

## TOP-II-Beobachtungsstudie

Nicht-Interventionelle Studie zur Erfassung der Effizienz der Initiierung einer basalunterstützten oralen Therapie mit Insulin glargin U300 bei Patienten mit Typ-2-Diabetes bei Versagen einer vorherigen BOT mit einem anderen Basalinsulin

(Initiation of insulin glargine U300 in type 2 diabetic patients after failure of pre-existing BOT treatment with any other basal insulin)

**WIRKSTOFF:** Insulin glargin U300

**STUDIENNUMMER:** GLARGL07590

**STUDIENNAME:** TOP-II

Die Studie wird durchgeführt von:  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Potsdamer Straße 8  
10785 Berlin, Deutschland

Versionsnummer: 2.0  
Datum: 21-Apr-2015  
Gesamtseitenzahl: 31

Sämtliche Informationen in diesem Dokument sind vertraulich zu behandeln und bleiben das alleinige Eigentum von Sanofi (oder jeder ihrer Konzerngesellschaften). Die Verwendung dieser vertraulichen Informationen ist auf solche Empfänger zu beschränken, die zu der vereinbarten Zielgruppe gehören, und darf ohne vorherige schriftliche Genehmigung von Sanofi (oder der betroffenen Konzerngesellschaft) nicht bekannt gemacht, veröffentlicht oder anderweitig anderen unbefugten Personen zur Kenntnis gebracht werden, gleich aus welchem Grund und in welcher Form; unter *Konzerngesellschaft* ist jede Kapitalgesellschaft, Personengesellschaft oder jede andere Organisation zu verstehen, die zum Zeitpunkt der Mitteilung oder danach (i) Sanofi direkt oder indirekt kontrolliert, (ii) von Sanofi direkt oder indirekt kontrolliert wird; *Kontrolle* bedeutet direkter oder indirekter Besitz von über 50 % des Gesellschaftskapitals oder des Stimmrechts innerhalb einer solchen Kapitalgesellschaft, Personengesellschaft oder anderweitigen Organisation.



## Beobachtungsplan

---

### BIOSTATISTIK

[REDACTED]

### NIS-MANAGEMENT

[REDACTED]

### SPONSOR

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Potsdamer Straße 8,  
10785 Berlin, Deutschland

### Auftragsforschungsinstitut (CRO)

[REDACTED]

## Beobachtungsplan

---

# 1 ÜBERSICHT

**WIRKSTOFF:** Insulin glargin U300

**STUDIEN-Nr.:** GLARGL07590

**TITEL** Nicht-Interventionelle Studie zur Erfassung der Effizienz der Initiierung einer basalunterstützten oralen Therapie mit Insulin glargin U300 bei Patienten mit Typ-2-Diabetes bei Versagen einer vorherigen BOT mit einem anderen Basalinsulin

**STANDORT** Deutschland und Österreich

**WISSENSCHAFTLICHER LEITER** [REDACTED]  
[REDACTED]

**STUDIENZIEL(E)**

**Primärziel**  
Dokumentation der Response-Rate nach ca. 6 und ca. 12 Monaten nach dem Wechsel von einer bestehenden BOT auf die BOT mit Insulin glargin U300. Als Response wird hierbei das Erreichen eines Nüchternblutzuckers  $\leq 110$  mg/dl ( $\leq 6,1$  mmol/L) gewertet.

**Sekundärziel(e)**

NBZ-Veränderungen zum Ausgangswert nach ca. 6 und ca. 12 Monaten  
Zeit bis zum Erreichen des Ziel-NBZ  $\leq 110$  mg/dl ( $\leq 6,1$  mmol/L)

Anzahl Patienten, die den individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielwert erreichen

Therapiedauer im Zielbereich (Persistenz = die Zeit zwischen der ersten Messung eines NBZ im Zielbereich [NBZ  $\leq 110$  mg/dl/ $\leq 6,1$  mmol/L] bis zur zweiten Bestimmung eines NBZ oberhalb des Zielbereichs trotz Titrationsversuch mit Insulin glargin U300 oder bis zum Wechsel zu einer anderen Form der Insulintherapie)

HbA<sub>1c</sub>-Veränderungen zum Ausgangswert nach ca. 6 und ca. 12 Monaten  
Zeit bis zum erstmaligen Erreichen des individuell vordefinierten HbA<sub>1c</sub>-Zielwerts

Therapiedauer im HbA<sub>1c</sub>-Zielbereich (Persistenz = die Zeit zwischen der ersten Messung eines HbA<sub>1c</sub> im individuellen Zielbereich bis zur zweiten Bestimmung eines HbA<sub>1c</sub> oberhalb des Zielbereichs trotz Titrationsversuch mit Insulin glargin U300 oder bis zum Wechsel zu einer anderen Form der Insulintherapie)

## Beobachtungsplan

---

HbA<sub>1c</sub>-Erfolgsquote nach ca. 6 und ca. 12 Monaten (Erfolg = Kombination aus Erreichen des Ziel-NBZ  $\leq 110$  mg/dl [ $\leq 6,1$  mmol/L] und Erreichen des individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielwerts)

Zeit bis zum Erreichen des Ziel-NBZ  $\leq 110$  mg/dl ( $\leq 6,1$  mmol/L) oder des individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielwerts

Veränderungen in den 4-Punkte-Tagesprofilen vom Ausgangswert nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten

Veränderungen beim Körpergewicht nach ca. 6 und ca. 12 Monaten

Basalinsulindosis nach ca. 6 und ca. 12 Monaten

Hypoglykämieraten (symptomatisch [+bestätigt], alle nächtlichen)

- symptomatisch: Ereignisse mit BZ-Messung  $\leq 70$  mg/dl ( $\leq 3,9$  mmol/L)

- schwer:  $\leq 56$  mg/dl ( $\leq 3,1$  mmol/L)

- nächtlich: Ereignisse zwischen 22 Uhr und 6 Uhr (während der Nachtruhe)

(Schwere) unerwünschte Ereignisse (z. B. Krankenhausaufenthalte)

Veränderung der therapiebezogenen Zufriedenheit der Patienten (DTSQs) [12] zum Ausgangswert nach ca. 12 Monaten

### STUDIENDESIGN & -DAUER

Prospektive internationale multizentrische Beobachtungsstudie mit einer Beobachtungsdauer von 12 Monaten

Nicht-interventionell in Bezug auf die Behandlungsstrategie

### STUDIENPOPULATION

#### Selektionskriterien für die Dokumentation eines Patienten

Typ-2-Diabetes mellitus, BOT mit einem anderen Insulin als Insulin glargin U300, Alter  $\geq 18$  Jahre,  $7,5\% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10,0\%$ , Fähigkeit zur Blutzuckerselbstmessung, Arztentscheidung für eine BOT mit Insulin glargin U300, Einverständnis des Patienten

#### Selektionskriterien gegen die Dokumentation eines Patienten

Typ-1-Diabetes mellitus, Kontraindikation für Insulin glargin U300, CT oder ICT, Schwangerschaft, bestehende Schwangerschaft, Krebserkrankung, Alkohol- oder Drogenabusus, Demenz

3.000 Teilnehmer aus ca. 665 Zentren

## Beobachtungsplan

---

### REKRUTIERUNGSMODALITÄTEN **Wahl des Arztes**

Die Beobachtungsstudie wird durch Mitarbeiter von Sanofi gemäß den lokalen Anforderungen zur Durchführung einer NIS platziert.

#### **Wahl der Patienten**

T2DM-Patienten, die eine orale oder basalunterstützte orale Therapie (BOT; nicht mit Insulin glargin U300) erhalten, gemäß Leitlinien eine Verbesserung ihrer Stoffwechsellage benötigen und diese durch Entscheidung des behandelnden Arztes durch die Umstellung auf Insulin glargin U300 als Basalinsulin erfolgt. Die Entscheidung zur Umstellung der Therapie auf Insulin glargin U300 muss der Arzt vorab und vollkommen unabhängig von einer möglichen Teilnahme an der Studie getroffen haben.

### ENDPUNKTE

Ermittlung der Erfolgsquote einer Umstellung auf Insulin glargin U300 (Zielwerte-Erreichung und Persistenz)

### GESAMMELTE HAUPTDATEN

Zu den Zeitpunkten 0, nach ca. 6 Monaten und ca. 12 Monaten werden folgende Daten gesammelt: Insulinanpassung, Blutzuckerkontrolle ( $HbA_{1c}$ , NBZ), Gewicht, Blutzuckertagesprofil, Blutfettwerte, Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse, Therapiezufriedenheit

Wenn möglich, erfolgt eine monatliche Dokumentation der Daten zur Therapieanpassung des Insulins

### STATISTISCHE METHODOLOGIE

#### **Stichprobenberechnung**

Da es sich um eine nicht-konfirmatorische Beobachtungsstudie handelt und vorher keine zu prüfenden Hypothesen aufgestellt wurden, wird keine formale Stichprobenumfangs- bzw. Power-Berechnung durchgeführt, sondern lediglich eine nicht-formale Begründung des Stichprobenumfangs gegeben.

#### Ansprechraten/Response:

Um eine große statistische Genauigkeit für die Schätzung der Ansprechraten zu erhalten (ein kurzes 95%-Konfidenzintervall) ist ein großer Stichprobenumfang wünschenswert.

Bei 3.000 Patienten und einer angenommenen Ansprechraten von 30 % für das Erreichen des NBZ-Ziels beträgt das 95%-Konfidenzintervall [28,6 %; 31,4 %]. Bei Ansprechraten von 10 % bzw. 50 % betragen die 95%-Konfidenzintervalle [8,9 %; 11,1 %] bzw. [48,2 %; 51,8 %].

Bei Auswertung von Subgruppen mit 500 Patienten betragen die 95%-Konfidenzintervalle für angenommene Ansprechraten von 10 % bzw. 30 % bzw. 50 %: [7,4 %; 12,6 %] bzw. [26,0 %; 34,0 %] bzw. [45,6 %; 54,4 %].

## Beobachtungsplan

---

### Sicherheit:

Mit 3.000 Patienten ergeben sich folgende statistische Genauigkeiten für die Auswertung der Sicherheit:

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % wird in dieser Studie mindestens ein in dieser Patientenpopulation **selten** auftretendes unerwünschtes Ereignis (1/1.000) beobachtet.

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 25,9 % wird in dieser Studie mindestens ein in dieser Patientenpopulation **sehr selten** auftretendes unerwünschtes Ereignis (1/10.000) beobachtet.

### **Statistische Analysen**

Für alle erhobenen und davon abgeleiteten Daten werden beschreibende Statistiken erstellt. Für kontinuierliche/stetige Daten sind dies Anzahl der Patienten, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum und, wenn geeignet und notwendig, Quartile und weitere Perzentile. Für kategoriale Daten werden Häufigkeiten, prozentuale Häufigkeiten und, wenn erforderlich, adjustierte prozentuale Häufigkeiten bestimmt. Für geschätzte Parameter werden geeignete 95%-Konfidenzintervalle berechnet.

Die statistischen Auswertungen der Daten haben rein explorativen Charakter.

### **Primäranalyse**

Für die Schätzung der Ansprechraten werden 95%-Konfidenzintervalle nach exakten Methoden, wie z. B. nach Blyth-Still-Casella berechnet.

### **Sekundäranalyse**

Die Schätzung der (medianen) Zeiten bis zum Ansprechen (Response) und die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle werden mit Kaplan-Meier-Methoden, einschließlich der Erstellung von Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven, gemacht.

Subgruppenanalysen werden für alle Variablen bei älteren Patienten (Alter  $\geq$  65 Jahre und Alter  $\geq$  75 Jahre) durchgeführt.

## **GESCHÄTZTE STUDIENDAUER**

### **Deutschland**

Beratung durch Ethikkommission: April 2015

Patientendokumentation: Juni 2015 bis September 2016

### **Österreich**

Beratung durch Ethikkommission: Q3 2015

Patientendokumentation: Q3 2015 bis Q2 2017

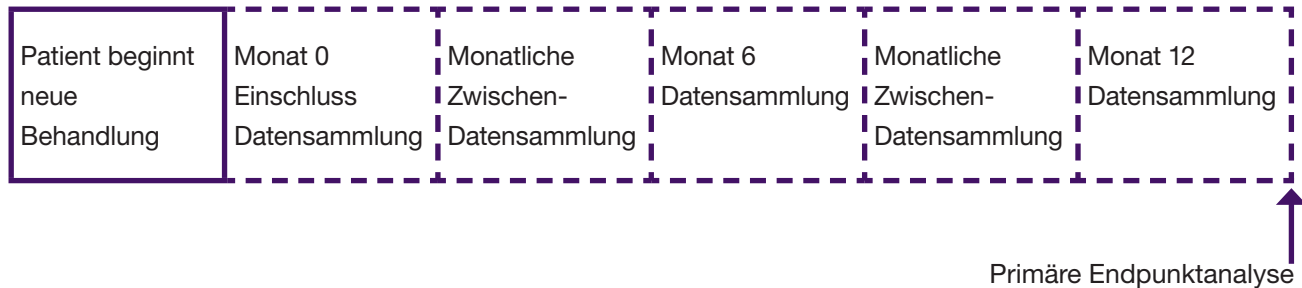
Datenbankschluss: Q4 2017

Vorlage Abschlussbericht: Q2 2018

**Beobachtungsplan**

**2 FLOWCHARTS**

**2.1 GRAFISCHES STUDIENDESIGN**



**2.2 FLOWCHART DER STUDIE**

Die Beobachtungsstudie findet unter realen klinischen Praxisbedingungen statt. Es werden ausschließlich verfügbare Daten gesammelt. Es finden keinerlei vom Beobachtungsplan vorgeschriebene Besuche oder Verfahren statt.

Evaluierung	Doku 1 Einschluss	Zwischen- Erfassung	Doku 2	Zwischen- Erfassung	Doku 3
Zeitpunkt [Monat]	0	monatlich	ca. 6	monatlich	ca. 12
Einverständniserklärung	X				
Selektionskriterien	X				
Demografische Daten	X				
Begleiterkrankungen	X				
Daten Insulinanpassung	X	X	X	X	X
Sonst. Therapiedaten	X		X		X
HbA <sub>1c</sub> , Blutfette	X		X		X
Nüchternblutzucker	X	X	X	X	X
Gewicht	X		X		X
Größe	X				
BZ-Tagesprofil	X		X		X
Insulindosis	X	X	X	X	X
Hypoglykämien	X	X <sup>a</sup>	X	X <sup>b</sup>	X
Schwere Hypoglykämien	X	X <sup>a</sup>	X	X <sup>b</sup>	X
Unerwünschte Ereignisse	X	X <sup>a</sup>	X	X <sup>b</sup>	X
Therapiezufriedenheit des Patienten	X				X

a: nur zur Zwischendokumentation 1.3

b: nur zur Zwischendokumentation 2.3



## Beobachtungsplan

---

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1 ÜBERSICHT</b> .....	<b>4</b>
<b>2 FLOWCHARTS</b> .....	<b>8</b>
2.1 GRAFISCHES STUDIENDESIGN .....	8
2.2 FLOWCHART DER STUDIE .....	8
<b>3 INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>9</b>
<b>4 ABKÜRZUNGSLISTE</b> .....	<b>11</b>
<b>5 EINLEITUNG AND RATIONALE</b> .....	<b>12</b>
5.1 HINTERGRUND .....	12
5.2 RATIONALE .....	12
<b>6 STUDIENZIELE</b> .....	<b>13</b>
6.1 PRIMÄR .....	13
6.2 SEKUNDÄR .....	13
<b>7 STUDIENDESIGN</b> .....	<b>14</b>
7.1 BESCHREIBUNG DES STUDIENDESIGNS .....	14
7.2 DAUER DER STUDIE/BETEILIGUNG PRO PATIENT .....	14
7.3 EVALUIERUNGSKRITERIEN .....	14
<b>8 PATIENTENSELEKTION</b> .....	<b>15</b>
8.1 STICHPROBENUMFANG .....	15
8.2 SELEKTIONSKRITERIEN FÜR DIE DOKUMENTATION EINES PATIENTEN .....	15
8.3 SELEKTIONSKRITERIEN GEGEN DIE DOKUMENTATION EINES PATIENTEN .....	15
8.4 REKRUTIERUNGSMODALITÄTEN .....	15
<b>9 WAHL DER TEILNEHMENDEN ÄRZTE</b> .....	<b>16</b>
<b>10 BEHANDLUNGEN</b> .....	<b>16</b>
<b>11 DATENSAMMLUNG</b> .....	<b>16</b>
11.1 ZEITPLAN FÜR DATENERHEBUNG .....	16
11.2 DEFINITION DER QUELLEDATEN .....	16
11.3 GESAMMELTE DATEN .....	16
11.3.1 DOKUMENTATION 1 ZU BEOBACHTUNGSBEGINN .....	16
11.3.2 ZWISCHENDOKUMENTATIONEN (MONATLICH WÄHREND MONAT 0 – 6) .....	17
11.3.3 DOKUMENTATION 2 NACH CA. 6 MONATEN .....	17
11.3.4 ZWISCHENDOKUMENTATIONEN (MONATLICH WÄHREND MONAT 6 – 12) .....	17
11.3.5 DOKUMENTATION 3 NACH CA. 12 MONATEN .....	17
11.3.6 ABFRAGE DER STATINTHERAPIE .....	18
11.4 LOGISTISCHER ASPEKT .....	19
<b>12 DATENMANAGEMENT</b> .....	<b>19</b>
12.1 DATENSAMMLUNG, VALIDIERUNG UND DATENQUALITÄTSKONTROLLE AUF EBENE VON SANOFI .....	19
12.2 MONITORING UND DATENQUALITÄTSKONTROLLE AM PRÜFORT .....	19

---

## Beobachtungsplan

---

<b>13. MANAGEMENT UND BERICHT ÜBER UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE / UNERWÜNSCHTE REAKTIONEN</b> .....	<b>20</b>
13.1 SICHERHEITSANWEISUNGEN .....	20
13.1.1 Erhebung bezüglich Überdosis und Schwangerschaft .....	21
13.1.2 Erhebung bezüglich des Auftretens einer „blocked needle“ .....	21
13.1.3 Verpflichtungen des Arztes in Bezug auf Sicherheitsreports .....	22
13.2 SICHERHEITSRELEVANTE BEOBACHTUNGEN .....	23
13.3 UMGANG MIT SICHERHEITSDATEN AUS PATIENTENTAGEBÜCHERN .....	23
13.4 UMGANG MIT DATEN AUS DEN PATIENTENFRAGEBÖGEN .....	24
13.5 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE VON SPEZIELLEM INTERESSE (UESI) .....	24
<b>14 STATISTISCHE ÜBERLEGUNGEN</b> .....	<b>25</b>
14.1 BESTIMMUNG DER STICHPROBENGRÖSSE .....	25
14.2 DISPOSITION DER PATIENTEN .....	25
14.3 ANALYSEPOPULATIONEN .....	25
14.4 STATISTISCHE METHODEN .....	26
14.4.1 Analysevariablen .....	26
14.4.1.1 Hauptkriterien .....	27
14.4.1.2 Sonstige Kriterien .....	27
14.4.1.3 Primäranalyse .....	27
14.4.1.4 Sekundäranalysen .....	27
14.5 ZWISCHENAUSWERTUNG .....	27
14.6 WEITERFÜHRENDE ANALYSEN .....	27
<b>15 AUFGABEN UND VERANTWORTLICHKEITEN</b> .....	<b>28</b>
15.1 VERANTWORTLICHKEITEN DER STUDIENKOMITEES .....	28
15.2 VERANTWORTLICHKEITEN DER TEILNEHMENDEN ÄRZTE .....	28
15.3 VERANTWORTLICHKEITEN DES SPONSORS .....	28
15.4 VERANTWORTLICHKEITEN DES AUFTRAGSFORSCHUNGSINSTITUTS .....	28
<b>16 ETHISCHE STANDARDS UND REGULIERUNGSNORMEN</b> .....	<b>29</b>
16.1 ETHISCHE PRINZIPIEN, GESETZE UND VORSCHRIFTEN .....	29
<b>17 ADMINISTRATIVE ERWARTUNGEN</b> .....	<b>29</b>
17.1 AUFBEWAHRUNGSPFLICHTEN DER TEILNEHMENDEN ÄRZTE .....	29
17.2 VERTRAULICHKEIT .....	29
17.3 DATENSCHUTZ .....	30
17.4 VERSICHERUNG .....	30
17.5 SANOFI AUDITS UND INSPEKTIONEN DURCH REGULIERUNGSBEHÖRDEN .....	30
17.6 VORZEITIGER ABRUCH EINER STUDIE ODER VORZEITIGE SCHLIESSUNG EINES STUDIENSTANDORTES .....	31
17.7 EIGENTUM UND VERWENDUNG VON DATEN UND STUDIENERGEBNISSEN .....	31
17.8 PUBLIKATIONEN .....	31
<b>18 LITERATURHINWEISE</b> .....	<b>32</b>

## Beobachtungsplan

---

### 4 ABKÜRZUNGSLISTE

ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
BOT	basalunterstützte orale Therapie
BP	Blood Pressure
BZ	Blutzucker
CRO	Contract Research Organisation (Auftragsforschungsinstitut)
(e-)CRF	(electronic) Case Report Form
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
Doku	Dokumentation
EBL	evidenzbasierte Leitlinie
EK	Ethikkommission
HbA <sub>1c</sub>	glykosyliertes Hämoglobin
ICDS	Integrated Clinical Data Standards
IEC	Independent Ethics Committee
IRB	Institutional Review Board
LPO	Last Patient Out, letzte Patientervisite der Studie
NBZ	Nüchternblutzucker
NIS	nicht-interventionelle Studie
OAD	orales Antidiabetikum
PPZ	postprandialer Blutzucker
SAP	Statistical Analysis Plan
SmPC	Summary of Product Characteristics (Fachinformation)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

## Beobachtungsplan

---

# 5 EINLEITUNG AND RATIONALE

## 5.1 HINTERGRUND

Die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) steigt stetig an, und die Krankheit gehört sicherlich zu den häufigsten Krankheitsbildern in der täglichen Praxis. Sie stellt somit für das Gesundheitssystem eine zunehmend große Herausforderung dar [1]. Um in Zukunft steigende Kosten durch diabetische Folgeschäden zu vermeiden, muss eine optimale antidiabetische Therapie bei T2DM erfolgen [2,3]. Nach dem Versagen der Therapie mit oralen Antidiabetika (OAD) ( $\text{HbA}_{1c}$ -Wert nach 3–6 Monaten noch  $> 7,0 \%$ ) wird in Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Leitlinien beim Typ-2-Diabetiker eine Kombinationstherapie mit Basalinsulin und oralen Antidiabetika begonnen (BOT) [4,5]. Als vorrangige Option für den Einstieg in die Insulintherapie als Zugabe zu oraler antihyperglykämischer Therapie empfehlen die evidenzbasierten Leitlinien (EBL der Deutschen Diabetesgesellschaft [DDG] sowie die nationale Versorgungsleitlinie AVL) die einmal tägliche Zugabe von Basalinsulin [6].

Bezüglich der Startdosis bzw. der Titrationsalgorithmen zur Initiierung von Insulin bei Typ-2-Diabetes gibt es keine Empfehlungen in der EBL der DDG. Allerdings wurden für langwirksame Insuline mehrere Startdosen und Titrationsalgorithmen in randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) verwendet und für den Einsatz in der täglichen Praxis vorgeschlagen [7,8]. In der Fachinformation zu Insulin glargin U300 [9] sind Empfehlungen bezüglich der Umstellung von anderen Basalinsulinen auf Insulin glargin U300 enthalten. Es soll z. B. auf dieselbe Menge an Einheiten umgestellt werden, wenn das vorherige Basalinsulin einmal täglich injiziert wurde. Wenn das vorherige Basalinsulin zweimal täglich injiziert wurde, soll die tägliche Gesamtdosis an Basalinsulin um 20–30 % reduziert werden. Ein Titrationsalgorithmus wird aktuell noch nicht empfohlen. Ziel der Beobachtung ist es zunächst einmal, die Erfolgsquote einer Umstellung des Basalinsulinanteils der BOT von einem anderen Basalinsulin auf Insulin glargin U300 hinsichtlich ihrer Zielerreichung (Nüchternblutzucker und  $\text{HbA}_{1c}$ ) zu dokumentieren.

## 5.2 RATIONALE

Vor diesem Hintergrund wurde in der Nachfolge zur aktuell laufenden TOP-Beobachtungsstudie (mit Insulin glargin U100) die vorliegende TOP-II-Beobachtungsstudie konzipiert. Unter Praxisbedingungen soll die leitliniengerechte Therapieanpassung von Typ-2-Diabetikern dokumentiert werden, die mit einer Kombinationstherapie aus einem Basalinsulin und OAD nicht optimal eingestellt sind ( $\text{HbA}_{1c} \geq 7,5 \%$  oder häufige Hypoglykämien). Durch die Erfassung von Patientencharakteristika und eingesetzten Dosen des Insulin glargin U300 (TOUJEO®) sollen weitere Erkenntnisse darüber gewonnen werden, welche Auswirkungen die Umstellung von einem anderen Basalinsulin auf Insulin glargin U300 auf die Therapiequalität hinsichtlich Zielwert-Erreichung und Persistenz des Therapieerfolges im Rahmen der Praxisversorgung hat.

Da in Ergänzung zu klinischen Studienergebnissen aktuelle Versorgungsdaten aus der täglichen Praxis zur Frage der BOT für Insulin glargin U300 bei der Blutzuckerkontrolle noch nicht ausreichend vorliegen, ist es von medizinischer Bedeutung, diese Daten zu erheben.

## Beobachtungsplan

---

## 6 STUDIENZIELE

Die TOP-II-Beobachtungsstudie verfolgt folgende Ziele:

### 6.1 PRIMÄR

Dokumentation der Erfolgsquote nach ca. 6 und ca. 12 Monaten nach dem Wechsel von einer bestehenden BOT auf die BOT mit Insulin glargin U300. Als Erfolg wird hierbei das Erreichen eines Nüchternblutzuckers  $\leq 110$  mg/dl ( $\leq 6,1$  mmol/L) gewertet.

### 6.2 SEKUNDÄR

- Veränderungen des Nüchternblutzuckers zum Ausgangswert nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten
- Zeit bis zum Erreichen des Ziel-Nüchternblutzuckers  $\leq 110$  mg/dl ( $\leq 6,1$  mmol/L)
- Erreichen des individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielwerts nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten
- Therapiedauer im Zielbereich (Persistenz = die Zeit zwischen der ersten Messung eines Nüchternblutzuckers im Zielbereich [NBZ  $\leq 110$  mg/dl/ $\leq 6,1$  mmol/L] bis zur zweiten Bestimmung eines Nüchternblutzuckers oberhalb des Zielbereichs trotz Titrationsversuch mit Insulin glargin U300 oder bis zum Wechsel zu einer anderen Form der Insulintherapie)
- HbA<sub>1c</sub>-Veränderungen zum Ausgangswert nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten
- Zeit bis zum erstmaligen Erreichen des individuell vordefinierten HbA<sub>1c</sub>-Zielwerts
- Therapiedauer im HbA<sub>1c</sub>-Zielbereich (Persistenz = die Zeit zwischen der ersten Messung eines HbA<sub>1c</sub> im individuellen Zielbereich bis zur zweiten Bestimmung eines HbA<sub>1c</sub> oberhalb des Zielbereichs trotz Titrationsversuch mit Insulin glargin U300 oder bis zum Wechsel zu einer anderen Form der Insulintherapie)
- HbA<sub>1c</sub>-Erfolgsquote nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten (Erfolg = Kombination aus Erreichen des Ziel-NBZ  $\leq 110$  mg/dl [ $\leq 6,1$  mmol/L] und Erreichen des individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielwerts)
- Zeit bis zum Erreichen des Ziel-NBZ  $\leq 110$  mg/dl ( $\leq 6,1$  mmol/L) oder des individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielwerts
- Veränderungen in den 4-Punkte-Tagesprofilen vom Ausgangswert nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten (NBZ + 2h postprandialer Blutzucker am Morgen, Mittag und Abend)
- Veränderungen beim Körpergewicht nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten
- Basalinsulindosis nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten
- Hypoglykämieraten (symptomatisch, symptomatisch und bestätigt, alle nächtlichen)
  - symptomatisch: Ereignisse mit BZ-Messung  $\leq 70$  mg/dl ( $\leq 3,9$  mmol/L)
  - schwer:  $\leq 56$  mg/dl ( $\leq 3,1$  mmol/L)
  - nächtlich: Ereignisse zwischen 22 Uhr und 6 Uhr (während der Nachtruhe)
- (Schwere) unerwünschte Ereignisse (z. B. Krankenhausaufenthalte)
- Veränderung der therapiebezogenen Zufriedenheit der Patienten (DTSQs) [12] zum Ausgangswert nach ca. 12 Monaten

## Beobachtungsplan

---

# 7 STUDIENDESIGN

## 7.1 BESCHREIBUNG DES STUDIENDESIGNS

Die vorliegende Studie ist eine internationale, offene, prospektive, multizentrische, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie mit dem Ziel, Informationen über die Erfolgsquote der Therapie bei Umstellung auf eine BOT mit Insulin glargin U300 zu sammeln, wobei die Therapieentscheidung vorab und ohne Einflussnahme durch die Studie geschehen muss. Der tatsächliche Beginn der Studie in den teilnehmenden Ländern hängt von dem Zulassungsdatum von Insulin glargin U300 in den einzelnen Ländern ab.

## 7.2 DAUER DER STUDIE/BETEILIGUNG PRO PATIENT

Der an dieser nicht-interventionellen Studie teilnehmende Patient/die Patientin wird über den Beobachtungszeitraum von einem Jahr dokumentiert. Die Datensammlung erfolgt zu Beginn und nach einer Therapiedauer von ca. 6 Monaten bzw. ca. 12 Monaten. In monatlichen Abständen sollen wenige Therapiedaten dokumentiert werden.

## 7.3 EVALUIERUNGSKRITERIEN

### Primäre Evaluierungskriterien:

Ansprechraten (Response-Raten) ca. 6 und ca. 12 Monate nach Behandlungsbeginn mit Insulin glargin U300 und zum Endpunkt (Response definiert durch NBZ  $\leq$  110 mg/dl [ $\leq$  6,1 mmol/L]) bei der Gesamtgruppe bzw. den nach Lebensalter stratifizierten Subgruppen.

### Sekundäre Evaluierungskriterien:

- Veränderung des HbA<sub>1c</sub> vom Start der Insulintherapie bis ca. 6 und ca. 12 Monate nach Behandlungsbeginn und zum Endpunkt
- Veränderung des NBZ vom Start der Insulintherapie bis ca. 6 und ca. 12 Monate nach Behandlungsbeginn und zum Endpunkt
- Response-Raten ca. 6 und ca. 12 Monate nach Behandlungsbeginn mit Insulin glargin und zum Endpunkt – Response definiert durch NBZ  $\leq$  110 mg/dl ( $\leq$  6,1 mmol/L)
- Response-Raten ca. 6 und ca. 12 Monate nach Behandlungsbeginn mit Insulin glargin und zum Endpunkt – Response definiert durch Erreichen des individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielwerts
- Response-Raten ca. 6 und ca. 12 Monate nach Behandlungsbeginn mit Insulin glargin und zum Endpunkt – Response definiert durch NBZ  $\leq$  110 mg/dl ( $\leq$  6,1 mmol/L) und Erreichen des individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielwerts
- Zeit bis Erreichen von Response (Response definiert durch NBZ  $\leq$  110 mg/dl [ $\leq$  6,1 mmol/L] und/oder Erreichung des individuell vorgegebenen HbA<sub>1c</sub>-Zielwerts)
- Zeit bis zur NBZ-Zielerreichung, definiert durch Zeit von Behandlungsbeginn mit Insulin glargin bis zur ersten Messung mit NBZ  $\leq$  110 mg/dl ( $\leq$  6,1 mmol/L)
- Zeit bis zur individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielerreichung
- Zeit bis zur NBZ – und individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielerreichung
- Bestehenbleiben (Persistenz) der jeweiligen Response bzw. Zielerreichung. Dabei wird ein Wechsel der Insulintherapie ebenfalls als Ende der Response bzw. Zielerreichung gewertet.

## Beobachtungsplan

---

- Inzidenz von Hypoglykämien (symptomatische, bestätigte symptomatische [BZ  $\leq$  70 mg/dl ( $\leq$  3,9 mmol/L)], nächtliche, schwere und schwere nächtliche Hypoglykämien [„schwer“ definiert durch: BZ  $\leq$  56 mg/dl ( $\leq$  3,1 mmol/L) und/oder Hilfe einer anderen Person erforderlich] )
- Veränderung des Gewichts vom Start der Insulintherapie bis zum Endpunkt
- Veränderung des Gewichts vom Start der Insulintherapie bis Response erreicht wird
- Veränderung des Gewichts von Beginn der Response bis Ende der Response
- Veränderung der täglichen Insulindosis vom Start der Insulintherapie bis zum Endpunkt, einschließlich der Titrationsschritte
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse

## 8 PATIENTENSELEKTION

### 8.1 STICHPROBENUMFANG

Es ist geplant, insgesamt 3.000 Patienten in ca. 665 Zentren in zwei Ländern – zu dokumentieren (Deutschland: 2.750 Patienten in ca. 645 Zentren; Österreich: 250 Patienten in ca. 20 Zentren).

### 8.2 SELEKTIONSKRITERIEN FÜR DIE DOKUMENTATION EINES PATIENTEN

Der zu dokumentierende Patient muss folgende Bedingungen erfüllen:

- Diabetes mellitus Typ 2
- BOT mit einem anderen Insulin als Insulin glargin U300
- $HbA_{1c} \geq 7,5\%$  und  $\leq 10,0\%$
- Alter  $\geq 18$  Jahre
- Fähigkeit zur Blutzuckerselbstmessung
- Patient hat Einverständnis erklärt (Unterschrift wurde geleistet)

### 8.3 SELEKTIONSKRITERIEN GEGEN DIE DOKUMENTATION EINES PATIENTEN

In dieser Beobachtungsstudie nicht dokumentiert werden Patienten mit

- Diabetes mellitus Typ 1
- Kontraindikationen zur Therapie mit Insulin glargin U300
- bestehender Insulintherapie mit Basal- und Bolus-Insulin (z. B. ICT, CT)
- bestehender Schwangerschaft
- bestehender Krebserkrankung
- bekanntem Alkohol- oder Drogenabusus

### 8.4 REKRUTIERUNGSMODALITÄTEN

Im Rahmen dieser nicht-interventionellen Studie sollen T2DM-Patienten dokumentiert werden, die eine basal-unterstützte orale Therapie (BOT; nicht mit Insulin glargin U300) erhalten, gemäß Leitlinien eine Verbesserung ihrer Stoffwechsellage benötigen und diese durch Entscheidung des behandelnden Arztes durch die Zugabe von Insulin glargin U300 als Basalinsulin erfolgt.

Dabei muss der Arzt die Entscheidung für die Therapie mit dem entsprechenden Insulin bereits vor Initiierung und vollkommen unabhängig von einer möglichen Teilnahme an der TOP-II-Beobachtungsstudie getroffen haben.

## Beobachtungsplan

---

## 9 WAHL DER TEILNEHMENDEN ÄRZTE

Die Beobachtungsstudie wird bei allgemeinärztlich, internistisch oder praktisch tätigen Ärzten sowie in Diabetesambulanzen in Deutschland und Österreich durchgeführt, die im Rahmen ihrer Routinetherapie bei Patienten Umstellungen der BOT vornehmen.

## 10 BEHANDLUNGEN

Für die Verordnung von Therapien ist der Arzt eigenverantwortlich zuständig.

Patienten, die in die Beobachtungsstudie aufgenommen werden, werden unter denjenigen Patienten ausgewählt, denen der Arzt Insulin glargin U300 verschreiben möchte, unabhängig von ihrem Eintritt in die Studie.

Der Arzt muss zum Zweck der Information bezüglich der verordneten Behandlung die aktuelle Fachinformation von Insulin glargin U300 [9] konsultieren.

## 11 DATENSAMMLUNG

### 11.1 ZEITPLAN FÜR DATENERHEBUNG

Es wird kein festes Schema für die Sammlung der Daten gegeben. Die Termine richten sich nach der klinischen Praxis. Der teilnehmende Arzt wird jedoch gebeten – wenn möglich – monatlich einen minimalen Datensatz zu dokumentieren. In jedem Fall soll eine umfangreichere Datenerfassung zu den Zeitpunkten 0, ca. 6 und ca. 12 Monate erfolgen.

### 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 DOKUMENTATION 1 ZU BEOBACHTUNGSBEGINN

(soweit routinemäßig erhoben bzw. letzter verfügbarer Wert)

- Demografische Angaben und Patienteneinverständnis
- Anamnestic Angaben zum Diabetes, inkl. Diabetesdauer
- Größe, Gewicht, Begleiterkrankungen
- Blutfette, lipidsenkende Therapie
- HbA<sub>1c</sub>, Nüchternblutzucker (NBZ)
- Bisherige antidiabetische Therapie
- Blutzuckertagesprofil (sofern vorhanden)
- Aktuelle antidiabetische Therapie
- Therapiebezogene Zufriedenheit der Patienten (DTSQs-Fragebogen) [12]



## Beobachtungsplan

---

### 11.3.2 Zwischendokumentationen (monatlich während Monat 0 – 6)

- Aktuelle Insulin glargin U300-Dosis
- Häufigkeit der Dosisanpassung in den letzten 4 Wochen
- Aktueller NBZ-Wert
- Alle verfügbaren NBZ-Werte und Dosisänderungen der letzten 4 Wochen (optional)

### 11.3.3 DOKUMENTATION 2 NACH CA. 6 MONATEN

(soweit routinemäßig erhoben bzw. letzter verfügbarer Wert)

- Gewicht
- Alle verfügbaren HbA<sub>1c</sub>-Werte seit Dokumentation 1
- Aktuelle Insulin glargin U300-Dosis
- Häufigkeit der Dosisanpassung in den letzten 4 Wochen
- Aktueller NBZ-Wert,
- Blutzuckertagesprofil (sofern vorhanden)
- Alle verfügbaren NBZ-Werte und Dosisänderungen der letzten 4 Wochen (optional)
- Aktuelle antidiabetische Therapie
- Blutfette, lipidsenkende Therapie
- Symptomatische Hypoglykämien seit Dokumentation 1
- Bestätigte symptomatische Hypoglykämien ( $\leq 70$  mg/dl bzw.  $\leq 3,9$  mmol/l) seit Dokumentation 1
- Schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe benötigten und/oder durch Blutzuckermessung bestätigt wurden ( $\leq 56$  mg/dl bzw.  $\leq 3,1$  mmol/l) seit Dokumentation 1
- Nächtliche Hypoglykämien seit Dokumentation 1
- Schwere nächtliche Hypoglykämien seit Dokumentation 1
- Unerwünschte Ereignisse (UE) seit Dokumentation 1

### 11.3.4 Zwischendokumentationen (monatlich während Monat 6 – 12)

- Aktuelle Insulin glargin U300-Dosis
- Häufigkeit der Dosisanpassung in den letzten 4 Wochen
- Aktueller NBZ-Wert
- Alle verfügbaren NBZ-Werte und Dosisänderungen der letzten 4 Wochen (optional)

### 11.3.5 DOKUMENTATION 3 NACH CA. 12 MONATEN

(soweit routinemäßig erhoben bzw. letzter verfügbarer Wert)

- Gewicht
- Alle verfügbaren HbA<sub>1c</sub>-Werte seit Dokumentation 2
- Aktuelle Insulin glargin U300-Dosis
- Häufigkeit der Dosisanpassung in den letzten 4 Wochen
- Aktueller NBZ-Wert
- Alle verfügbaren NBZ-Werte und Dosisänderungen der letzten 4 Wochen (optional)
- Aktuelle antidiabetische Therapie
- Blutzuckertagesprofil (sofern vorhanden)
- Blutfette, lipidsenkende Therapie

## Beobachtungsplan

- Symptomatische Hypoglykämien seit Dokumentation 2
- Bestätigte symptomatische Hypoglykämien ( $\leq 70$  mg/dl bzw.  $\leq 3,9$  mmol/l) seit Dokumentation 2
- Schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe benötigten und/oder durch Blutzuckermessung bestätigt wurden ( $\leq 56$  mg/dl bzw.  $\leq 3,1$  mmol/l) seit Dokumentation 2
- Nächtliche Hypoglykämien seit Dokumentation 2
- Schwere nächtliche Hypoglykämien seit Dokumentation 2
- Unerwünschte Ereignisse (UE) seit Dokumentation 2
- Therapiebezogene Zufriedenheit der Patienten (DTSQs-Fragebogen) [12]

### Bei Therapiewechsel im Beobachtungszeitraum:

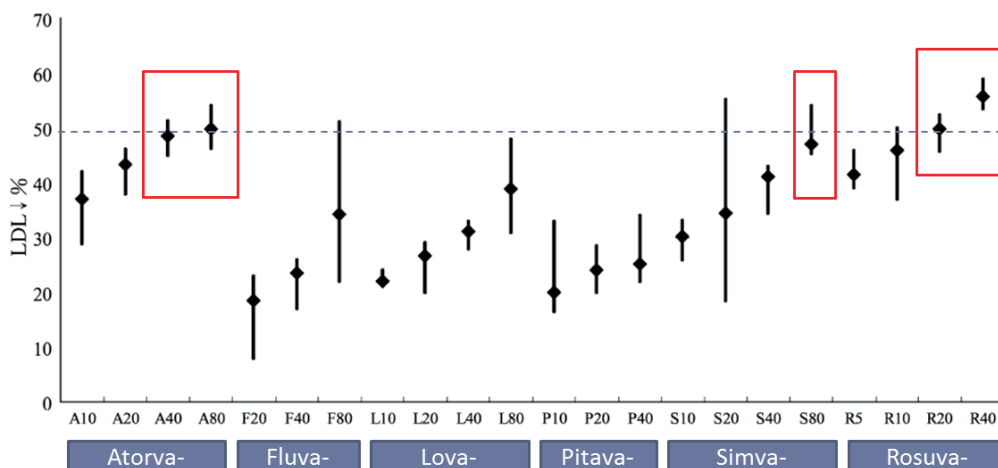
- Neue Insulin-Therapieform (Präparate, Applikationsfrequenz, Dosis)
- Orale antidiabetische Begleittherapie
- Gründe für den Therapiewechsel

### 11.3.6 Abfrage der Statintherapie

Die Abfrage der Statintherapie basiert auf dem durch Weng et al. etablierten Schema [13].

- intensive Statintherapie (z. B. Simvastatin 80 mg, Atorvastatin  $\geq 40$  mg, Rosuvastatin  $\geq 20$  mg)
- moderat (z. B. Simvastatin  $\leq 40$  mg, Atorvastatin  $\leq 20$  mg, Rosuvastatin  $\leq 10$  mg, Lovastatin, Fluvastatin, Pravastatin); Lovastatin, Fluvastatin und Pravastatin sind in allen Dosierungen als moderat zu klassifizieren.

## Vergleich des Lipid-senkenden Effektes verschiedener Statine



## Beobachtungsplan

---

### 11.4 LOGISTISCHER ASPEKT

Die Beobachtungsstudie wird gemäß den lokalen Anforderungen zur Durchführung einer NIS von Sanofi platziert. Dabei wird der teilnehmende Arzt über die Ziele, Hintergründe und die Verfahrensweise der Beobachtungsstudie informiert. Bei Fragen steht die Projektleitung von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH zur Verfügung.

Jedes teilnehmende Zentrum erhält zu Beginn eine Mappe mit folgenden Unterlagen:

- NIS-Vertrag
- Beobachtungsplan
- Patientenidentifikationsliste (die vom behandelnden Arzt archiviert wird)
- Patienteninformationen (für den Patienten) und Patienteneinverständniserklärung (in zweifacher Ausführung, jeweils eine für den Patienten und eine für den Arzt). Die dem Arzt vorliegende Ausführung der Patienteneinverständniserklärung hat dieser 10 Jahre (Deutschland) bzw. 15 Jahre (Österreich) zu archivieren.
- Patientenfragebogen zur Therapiezufriedenheit (DTSQs) [12]
- (S)UE/Hypoglykämie-Berichtsbögen pro Patient für den Fall, dass das e-CRF-Dokumentationssystem nicht funktioniert
- Fachinformation TOUJEO® [9]
- Kurzanleitung für das elektronische Datenerfassungssystem (e-CRF)

## 12 DATENMANAGEMENT

### 12.1 DATENSAMMLUNG, VALIDIERUNG UND DATENQUALITÄTSKONTROLLE AUF EBENE VON SANOFI

Bei der elektronischen Datenerfassung werden die Dokumentationsbögen durch das Auftragsforschungsinstitut Arbeitskreis Klinische Arzneimittelprüfungen PD Dr. med. Seiler GmbH (AKP) zur Verfügung gestellt und sind über folgenden Weblink mit jedem Internetbrowser erreichbar: <http://nis.toujeo.de>

Die Aufnahme der Daten aus den Patientenfragebögen zur therapiebezogenen Zufriedenheit in das elektronische Dokumentationssystem erfolgt nachträglich durch doppelte Dateneingabe durch das Auftragsforschungsinstitut.

Details zum Datenmanagement, inklusive Datenvalidierung, werden in einem separaten Dokument, dem Datenmanagementplan (DMP), inklusive eines Datenvalidierungsplans, beschrieben.

### 12.2 MONITORING UND DATENQUALITÄTSKONTROLLE AM PRÜFORT

Der behandelnde Arzt erklärt per Vertragsunterschrift sein Einverständnis, alle Daten für den Auftraggeber zum Zwecke einer Überprüfung zugänglich zu machen. Es ist geplant, im Beobachtungszeitraum bei ca. 5 % der teilnehmenden Zentren qualitätsüberprüfende Maßnahmen vor Ort durchzuführen, bei denen einzelne Daten aus den Dokumentationsbögen mit den Eintragungen in den Patientenakten (und umgekehrt) verglichen werden. Die Zentren werden stichprobenartig ausgewählt.

## 13 MANAGEMENT UND BERICHT ÜBER UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE / UNERWÜNSCHTE REAKTIONEN

Sämtliche unerwünschten Ereignisse (UE), unabhängig von ihrem Schweregrad oder ihrem Bezug zu Insulin glargin U300, von der Unterschrift der Einverständniserklärung bis zum im Beobachtungsplan definierten Ende der Studie für jeden einzelnen Patienten sind vom Arzt zu sammeln und Sanofi innerhalb eines engen Zeitrahmens mitzuteilen.

### 13.1 SICHERHEITSANWEISUNGEN

Sämtliche Ereignisse werden unter Berücksichtigung geltender Vorschriften behandelt und berichtet.

Diese Studie ist im Sinne der gesetzlichen Regelungen eine so genannte systematische Datenerhebung zu unserem Arzneimittel TOUJEO®.

Deshalb müssen in dieser Studie grundsätzlich **unerwünschte Ereignisse (UE)** dokumentiert werden, die während der Behandlung mit TOUJEO® auftreten.

Sämtliche unerwünschten Ereignisse, unabhängig von ihrem Bezug zum Produkt, von der Unterzeichnung des Formblattes zur Einwilligungserklärung bis sieben Tage nach dem letzten Besuch des Patienten im Rahmen dieser Beobachtungsstudie, müssen vom Arzt im elektronischen Dokumentationssystem (eCRF) dokumentiert werden. Die fristgerechte Weiterleitung muss wie in Kap. 13.1.3 beschrieben erfolgen.

Ein **unerwünschtes Ereignis (UE)** ist jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person während der Behandlung mit TOUJEO®, widerfährt. Das ist unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang mit TOUJEO® 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 TOUJEO® auftreten. Hinsichtlich Laborwerten außerhalb des Normbereichs entscheidet der Arzt, ob sie klinisch relevant sind. Liegt eine klinische Relevanz vor, ist vom Arzt die entsprechende UE-Maske im elektronischen Dokumentationssystem auszufüllen.

Ein unerwünschtes Ereignis ist auch immer dann in Betracht zu ziehen, wenn sich der Gesundheitszustand der betroffenen Person während der Behandlung unerwartet verschlechtert (so genannte atypische Therapieverläufe) oder eine solche Verschlechterung im Rahmen einer systematischen Befragung/oder Untersuchung während der Studie dokumentiert wird.

Für jedes UE ist eine separate UE-Dokumentationsmaske im eCRF auszufüllen. Für die fristgerechte Weiterleitung an die CRO und Sanofi gelten die in Kap. 13.1.3 beschriebenen Regeln.

Zusätzlich müssen in dieser Studie Verdachtsfälle von **unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW, syn. Nebenwirkungen)** erfasst werden. Dies gilt außer für TOUJEO® auch für alle anderen Arzneimittel von Sanofi, Zentiva, Winthrop oder Genzyme, die im Rahmen dieser Studie an die betroffene Person verabreicht werden, z. B. als Begleitmedikation.

## Beobachtungsplan

---

Eine **unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)** liegt immer dann vor, wenn eine Reaktion auf ein Arzneimittel vermutet wird. Das bedeutet, dass entweder der Arzt oder die betroffene Person vermuten, dass ein ursächlicher Zusammenhang (Kausalität) besteht zwischen dem unerwünschten Ereignis und dem verabreichten/angewendeten Arzneimittel.

Auch solche unerwünschten Arzneimittelwirkungen müssen immer im eCRF dokumentiert werden. Für jedes UAW ist eine separate Dokumentationsmaske im eCRF auszufüllen. Für die fristgerechte Weiterleitung an die CRO und Sanofi gelten die in Kap. 13.1.3 beschriebenen Regeln. Die Frage nach dem Kausalzusammenhang (Kausalität) ist in diesem Falle für die ursächlich verdächtigten Produkte mit Ja zu beantworten.

Im Rahmen der Studie kann es zu Meldungen über **unerwünschte Medizinproduktwirkungen** von Medizinprodukten der Sanofi-Gruppe wie z. B. Blutzuckermessgeräten wie BG-STAR®, MYStar®, MYStar Extra® oder wiederverwertbaren Insulinpens wie z. B. ClikSTAR®, JuniorSTAR®, TactiPen® kommen, die nicht Studienprodukt im Sinne der Studie sind. Als Verdachtsfall einer unerwünschten Medizinproduktwirkung gilt jede ungünstige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Medizinprodukt der Sanofi-Gruppe, bei der ein Zusammenhang mit dem Medizinprodukt nicht auszuschließen ist.

Diese Definition bezieht auch alle Ereignisse ein, die sich aus nicht ausreichenden oder ungenauen Gebrauchsanleitungen für das Produkt ergeben oder Ergebnisse eines Anwenderfehlers sind. Unerwünschte Medizinproduktwirkungen sind ebenfalls im eCRF zu dokumentieren. Für jede unerwünschte Medizinproduktwirkung ist eine separate Dokumentationsmaske im eCRF auszufüllen.

### 13.1.1 Erhebung bezüglich Überdosis und Schwangerschaft

Überdosierung:

Jeder Fall einer versehentlichen oder bewussten Überdosierung, auch ohne Vorliegen einer UE (asymptomatisch), muss wie ein UE dokumentiert und an der (den) dafür vorgesehenen Stelle(n) der Prüfdokumentation (eCRF) vermerkt werden. Für die Weiterleitung gelten die in Kap. 13.1.3 beschriebenen Regeln. 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.

Schwangerschaft:

Kommt es bei einer Patientin, die einem medizinischen Produkt von Sanofi, Zentiva, Winthrop oder Genzyme ausgesetzt wurde, zu einer Schwangerschaft, so ist dies sofort wie ein UE zu dokumentieren und an der (den) entsprechenden Stelle(n) der Prüfdokumentation (eCRF) zu vermerken. Für die Weiterleitung gelten die in Kap. 13.1.3 beschriebenen Regeln.

### 13.1.2 Erhebung bezüglich des Auftretens einer „blocked needle“

Liegt der Verdacht einer „blocked needle“ (verstopfte Nadel des TOUJEO® Pen) vor, ist die entsprechende Maske im eCRF durch den Arzt auszufüllen. Wurde gleichzeitig ein UE berichtet, so ist zusätzlich zur Eingabemaske „blocked needle“ im eCRF auch die UE-Dokumentationsmaske mit Verweis auf den Verdacht einer „blocked needle“ auszufüllen. Für die Weiterleitung gelten die in Kap. 13.1.3 beschriebenen Regeln.

## Beobachtungsplan

---

### 13.1.3 Verpflichtungen des Arztes in Bezug auf Sicherheitsreports

Fristgerechte Weiterleitung von UE/UAW/UESI/unerwünschten Medizinproduktwirkungsberichten:

- Eingabe (BINNEN 24 Stunden) der Informationen bezüglich des UE/UAW/UESI/unerwünschte Medizinproduktwirkung in die betreffende Maske des e-CRF; das System wird die Meldung automatisch an die Kontaktperson der Pharmakovigilanz bei Sanofi und die zuständige CRO versenden, nach Genehmigung des Arztes im e-CRF oder automatisch nach einer festgelegten Frist.
- Sollte wegen einer technische Störung eine fristgerechte Weiterleitung mittels eCRF nicht möglich sein, so müssen die UE/UAW/UESI/unerwünschte Medizinproduktwirkungsberichte mit Angabe der Patientennummer und der Mappennummer unverzüglich (spätestens jedoch innerhalb von 24 Stunden) unter Verwendung der mit den Studienunterlagen zur Verfügung gestellten Dokumentationsbögen per E-Mail oder Fax an die zuständige Pharmakovigilanzabteilung geschickt werden:

#### Kontakt (Deutschland):

[REDACTED]  
[REDACTED]

#### Kontakt (Österreich):

[REDACTED]  
[REDACTED]

- Für den Fall, dass die Berichtsweiterleitung weder per eCRF noch per E-Mail oder Fax möglich ist, kann die Übermittlung notfalls auch telefonisch erfolgen: Call-Center: [REDACTED]

Weiterleitung von Zusatzinformation (z. B. Laborbefunden, Arztbriefen) zu UE/UAW/UESI/unerwünschte Medizinproduktwirkung:

Versand (vorzugsweise per E-Mail, notfalls per Fax) einer Fotokopie aller durchgeführten Überprüfungen sowie relevanter Daten (z. B. Laborbefunde, Arztbriefe in anonymisierter Form) an die Kontaktperson der Pharmakovigilanz bei Sanofi und die zuständige CRO, unter Nennung des Namens des Arztes, dessen Faxnummer und E-Mail-Adresse. Es muss darauf geachtet werden, dass Studienname und Patientenidentifikationsnummer enthalten sind.

#### Kontakt (Sanofi Deutschland):

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## Beobachtungsplan

---

### Kontakt (Sanofi Österreich):

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

### Kontakt CRO:

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Nachträgliche Ergänzungen, Aktualisierungen oder Korrekturen im eCRF:

- Datenergänzungen, Aktualisierungen oder Korrekturen müssen binnen 24 Stunden nach Bekanntwerden im eCRF durchgeführt werden. Bei Korrekturen an zusätzlichen Informationen, für die keine Dokumentationsfelder im eCRF vorhanden sind, müssen diese Informationen binnen 24 Stunden per E-Mail oder Fax an die Kontaktperson der Pharmakovigilanz bei Sanofi und die CRO, unter Nennung des Namens des Arztes, dessen Faxnummer und E-Mail-Adresse, geschickt werden. Es muss darauf geachtet werden, dass Studienname und Patientenidentifikationsnummer sowie ein Vermerk „Aktualisierung“ oder „Korrektur“ enthalten sind. Das eCRF enthält eine feldbezogene Änderungshistorie.

### 13.2 SICHERHEITSRELEVANTE BEOBACHTUNGEN

- Der Arzt muss alle geeigneten Maßnahmen ergreifen, um die Sicherheit der Patienten entsprechend den normalen Gepflogenheiten zu gewährleisten.
- Im Fall eines jeden unerwünschten Ereignisses, das einen Klinikaufenthalt erfordert, 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 Studie beendet hat, weiter fortgesetzt werden muss.
- Im Fall jedes unerwünschten Ereignisses, von dem der behandelnde Arzt irgendwann nach Beendigung der Therapie mit TOUJEO® Kenntnis erlangt und von dem er/sie zu der Überzeugung gelangt, dass dies von Insulin glargin U300 verursacht wurde, und zwar mit hoher objektiver Wahrscheinlichkeit, sollte dies dem Pharmakovigilanzkontakt bei Sanofi mitgeteilt werden.

### 13.3 UMGANG MIT SICHERHEITSDATEN AUS PATIENTENTAGEBÜCHERN

Der Arzt hat die Verpflichtung, die Tagebücher der Patienten zu sichten und dort berichtete unerwünschte Ereignisse im elektronischen Dokumentationssystem (eCRF) zu dokumentieren.

Für die Weiterleitung gelten die in Kap. 13.1.3 beschriebenen Regeln.

## Beobachtungsplan

---

### 13.4 UMGANG MIT DATEN AUS DEN PATIENTENFRAGEBÖGEN

Die auf den Patientenfragebögen vom Patienten dokumentierten Daten werden im Studienbericht separat ausgewertet und dokumentiert. Befindet sich auf einem Patientenfragebogen ein handschriftlicher Zusatzkommentar des Patienten, der ein UE oder unerwünschte Medizinproduktwirkung beschreibt, wird dieses entsprechend erfasst und ausgewertet. Sollten sich während des Arzt-Patienten-Gesprächs und/oder der Durchsicht des vom Patienten ausgefüllten Patientenfragebogens für den Arzt Hinweise auf ein UE/UAW/UESI/unerwünschte Medizinproduktwirkung ergeben, so muss der Arzt dies in der betreffenden Maske des e-CRF dokumentieren. Für die Weiterleitung gelten die in Kap. 1.1.3 beschriebenen Regeln.

### 13.5 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE VON SPEZIELLEM INTERESSE (UESI)

Bei einem unerwünschten Ereignis von speziellem Interesse (UESI) (schwerwiegend oder nicht) handelt es sich um ein Ereignis, dass unter wissenschaftlichen oder medizinischen Gesichtspunkten produkt- oder programmspezifisch ist und für das ein weiterführendes Monitoring und eine rasche Mitteilung seitens des behandelnden Arztes erforderlich sind. Solche unerwünschten Ereignisse erfordern in der Regel eine sorgfältige Dokumentation und Untersuchung, um sie zu charakterisieren. UESIs werden im elektronischen Dokumentationssystem (eCRF) vom Arzt unverzüglich (d. h. binnen 24 Stunden) dokumentiert. Im eCRF befindet sich eine entsprechende Abfrage, ob es sich bei dem dokumentierten UE um ein UESI handelt. Bei dieser Abfrage ist das zutreffende UESI anzukreuzen und die damit verbundene Spezialeingabemaske auszufüllen. Für die Weiterleitung gelten die in Kap. 13.1.3 beschriebenen Regeln.

#### UESIs

- Symptomatische Hypoglykämie: In dieser Beobachtungsstudie sollen zusätzlich symptomatische Hypoglykämien erfasst und als UE dokumentiert werden. Das ist dann der Fall, wenn der Blutzuckerwert  $\leq 70$  mg/dl bzw.  $\leq 3,9$  mmol/l sinkt und gleichzeitig klinische Symptome einer Hypoglykämie auftreten, wie z. B. Schwitzen, Unruhe, Verwirrung etc. Sinkt der Blutzuckerwert  $\leq 56$  mg/dl bzw.  $\leq 3,1$  mmol/l und/oder es ist Fremdhilfe von einer anderen Person erforderlich, handelt es sich um eine schwere symptomatische Hypoglykämie; diese ist als solche in der UE-Berichtseingabemaske des eCRF zu kennzeichnen
- Schwangerschaft eines weiblichen an einer Studie beteiligten Studienteilnehmers (die Schwangerschaft einer Frau, die mit Präparaten von Sanofi, Zentiva, Winthrop oder Genzyme therapiert wird). Sobald eine Schwangerschaft wie auch in Kap. 13.1.1 beschrieben dokumentiert wurde, wird ein Datenerhebungsformular zur Schwangerschaft an den Mitteiler/behandelnden Arzt ausgegeben, damit sichergestellt ist, dass zusätzliche Informationen bezüglich des Ausgangs der Schwangerschaft gesammelt werden.
- Symptomatische Überdosierung mit einem Sanofi-Produkt
- Leberveränderungen, z. B. Leberwertveränderungen, sofern diese vom behandelnden Arzt als klinisch relevant eingestuft werden, sind in der entsprechenden leberspezifischen UE-Maske des eCRF zu dokumentieren.
- UEs, die im Zusammenhang mit einer verstopften Injektionsnadel beim Anwender auftreten, sind wie in Kap. 13.1.2 beschrieben zu dokumentieren.



## Beobachtungsplan

---

Verpflichtungen von Sanofi: Während der Dauer der Studie wird Sanofi den zuständigen Gesundheitsbehörden und den unabhängigen Ethikkommissionen (IEC) oder Institutional Review Boards (IRB) alle Fälle melden, für die beschleunigte Meldekriterien vorliegen und zwar gemäß lokalen und ortsübergreifenden Bestimmungen.

Der Sponsor wird alle während der Dauer der Studie von ihm gemachten Beobachtungen zum Thema Sicherheit im Studienbericht vermerken.

## 14 STATISTISCHE ÜBERLEGUNGEN

### 14.1 BESTIMMUNG DER STICHPROBENGRÖSSE

Da es sich um eine nicht-konfirmatorische Beobachtungsstudie handelt und vorher keine zu prüfenden Hypothesen aufgestellt wurden, wird keine formale Stichprobenumfangs- bzw. Power-Berechnung durchgeführt, sondern lediglich eine nicht-formale Begründung des Stichprobenumfangs gegeben.

#### Ansprechrate/Response:

Um eine große statistische Genauigkeit für die Schätzung der Ansprechraten zu erhalten (ein kurzes 95%-Konfidenzintervall) ist ein großer Stichprobenumfang wünschenswert.

Bei 3.000 Patienten und einer angenommenen Ansprechrate von 30 % für das Erreichen des NBZ-Ziels beträgt das 95%-Konfidenzintervall [28,6 %; 31,4 %]. Bei Ansprechraten von 10 % bzw. 50 % betragen die 95%-Konfidenzintervalle [8,9 %; 11,1 %] bzw. [48,2 %; 51,8 %].

Bei Auswertung von Subgruppen mit 500 Patienten betragen die 95%-Konfidenzintervalle für angenommene Ansprechraten von 10 % bzw. 30 % bzw. 50 %: [7,4 %; 12,6 %] bzw. [26,0 %; 34,0 %] bzw. [45,6 %; 54,4 %].

#### Sicherheit:

Mit 3.000 Patienten ergeben sich folgende statistische Genauigkeiten für die Auswertung der Sicherheit:

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % wird in dieser Studie mindestens ein in dieser Patientenpopulation **selten** auftretendes unerwünschtes Ereignis (1/1.000) beobachtet.

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 25,9 % wird in dieser Studie mindestens ein in dieser Patientenpopulation **sehr selten** auftretendes unerwünschtes Ereignis (1/10.000) beobachtet.

### 14.2 DISPOSITION DER PATIENTEN

n. a.

### 14.3 ANALYSEPOPULATIONEN

Alle eingeschlossenen Patienten werden zur Analyse der Wirksamkeit herangezogen (ITT-Set). Der mITT-Set (modifizierter ITT-Set) enthält alle Patienten für die ausreichend Daten vorliegen, um die Primärvariable auszuwerten.

Der Sicherheits-/Safety-Set besteht aus allen Patienten, die mindestens einmal in der Studie eine Dosis von TOUJEO® bekommen haben.

## Beobachtungsplan

---

### 14.4 STATISTISCHE METHODEN

Dieser Abschnitt enthält genaue Angaben zur Vorbereitung des endgültigen Statistical Analysis Plan (SAP), der vor der Datenbanksperre zu erstellen ist. Jegliche Differenz, die verglichen mit den Angaben im Abschnitt Statistik auftritt, muss im finalen SAP identifiziert und dokumentiert werden.

Für alle erhobenen und davon abgeleiteten Daten werden beschreibende Statistiken erstellt. Für kontinuierliche/stetige Daten sind dies Anzahl der Patienten, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum und, wenn geeignet, und notwendig Quartile und weitere Perzentile. Für kategorielle Daten werden Häufigkeiten, prozentuale Häufigkeiten und, wenn erforderlich, adjustierte prozentuale Häufigkeiten bestimmt. Für geschätzte Parameter werden geeignete 95%-Konfidenzintervalle berechnet.

Die statistischen Auswertungen der Daten haben rein explorativen Charakter.

#### 14.4.1 Analysevariablen

##### Primärvariable:

Ansprechraten (Response) bei 6 und 12 Monaten nach dem Wechsel einer bestehenden BOT auf U300 einmal täglich – Response definiert als NBZ  $\leq 110$  mg/dl ( $\leq 6,1$  mmol/L).

##### Sekundärvariablen:

- Veränderung des NBZ vom Start der Insulintherapie mit U300 bis ca. 6 und ca. 12 Monate nach Behandlungsbeginn und zum Endpunkt
- Zeit bis zum Erreichen des NBZ-Zielwerts, definiert als Zeit von Behandlungsbeginn mit U300 bis zum Zeitpunkt des ersten gemessenen NBZ  $\leq 110$  mg/dl ( $\leq 6,1$  mmol/L)
- Ansprechraten nach ca. 6 und ca. 12 Monaten – Response definiert durch das Erreichen des individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielwerts
- Zeitdauer der Persistenz des NBZ, definiert als Zeit vom Zeitpunkt der ersten Messung eines NBZ  $\leq 110$  mg/dl ( $\leq 6,1$  mmol/L) bis zum Zeitpunkt, wo wieder zum zweiten Mal der NBZ über dem Zielwert liegt, trotz Höhertitration der U300 Dosis, oder bis zum Wechsel der Insulintherapie
- Veränderung des HbA<sub>1c</sub> vom Start der Insulintherapie mit U300 bis ca. 6 und ca. 12 Monate nach Behandlungsbeginn und zum Endpunkt
- Zeit bis zum Erreichen des HbA<sub>1c</sub>-Zielwerts, definiert als Zeit von Behandlungsbeginn mit U300 bis zum Zeitpunkt des ersten gemessenen HbA<sub>1c</sub>  $\leq$  „individueller Zielwert“
- Zeitdauer der Persistenz des HbA<sub>1c</sub>, definiert als Zeit vom Zeitpunkt der ersten Messung eines HbA<sub>1c</sub>  $\leq$  „individueller Zielwert“ bis zum Zeitpunkt, wo wieder zum zweiten Mal der HbA<sub>1c</sub> über dem individuellen Zielwert liegt, trotz Höhertitration der U300 Dosis, oder bis zum Wechsel der Insulintherapie
- Ansprechraten (Response) bzgl. HbA<sub>1c</sub>-Senkung bei ca. 6 und ca. 12 Monaten nach Behandlungsbeginn mit U300 – Response definiert als das Erreichen des vorher festgelegten individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielwerts
- Zeit bis zum Erreichen von Response, definiert als Zeit von Behandlungsbeginn mit U300 bis zum ersten Mal der NBZ  $\leq 110$  mg/dl ( $\leq 6,1$  mmol/L) oder der individuelle HbA<sub>1c</sub>-Zielwert erreicht ist
- Veränderung des 4-Punkt-Blutzucker-Tagesprofils vom Start der Insulintherapie mit U300 bis 6 und 12 Monate nach Behandlungsbeginn und zum Endpunkt

## Beobachtungsplan

---

- Veränderung des Körpergewichts vom Start der Insulintherapie mit U300 bis ca. 6 und ca. 12 Monate nach Behandlungsbeginn und zum Endpunkt
- Dosierung des Basalinsulins beim Start der Insulintherapie mit U300 und ca. 6 und ca. 12 Monate nach Behandlungsbeginn mit U300 und zum Endpunkt
- Auftreten von Hypoglykämien (symptomatische, bestätigte symptomatische und nächtliche)
  - o bestätigt symptomatisch: Ereignisse mit BZ  $\leq 70$  mg/dl ( $\leq 3,9$  mmol/L)
  - o schwer (severe): Ereignisse mit BZ  $\leq 56$  mg/dl ( $\leq 3,1$  mmol/L)
  - o nächtliche Hypoglykämien: Ereignisse zwischen 22 Uhr und 6 Uhr (während der normalen Schlafenszeit des Patienten)
- Auftreten von unerwünschten Ereignissen
- Veränderung der therapiebezogenen Zufriedenheit der Patienten (DTSQs-Fragebogen) [12]

### 14.4.1.1 Hauptkriterien

Gemäß nationalem deutschen EBG-Zeitrahmen sind Responder definiert als Patienten, die ein NBZ  $\leq 110$  mg/dl ( $\leq 6,1$  mmol/L) innerhalb von 6 Monaten nach Start der Insulintherapie mit U300 erreichen und aufrechterhalten. Gemäß aktuellem ADA/EASD-Positionspapier sollen Behandlungsziele für Patienten individualisiert sein. Daher sollen für die HbA<sub>1c</sub>-Senkung individuelle Zielwerte für jeden Patienten durch das HCP bestimmt werden.

### 14.4.1.2 Sonstige Kriterien

n. a.

### 14.4.1.3 Primäranalyse

Für die Schätzung der Ansprechraten werden 95%-Konfidenzintervalle nach exakten Methoden, wie z. B. nach Blyth-Still-Casella, berechnet.

### 14.4.1.4 Sekundäranalysen

Die Schätzung der (medianen) Zeiten bis zum Ansprechen (Response) und die dazugehörigen 95% Konfidenzintervalle werden mit Kaplan-Meier-Methoden, einschließlich der Erstellung von Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven, gemacht.

Subgruppenanalysen werden für alle Variablen bei älteren Patienten (Alter  $\geq 65$  Jahre und Alter  $\geq 75$  Jahre) durchgeführt.

## 14.5 ZWISCHENAUSWERTUNG

Für die Beobachtungsstudie sind zwei Zwischenauswertungen geplant: ca. 3 und ca. 6 Monate nach Studienbeginn.

## 14.6 Weiterführende Analysen

Es ist vorgesehen, mit den aus dieser Studie gewonnenen pseudonymisierten Daten nationale und internationale substanzbezogene Vergleiche durchzuführen.

## Beobachtungsplan

---

# 15 AUFGABEN UND VERANTWORTLICHKEITEN

## 15.1 VERANTWORTLICHKEITEN DES STUDIENKOMITEES

Ein Studienkomitee wird nicht eingesetzt, die 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 behandelnde Arzt wird die Studie gemäß den Bestimmungen dieses Beobachtungsplans in Übereinstimmung mit den lokalen Vorschriften und internationalen Richtlinien durchführen.

Der behandelnde Arzt ist zuständig für:

- die Einholung der schriftlichen Patienteneinwilligung vor deren Einschluss in die Studie
- das Ausfüllen des elektronischen Dokumentationsbogens (eCRF) und die Registrierung sämtlicher studienrelevanten Daten. Er/Sie muss sicherstellen, dass die im eCRF enthaltenen Informationen präzise und exakt sind.
- Jeder zu dokumentierende Patient wird durch den behandelnden Arzt über die Zielsetzung und Durchführung der Beobachtungsstudie 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 10 Jahre (Österreich: 15 Jahre) aufbewahrt. Der Patient wird darauf hingewiesen, dass er seine Teilnahme jederzeit widerrufen kann, ohne dass ihm hieraus Nachteile entstehen.

## 15.3 VERANTWORTLICHKEITEN DES SPONSORS

Sanofi ist dafür verantwortlich, dass alle erforderlichen Schritte unternommen und angemessene Ressourcen bereitgestellt werden, um den reibungslosen Ablauf der Studie zu gewährleisten.

Sanofi trägt die Verantwortung für:

- die lokale Einreichung entsprechend den Datenschutzvorschriften
- die Einreichung der Unterlagen zur Kenntnisnahme bei der Ethikkommission durch den wissenschaftlichen Leiter sowie die Anzeige der Studie bei den lokalen Behörden

Der zuständigen Bundesoberbehörde wird innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Datenerfassung ein Abschlussbericht elektronisch übermittelt.

## 15.4 VERANTWORTLICHKEITEN DES AUFTRAGSFORSCHUNGSINSTITUTS

Das Auftragsforschungsinstitut [REDACTED], stellt das e-CRF bereit und richtet für Fragen der teilnehmenden Ärzte zum elektronischen Dokumentationsystem eine Hotline und eine Trainingsplattform ein. Das Auftragsforschungsinstitut stellt sicher, dass die elektronische Weitergabe der UE/SUE-Meldungen an die betreffenden Pharmakovigilanzabteilungen des Sponsors unverzüglich (spätestens jedoch innerhalb von 24 Stunden) für die Dauer der Studie permanent gewährleistet ist. Es verantwortet die nachträgliche Eingabe der Patientenfragebögen in das e-CRF. Es führt die Honorierung der teilnehmenden Zentren in Österreich. Das Auftragsforschungsinstitut führt bei

## Beobachtungsplan

---

5 % der teilnehmenden Zentren Besuche zur Qualitätssicherung in den Praxen durch. Ferner erstellt das Auftragsforschungsinstitut den statistischen Analysenplan, den Datenmanagementplan, inklusive eines Datenvalidierungsplans, und verantwortet die Datenanalyse und Erstellung des Abschlussberichts.

## 16 ETHISCHE STANDARDS UND REGULIERUNGSNORMEN

### 16.1 ETHISCHE PRINZIPIEN, GESETZE UND VORSCHRIFTEN

Diese Studie wird in Übereinstimmung mit den Richtlinien für gute epidemiologische Praxis [10,11] und gemäß den lokalen gesetzlichen und ethischen Richtlinien durchgeführt.

Jedes Teilnehmerland muss auf lokaler Ebene sicherstellen, dass alle für die Zulassung erforderlichen Vorschriften eingehalten werden (z. B. Ethikkommissionen), einschließlich lokaler Datenschutzbestimmungen.

## 17 ADMINISTRATIVE ERWARTUNGEN

### 17.1 AUFBEWAHRUNGSPFLICHTEN DER TEILNEHMENDEN ÄRZTE

Der behandelnde Arzt wird alles Notwendige für die Aufbewahrung der Studiendokumentation bis zum Ende der Studie veranlassen. Zusätzlich wird der behandelnde Arzt alle lokalen Vorschriften/Empfehlungen in Bezug auf die Aufbewahrung von Patientendaten einhalten.

Es wird empfohlen, dass der Arzt die Studiendokumentation zehn (10) Jahre nach Ende oder Abbruch der Studie aufhebt, sofern in der Vereinbarung mit dem Arzt im Rahmen zusätzlicher Standards und/oder lokaler Vorschriften nichts anderes vereinbart ist. Die Patienteninformation und Einwilligungserklärung sowie die Patientenidentifikationsliste sind je nach lokalen Anforderungen 10 bzw. 15 Jahre aufzubewahren.

Dennoch sind im Fall einer längeren Aufbewahrungsfrist stets geltende Vorschriften zu berücksichtigen.

### 17.2 VERTRAULICHKEIT

Jegliches dem behandelnden 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 elektronischen Dokumentationsbogens (eCRF), sind ausschließliches Eigentum von Sanofi.

Diese Materialien oder Informationen (sowohl insgesamt als auch Teile davon) dürfen vom behandelnden Arzt oder einer anderen Person, die seinem/ihrer Team angehört, nicht ohne vorheriges schriftliches Einverständnis von Sanofi weitergegeben werden.

Der behandelnde Arzt muss sämtliche Informationen, die er während der 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.

## Beobachtungsplan

---

### 17.3 DATENSCHUTZ

Für die Verarbeitung von Personendaten der Patienten und des behandelnden Arztes, die in der Datenbank von Sanofi enthalten sind, gelten die lokal anwendbaren gesetzlichen Vorschriften.

Werden Personendaten des behandelnden Arztes und/oder der Patienten archiviert oder verarbeitet, muss Sanofi alle geeigneten Maßnahmen ergreifen, damit kein unbefugter Dritter Zugang zu diesen Daten erhält.

Die Dokumentation im e-CRF erfolgt mit Hilfe einer Codenummer (Pseudonymisierung der Daten). Nur auf der Patienteneinverständniserklärung, von der je ein Exemplar der teilnehmende Patient und der untersuchende 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 und wird vom Arzt je nach lokalen Anforderungen 10 bzw. 15 Jahre aufbewahrt.

Die Speicherung der Daten erfolgt auf Servern des unter Vertrag genommenen auswertenden Auftragsforschungsinstituts sowie bei Sanofi und erfolgt unter Einhaltung datenschutzrechtlicher Bestimmungen. Die teilnehmenden Patienten werden in der Patienteninformation entsprechend aufgeklärt und erklären ihre Zustimmung zu diesem Vorgehen schriftlich in der Patienteneinverständniserklärung.

### 17.4 VERSICHERUNG

Nicht zutreffend.

### 17.5 SANOFI AUDITS UND INSPEKTIONEN DURCH REGULIERUNGSBEHÖRDEN

Der behandelnde 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 behandelnde 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 Arzt an Sanofi mitgeteilt.

Der behandelnde Arzt muss geeignete Maßnahmen ergreifen, wie von Sanofi gefordert, um sämtliche während des Audits oder der Inspektion aufgetauchten Probleme zu beheben.

## Beobachtungsplan

---

### **17.6 VORZEITIGER ABBRUCH EINER STUDIE ODER VORZEITIGE SCHLIESSUNG EINES STUDIEN- STANDORTES**

Sanofi kann jederzeit und aus jedem beliebigen Grund beschließen, die Studie nicht fortzusetzen; die Entscheidung wird dem beteiligten Arzt schriftlich mitgeteilt.

Dies gilt analog, sollte der Arzt sich für ein Ausscheiden aus der Studie entscheiden, so muss er/sie Sanofi schriftlich informieren.

Falls dies laut örtlichen Bestimmungen vorgeschrieben ist, sind die Ethikkommissionen und die zuständigen Behörden zu informieren.

### **17.7 EIGENTUM UND VERWENDUNG VON DATEN UND STUDIENERGEBNISSEN**

Die Verwendung der Daten ist ohne Genehmigung von Sanofi nicht möglich.

Der wissenschaftliche Leiter hat in vollem Umfang Zugriff auf die endgültigen Daten, zum Zweck einer entsprechenden akademischen Analyse und Meldung der Studienergebnisse.

### **17.8 PUBLIKATIONEN**

Alle teilnehmenden Ärzte geben dem wissenschaftlichen Leiter alle Befugnisse für die erste Präsentation und/oder die Erstveröffentlichung der Ergebnisse. Vor der Erstveröffentlichung ist keine andere Veröffentlichung gestattet. Jede spätere Präsentation oder Publikation (gilt auch für Unterstudien) durch einen Studienteilnehmer muss vom wissenschaftlichen Leiter genehmigt werden und auf die 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 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 erscheinen 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 LITERATURHINWEISE

1. Hauner H, *et al. Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 2632-8
2. Matthaei S *et al. Diabetologie* 2009; 4: 32-64
3. Köster I *et al. Diabetologia* 2006; 49: 1498-504
4. Nathan DM *et al. Diabetes Care* 2008; 31: 173-5; American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl. 1): S4-S10
5. Inzucchi SE *et al. Diabetologia* 2012; 55: 1577-96
6. Matthaei S *et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 522-57
7. Fritsche A *et al. Ann Intern Med* 2003; 138: 8953-9; Yki-Järvinen H *et al. Diabetologia* 2006; 49: 442-51
8. Davies M *et al. Diabetes Care* 2005; 28: 1282-8
9. Fachinformation TOUJEO®, Stand: Mai 2015
10. International Society for Pharmacoepidemiology, April 2007. 'Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices'
11. Good Epidemiological Practice (GEP) proper conduct in epidemiology research – IEA European Federation (April 2007)
12. DTSQs © Prof. Claire Bradley 9/93. German for Germany 18.4.07 (from standard UK English rev. 7/94) Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham, Surrey, TW20 0EX; UK
13. Weng TC *et al. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2010; 139-151