

## Beobachtungsplan

---

# Toujeo-Neo-Beobachtungsstudie

Nicht-Interventionelle Studie zur Erfassung der Effizienz des Wechsels der Basalinsulinkomponente bei einer BOT<sup>plus</sup> oder intensivierten Insulintherapie (ICT) zu Insulin glargin U300 bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes bei Versagen der bisherigen Behandlung

**WIRKSTOFF:** Insulin glargin U300

**STUDIENNUMMER:** GLARGL07591

**STUDIENNAME:** Toujeo-Neo

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

Versionsnummer: 1.0

Datum: 06.05.2015

Gesamtseitenzahl: 35

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]

### WISSENSCHAFTLICHER LEITER

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

### PHARMAKOVIGILANZ

#### Deutschland

Anschrift: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst, Gebäude H 831

65926 Frankfurt am Main, Deutschland

Telefon: Call-Center: +49 (0)180 222 2010

(0,06 €/Anruf [dt. Festnetz];

max. 0,42€/min. [Mobilfunk])

Fax: +49 (0)69 305 17766

E-Mail: NISPharmacovigilance.FRA@sanofi.com

## Beobachtungsplan

---

### BIOSTATISTIK

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

### NIS-MANAGEMENT

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

### SPONSOR

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Potsdamer Straße 8,  
10785 Berlin, Deutschland  
Telefon: +49 (0)30 2575 2000  
Fax: +49 (0)30 2575 2001

### Auftragsforschungsinstitut (CRO)

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

## Beobachtungsplan

---

# 1 ÜBERSICHT

**WIRKSTOFF:** Insulin glargin U300

**STUDIENNR.:** GLARGL07591

**TITEL** Nicht-Interventionelle Studie zur Erfassung der Effizienz des Wechsels der Basalinsulinkomponente bei einer BOT<sup>plus</sup> oder intensivierten Insulintherapie (ICT) zu Insulin glargin U300 bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes bei Versagen der bisherigen Behandlung

**STANDORT** Deutschland

**WISSENSCHAFTLICHER LEITER** [REDACTED]

**STUDIENZIEL(E)**

**Primärziel**  
Dokumentation der Therapiedauer im Zielbereich (Persistenz = die Zeit zwischen der ersten Messung eines NBZ oder HbA<sub>1c</sub> im Zielbereich [NBZ ≤ 110 mg/dl / ≤ 6,1 mmol/L], bis zwei aufeinanderfolgende Messungen eines NBZ und eines HbA<sub>1c</sub> jeweils oberhalb des Zielbereichs liegen trotz Titrationsversuchs mit Insulin glargin U300, oder bis zum Wechsel zu einer anderen Form der Insulintherapie).

**Sekundärziel(e)**

Erfolgsquote nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten nach dem Wechsel der Basalinsulinkomponente bei einer bestehenden BOT<sup>plus</sup> oder ICT zu Insulin glargin U300. Als Erfolg wird hierbei das Erreichen des vordefinierten HbA<sub>1c</sub>-Therapieziels oder eines Nüchternblutzuckers ≤ 110 mg/dl (≤ 6,1 mmol/L) gewertet.

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

Persistenzrate definiert als Anteil der Patienten, die am Ende ihrer individuellen Beobachtungszeit noch im Zielbereich liegen.

Veränderungen des Nüchternblutzuckers zum Ausgangswert nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten.

Erfolgsquote nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten (Erfolg = Nüchternblutzucker im Zielbereich ≤ 110 mg/dl [≤ 6,1 mmol/L]).

Zeit bis zum Erreichen des Ziel-Nüchternblutzuckers ≤ 110 mg/dl (≤ 6,1 mmol/L).

## Beobachtungsplan

---

Therapiedauer im NBZ-Zielbereich (Persistenz = die Zeit zwischen der ersten Messung eines NBZ im Zielbereich [ $\leq 110$  mg/dl ( $\leq 6,1$  mmol/L)], bis zwei aufeinanderfolgende Messungen des NBZs oberhalb des Zielbereichs liegen trotz Titrationsversuchs 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.

HbA<sub>1c</sub>-Erfolgsquote nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten (Erfolg = Erreichen des individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielwerts).

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 zwei aufeinanderfolgende Bestimmungen eines HbA<sub>1c</sub> oberhalb des Zielbereichs liegen trotz Titrationsversuchs mit Insulin glargin U300, oder bis zum Wechsel zu einer anderen Form der Insulintherapie)

Erfolgsquote 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) **und** Erreichen 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 bzw. ca. 12 Monaten.

Basalinsulindosis nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten.

Hypoglykämieraten (symptomatisch [+bestätigt], alle nächtlichen)

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

- schwer: BZ  $\leq 56$  mg/dl (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) [10] zum Ausgangswert nach ca. 12 Monaten.

## Beobachtungsplan

---

<b>STUDIENDESIGN &amp; -DAUER</b>	<p>Prospektive nationale multizentrische Beobachtungsstudie mit einer Beobachtungsdauer von 12 Monaten.</p> <p>Nicht-interventionell in Bezug auf die Behandlungsstrategie.</p>
<b>STUDIENPOPULATION</b>	<p><b>Selektionskriterien für die Dokumentation eines Patienten</b></p> <p>Typ-1-Diabetes (nur ICT) oder Typ-2-Diabetes mellitus (BOT<sup>plus</sup> oder ICT) mit einem anderen Basalinsulin als Insulin glargin U300, Alter <math>\geq</math> 18 Jahre, HbA<sub>1c</sub> <math>\geq</math> 7,5 % und <math>\leq</math> 10,0 %, NBZ &gt; 130 mg/dl, Fähigkeit zur Blutzuckerselbstmessung, Arztentscheidung für eine Therapie mit Insulin glargin U300, Einverständnis des Patienten.</p> <p><b>Selektionskriterien gegen die Dokumentation eines Patienten</b></p> <p>Kontraindikation für Insulin glargin U300, Schwangerschaft, Krebserkrankung, Alkohol- oder Drogenabusus, Demenz.</p> <p>2.500 Teilnehmer aus 540 Zentren.</p>
<b>REKRUTIERUNGSMODALITÄTEN</b>	<p><b>Wahl des Prüfers</b></p> <p>Die Beobachtungsstudie wird durch Mitarbeiter der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH gemäß den VFA-Empfehlungen zur Durchführung einer NIS platziert.</p> <p><b>Wahl der Patienten</b></p> <p>T1DM-Patienten, die eine intensivierete Insulintherapie (ICT) bzw. T2DM-Patienten, die eine basalunterstützte orale Therapie mit mindestens einer Injektion eines prandialen Insulins (BOT<sup>plus</sup>) oder eine ICT jeweils nicht mit Insulin glargin U300 erhalten und bei denen die Therapie durch Entscheidung des behandelnden Arztes durch einen Wechsel des Basalinsulins zu Insulin glargin U300 verbessert werden soll.</p>
<b>ENDPUNKTE</b>	<p>Ermittlung der Erfolgsquote einer Umstellung auf Insulin glargin U300 (Persistenz im Zielbereich).</p>
<b>GESAMMELTE HAUPTDATEN</b>	<p>Zu den Zeitpunkten 0, nach ca. 6 Monaten und nach ca. 12 Monaten werden folgende Daten gesammelt: Blutzuckerkontrolle (HbA<sub>1c</sub>, NBZ), Gewicht, Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse, Lipidwerte.</p> <p>Wenn möglich, erfolgt eine monatliche Dokumentation der Daten zur Therapieanpassung des Insulins.</p>

## Beobachtungsplan

---

### STATISTISCHE METHODOLOGIE

#### Stichprobenberechnung

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 2.500 Patienten und einer angenommenen Ansprechrate von 50 % für das Erreichen des NBZ-Ziels und / oder des individuellen HbA<sub>1c</sub>-Ziels beträgt das 95%-Konfidenzintervall [48,2 %; 51,8 %]. Bei Auswertung von Subgruppen mit 500 Patienten betragen die 95%-Konfidenzintervalle für angenommene Ansprechraten von 30 % bzw. 40 % bzw. 50 %: [26,0 %; 34,0 %] bzw. [35,7 %; 44,3 %] bzw. [45,6 %; 54,4 %].

#### Sicherheit:

Mit 2.500 Patienten ergeben sich folgende statistische Genauigkeiten für die Auswertung der Sicherheit:

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 91,8 % wird in dieser Studie mindestens ein in dieser Patientenpopulation **selten** auftretendes unerwünschtes Ereignis (1/1.000) beobachtet.

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 22,1 % 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 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.

## Beobachtungsplan

---

### Primäranalyse

Die Zeitdauer im Zielbereich beim erstmaligen Auftreten von Erfolg wird mit Kaplan-Meier-Methoden analysiert (z. B. Schätzung der medianen Zeit im Zielbereich). Zusätzlich werden die Gesamtzeiten der Patienten im Zielbereich mit Methoden der beschreibenden Statistik für stetige Variablen analysiert. Dabei werden für geschätzte Parameter (Mittelwert, Median) geeignete 95%-Konfidenzintervalle bestimmt. Für die Schätzung der Persistenz-Raten 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.

<b>GESCHÄTZTE STUDIENDAUER</b>	Beratung durch Ethikkommission:	Juni 2015
	Patientendokumentation:	August 2015 bis November 2016
	Datenbankschluss:	Q2 2017
	Vorlage Abschlussbericht:	Q3 2017

## 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	6	monatlich	12
Einverständniserklärung	X				
Dokumentationskriterien	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
Patientenfragebogen Therapiezufriedenheit	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>9</b>
2.1 GRAFISCHES STUDIENDESIGN .....	9
2.2 FLOWCHART DER STUDIE .....	9
<b>3 INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>10</b>
<b>4 ABKÜRZUNGSLISTE</b> .....	<b>12</b>
<b>5 EINLEITUNG UND RATIONALE</b> .....	<b>13</b>
5.1 HINTERGRUND .....	13
5.2 RATIONALE .....	13
<b>6 STUDIENZIELE</b> .....	<b>14</b>
6.1 PRIMÄR .....	14
6.2 SEKUNDÄR .....	14
<b>7 STUDIENDESIGN</b> .....	<b>15</b>
7.1 BESCHREIBUNG DES STUDIENDESIGNS .....	15
7.2 DAUER DER STUDIE/BETEILIGUNG PRO PATIENT .....	15
7.3 EVALUIERUNGSKRITERIEN .....	15
<b>8 PATIENTENSELEKTION</b> .....	<b>16</b>
8.1 STICHPROBENUMFANG .....	16
8.2 SELEKTIONSKRITERIEN FÜR DIE DOKUMENTATION EINES PATIENTEN .....	16
8.3 SELEKTIONSKRITERIEN GEGEN DIE DOKUMENTATION EINES PATIENTEN .....	17
8.4 REKRUTIERUNGSMODALITÄTEN .....	17
<b>9 WAHL DER PRÜFÄRZTE</b> .....	<b>17</b>
<b>10 BEHANDLUNGEN</b> .....	<b>17</b>
<b>11 DATENSAMMLUNG</b> .....	<b>18</b>
11.1 ZEITPLAN FÜR DATENERHEBUNG .....	18
11.2 DEFINITION DER QUELLEDATEN .....	18
11.3 GESAMMELTE DATEN .....	18
11.3.1 Dokumentation 1 zu Beobachtungsbeginn .....	18
11.3.2 Zwischendokumentationen (monatlich während Monat 1 - 6) .....	18
11.3.3 Dokumentation 2 nach ca. 6 Monaten .....	18
11.3.4 Zwischendokumentationen (monatlich während Monat 6 – 12) .....	19
11.3.5 Dokumentation 3 nach ca. 12 Monaten .....	19
11.3.6 Abfrage der Statintherapie .....	20
11.4 LOGISTISCHER ASPEKT .....	20
<b>12 DATENMANAGEMENT</b> .....	<b>21</b>
12.1 DATENSAMMLUNG, VALIDIERUNG UND DATENQUALITÄTSKONTROLLE AUF EBENE VON SANOFI .....	21
12.2 MONITORING UND DATENQUALITÄTSKONTROLLE AM PRÜFORT .....	21

## Beobachtungsplan

---

<b>13. MANAGEMENT UND BERICHT ÜBER UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE / UNERWÜNSCHTE REAKTIONEN .....</b>	<b>22</b>
13.1 SICHERHEITSANWEISUNGEN .....	22
13.1.1 Erhebung bezüglich Überdosis und Schwangerschaft .....	23
13.1.2 Erhebung bezüglich des Auftretens einer verstopften Injektionsnadel .....	24
13.1.3 Verpflichtungen des Arztes in Bezug auf Sicherheitsreports .....	24
13.2 SICHERHEITSRELEVANTE BEOBACHTUNGEN .....	25
13.3 UMGANG MIT SICHERHEITSDATEN AUS PATIENTENTAGEBÜCHERN .....	26
13.4 UMGANG MIT DATEN AUS DEN PATIENTENFRAGEBÖGEN .....	26
13.5 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE VON SPEZIELLEM INTERESSE (UESI) .....	26
<b>14 STATISTISCHE ÜBERLEGUNGEN .....</b>	<b>27</b>
14.1 BESTIMMUNG DER STICHPROBENGRÖSSE .....	27
14.2 DISPOSITION DER PATIENTEN .....	27
14.3 ANALYSEPOPULATIONEN .....	27
14.4 STATISTISCHE METHODEN .....	27
14.4.1 Analysevariablen .....	28
14.4.1.1 Hauptkriterien .....	29
14.4.1.2 Sonstige Kriterien .....	29
14.4.1.3 Primäranalyse .....	29
14.4.1.4 Sekundäranalysen .....	30
14.5 ZWISCHENAUSWERTUNG .....	30
<b>15 AUFGABEN UND VERANTWORTLICHKEITEN .....</b>	<b>30</b>
15.1 VERANTWORTLICHKEITEN DER STUDIENKOMITEES .....	30
15.2 VERANTWORTLICHKEITEN DER TEILNEHMENDEN ÄRZTE .....	30
15.3 VERANTWORTLICHKEITEN VON SANOFI .....	30
15.4 VERANTWORTLICHKEITEN DES AUFTRAGSFORSCHUNGSINSTITUTS .....	31
<b>16 ETHISCHE STANDARDS UND REGULIERUNGSNORMEN .....</b>	<b>31</b>
16.1 ETHISCHE PRINZIPIEN, GESETZE UND VORSCHRIFTEN .....	31
<b>17 ADMINISTRATIVE ERWARTUNGEN .....</b>	<b>31</b>
17.1 AUFBEWAHRUNGSPFLICHTEN DER TEILNEHMENDEN ÄRZTE .....	31
17.2 VERTRAULICHKEIT .....	32
17.3 DATENSCHUTZ .....	32
17.4 VERSICHERUNG .....	32
17.5 SANOFI AUDITS UND INSPEKTIONEN DURCH REGULIERUNGSBEHÖRDEN .....	33
17.6 VORZEITIGER ABBRUCH EINER STUDIE ODER VORZEITIGE SCHLIESSUNG EINES STUDIENSTANDORTES .....	33
17.7 EIGENTUM UND VERWENDUNG VON DATEN UND STUDIENERGEBNISSEN .....	33
17.8 PUBLIKATIONEN .....	34
<b>18 LITERATURHINWEISE .....</b>	<b>35</b>

## Beobachtungsplan

---

### 4 ABKÜRZUNGLISTE

ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
BOT	basalunterstützte orale Therapie
BP	Blutdruck (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
ICT	intensivierte Insulintherapie
LPO	Last Patient Out, letzte Patientenvisite der Studien
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
VFA	Verband der forschenden Arzneimittelhersteller

## Beobachtungsplan

---

# 5 EINLEITUNG UND RATIONALE

## 5.1 HINTERGRUND

Die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) steigt in Deutschland 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]. Reicht auch diese Intensivierung nicht aus, wird die Zugabe eines kurzwirksamen Insulins bzw. die Umstellung auf eine intensiviertere Insulintherapie mit kurz- und langwirkenden Insulinen empfohlen [6,7]. Leider erreicht eine große Zahl von Patienten auch nach einer derartigen Intensivierung nicht die Therapieziele, und eine weitere Intensivierung der Therapie ist nach derzeitigem Stand der klinischen Wissenschaft nicht möglich. Es verbleibt allerdings die Möglichkeit, durch Wechsel der Komponenten der Insulintherapie eine Verbesserung der Blutzuckerkontrolle zu erreichen.

## 5.2 Rationale

Vor diesem Hintergrund wurde in der Nachfolge von früheren Studien mit Insulin glargin U100 die vorliegende Toujeo-Neo-Beobachtungsstudie konzipiert. Unter Praxisbedingungen soll die Auswirkung eines Wechsels der Basalinsulin-Komponente bei einer bestehenden, aber unzureichenden BOT<sup>plus</sup> (basalunterstützte orale Therapie mit Zugabe von mindestens einer prandialen Insulininjektion) oder bei einer intensivierten Insulintherapie bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes, die trotz dieser Therapie nicht optimal eingestellt sind ( $\text{HbA}_{1c} \geq 7,5\%$  oder häufige Hypoglykämien), zu Insulin glargin U300 (TOUJEO®) dokumentiert werden. Darüber hinaus sollen Erkenntnisse gewonnen werden, welche Auswirkungen die Umstellung von einem anderen Basalinsulin auf Insulin glargin U300 auf die Therapiequalität hinsichtlich Zielwert-Erreichung und Persistenz des Therapieerfolgs im Rahmen der Praxisversorgung in Deutschland hat.

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

## Beobachtungsplan

---

# 6 STUDIENZIELE

Die Toujeo-Neo-Beobachtungsstudie verfolgt folgende Ziele:

### 6.1 PRIMÄR

Dokumentation der Therapiedauer im Zielbereich (Persistenz = die Zeit zwischen der ersten Messung eines Nüchternblutzuckers im Zielbereich [NBZ  $\leq$  110 mg/dl /  $\leq$  6,1 mmol/L] oder HbA<sub>1c</sub> im Zielbereich, bis zwei aufeinanderfolgende Bestimmungen des HbA<sub>1c</sub>-Werts und des Nüchternblutzuckers oberhalb des Zielbereichs liegen trotz Titrationsversuchs mit Insulin glargin U300, oder bis zum Wechsel zu einer anderen Form der Insulintherapie).

### 6.2 SEKUNDÄR

Erfolgsquote (Response-Rate) nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten nach dem Wechsel der Basalinsulinkomponente bei einer bestehenden BOT<sup>plus</sup> oder ICT zu Insulin glargin U300. Als Erfolg wird hierbei das Erreichen des vordefinierten HbA<sub>1c</sub>-Therapieziels oder eines Nüchternblutzuckers  $\leq$  110 mg/dl ( $\leq$  6,1 mmol/L) gewertet.

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

Persistenzrate definiert als Anteil der Patienten, die am Ende ihrer individuellen Beobachtungszeit noch im Zielbereich liegen.

Veränderungen des Nüchternblutzuckers zum Ausgangswert nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten.

Erfolgsquote nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten (Erfolg = Nüchternblutzucker im Zielbereich  $\leq$  110 mg/dl [ $\leq$  6,1 mmol/L]).

Zeit bis zum Erreichen des Ziel-Nüchternblutzuckers  $\leq$  110 mg/dl ( $\leq$  6,1 mmol/L).

Therapiedauer im NBZ-Zielbereich (Persistenz = die Zeit zwischen der ersten Messung eines NBZ im Zielbereich [ $\leq$  110 mg/dl ( $\leq$  6,1 mmol/L)], bis zwei aufeinanderfolgende Messungen des NBZ oberhalb des Zielbereichs liegen trotz Titrationsversuchs 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.

HbA<sub>1c</sub>-Erfolgsquote nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten (Erfolg = Erreichen des individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielwerts).

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 Titrationsversuchs mit Insulin glargin U300 oder bis zum Wechsel zu einer anderen Form der Insulintherapie).

Erfolgsquote (Response-Rate) 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.

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.

## Beobachtungsplan

---

Basalinsulindosis nach ca. 6 bzw. ca. 12 Monaten.

Hypoglykämieraten (symptomatisch, symptomatisch+bestätigt, alle nächtlichen)

- symptomatisch: Ereignisse mit BZ-Messung  $\leq 70$  mg/dl ( $\leq 3,9$  mmol/L)
- schwer: BZ  $\leq 56$  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 (DTSQ)[10] zum Ausgangswert nach ca. 12 Monaten.

## 7 STUDIENDESIGN

### 7.1 BESCHREIBUNG DES STUDIENDESIGNS

Dies ist eine offene, prospektive, multizentrische, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie mit dem Ziel, im praktischen Alltag Informationen zur Effizienz einer Umstellung auf eine BOT<sup>plus</sup> oder ICT mit Insulin glargin U300 zu sammeln, wobei die Therapieentscheidung vorab und ohne Einflussnahme durch die Studie geschehen muss.

### 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:

Therapiedauer im Zielbereich (Persistenz = die Zeit zwischen der ersten Messung eines Nüchternblutzuckers im Zielbereich [NBZ  $\leq 110$  mg/dl /  $\leq 6,1$  mmol/L] oder HbA<sub>1c</sub> im Zielbereich, bis zwei aufeinanderfolgende Bestimmungen des HbA<sub>1c</sub>-Werts und eines Nüchternblutzuckers oberhalb des Zielbereichs trotz Titrationsversuchs mit Insulin glargin U300 liegen. Dabei wird ein Wechsel der Insulintherapie ebenfalls als Ende der Response bzw. Zielerreichung gewertet.

Sekundäre Evaluierungskriterien:

- Veränderung des HbA<sub>1c</sub> vom Start der Insulintherapie bis ca. 6 und ca. 12 Monate nach Behandlungsbeginn und zum Endpunkt
- Erfolgsquoten (Response-Raten) ca. 6 und ca. 12 Monate nach Umstellung auf Insulin glargin U300 zum Endpunkt (Erfolg definiert durch NBZ  $\leq 110$  mg/dl [ $\leq 6,1$  mmol/L] und/oder Erreichung des individuell vorgegebenen HbA<sub>1c</sub>-Zielwerts) bei der Gesamtgruppe bzw. den nach Lebensalter stratifizierten Subgruppen
- 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)

## Beobachtungsplan

---

- 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 ≤ 110 mg/dl (≤ 6,1 mmol/L) und Erreichen des individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielwerts
- Zeit bis Erreichen von Response (Response definiert durch NBZ ≤ 110 mg/dl [≤ 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 ≤ 110 mg/dl (≤ 6,1 mmol/L)
- Zeit bis zur individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielerreichung
- Zeit bis zur NBZ- und individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielerreichung
- Dauern (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
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse
- Veränderung der therapiebezogenen Zufriedenheit der Patienten (DTSQs) [10] zum Ausgangswert und nach ca. 12 Monaten

## 8 PATIENTENSELEKTION

### 8.1 STICHPROBENUMFANG

Es ist geplant, insgesamt 2.500 Patienten in 540 Zentren in Deutschland zu dokumentieren.

### 8.2 SELEKTIONSKRITERIEN FÜR DIE DOKUMENTATION EINES PATIENTEN

Der zu dokumentierende Patient muss folgende Bedingungen erfüllen:

- Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2
- BOT<sup>plus</sup> (nur T2DM) oder ICT mit einem anderen Basalinsulin als Insulin glargin U300
- HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,5 % und ≤ 10,0 %
- Nüchternblutzucker > 130 mg/dl (7,2 mmol/L)
- Alter ≥ 18 Jahre
- Fähigkeit zur Blutzuckerselbstmessung
- Patient hat Einverständnis erklärt (Unterschrift wurde geleistet)

## Beobachtungsplan

---

### 8.3 SELEKTIONSKRITERIEN GEGEN DIE DOKUMENTATION EINES PATIENTEN

In dieser Beobachtungsstudie nicht dokumentiert werden Patienten mit

- Kontraindikationen zur Therapie mit Insulin glargin U300
- oraler Therapie oder BOT
- 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 T1DM-Patienten mit intensivierter Insulintherapie (ICT) oder T2DM-Patienten dokumentiert werden, die eine basalunterstützte orale Therapie mit zusätzlichem kurzwirksamem Insulin (BOT<sup>plus</sup>) oder eine intensivierte Insulintherapie (ICT, jeweils nicht mit Insulin glargin U300) erhalten und diese durch Entscheidung des behandelnden Arztes durch die Zugabe von Insulin glargin U300 als Basalinsulin verbessern wollen.

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 Toujeo-Neo-Beobachtungsstudie getroffen haben.

## 9 WAHL DER TEILNEHMENDEN ÄRZTE

Die Beobachtungsstudie wird bei allgemeinärztlich, internistisch oder praktisch tätigen Ärzten durchgeführt, die im Rahmen ihrer Routinetherapie bei Patienten Umstellungen der Insulintherapie 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.

## Beobachtungsplan

---

# 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 Monaten 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
- HbA<sub>1c</sub>, Nüchternblutzucker (NBZ)
- Blutfette, lipidsenkende Therapien
- Bisherige Antidiabetische Therapie
- Blutzuckertagesprofil (sofern vorhanden)
- Aktuelle antidiabetische Therapie
- Therapiebezogene Zufriedenheit der Patienten (DTSQs-Fragebogen) [10]

### 11.3.2 Zwischendokumentationen (monatlich während Monat 1-6)

- 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

## Beobachtungsplan

---

- 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
- 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) [10]

### Bei Therapiewechsel im Beobachtungszeitraum:

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

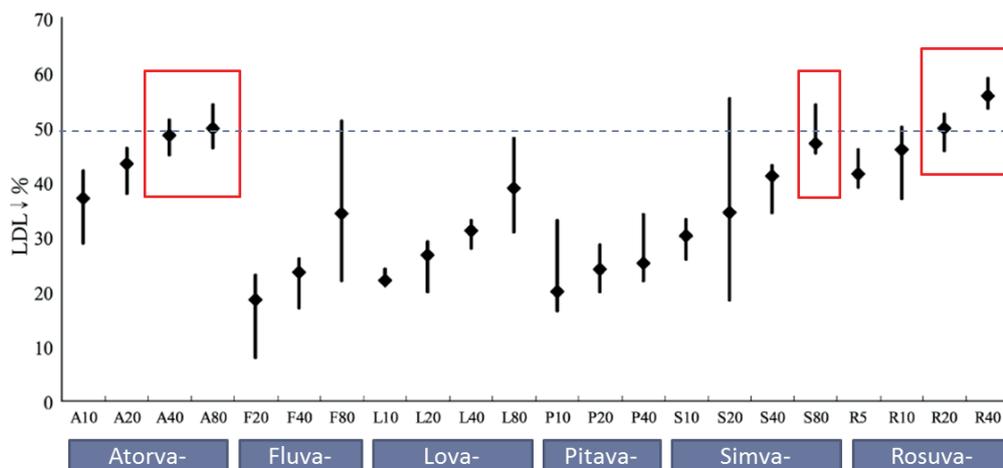
## Beobachtungsplan

### 11.3.6 Abfrage der Statintherapie

Die Abfrage der Statintherapie basiert auf dem durch Weng et al. etablierten Schema [11].

- intensiv 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



### 11.4 LOGISTISCHER ASPEKT

Die Beobachtungsstudie wird durch Mitarbeiter von Sanofi in Deutschland gem. den VFA-Empfehlungen [8] zur Durchführung einer NIS platziert. Dabei wird der teilnehmende Arzt über die Ziele, Hintergründe und die Verfahrensweise der Beobachtungsstudie informiert. Bei Fragen stehen die Mitarbeiter bzw. die Projektleitung von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH zur Verfügung.

Jedes teilnehmende Zentrum erhält zu Beginn durch einen Sanofi-Mitarbeiter eine Mappe mit folgenden Unterlagen:

- NIS-Vertrag
- Beobachtungsplan
- Patientenidentifikationsliste (die vom behandelnden Arzt archiviert wird)
- Patiententrackinglog
- 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 lang zu archivieren.
- Patientenfragebogen zur Therapiezufriedenheit (DTSQs) [10]
- (S)UE/Hypoglykämie-Berichtsbögen pro Patient für den Fall, dass das eCRF-Dokumentationssystem nicht funktioniert
- 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 [REDACTED] zur Verfügung gestellt und sind über folgenden Weblink mit jedem Internetbrowser erreichbar: [www.nis.toujeo.de](http://www.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 Beobachtungsstudie 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 dem 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 (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.

## Beobachtungsplan

---

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.

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 UE-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 dafür vorgesehenen Stelle der UE-Dokumentation der Sonderfall „Überdosis“ ausgewählt 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 entsprechenden Stelle der UE-Dokumentation der Sonderfall „Schwangerschaft“ ausgewählt werden. Für die Weiterleitung gelten die in Kap. 13.1.3 beschriebenen Regeln.

## Beobachtungsplan

---

### 13.1.2 Erhebung bezüglich des Auftretens einer verstopften Injektionsnadel

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 „Vermutete Verstopfung der Nadel“ im eCRF auch die UE-Dokumentationsmaske mit Verweis auf den Verdacht einer vermuteten Verstopfung der Nadel auszufüllen. Für die Weiterleitung gelten die in Kap. 13.1.3 beschriebenen Regeln.

### 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 Zentrumsnummer/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: NISPharmacovigilance.FRA@sanofi.com

Fax: +49 (0)69 305 17766

- 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: +40 (0)180 2 222010

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, Zentrums-/Mappennummer und Patientenidentifikationsnummer enthalten sind.

## Beobachtungsplan

---

### Kontakt (Sanofi Deutschland):

E-Mail: NISPharmacovigilance.FRA@sanofi.com

Fax: +49 (0)69 305 17766

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Pharmakovigilanz

Industriepark Höchst – H 831

65926 Frankfurt am Main, Deutschland

Telefonische Anfragen richten Sie bitte an folgende Rufnummer:

+49 (0)180 2 222010

### Kontakt CRO:

E-Mail: [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, Zentrumsnummer/Mappennummer 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.

## Beobachtungsplan

---

### 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.

### 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 an den Pharmakovigilanzkontakt bei Sanofi und die zuständige CRO 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 auszuwählen und die damit ggf. 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 eCRFs 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 Datenerhebungsfeld 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.

## Beobachtungsplan

---

- 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 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 2.500 Patienten und einer angenommenen Ansprechrate von 50 % für das Erreichen des NBZ-Ziels und/oder des individuellen HbA<sub>1c</sub>-Ziels beträgt das 95%-Konfidenzintervall [48,2 %; 51,8 %]. Bei Auswertung von Subgruppen mit 500 Patienten betragen die 95%-Konfidenzintervalle für angenommene Ansprechraten von 30 % bzw. 40 % bzw. 50 %: [26,0 %; 34,0 %] bzw. [35,7 %; 44,3 %] bzw. [45,6 %; 54,4 %].

#### Sicherheit:

Mit 2.500 Patienten ergeben sich folgende statistische Genauigkeiten für die Auswertung der Sicherheit:

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 91,8 % wird in dieser Studie mindestens ein in dieser Patientenpopulation **selten** auftretendes unerwünschtes Ereignis (1/1.000) beobachtet.

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 22,1 % 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

---

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:

Zeitdauer der Persistenz des NBZ, definiert als Zeit vom Zeitpunkt der ersten Messung eines NBZ  $\leq 110$  mg/dl ( $\leq 6,1$  mmol/L) oder HbA<sub>1c</sub> im Zielbereich bis zum Zeitpunkt, zu welchem zwei aufeinanderfolgende Messungen des HbA<sub>1c</sub>-Werts und des NBZ über dem Zielwert liegen, trotz Höhertitration der U300 Dosis, oder bis zum Wechsel der Insulintherapie.

#### Sekundärvariablen:

- Erfolgsquoten (Response-Raten) bei ca. 6 und ca. 12 Monaten nach dem Wechsel einer bestehenden BOT<sup>plus</sup> oder ICT auf U300 einmal täglich – Response definiert als NBZ  $\leq 110$  mg/dl ( $\leq 6,1$  mmol/L) oder Erreichen des 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.
- Persistenzrate definiert als Anteil der Patienten, die am Ende ihrer individuellen Beobachtungszeit noch im Zielbereich liegen.
- 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).
- 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, zu welchem zwei aufeinanderfolgende Messungen des NBZ über dem Zielwert liegen, 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, zu welchem zwei aufeinanderfolgende Messungen des HbA<sub>1c</sub> über dem individuellen Zielwert liegen, trotz Höhertitration der U300 Dosis, oder bis zum Wechsel der Insulintherapie.
- Erfolgsquoten (Response-Raten) bzgl. HbA<sub>1c</sub>-Senkung bei ca. 6 und ca. 12 Monaten nach Behandlungsbeginn mit Insulin glargin U300 – Response definiert als das Erreichen des vorher festgelegten individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielwerts

## Beobachtungsplan

---

- Erfolgsquoten (Response-Raten) ca. 6 und ca. 12 Monate nach Behandlungsbeginn mit Insulin glargin und zum Endpunkt – Response definiert durch  $\text{NBZ} \leq 110 \text{ mg/dl}$  ( $\leq 6,1 \text{ mmol/L}$ ) **und** Erreichen des individuellen  $\text{HbA}_{1c}$ -Zielwerts
- Veränderung des 4-Punkt-Blutzucker-Tagesprofils 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 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  $\text{BZ} \leq 70 \text{ mg/dl}$  ( $\leq 3,9 \text{ mmol/L}$ )
  - o schwer (severe): Ereignisse mit  $\text{BZ} \leq 56 \text{ mg/dl}$  ( $\leq 3,1 \text{ mmol/L}$ )
  - 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) [10]

### 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 Insulin glargin U300 erreichen und aufrechterhalten. Gemäß aktuellem ADA/EASD-Positionspapier sollen Behandlungsziele für Patienten individualisiert sein. Daher sollen für die  $\text{HbA}_{1c}$ -Senkung individuelle Zielwerte für jeden Patienten durch das HCP bestimmt werden.

### 14.4.1.2 Sonstige Kriterien

n. a.

### 14.4.1.3 Primäranalyse

Die Zeitdauer im Zielbereich beim erstmaligen Auftreten von Erfolg wird mit Kaplan-Meier-Methoden analysiert (z. B. Schätzung der medianen Zeit im Zielbereich). Zusätzlich werden die Gesamtzeiten der Patienten im Zielbereich mit Methoden der beschreibenden Statistik für stetige Variablen analysiert. Dabei werden für geschätzte Parameter (Mittelwert, Median) geeignete 95%-Konfidenzintervalle bestimmt. Für die Schätzung der Persistenz-Raten werden 95%-Konfidenzintervalle nach exakten Methoden, wie z. B. nach Blyth-Still-Casella, berechnet.

## Beobachtungsplan

---

### 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.

## 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 Beobachtungsstudie gemäß den Bestimmungen dieses Beobachtungsplans in Übereinstimmung mit den lokalen Vorschriften und internationalen Richtlinien durchführen.

### Ausfüllen des Patiententrackinglogs und Weiterleitung an die CRO

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 lang aufbewahrt. Der Patient wird darauf hingewiesen, dass er seine Teilnahme jederzeit widerrufen kann, ohne dass ihm hieraus Nachteile entstehen.

### 15.3 VERANTWORTLICHKEITEN VON SANOFI

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

Sanofi trägt die Verantwortung für:

- Lokale Einreichung entsprechend den Datenschutzvorschriften, die Einreichung der Unterlagen zur Kenntnisnahme bei der Ethikkommission durch den wissenschaftlichen Leiter
  - Registrierung der Studie
-

## Beobachtungsplan

---

Diese Anwendungsbeobachtung wird gemäß § 67 (6) AMG dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), dem Spitzenverband „Bund der Krankenkassen“ (SpiBu) sowie dem Verband der Privaten Krankenversicherung e. V. (PKV) angezeigt. Neben der Angabe der Präparate wird die Anzeige Ort, Zeit, Ziel und Beobachtungsplan der AWB umfassen. Teilnehmende Ärzte werden mit vollständiger Adresse, lebenslanger Arztnummer und Angabe der an sie tatsächlich geleisteten Honorare namentlich genannt (KVB, SpiBu, PKV).

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

### 15.4 VERANTWORTLICHKEITEN DES AUFTRAGSFORSCHUNGSINSTITUTS

Das Auftragsforschungsinstitut [REDACTED], stellt das eCRF bereit und richtet für Fragen der teilnehmenden Ärzte zum elektronischen Dokumentationssystem 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 eCRF. Das Auftragsforschungsinstitut führt bei 5 % der teilnehmenden Zentren die 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 Beobachtungsstudie wird in Übereinstimmung mit den Richtlinien für gute epidemiologische Praxis [12,13] und gemäß den lokalen deutschen 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 Beobachtungsstudie 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 Beobachtungsstudie 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 10 Jahre aufzubewahren.

## Beobachtungsplan

---

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 Beobachtungsstudie 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 10 Jahre aufbewahrt.

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

### 17.4 VERSICHERUNG

Nicht zutreffend.

## Beobachtungsplan

---

### **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 ABRUCH EINER STUDIE ODER VORZEITIGE SCHLISSUNG EINES STUDIEN- STANDORTES**

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

Dies gilt analog, sollte der Arzt sich für ein Ausscheiden aus der Beobachtungsstudie 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 zum Zweck einer entsprechenden akademischen Analyse und Meldung der Studienergebnisse in vollem Umfang Zugriff auf die endgültigen Daten.

## 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 Beobachtungsstudie 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.

## Beobachtungsplan

---

### 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. VFA-Empfehlungen zu nicht-interventionellen Prüfungen mit Arzneimitteln, Version 2012 <http://www.vfa.de/de/anzneimittel-forschung/datenbanken-zu-anzneimitteln/nisdb/nis-empfehlungen.de>
9. Fachinformation TOUJEO®, Stand Mai 2015
10. DTSQs © Prof. Claire Bradley 9/93. Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham, Surrey, TW20 0EX; UK
11. Weng TC *et al.* *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2010; 139 – 151
12. International Society for Pharmacoepidemiology, April 2007. 'Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices'
13. Good Epidemiological Practice (GEP) proper conduct in epidemiology research – IEA European Federation (April 2007)