

**Nichtinterventionelle Beobachtungsstudie in
Deutschland zur Prüfung der Wirksamkeit der Aufhebung
einer Lokalanästhesie und dem Auftreten von unerwünschten
Ereignissen bei Patienten, die beim niedergelassenen
Zahnarzt mit OraVerse® behandelt wurden.**

**ORANIS
(PHENLL06879)**

Beobachtungsplan (Version 3.0 vom 16.09.2013)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
- Klinische Forschung -

Beobachtungsplan

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

Wissenschaftlicher Leiter

Prof. (Univ. Shandong) Dr. med. Frank Liebaug
Arzbergstr. 30
98587 Steinbach-Hallenberg
E-Mail: frankliebaug@hotmail.com

Projektleitung

Dr. Eva-Verena Bongartz
Klinische Forschung
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Potsdamer Str. 8
10785 Berlin
Tel.: 030 2575 2341
Fax.: 030 2575 2381
E-Mail: Eva-Verena.Bongartz@sanofi.com

Karlheinz Theobald
Biostatistics & Epidemiology/EbM & Health Economy
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst, K 703
65926 Frankfurt am Main
Tel.: 069 305 3861
Fax.: 069 305 17963
E-Mail: Karlheinz.Theobald@sanofi.com

Beobachtungsplan

Auftragsforschungsinstitut (CRO)

Winicker Norimed GmbH Medizinische Forschung
Deutschherrnstraße 15–19
90429 Nürnberg

NIS-Management

Martina John
NIS-Management
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst, H831
65926 Frankfurt am Main
Tel.: 069 305 80746
Fax.: 069 305 25730
E-Mail: Martina.John@sanofi.com

Beobachtungsplan

GLOSSAR

AKdÄ	Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft
AMG	Arzneimittelgesetz
AWB	Anwendungsbeobachtung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CE	Kennzeichnung gem. EU-Verordnung 765/2008
CRO	Contract Research Organisation (Auftragsforschungsinstitut)
DMP	Datenmanagementplan
ggf.	gegebenenfalls
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
ml	Milliliter
NIS	Nichtinterventionelle Studie
PKV	Verband der Privaten Krankenversicherung e. V.
PV	Pharmakovigilanz
SAP	Statistischer Analyseplan
SpiBu	Spitzenverband „Bund der Krankenkassen“
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VFA	Verband der forschenden Arzneimittelhersteller

Beobachtungsplan

INHALTSVERZEICHNIS

1. HINTERGRUND	6
2. ART DER BEOBACHTUNG	7
3. FRAGESTELLUNGEN	8
4. ANZAHL UND AUSWAHL DER ZENTREN	8
5. PATIENTENPOPULATION	8
6. BEOBACHTUNGSKRITERIEN	9
Primärergebnisse: Beurteilung von Sensibilität und Funktion	9
Sekundärergebnisse: Unerwünschte Ereignisse	10
7. ERHEBUNGSZEITRAUM UND ABLAUF	10
8. BERATUNG DURCH ETHIKKOMMISSION	10
9. VERANTWORTLICHKEITEN DER BETEILIGTEN	11
9.1 Wissenschaftlicher Leiter	11
9.2 Studienzentren	11
9.3 Auftraggeber und Auftragsforschungsinstitut	11
10. DURCHFÜHRUNG DER BEOBACHTUNGSSTUDIE IM ZENTRUM	12
10.1 Verteilung der Unterlagen	12
10.2 Einholen der Patienteneinwilligung	12
10.3 Ausfüllen des Erhebungsbogens	12
11. QUALITÄTSÜBERPRÜFUNG	14
12. REGISTRIERUNG DER STUDIE	15
13. DATENSCHUTZ	15
13.1 Patienteninformation und -einwilligungserklärung	15
13.2 Datenschutz	15
14. DATENMANAGEMENT UND STATISTISCHE AUSWERTUNG	16
14.1 Datenmanagement	16
14.2 Zielparameter	16
14.3 Fallzahlbegründung	16
14.4 Statistische Auswertung	17
15. VERÖFFENTLICHUNG	17
16. ARCHIVIERUNG	18
17. UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE	18
17.1 Allgemeines	18
17.2 Begriffsbestimmungen	18
18. LITERATUR	19

Beobachtungsplan

1. HINTERGRUND

Bei dem Wirkstoff Phentolaminmesilat, der seit den 1950er Jahren auf dem Markt ist, handelt es sich um einen kompetitiven nicht-selektiven Alpha-1- und Alpha-2-Adrenorezeptorblocker von relativ kurzer Wirkungsdauer. Bei Anwendung im Bereich der glatten Gefäßmuskulatur bewirkt er eine alpha-adrenerge Blockade, die zur Gefäßerweiterung führt.

Zuerst wurde Phentolaminmesilat zur Behandlung von hypertensiven Notfällen, insbesondere auf Grund von Phäochromozytomen, angewendet. In diesen Fällen wird es als intravenöse (i.v.) oder intramuskuläre (i.m.) Injektion in Dosierungen von 3 bis 5 mg verabreicht.

Die gefäßerweiternden Eigenschaften von Phentolamin führten zur Entwicklung von OraVerse®, das dazu dient, nach einer routinemäßigen Zahnbehandlung die Anästhesie von Weichgewebe (Lippen und Zunge) und die damit verbundenen Funktionsdefizite aufzuheben, die nach einer intraoralen submukösen Injektion eines Lokalanästhetikums, das einen Katecholamin-Vasokonstriktor wie Epinephrin enthält, auftreten.

OraVerse® ist zur intraoralen submukösen Injektion in Dosen von 200 bis 800 Mikrogramm vorgesehen. Die OraVerse®-Patrone muss in einem geeigneten Spritzensystem mit CE-Kennzeichnung verwendet werden, das eine Aspiration möglich macht. OraVerse® ist bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren und einem Mindestgewicht von 15 kg indiziert. Das Arzneimittel ist kontraindiziert bei Patienten, die auf den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe überempfindlich reagieren.

Lokale Reaktionen, wie Schmerzen nach dem Eingriff (6 %) und Schmerzen an der Injektionsstelle (5,3 %) wurden während der klinischen Studien als Risiko von OraVerse® festgestellt. Andere häufige unerwünschte Arzneimittelreaktionen waren Kopfschmerzen, Tachykardie, Bradykardie, erhöhter Blutdruck/Hypertonie und Schmerzen im Mundbereich. Die Mehrzahl der unerwünschten Reaktionen war leicht und klang nach 24 Stunden ab.

Die Wirksamkeit von OraVerse® wurde in doppelblinden, randomisierten, multizentrischen, kontrollierten Studien an Patienten mit restaurativer Zahnbehandlung und Parodontalbehandlung untersucht. Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten, die eine Scheininjektion erhielten. OraVerse® verkürzte die mediane Zeit bis zur Wiederherstellung der normalen Sensibilität in der Unterlippe um 85 Minuten (55 %) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zur Wiederherstellung der normalen Sensibilität in der Oberlippe wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe um 83 Minuten (62 %) verkürzt ($p < 0,0001$). Die Zeit bis zur Normalisierung oraler Funktionen (Sprechen, Lächeln, Trinken und Kontrolle des Speichelflusses) wurde in der OraVerse®-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant reduziert ($p < 0,0001$).

In den klinischen Studien erhielt die Mehrzahl der Patienten vor der Gabe von OraVerse® ein vasokonstriktorhaltiges Lokalanästhetikum (z.B. mit Epinephrin) mit einer Konzentration von 1:100.000. Es liegen wenige Daten vor zur Wirksamkeit von OraVerse® nach Gabe eines vasokonstriktorhaltigen Lokalanästhetikums (z. B. mit Epinephrin) in einer Konzentration kleiner als 1:100.000.

Beobachtungsplan

In klinischen Studien wurde OraVerse® bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis 17 Jahren angewendet. Die mediane Zeit bis zur normalen Lippensensibilität wurde bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren im Vergleich zur Kontrollgruppe um 75 Minuten (56 %) reduziert ($p < 0,0001$).

In klinischen Studien mit OraVerse® wurden insgesamt keine Unterschiede bei Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten beobachtet.

Um weitere Belege für die Gesamtwirksamkeit sowie die Gesamtsicherheit bei Patienten zu erhalten, die bei einem Routineeingriff unabhängig von den Konzentrationen der verwendeten Lokalanästhetika mit OraVerse® behandelt wurden, wurde diese Beobachtungsstudie entwickelt, in der der Wirkungsgrad der Aufhebung der Lokalanästhesie und die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, die mit der Anwendung von OraVerse® in Deutschland zusammenhängen, beschrieben werden sollen.

Da OraVerse® von Zahnärzten im Rahmen von zahnmedizinischen Eingriffen angewendet werden soll, aber nicht erstattet wird, wird es in keiner nationalen Datenbank bzw. keinem Register in den Ländern, wo es eingesetzt werden wird, erfasst. Demnach müssen Informationen zum Patientenprofil, zu Merkmalen des zahnmedizinischen Eingriffs und zu den akuten klinischen Ergebnissen vom Zahnarzt zum Zeitpunkt der zahnmedizinischen Behandlung erfasst werden. Außerdem muss die Nachbetreuung von der zahnärztlichen Praxis organisiert werden.

Deshalb werden in dieser Beobachtungsstudie die Wirksamkeit und Sicherheit von OraVerse® bei Erwachsenen dokumentiert, denen OraVerse® bei einem Routineeingriff verabreicht wird, unabhängig vom Alter des Patienten und von der Vasokonstriktor-Konzentration des verwendeten Lokalanästhetikums.

2. ART DER BEOBACHTUNG

Bei dieser Beobachtungsstudie (Anwendungsbeobachtung gemäß § 67 (6) AMG) handelt es sich um eine offene, nicht-kontrollierte, nichtinterventionelle, multizentrische und prospektive Beobachtungsstudie über ca. 2 Tage, bei der die handelsüblichen Präparate im Rahmen der therapeutischen Notwendigkeit vom Zahnarzt eingesetzt werden.

Im Rahmen der Erhebung erhält der behandelnde Zahnarzt keinerlei Vorgaben hinsichtlich Diagnostik, Therapie, bzw. Verlaufsuntersuchungen. Es werden nur Parameter bezüglich Diagnostik und Therapie dokumentiert, die der untersuchende Zahnarzt im Rahmen der Behandlung ohnehin erhoben hat.

Diese Beobachtungsstudie dokumentiert die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten, denen OraVerse® bei einem Routineeingriff verabreicht wird, unabhängig vom Alter des Patienten und den Vasokonstriktor-Konzentrationen der verwendeten Lokalanästhetika.

In diese Beobachtungsstudie werden Patienten aufgenommen, die mit OraVerse® unter Normalbedingungen behandelt werden und die bis zu 24 Stunden nach der Injektion der Anästhesie nachbeobachtet werden. Die Datenerhebung wird wie folgt vorgenommen:

- Am 1. Tag vom Zahnarzt in der Praxis vor Beginn des zahnmedizinischen Eingriffs, nach der Lokalanästhesie und nach Verabreichung von OraVerse® mithilfe eines strukturierten Erhebungsbogens

Beobachtungsplan

- Am 2. Tag, d. h. dem Tag nach dem zahnärztlichen Eingriff, außerhalb der Zahnarztpraxis durch den Zahnarzt bei einer telefonischen Befragung des Patienten mittels strukturiertem Erhebungsbogens oder in der Zahnarztpraxis (bei anschließendem Praxistermin).

3. FRAGESTELLUNGEN

Die Beobachtungsstudie verfolgt folgende wesentliche Ziele:

Primärziele:

- Erhebung der Zeit bis zur Wiederherstellung der normalen Sensibilität in Lippe und Zunge bei Patienten, die nach vasokonstriktor-haltiger Lokalanästhesie bei einem Routineeingriff mit OraVerse® behandelt wurden.
- Erhebung der Zeit bis zur Wiederherstellung der normalen Funktion (Essen, Trinken und Sprechen) bei Patienten, die nach vasokonstriktor-haltiger Lokalanästhesie bei Routineeingriffen mit OraVerse® behandelt wurden.

Sekundärziele:

- Erhebung der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse bei Patienten, die nach vasokonstriktor-haltiger Lokalanästhesie bei Routineeingriffen mit OraVerse® behandelt wurden.

4. ANZAHL UND AUSWAHL DER ZENTREN

Um eine valide statistische Auswertung zu gewährleisten, ist vorgesehen, ca. 2660 Patienten in dieser Beobachtungsstudie zu dokumentieren und auszuwerten. Die geplante Anzahl teilnehmender Zentren beträgt ca. 750. In der Regel sollen 3 – 4 Patienten in einem Zentrum dokumentiert werden.

Dadurch werden Zentrumsseffekte vermieden, die z. B. durch wenige große Zentren und/oder durch große Variation der Patientenzahlen zwischen Zentren entstehen können, und es wird eine gute regionale Gleichverteilung der Zentren über Gesamtdeutschland erzielt.

Die Beobachtungsstudie wird bei niedergelassenen Zahnärzten im gesamten Bundesgebiet durchgeführt, die entsprechend der Zulassung bei ihren Patienten OraVerse® zur schnellen Herstellung der vollen Funktionsfähigkeit nach Zahnbehandlung mit vasokonstriktor-haltiger Lokalanästhesie einsetzen.

5. PATIENTENPOPULATION

Im Rahmen dieser nichtinterventionellen Studie sollen ca. 2660 Patienten dokumentiert werden, die nach einem zahnärztlichen Routineeingriff mit einem Lokalanästhetikum mit OraVerse® behandelt werden. Dabei muss der Zahnarzt zusammen mit dem Patienten die Entscheidung für die Gabe von OraVerse® bereits vor Initiierung und vollkommen unabhängig von einer möglichen Teilnahme an der Beobachtungsstudie getroffen haben.

Beobachtungsplan

Der zu dokumentierende Patient muss analog der Zulassung folgende Bedingungen erfüllen:

- Patienten, bei denen eine Lokalanästhesie nach intraoraler submuköser Injektion eines Lokalanästhetikums mit einem Katecholamin-Vasokonstriktor (z. B. Epinephrin) (1:100.000 oder 1:200.000) im Rahmen von zahnmedizinischen Routineeingriffen wie Zahnreinigung, Entfernen von Zahnstein und Wurzelglättung, Präparation von Kavitäten zum Einsetzen von Füllungen und Kronen durchgeführt wurde
- Erwachsene ab 18 Jahren
- Patienten, denen OraVerse® empfohlen wurde
- Patienten, die die Patienten-Einwilligungserklärung unterschrieben haben

In dieser Beobachtungsstudie werden nicht dokumentiert:

- Patienten mit einer Allergie (Überempfindlichkeit) gegen den Wirkstoff von OraVerse® oder einen der sonstigen Bestandteile von OraVerse® (Kontraindikation laut Fachinformation)
- Patienten, die nach der Gabe des Lokalanästhetikums unerwünschte Ereignisse aufweisen, die eine Gabe von OraVerse® nicht mehr zulassen oder sinnvoll erscheinen lassen
- Patienten unter 18 Jahren

Eine Anwendung von OraVerse® und daher eine Dokumentation wird nicht empfohlen bei (s. Punkt 4 der Fachinformation):

- komplexen Eingriffen, bei denen Schmerzen oder Blutungen nach dem Eingriff erwartet werden
- Patienten mit schwerer oder nicht medikamentös eingestellter kardiovaskulärer Erkrankung
- in der Schwangerschaft

nur mit Vorsicht empfohlen bei:

- Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko (z.B. bei Behandlung mit Antikoagulanzen)
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Der Zahnarzt sollte weitere Informationen zu der vorgesehenen Behandlung in der Fachinformation nachlesen.

6. BEOBACHTUNGSKRITERIEN

- **Primärergebnisse: Beurteilung von Sensibilität und Funktion**

Zu den Primärzielen gehört die Einschätzung von Sensibilität und Funktionsfähigkeit, die vom Patienten am Tag der Verabreichung von OraVerse® abgegeben wird und am Tag nach der Anwendung von OraVerse® erfasst wird.

Die Beurteilung der Sensibilität der Unter- und Oberlippe wird durch Eigenpalpation (Klopfen und Kneifen der betäubten Wange in 10-minütigen Abständen) vorgenommen. Der Patient notiert die Uhrzeit (in Stunden und Minuten), ab der das normale Empfinden in Lippen und Zunge wieder hergestellt ist.

Beobachtungsplan

Die Beurteilung der Funktionalität beruht auf den Funktionen Sprechen, Essen und Trinken. Der Patient wird die Uhrzeit (in Stunden und Minuten) notieren, ab der die normale Funktionalität beim Sprechen, Essen und Trinken wiederhergestellt ist.

Die Ergebnisse sind folgende:

- Die vom Patienten berichtete Uhrzeit bis zur Wiederherstellung des normalen Empfindens in Lippe und Zunge.
- Die vom Patienten berichtete Uhrzeit bis zur Wiederherstellung der normalen Funktionalität (Sprechen, Essen, Trinken).

Die jeweilige Zeitdauer bis zur Herstellung des Normalzustands wird dann bestimmt durch die Zeitdifferenz zwischen der Uhrzeit der letzten Lokalanästhesie und der Uhrzeit der Wiederherstellung des Normalzustands.

- **Sekundärergebnisse: Unerwünschte Ereignisse**

Das sekundäre Ergebnis der Beobachtungsstudie ist die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen, die vom Zahnarzt in der Praxis und am 2. Tag am Telefon erfasst und auf dem (S)UE-Meldebogen dokumentiert werden.

7. ERHEBUNGSZEITRAUM UND ABLAUF

Geplanter Beginn der ORANIS-Beobachtungsstudie in Deutschland ist November 2013. Der Beobachtungszeitraum je Patient beträgt etwa 2 Tage (24 h nach der zahnärztlichen Anästhesie und anschließender Behandlung mit OraVerse®). Die Dokumentation soll Ende November 2014 abgeschlossen sein. Wird die maximale Anzahl der Patienten vor Ende der Laufzeit erreicht, kann die Beobachtungsstudie vorzeitig beendet werden.

Beratung durch Ethikkommission:	Oktober 2013
Patientendokumentation:	November 2013 bis November 2014
Datenbankschluss:	Februar 2015
Vorlage Abschlussbericht:	November 2015

8. BERATUNG DURCH ETHIKKOMMISSION

Die Unterlagen dieser Beobachtungsstudie (Beobachtungsplan, Erhebungsbögen, Patienteninformation und -einwilligungserklärung) werden der Ethikkommission der Landesärztekammer Thüringen durch den wissenschaftlichen Leiter entsprechend der Berufsordnung für Ärzte zur Beratung vorgelegt.

Beobachtungsplan

9. VERANTWORTLICHKEITEN DER BETEILIGTEN

9.1 Wissenschaftlicher 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.

9.2 Studienzentren

Der Zahnarzt wird die Beobachtungsstudie entsprechend dem Prüfprotokoll und den geltenden örtlichen Vorschriften durchführen.

Der Zahnarzt muss vor der Aufnahme des Patienten in die Beobachtungsstudie dessen schriftliche Einwilligung erhalten, um den Erhebungsbogen ausfüllen zu können und alle für die Untersuchung relevanten Daten aufzuzeichnen. Er wird sicherstellen, dass die auf dem Erhebungsbogen eingetragenen Informationen präzise und zutreffend sind.

Der Zahnarzt muss den Patienten umfassend über alle sachdienlichen Aspekte der Beobachtungsstudie, einschließlich der schriftlichen Informationen, in Kenntnis setzen. Alle Patienten müssen in einer Sprache und mit Begriffen, die sie verstehen, so vollständig wie möglich über die Beobachtungsstudie informiert werden. Vor Teilnahme des Patienten an der Beobachtungsstudie muss die schriftliche Einwilligungserklärung vom Patienten sowie dem Zahnarzt, der das Aufklärungsgespräch geführt hat, unterzeichnet werden und Name und Datum müssen persönlich von diesen eingetragen werden. Dem Patienten wird ein unterschriebenes und datiertes Exemplar der Einwilligungserklärung ausgehändigt.

Der verantwortliche Zahnarzt dient als Ansprechpartner bei Rückfragen zur Dokumentation (v. a. UE, SUE) und für andere qualitätsüberprüfende Maßnahmen.

9.3 Auftraggeber und Auftragsforschungsinstitut

Die medizinische Abteilung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH ist Auftraggeber der Beobachtungsstudie. Sie verantwortet die Anmeldung des Projekts in den entsprechenden Datenbanken, die Einreichung der Unterlagen bei der Ethikkommission durch den wissenschaftlichen Leiter sowie die qualitätsüberprüfenden Maßnahmen. Die Verteilung der Dokumentationsmappen erfolgt zum Großteil durch vorherige schriftliche Teilnahme-Abfrage und anschließenden Versand an die entsprechenden Zentren, zum Teil durch Mitarbeiter der Sanofi-Aventis GmbH. Die Projektleitung erstellt den Beobachtungsplan und die Erhebungsbögen. Das NIS-Management koordiniert die Eingabe der Vertragsdaten, die Durchführung der Honorierung und die Planung der qualitätsüberprüfenden Maßnahmen. Das Auftragsforschungsinstitut, Winicker Norimed GmbH Medizinische Forschung, verantwortet die Erstellung des statistischen Analysenplans, des Datenmanagementplans, des Datenvalidierungsplan, die Dateneingabe, die Datenanalyse, die Durchführung der qualitätsüberprüfenden Maßnahmen und die Erstellung des Abschlussberichts.

Beobachtungsplan

10. DURCHFÜHRUNG DER BEOBACHTUNGSSTUDIE IM ZENTRUM

10.1 Verteilung der Unterlagen

Jedes teilnehmende Zentrum erhält zu Beginn durch Postversand oder durch einen Mitarbeiter der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH eine Mappe mit folgenden Unterlagen:

- NIS-Vertrag
- Beobachtungsplan
- Patientenidentifikationsliste (die vom behandelnden Zahnarzt archiviert wird)
- pro Patient je 1 Patienteninformation (für den Patienten) und 1 Patienteneinwilligungserklärung (in 2-facher Ausführung, jeweils eine für den Patienten und eine für den Zahnarzt). Die dem Zahnarzt vorliegende Ausführung der Patienteneinwilligungserklärung hat dieser für 10 Jahre zu archivieren.
- Dokumentationsunterlagen für 4 Patienten, bestehend aus 4 Bögen pro Patient für die Eingangserhebung und die Dokumentation nach ca. 24 Stunden.
- Jeweils 1 Patientennotizseite pro Patient
- Jeweils 1 (S)UE-Meldebogen pro Patient
- Fachinformation OraVerse®

OraVerse® wird vom Zahnarzt über den normalen Vertriebskanal bestellt.

10.2 Einholen der Patienteneinwilligung

Jeder zu dokumentierende Patient wird durch den behandelnden Zahnarzt über die Zielsetzung und Durchführung der Beobachtungsstudie (Dokumentation am Folgetag der Behandlung) einschließlich der Datenübermittlung aufgeklärt. Bei teilnahmebereiten Patienten wird die Einwilligung durch die Unterschrift des Patienten auf der Patienteneinwilligungserklärung dokumentiert. Ein Exemplar verbleibt beim Patienten, ein weiteres verbleibt beim Zahnarzt. Der Patient wird darauf hingewiesen, dass er seine Teilnahme jederzeit widerrufen kann, ohne dass ihm hieraus Nachteile entstehen.

10.3 Ausfüllen des Erhebungsbogens

Im Erhebungszeitraum wird für jeden Patienten der Erhebungsbogen mit Angaben zu Patientencharakteristika und der Behandlung ausgefüllt. Die Bögen sollen möglichst mit schwarzem Kugelschreiber ausgefüllt werden. Freitexte dürfen nur in den vorgesehenen Feldern erfolgen.

Das Patientennotizblatt wird dem Patienten ausgehändigt und er wird den Zeitpunkt (Uhrzeit) bis zur Wiederherstellung der normalen Empfindung/Funktionalität aufschreiben. Wenn der Patient während des nachfolgenden Telefonates zu dem Zeitpunkt (Uhrzeit) bis zur Wiederherstellung der normalen Empfindung/Funktionalität befragt wird, nennt er dem Zahnarzt den auf dem Patientennotizblatt aufgezeichneten Zeitpunkt (Uhrzeit).

In den teilnehmenden Zentren werden die von den Zahnärzten ausgefüllten und unterschriebenen Erhebungsbögen (komplette Ringmappe) per Post an das NIS-Management der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frau Martina John, geschickt. Nach erfolgter Vollständigkeitskontrolle werden die Originale der Erhebungsbögen vom NIS-Management an das Auftragsforschungsinstitut zur Auswertung verschickt.

Beobachtungsplan

Die Datenerhebung und Validierungsvorgänge werden im Einzelnen in den entsprechenden Durchführungsbestimmungen erläutert.

Ablaufplan der Datenerfassung

In der Zahnarztpraxis (Tag 1)

Der Zahnarzt wird gebeten, Patienten, die den Voraussetzungen für den Einsatz von OraVerse® entsprechen, in die Beobachtungsstudie aufzunehmen und zu dokumentieren.

In einem strukturierten Fragebogen werden vom Zahnarzt demographische Daten (Geburtsmonat und -jahr, Geschlecht, Gewicht sowie - falls in der Routine-Praxis erhoben - Blutdruckwerte), die an dem Tag durchgeführte Zahnbehandlung einschließlich des Anästhetikums (Produktname, Konzentration, Gesamt-Dosis Erst- plus ggf. Nachinjektion), Lokalisation, Zeitpunkt der ersten und letzten Injektion, Dosierung) und Zeitpunkt der Gabe und Menge von OraVerse® sowie im (S)UE-Meldebogen unerwünschte Ereignisse im Zeitraum nach der Zahnbehandlung bis zur Entlassung erfasst.

Vor der Anästhesie

Selektionskriterien und Einwilligungserklärung werden zusammengetragen.

Kontaktdaten des Patienten (Telefonnummern des Patienten (privates Festnetz und Handy) werden von der Zahnarthelferin erfasst.

Informationen zu den demographischen Daten des Patienten (Geschlecht, Alter) und Gewicht werden vom Zahnarzt erhoben.

Informationen zur zahnärztlichen Behandlung an diesem Tag:

- Art der Injektion
- Injektionsort
- Uhrzeit der Injektion des Lokalanästhetikums (Stunden und Minuten). Falls eine Nachinjektion erforderlich, Uhrzeit der ersten und letzten Injektion
- Produktname des Lokalanästhetikums
- Gesamtzahl der Patronen und Gesamtdosis des Lokalanästhetikums (ml) (inklusive evtl. Nachinjektion) und Adrenalin-Konzentration (1:100 000 oder 1:200 000)

Nach dem zahnärztlichen Eingriff:

- Uhrzeit der OraVerse® Injektion (Stunden und Minuten)
- Injektionsort
- Art der Injektion
- Gesamtzahl der Patronen
- Unerwünschte Ereignisse (falls aufgetreten)

Beobachtungsplan

Vor der Entlassung vereinbart die Zahnarzthelferin mit dem Patienten einen Telefontermin für den nächsten Tag (ungefähr 24 Stunden nach dem zahnmedizinischen Eingriff). Ein Patientennotizblatt wird dem Patienten ausgehändigt, sodass er den Zeitpunkt (Uhrzeit) bis zur Wiederherstellung der normalen Empfindung und Funktionalität notieren kann.

Nachsorgeanruf (2. Tag)

Am nächsten Tag wird der Patient entweder telefonisch oder bei einem spontanen zweiten Praxistermin beim Zahnarzt innerhalb 24 Stunden nach dem Eingriff anhand des Erhebungsbogens befragt.

- Die vom Patienten am Tag der Zahnbehandlung notierte Uhrzeit (in Stunden und Minuten) bis zur Wiederherstellung normaler Empfindungen in Lippe und Zunge wird am Tag nach dem Eingriff erfasst und entsprechend dokumentiert.
- Die vom Patienten am Tag der Zahnbehandlung notierte Uhrzeit (in Stunden und Minuten) bis zur Wiederherstellung der normalen Funktionalität (Sprechen, Trinken und Essen) wird am Tag nach dem Eingriff erfasst.
- Vom Patienten spontan berichtete Daten zu unerwünschten Ereignissen werden erfasst.

Zur Nachsorgebefragung ruft der Zahnarzt beim Patienten an (der Telefontermin wird am Behandlungstag mit dem Patienten vereinbart). Wenn der Patient zum vereinbarten Zeitpunkt nicht erreichbar ist, wird es an den folgenden 2 Werktagen noch einmal versucht. Sollte der Patient dann erneut nicht zu erreichen sein, wird ein entsprechender Kommentar im Erhebungsbogen hinterlegt.

Patientendaten

Variable	Vor der Einleitung der Anästhesie	Beim Nachsorgeanruf (2. Tag)
Informationen zur OraVerse®-Injektion	x	
Selektionskriterien	x	
Einwilligungserklärung	x	
Kontaktdaten des Patienten	x	
Demographische Daten des Patienten	x	
Beurteilung der Sensibilität		x
Funktionalität		x
Erfassung von vom Patienten spontan berichteten UEs		x

11. QUALITÄTSÜBERPRÜFUNG

Die Beobachtungsstudie wird durch Versand der Dokumentationsunterlagen bzw. durch Mitarbeiter der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH gemäß den VFA-Empfehlungen [2] zur Durchführung einer NIS platziert. Dabei wird der teilnehmende Zahnarzt über die Ziele, Hintergründe und die Verfahrensweise der

Beobachtungsplan

Beobachtungsstudie informiert. Bei Fragen stehen die Mitarbeiter bzw. die Projektleitung von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH zur Verfügung.

Die ausgefüllten Erhebungsbögen (komplette Ringmappe) werden vom Zahnarzt an das NIS-Management geschickt.

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

12. REGISTRIERUNG DER STUDIE

Diese Anwendungsbeobachtung wird gemäß § 67 (6) AMG dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), dem Spitzenverband „Bund der Krankenkassen“ 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 Zahnärzte werden mit vollständiger Adresse namentlich genannt (KVB, SpiBU, PKV).

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

Die Anwendungsbeobachtung wie auch eine Zusammenfassung der Durchführung und der Ergebnisse wird entsprechend den VFA-Empfehlungen zur Publikation von nichtinterventionellen Prüfungen mit Arzneimitteln Version 2012 auf der Internetseite des VFA (<http://www.vfa.de/nis>) veröffentlicht.

13. DATENSCHUTZ

13.1 Patienteninformation und -einwilligungserklärung

Die Patienten müssen über die Teilnahme an der Beobachtungsstudie informiert werden und Inhalt und Bedeutung verstanden haben. Zu diesem Zweck wird den Patienten die Patienteninformation ausgehändigt. Die Patienten müssen die jeweilige Einwilligungserklärung und Aufklärung zum Datenschutz unterzeichnen. Ein Exemplar verbleibt beim Zahnarzt, ein weiteres Exemplar erhält der Patient.

13.2 Datenschutz

Die Erhebungsbögen sind mit einer Codenummer versehen (Pseudonymisierung der Daten). Nur auf der Patienteneinwilligungserklärung, von der je ein Exemplar der teilnehmende Patient und der untersuchende Zahnarzt erhalten, sowie auf der Patientenidentifikationsliste wird der Name des Patienten erfasst. Die Patientenidentifikationsliste, die es erlaubt, die studienbezogenen Daten mit den Patienten in Verbindung zu bringen, verbleibt in der Zahnarztpraxis und wird vom Zahnarzt 10 Jahre aufbewahrt.

Die Speicherung der Daten erfolgt auf Servern des auswertenden Auftragsforschungsinstituts, Winicker Norimed GmbH Medizinische Forschung, sowie bei Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und erfolgt unter Einhaltung datenschutzrechtlicher Bestimmungen. Die teilnehmenden Patienten werden in der Patienteninformation entsprechend aufgeklärt und erklären ihre Zustimmung zu diesem Vorgehen schriftlich in der Patienteneinwilligungserklärung.

Beobachtungsplan

14. DATENMANAGEMENT UND STATISTISCHE AUSWERTUNG

14.1 Datenmanagement

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

14.2 Zielparameter

Primäre Zielkriterien:

Die primären Zielparameter sind die sensorische und funktionelle Beurteilung durch den Patienten am Tag der OraVerse®-Gabe.

- Der Patient berichtet den Zeitpunkt (Uhrzeit) bis zur Wiederherstellung des Normalzustands für folgende Parameter:
 - Gefühl der Ober- und Unterlippe sowie der Zunge (vollständiges Abklingen des Taubheitsgefühls)
 - Funktion (Sprechen, Trinken, Essen; Erreichen der vollen Funktionsfähigkeit)
 - die Zeitdauer bis zur Wiederherstellung des jeweiligen Normalzustands ist dann die Zeitdifferenz von der Uhrzeit der letzten Lokalanästhesie bis zur Uhrzeit des vollständigen Abklingens des Taubheitsgefühls bzw. bis zur Uhrzeit der Rückkehr der vollen Funktionsfähigkeit.

Sekundäre Zielkriterien:

Sekundäre Zielparameter dieser Beobachtungsstudie sind die

- Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, die vom Zahnarzt vor Entlassung aus der Praxis/Einrichtung bzw. in einem Telefonat mit dem Patienten am Tag nach der Zahnbehandlung erfasst werden.

14.3 Fallzahlbegründung

Die Begründung für die Stichprobengröße basiert auf dem primären Studienziel (Dauer bis zur Wiederherstellung der normalen Empfindung in Lippe/Zunge oder der normalen Funktionalität) und der Wahrscheinlichkeit seltene unerwünschte Ereignisse zu entdecken.

In einer früheren Studie mit Oraverse® betrug die mediane Zeit bis zur Wiederherstellung der normalen Empfindung 70 Minuten mit einem 95 % Konfidenzintervall von [65 min; 80 min] bei n=122 Patienten. Bei einem Stichprobenumfang von 2660 Patienten kann die folgende statistische Genauigkeit für die Schätzungen der medianen Zeiten bis zur vollständigen Wiederherstellung der normalen Empfindung in Unter-/Oberlippe und Zunge und bis zur Wiederherstellung der vollen Funktionsfähigkeit beim Essen, Trinken und Sprechen erreicht werden: bei Annahme einer medianen Zeit bis zur Wiederherstellung von 70 Minuten beträgt das zweiseitige 95 % Konfidenzintervall für den geschätzten Median [68,9 min; 72,1 min].

Bei einer Stichprobengröße von 2660 Patienten beträgt die Wahrscheinlichkeit 93 %, mindestens ein seltenes unerwünschtes Ereignis, das mit Wahrscheinlichkeit 0,001 (1/1000) in dieser Population auftritt, zu beobachten.

Die Stichprobengröße von 2660 auswertbaren Patienten erlaubt valide Subgruppenauswertungen bezüglich Alter, Geschlecht, Anästhetikum-Konzentration etc.

* Elliot V. Hersh et al: Reversal of soft-tissue local anesthesia with phentolamine mesylate in adolescents and adults; JADA, Vol. 139, 2008

Beobachtungsplan

14.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung aller erhobenen Daten erfolgt deskriptiv. Anhand eines vorher festgelegten Auswertungsplans (SAP) werden die Daten analysiert und die Ergebnisse in einem Abschlussbericht tabellarisch und graphisch aufbereitet. Es werden für stetige Variablen die Anzahl der Patienten, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum sowie ausgewählte Perzentile, für kategorielle Variablen Häufigkeiten, prozentuale Häufigkeiten und adjustierte prozentuale Häufigkeiten bestimmt. Die Schätzung der medianen Zeit bis zum vollständigen Abklingen des Taubheitsgefühls in der unteren bzw. oberen Lippe und der Zunge und die Schätzung der medianen Zeit bis zur Wiederherstellung der vollen Funktionsfähigkeit beim Essen, Trinken und Sprechen wird mit Kaplan-Meier Methoden durchgeführt. Dazu werden die jeweils benötigten Kaplan-Meier Kurven mit dem jeweiligen Ereignis „Erreichen des Normalzustands“ erstellt. Für die geschätzten medianen Zeiten bis zum jeweiligen Ereignis und sofern sinnvoll auch für die weiteren geschätzten Parameter werden 95 %-Konfidenzintervalle berechnet. Die Auswertungen werden auch für vorab im Auswertungsplan definierte Subgruppen bezüglich Alter, Geschlecht, Anästhetikum-Konzentration etc. durchgeführt. Die statistischen Auswertungen der Daten haben rein explorativen Charakter.

Interimsanalyse

Es ist keine Interimsanalyse geplant.

15. VERÖFFENTLICHUNG

Die Ergebnisse der ORANIS-Beobachtungsstudie werden veröffentlicht. Dies soll in einer anerkannten medizinischen Zeitschrift mit Begutachtungsverfahren erfolgen. Die Publikation(en) wird/werden auf der Basis des Abschlussberichts (Fertigstellung 12 Monate nach Abschluss der Datenerfassung) erstellt.

Genannt werden können in Publikationen als Autoren alle diejenigen Personen, die den Kriterien der STROBE-Initiative [3] genügen, d. h. einen substantiellen Beitrag geleistet haben zu (1) Design, Datensammlung oder -analyse, Interpretation der Daten, (2) Erstellung des Manuskriptes oder substantielle intellektuelle Anmerkungen zum Manuskript, und (3) Finalisierung und Genehmigung des finalen Manuskriptes.

Falls erforderlich, kann bei Bedarf ein Publikationsausschuss ins Leben gerufen werden. Seine Hauptaufgabe könnte darin bestehen,

- das gesamte Publikationskonzept festzulegen, einschließlich der Erstpublikationen, in denen die neuen wissenschaftlichen Ergebnisse und Daten aus der Beobachtungsstudie präsentiert werden;
- alle anderen Publikationsvorschläge und Entwürfe von Manuskripten in Bezug auf eine spätere Veröffentlichung zu begutachten und zu bewilligen (oder abzulehnen).

Eigentumsrecht und Verwendung von Daten und Studienergebnissen

Die Daten können ohne Genehmigung der Firma, welche die Beobachtungsstudie durchführt, nicht verwendet werden.

Beobachtungsplan

16. ARCHIVIERUNG

Alle relevanten Dokumente der Beobachtungsstudie werden für mindestens 10 Jahre archiviert. Der teilnehmende Zahnarzt wird nur die Patientenidentifikationsliste und die Patienteneinwilligungserklärung ebenfalls für mindestens 10 Jahre aufbewahren.

17. UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

Sicherheitshinweise

Bei der Behandlung und dem Sicherheitsmanagement werden medizinische und zahnmedizinische Standards beachtet.

Überwachung von unerwünschten Ereignissen

Alle Ereignisse werden gemäß allen geltenden Vorschriften gehandhabt und gemeldet.

17.1 Allgemeines

Generell sind alle unerwünschten Ereignisse, die während der Beobachtungszeit unter der Einnahme von einem Arzneimittel von SANOFI, Sanofi-Aventis, Winthrop oder Zentiva auftreten, in dieser Beobachtungsstudie auf dem (S)UE-Meldebogen zu dokumentieren. Tritt ein UE in Zusammenhang mit einem anderen Arzneimittel als von Sanofi auf, ist dieses gemäß der Meldeverpflichtung aus der Berufsordnung für Ärzte entweder an die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AKdÄ), an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder den jeweiligen Pharmazeutischen Unternehmer zu melden. Eine zusätzliche Information an Sanofi erfolgt nicht. Unerwünschte Ereignisse (UE), die innerhalb des Beobachtungszeitraumes dieser NIS auftreten, müssen unverzüglich (spätestens jedoch innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden) an die Pharmakovigilanz (Arzneimittelsicherheit) der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (s.u.) berichtet werden, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Anwendung von z. B. OraVerse® vermutet wird oder nicht. Unerwünschte Ereignisse sind auf dem „Berichtsf formular für UE“ zu dokumentieren und per Fax – notfalls auch telefonisch – zu übermitteln.

17.2 Begriffsbestimmungen

Unerwünschtes Ereignis (UE):

Als unerwünschtes Ereignis (UE) wird gemäß GVP (EMA/876333/2011) [1] und Medizinproduktegesetzgebung jedes ungünstige medizinische Ereignis bei Versuchspersonen oder Anwendern in einer Studie oder Prüfung bezeichnet, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Prüfprodukt besteht.

Dazu zählen jede Erkrankung oder Verletzung oder ungünstige klinische Symptome (einschl. klinisch relevanter Veränderung von Laborwerten) die während oder nach der Einnahme oder Anwendung des Arzneimittels auftreten oder sich verschlechtern, unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang mit dem Arzneimittel vermutet wird.

Beobachtungszeitraum für das Erfassen unerwünschter Ereignisse ist definiert als der Zeitraum zwischen der ersten Anwendung (Injektion) von OraVerse® und 48 Stunden nach dem letzten Besuch des Patienten, der im Rahmen dieser Beobachtungsstudie dokumentiert wird.

Beobachtungsplan

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE):

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gilt, unabhängig von der Dosierung und der Ausprägung,

- jedes Ereignis mit tödlichem Ausgang oder unmittelbar lebensbedrohlichem Charakter (Lebensbedrohlich bedeutet, dass der Patient durch das unerwünschte Ereignis in unmittelbare Lebensgefahr geriet, nicht jedoch, dass der Patient hätte sterben können, wenn das Ereignis schwerer verlaufen wäre).
- jedes Ereignis, das – ungeplant und unvorhergesehen – eine Krankenhauseinweisung oder die Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erforderlich macht
- jedes Ereignis, das eine bleibende Behinderung, Arbeitsunfähigkeit oder eine bedeutende Beeinträchtigung des Patienten im täglichen Leben verursacht (Eine bedeutende Behinderung liegt dann vor, wenn der Patient durch das Ereignis wesentlich in seiner Fähigkeit beeinträchtigt wird, normale Vorgänge des täglichen Lebens zu bewältigen).
- jedes Ereignis, das einer kongenitalen Missbildung oder einem anderen Geburtsdefekt entspricht.
- Ereignisse, die eine medizinische Intervention erfordern, um bleibende Schäden, einen tödlichen Ausgang oder einen Krankenhausaufenthalt zu verhindern.

In diesen Fällen ist unverzüglich (spätestens jedoch innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden) folgende Stelle per Fax (Kopie des (S)UE-Meldebogens) oder notfalls telefonisch zu benachrichtigen.

Pharmakovigilanz

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst, Gebäude K703
65926 Frankfurt am Main
Fax: 069 305 177 66
Call-Center: 0180 222 2010

18. LITERATUR

1. Guideline on Good Pharmacovigilance Practice (GVP) Modul VI. EMA, 22 June 2012
2. VFA-Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von Nicht-interventionellen Studien.
<http://www.vfa.de/de/forschung/nisdb/nis-vfa-empfehlungen.html>
3. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gotsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M for the STROBE Initiative. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE). *Epidemiology* 2007; 18: 805-835
4. Elliot V. Hersh et al: Reversal of soft-tissue local anesthesia with phentolamine mesylate in adolescents and adults; *JADA*, Vol. 139, 2008