

Beobachtungsplan

Nicht-Interventionelle Studie zur Erfassung der Wirksamkeit von Insulin glargin U300 (TOUJEO®) bei Neueinstellung von Patienten mit Typ-2-Diabetes auf eine basalunterstützte orale Therapie

WIRKSTOFF: Insulin glargin U300

STUDIENNUMMER: GLARGL07589

STUDIENNAME: TOUJEO-I

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

NAMEN UND ANSCHRIFTEN VON

PROJEKTLEITUNG

Name:

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

WISSENSCHAFTLICHER LEITER

Deutschland

Name:

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

Österreich

Name:

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

PHARMAKOVIGILANZ

Deutschland

Anschrift:

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

Österreich

Anschrift:

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

Beobachtungsplan

BIOSTATISTIK

Name: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

NIS-MANAGEMENT

Name: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

SPONSOR

Deutschland

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

Auftragsforschungsinstitut (CRO)

Name der CRO: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Beobachtungsplan

1 ÜBERSICHT

WIRKSTOFF: Insulin glargin U300

STUDIENNr.: GLARGL07589

TITEL Nicht-Interventionelle Studie zur Erfassung der Wirksamkeit von Insulin glargin U300 (TOUJEO®) bei Neueinstellung von Patienten mit Typ-2-Diabetes auf eine basalunterstützte orale Therapie

STANDORT Deutschland, Österreich

WISSENSCHAFTLICHER LEITER

[REDACTED]
[REDACTED]

STUDIENZIEL(E)

Primärziel

Untersuchung der Erfolgsrate der Initiierung einer BOT mit Insulin glargin U300 nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten.

Als Erfolg wird hierbei das Erreichen des vordefinierten HbA_{1c}-Therapieziels gewertet.

Sekundärziel(e)

Anteil Patienten mit einem NBZ ≤ 110 mg/dl ($\leq 6,1$ mmol/L)

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

Therapiedauer im Zielbereich (Persistenz = die Zeit zwischen der ersten Messung eines NBZ im Zielbereich [NBZ ≤ 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_{1c}-Veränderungen zum Ausgangswert nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten

Zeit bis zum erstmaligen Erreichen des individuell vordefinierten HbA_{1c}-Zielwerts

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

Beobachtungsplan

HbA_{1c}-Erfolgsquote nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten (Erfolg = Kombination aus Erreichen des Ziel-NBZ ≤ 110 mg/dl [$\leq 6,1$ mmol/L] und Erreichen des individuellen HbA_{1c}-Zielwerts)

Zeit bis zum Erreichen des Ziel-NBZ ≤ 110 mg/dl ($\leq 6,1$ mmol/L) oder des individuellen HbA_{1c}-Zielwerts

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

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

Basalinsulindosis nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten

Hypoglykämieraten (symptomatisch [+bestätigt], alle nächtlichen)

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

- schwer: ≤ 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) [11] zum Ausgangswert nach ca. 12 Monaten

STUDIENDESIGN & -DAUER

Prospektiv, multizentrisch, international,
nicht-interventionell in Bezug auf die Behandlungsstrategie,
Beobachtungsdauer: 12 Monate

STUDIENPOPULATION

Selektionskriterien für die Dokumentation eines Patienten

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

Selektionskriterien gegen die Dokumentation eines Patienten

Typ-1-Diabetes mellitus, bestehende Insulintherapie, Schwangerschaft, Kontraindikationen zur Therapie mit Insulin glargin U300, bestehende Schwangerschaft, Krebserkrankung, Drogen- oder Alkoholabusus, Demenz

Erwartete Patientenzahlen

3.500 Patienten aus ca. 790 Zentren

Beobachtungsplan

REKRUTIERUNGSMODALITÄTEN **Wahl des Arztes**

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

Wahl der Patienten

Patienten, bei denen der Arzt vorab, unabhängig von der Studie, die Einleitung einer BOT mit Insulin glargin U300 aufgrund einer unzureichenden oralen Therapie beschlossen hat.

ENDPUNKTE

Qualität der Blutzuckereinstellung (HbA_{1c} , NBZ)

Therapiesicherheit (unerwünschte Ereignisse, Hypoglykämien)

GESAMMELTE HAUPTDATEN

Die Hauptdokumentationszeitpunkte sind zu den Zeitpunkten 0, ca. 6 und ca. 12 Monate nach Dokumentationsbeginn (mit monatlichen weniger ausführlichen Zwischendokumentationen). Erfasst werden dabei, sofern vorhanden:

Gewicht, HbA_{1c} , NBZ, Dosisanpassungen, Therapiedaten, Hypoglykämien und unerwünschte Ereignisse

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.

Ansprechrate/Response:

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

Bei 3.500 Patienten und einer angenommenen Ansprechrate von 40 % für das Erreichen des individuellen HbA_{1c} -Ziels beträgt das 95%-Konfidenzintervall [38,4 %; 41,6 %]. Bei Ansprechraten von 20 % bzw. 50 % betragen die 95%-Konfidenzintervalle [18,7 %; 21,3 %] bzw. [48,3 %; 51,7 %].

Bei Auswertung von Subgruppen mit 500 Patienten betragen die 95%-Konfidenzintervalle für angenommene Ansprechraten von 20 % bzw. 40 % bzw. 50 %: [16,5 %; 23,5 %] bzw. [35,7 %; 44,3 %] bzw. [45,6 %; 54,4 %].

Beobachtungsplan

Sicherheit:

Mit 3.500 Patienten ergeben sich folgende statistische Genauigkeiten für die Auswertung der Sicherheit:

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 97 % wird in dieser Studie mindestens ein in dieser Patientenpopulation **selten** auftretendes unerwünschtes Ereignis (1/1.000) beobachtet.

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 29,5 % 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: Mai 2015

Patientendokumentation: Juni 2015 bis September 2016

Österreich

Beratung durch Ethikkommission: Q3 2015

Patientendokumentation: Q3 2015 bis Q2 2017

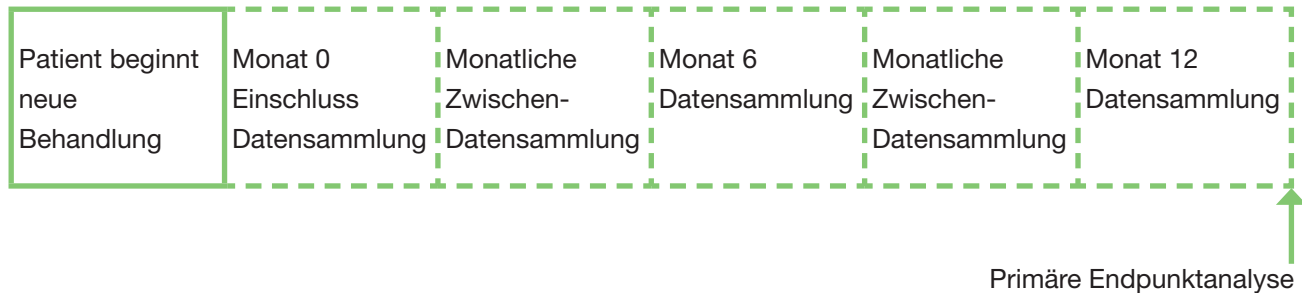
Datenbankschluss: Q4 2017

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 vorgeschriebenen 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 _{1c} , Blutfette	X		X		X
Nüchternblutzucker	X	X	X	X	X
Größe	X				
Gewicht	X		X		X
BZ-Tagesprofil	X		X		X
Insulindosis	X	X	X	X	X
Hypoglykämien	X	X ^a	X	X ^b	X
Schwere Hypoglykämien	X	X ^a	X	X ^b	X
Unerwünschte Ereignisse		X ^a	X	X ^b	X
Therapiezufriedenheit des Patienten	X				X

a: nur zur Zwischendokumentation 1.3

b: nur zur Zwischendokumentation 2.3

Beobachtungsplan

INHALTSVERZEICHNIS

1 ÜBERSICHT	4
2 FLOWCHARTS	8
2.1 GRAFISCHES STUDIENDESIGN	8
2.2 FLOWCHART DER STUDIE	8
3 INHALTSVERZEICHNIS	9
4 ABKÜRZUNGSLISTE	11
5 EINLEITUNG AND RATIONALE	12
5.1 HINTERGRUND	12
5.2 RATIONALE	12
6 STUDIENZIELE	12
6.1 PRIMÄR	12
6.2 SEKUNDÄR	13
7 STUDIENDESIGN	13
7.1 BESCHREIBUNG DES STUDIENDESIGNS	13
7.2 DAUER DER STUDIE/BETEILIGUNG PRO PATIENT	13
7.3 EVALUIERUNGSKRITERIEN	14
8 PATIENTENSELEKTION	15
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
9 WAHL DER TEILNEHMENDEN ÄRZTE	15
10 BEHANDLUNGEN	16
11 DATENSAMMLUNG	16
11.1 ZEITPLAN FÜR DATENERHEBUNG	16
11.2 DEFINITION DER QUELLDATEN	16
11.3 GESAMMELTE DATEN	16
11.3.1 Dokumentation 1 zu Beobachtungsbeginn	16
11.3.2 Zwischendokumentationen (monatlich während Monat 0 bis 6)	16
11.3.3 Dokumentation 2 nach ca. 6 Monaten	17
11.3.4 Zwischendokumentationen (monatlich während Monat 6 bis 12)	17
11.3.5 Dokumentation 3 nach ca. 12 Monaten	17
11.3.6 Abfrage der Statintherapie	18
11.4 LOGISTISCHER ASPEKT	19
12 DATENMANAGEMENT	19
12.1 DATENSAMMLUNG, VALIDIERUNG UND DATENQUALITÄTSKONTROLLE AUF EBENE VON SANOFI	19
12.2 MONITORING UND DATENQUALITÄTSKONTROLLE AM PRÜFORT	19

Beobachtungsplan

13. MANAGEMENT UND BERICHT ÜBER UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE / UNERWÜNSCHTE REAKTIONEN	20
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
14 STATISTISCHE ÜBERLEGUNGEN	25
14.1 BESTIMMUNG DER STICHPROBENGROSSE	25
14.2 DISPOSITION DER PATIENTEN	25
14.3 ANALYSEPOPULATIONEN	25
14.4 STATISTISCHE METHODEN	25
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
15 AUFGABEN UND VERANTWORTLICHKEITEN	27
15.1 VERANTWORTLICHKEITEN DER STUDIENKOMITEES	27
15.2 VERANTWORTLICHKEITEN DER TEILNEHMENDEN ÄRZTE	27
15.3 VERANTWORTLICHKEITEN DES SPONSORS	28
15.4 VERANTWORTLICHKEITEN DES AUFTRAGSFORSCHUNGSINSTITUTS	28
16 ETHISCHE PRINZIPIEN	28
16.1 ETHISCHE PRINZIPIEN, GESETZE UND VORSCHRIFTEN	28
17 ADMINISTRATIVE ERWARTUNGEN	29
17.1 AUFBEWAHRUNGSPFLICHTEN AN STUDIENORTEN	29
17.2 VERTRAULICHKEIT	29
17.3 DATENSCHUTZ	29
17.4 VERSICHERUNG	30
17.5 SANOFI AUDITS UND INSPEKTIONEN DURCH REGULIERUNGSBEHÖRDEN	30
17.6 VORZEITIGER ABBRUCH EINER STUDIE ODER VORZEITIGE SCHLIESSUNG EINES STUDIENSTANDORTES	30
17.7 EIGENTUM UND VERWENDUNG VON DATEN UND STUDIENERGEBNISSEN	30
17.8 PUBLIKATIONEN	31
18 LITERATURHINWEISE	31

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
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin
ICDS	Integrated Clinical Data Standards
IEC	Independent Ethics Committee
IRB	Institutional Review Board
LPO	Last Patient Out, letzte Patientenvisite der Studie
NBZ	Nüchternblutzucker
NIS	Nicht-Interventionelle Studie
OAD	orales Antidiabetikum
SAP	Statistical Analysis Plan
SmPC	Summary of Product Characteristics (Fachinformation)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T1DM	Typ 1 Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

5 EINLEITUNG AND RATIONALE

5.1 HINTERGRUND

Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) zeichnet sich weltweit durch eine stetig zunehmende Prävalenz aus. Die Stoffwechselerkrankung zählt zu den häufigsten Krankheitsbildern in der täglichen Praxis und stellt für das Gesundheitssystem eine zunehmend große Herausforderung dar [1]. Zur Reduktion der insbesondere durch die Folgeschäden entstehenden Kosten muss eine optimale antidiabetische Therapie bei Patienten mit T2DM erfolgen [2,3].

Der Beginn einer Insulintherapie erfolgt üblicherweise dann, wenn mit oralen Antidiabetika (OAD) über mehr als 6 Monate ein HbA_{1c}-Zielwert < 7,0 % nicht mehr erreicht werden kann [4,5]. Als vorrangige Option für den Einstieg in die Insulintherapie als Zugabe zu oraler antihyperglykämischer Therapie empfehlen die aktuellen evidenzbasierten Leitlinien (EBL) (Deutsche Diabetes Gesellschaft [DDG] und nationale Versorgungsleitlinie) die einmal tägliche Zugabe von Basalinsulin (basalunterstützte orale Therapie, BOT) [6].

Mit der höherkonzentrierten Formulierung von Insulin glargin (TOUJEO®) ist es gelungen, eine stabile und über 24 h hinausgehende Wirkung des Basalinsulins zu erreichen, was für die Wirksamkeit des therapeutischen Vorgehens als vorteilhaft angesehen werden darf [7]. Ziel dieser nicht-interventionellen Untersuchung ist die Erfassung der Wirksamkeit einer BOT bei Initiierung mit Insulin glargin U300 in der täglichen Praxis (HbA_{1c}-Zielwerterreichung).

5.2 RATIONALE

Da in Ergänzung zu klinischen Studienergebnissen aktuelle Versorgungsdaten aus der täglichen Praxis zur Frage der Wirksamkeit von Insulin glargin U300 bei der Blutzuckerkontrolle noch nicht in ausreichender Form vorliegen, ist es von medizinischer Bedeutung, diese Daten zu erheben. Um die Nachhaltigkeit der Umstellung auf Insulin glargin U300 zu evaluieren, wird die Beobachtung über einen Zeitraum von 12 Monaten durchgeführt.

6 STUDIENZIELE

Die TOUJEO-I-Beobachtungsstudie verfolgt folgende Ziele:

6.1 PRIMÄR

Untersuchung der Erfolgsrate der Initiierung einer BOT mit Insulin glargin U300 nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten. Als Erfolg wird hierbei das Erreichen des vordefinierten HbA_{1c}-Therapieziels gewertet.

Beobachtungsplan

6.2 SEKUNDÄR

- Veränderungen des Nüchternblutzuckers zum Ausgangswert nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten
- Erreichen eines Nüchternblutzuckers ≤ 110 mg/dl ($\leq 6,1$ mmol/L) nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten
- Zeit bis zum Erreichen des Ziel-Nüchternblutzuckers ≤ 110 mg/dl ($\leq 6,1$ mmol/L)
- Therapiedauer im Zielbereich (Persistenz = die Zeit zwischen der ersten Messung eines Nüchternblutzuckers im Zielbereich [NBZ ≤ 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_{1c}-Veränderungen zum Ausgangswert nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten
- Zeit bis zum erstmaligen Erreichen des individuell vordefinierten HbA_{1c}-Zielwerts
- Therapiedauer im HbA_{1c}-Zielbereich (Persistenz = die Zeit zwischen der ersten Messung eines HbA_{1c} im individuellen Zielbereich bis zur zweiten Bestimmung eines HbA_{1c} oberhalb des Zielbereichs trotz Titrationsversuch mit Insulin glargin U300 oder bis zum Wechsel zu einer anderen Form der Insulintherapie)
- HbA_{1c}-Erfolgsquote nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten (Erfolg = Kombination aus Erreichen des Ziel-NBZ ≤ 110 mg/dl [$\leq 6,1$ mmol/L] oder Erreichen des individuellen HbA_{1c}-Zielwerts)
- Zeit bis zum Erreichen des Ziel-NBZ ≤ 110 mg/dl ($\leq 6,1$ mmol/L) oder des individuellen HbA_{1c}-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 ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/L)
 - schwer: ≤ 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) [11] zum Ausgangswert nach ca. 12 Monaten

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 Einstellung 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 U 300 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 und ca. 12 Monaten. In monatlichen Abständen sollen wenige Therapiedaten dokumentiert werden.

Beobachtungsplan

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 Erreichung des individuell vorgegebenen HbA_{1c}-Zielwerts) bei der Gesamtgruppe bzw. den nach Lebensalter stratifizierten Subgruppen.

Sekundäre Evaluierungskriterien:

- Veränderung des HbA_{1c} vom Start der Insulintherapie bis ca. 6 bzw. ca. 12 Monate nach Behandlungsbeginn und zum Endpunkt
- Veränderung des NBZ vom Start der Insulintherapie bis ca. 6 bzw. ca. 12 Monate nach Behandlungsbeginn und zum Endpunkt
- Response-Raten ca. 6 bzw. ca. 12 Monate nach Behandlungsbeginn mit Insulin glargin und zum Endpunkt – Response definiert durch NBZ ≤ 110 mg/dl (≤ 6,1 mmol/L)
- Response-Raten ca. 6 bzw. ca. 12 Monate nach Behandlungsbeginn mit Insulin glargin und zum Endpunkt – Response definiert durch Erreichen des individuellen HbA_{1c}-Zielwerts
- Response-Raten ca. 6 bzw. ca. 12 Monate nach Behandlungsbeginn mit Insulin glargin und zum Endpunkt – Response definiert durch NBZ ≤ 110 mg/dl (≤ 6,1 mmol/L) und Erreichen des individuellen HbA_{1c}-Zielwerts
- Zeit bis Erreichen von Response (Response definiert durch NBZ ≤ 110 mg/dl [≤ 6,1 mmol/L] und/oder Erreichung des individuell vorgegebenen HbA_{1c}-Zielwerts)
- Zeit bis zur NBZ-Zielerreichung, definiert durch Zeit von Behandlungsbeginn mit Insulin glargin bis zur ersten Messung mit NBZ ≤ 110 mg/dl (≤ 6,1 mmol/L)
- Zeit bis zur individuellen HbA_{1c}-Zielerreichung
- Zeit bis zur NBZ- und individuellen HbA_{1c}-Zielerreichung
- Dauer (Persistenz) der jeweiligen Response bzw. Zielerreichung. Dabei wird ein Wechsel der Insulintherapie ebenfalls als Ende der Response bzw. Zielerreichung gewertet.
- Inzidenz von Hypoglykämien (symptomatische, bestätigte symptomatische [BZ ≤ 70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/L)], nächtliche, schwere und schwere nächtliche Hypoglykämien [„schwer“ definiert durch: BZ ≤ 56 mg/dl (≤ 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
- Veränderung der therapiebezogenen Zufriedenheit der Patienten (DTSQs-Fragebogen) [11]

8 PATIENTENSELEKTION

8.1 STICHPROBENUMFANG

Es ist geplant, insgesamt 3.500 Patienten in ca. 790 Zentren in 2 Ländern – zu dokumentieren (Deutschland: ca. 3.250 Patienten in 770 Zentren; Österreich: ca. 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
- orale antidiabetische Therapie (auch Mehrfachkombinationen)
- $7,5 \% \leq \text{HbA}_{1c} \leq 10,0 \%$
- Alter ≥ 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
- bestehender Insulintherapie
- Kontraindikationen zur Therapie mit Insulin glargin U300
- bestehender Schwangerschaft
- bestehender Krebserkrankung
- bekanntem Alkohol- oder Drogenabusus
- Demenz bzw. allgemeinem Unvermögen, den Inhalt der Beobachtungsstudie zu verstehen

8.4 REKRUTIERUNGSMODALITÄTEN

Im Rahmen dieser nicht-interventionellen Studie sollen T2DM-Patienten dokumentiert werden, die mit oraler Therapie den gem. Leitlinien anzustrebenden HbA_{1c} -Wert $< 7,0 \%$ nicht mehr erreichen und für die der behandelnde Arzt eine Intensivierung ihrer Therapie mit Zugabe eines Basalinsulins im Sinne einer BOT mit Insulin glargin U300 vorgesehen hat. Dabei muss der Arzt die Entscheidung für die Therapie mit Insulin glargin U300 bereits vor Initiierung und vollkommen unabhängig von einer möglichen Teilnahme an der TOUJEO-I-Beobachtungsstudie getroffen haben.

9 WAHL DER TEILNEHMENDEN ÄRZTE

Die Beobachtungsstudie wird bei niedergelassenen allgemeinmedizinisch, internistisch und praktisch tätigen Ärzten, allgemeinärztlich tätigen Diabetologen sowie in Diabetesambulanzen in den Ländern Deutschland und Österreich durchgeführt, die entsprechend der Zulassung bei ihren Patienten Insulin glargin U300 zur Therapie des T2DM im Rahmen einer BOT einsetzen.

10 BEHANDLUNGEN

Für die Verordnung von Therapien ist der Arzt eigenverantwortlich zuständig.

Patienten, die in die Studie 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, nach ca. 6 und nach ca. 12 Monaten 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
- Anamnestische Angaben zum Diabetes, inkl. Diabetesdauer
- Größe, Gewicht
- Begleiterkrankungen
- Blutfette, lipidsenkende Therapie
- HbA_{1c}, Nüchternblutzucker (NBZ)
- Bisherige antidiabetische Therapie
- Blutzuckertagesprofil (sofern vorhanden)
- Aktuelle antidiabetische Therapie
- Therapiebezogene Zufriedenheit der Patienten (DTSQs-Fragebogen) [11]

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)

Beobachtungsplan

11.3.3 DOKUMENTATION 2 NACH CA. 6 MONATEN

(soweit routinemäßig erhoben bzw. letzter verfügbarer Wert)

- Gewicht
- Alle verfügbaren HbA_{1c}-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 (≤ 70 mg/dl bzw. $\leq 3,9$ mmol/l) seit Dokumentation 1
- Schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe benötigten und/oder durch Blutzuckermessung bestätigt wurden (≤ 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 bis 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_{1c}-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
- Symptomatische Hypoglykämien seit Dokumentation 2
- Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (≤ 70 mg/dl bzw. $\leq 3,9$ mmol/l) seit Dokumentation 2
- Schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe benötigten und/oder durch Blutzuckermessung bestätigt wurden (≤ 56 mg/dl bzw. $\leq 3,1$ mmol/l) seit Dokumentation 2
- Nächtliche Hypoglykämien seit Dokumentation 2
- Schwere nächtliche Hypoglykämien seit Dokumentation 2

Beobachtungsplan

- Unerwünschte Ereignisse (UE) seit Dokumentation 2
- Therapiebezogene Zufriedenheit der Patienten (DTSQs-Fragebogen) [11]

Bei Therapiewechsel im Beobachtungszeitraum:

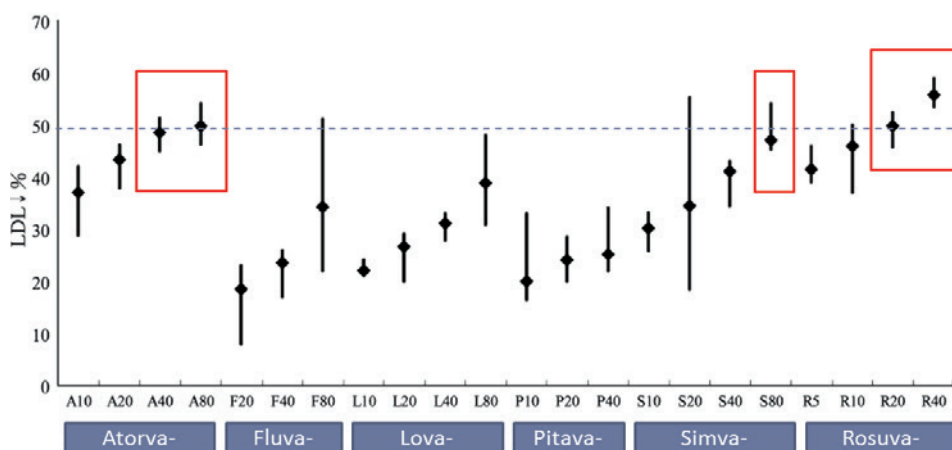
- Neue Insulin-Therapieform (Präparate, Applikationsfrequenz, Dosis)
- Orale antidiabetische Begleittherapie
- Gründe für den Therapiewechsel

11.3.6 Abfrage der Statintherapie

Die Abfrage der Statintherapie basiert auf dem durch Weng et al. etabliertem Schema [12].

- intensiv Statintherapie (z. B. Simvastatin 80 mg, Atorvastatin ≥ 40 mg, Rosuvastatin ≥ 20 mg)
- moderat (z. B. Simvastatin ≤ 40 mg, Atorvastatin ≤ 20 mg, Rosuvastatin ≤ 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 eine Mappe mit folgenden Unterlagen:

- NIS-Vertrag
- Beobachtungsplan
- Patientenidentifikationsliste (die vom behandelnden Arzt archiviert wird)
- Patiententracking-Log
- 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) [11]
- (S)UE/Hypoglykämie-Berichtsbögen für den Fall, dass das eCRF Dokumentationssystem nicht funktioniert
- Fachinformation TOUJEO® [9]
- Kurzanleitung für das elektronische Datenerfassungssystem (eCRF)

12 DATENMANAGEMENT

12.1 DATENSAMMLUNG, VALIDIERUNG UND DATENQUALITÄTSKONTROLLE AUF EBENE VON SANOFI

Bei der elektronischen Datenerfassung werden die Dokumentationsbögen durch das Auftragsforschungsinstitut [REDACTED] zur Verfügung gestellt und sind über folgenden Weblink mit jedem Internetbrowser erreichbar: [REDACTED]

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 sogenannte 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-Eingabemaske 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 (sogenannte 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 unerwünschte 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 Stellen des elektronischen Dokumentationssystems (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) des elektronischen Dokumentationssystems (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® Solostar-Pens) vor, ist die entsprechende Eingabemaske im elektronischen Dokumentationssystem (eCRF) durch den Arzt auszufüllen. Für die Weiterleitung gelten die in Kap. 13.1.3 beschriebenen Regeln.

Wurde gleichzeitig ein UE berichtet, so muss zusätzlich zur Eingabemaske „blocked needle“ auch die UE-Eingabemaske im elektronischen Dokumentationssystem mit Verweis auf den Verdacht einer „blocked needle“ ausgefüllt werden. 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 eCRF; das System wird die Meldung automatisch an die Kontaktperson der Pharmakovigilanz bei Sanofi und die zuständige CRO versenden, nach Genehmigung des Arztes im eCRF oder automatisch nach einer festgelegten Frist.
- Sollte wegen einer technischen 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):

E-Mail: [REDACTED]
[REDACTED]

Kontakt (Österreich):

E-Mail: [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: +49 (0)180 222 2010

Weiterleitung von Zusatzinformationen (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):

E-Mail: [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 TOUJEO® 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 eCRF 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, das unter wissenschaftlichen oder medizinischen Gesichtspunkten produkt- oder programmspezifisch ist und für das ein weiterführendes Monitoring und eine rasche Mitteilung seitens des behandelnden Arztes erforderlich ist. 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 ≤ 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 ≤ 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-Berichtsmaske 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 bzw. Kap. 13.1.3 beschrieben dokumentiert und weitergeleitet 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.

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.

Beobachtungsplan

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 STICHPROBENGROSSE

Da es sich um eine nicht-konfirmatorische Beobachtungsstudie handelt und vorher keine zu prüfende 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 3.500 Patienten und einer angenommenen Ansprechrate von 40 % für das Erreichen des individuellen HbA_{1c}-Ziels beträgt das 95%-Konfidenzintervall [38,4 %; 41,6 %]. Bei Ansprechraten von 20 % bzw. 50 % betragen die 95%-Konfidenzintervalle [18,7 %; 21,3 %] bzw. [48,3 %; 51,7 %].

Bei Auswertung von Subgruppen mit 500 Patienten betragen die 95%-Konfidenzintervalle für angenommene Ansprechraten von 20 % bzw. 40 % bzw. 50 %: [16,5 %; 23,5 %] bzw. [35,7 %; 44,3 %] bzw. [45,6 %; 54,4 %].

Sicherheit:

Mit 3.500 Patienten ergeben sich folgende statistische Genauigkeiten für die Auswertung der Sicherheit:

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 97 % wird in dieser Studie mindestens ein in dieser Patientenpopulation selten auftretendes unerwünschtes Ereignis (1/1.000) beobachtet.

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 29,5 % 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.

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.

Beobachtungsplan

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 Erreichen des individuellen HbA_{1c}-Zielwerts.

Sekundärvariablen:

- Veränderung des NBZ vom Start der Insulintherapie mit U300 bis 6 und 12 Monate nach Behandlungsbeginn und zum Endpunkt
- Erreichen eines NBZ ≤ 110 mg/dl ($\leq 6,1$ mmol/L) bis 6 und 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 ≤ 110 mg/dl ($\leq 6,1$ mmol/L).
- Zeitdauer der Persistenz des NBZ, definiert als Zeit vom Zeitpunkt der ersten Messung eines NBZ ≤ 110 mg/dl ($\leq 6,1$ mmol/L) bis zum Zeitpunkt, wo wieder zum zweiten Mal der NBZ über dem Zielwert liegt, trotz Höher Titration der U300 Dosis, oder bis zum Wechsel der Insulin Therapie.
- Veränderung des HbA_{1c} vom Start der Insulintherapie mit U300 bis 6 und 12 Monate nach Behandlungsbeginn und zum Endpunkt
- Zeit bis zum Erreichen des HbA_{1c}-Zielwerts, definiert als Zeit von Behandlungsbeginn mit U300 bis zum Zeitpunkt des ersten gemessenen HbA_{1c} $\leq$ „individueller Zielwert“
- Zeitdauer der Persistenz des HbA_{1c}, definiert als Zeit vom Zeitpunkt der ersten Messung eines HbA_{1c} $\leq$ „individueller Zielwert“ bis zum Zeitpunkt, wo wieder zum zweiten Mal der HbA_{1c} über dem individuellen Zielwert liegt, trotz Höher Titration der U300 Dosis, oder bis zum Wechsel der Insulintherapie
- Ansprechraten (Response) bzgl. HbA_{1c}-Senkung bei 6 und 12 Monaten nach Behandlungsbeginn mit U300 – Response definiert als das Erreichen des vorher festgelegten individuellen HbA_{1c}-Zielwerts
- Zeit bis zum Erreichen von Response, definiert als Zeit von Behandlungsbeginn mit U300 bis zum ersten Mal der NBZ ≤ 110 mg/dl ($\leq 6,1$ mmol/L) oder der individuelle HbA_{1c}-Zielwert erreicht ist
- Veränderung des 4-Punkt-Blutzuckertagesprofils vom Start der Insulintherapie mit U300 bis 6 und 12 Monate nach Behandlungsbeginn und zum Endpunkt
- Veränderung des Körpergewichts vom Start der Insulintherapie mit U300 bis 6 und 12 Monate nach Behandlungsbeginn und zum Endpunkt
- Dosierung des Basalinsulins beim Start der Insulintherapie mit U300 und 6 und 12 Monate nach Behandlungsbeginn mit U300 und zum Endpunkt
- Auftreten von Hypoglykämien (symptomatische, bestätigte symptomatische und nächtliche)
 - o bestätigt symptomatisch: Ereignisse mit BZ ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/L)
 - o schwer (severe): Ereignisse mit BZ ≤ 56 mg/dl (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) [11]

Beobachtungsplan

14.4.1.1 Hauptkriterien

Gemäß nationalem deutschen EBG-Zeitrahmen sind Responder definiert als Patienten, die ein $\text{NBZ} \leq 110 \text{ mg/dl}$ ($\leq 6,1 \text{ mmol/L}$) 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_{1c} -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 ($\text{Alter} \geq 65 \text{ Jahre}$ und $\text{Alter} \geq 75 \text{ Jahre}$) 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.

15 AUFGABEN UND VERANTWORTLICHKEITEN

15.1 VERANTWORTLICHKEITEN DER 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.

Beobachtungsplan

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 eigenhändige, 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 werden 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

15.4 VERANTWORTLICHKEITEN DES AUFTRAGSFORSCHUNGSINSTITUTS

Das Auftragsforschungsinstitut [REDACTED], stellt das eCRF 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 Pharmakovigilanzabteilung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH unverzüglich (spätestens jedoch innerhalb von 24 Stunden) für die Dauer der Studie permanent gewährleistet ist. Es verantwortet die nachträgliche Eingabe der Patientenfragebögen in das eCRF. Es führt die Honorierung der teilnehmenden Zentren in Österreich durch. Das Auftragsforschungsinstitut führt bei 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 PRINZIPIEN

16.1 ETHISCHE PRINZIPIEN, GESETZE UND VORSCHRIFTEN

Diese Studie wird in Übereinstimmung mit den Richtlinien für gute epidemiologische Praxis [9, 10] 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 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.

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 eCRF 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.

Beobachtungsplan

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.

17.6 VORZEITIGER ABBRUCH EINER STUDIE ODER VORZEITIGE SCHLIESSUNG EINES STUDIENSTANDORTES

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 (IRB/IEC) 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.

Beobachtungsplan

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 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 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. Sutton G et al. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14:1849-60
8. Fachinformation TOUJEO®, Stand: März 2015
9. International Society for Pharmacoepidemiology, April 2007. 'Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices'
10. Good Epidemiological Practice (GEP) proper conduct in epidemiology research – IEA European Federation (April 2007)
11. DTSQs © Prof. Claire Bradley 9/93. Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham, Surrey, TW20 0EX; UK
12. Weng TC. et al. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2010; 139-151