

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]

Name:

[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]

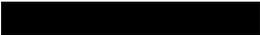
[REDACTED]

[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

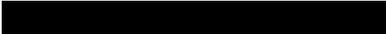
Auftragsforschungs-Institut (CRO)

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



Analyse
 Primäres Zielkriterium

2.2 Flowchart der Studie

Evaluierung	Eingangserhebung (Beobachtungsbeginn)	Nachbeobachtung (nach ca. 12 Wochen)
Angaben zur Arztpraxis	X	
Einverständniserklärung	X	
Dokumentationskriterien	X	
Patientencharakteristika	X	X
(Familien-) Anamnese	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 (Proteinkonvertase 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: mail@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 schwerwichtiges Ereignis (SUE) eingestuft, wenn es eines der Kriterien für ein schwerwichtiges 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: reklamationservice@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 kategoriale Variablen Häufigkeiten, prozentuale Häufigkeiten und wenn erforderlich adjustierte prozentuale Häufigkeiten bestimmt. Für geschätzte Parameter werden geeignete 95%-Konfidenzintervalle berechnet.

Die Auswertungen werden auch für vorab definierte Subgruppen durchgeführt.

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 Patienteneinverständniserklärung 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 Untertudien) 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 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.</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
Prof. Hecken