindikationen zur Therapie mit Alirocumab (PRALUENT®) entsprechend der Fachinformation

8.4 Auswahlmodalitäten

Die Ärzte sind frei im Einschluss der Patienten nach den oben genannten Selektionskriterien für bzw. gegen die Dokumentation eines Patienten („Studienpopulation“). 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 NIS getroffen haben. Eine wünschenswerte konsekutive Dokumentation wird allerdings limitiert durch die Annahme, dass im Mittel nur etwa 2 Patienten pro Praxis bzw. Klinik (500 Patienten aus ca. 250 Zentren) während der vorgegebenen Rekrutierungsphase in diese Beobachtung aufgenommen werden können.

9 Auswahl der teilnehmenden Ärzte

Die NIS wird bei den folgenden Fachärzten in Deutschland durchgeführt, die entsprechend des G-BA-Beschlusses bei ihren Patienten Alirocumab (PRALUENT®) zur Therapie der Hypercholesterinämie einsetzen:

- Fachärzte für Innere Medizin und Kardiologie
- Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie
- Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie
- Fachärzte für Innere Medizin und Angiologie
- Fachärzte an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen

Darüber hinaus können ggf. auch Ärzte an der NIS teilnehmen, die PRALUENT®-Patienten als weiterverordnende Ärzte betreuen.

Die NIS wird durch die Mitarbeiter der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH gemäß den lokalen Anforderungen zur Durchführung einer NIS platziert.

10 Behandlungen

Für die Verordnung von Therapien ist der teilnehmende Arzt eigenverantwortlich zuständig. Patienten, die in die NIS aufgenommen werden, werden unter denjenigen Patienten ausgewählt, denen der teilnehmende Arzt Alirocumab (PRALUENT®) verschreiben möchte, unabhängig von einer Teilnahme an der Studie.

11 Datensammlung

11.1 Zeitplan für die Datenerhebung

Es wird kein festes Schema für die Dokumentation der Daten gegeben. Die Termine richten sich nach der klinischen Praxis. In jedem Fall soll eine umfangreiche Datenerfassung zu den Zeitpunkten 0 und nach ca. 3 Monaten erfolgen. Die 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)

- Überprüfung der Dokumentationskriterien und Patienteneinverständnis
- Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Blutdruck, Teilnahme an *Patient Support Program oder Disease Management Program*, Versicherungsstatus)
- Familienanamnese; Schwerpunkt kardiovaskuläre Erkrankungen
- LDL-C Zielwert, Vorliegen einer Statinintoleranz, FH (nach Klose)
- Begleiterkrankungen (KHK, Hypertonie, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, pAVK, Diabetes, Niereninsuffizienz)
- Laborwerte (Lipide, Leberenzyme, Blutzucker, Nierenparameter)
- Lipidsenkende Therapie (in den letzten 12 Monaten)
- Beginn der Therapie mit PRALUENT® und Dosierung
- Diätetische Maßnahmen (in den letzten 12 Monaten)

Dokumentation 2 (nach ca. 12 Wochen)

(soweit routinemäßig erhoben bzw. letzter verfügbarer Wert)

- Patientencharakteristika (Gewicht, Blutdruck)
- Laborwerte (Lipide, Leberenzyme, Blutzucker, Nierenparameter)
- Lipidsenkende Therapie, Änderungen der PRALUENT® Therapie und Dosierung
- Diätetische Maßnahmen (in den letzten 12 Wochen)
- Unerwünschte Ereignisse

11.3.2 Fragebogen des teilnehmenden Zentrums / Arztes

Vom Arzt auszufüllen (freiwillige Angaben)

- Fachrichtung des Arztes
- Größe der Praxis
- Art und Lage der Einrichtung
- KV-Gebiet

11.4 Logistischer Aspekt

Die NIS wird durch Mitarbeiter der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH gemäß der VFA-Empfehlungen zur Durchführung einer NIS (11) platziert. Dabei wird der teilnehmende Arzt über die Ziele, Hintergründe und die Verfahrensweise der Beobachtungsstudie informiert. Bei Fragen steht die Projektleitung der 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)
- Patienten-Tracking-Liste
- 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.
- Ethikberatungsergebnis der für den wissenschaftlichen Leiter zuständigen Ethikkommission
- Fachinformation PRALUENT®
- Dokumentationsbogen für 2 Patienten
- (S)UE- und UESI-Berichtsbögen
- Qualitätsmangel (PTC)-Bogen

12 Datenmanagement

12.1 Datensammlung, Validierung und Datenqualitätskontrolle durch Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Die 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 Datenüberwachung und Datenqualitätskontrolle am Studienort

Der behandelnde Arzt erklärt per Vertragsunterschrift sein Einverständnis, alle Daten für den Auftraggeber zum Zwecke einer Überprüfung zugänglich zu machen. Die Datenqualitätskontrolle (am Standort und / oder telefonische QC) erfolgt auf Studienortebene, und zwar in 5% der aktiven 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 behandelnden 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 NIS 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 UE, 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 NIS, müssen vom Arzt im UE-Bogen dokumentiert werden und fristgerecht (s. u.) an die zuständige CRO weitergeleitet werden.

Ein **Unerwünschtes Ereignis** 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 Laborwerten außerhalb des Normbereichs entscheidet der Arzt, ob sie klinisch relevant sind. Liegt eine klinische Relevanz vor, ist vom Arzt ein UE-Bogen auszufüllen.

Ein UE 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 NIS dokumentiert wird.

UE müssen immer als Einzelfallberichte auf dem entsprechenden Formblatt (Adverse Event Form), dokumentiert und direkt an die CRO weitergeleitet werden.

Zusätzlich müssen in dieser NIS 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 NIS an die betroffene Person verabreicht werden, z.B. als Begleitmedikation.

Eine 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 UE und dem verabreichten / angewendeten Arzneimittel.

Auch solche UAW 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:

Name: GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH
Anschrift: Lessingstraße 14
80336 München, Deutschland
Telefon: +49 (0)89 209120-0
Fax: +49 (0)89 209120-30
E-Mail: safety@gkm-therapieforschung.de

Kontakt (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):

Anschrift: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Pharmakovigilanz
Industriepark Höchst, Gebäude H 831
65926 Frankfurt am Main, Deutschland

Telefonische Anfragen richten Sie bitte an folgende Rufnummer: 0800 52 52 010

Fax: +49 (0)69 305 17766
E-Mail: NISPharmacovigilance.FRA@sanofi.com

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 NIS 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 Laborwerten, 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 SUE 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 NIS beendet hat, weiter fortgesetzt werden muss.
- Im Fall eines jeden SUE 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 UE 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 Arzt 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)).

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 (Dokumentenummer QSD-001040) zur Schwangerschaft / Arzneimittelexposition 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 UE 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 Pflichten der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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 NIS 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

14.1 Bestimmung der Stichprobengröße

Es wird keine formale Stichprobenumfangs- bzw. Power-Berechnung durchgeführt, da es sich um eine Nicht-Interventionelle Studie handelt und keine zu prüfende Hypothese vorformuliert wurde. Es wird eine Stichprobenbegründung gegeben. Die primäre Fragestellung ist die beschreibende Analyse der lipidsenkenden Therapie von primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie bei Patienten mit bestätigter koronarer Herzkrankung mit maximaler diätetischer und medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Wirksamkeit:

Um große statistische Genauigkeiten für die Schätzungen von Parametern (schmale 95% Konfidenzintervalle für die Schätzungen) wie prozentuale Anteile von Patienten von besonderem Interesse oder mittlere prozentuale LDL-C Senkung zu erhalten, ist ein großer Stichprobenumfang wünschenswert.

Wenn die Schätzung der Prozentanteile von Patienten von besonderem Interesse 10% oder 30% oder 50% beträgt, erhält man mit 500 Patienten folgende dazugehörige 2-seitige 95% Konfidenzintervalle: [7,4%; 12,6%] oder [26,0%; 34,0%] oder [45,6%; 54,4%].

Mit 500 Patienten ist die Länge eines 2-seitigen 95% Konfidenzintervalls für die Schätzung der mittleren prozentualen LDL-C Senkung 4,4%, unter Annahme einer Standardabweichung (SD) von 25% (aus früheren Phase III Studien) und der Normalverteilungsannahme für die LDL-C Veränderung. Das heißt: bei einer mittleren prozentualen LDL-C Senkung von 50% beträgt dann das dazugehörige 95% Konfidenzintervall [47,8%; 52,2%].

Sicherheit:

Mit 500 Patienten ergeben sich folgende statistische Genauigkeiten für die Auswertung der Sicherheit: Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% wird in dieser Studie mindestens ein mit Wahrscheinlichkeit 6/1000 in dieser Patientenpopulation auftretendes UE beobachtet.

14.2 Disposition der Patienten

Patienten, die der behandelte Arzt als geeignet für diese Beobachtungsstudie bewertet, werden in die Patienten-Tracking-Liste eingetragen. Nimmt ein Patient aus dieser Liste nicht an der Studie teil, so wird der Grund dafür eingetragen.

Alle Patienten, die an der Studie teilnehmen, werden in die Patienten-Identifikationsliste eingetragen.

Die Disposition der Patienten (eingeschlossen, Abschluss der einzelnen Besuchstermine, Abbruch, etc.) werden zusammengefasst.

14.3 Analysepopulationen

Zur Analyse der therapierefraktären Verläufe wird das Full Analysis Set (FAS) herangezogen. Dieses enthält alle Patienten, für die ausreichend Daten für die Auswertung des Hauptkriteriums vorliegen (siehe 14.4.1.1, mindestens einer der Unterpunkte muss dokumentiert sein) und die alle Einschlusskriterien, aber kein Ausschlusskriterium erfüllen.

Das Sicherheits-/Safety-Analysis-Set (SAS) umfasst alle eingeschlossenen 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 Datenbanksperrung 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 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 kategorielle 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.

Alle Auswertungen haben rein explorativen Charakter.

14.4.1 Analysevariablen

14.4.1.1 Hauptkriterien

- Beschreibende Analyse der lipidsenkenden Therapie in erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich oder begleitend zu diätischen Maßnahmen: 1) in Kombination mit einem Statin oder Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die ihr LDL-C Ziel mit der maximal tolerierten Statindosis nicht erreichen, oder 2) als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder -Kontraindikation 3) bei Patienten mit bestätigter koronarer Herzerkrankung
- Fokus der Analyse ist dabei:
 - Bisherige lipidsenkende Therapie in den letzten 12 Monaten
 - Bisherige diätetische und Lebensstil-Maßnahmen
 - Anteil der Patienten mit einer heterozygoten FH
 - Anteil der Patienten mit einer nicht-familiären Hypercholesterinämie
 - Anteil der Patienten mit einer gemischten Dyslipidämie
 - Detaillierte Beschreibung der koronaren Herzkrankheit (Typ, Behandlung, Komplikationen nach dem akuten Koronarsyndrom)

14.4.1.2 Sonstige Kriterien

- Absolute LDL-C Senkung nach ca. 12 Wochen
- Relative LDL-C Senkung nach ca. 12 Wochen
- Anteil der Patienten mit einer FH analog des von Klose *et al.* vorgeschlagenen Scores (1)
- Anteil der Patienten mit einer Statinintoleranz innerhalb der letzten 12 Monate (Definition nach ODYSSEY ALTERNATIVE (6, 10))
- Verlauf der Statinintoleranz im Rahmen der Beobachtungsdauer
- Verwendete Dosierungsschemata

14.4.1.3 Primäranalyse

Für die Schätzung der Raten werden 95%-Konfidenzintervalle nach exakten Methoden, wie z.B. nach Blyth-Still-Casella berechnet.

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.

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.

14.5 Zwischenauswertung

Der Sponsor behält sich vor ggf. eine Zwischenauswertung für diese Nicht-Interventionelle Studie vorzunehmen.

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 NIS 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 NIS;
- 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 NIS 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 der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH ist dafür verantwortlich, dass alle erforderlichen Schritte unternommen werden und angemessene Ressourcen bereitgestellt werden, um den reibungslosen Ablauf der NIS zu gewährleisten.

Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH trägt die Verantwortung für:

- die lokale Eingabe 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 NIS umfassen. Teilnehmende Ärzte werden mit vollständiger Adresse, lebenslanger Arztnummer und Angabe der an sie tatsächlich geleisteten Honorare namentlich genannt (KVB, SpiBU).

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 NIS 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 (12, 13) 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 an Studienorten

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 NIS 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 der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

Diese Materialien oder Informationen (sowohl insgesamt als auch Teile davon) dürfen vom teilnehmenden Arzt oder einer anderen Person, die seinem / ihrem 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 der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH enthalten sind, gelten die lokal anwendbaren gesetzlichen Vorschriften.

Werden Personendaten des teilnehmenden Arztes und / oder der Patienten archiviert oder verarbeitet, muss die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 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-Aventis Deutschland GmbH 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 Audits durch die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und Inspektionen durch die Zulassungsbehörden

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 die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH mitgeteilt.

Der teilnehmende Arzt muss geeignete Maßnahmen ergreifen, wie von der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH gefordert, um sämtliche während des Audits oder der Inspektion aufgetauchten Probleme zu beheben.

17.6 Vorzeitiger Abruch einer Nicht-Interventionellen Studie oder vorzeitige Schließung eines Studienstandortes

Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 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 NIS entscheiden, so muss er / sie die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 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 der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 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 Untersuchungen) 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 Änderungen des Beobachtungsplanes

Jede Änderung des Beobachtungsplanes wird in einem schriftlichen Änderungsvermerk festgehalten, der vom wissenschaftlichen Leiter zu unterzeichnen ist. Bei einer Änderung des Beobachtungsplanes muss ein Antrag bei der zuständigen Ethikkommission eingereicht werden in Übereinstimmung mit lokalen Vorschriften.

19 Literaturhinweise

1. Klose G, Laufs U, Marz W, Windler E. Familiäre Hypercholesterinämie: Entwicklungen in Diagnostik und Behandlung. Dtsch Arztebl Int. 2014;111(31-32):523-9.
2. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. Am Heart J. 2014;168(5):682-9.
3. Odyssey Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During treatment with Alirocumab; ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01663402; verfügbar unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402>.
4. Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage III- Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Alirocumab; verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2676/2016-08-04_AM-RL-III_Alirocumab_BAnz.pdf. 2016.
5. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics -2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2017;135(10):e146-e603.
6. 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. J Clin Lipidol. 2015;9(6):758-69.
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;37(29):2315-81.
8. SmPC / Fachinformation vom November 2017.
9. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarenco P, Belch JJF, Boren J, et al. 2017 Update of ESC / EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J. 2017.

10. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, Thompson PD, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol*. 2014; 8(6):554-61.
11. vfa- Empfehlungen zu nichtinterventionellen Prüfungen mit Arzneimitteln- Version 2014; verfügbar unter <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/nisdb/nis-empfehlungen>. 2014.
12. International Society for Pharmacoepidemiology, April 2007. "Guidelines for Good Pharmaco-epidemiology Practices".
13. Good Epidemiological Practice (GEP) proper conduct in epidemiology research-IEA European Federation (April 2007).

ANLAGE I: G-BA-Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Alirocumab vom 4. August 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. August 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/ 22. Januar 2009 (BANz Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. September 2016 (BANz AT 13.10.2016 B3), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie wird folgende Nummer 35b eingefügt:

Arzneimittel und sonstige Produkte	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
<p>35b. Alirocumab</p> <p><i>Dieser Wirkstoff ist nicht mehr ordnungsfähig, solange er mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist. Das angestrebte Behandlungsziel der Hypercholesterinämie oder der gemischten Dyslipidämie ist mit anderen Lipidsenkern ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.</i></p> <p>Dies gilt nicht für Patienten</p> <p><i>- mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapieresistenten Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.</i></p>	<p><i>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie[4]"</i></p>

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Alirocumab muss durch Fachärzte für Innere Medizin und Kardiologie, Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie, Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, Fachärzte für Innere Medizin und Angiologie oder durch an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte erfolgen.

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe für diesen Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. August 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende



3.2 STATISTICAL ANALYSIS PLAN (SAP)


3.2.1 Final Statistical Analysis Plan

Statistical Analysis Plan – Final Analysis

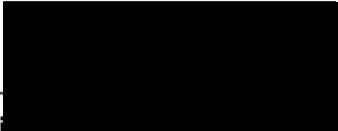
Study title:	Prospective non-interventional study for the optimized treatment of therapy-refractory heterozygote familial or non-familial hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia with alirocumab (PRALUENT®) in patients with confirmed coronary heart disease - OPTIMIZE
Name of test drug:	Alirocumab (PRALUENT®)
Indication studied:	Hypercholesterolemia
Sponsor:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Study number:	ALIROL09029
Phase of study:	Prospective product registry
Author:	██████████
Version, date:	Version 1.0, 06 June 2019
Version history:	Version 0.1, 28 March 2019 Version 0.2, 15 April 2019 Version 0.3, 06 May 2019 Version 0.4, 21 May 2019 Version 0.5, 06 June 2019

Signatures

This statistical analysis plan for the final analysis was prepared by:


Project Statistician
GKM Gesellschaft für
Therapieforschung mbH

06.06.19
Date


Signature

Review and approval:


Clinical Project Leader
Sanofi-Aventis Deutschland
GmbH

24.07.2019
Date


Signature

Table of contents

	Page
1 Study protocol and scope	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.....	8
3 Study objectives	8
3.1 Primary study objectives	8
3.2 Secondary 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 treatment	9
4.4 Study schedule	10
4.5 Measurements	11
5 Analysis data sets	12
6 Variables for analysis	12
6.1 Target variables	12
6.1.1 Primary variables.....	12
6.1.2 Secondary variables.....	15
6.2 Vital signs	16
6.3 Laboratory values	16
6.4 Safety.....	16
6.5 Other variables	17
6.5.1 General data	17
6.5.2 Patient characteristics at baseline	17
6.5.3 Other comorbidities at baseline.....	18
6.5.4 Family anamnesis of cardiovascular diseases at baseline.....	18
6.5.5 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT®	18
6.5.6 Further medications at baseline	19
6.5.7 Change in FH and LLT at follow-up.....	19
6.5.8 LDL-C target.....	20
6.5.9 PRALUENT® therapy	20
6.5.10 Physicians' characteristics	21
7 Statistical methodology	21

7.1	General methodology.....	21
7.2	Target variables	22
7.2.1	Primary variables.....	22
7.2.2	Secondary variables.....	23
7.2.3	Vital signs.....	23
7.2.4	Laboratory values.....	23
7.2.5	Safety	24
7.3	Other variables	24
7.4	Missing data and outliers	24
7.5	Subgroup analyses	24
7.6	Explorative analyses	25
7.7	Deviations from the analysis planned in the study protocol	25
7.8	Interim analysis.....	25
8	References	25

List of abbreviations and definition of terms

Abbreviation	Term
ACE	Angiotensin converting enzyme
ACS	Acute coronary syndrome
AE	Adverse event
AST	Aspartate transaminase
ALT	Alanine transaminase
ATC	Anatomical therapeutic chemical
BMI	Body mass index
BMS	Bare-Metal-Stent
CHD	Coronary heart disease
CI	Confidence interval
CK	Creatine kinase
CPK	Creatine phosphokinase
CRF	Case report form
DES	Drug eluting stent
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
ESC/EAS	European society of cardiology/European atherosclerosis society
FAS	Full analysis set
FH	Familial hypercholesterolemia
G-BA	Joint Federal Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss)
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol
KV	Association of Statutory Health Insurance Physicians (Kassenärztliche Vereinigung)
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol
LLT	Lipid-lowering therapy
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
PAD	Peripheral artery disease
PT	Preferred term

QCP-SP	Quality control plan statistical programming
SAE	Serious adverse event
SAP	Statistical analysis plan
SAS	Safety Analysis Set
SmPC	Summary of product characteristics
SOC	System organ class
WHO	World health organization

1 Study protocol and scope

This statistical analysis plan (SAP) describes the planned analyses for the final analysis of the OPTIMIZE non-interventional study. It is based on the most current observational plan of the OPTIMIZE study version 1.0 (dated 13 March 2018).

2 General definitions and procedures

2.1 Software

Data entry is performed by means of the PostgreSQL data base software, using the Microsoft® Access 2007 system as front-end. Statistical analyses will be carried out with the SAS® package (version 9.4 or higher).

2.2 Coding

Coding will be performed by the medical advisor according to GKM coding. Coding will be performed offline within PostgreSQL. Afterwards, the coded terms will be mapped to the study database.

Adverse events (AEs) will be coded by means of the medical dictionary for regulatory activities (MedDRA®). The World Health Organization (WHO) Drug Dictionary including anatomical therapeutic chemical (ATC) classification will be applied for coding (up to level 4) of previous and concomitant lipid-lowering medication/therapy (other than predefined in the case report form (CRF)) as well as further previous medication/therapy (other than predefined in the CRF). For both coding systems, the latest available English versions at time of coding start will be used.

2.3 Procedures prior to statistical analysis

After completion of manual data entry and data cleaning procedures (see Data Management Plan version 1.0 (dated 17 Dec 2018) and Data Validation Plan version 1.0 (dated 23 April 2019) the database will be closed. Access to the study database is removed for all personnel except for the data manager at GKM. The locked database is handed over to biostatistics by providing a copy of the database to the responsible project statistician at GKM.

After database closure the data will be transferred electronically to the statistical software package SAS® data set format for statistical analysis. The SAS data sets will be considered as source data sets for statistical analysis.

2.4 Reporting standard

An integrated study report in English language using the latest available Sanofi template for a product registry report will be prepared.

2.5 Quality control

Data base lock will be carried out as described in the latest approved version of the Data Management Plan (version 1.0, dated 17 Dec 2018).

The methods described in this SAP are mandatory for statistical programming. All quality control activities for statistical programming are fixed in the project-specific quality control plan statistical programming (QCP-SP). The QCP-SP specifies all planned actions to ensure that the performed analyses are correct, traceable, and in line with the planned analysis as specified in the SAP.

The QCP-SP serves as a reference for the statistical programmer in respect of ensuring an adequate quality of performed analysis.

Any changes to the analyses after the SAP has been finalized will be clearly described in the study report.

All quality control measures will be documented, signed, and dated by the person at GKM who performed the control.

3 Study objectives

The aim of this non-interventional study is to gain new insight in the characteristics and previous maximum dietary and medicinally lipid-lowering therapies (LLT) of patients with coronary heart disease (CHD) treated with PRALUENT[®] according to summary of product characteristics (SmPC) and the resolution of the German Joint Federal Committee (G-BA) on the modification of the respective drug guideline (dated 04 August 2016). Moreover, data on effectiveness under everyday conditions and potential adverse events should be documented.

3.1 Primary study objectives

- Descriptive analysis of LLT in adult patients with primary heterozygote hypercholesterolemia (heterozygote familial or non-familial) or mixed dyslipidemia or accompanied by dietary measures:
 - In combination with a statin or a statin and other LLTs in patients who did not reach their aimed low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level with their maximum tolerated statin dose *or*
 - As monotherapy or in combination with other LLTs in patients with an intolerance or contraindication for statins
 - In patients with confirmed CHD
- Descriptive analysis of patient characteristics in accordance with the German health insurance reimbursement criteria

3.2 Secondary study objectives

- Effectiveness of PRALUENT[®] as measured by the lipid-lowering effect of alirocumab on the LDL-C level after approximately twelve weeks

- Identification of a possible familial hypercholesterolemia (FH) analogue to the score introduced by Klose et al. (2014)
- Analysis of the patients with respect to a possible statin intolerance

4 Essential features of the study design

4.1 Type of study

OPTIMIZE is a non-interventional, open, prospective, multi-center study conducted in Germany. The physician's therapeutic decision for PRALUENT® had to be made before start of the study and independent of a possible participation in the study.

4.2 Study population

Approximately 500 patients in 250 medical practices or clinics across Germany were planned to be included in this study. The following criteria for the documentation of patients were specified in the observational plan.

Patients could participate in this study if they fulfilled all of the following criteria:

1. Primary hypercholesterolemia (heterozygote familial or non-familial) or mixed dyslipidemia
2. Confirmed CHD (with an acute coronary syndrome within the last three years according to the definition of the ODYSSEY OUTCOMES study) or participation in the ODYSSEY OUTCOMES study
3. Documented maximum dietary and medicinally LLT over twelve months or participation in the ODYSSEY OUTCOMES study
4. Current therapy with PRALUENT® in accordance with SmPC and G-BA resolution
5. Patient information was handed out and written informed consent was provided
6. Patient aged ≥ 18 years

Patients violating any of the following criteria were not eligible for this study:

1. Concomitant participation in any clinical study
2. Existing therapy with lipid apheresis
3. Contraindications for a therapy with alirocumab (PRALUENT®) in accordance with SmPC

4.3 Study treatment

Only patients who are treated with PRALUENT® can be included in the study. The physician's therapeutic decision for PRALUENT® had to be made before start of the study and independently of a possible participation in the study. Treatment with PRALUENT® should follow the recommendations of the SmPC.

4.4 Study schedule

For this study, data were collected prospectively by means of a paper CRF. Data were collected at the beginning and after approximately three months of therapy with PRALUENT®.

All examinations, diagnostic measures, findings and observations that were entered by the physician in the CRF have to be derived from procedures routinely performed in clinical practice.

At baseline, data on patient characteristics, family anamnesis, LDL-C target value and statin intolerance, concomitant diseases, laboratory assessments, LLT in the last twelve months, start of therapy with PRALUENT® and PRALUENT® dosage, and diet in the last twelve months were gathered in patients who started alirocumab treatment before/at inclusion in the study. Moreover, the physicians are asked to give voluntary information about their medical specialty and their medical practice/clinic.

If routinely collected, the follow-up visit should be performed about twelve weeks after the baseline visit. Otherwise, the last available documentation should be used. Patient characteristics, laboratory assessments, changes in LLT or PRALUENT® therapy, dietary measures, and AEs should be documented.

Table 4-1 gives an overview over the study schedule.

Table 4-1. Study schedule

	Baseline	Follow-up (~12 weeks after baseline)
Physician's questionnaire	X	
Informed consent	X	
Inclusion/exclusion criteria	X	
Patient characteristics and vital signs	X	X
(Family) anamnesis of hypercholesterolemia/dyslipidemia	X	
Statin intolerance/contraindication	X	
Concomitant diseases	X	
Family anamnesis (cardiovascular diseases)	X	
Laboratory assessment	X	X
Dietary measures and life style ¹	X	X
Previous LLT ²	X	
Changes in LLT ³	X	X
Further previous medication	X	
PRALUENT® therapy	X	X
AEs ⁴		X

¹ In the last twelve months before baseline or in the last twelve weeks before follow-up visit

² In the last twelve months before start of the PRALUENT® therapy

³ In parallel to the start of the PRALUENT® therapy (baseline) or since the last documentation (follow-up)

⁴ AEs that occurred after the first documentation have to be reported within the time lines defined in the observational plan

4.5 Measurements

All data were documented on paper case report forms (CRFs). Examinations, diagnostic measures, treatment management, and observations routinely performed in patients included in this study were filled in by the physician or his/her designees into the CRF. Optionally, the physicians were asked to fill in a questionnaire on their speciality, office size, type and location as well as health insurance (Kassenärztliche Vereinigung, KV) region.

Baseline

- Check of the selection (i.e. inclusion and exclusion) criteria and patient informed consent
- Patient characteristics (age, sex, height, weight, blood pressure, participation in Patient Support Program, insurance status)
- Family anamnesis with a focus on cardiovascular disease
- LDL-C target value, presence of statin intolerance, FH (according to Klose et al. (2014))
- Concomitant diseases (CHD, hypertension, heart failure, stroke, PAD, diabetes, renal insufficiency)
- Laboratory assessment (lipids, liver enzymes, blood glucose, kidney function)
- LLT in the last twelve months and before start of the PRALUENT[®] therapy
- Dietary measures and life style in the last twelve months
- Concomitant medication
- Start of alirocumab (PRALUENT[®]) therapy and dosage and change of concomitant LLT

Follow-up

- Patient characteristics (weight, blood pressure)
- Laboratory assessment (lipids, liver enzymes, blood glucose, kidney function)
- LLT, change in alirocumab (PRALUENT[®]) therapy and dosage since baseline
- Dietary measures and life style in the last twelve weeks
- Adverse events

Questionnaire for Physicians (optional)

- Specialty
- Size of the doctor's office
- Type and location
- Health insurance (KV) regions

5 Analysis data sets

The Safety Analysis Set (SAS) will consist of all patients enrolled in the study who received at least one dose of alirocumab (PRALUENT®) within this study and signed the informed consent.

The Full Analysis Set (FAS) will consist of all patients of the SAS who met the selection criteria (section 4.2) and for whom sufficient data for the analysis of the primary variables has been documented (see 6.1.1; at least one variable has to be documented).

6 Variables for analysis

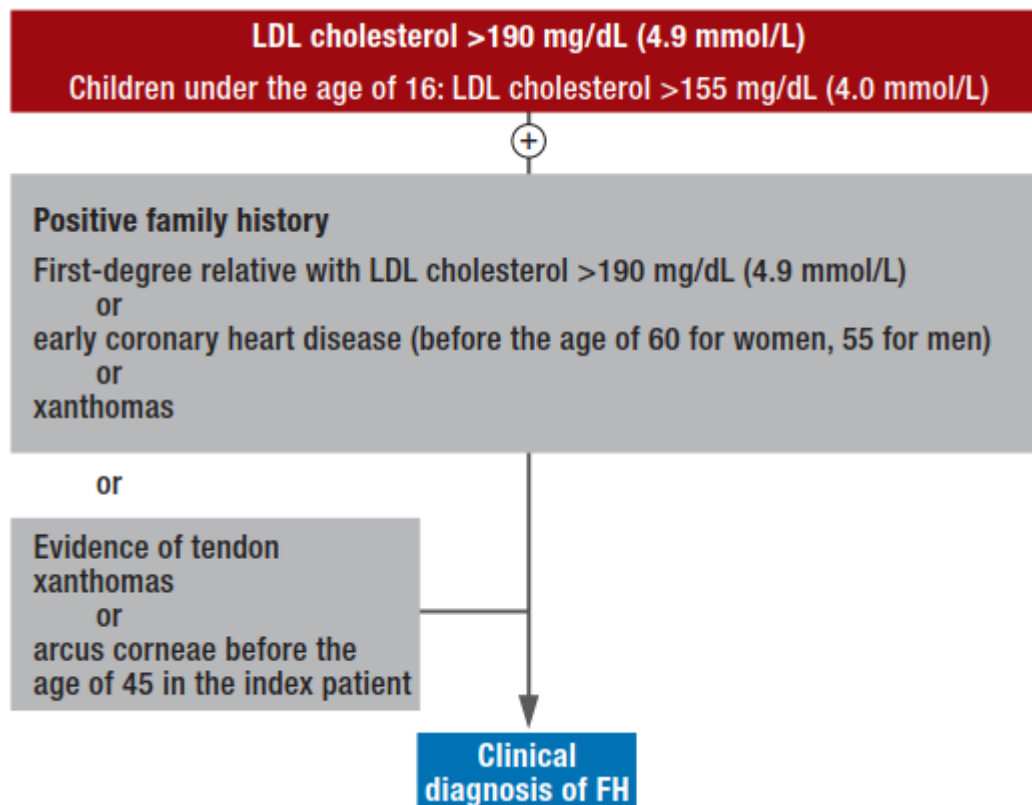
6.1 Target variables

6.1.1 Primary variables

6.1.1.1 Disease definition

Type of disease at baseline:

- Overall FH diagnosis (yes, no, unknown) is defined as a combination of:
 - Underlying FH (yes, no, unknown)
 - If no or unknown, identification of patients with FH based on a procedure introduced by Klose et al (2014). If the criteria shown below are fulfilled FH will be classified as yes. If the criteria are not fulfilled FH will be classified as no. If the required information are missing the disease status will not be changed.



Source: Klose et al. (2014)

- In case of still unknown cases, FH is changed to “no” if non-FH is “yes”- Further unknown cases will not be changed.
- Non-FH (yes, no, unknown)
 - If non-FH is unknown but FH (based on procedure introduced by Klose et al. or original FH variable) is “yes” non-FH will be changed to “no”
- Mixed dyslipidemia (yes, no, unknown)

6.1.1.2 Lipid lowering therapies

LLT during the last twelve months before baseline:

- Type of LLT (multiple entries possible):
 - Atorvastatin
 - Fluvastatin
 - Pravastatin
 - Rosuvastatin
 - Simvastatin
 - Combination preparations (e.g ezetimibe),
 - Other combination preparations (ATC level 4)
- Maximum daily dose (mg)
- LDL-C value under maximum dose (mg/dl)
 - LDL-C values given in mmol/l will converted to mg/dl by multiplication with 38.665
- Reason for a statin therapy not using the approved maximum dose (open text entry)

Current LLT before start of therapy with PRALUENT®:

- Name of substance (ATC level 4)
- Daily dose (mg)
- Duration of current LLT calculated as date of first PRALUENT injection – start date of current LLT

6.1.1.3 Dietary measures and life style in the last twelve months

- Sport (none, 1 x /week, 2-3 x /week, > 3 x /week)
- Fruits and vegetables (none, < 3 x /week, ≥ 3 x /week)
- Fish (none, < 2 x /week, ≥ 2 x /week)
- Alcohol (None, occasionally, < 2 alcoholic drinks (40g alcohol) /day, ≥ 2 alcoholic drinks (40g alcohol) /day)
- Diet advice (yes, no)
- Weight loss (none, 1 – 5 kg, > 5 kg)
- Smoking (yes, no, former)

6.1.1.4 Coronary heart disease**Type of CHD (multiple entries possible):**

- Angiographically proven CHD

If ticked:

- Number of vessels with ≥ 50% stenosis (one, two, three vessels)
- Time since event (years) calculated as year of first PRALUENT® injection – year of event

- Percutaneous coronary intervention

If ticked:

- Type of stent (Bare-Metal-Stent (BMS), Drug eluting stent (DES), Scaffold)
- Time since intervention (years) calculated as year of first PRALUENT® injection – year of intervention

- Coronary bypass surgery

- If ticked, time since surgery (years) calculated as year of first PRALUENT® injection – year of surgery

Status post acute coronary syndrome (ACS) (multiple entries possible):

- Unstable angina pectoris
- Non-ST elevation myocardial infarction
- ST elevation myocardial infarction
 - If ticked, location (anterior wall, posterior wall)

CHD and/or ACS:

- CHD and/or ACS (CHD only: at least one CHD type but no status of post ACS is ticked, ACS only: no CHD type but at least one status of post ACS is ticked, CHD and ACS: at least one CHD type and at least one status of post ACS is ticked, no CHD and no ACS: no CHD type and no status of post ACS is ticked)

6.1.2 Secondary variables

6.1.2.1 Familial hypercholesterolemia

- Initial FH diagnosis (yes, no, unknown)
- Confirmation of FH by genetic diagnostics (yes, no)
- Identification of FH by the Klose procedure (yes, no)

6.1.2.2 Statin contraindication and intolerance

- Statin contraindication at baseline (yes, no)
 - If yes, reason for diagnosis (open text entry)
- Statin intolerance at baseline (yes, no)
 - If yes, extent of the intolerance (total, partial)
- Reason for diagnosis (multiple entries possible)
 - Muscle disorder
 - Myalgia without CK elevation
 - Myalgia with CK elevation
 - Asymptomatic CK elevation
 - Myopathy
 - Rhabdomyolysis
 - Gastrointestinal disease (details as open text entry)
 - Hepatic disease (details as open as text entry)
 - Oversensitivity/other (details as open text entry)
- Improvement in symptoms in patients with a partial statin intolerance and with a reduction in the statin dose at follow-up (yes, no)

6.1.2.3 Change in LDL-C

- Absolute change in LDL-C after twelve weeks (mg/dl) calculated as
$$\text{LDL-C (follow-up)} - \text{LDL-C (baseline)}$$

LDL-C values given in mmol/l will be converted to mg/dl by multiplication with 38.665.
- Relative change in LDL-C after twelve weeks (%) calculated as
$$[\text{LDL-C (follow-up)} - \text{LDL-C (baseline)}] * 100 / \text{LDL-C (baseline)}$$

6.1.2.4 Dosing scheme of PRALUENT®

- Dosage at start of/ at last PRALUENT® therapy (75 mg Q2W, 150 mg Q2W, 300 mg Q4W)
- Dosage change between first and last PRALUENT® injection (up-titration, maintenance at 75 mg Q2W, maintenance at 150 mg Q2W, maintenance at 300mg Q4W, change from 150 mg Q2W to 300 mg Q4W, change from 300 mg Q4W to 150 mg Q2W, down-titration)

An up-titration is a dose increase between the first and last injection under consideration of the dosing frequency

A down-titration is a dose decrease between the first and last injection under consideration of the dosing frequency

6.2 Vital signs

At baseline and follow-up:

- Weight (kg) at both visits
- Absolute and relative change in weight between baseline and follow-up
- BMI (kg/m²) calculated as weight/(height/100)² at both visits
- Absolute change in BMI between baseline and follow-up
- Systolic and diastolic blood pressure (mmHg) at both visits
- Absolute change in systolic and diastolic blood pressure between baseline and follow-up

6.3 Laboratory values

At baseline and follow-up:

Several laboratory parameters can be given in two different units. The target units are given in round brackets. The alternative unit and its factor for conversion into the target unit are given in square brackets:

$$\text{value in target unit} = \text{value in other unit} * [\text{factor}]$$

Lipids:

- Total cholesterol (mg/dl) [mmol/l, 38.665]
- LDL-C (mg/dl) [mmol/l, 38.665]
- HDL-C (mg/dl) [mmol/l, 38.665]
- Triglycerides (mg/dl) [mmol/l, 88.5]
- Lipoprotein (a) (mg/dl) [nmol/l, 0.4167]

Blood glucose:

- HbA1c (%)
- Fasting blood glucose (mg/dl) [mmol/l, 18.016]

Other:

- AST (U/l)
- ALT (U/l)
- CPK (U/l) [μ kat/l, 60]
- eGFR (ml/min/1.73m²)
- Creatinine (mg/dl) [μ mol/l, 0.0113]

For all laboratory parameters, absolute and relative changes between baseline and follow-up will be calculated.

6.4 Safety

- Occurrence of AE types (multiple entries possible):
 - Any AE
 - Any non-serious AE
 - Any serious adverse event (SAE)

An AE is defined as SAE if at least one of the following criteria is fulfilled:

- AE leads to hospitalization or prolonged hospitalization
 - AE results in death or in immediate risk of death
 - AE results in persistent or significant disability or incapacity
 - AE is congenital anomaly/birth defect
 - Suspected transmission of an infectious agent via the product
 - Any drug-related AE (ADR)
An AE is defined to be drug-related if it is classified as an AE with possible causal relationship to the drug
 - Any drug-related SAE
 - Any AE leading to study drug withdrawal
 - Any SAE leading to study drug withdrawal
 - No AE
- AE system organ class (SOC)
 - AE preferred term (PT)
 - Seriousness (serious, non-serious)
 - Causal relationship to product (yes, no, not provided)
 - Duration of AE (days) calculated as end date–start date+1
 - Duration of AE by MedDRA primary SOC
 - Action taken (dose increased, not changed, dose reduced, drug withdrawn, not applicable, unknown, not reported, other)
 - Outcome of AE (recovered, not recovered/ongoing, recovering, fatal, unknown, not reported)
 - Outcome of AE by MedDRA primary SOC and PT

6.5 Other variables

6.5.1 General data

- Site ID
- Patient enrolled
- Patient in the SAS (yes, no)
- Patient in the FAS (yes, no)
- Patient meeting single selection criteria (yes, no)
- Previous participation in ODYSSEY OUTCOMES study (yes, no)

6.5.2 Patient characteristics at baseline

- Gender (male, female)
- Age (years) calculated as [date (baseline) – 1. July of year of birth]/365.25 (rounded down to the next integer year)
- Age in categories (< 20, 20 - 29, 30 - 39, ... , 70 - 79, ≥ 80 years)
- Age in categories (≤ 65, > 65 years)
- Height (cm)
- Participation in a Patient Support Program (yes, no)
 - If yes, ID number

- Type of health insurance (statutory health insurance, private health insurance)
 - If private, eligible for allowance (yes, no)

6.5.3 Other comorbidities at baseline

Other cardiovascular diseases

- Hypertension (yes, no, unknown)
- Cardiac insufficiency (yes, no, unknown)
- Stroke (yes, no, unknown)
 - If yes, type of stroke (ischemic, hemorrhagic, unknown)
- Transient ischemic attack (yes, no)
- Peripheral artery disease (yes, no)
- Any cardiovascular disease (yes: at least one other cardiovascular disease or at least one CHD or at least one ACS, no)

Diabetes mellitus

- Diabetes mellitus (type 1, type 2, no diabetes)
 - If diabetes mellitus type 1 or type 2:
 - Insulin-dependent (yes, no)
 - Target HbA1c value (%)
 - Complications (multiple entries possible: none, retinopathy, nephropathy, polyneuropathy, diabetic foot, microalbuminuria)

Kidney disease

- Renal insufficiency (yes, no)
- Proteinuria (yes, no, unknown)

6.5.4 Family anamnesis of cardiovascular diseases at baseline

- Angiographically proven CHD (yes, no, unknown)
- Coronary bypass surgery (yes, no, unknown)
- Acute coronary syndrome/ myocardial infarction (yes, no, unknown)
- Stroke (yes, no, unknown)

6.5.5 Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT®

- Change in LLT in parallel to the start of the PRALUENT® therapy (yes, no)
- Type of LLT (multiple entries possible):
 - Simvastatin
 - Atorvastatin
 - Rosuvastatin
 - Lovastatin
 - Fluvastatin
 - Pravastatin
 - Ezetimib

- Fibrates
 - Bile acid sequestrant
- Daily dose (mg) of each LLT at start of therapy with PRALUENT® is defined as:
- New dose of an LLT (if taken in the last 12 months or as a new treatment) or
 - Dose directly before start of therapy with PRALUENT® in case of no dose change

6.5.6 Further medications at baseline

Medication beside LLT before start of the therapy with PRALUENT® (multiple entries possible):

- No medication
- Antiplatelet drugs
- Vitamin K antagonists
- Direct oral anticoagulants
- Angiotensin II receptor blockers
- Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors
- Diuretics
- If-channel inhibitors
- Ca antagonists
- Beta blockers
- Insulin
- Other anti-diabetic medication
- Renin inhibitors
- Muscarinic receptor antagonist
- Anti-anginal medication
- Other medication (open text entry)

6.5.7 Change in FH and LLT at follow-up

- Was FH newly diagnosed since baseline (yes, no)
 - If yes, confirmed by genetic diagnostics (yes, no)
- Change in current LLT since baseline (yes, no)
- Type of LLT (multiple entries possible):
 - Simvastatin
 - Atorvastatin
 - Rosuvastatin
 - Lovastatin
 - Fluvastatin
 - Pravastatin
 - Ezetimib
 - Fibrates
 - Bile acid sequestrant
- Daily dose (mg) of each LLT at follow-up is defined as:

- New dose of an LLT (if taken at baseline or as new treatment started between baseline and follow-up) or
- Dose at start of therapy with PRALUENT® in case of no dose change
- Lipid apheresis (yes, no)
 - If yes, frequency

6.5.8 LDL-C target

- Individual LDL-C target value at baseline (mg/dl)
LDL-C values given in mmol/l will be converted to mg/dl by multiplication with 38.665.
- Individual LDL-C target value reached at follow-up (yes, no)
The individual target value is reached if $\text{LDL-C (follow-up)} \leq \text{individual LDL-C target value}$
- LDL-C target value according to the European society of cardiology/European atherosclerosis society (ESC/EAS) guideline (2016) reached at follow-up (yes, no)
The ESC/EAS guideline recommends for patients with a very high cardiovascular risk to reduce their LDL-C to 70 mg/dl or at least by 50% for patients with a baseline value between 70 and 135 mg/dl.
The ESC/EAS target value is reached if $\text{LDL-C (follow-up)} \leq \text{ESC/EAS LDL-C target value}$

6.5.9 PRALUENT® therapy

PRALUENT® therapy at baseline and/or follow-up:

- Physician who initiated the PRALUENT® therapy (currently treating physician, initiation by other physician)
 - If other physician, specialty of the other physician (internal medicine and cardiology, internal medicine and nephrology, internal medicine and endocrinology and diabetology, internal medicine and angiology, specialist in an outpatient clinic for dyslipidemia)
- Location of the injection at baseline and follow-up (thigh, abdomen, upper arm)
- Person who performed the injection at baseline and follow-up (patient, physician, medical staff, relative)
- Time between last injection at follow-up and start of the PRALUENT® therapy

Continuation of PRALUENT® therapy:

- Continuation of PRALUENT® therapy (yes, no)
 - If no, reason for treatment discontinuation (multiple entries possible: patient's wish, change to other PCSK9 inhibitor, occurrence of an AE (including lack of efficacy), start of apheresis therapy, other [open text entry])
- Dosage for continuation (75 mg Q2W, 150 mg Q2W, 300 mg Q4W)
- Person who continues prescription (current treating physician, referral to other physician)

- If referral to other physician, specialty (internal medicine and cardiology, internal medicine and nephrology, internal medicine and endocrinology and diabetology, internal medicine and angiology, specialist in an outpatient clinic for dyslipidemia, general practitioner, other [open text entry])
- Reason for referral (better reachability for the patient, patient is regularly in the doctor's office, other [open text entry])

6.5.10 Physicians' characteristics

Specialty of the physician (multiple entries possible):

- Internist specialized in cardiology
- Internist specialized in nephrology
- Internist specialized in endocrinology and diabetology
- Internist specialized in angiology
- Specialist in an outpatient clinic for dyslipidemia
- Other (open text entry)

Size of the doctor's office

- Number of patients per quarter
- Percentage of patients with a private health insurance (%)

Type of the medical facility (multiple entries possible)

- Established facility
- Ambulatory healthcare center
- Clinic/ambulance
- Rehabilitation facility
- Location (large town, medium-sized town, small town, rural)
- KV region (Baden-Württemberg, Bayern, Berlin, Bremen, Brandenburg, Hamburg, Hessen, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Nordrhein, Rheinland-Pfalz, Saarland, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Schleswig-Holstein, Thüringen, Westfalen-Lippe)

7 Statistical methodology

7.1 General methodology

All statistical analyses will be carried out by means of the SAS® package (version 9.4 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, minimum, 1. quartile, median, 3. quartile, and maximum.

Qualitative data (e.g. gender) will be presented by means of (absolute and relative) frequency distributions. If applicable, two methods will be applied for the 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”.

95% confidence intervals (CIs) will be given if appropriate for qualitative and quantitative data.

Analyses of conditional endpoints (e.g. extent of statin intolerance) will be based on the number of subjects fulfilling the respective condition (e.g. underlying statin intolerance). If indicated by the data, results of statistical analyses may be complemented by individual patient listings.

For variables with multiple answers, each possible answer will be described by the number and proportion of patients with the respective answer as well as an “any” category (at least one answer given). Percentages will be based on the total number of patients in the analysis set and will be analyzed for FAS patients. Safety data will additionally be analyzed for SAS patients.

Statistical methods that differ from the above-mentioned methods or require further description will be addressed in the following sections.

7.2 Target variables

7.2.1 Primary variables

All variables will be analyzed as described in section 7.1.

7.2.1.1 Disease definition

All variables will be analyzed as described in section 7.1. Patients with contradictions in disease definition (FH=yes and non-FH=yes) will be listed.

7.2.1.2 Lipid lowering therapies

LLT during the last twelve months before baseline:

In general, only drugs with an intake in the twelve months before the first PRALUENT® injection will be analyzed.

For each lipid-lowering agent (section 6.1.1.2), the number and proportion of patients taking the respective drug will be provided. Percentages will be based on the total number of patients in the analysis set.

Summary statistics of maximum daily dose and LDL-C value under maximum dose will be provided for each lipid-lowering agent.

Additionally, reasons for a statin therapy not using the approved maximum dose will be listed.

Current LLT before start of the therapy with PRALUENT®:

All variables will be analyzed as described in section 7.1

Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT®:

All variables will be analyzed as described in section 7.1.

7.2.1.3 Dietary measures and life style

All variables will be analyzed as described in section 7.1.

7.2.1.4 Coronary heart disease

All variables will be analyzed as described in section 7.1.

7.2.2 Secondary variables

Confirmation of FH by genetic diagnosis will only be analyzed in patients with initially known FH (not derived by Klose procedure). Identification of FH by the Klose procedure will be described in patients with no initial FH diagnosis as well as with an unknown FH status separately.

All variables will be analyzed as described in section 7.1. Additionally, it will be tested (one sided t-test) if the decrease in LDL-C is above 50%. The respective p-value will be determined.

Absolute and relative changes in LDL-C after twelve weeks (mg/dl) will be analyzed in addition, using a regression model adjusted for baseline LDL-C. Least square adjusted means for the absolute and relative changes in LDL-C and 95% CIs will be given.

7.2.3 Vital signs

Summary statistics of all variables at baseline and follow-up will be given as described in section 7.1.

7.2.4 Laboratory values

Data of lipids, blood glucose, and other blood markers at baseline will only be included in the analyses if the laboratory assessments were performed at most two months before the first PRALUENT® treatment and latest at start of the PRALUENT® therapy according to the dates of the laboratory assessments. If the current LLT before start of therapy with PRALUENT® was started after the laboratory assessment the laboratory data will not be included in the analyses.

Laboratory values at follow-up will only be considered for analysis if the laboratory assessments were conducted after the first PRALUENT® treatment but at most two weeks after the last treatment.

For other blood markers the dates of the laboratory assessments of lipids will be used.

Laboratory parameters will be converted according to the formula given in section 6.3.

Summary statistics of all blood markers at baseline and follow-up will be given as described in section 7.1. Additionally, the description of all lipids will also be performed for the units in nmol/l (lipoprotein (a)) or mmol/l (all other lipids).

7.2.5 Safety

No CIs will be calculated.

A frequency table for the occurrence of different AE types will be presented with the number (%) of patients affected by the specified type of event (patient-based analysis) (section 6.4). Additionally, an event-based analysis of each AE type will be performed. For this analysis, the total (100%) corresponds to the total number of AEs. Frequency distributions of AEs will be calculated on a patient basis with respect to SOC and PT codes of the MedDRA dictionary. For this type of analysis, codes that occur more than once in one subject are considered only once. AEs will also be analyzed on an event basis by seriousness, causality, action taken and outcome, i.e. the denominator for calculation of percentages is the number of AE.

The duration of AEs will be described by SOC as well the outcome of AE by SOC and PT on an event-basis.

Additionally, all AEs will be listed.

7.3 Other variables

All other variables (section 6.5) will be analyzed as described in section 7.1 without calculation of CIs.

Additionally, a cross table for the person who performs the injection (baseline vs. follow-up) will be generated.

7.4 Missing data and outliers

Missing data will not be replaced.

7.5 Subgroup analyses

For FAS patients the following subgroup analyses will be performed:

Type of disease (section 6.1.1.1) at baseline by

- CHD (yes, no)
- Status post ACS (yes, no)
- Statin intolerance (total, partial, no)

Variables related to LLT (section 6.1.1.2) by

- FH (yes, no, unknown)
- Diabetes mellitus (type 1, type 2, no diabetes)
- CHD (yes, no)
- Status post ACS (yes, no)
- Statin contraindication at baseline (yes, no)
- Statin intolerance (total, partial, no)

Change in LLT in parallel to start of therapy with PRALUENT® (section 6.1.1.2) by

- Statin contraindication at baseline (yes, no)
- Statin intolerance at baseline (total, partial, no)

Variables related to CHD (section 6.1.1.4) by

- FH (yes, no, unknown)
- Diabetes mellitus (type 1, type 2, no diabetes)
- Statin intolerance (total, partial, no)

Blood lipids (section 6.3) by

- Gender (male, female)
- Age (<65, ≥65 years)
- FH (yes, no)
- Diabetes mellitus (type 1, type 2, no diabetes)
- CHD (yes, no)
- Status post ACS (yes, no)
- Statin contraindication at baseline (yes, no)
- Statin intolerance (total, partial, no)

7.6 Explorative analyses

For FAS patients for whom the first PRALUENT® treatment was at most twelve weeks before the start of the study (25 Jun 2018) demographics (age, gender), LLT during the twelve months before baseline, current LLT before start of therapy with PRALUENT®, baseline LDL-C, and type of disease at baseline will be compared to FAS patients. Further exploratory post-hoc analysis might be conducted after review of the results.

7.7 Deviations from the analysis planned in the study protocol

Not applicable.

7.8 Interim analysis

An interim analysis was performed on 15 Feb 2019 based on the interim SAP (version 2.0, dated 12 Dec 2018).

8 References

- European Society of Cardiology. 2016. 'ESC/EAS Pocket Guidelines – Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien', *DGK*.
- Klose, G., U. Laufs, W. Marz, and E. Windler. 2014. 'Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment', *Dtsch Arztebl Int*, 111: 523-9.

3.2.2 Changes from the final Statistical Analysis Plan

Preferred names instead of ATC level 4 of coded substances were analyzed for better comparison with predefined categories of LLT.

3.3 CASE REPORT FORM (CRF)/ PATIENT QUESTIONNAIRE

Arztfragebogen (Angaben freiwillig)

Fachrichtung (Mehrfachauswahl möglich)

- Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie
- Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie
- Facharzt für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie
- Facharzt für Innere Medizin und Angiologie
- Facharzt in Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen
- Anderes (weiterverordnender Arzt; bitte angeben): _____

Größe der Praxis

Anzahl Patienten (Scheine) pro Quartal, ca.

Anteil PKV Patienten ca. %

Art der medizinischen Einrichtung

- Niedergelassen
- MVZ
- Klinik/Ambulanz
- Reha

Lage der Praxis / Klinik

- Großstadt (> 100.000 Einwohner)
- Mittelstadt (20.000 – 100.000 Einwohner)
- Kleinstadt (5.000 – 20.000 Einwohner)
- 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 | |

Patiententrackinglog

Bitte füllen Sie dieses Formblatt aus, sobald Sie einen Patienten identifiziert haben, der die Dokumentationskriterien 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 OPTIMIZE teil	Patienten- nummer	Der Hauptgrund warum der Patient nicht teilnimmt (bitte nur 1 Box ankreuzen)
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . 2 0 <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Entscheidung des Patienten <input type="checkbox"/> Entscheidung des Studienarztes <input type="checkbox"/> Anderer Grund
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . 2 0 <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Entscheidung des Patienten <input type="checkbox"/> Entscheidung des Studienarztes <input type="checkbox"/> Anderer Grund
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . 2 0 <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Entscheidung des Patienten <input type="checkbox"/> Entscheidung des Studienarztes <input type="checkbox"/> Anderer Grund
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . 2 0 <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Entscheidung des Patienten <input type="checkbox"/> Entscheidung des Studienarztes <input type="checkbox"/> Anderer Grund
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . 2 0 <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Entscheidung des Patienten <input type="checkbox"/> Entscheidung des Studienarztes <input type="checkbox"/> Anderer Grund
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . 2 0 <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Entscheidung des Patienten <input type="checkbox"/> Entscheidung des Studienarztes <input type="checkbox"/> Anderer Grund
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . 2 0 <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Entscheidung des Patienten <input type="checkbox"/> Entscheidung des Studienarztes <input type="checkbox"/> Anderer Grund

Dokumentationsbogen

Patientenselektion für die Dokumentation

Der Patient/die Patientin MUSS ALLE der folgenden Kriterien erfüllen.

- | | | |
|--|--------------------------|----------------------------|
| Primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| Gesicherte koronare Herzkrankheit
(mit einem akuten Koronarsyndrom innerhalb der letzten drei Jahre entsprechend der Definition der ODYSSEY OUTCOMES Studie*)
oder erfolgte Teilnahme an der ODYSSEY OUTCOMES Studie | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| Dokumentierte maximale diätetische und medikamentöse lipidsenkende Therapie über 12 Monate oder erfolgte Teilnahme an der ODYSSEY OUTCOMES Studie | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| Bestehende Therapie mit PRALUENT® entsprechend Fachinformation und G-BA Beschluss
<i>Die Entscheidung über die Verordnung muss unabhängig von einer möglichen Teilnahme an dieser Studie getroffen worden sein</i> | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| Patienteninformation ausgehändigt | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| Unterschriebene Patienteneinverständniserklärung liegt vor | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| Alter ≥ 18 Jahre | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |

Der Patient/die Patientin DARF KEINES der folgenden Kriterien erfüllen.

- | | | |
|--|--------------------------|----------------------------|
| Aktuelle Teilnahme an einer klinischen Studie | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| Bestehende Behandlung durch Lipid-Apherese | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |
| Kontraindikation zur Therapie mit PRALUENT® nach Fachinformation | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein |

* In der ODYSSEY OUTCOMES Studie war das akute Koronarsyndrom wie folgt definiert: Auftreten von Symptomen einer instabilen myokardialen Ischämie im Ruhezustand oder bei minimaler körperlicher Anstrengung (innerhalb von 72 Stunden nach einer ungeplanten Krankenhaus-Einweisung aufgrund einer angenommenen oder nachgewiesenen obstruktiven koronaren Herzerkrankung). Weiterhin muss mindestens eines der folgenden Merkmale erfüllt sein:

- 1) erhöhte kardiale Biomarker
- 2) auf Ischämie oder Infarkt hinweisende Veränderungen des Ruhe-EKG plus
 - a) zusätzliche Hinweise auf eine obstruktive koronare Herzerkrankung durch Wandbewegungen oder
 - b) eine abnorme Perfusion, ≥ 70% epikardiale koronare Stenose nachgewiesen durch Angiographie oder
 - c) die Notwendigkeit einer koronaren Revaskularisierung.

Eingangserhebung

Datum der Dokumentation	Tag	Monat	Jahr
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Datum der Patienteneinverständniserklärung	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Patientendaten

Geburtsjahr

Geschlecht weiblich männlich

Größe cm

Gewicht kg

Blutdruck

Systolisch mmHg

Diastolisch mmHg

Patient Support Program

Nimmt der Patient an einem Patienten Support Program (oder Disease Management Program) teil?

Ja Nein

Falls ja, welches? ID-Nummer

ODYSSEY OUTCOMES Studie

Hat der Patient an der ODYSSEY OUTCOMES Studie (www.clinicaltrials.gov, NCT01663402) teilgenommen?

Ja Nein

Falls ja, Teilnahme an ODYSSEY OUTCOMES Studie

Tag	Monat	Jahr	Tag	Monat	Jahr
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

von bis

Krankenversicherung

Wie ist der Patient/die Patientin krankenversichert?

Gesetzlich versichert

Privat versichert Falls privat versichert, beihilfeberechtigt? Ja Nein

LDL-Cholesterin-Zielwert

Bitte dokumentieren Sie den nach Ihrer Einschätzung angestrebten LDL-C Zielwert für diese(n) Patienten/Patientin.

LDL-C Zielwert mg/dl bzw. mmol/l

HYPERCHOLESTERINÄMIE-/DYSLIPIDÄMIE-ANAMNESE

Sind maximale medikamentöse Therapieoptionen im Zeitraum der letzten 12 Monaten ausgeschöpft worden?

Welche Lipidsenker wurden im Zeitraum der letzten 12 Monate und in welcher maximal verträglichen Dosis eingesetzt und ausgeschöpft? Dokumentation der Therapieeskalation (Statin & ggf. Statinwechsel / Dosissteigerung und max. eingesetzte Dosis / ggf. Kombination, z.B. Ezetimib in welchen Zeiträumen).

Atorvastatin eingesetzt von Tag Monat Jahr bis Tag Monat Jahr Dosis mg/Tag
 LDL-C Wert unter max. Dosis: mg/dl bzw. mmol/l

Fluvastatin eingesetzt von Tag Monat Jahr bis Tag Monat Jahr Dosis mg/Tag
 LDL-C Wert unter max. Dosis: mg/dl bzw. mmol/l

Pravastatin eingesetzt von Tag Monat Jahr bis Tag Monat Jahr Dosis mg/Tag
 LDL-C Wert unter max. Dosis: mg/dl bzw. mmol/l

Rosuvastatin eingesetzt von Tag Monat Jahr bis Tag Monat Jahr Dosis mg/Tag
 LDL-C Wert unter max. Dosis: mg/dl bzw. mmol/l

Simvastatin eingesetzt von Tag Monat Jahr bis Tag Monat Jahr Dosis mg/Tag
 LDL-C Wert unter max. Dosis: mg/dl bzw. mmol/l

Kombinationstherapie, z.B. Ezetimib
 eingesetzt von Tag Monat Jahr bis Tag Monat Jahr Dosis mg/Tag
 LDL-C Wert unter max. Dosis: mg/dl bzw. mmol/l

Kombinationstherapie, andere Optionen:
 eingesetzt von Tag Monat Jahr bis Tag Monat Jahr Dosis mg/Tag
 LDL-C Wert unter max. Dosis: mg/dl bzw. mmol/l

Falls eine Statintherapie nicht in der max. zugelassenen Dosierung erfolgte: Gab es hierzu relevante Gründe für die Therapiedokumentation?

Wie ist die aktuelle lipidsenkende Medikation des Patienten (Substanz bzw. Substanzkombination) VOR Start der Therapie mit PRALUENT®?

Substanz eingesetzt seit

Tag	Monat	Jahr
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

 Dosierung mg/Tag

Gab es eine Statinkontraindikation bzw. eine Statinunverträglichkeit?

Statinkontraindikation: Ja Nein

Diagnostiziert aufgrund von:

Statinunverträglichkeit*: Ja Nein

Falls ja: besteht eine totale oder partielle Statinunverträglichkeit?

- Totale Statinunverträglichkeit (Patient erhält aufgrund der Statintoleranz *kein* Statin mehr)
- Partielle Statinunverträglichkeit (Patient verträgt nur eine *begrenzte* Statindosis, die nicht zur Erreichung seines individuellen Zielwertes führt)

**Definition Statinunverträglichkeit (gemäß der ODYSSEY ALTERNATIVE Studie (www.clinicaltrials.gov, NCT01709513): Unverträglichkeit von mindestens zwei verschiedenen Statinen aufgrund unerklärlicher skelettmuskelbezogener Symptome (z.B. Schmerzen, Ziehen, Schwäche oder Krämpfe), die während der Statintherapie begannen oder verstärkt wurden und nach Absetzen reversibel waren.*

Diagnostiziert aufgrund von (bitte ankreuzen und ggf. erläutern):

- Muskulären Störungen:

Maximaler CK-Wert unter der Statintherapie	<input type="text"/>	U/l	Datum	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; text-align: center;">Tag</td><td style="width: 20px; text-align: center;">Monat</td><td style="width: 20px; text-align: center;">Jahr</td></tr><tr><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td></tr></table>	Tag	Monat	Jahr	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tag	Monat	Jahr								
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>								
CK-Wert vor Statintherapie	<input type="text"/>	U/l	Datum	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; text-align: center;">Tag</td><td style="width: 20px; text-align: center;">Monat</td><td style="width: 20px; text-align: center;">Jahr</td></tr><tr><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td></tr></table>	Tag	Monat	Jahr	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tag	Monat	Jahr								
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>								
CK-Wert nach Statintherapie	<input type="text"/>	U/l	Datum	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; text-align: center;">Tag</td><td style="width: 20px; text-align: center;">Monat</td><td style="width: 20px; text-align: center;">Jahr</td></tr><tr><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td><td><input type="text"/></td></tr></table>	Tag	Monat	Jahr	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tag	Monat	Jahr								
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>								

- Myalgie ohne CK- Erhöhung
- Myalgie mit CK- Erhöhung (CK < 1500 U/l bzw. < 10x oberer Referenzbereich)
- asymptomatische CK- Erhöhung (CK < 1500 U/l bzw. < 10x oberer Referenzbereich)
- Myopathie (Myalgie + CK- Erhöhung ≥ 1500 U/l bis ≤ 7000 U/l bzw. ≥ 10x bis ≤ 40x oberer Referenzbereich)
- Rhabdomyolyse (Myalgie + CK- Erhöhung > 7000 U/l bzw. > 40x oberer Referenzbereich + Nierenbeteiligung)

Gastrointestinalen Störungen:

hepatischen Störungen:

Überempfindlichkeit/Sonstiges:

Traten oben genannte unerwünschte Ereignisse zur Statinunverträglichkeit unter der Einnahme von einem Arzneimittel von SANOFI, Winthrop, Zentiva oder Genzyme auf?

Wenn ja, bitte (S)UE Bogen ausfüllen.

Ja Nein

Gab es einen klaren zeitlichen Zusammenhang zwischen den Beschwerden und Statingabe der bzw. dem Absetzen der Statintherapie?

Ja Nein

Familiäre Hypercholesterinämie

Liegt eine familiäre Hypercholesterinämie 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-C 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

vorzeitiger KHK Ja Nein

(Frauen < 60 Jahre, Männer < 55 Jahre)

Xanthomen Ja Nein

Beim dokumentierten Patienten

Nachweis von vorbestehenden tendinösen Xanthomen Ja Nein

Vorbestehender Arcus corneae Ja Nein

(im Alter von < 45 Jahren)

Nicht-familiäre Hypercholesterinämie

Liegt eine nicht-familiäre Hypercholesterinämie vor? Ja Nein unbekannt

Gemischte Dyslipidämie

Liegt eine gemischte Dyslipidämie vor? Ja Nein unbekannt

VORBESTEHENDE BEGLEITERKRANKUNGEN

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Bitte geben Sie bei jeder der Diagnosen an, seit wann diese bekannt sind bzw. wann das Ereignis (bzw. die letzten zwei Ereignisse im Fall von mehrmaligen Ereignissen) stattgefunden hat.

KHK

- Angiographisch nachgewiesene KHK seit wann Jahr
- 1-Gefäß- KHK ($\geq 50\%$ Stenose in einem Gefäß)
 - 2-Gefäß- KHK ($\geq 50\%$ Stenosen in zwei Gefäßen)
 - 3-Gefäß- KHK ($\geq 50\%$ Stenosen in drei Gefäßen)
- PCI (ggf. mit Stent-Implantation) Ereignisjahr (1) Ereignisjahr (2)
- Art des Stents BMS DES Scaffold
- koronare Bypass-Operation Ereignisjahr (1) Ereignisjahr (2)
(ACVB bzw. AMI)

Status post ACS

- Instabile Angina pectoris Ereignisjahr (1) Ereignisjahr (2)
- Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) Ereignisjahr (1) Ereignisjahr (2)
- ST-Hebungsinfarkt (STEMI) Ereignisjahr (1) Ereignisjahr (2)
- Vorderwand Hinterwand

Weitere

- Hypertonie (definiert als RR $> 140/90$ mmHg) Ja Nein unbekannt
- Falls ja seit wann Jahr
- Herzinsuffizienz Ja Nein unbekannt
- Falls ja seit wann Jahr
- Schlaganfall Ja Nein
- Falls ja Ereignisjahr (1) Ereignisjahr (2)
- Typ: ischämisch hämorrhagisch unbekannt
- TIA Ja Nein
- Falls ja Ereignisjahr (1) Ereignisjahr (2)
- pAVK Ja Nein
(angiolog. nachgewiesen; definiert als Fontaine Stadium $> IIa$)
- Falls ja seit wann Jahr

Diabetes mellitus

- Typ 1 Typ 2 Nein
- Insulinpflichtig Ja Nein
- Angestrebter HbA1c-Zielwert %
- Komplikationen Keine
- Retinopathie
 - Nephropathie
 - Polyneuropathie
 - Diabetischer Fuß
 - Mikroalbuminurie

Nierenerkrankung

- Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) Ja Nein
- Proteinurie Ja Nein unbekannt

FAMILIENANAMNESE BEZÜGLICH KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN

Traten bei Verwandten ersten oder zweiten Grades kardiovaskuläre Erkrankungen auf?
(Großeltern, Eltern, Kinder, Enkel, Geschwister, Onkel/Tanten, Neffen/Nichten)

Angiographisch nachgewiesene KHK

Ja Nein unbekannt

Falls ja:

betroffener Verwandter (1) _____

Alter bei Erstdiagnose Jahre

betroffener Verwandter (2) _____

Alter bei Erstdiagnose Jahre

betroffener Verwandter (3) _____

Alter bei Erstdiagnose Jahre

Bypass-Operation

Ja Nein unbekannt

Falls ja:

betroffener Verwandter (1) _____

Alter bei Erstdiagnose Jahre

betroffener Verwandter (2) _____

Alter bei Erstdiagnose Jahre

betroffener Verwandter (3) _____

Alter bei Erstdiagnose Jahre

ACS / Herzinfarkt

Ja Nein unbekannt

Falls ja:

betroffener Verwandter (1) _____

Alter bei Erstdiagnose Jahre

betroffener Verwandter (2) _____

Alter bei Erstdiagnose Jahre

betroffener Verwandter (3) _____

Alter bei Erstdiagnose Jahre

Schlaganfall

Ja Nein unbekannt

Falls ja:

betroffener Verwandter (1) _____

Alter bei Erstdiagnose Jahre

betroffener Verwandter (2) _____

Alter bei Erstdiagnose Jahre

betroffener Verwandter (3) _____

Alter bei Erstdiagnose Jahre

LABORWERTE VOR START DER THERAPIE MIT PRALUENT®

Für Patienten, die an der ODYSSEY OUTCOMES Studie teilgenommen haben, tragen Sie bitte die Werte vor Start der aktuellen PRALUENT®-Therapie ein (NICHT vor Start der ODYSSEY OUTCOMES Studie).

Blutfette

		Tag	Monat	Jahr	
Datum der letzten Messung		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Gesamt-Cholesterin	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl	bzw.	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		mmol/l
LDL-Cholesterin	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl	bzw.	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		mmol/l
HDL-Cholesterin	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl	bzw.	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		mmol/l
Triglyzeride	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl	bzw.	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		mmol/l
Lp(a)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl	bzw.	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		mmol/l

Blutzucker

		Tag	Monat	Jahr	
Datum der letzten Messung		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
HbA1c (sofern vorhanden)		<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>		%
Nüchternblutzucker	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl	bzw.	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		mmol/l

Weitere Laborwerte

AST (GOT)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	U/l		
ALT (GPT)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	U/l		
CPK	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	U/l	bzw.	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> µkat/l
eGFR	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	ml/min/1,73m ²		
Kreatinin	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dl	bzw.	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> µmol/l

LEBENSSTIL UND ERNÄHRUNG IN DEN LETZTEN 12 MONATEN

- | | | | |
|--------------------------|---|------------------------------------|----------------------------------|
| Sport | <input type="radio"/> > 3x/Woche | <input type="radio"/> 2-3x/Woche | |
| | <input type="radio"/> 1x/Woche | <input type="radio"/> Gar nicht | |
| Obst und Gemüse | <input type="radio"/> ≥ 3x/Woche | <input type="radio"/> < 3x/Woche | <input type="radio"/> Gar nicht |
| Fisch | <input type="radio"/> ≥ 2x/Woche | <input type="radio"/> < 2x/Woche | <input type="radio"/> Gar nicht |
| Alkohol | <input type="radio"/> ≥ 2 alkohol. Getränke (40g Alkohol)/Tag | <input type="radio"/> Gelegentlich | |
| | <input type="radio"/> < 2 alkohol. Getränke (40g Alkohol)/Tag | <input type="radio"/> Gar nicht | |
| Diätberatung | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein | |
| Gewichtsreduktion | <input type="radio"/> > 5kg | <input type="radio"/> 1-5kg | <input type="radio"/> Keine |
| Raucher | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein | <input type="radio"/> Ex-Raucher |

WEITERE MEDIKATION

Bitte dokumentieren Sie die Medikation vor Start der Therapie mit PRALUENT®.

Für Patienten, die an der ODYSSEY OUTCOMES Studie teilgenommen haben, tragen Sie bitte die Medikation vor Start der aktuellen PRALUENT®-Therapie ein (NICHT vor Start der ODYSSEY OUTCOMES Studie).

- Thrombozytenaggregationshemmer
- Vitamin-K-Antagonisten
- Direkte Orale Antikoagulanzen (DOAK)
- Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker
- ACE-Hemmer
- Diuretika
- If-Kanalblocker
- Ca-Antagonisten
- Beta-Blocker
- Insulin
- andere Antidiabetika
- Renininhibitoren
- Muscarin-Rezeptor-Blocker
- Antianginöse Medikamente
- Weitere Medikation:

START DER THERAPIE MIT PRALUENT®

Für Patienten, die an der ODYSSEY OUTCOMES Studie teilgenommen haben, dokumentieren Sie bitte den Start der aktuellen PRALUENT®-Therapie (NICHT den Start der ODYSSEY OUTCOMES Studie).

Wer hat die Therapie mit PRALUENT® initiiert?

der aktuell behandelnden Arzt oder Initiierung durch einen anderen Arzt

Falls Initiierung durch anderen Arzt, bitte angeben:

- Facharzt/ärztin für Innere Medizin und Kardiologie
- Facharzt/ärztin für Innere Medizin und Nephrologie
- Facharzt/ärztin für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie
- Facharzt/ärztin für Innere Medizin und Angiologie
- Facharzt/ärztin in Ambulanz für Lipidstoffwechselstörungen

Start der Therapie mit PRALUENT®

Datum der ersten Injektion

Tag	Monat	Jahr
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Dosierung

75mg Q2W 150mg Q2W 300mg Q4W (QM)

Wo wurde die Injektion durchgeführt? (falls bekannt)

Oberschenkel Bauch Oberarm

ÄNDERUNG DER BISHERIGEN LIPIDSENKENDEN THERAPIE PARALLEL ZUM START DER THERAPIE MIT PRALUENT®

Für Patienten, die an der ODYSSEY OUTCOMES Studie teilgenommen haben, dokumentieren Sie bitte den Start der aktuellen PRALUENT®-Therapie (NICHT den Start der ODYSSEY OUTCOMES Studie).

Wurde die bisherige lipidsenkende Therapie parallel zum Start der Therapie mit PRALUENT® geändert?

Ja Nein

Falls ja, bitte die neue lipidsenkende Therapie angeben, die parallel zum Start der Therapie mit PRALUENT® verordnet wird:

Simvastatin	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/Tag	
Atorvastatin	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/Tag	
Rosuvastatin	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/Tag	
Lovastatin	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/Tag	
Fluvastatin	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/Tag	
Pravastatin	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/Tag	
Ezetimib	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/Tag	
Fibrate	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/Tag
Gallensäurebinder	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/Tag

Wer hat die PRALUENT® Injektion durchgeführt bzw. wird sie voraussichtlich durchführen?

- Patient/in selbst
 Arzt
 Medizinisches Fachpersonal (z.B. Arzthelferin)
 Angehörige/r

Dokumentationszeitpunkt 2

ca. 3 Monate nach Therapiebeginn

Datum der Dokumentation

Aktuelles Gewicht kg

Familiäre Hypercholesterinämie

Wurde seit Dokumentationszeitpunkt 1 eine FH neu diagnostiziert?

Ja Nein

Falls ja, bestätigt durch genetische Diagnostik?

Ja Nein

Blutdruck

Systolisch mmHg

Diastolisch mmHg

LABORWERTE

Blutfette

Datum der letzten Messung

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

Blutzucker

HbA1c (sofern vorhanden) %

Datum der letzten Messung

Nüchternblutzucker mg/dl bzw. mmol/l

Weitere Laborwerte

AST (GOT) U/l

ALT (GPT) U/l

CPK U/l bzw. µkat/l

eGFR ml/min/1,73m²

Kreatinin mg/dl bzw. µmol/l

DIÄTETISCHE MASSNAHMEN IN DEN LETZTEN 12 WOCHEN (3 MONATEN)

- Sport** > 3 x/Woche 2-3 x/Woche
 1 x/Woche Gar nicht
- Obst und Gemüse** ≥ 3 x/Woche < 3 x/Woche Gar nicht
- Fisch** ≥ 2 x/Woche < 2 x/Woche Gar nicht
- Alkohol** ≥ 2 alkohol. Getränke (40g Alkohol)/Tag Gelegentlich
 < 2 alkohol. Getränke (40g Alkohol)/Tag Gar nicht
- Diätberatung** Ja Nein

LIPIDSENKENDE THERAPIE MIT PRALUENT®

Datum der letzten Injektion Tag Monat Jahr
Aktuelle Dosierung 75 mg Q2W 150 mg Q2W 300 mg Q4W (QM)

Wo wurde die Injektion durchgeführt? (falls bekannt)
 Oberschenkel Bauch Oberarm

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 die Therapie mit PRALUENT® fortgesetzt wird:

Aktuelle Dosierung 75 mg Q2W 150 mg Q2W 300 mg Q4W (QM)

Weiterverordnung durch

- den aktuell behandelnden Arzt oder Überweisung an anderen Arzt

Falls Überweisung an anderen Arzt, bitte angeben:

- Facharzt/ärztin für Innere Medizin und Kardiologie
 Facharzt/ärztin für Innere Medizin und Nephrologie
 Facharzt/ärztin für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie
 Facharzt/ärztin für Innere Medizin und Angiologie
 Facharzt/ärztin in Ambulanz für Lipidstoffwechselstörungen
 Facharzt/ärztin für Allgemeinmedizin / praktischer Arzt/Ärztin (Hausarzt/ärztin)
 Anderes (bitte angeben) _____

Grund für die Überweisung

- Bessere geografische Erreichbarkeit für den Patienten
 Patient ist regelmäßig in der Praxis
 Sonstiges (bitte angeben) _____

Falls die Therapie mit PRALUENT® nicht fortgesetzt wird:**bitte Grund für Therapieabbruch nennen**

- Wunsch des Patienten
 Wechsel auf anderen PCSK9-Inhibitor
 Auftreten eines unerwünschten Ereignisses – dazu zählt auch fehlende Wirksamkeit
(bitte **(S)UE Bogen** ausfüllen)
 Start von Apherese-Therapie
 Sonstiges _____

ÄNDERUNG DER BISHERIGEN LIPIDSENKENDEN THERAPIE SEIT DER LETZTEN DOKUMENTATION

Gab es Änderungen der bisherigen lipidsenkenden Therapie seit der letzten Dokumentation?

Ja Nein

Falls ja, Datum der Therapieänderung

Tag	Monat	Jahr
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

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

Lipid-Apherese

Ja Nein

Falls ja, Häufigkeit wöchentlich bzw. alle Wochen

Sonstige lipidsenkende Therapie

Bitte angeben

Falls die Statindosis reduziert wurde und eine partielle Statinintoleranz* besteht, haben sich die Symptome gebessert?

Ja Nein

*Patient verträgt nur eine begrenzte Statindosis, die nicht zur Erreichung seines individuellen Zielwertes führt

Traten seit der letzten Dokumentation unerwünschte Ereignisse auf?

Ja Nein

Falls ja, bitte sorgfältig den (S)UE-Bogen unverzüglich ausfüllen und die Hinweise im Beobachtungsplan (Kapitel 13) beachten

Bitte senden Sie alle ausgefüllten Bögen per Email an:
safety@gkm-therapieforschung.de oder per Fax an:
089-209120-30 (CRO GKM) und legen die Originale
anschließend wieder zurück in die Mappe.

Sanofi – Individual Safety Information Documentation Form

Person completing this form:

Services Provider Name: GKM mbh

Initial Follow-up

Type of Program:

- Patient Support Program/Patient Assistance Program (PSP/PAP)
 Market Research Program (MR)
 Name Patient Program (NPP)
 Other Specify: **NIS (non-interventional study)**

Name of Program: **OPTIMIZE (ALIROL09029)**

Name of Collecting Organization: **GKM**

Study ID: **ALIROL09029** Center ID: Patient ID:

Local Reference ID: Global PV Datab ID:

Local PTC ID: Global PTC ID:

Data AE was First Reported to Services Provider:

Local PV receipt date:

Patient Information *(Complete any known information):*

Patient Number: Sex: male female

Year of Birth: Age: Weight (kg): Height (cm):

Suspect Product(s) Information *(Complete any known information):*

Product Name (INN, Brand)		
Company Product	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown <input type="radio"/> Not Provided	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown <input type="radio"/> Not Provided
Was AE related to Product?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown <input type="radio"/> Not Provided	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown <input type="radio"/> Not Provided
Indication /Taken for		
Dose / Unit		
Frequency		
Route		
Start Date		
Stop Date / Ongoing?		
Action Taken	<input type="radio"/> Dose Increased <input type="radio"/> Dose Not Changed <input type="radio"/> Not Applicable <input type="radio"/> Dose Reduced <input type="radio"/> Drug Withdrawn <input type="radio"/> Unknown	<input type="radio"/> Dose Increased <input type="radio"/> Dose Not Changed <input type="radio"/> Not Applicable <input type="radio"/> Dose Reduced <input type="radio"/> Drug Withdrawn <input type="radio"/> Unknown
Batch Number		

Concomitant Medicines (e.g. drugs, devices, vaccines) taken when AE occurred, but which are not suspected *(Complete any known information):*

Product Name (INN, Brand)					
Indication / Taken For					
Dose / Unit					
Frequency					
Route					
Start Date					
Stop Date / Ongoing?					

ADVERSE EVENT 2

Suspect Product Information *(Complete any known information):*

Product Name (INN, Brand)			
Company Product	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown <input type="radio"/> Not Provided	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown <input type="radio"/> Not Provided	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown <input type="radio"/> Not Provided
Was AE Related to Product?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown <input type="radio"/> Not Provided	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown <input type="radio"/> Not Provided	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown <input type="radio"/> Not Provided
Indication / Taken For			
Dose / Unit			
Frequency			
Route			
Start Date			
Stop Date / Ongoing?			
Action Taken	<input type="radio"/> Dose Increased <input type="radio"/> Dose Not Changed <input type="radio"/> Not Applicable <input type="radio"/> Dose Reduced <input type="radio"/> Drug Withdrawn <input type="radio"/> Unknown	<input type="radio"/> Dose Increased <input type="radio"/> Dose Not Changed <input type="radio"/> Not Applicable <input type="radio"/> Dose Reduced <input type="radio"/> Drug Withdrawn <input type="radio"/> Unknown	<input type="radio"/> Dose Increased <input type="radio"/> Dose Not Changed <input type="radio"/> Not Applicable <input type="radio"/> Dose Reduced <input type="radio"/> Drug Withdrawn <input type="radio"/> Unknown
Batch Number			

Date AE started:

--	--	--	--	--	--

Date AE stopped / Duration:

--	--	--	--	--	--



Describe event and any necessary treatment

(Provide clinical details below, including other reasons that may explain the occurrence of the AE, relevant fast and necessary treatment):

Outcome of Event:	If fatal outcome:										
<input type="radio"/> Recovered	Date of Death: <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 15px;"></td><td style="width: 20px; height: 15px;"></td><td style="width: 20px; height: 15px;"></td><td style="width: 20px; height: 15px;"></td><td style="width: 20px; height: 15px;"></td><td style="width: 20px; height: 15px;"></td><td style="width: 20px; height: 15px;"></td><td style="width: 20px; height: 15px;"></td><td style="width: 20px; height: 15px;"></td><td style="width: 20px; height: 15px;"></td></tr></table>										
<input type="radio"/> Not Recovered/Ongoing											
<input type="radio"/> Recovering	Cause of death: <input style="width: 100%;" type="text"/>										
<input type="radio"/> Fatal											
<input type="radio"/> Unknown	Autopsy results: <input style="width: 100%;" type="text"/>										
Did AE lead to hospitalization or to prolonged hospitalization?	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no										
Did AE result in immediate risk of death (life-threatening)?	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no										
Did AE result in persistent or significant disability or incapacity?	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no										
Is the AE a congenital anomaly/birth defect?	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no										
Is there suspected transmission of an infectious agent via the product?	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no										



ADVERSE EVENT 3

Suspect Product Information *(Complete any known information):*

Product Name (INN, Brand)			
Company Product	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown <input type="radio"/> Not Provided	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown <input type="radio"/> Not Provided	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown <input type="radio"/> Not Provided
Was AE Related to Product?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown <input type="radio"/> Not Provided	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown <input type="radio"/> Not Provided	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown <input type="radio"/> Not Provided
Indication / Taken For			
Dose / Unit			
Frequency			
Route			
Start Date			
Stop Date / Ongoing?			
Action Taken	<input type="radio"/> Dose Increased <input type="radio"/> Dose Not Changed <input type="radio"/> Not Applicable <input type="radio"/> Dose Reduced <input type="radio"/> Drug Withdrawn <input type="radio"/> Unknown	<input type="radio"/> Dose Increased <input type="radio"/> Dose Not Changed <input type="radio"/> Not Applicable <input type="radio"/> Dose Reduced <input type="radio"/> Drug Withdrawn <input type="radio"/> Unknown	<input type="radio"/> Dose Increased <input type="radio"/> Dose Not Changed <input type="radio"/> Not Applicable <input type="radio"/> Dose Reduced <input type="radio"/> Drug Withdrawn <input type="radio"/> Unknown
Batch Number			

Date AE started:

Date AE stopped / Duration:

Describe event and any necessary treatment

(Provide clinical details below, including other reasons that may explain the occurrence of the AE, relevant fast and necessary treatment):

Outcome of Event:	If fatal outcome:
<input type="radio"/> Recovered	Date of Death: <input type="text"/>
<input type="radio"/> Not Recovered/Ongoing	
<input type="radio"/> Recovering	Cause of death: <input type="text"/>
<input type="radio"/> Fatal	
<input type="radio"/> Unknown	Autopsy results: <input type="text"/>
Did AE lead to hospitalization or to prolonged hospitalization?	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no
Did AE result in immediate risk of death (life-threatening)?	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no
Did AE result in persistent or significant disability or incapacity?	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no
Is the AE a congenital anomaly/birth defect?	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no
Is there suspected transmission of an infectious agent via the product?	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no

3.4 PATIENT INFORMED CONSENT

Stempel Arztpraxis bzw. Ärztliche Einrichtung

PatientInneninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an folgender Beobachtungsstudie

Prospektive Nicht-Interventionelle Studie zur optimierten Behandlung einer therapierefraktären heterozygot familiären oder nicht-familiären Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie mit Alirocumab (PRALUENT®) bei Patienten mit gesicherter koronarer Herzkrankheit – OPTIMIZE

Wirkstoff: PRALUENT® (Alirocumab)

Studiennummer: ALIROL09029

PatientInneninformation und Einwilligungserklärung: Version 1.0 vom 05. März 2018

Beobachtungsplan: Version 1.0 vom 13. März 2018

EINLEITUNG

Mit dieser Patienteninformation wollen wir Sie über die Möglichkeit informieren, an der oben genannten Beobachtungsstudie zur Behandlung der Hypercholesterinämie bzw. Dyslipidämie (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 gelesen 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 oder Dyslipidämie 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 bzw. Dyslipidämie 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 bzw. Dyslipidämie gesammelt.

Patientinnen und Patienten, die an dieser Beobachtungsstudie teilnehmen, haben eine Hypercholesterinämie oder eine Dyslipidämie 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-Cholesterin 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 Beobachtungsstudie.

PRALUENT® (Alirocumab) ist ein künstlich hergestellter Antikörper (Eiweißmolekül) gegen das Enzym PCSK9 (Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9), der eine Senkung des LDL-Cholesterinspiegels bewirkt.

Diese Beobachtungsstudie hat zum Ziel, neue Erkenntnisse über Patienten, die mit PRALUENT® behandelt werden, hinsichtlich allgemeiner Charakteristika, bisheriger Therapien, Wirksamkeit sowie möglicher Nebenwirkungen zu dokumentieren.

Es handelt sich nicht um die Erprobung eines neuen Arzneimittelwirkstoffs. Alirocumab ist ein von der EMA (European Medicines Agency/Europäische Arzneimittel-Agentur) und PEI (Paul-Ehrlich-Institut) in Deutschland zugelassenes Medikament. Auftraggeber dieser Beobachtungsstudie ist die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

BESCHREIBUNG DER STUDIE

In diese Beobachtungsstudie sollen ungefähr 500 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. 3 Monaten nach Beginn der Behandlung mit PRALUENT® beobachtet.

Sie haben selbst keinen direkten Nutzen aus der Teilnahme an dieser Beobachtungsstudie, da Ihre Behandlung durch die Studienteilnahme nicht beeinflusst wird. Sie helfen uns aber durch Ihre Teilnahme, mehr Erkenntnisse über die Behandlung von Hypercholesterinämie- und Dyslipidämie-Patienten mit PRALUENT® zu gewinnen, z.B. Anwendung und Verträglichkeit von PRALUENT® im Praxisalltag. Diese Erkenntnisse tragen möglicherweise zu einer weiteren Verbesserung der Behandlung von Hypercholesterinämie- und Dyslipidämie-Patienten in der Zukunft bei.

ERHOBENE DATEN

Um an dieser Beobachtungsstudie teilnehmen zu können, müssen Sie und Ihr Arzt weder 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 bzw. Dyslipidämie, 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 3 Monaten nach Behandlungsbeginn mit PRALUENT® Daten zu Ihrer aktuellen Behandlung und deren Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit erfasst (Gewicht, alle verfügbaren LDL-Cholesterin-Werte, aktuelle Alirocumab-Wirkstärke, 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. den Gynäkologen) 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 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 personenbezogenen Daten) bleiben vertraulich und werden nicht an den Auftraggeber weitergegeben.

Diese Daten (Patientendaten und andere Informationen zur 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 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.

Patienteneinwilligungserklärung

Prospektive Nicht-Interventionelle Studie zur optimierten Behandlung einer therapierefraktären heterozygot familiären oder nicht-familiären Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie mit Alirocumab (PRALUENT®) bei Patienten mit gesicherter koronarer Herzkrankheit - OPTIMIZE

Ich bestätige, dass mir der Zweck und die Durchführung der OPTIMIZE 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. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Beobachtungsstudie mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen. Des Weiteren erkläre ich mein Einverständnis für die Weitergabe in pseudonymisierter Form zur wissenschaftlichen Veröffentlichung der Forschungsergebnisse unter Beachtung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter, zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers in meine beim behandelnden Arzt / bei der behandelnden Ärztin vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Arzt / die Ärztin von der Schweigepflicht.
--------------	---

Meine im Rahmen der Erhebung aufgenommenen Daten unterliegen strengen datenschutzrechtlichen Vorschriften.

Ein Exemplar der Patienteninformation / -einwilligungserklärung habe ich erhalten. Ein weiteres Exemplar verbleibt beim Arzt / bei der Ärztin.

<input style="width: 95%;" type="text"/>	
Name des Patienten / der Patientin	
<input style="width: 95%;" type="text"/>	
Datum	Unterschrift des Patienten / der Patientin
<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>
Name des informierenden Arztes / der informierenden Ärztin	
<input style="width: 95%;" type="text"/>	
Datum	Unterschrift des Arztes / der Ärztin
<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>

Patienteneinwilligungserklärung

Prospektive Nicht-Interventionelle Studie zur optimierten Behandlung einer therapierefraktären heterozygot familiären oder nicht-familiären Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie mit Alirocumab (PRALUENT®) bei Patienten mit gesicherter koronarer Herzkrankheit - OPTIMIZE

Ich bestätige, dass mir der Zweck und die Durchführung der OPTIMIZE 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. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Beobachtungsstudie mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen. Des Weiteren erkläre ich mein Einverständnis für die Weitergabe in pseudonymisierter Form zur wissenschaftlichen Veröffentlichung der Forschungsergebnisse unter Beachtung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter, zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers in meine beim behandelnden Arzt / bei der behandelnden Ärztin vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Arzt / die Ärztin von der Schweigepflicht.

Meine im Rahmen der Erhebung aufgenommenen Daten unterliegen strengen datenschutzrechtlichen Vorschriften.

Ein Exemplar der Patienteninformation / -einwilligungserklärung habe ich erhalten. Ein weiteres Exemplar verbleibt beim Arzt / bei der Ärztin.

Name des Patienten / der Patientin

Datum

Unterschrift des Patienten / der Patientin

Name des informierenden Arztes / der informierenden Ärztin

Datum

Unterschrift des Arztes / der Ärztin

3.5 OTHER REGISTRY INFORMATION

3.5.1 Safety reporting

Details on the management and reporting of adverse events/adverse reactions can be found in the observational plan of ALIROL09029 (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.

3.5.1.1 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.

3.5.1.2 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.

3.5.1.3 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.

3.6 REGULATORY AUTHORITIES' SUBMISSIONS BY COUNTRY

3.6.1 Ethics committee

Charité | 10117 Berlin



Ethikkommission
Ethikausschuss am Campus Charité - Mitte

Vorsitzender:

Geschäftsführung: Dr. med. Katja Orzechowski
ethikkommission@charite.de

Korrespondenzadresse: Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel.: 030/450-517222
Fax: 030/450-517952

<http://ethikkommission.charite.de>

Cc: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum: 05.04.2018

Prospektive-nicht-interventionelle Studie zur optimierten Behandlung einer therapierefraktären heterozygot familiären oder nicht-familiären Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie mit Alirocumab (PRALUENT®) bei Patienten mit gesicherter koronarer Herzkrankheit - OPTIMIZE
Antragsnummer: EA1/074/18

Sehr geehrte Frau

der von Ihnen eingereichte Antrag wurde durch den Ethikausschuss CCM der Ethikkommission auf der Sitzung am 29.03.2018 beraten.

Die Ethikkommission stimmt dem o.g. Vorhaben zu.

Folgende Unterlagen wurden zur Begutachtung eingereicht:

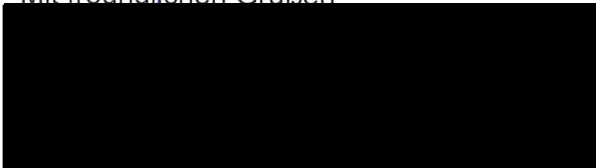
- Ethikantrag, 14.03.18
- Autorisierungsschreiben, Frau
- Zustimmung des Direktors
- Beobachtungsplan Version 1.0, 13.03.18
- Patienteninformation und Einwilligungserklärung Version 1.0, 05.03.18
- Dokumentationsbogen (CRF) Version 1.0, 13.03.18
- Patienten-Tracking-Log
- Patientenidentifikationsliste
- Fachinformation Praluent®, November 2017
- Musterverträge für Kliniken, MVZ, Praxen, 18.03.18
- Meldebogen für unerwünschte Ereignisse

Die Ethikkommission weist darauf hin, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsprojektes -vom Beratungsergebnis der Ethikkommission unabhängig- beim Leiter des Forschungsvorhabens und seinen Mitarbeitern verbleibt.

Es wird darauf hingewiesen, dass ab 25.05.2018 die Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) als unmittelbar geltendes Recht in Kraft treten wird. In diesem Zusammenhang empfiehlt die Ethikkommission, bezüglich der anstehenden Änderungen sich bei Rückfragen an die zuständigen Datenschutzbeauftragten zu wenden.

Der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen hält auf seiner Homepage (<http://www.ak-med-ethik-komm.de>) Informationen vor zum Wirksamwerden der DSGVO – Handreichung für Ethik-Kommissionen zum Umgang mit laufenden und bereits abgeschlossenen Studien.

Mit freundlichen Grüßen



3.6.2 Registry information

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Federal Institute for Vaccines and Biomedicines

Paul-Ehrlich-Institut



Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

E i n g a n g
11. Sep. 2018
NIS-Management

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Ref. S5 / klinische Prüfungen

Abtlg. Arzneimittelsicherheit

Telefon / Phone +49(0)6103 771820

Fax +49(0)6103 771277

E-Mail ct@pei.de

04.09.2018

**Eingangsbestätigung einer nicht-interventionellen Studie i. S. d. § 4 Absatz 23 AMG
i. V. m. § 67 Absatz 6 AMG**

Prüfsubstanz: Praluent

**Studien-Nr./Kurztitel; Beobachtungstitel:
ALIROL09029**

NIS-Nr.: NIS443

Sehr geehrte Damen und Herren,

Ihre Anzeige einer nicht-interventionellen Studie mit der o.g. Prüfsubstanz ist am 14.06.2018 im Paul-Ehrlich-Institut eingetroffen. Die Unterlagen werden zu den Akten genommen. Bitte geben Sie bei weiterem Schriftverkehr die NIS-Nr.: NIS443 an.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag



Das Paul-Ehrlich-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des
Bundesministeriums für Gesundheit / The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency
of the German Federal Ministry of Health

Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Deutschland/ Germany

Telefon / Phone +49 (0) 6103 77 0
Fax +49 (0) 6103 77-1234
>> www.pei.de

3.7 REPORT APPROVAL

3.7.1 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>ALIROL09029 / OPTIMIZE</i>
Study Title:	<i>Prospective non-interventional study for the optimized treatment of therapy-refractory heterozygous familial or non-familial hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia with alirocumab (PRALUENT®) in patients with confirmed coronary heart disease - OPTIMIZE</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:	19-12-2019

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 Klinik für Kardiologie Campus Benjamin Franklin Charite – Universitätsmedizin Berlin Hindenburgdamm 30 12200 Berlin, Deutschland 	 9.01.2020 Signature: _____
---	---

For all eDMS documents, the documents should be prepared directly using the template/form in the eDMS.

Property of the Sanofi Group - strictly confidential

3.7.2 The Company's approval

Study report or synopsis Sponsor approval form for local Medical Affairs studies



QSD-010939

Page 1 of 1

Product Code:	Alirocumab		
Study Code / Name:	ALIROL09029		
Study Title:	Prospective non-interventional study for the optimized treatment of therapy-refractory heterozygous familial or non-familial hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia with alirocumab (PRALUENT®) in patients with confirmed coronary heart disease		
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 Sponsor's responsible medical officer (i.e. individual responsible for medical oversight of the report)	[REDACTED]		

THE STUDY REPORT / SYNOPSIS
Final Draft dated 10.03.2020
is APPROVED*.

*Note: to approve the document, the Sponsor's responsible medical officer should ensure that the local PV contact has reviewed the document and comments have been incorporated

Sponsor's responsible medical officer:		
<input checked="" type="checkbox"/> Medical Head PC BU MCO GSA & Medical Chair Germany	[REDACTED]	[REDACTED]
		Signature Date: 11.03.2020

For all eDMS documents, the documents should be prepared directly using the template/form in the eDMS.

Property of the Sanofi Group - strictly confidential

3.8 OTHER

Informationsblatt zur EU-Datenschutz-Grundverordnung (gültig ab 25. Mai 2018)

Patienten-Nummer:

Arztpraxis / ärztliche Einrichtung:

.....
(Stempel)
.....

Arzt:

Telefon:

Studiennr.: ALIROL09029

Titel: Prospektive nicht-interventionelle Studie zur optimierten Behandlung einer therapierefraktären heterozygot familiären oder nicht-familiären Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie mit Alirocumab (PRALUENT®) bei Patienten mit gesicherter koronarer Herzkrankheit – OPTIMIZE

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

gemäß der EU-Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) möchten wir Ihnen die folgenden Informationen zum Thema Datenschutz zukommen lassen:

„Verantwortlicher“ im Sinne der DSGVO für diese Studie sind der behandelnde Arzt (Kontaktdaten siehe oben) und der Sponsor der Studie.

Kontaktdaten des Sponsors:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Potsdamer Straße 8, 10785 Berlin, Deutschland
Telefon: +49 (0)30 2575 2502
Fax: +49 (0)30 2575 2639

Bei Fragen zum Datenschutz wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, der Ihnen auch die Kontaktdaten des für Einrichtung verantwortlichen Datenschutzbeauftragten benennen kann.

.....
.....
[Kontaktdaten des Datenschutzbeauftragten]

Sie können sich auch an die Datenschutzbehörde wenden, wenn Sie Bedenken hinsichtlich des Umgangs mit Ihren personenbezogenen Daten haben. Zuständig ist der jeweils zuständige Landesdatenschutzbeauftragte des Bundeslandes, in dem Ihre Arztpraxis/ ärztliche Einrichtung liegt. Die Kontaktdaten können Sie einsehen unter:

https://www.bfdi.bund.de/DE/Infothek/Anschriften_Links/anschriften_links-node.html.

Gerne stellt Ihnen aber auch Ihr Arzt die entsprechenden Kontaktdaten zur Verfügung.

Sie haben das Recht, Ihre gespeicherten Daten anzufordern und können gegebenenfalls eine Korrektur entsprechend den einschlägigen Bestimmungen verlangen.

Alle Daten und Proben, die bis zu diesem Zeitpunkt erhoben und gesammelt wurden, inklusive der Daten der Abschlussuntersuchung, werden weiterhin verwendet, soweit dies erforderlich ist.

4 APPENDIX IV - PUBLICATIONS

4.1 REFERENCES

Not applicable.

4.2 PUBLICATIONS/ABSTRACTS OF THE REGISTRY RESULTS

Not applicable.

4.3 PUBLICATIONS CITED IN THE REFERENCE LIST

Benjamin, E. J., P. Muntner, A. Alonso, M. S. Bittencourt, C. W. Callaway, A. P. Carson, A. M. Chamberlain, A. R. Chang, S. Cheng, S. R. Das, F. N. Delling, L. Djousse, M. S. V. Elkind, J. F. Ferguson, M. Fornage, L. C. Jordan, S. S. Khan, B. M. Kissela, K. L. Knutson, T. W. Kwan, D. T. Lackland, T. T. Lewis, J. H. Lichtman, C. T. Longenecker, M. S. Loop, P. L. Lutsey, S. S. Martin, K. Matsushita, A. E. Moran, M. E. Mussolino, M. O'Flaherty, A. Pandey, A. M. Perak, W. D. Rosamond, G. A. Roth, U. K. A. Sampson, G. M. Satou, E. B. Schroeder, S. H. Shah, N. L. Spartano, A. Stokes, D. L. Tirschwell, C. W. Tsao, M. P. Turakhia, L. B. VanWagner, J. T. Wilkins, S. S. Wong, S. S. Virani, Epidemiology American Heart Association Council on, Committee Prevention Statistics, and Subcommittee Stroke Statistics 2019: Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 139(10):e56-e528.

Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000659>

Grundy, Scott M, Neil J Stone, Alison L Bailey, Craig Beam, Kim K Birtcher, Roger S Blumenthal, Lynne T Braun, Sarah de Ferranti, Joseph Faiella-Tommasino, and Daniel E Forman 2019: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 73(24):e285-e350.

Available at: <http://www.onlinejacc.org/content/73/24/e285>

Klose, G., U. Laufs, W. Marz, and E. Windler 2014: Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 111(31-32):523-9.

Available at: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/161185/Familiaere-Hypercholesterinaemie>

Landmesser, Ulf, M John Chapman, Jane K Stock, Pierre Amarenco, Jill JF Belch, Jan Borén, Michel Farnier, Brian A Ference, Stephan Gielen, and Ian Graham 2017: 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *European heart journal* 39(14):1131-1143.

Available at: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/14/1131/4554775>

Moriarty, Patrick M, Paul D Thompson, Christopher P Cannon, John R Guyton, Jean Bergeron, Franklin J Zieve, Eric Bruckert, Terry A Jacobson, Stephen L Kopecky, and Marie T Baccara-Dinet 2015: Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *Journal of clinical lipidology* 9(6):758-769.

Available at: [https://www.lipidjournal.com/article/S1933-2874\(15\)00367-0/fulltext](https://www.lipidjournal.com/article/S1933-2874(15)00367-0/fulltext)

Nichols, Melanie, Nick Townsend, Ramon Luengo-Fernandez, Jose Leal, Alastair Gray, Pete Scarborough, and Mike Rayner 2012: European cardiovascular disease statistics 2012. Brussels: European Society of Cardiology.

Available at: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf

Piepoli, Massimo F, Arno W Hoes, Stefan Agewall, Christian Albus, Carlos Brotons, Alberico L Catapano, Marie-Therese Cooney, Ugo Corra, Bernard Cosyns, and Christi Deaton 2016: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal* 37(29):2315-2381.

Available at: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/29/2315/1748952>

Robinson, Jennifer G, Robert S Rosenson, Michel Farnier, Umesh Chaudhari, William J Sasiela, Laurence Merlet, Kathryn Miller, and John JP Kastelein 2017: Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology* 69(5):471-482.

Available at:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109716372114?via%3Dihub>

Schwartz, G. G., P. G. Steg, M. Szarek, D. L. Bhatt, V. A. Bittner, R. Diaz, J. M. Edelberg, S. G. Goodman, C. Hanotin, R. A. Harrington, J. W. Jukema, G. Lecorps, K. W. Mahaffey, A. Moryusef, R. Porady, K. Quintero, M. T. Roe, W. J. Sasiela, J. F. Tamby, P. Tricoci, H. D. White, and A. M. Zeiher 2018: Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 379(22):2097-2107.

Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1801174>

Schwartz, Gregory G, Laurence Bessac, Lisa G Berdan, Deepak L Bhatt, Vera Bittner, Rafael Diaz, Shaun G Goodman, Corinne Hanotin, Robert A Harrington, and J Wouter Jukema 2014: Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *American heart journal* 168(5):682-689. e1.

Available at: <https://www.em-consulte.com/en/article/934311>

SmPC 2019: Fachinformation.

Available at: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020851>

5 REFERENCES

Benjamin, E. J., P. Muntner, A. Alonso, M. S. Bittencourt, C. W. Callaway, A. P. Carson, A. M. Chamberlain, A. R. Chang, S. Cheng, S. R. Das, F. N. Delling, L. Djousse, M. S. V. Elkind, J. F. Ferguson, M. Fornage, L. C. Jordan, S. S. Khan, B. M. Kissela, K. L. Knutson, T. W. Kwan, D. T. Lackland, T. T. Lewis, J. H. Lichtman, C. T. Longenecker, M. S. Loop, P. L. Lutsey, S. S. Martin, K. Matsushita, A. E. Moran, M. E. Mussolino, M. O'Flaherty, A. Pandey, A. M. Perak, W. D. Rosamond, G. A. Roth, U. K. A. Sampson, G. M. Satou, E. B. Schroeder, S. H. Shah, N. L. Spartano, A. Stokes, D. L. Tirschwell, C. W. Tsao, M. P. Turakhia, L. B. VanWagner, J. T. Wilkins, S. S. Wong, S. S. Virani, Epidemiology American Heart Association Council on, Committee Prevention Statistics, and Subcommittee Stroke Statistics 2019: Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 139(10):e56-e528.

Grundy, Scott M, Neil J Stone, Alison L Bailey, Craig Beam, Kim K Birtcher, Roger S Blumenthal, Lynne T Braun, Sarah de Ferranti, Joseph Faiella-Tommasino, and Daniel E Forman 2019: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 73(24):e285-e350.

Klose, G., U. Laufs, W. Marz, and E. Windler 2014: Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 111(31-32):523-9.

Landmesser, Ulf, M John Chapman, Jane K Stock, Pierre Amarenco, Jill JF Belch, Jan Borén, Michel Farnier, Brian A Ference, Stephan Gielen, and Ian Graham 2017: 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *European heart journal* 39(14):1131-1143.

Moriarty, Patrick M, Paul D Thompson, Christopher P Cannon, John R Guyton, Jean Bergeron, Franklin J Zieve, Eric Bruckert, Terry A Jacobson, Stephen L Kopecky, and Marie T Baccaradinet 2015: Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *Journal of clinical lipidology* 9(6):758-769.

Nichols, Melanie, Nick Townsend, Ramon Luengo-Fernandez, Jose Leal, Alastair Gray, Pete Scarborough, and Mike Rayner 2012: European cardiovascular disease statistics 2012. Brussels: European Society of Cardiology.

Piepoli, Massimo F, Arno W Hoes, Stefan Agewall, Christian Albus, Carlos Brotons, Alberico L Catapano, Marie-Therese Cooney, Ugo Corra, Bernard Cosyns, and Christi Deaton 2016: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited

experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal* 37(29):2315-2381.

Robinson, Jennifer G, Robert S Rosenson, Michel Farnier, Umesh Chaudhari, William J Sasiela, Laurence Merlet, Kathryn Miller, and John JP Kastelein 2017: Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology* 69(5):471-482.

Schwartz, G. G., P. G. Steg, M. Szarek, D. L. Bhatt, V. A. Bittner, R. Diaz, J. M. Edelberg, S. G. Goodman, C. Hanotin, R. A. Harrington, J. W. Jukema, G. Lecorps, K. W. Mahaffey, A. Moryusef, R. Porly, K. Quintero, M. T. Roe, W. J. Sasiela, J. F. Tamby, P. Tricoci, H. D. White, and A. M. Zeiher 2018: Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 379(22):2097-2107.

Schwartz, Gregory G, Laurence Bessac, Lisa G Berdan, Deepak L Bhatt, Vera Bittner, Rafael Diaz, Shaun G Goodman, Corinne Hanotin, Robert A Harrington, and J Wouter Jukema 2014: Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *American heart journal* 168(5):682-689. e1.

SmPC 2019: PRALUENT Fachinformation.