

## PredCH

# Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Prednison als Add-on Therapie in der prophylaktischen Behandlung von Cluster-Kopfschmerz: eine randomisierte, placebokontrollierte Parallelstudie

## Statistischer Analyseplan

Version 1.0 vom 07.01.2019

Universitätsklinikum Essen  
(Sponsorvertreter)  
PD. Dr. med. Mark Obermann  
(Leiter der klinischen Prüfung)

Essen, 19.1.2019  
Ort, Datum, Unterschrift

Prof. Dr. rer. nat. Karl-Heinz Jöckel  
(Biometriker)

Essen, den 15.1.18  
K-H. J.  
Ort, Datum, Unterschrift

<b>PredCH</b> .....	<b>1 -</b>
<b>Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Prednison als Add-on Therapie in der prophylaktischen Behandlung von Cluster-Kopfschmerz: eine randomisierte, placebokontrollierte Parallelstudie</b> .....	<b>1 -</b>
<b>Statistischer Analyseplan</b> .....	<b>1 -</b>
Version 1.0 vom 07.01.2019 .....	- 1 -
<b>1 Studienhintergrund</b> .....	<b>4 -</b>
<b>1.1 Studienziel</b> .....	<b>4 -</b>
1.2 Studiendesign.....	- 4 -
<b>2 Auswertungskollektive</b> .....	<b>4 -</b>
2.1 Definitionen .....	- 4 -
2.1.1 ITT-Kollektiv und Verträglichkeitskollektiv .....	- 4 -
2.1.2 PP-Kollektiv .....	- 4 -
2.2 Anwendungsbereiche .....	- 4 -
2.3 Schwerwiegende Protokollverletzer .....	- 5 -
<b>3 Studienzentren</b> .....	<b>5 -</b>
<b>4 Auswertungsvariablen</b> .....	<b>5 -</b>
4.1 Demographie und Baselinecharakteristiken .....	- 5 -
4.1.1 Demographie und Anamnese .....	- 5 -
4.1.2 Fragebögen und Untersuchungen .....	- 5 -
4.2 Primärvariable.....	- 5 -
4.3 Sekundärvariablen.....	- 6 -
4.3.1 Wirksamkeit .....	- 6 -
4.3.2 Sicherheit/Verträglichkeit/Akzeptanz.....	- 6 -
4.3.3 Lebensqualität.....	- 7 -
<b>5 Behandlung fehlender Werte und Ausreißer</b> .....	<b>7 -</b>
5.1 Fehlende Werte.....	- 7 -
5.2 Ausreißer .....	- 7 -
<b>6 Statistische Auswertungen</b> .....	<b>7 -</b>
6.1 Patientenverfügbarkeit.....	- 7 -
6.2 Statistikmodule .....	- 7 -
6.3 Demografie .....	- 9 -
6.4 Vor-/Begleitmedikationen und -erkrankungen.....	- 9 -
6.5 Exposition gegenüber Therapie & Compliance .....	- 10 -
6.6 Primäranalyse .....	- 10 -
6.7 Sekundäranalysen (& Sensitivitätsanalysen).....	- 11 -
6.7.1 Wirksamkeit .....	- 12 -
6.7.2 Sicherheit/Verträglichkeit.....	- 13 -
6.7.3 Lebensqualität.....	- 16 -
6.7.4 Clinical Global Impression .....	- 16 -
6.8 Subgruppenanalysen .....	- 16 -

6.9	Zwischenauswertungen .....	- 17 -
<b>7</b>	<b>Software .....</b>	<b>- 17 -</b>
<b>8</b>	<b>Anhänge .....</b>	<b>- 17 -</b>
8.1	Referenzwerte der Laborparameter .....	- 17 -
8.2	Geplante Tabellen (exemplarisch) .....	- 18 -
8.3	Geplante Datenlisten (exemplarisch).....	- 22 -
	Geplante Grafiken (exemplarisch) .....	- 23 -
8.4	Auswertungsroutinen .....	- 23 -
8.5	Sonstige Anhänge.....	- 24 -
<b>9</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>- 28 -</b>

## 1 Studienhintergrund

### 1.1 Studienziel

Das Studienziel ist die Erfassung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit der Medikation mit oralem Prednison (im Vergleich zu Placebo) zur Behandlung von episodischen Cluster-Kopfschmerzen als Add-on-Therapie zu einer prophylaktischen Basis-Therapie mit Verapamil.

### 1.2 Studiendesign

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, Parallelgruppenstudie mit 2 Gruppen und Basis-Therapie mit Verapamil plus einer Add-On-Therapie mit Prednison oder Placebo.

Als zusätzliche Begleitmedikation während der Einnahme von Prednison/Placebo erhalten alle Patienten den Protonenpumpen-Hemmer Pantoprazol sowie Kalium-Brause, um die Verträglichkeit des Kortikoids zu erhöhen (Magenschutz) und Nebenwirkungen (Elektrolyt-Verschiebungen) vorzubeugen.

Die Anzahl der Patienten pro Behandlungsgruppe beträgt 72. Somit beträgt die Gesamtzahl der einzuschließenden Patienten 144.

Es werden sowohl männliche als auch weibliche Patienten eingeschlossen.

## 2 Auswertungskollektive

### 2.1 Definitionen

#### 2.1.1 ITT-Kollektiv und Verträglichkeitskollektiv

Das Intention-to-treat-Kollektiv umfasst alle Patienten, die das Prüfpräparat (Prednison oder Placebo) mindestens einmal eingenommen haben und in die Verträglichkeitsanalyse miteinbezogen werden, unabhängig davon, ob die Patienten den Abbruch der Studie erwünschen und/oder ob Ausschlusskriterien oder nicht tolerable Nebenwirkungen auftreten. In diesem Fall werden die jeweiligen Patienten nach Möglichkeit ohne Einnahme des Prüfpräparats sowie des Verapamils in der Studie belassen. Alle folgenden Kontrolluntersuchungen und die Abschlussuntersuchung sind planmäßig vorzunehmen. Wenn der Patient dazu nicht bereit ist, ist nach Möglichkeit die geplante Abschlussuntersuchung vorzuziehen.

#### 2.1.2 PP-Kollektiv

Beim per-protocol-Kollektiv handelt es sich um jene Gruppe von Patienten, die mindestens eine Tablette des Prüfpräparates eingenommen haben und bei ihnen keine schwerwiegenden Protokollverletzungen aufgetreten sind (z.B. Verstoß gegen die Ein- und Ausschlusskriterien, viele fehlende Daten, Compliance <90%, >110%).

### 2.2 Anwendungsbereiche

Die primäre Zielgröße wird confirmatorisch am Intention-to-treat-Kollektiv ausgewertet. Die Analyse wird im per-protocol-Kollektiv wiederholt, um die Konsistenz der Ergebnisse zu prüfen. Zudem wird das per-protocol Kollektiv explorativ ausgewertet. Unterschiede der Ergebnisse der beiden Kollektive sind Gegenstand einer expliziten Diskussion und

Interpretation. Falls die komplette Analyse der beiden Kollektive zu gleichen Schlussfolgerungen führen, steigt das Vertrauen in die Studienergebnisse.

### 2.3 Schwerwiegende Protokollverletzer

Die schwerwiegenden Protokollverletzer werden gelistet und es wird angegeben in welche Kollektive sie eingeordnet wurden.

## 3 Studienzentren

Eine Aufzählung der Studienzentren [mit der Anzahl rekrutierter Patienten] befindet sich in dem Dokument „Studienzentren.doc“.

## 4 Auswertungsvariablen

### 4.1 Demographie und Baselinecharakteristiken

Baselinecharakteristiken beziehen sich auf alle Informationen, die vor der Behandlungsphase erhoben werden. Die Variablen zur Demographie und zur Anamnese werden beim Screening vor dem Studienbeginn beim Arzt erfasst.

#### 4.1.1 Demographie und Anamnese

- Alter
- Geschlecht
- Nationalität
- Körpergröße
- Körpergewicht
- Schweregrad des Cluster-Kopfschmerzes
- Bisherige CK-Therapien
- Vor- und Begleiterkrankungen
- Begleitmedikationen oder Therapien
- Patient für die Studie geeignet?

#### 4.1.2 Fragebögen und Untersuchungen

- Fragebögen
  - Lebensqualität (SF-12)
  - Depression (ADS)
  - Headache Impact Test (HIT-6)
- Neurologische Untersuchung
- Körperliche Untersuchung
- Elektrokardiogramm-Befunde
- Blutuntersuchungsbefunde klinisch relevant?
- Urinuntersuchungsbefunde klinisch relevant?

### 4.2 Primärvariable

Primäres Zielkriterium ist die Anzahl an Cluster-Kopfschmerz-Attacken innerhalb der ersten Therapiewoche (Tag 1-7) nach Angaben aus dem Kopfschmerztagebuch.

### 4.3 Sekundärvariablen

Die Sekundärvariablen zur Wirksamkeit des Prüfpräparats werden aus den Angaben des Kopfschmerztagebuchs entnommen.

#### 4.3.1 Wirksamkeit

- Anzahl der Cluster-Kopfschmerz-Attacken ab Tag 1 bis Tag 28 (siehe primäre Zielgröße in Kapitel 4.2, als sekundäre Zielgröße erhoben nach 28 Tagen statt 7 Tagen)
- Anzahl der Tage mit Cluster-Kopfschmerz-Attacken nach 7 und 28 Tagen Therapie
- Beendigung der Cluster-Kopfschmerz-Episode (ja/nein) (liegt vor, wenn innerhalb der letzten 3 Tage vor der jeweiligen Visite keine Attacken mehr aufgetreten sind; erhoben nach 7 und 28 Tagen).
- Anzahl der verwendeten Akutmedikationen (erhoben nach 7 und 28 Tagen).
- Therapie-Erfolg (Therapie-Response, definiert als: Reduktion der Anzahl an Attacken um über 50% verglichen mit Tag -3 bis 0, erhoben nach 7 und 28 Tagen). Jeweils definiert als Anzahl der Attacken pro Tag
- Schmerzintensität (Mittelwert) der Cluster-Kopfschmerz-Attacken auf der verbalen Ratingskala (VRS, 0= kein Schmerz, 10= schlimmster Schmerz) gemessen an Tag 7 und 28 Tagen, nach Angaben aus dem Kopfschmerztagebuch
- Auftreten von trigeminoautonomen Symptomen (ja/nein), nach 7 und 28 Tagen (Angaben aus dem Kopfschmerztagebuch) und zusätzlich
  - Auftreten von Lakrimation (ja/nein), nach 7 und 28 Tagen
  - Auftreten von nasaler Kongestion und/oder Rhinorrhoe (ja/nein), nach 7 und 28 Tagen
  - Auftreten von konjunktivaler Injektion (ja/nein), nach 7 und 28 Tagen
  - Auftreten von Ptosis (ja/nein), nach 7 und 28 Tagen
  - Auftreten von Miosis (ja/nein), nach 7 und 28 Tagen
  - Auftreten von Schwitzen im Bereich der Stirn oder des Gesichtes (ja/nein), nach 7 und 28 Tagen

#### 4.3.2 Sicherheit/Verträglichkeit/Akzeptanz

- a) Fragebögen zu unerwünschten Ereignissen (kontinuierlich dokumentiert):
  - Laborwerte aus Blutuntersuchung am Tag 28 (und im Vergleich zur Baseline)
  - Laborwerte aus Urinuntersuchung am Tag 28 (und im Vergleich zur Baseline)
  - Ergebnisse neurologischer Untersuchung (Befund von aktuellem Krankheitswert (ja/nein)) nach 28 Tagen (und im Vergleich zur Baseline)
  - Ergebnisse körperlicher Untersuchung (Befund von aktuellem Krankheitswert (ja/nein)) nach 7 und 28 Tagen im Vergleich zur Baseline
  - 12-Kanal-EKG (für Verapamil kontraindizierende pathologische EKG-Veränderung (ja/nein) nach 7 und 28 Tagen im Vergleich zur Baseline)
- b) Drug Accountability Check nach 7 und 28 Tagen
- c) Clinical Global Impression nach 7 und 28 Tagen (und zu Baseline)

### 4.3.3 Lebensqualität

Grad der Einschränkung im Alltag, gemessen beim Screening und an Tag 28 anhand der Fragebögen über

- a. SF-12
- b. HIT-6 (Headache Impact Test)
- c. ADS (Allgemeine Depressionsskala)

## 5 Behandlung fehlender Werte und Ausreißer

### 5.1 Fehlende Werte

Fehlende Werte beim primären Wirksamkeitsendpunkt werden nicht durch Imputationsmethoden ersetzt, da die Verwendung eines gemischten Modells robust gegen fehlende Werte ist.

### 5.2 Ausreißer

Der Prüfplan sieht keine Verfahren vor, um Ausreißer während der Analyse zu behandeln. Auf besonders ungewöhnliche Minimal- und Maximalwerte soll im Fließtext eingegangen werden.

## 6 Statistische Auswertungen

### 6.1 Patientenverfügbarkeit

Wir stellen die Patientenverfügbarkeit gemäß dem Punkt "Participant flow" aus dem CONSORT-Statement (Schulz et al., 2010) grafisch dar. Eine tabellarische Darstellung erfolgt durch Auszählung der Anzahlen an Patienten zu den einzelnen Visiten nach Behandlungsgruppen getrennt und in der Gesamtgruppe.

Außerdem betrachten wir die Anzahl und den Anteil an Studienabbrüchen gesamt und nach Armen getrennt sowie die Zeitpunkte der Studienabbrüche in Form von medianen Verweildauern in der Studie. Die Gründe für die Abbrüche werden sortiert nach Abbruchgrund und Behandlungsgruppe mit den demografischen Daten gelistet.

Es werden alle Patienten, die nicht in das PP-Kollektiv aufgenommen wurden mit den primären und sekundären Zielgrößen sowie ihren demographischen Daten gelistet.

### 6.2 Statistikmodule

Die Auswertung der einzelnen Variablen soll im Folgenden in Abhängigkeit des Skalenniveaus ausgeführt werden. Dabei werden zwischen metrischen, ordinalen bzw. kategorialen, binären Variablen und Variablen mit Mehrfachantworten und Freitexten unterschieden. Die Statistikmodule werden in den folgenden Tabellen aufgeführt und

beinhalten die Methoden zur deskriptiven Statistik sowie die statistischen Tests, um Gruppenunterschiede aufzudecken. Die deskriptive Statistik wird für alle an den verschiedenen interessierenden Untersuchungszeitpunkten verfügbaren Daten ausgeführt.

<b>Statistikmodul A</b>	
Messniveau/ Variablentyp	metrisch
Deskriptive Statistik (für das gesamte Kollektiv und für die Behandlungsgruppen getrennt)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl verfügbarer bzw. fehlender Werte</li> <li>• Mittelwert, Median, 1. und 3. Quartil, Minimum, Maximum</li> <li>• Standardabweichung, Standardfehler des Mittelwertes</li> <li>• Boxplot</li> </ul>
Statistischer Test, um Gruppenunterschiede aufzudecken	Wilcoxon-Mann-Whitney-Test

<b>Statistikmodul B</b>	
Messniveau/ Variablentyp	Binär, Ordinal, kategorial
Deskriptive Statistik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl verfügbarer bzw. fehlender Werte</li> <li>• Kontingenztafel: Variable versus Behandlungsgruppe (Absolute und relative Häufigkeiten)</li> <li>• Stabdiagramm</li> </ul>
Statistischer Test, um Gruppenunterschiede aufzudecken	Wird im Einzelfall angegeben (üblicherweise Chi-Quadrat-Test oder Exakter Test von Fischer bei 2x2-Kontingenztafeln)

<b>Statistikmodul C</b>	
Messniveau/ Variablentyp	Freitext
Deskriptive Statistik (für das gesamte Kollektiv und für die Behandlungsgruppen getrennt)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl vorhandener Werte</li> <li>• Auflistung der Nennungen mit Häufigkeiten</li> <li>• Nach Gruppen getrennt und zusammen</li> </ul>

<b>Statistikmodul D</b>	
Messniveau/ Variablentyp	Mehrfachantworten
Deskriptive Statistik (für das gesamte Kollektiv und für die Behandlungsgruppen getrennt)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl vorhandener Werte</li> <li>• Absolute Häufigkeiten der verschiedenen Mehrfachantworten</li> <li>• Nach Gruppen getrennt und zusammen</li> </ul>



### 6.3 Demografie

Zunächst werden hier alle Variablen bezüglich der Daten über die Demografie aufgelistet und deren Skalenniveau benannt. Die statistischen Methoden zur Analyse dieser Variablen hängen von dem Skalenniveau ab (siehe Kapitel 6.2).

Aufgrund von Alphafehler-Kumulierung verzichten wir für demographische Analysen und Baselinecharakteristiken auf die Anwendung von statistischen Testverfahren (vgl. Austin et al., 2010).

Die Analyse in diesem Abschnitt erfolgt sowohl für das ITT- als auch für das PP-Kollektiv.

Variable	Messniveau/ Variablentyp
Alter in Jahre	metrisch
Altersklasse [ $<30$ , $\geq 30$ ]	binär
Geschlecht [m, w]	binär
Nationalität - Deutsch oder andere - Falls andere welche?	-Binär -Freitext
Körpergröße [cm]	metrisch
Körpergewicht [kg]	metrisch
Body Mass Index [ $\text{kg}/\text{cm}^2$ ]	metrisch

### 6.4 Vor-/Begleitmedikationen und –erkrankungen

Die Vor- und Begleitmedikationen und –erkrankungen werden auch bezüglich ihres Skalenniveau mit den jeweiligen Statistikmodulen aus Kapitel 6.2 im Sicherheitskollektiv ausgewertet.

Variable	Messniveau/ Variablentyp
Bisherige CK-Therapie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorliegen von bisherigen CK-Therapien</li> <li>• Präparat (ATC-kodiert)</li> </ul>	binär Mehrfachantworten
Begleiterkrankung <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorliegen von Begleiterkrankungen ja/nein</li> <li>• Begleiterkrankung (MedDRA-kodiert)</li> </ul>	binär Mehrfachantworten
Begleitmedikationen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorliegen von Begleitmedikationen zum Screening ja/nein</li> <li>• Präparat (ATC-kodiert)</li> </ul>	binär Mehrfachantworten

## 6.5 Exposition gegenüber Therapie & Compliance

Die Variablen hier werden ihrem Skaleniveau entsprechend mit dem jeweiligen Statistikmodul für alle Untersuchungszeitpunkte im Sicherheitskollektiv ausgewertet (siehe Kapitel 6.2).

Variable	Erhebungszeitpunkt	Messniveau/ Variablentyp
Anzahl verbrauchter Tabletten (Prednison/Placebo)	Tag 7, Tag 28	Metrisch
Expositionsdauer, Prednison	Tag 1-17	metrisch
Expositionsdauer, Verapamil	Tag 1-28	metrisch
Vollständigkeit des Kopfschmerztagebuches	Tag 7, Tag 28	binär
Vollständigkeit des Kopfschmerztagebuches in %	Tag 1-28	metrisch
Änderung der Akutmedikation	Tag 7	Binär
Vorliegen von Schwierigkeiten bei der Einnahme des Medikaments → Falls ja, welche Schwierigkeiten?	Tag 3	Binär Freitext
Vorliegen von Schwierigkeiten mit dem Kopfschmerztagebuch → Falls ja, welche Schwierigkeiten?	Tag 3	Binär Freitext
Änderung des Einnahmeschemas der Medikamente → Falls ja: Dokumentation des Einnahmeschemas	Tag 28	Binär Freitext

## 6.6 Primäranalyse

Primäres Zielkriterium ist die Anzahl an Cluster-Kopfschmerz-Attacken innerhalb der ersten Therapiewoche (Tag 1-7). Analysiert wird hier das Intention-to-treat-Kollektiv. Die konfirmatorische Auswertung dieser Zielgröße wird der Vergleich der mittleren Anzahl an CK-Attacken in der Gruppe mit der Prednison-Zusatztherapie und der mittleren Anzahl an CK-Attacken in der Gruppe mit der Placebo-Zusatztherapie innerhalb der ersten Woche nach Randomisierung sein. Formal werden die Nullhypothese  $H_0$  und die Alternativhypothese  $H_1$  wie folgt definiert:

$$H_0: \mu_{\text{prednison}} = \mu_{\text{placebo}} \quad \text{vs.} \quad H_1: \mu_{\text{prednison}} \neq \mu_{\text{placebo}},$$

wobei  $\mu_{\text{prednison}}$  der mittleren Anzahl an CK-Attacken in der Gruppe mit der Prednison-Zusatztherapie und  $\mu_{\text{placebo}}$  der mittleren Anzahl an CK-Attacken in der Kontrollgruppe mit der Placebo-Zusatztherapie entsprechen.

Die Hypothesen werden gegeneinander getestet mit Hilfe eines generalisierten linearen gemischten Modells. Die Anzahl an Attacken pro Patient dient als abhängige Variable. Auf Seiten der unabhängigen Variablen stellen die Behandlungsgruppe sowie die Variablen zur

Stratifikation bei der Randomisierung die fixen Effekte und das Behandlungszentrum den zufälligen Effekt dar. Dadurch dass die Zielvariable der Anzahl von Ereignissen innerhalb eines Zeitraumes entspricht, lässt sie sich durch eine Poisson-Verteilung modellieren. Für das generalisierte gemischte Modell bedeutet dies, dass der Log-Link unterstellt wird. Die dazugehörige Modellformulierung lautet wie folgt:

$$\log(\mu) = \text{treatment} + \text{ageclass} + \text{sex} + \text{random\_centre},$$

wobei

- $\mu$  der mittleren Anzahl der CK-Attacken,
- treatment einem binären fixen Effekt (Prednison, Placebo),
- ageclass einem binären fixen Effekt (<30 Jahre,  $\geq$ 30 Jahre),
- sex einem binären fixen Effekt (männlich, weiblich),
- random\_centre der Zentrums-Nummer als zufälliger Effekt entsprechen.

Ein zweiseitiger Wald-Test dient zur Überprüfung der Hypothesen. Die Schätzungen der einzelnen Effekte erfolgt über die Maximum-Likelihood-Methode.

Die Nullhypothese wird abgelehnt, wenn der Test der Variablen zur Behandlungsgruppe (treatment) einen zweiseitigen p-Wert kleiner als  $\alpha=0.05$  aufweist. Da in dieser confirmatorischen Auswertung keine multiplen Tests auftreten, ist eine  $\alpha$ -Adjustierung nicht erforderlich. In dem Fall des Ablehnens der Nullhypothese wird ein Nachweis klinischer Relevanz dann abgeleitet, wenn die mittlere Anzahl an Cluster-Kopfschmerz-Attacken in der Gruppe mit der Prednison-Zusatztherapie zusätzlich 30% kleiner ist als in die der Gruppe mit der Placebo-Zusatztherapie.

Fehlende Werte beim primären Wirksamkeitsendpunkt werden nicht durch Imputationsmethoden ersetzt, da die Verwendung eines gemischten Modells robust gegen fehlende Werte ist. Es werden jedoch Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu beurteilen. Diese umfassen Analysen

- im per-protocol Kollektiv,
- die nach Geschlecht getrennt ausgeführt werden,
- in Best-/Worst-Case Szenarien für fehlende Werte der primären Zielgröße. Hier werden im Best-Case Szenario die fehlenden Werte der primären Zielgröße mit dem bestmöglichen Ausgang hinsichtlich der Behandlung versehen, also werden diese fehlenden Werte nicht als CK-Attacke angesehen. Im Worst-Case-Szenario werden die fehlenden Werte der primären Zielgröße mit dem schlechtesten Ausgang hinsichtlich der Behandlung versehen. Also werden die Tage mit fehlenden Tagebucheinträgen als Tage mit CK-Attacke angesehen.

Die primäre Analyse enthält bereits Adjustierungen für Kovariablen, es können jedoch bei Bedarf weitere Faktoren in die Regressionsanalyse aufgenommen werden. Andererseits wird die primäre Analyse zur Sensitivitätsanalyse ohne Kovariablen, d.h. mit dem t-Test und dem Mann-Whitney-Wilcoxon-Test wiederholt.

## 6.7 Sekundäranalysen (& Sensitivitätsanalysen)

Die deskriptiven sowie die induktiven statistischen Methoden erfolgen mit den Statistikmodulen A und B in Abhängigkeit des Messniveaus, die in Kapitel 6.2 aufgeführt sind und für die einzelnen Erhebungszeitpunkte. Die statistischen Tests sind dabei nur explorativ zu verstehen.

## 6.7.1 Wirksamkeit

Variable	Erhebungszeitpunkte	Messniveau/ Variablentyp
Anzahl der CK-Attacken ab Tag 1 bis Tag 28	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nach 28 Tagen</li> </ul>	metrisch
Anzahl der Tage mit CK-Attacken	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nach 7 Tagen</li> <li>Nach 28 Tagen</li> </ul>	metrisch
Beendigung der Cluster-Kopfschmerzperiode (ja/nein) (liegt vor, wenn innerhalb der letzten 3 Tage vor der jeweiligen Visite keine CK-Attacken mehr aufgetreten sind)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nach 7 Tagen</li> <li>Nach 28 Tagen</li> </ul>	binär
Anzahl der verwendeten Akutmedikationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nach 7 Tagen</li> <li>Nach 28 Tagen</li> </ul>	metrisch
Therapie-Erfolg (Therapie-Response, definiert als: Reduktion der Anzahl der CK-Attacken um über 50% verglichen mit Tag -3 bis 0). Jeweils definiert als Anzahl der Attacken/pro Tag	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nach 7 Tagen</li> <li>Nach 28 Tagen</li> </ul>	Binär
Schmerzintensität (Mittelwert) der CK-Attacken auf der verbalen Ratingskala (VRS, 0=kein Schmerz, 10=schlimmster Schmerz).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nach 7 Tagen</li> <li>Nach 28 Tagen</li> </ul>	metrisch
Auftreten von trigeminautonomem Symptomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nach 7 Tagen</li> <li>Nach 28 Tagen</li> </ul>	binär
Auftreten von Lakrimation	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nach 7 Tagen</li> <li>Nach 28 Tagen</li> </ul>	binär
Auftreten von nasaler Kongestion	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nach 7 Tagen</li> <li>Nach 28 Tagen</li> </ul>	binär
Auftreten von Rhinorrhoe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nach 7 Tagen</li> <li>Nach 28 Tagen</li> </ul>	binär
Auftreten von konjunktivaler Injektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nach 7 Tagen</li> <li>Nach 28 Tagen</li> </ul>	binär
Auftreten von Ptosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nach 7 Tagen</li> <li>Nach 28 Tagen</li> </ul>	binär
Auftreten von Miosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nach 7 Tagen</li> <li>Nach 28 Tagen</li> </ul>	binär
Auftreten von Schwitzen im Bereich der Stirn oder des Gesichtes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nach 7 Tagen</li> <li>Nach 28 Tagen</li> </ul>	Binär

## 6.7.2 Sicherheit/Verträglichkeit

Die Auswertung der Sicherheitsparameter erfolgt anhand des Patientenkollektivs, das in die Verträglichkeitsanalyse einbezogen wurde.

### 6.7.2.1 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse sind Erkrankungen, Krankheitszeichen oder Symptome, die nach Einschluss des Patienten in die Studie eintreten oder sich verschlechtern. Als unerwünschte Ereignisse werden im Rahmen dieser Studie alle auf den UE-Bögen dokumentierten Ereignisse sowie die relevanten abnormalen Werte/Befunde bzw. Veränderungen aus der körperlichen Untersuchung, der Vitalparameter und der Laborparameter angesehen.

Es werden die folgenden Variablen im ITT-Kollektiv mit den entsprechend dem Skalenniveau angepassten Statistikmodulen ausgewertet:

Variable	Messniveau/ Variablentyp
Unerwünschte Ereignisse ja/nein	Binär
Beschreibung des unerwünschten Ereignisses, klassiert nach MedDRA, Preferred Term und System Organ Class	Mehrfachantwort
Anzahl unerwünschter Ereignisse pro Patient (doppelte UEs möglich, die an verschiedenen Zeitpunkten auftreten)	metrisch
Anzahl verschiedener UEs pro Patient	metrisch
Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	binär
Dosisreduktion, zeitweilige Absetzung oder endgültige Absetzung von Prednison aufgrund unerwünschter Ereignisse ja /nein	binär

Alle unerwünschten Ereignisse werden getrennt nach Patient und Untersuchungszeitpunkt mit ihren weiteren Parametern (Intensität, Dauer etc.) sowie den demographischen Patientenmerkmalen (Alter, Geschlecht, etc.) und den jeweiligen Begleittherapien dargestellt. Ein Beispiel für eine entsprechende Tabelle wird im Anhang aufgeführt (Tabelle 10 im Anhang). Dies wird für UEs mit dem Kausalzusammenhang mindestens „möglich“ wiederholt.

Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Todesfälle werden individuell anhand von Kasuistiken dargestellt.

Außerdem wird für das bezüglich Verträglichkeit auswertbare Kollektiv die jeweilige Anzahl von Patienten mit unerwünschten Ereignissen berechnet und dargestellt. Diese Analyse wird für diejenigen unerwünschten Ereignisse, bei denen ein Kausalzusammenhang zumindest für möglich gehalten wird, wiederholt. Diese Übersichtstabellen mit der jeweiligen Anzahl von Patienten mit unerwünschten Ereignissen sowie der Anzahl pro Organsystem sollen schematisch gestaltet werden wie in Tabelle 8 im Anhang.

### 6.7.2.2 Laborparameter

Im Rahmen von Sicherheitsanalysen werden beim Screening und an Tag 28 die folgenden Laborparameter erhoben:

Variable	Messniveau/ Variablentyp
Klinisch relevanter Befund der Blutuntersuchung ja/nein	binär
Klinisch relevanter Befund der Urinuntersuchung ja/nein	binär
Alanin-Aminotransferase (ALAT/SGPT)	metrisch
Aspartat-Aminotransferase (ASAT/SGOT)	metrisch
Gamma-Glutamyl-Transferase ( $\gamma$ -GT)	metrisch
Leukozyten	metrisch
Blutsenkungsgeschwindigkeit	metrisch
Kreatinin	metrisch
Harnstoff	metrisch
Glukose (nüchtern)	metrisch
Glukosetoleranztest nach 2 Stunden (es sind hierzu jedoch keine Daten vorhanden)	metrisch
Glykohämoglobin (HbA1c)	metrisch
Natrium	metrisch
Kalium	metrisch
Calcium	metrisch
C-reaktives Protein (CRP)	metrisch
Leukozyten im Urin +/- Leukozyten im Urin (falls Wert)	binär metrisch
Nitrit im Urin +/- Nitrit im Urin (falls Wert)	binär metrisch

Die Laborparameter werden patientenbezogen und dabei jeweils sortiert nach Prüfpräparat und Untersuchungstag dargestellt.

Die absoluten Laborparameter werden für die beiden Erhebungszeitpunkte (Screening und Tag 28) sowohl insgesamt als auch getrennt nach Behandlungsgruppe mit den Methoden ausgewertet, dessen Wahl von dem Skalenniveau der Variablen abhängt (siehe Kapitel 6.2). Zudem werden die Veränderungen der Laborwerte gegenüber dem Ausgangswert auf die gleiche Art und Weise dargestellt. Hierzu wird bei den metrischen Variablen die Differenz der absoluten Laborwerte der Zeitpunkte Tag 28 und Screening gebildet und mit dem Statistikmodul A ausgewertet. Da mehrere Laboratorien beteiligt sind, muss u.U. eine entsprechende Transformation erfolgen.

Die Werte der metrischen Variablen werden außerdem folgendermaßen anhand der laborspezifischen Referenzbereiche abhängig vom Studienzentrum in 3 Klassen eingeteilt

- Wert unterhalb des Referenzbereiches
- Wert innerhalb des Referenzbereiches
- Wert oberhalb des Referenzbereiches

und anschließend die Häufigkeiten der einzelnen Kategorien an den einzelnen Untersuchungstagen für jeden Laborparameter dargestellt. Zusätzlich werden anhand dieser Kategorien 3x3-Shift-Tabellen konstruiert, die die Veränderungen der Laborparameter gegenüber den Ausgangswerten verdeutlichen. Ein Beispiel einer solchen Tabelle befindet sich im Anhang in Tabelle 7.

Diejenigen klinisch relevanten abnormalen Befunde der Laborparameter, die als unerwünschte Ereignisse zu interpretieren sind, müssen bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse entsprechend berücksichtigt werden.

### 6.7.2.3 Vitalparameter

Die folgenden Vitalparameter werden beim Screening, am Tag 7 und an Tag 28 vom Prüfarzt erfasst:

Variable	Messniveau/ Variablentyp
Neurologische Untersuchung [normal, pathologisch] -> Falls pathologisch: nicht klinisch relevant oder klinisch relevant	binär binär
Körperliche Untersuchung [normal, pathologisch] -> Falls pathologisch: nicht klinisch relevant oder klinisch relevant	binär binär
Herzfrequenz	metrisch
Blutdruck <ul style="list-style-type: none"> <li>• systolisch</li> <li>• diastolisch</li> </ul>	metrisch metrisch
12-Kanal-EKG <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinusrhythmus [ja, nein]</li> <li>• Lagetyp [üRT, RT, IT/ST, LT, üLT]</li> <li>• AV-Block [ja, nein] <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Falls ja: Grad I, Grad II Mobitz-Typ 1, GradII Mobitz-Typ 2 oder Grad III</li> </ul> </li> <li>• Erregungsausbreitung [normal, ST-Senkung, ST-Hebung]</li> <li>• Erregungsrückbildung <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ QTc-Zeit [ms]</li> <li>▪ T-Negativierung [ja, nein]</li> </ul> </li> </ul>	binär kategorial binär ordinal  kategorial  metrisch binär
Vitalparameter und EKG [normal, pathologisch] -> Falls pathologisch: nicht klinisch relevant oder klinisch relevant	binär binär

Die Variablen werden entsprechend der Skalenniveaus deskriptiv und induktiv mit den jeweiligen Statistikmodulen aus Kapitel 6.2 für jeden Untersuchungszeitpunkt (Screening, Visite 1 und Visite 2) ausgewertet. Abnorme Befunde werden einzeln nach Zeitpunkt getrennt aufgelistet und ggf. zusammengefasst dargestellt.

### 6.7.2.4 Pharmakokinetik

Wird nicht erhoben.

### 6.7.3 Lebensqualität

Die Lebensqualität wird mit Hilfe von drei Fragebögen SF-12, ADS und Hit-6 erfasst. Es wird die Gesamtpunktzahl der jeweiligen Fragebögen betrachtet. Die Auswertung erfolgt für die Zeitpunkte des Screenings und der zweiten Visite an Tag 28. Die einzelnen Variablen werden gemäß deren Skalenniveaus mit dem Statistikmodul A für metrische Variablen (siehe Kapitel 6.2) ausgewertet.

Variable	Messniveau/ Variablentyp
Gesamtpunktzahl Patientenfragebogen SF-12	Metrisch
Gesamtpunktzahl Patientenfragebogen ADS	Metrisch
Gesamtpunktzahl Patientenfragebogen Hit-6	Metrisch

### 6.7.4 Clinical Global Impression

Die Variablen zur Beurteilung des Clinical Global Impression werden mit dem Statistikmodul B für ordinale Variablen (siehe Kapitel 6.2) für alle Untersuchungszeitpunkte ausgewertet.

Variable	Untersuchungs- zeitpunkt	Messniveau/ Variablentyp
Schweregrad des Cluster-Kopfschmerzes (0=nicht beurteilbar,..., 7=gehört zu den extrem schwer Kranken)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening</li> <li>• Nach 7 Tagen</li> <li>• Nach 28 Tagen</li> </ul>	ordinal
Gesamtbeurteilung der Zustandsveränderung (0=nicht beurteilbar,...,7=Zustand ist sehr viel schlechter)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach 7 Tagen</li> <li>• Nach 28 Tagen</li> </ul>	ordinal
Therapeutische Wirksamkeit (0=nicht beurteilbar,...,4=Zustand ist unverändert oder verschlechtert)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach 7 Tagen</li> <li>• Nach 28 Tagen</li> </ul>	ordinal
Unerwünschte Wirkung (0=nicht beurteilbar,...,4=Überwiegen die therapeutische Wirksamkeit)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach 7 Tagen</li> <li>• Nach 28 Tagen</li> </ul>	ordinal

### 6.8 Subgruppenanalysen

Die primäre Variable sowie die sekundären Variablen werden innerhalb von Subgruppen analysiert, welche durch die folgenden Randomisierungskriterien definiert sind:

- Alter: <30 und ≥30 Jahre
- Geschlecht: weiblich und männlich
- Zentrum

Falls Studienzentren zu kleine Fallzahlen haben, werden entsprechende Zentren zu einem Zentrum zusammengefasst.

Konkret werden hier die Zentren in München2, Tübingen, Rostock gepoolt aufgefasst (München2: n=2, Tübingen: n=2, Rostock: n=1).



## 6.9 Zwischenauswertungen

Zwischenauswertungen sind nicht geplant und werden nicht durchgeführt.

## 7 Software

Die Erhebung der Daten erfolgt mit Clincase Version 2.6.0.34 oder neuer. Die Auswertung wird mit SAS Version 9.4 oder neuer durchgeführt.

## 8 Anhänge

### 8.1 Referenzwerte der Laborparameter

Laborwert	Einheit	Mann Bsp	Frau Bsp
Alanin-Aminotransferase (ALAT/SGPT)	U/l μkat/l SI: nmol/(l*s) μmol/(l*s)	< 22 U/l < 0,75 μkat/l 17-350 nmol/l*s	< 17 U/l < 0,57 μkat/l
Aspartat-Aminotransferase (ASAT/SGOT)	U/l μkat/l SI: nmol/(l*s)	< 18 U/l < 0,58 μkat/l 117-450 nmol/l*s	< 15 U/l 0,52 μkat/l
Gamma-Glutamyl-Transferase (γ-GT)	U/l μkat/l SI: nmol/(l*s)	6–28 U/l < 0,92 μkat < 250 nmol/l*s	4–18 U/l 0,63 μkat/l
Leukozyten	/μl Tsd./μl = /nl SI: /nl Gpt/l	4000–10000/μl 4 – 10 Tsd./nl 3,6 – 9,2 /nl 4,1-5,9 Gpt/l	=
Blutsenkungsgeschwindigkeit	mm/h	3–10 mm/h	6–20 mm/h
Kreatinin	mg/dl SI: μmol/l	0,5–1,2 mg/dl 44–106 μmol/l	=
Harnstoff	mg/dl SI: mmol/l	10–55 mg/dl 1,7–9,3 mmol/l	=
Glukose (nüchtern)	mg/dl SI: mmol/l	70–100 mg/dl 3,9–5,6 mmol/l	=
Glukosetoleranztest nach 2 Stunden	mg/dl SI: mmol/l	< 140 mg/dl < 7,8 mmol/l	=
Glykohämoglobin (HbA1c)	% mmol/mol Hb	4-6% 29-42 mmol/mol Hb	=
Natrium	SI: mmol/l mval/l g/l	135–150 mmol/l 135 – 150 mval/l 3,11-3,34 g/l	=

Kalium	SI: mmol/ mval/ mg/l	3,5–5 mmol/l 3,5 – 5 mval/l 137-215 mg/l	=
Calcium	SI: mmol/l mval/l mg/dl	2,3–2,6 mmol/l 2,3 - 2,6 mval/l 8,4-10,6 mg/dl	=
C-reaktives Protein (CRP)	SI: mg/l mg/dl	< 10 mg/l < 1 mg/dl	=
Leukozyten im Urin +/- Leukozyten im Urin (falls Wert)	neg., negativ, +, ++ / ml, / µl, /nl	0 bis 3 / ml, neg. 0 bis 1 / µl	0 bis 5 / µl
Nitrit im Urin +/- Nitrit im Urin (falls Wert)	neg., negativ, +, ++ mg/dl	negativ 0 mg/dl	= =

Tabelle 1: Beispiele für Referenzwerte der Laborparameter, diese hängen vom Studienzentrum ab.

## 8.2 Geplante Tabellen (exemplarisch)

Körperhöhe (cm) zur Baseline in der ITT Population										
Therapiearm	N	Nmiss	Mean	SD	SEM	Min	Q1	Median	Q3	Max
Placebo	30	0	178.23	8.19	1.50	159	174	177	186	195
Prednison	29	0	182.03	8.92	1.66	169	175	180	188	202
Gesamt	59	0	180.10	8.70	1.13	159	174	179	186	202

Tabelle 2: Beispiel Darstellung einer mit Statistikmodul A ausgewerteten Variablen (ohne Grafiken und statistische Tests). N: Anzahl der nichtfehlenden Beobachtungen, Nmiss: Anzahl der fehlenden Beobachtungen, Mean: Arithmetisches Mittel, SD: Standardabweichung, SEM: Standardfehler des Mittelwerts, Min: Minimum, Q1: 25%-Quantil, Q3: 75%-Quantil, Max: Maximum.

Beispielhafte Darstellung einer Kontingenztafel									
Therapiearm	Schweregrad des Cluster-Kopfschmerzes zum Zeitpunkt des Screenings								Gesamt
	0	1	2	3	4	5	6	7	
Placebo	0	0	0	1	11	19	2	1	34
Prednison	0	0	0	1	4	18	2	0	25
Gesamt	0	0	0	2	15	37	4	1	59

Tabelle 3: Beispielhafte Darstellung einer mit Statistikmodul B ausgewerteten Variable (ohne statistische Tests).

System Organ Class / Preferred Term		Therapiearm		
		Placebo	Prednison	Alle
		N	N	N
System Organ Class	Preferred Term			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Uebelkeit	5	2	7
	Obstipation	1	1	2
	Erbrechen	1	1	2
	...	...	...	...
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	0	3	3
	Cluster-Kopfschmerz	1	0	1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Oedem peripher	1	0	1
	Ermuedung	0	1	1
	Schwellung an der Injektionsstelle	1	0	1
...	..	...	...	...
Total		16	13	29

Tabelle 4: Übersichtstabelle für unerwünschte Ereignisse nach MedDRA System Organ Class und Preferred Term bzw. einer mit Statistikmodul D ausgewerteten Variable.

Classification of Medication of Interest / ATC-Code / Tradename		Medikation		
		Placebo	Prednison	Alle
		N	N	N
V03AN01	Sauerstoff	24	24	48
N02CC01	Sumatriptan	19	9	28
	Imigran	10	8	18
N02CC03	Ascotop	15	19	34
	Zolmitriptan	4	4	8
M01AE01	Ibuprofen	1	2	3
	Dolormin	1	0	1
N02CC02	Naratriptan	1	1	2
N02BB02	Novalgin	1	0	1
N02BE01	Paracetamol	0	1	1
M01AE02	Naproxen	1	0	1
Total		78	69	147

Tabelle 5: Beispiel für eine mit ATC-kodierten Übersichtstabelle der Medikamente bzw. einer mit Statistikmodul D ausgewerteten Variable.

Behandlungsgruppe X , N=50									
	Gering		Mäßig		Schwer		Total		Total
	Related*	NR*	Related	NR	Related	NR	Related	NR	R+NR
Organsystem A Event 1	6 (12%) N11** N12 N13	2 (4%) N21 N22	3 (6%) N31 N32 N33	1 (2%) N41	3 (6%) N51 N52 N53	1 (2%) N61	12 (24%)	4 (8%)	
Event 2	...								

Tabelle 6: Beispiel einer Auflistung aller Unerwünschter Ereignisse getrennt nach Organsystem (SOC), nach Intensität des UE und nach Zusammenhang mit dem Medikament. (\*NR: kein Zusammenhang mit Medikament; kann erweitert werden, z.B. Gesichert, Wahrscheinlich, Möglich, Unwahrscheinlich. \*\*Patientenidentifikationsnummer).

Leukozyten Visit2	Prednison (N=27) Screening				Placebo (N=40) Screening			
	erniedrig	normal	erhöht	Total	erniedrig	normal	erhöht	Total
Low	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal	1 (2.8%)	29 (80.6%)	4 (11.1%)	34 (94.4%)	0 (0.0%)	19 (79.2%)	2 (8.3%)	21 (87.5%)
High	0 (0.0%)	2 (5.6%)	0 (0.0%)	2 (5.6%)	0 (0.0%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	3 (12.5%)
Total	1 (2.8%)	31 (86.1%)	4 (11.1%)	36 (100.0%)	0 (0.0%)	21 (87.5%)	3 (12.5%)	24 (100.0%)

Tabelle 7: Beispiel einer Shift-tabelle eines Laborparameters.

<b>Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse für das bezüglich Verträglichkeit auswertbare Kollektiv</b>			
<b>Statistik/Klasse</b>	<b>Prednison (N<sub>Prednison</sub>=)</b>	<b>Placebo (N<sub>Placebo</sub>=)</b>	<b>Gesamt (N<sub>Gesamt</sub>=)</b>
<b>Zusammenfassung</b>			
Anzahl der behandelten Patienten	N	N	N
Anzahl der unerwünschten Ereignisse	N	N	N
Anteil der Patienten die betroffen sind	N(%)	N(%)	N(%)
<b>Anzahl der unerwünschten Ereignisse pro Patient</b>			
0	N	N	N
1	N	N	N
2	N	N	N
3	N	N	N
4	N	N	N
5	N	N	N
6	N	N	N
>6	N	N	N
<b>Intensität der unerwünschten Ereignisse</b>			
Gering	N	N	N
Mäßig	N	N	N
Schwer	N	N	N
<b>Zusammenhang mit Prednison</b>			
Gesichert	N	N	N
Wahrscheinlich	N	N	N
Möglich	N	N	N
Unwahrscheinlich	N	N	N
Keiner	N	N	N
<b>Maßnahmen bzgl. Prednison</b>			
Keine	N	N	N
Dosis reduziert	N	N	N
Zeitweilig abgesetzt	N	N	N
Endgültig abgesetzt	N	N	N
<b>Maßnahmen bzgl. Verapamil</b>			
Keine	N	N	N
Dosis reduziert	N	N	N
Zeitweilig abgesetzt	N	N	N
Endgültig abgesetzt	N	N	N
<b>Ausgang</b>			
Patient wiederhergestellt	N	N	N
Andauernd	N	N	N
Bleibender Schaden	N	N	N
Tod	N	N	N
Unbekannt	N	N	N
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>			
Patienten mit schwerwiegenden UE	N	N	N
<b>Das am meisten betroffene Organsystem</b>			
	N	N	N
	N	N	N

Tabelle 8: Übersichtstabellen mit der jeweiligen Anzahl von Patienten mit unerwünschten Ereignissen sowie der Anzahl pro Organsystem.

### 8.3 Geplante Datenlisten (exemplarisch)

Leber-Laborwerte										
Präparat	ID	U-Tag	Alter	Sex	Nationalität	Gewicht (kg)	Größe (cm)	sGPT (U/l)	sGOT (U/l)	...
Placebo	1320	Visite 1	62	m	deutsch	180	76	17	16	
		Visite 2								35
	1321	Visite 1						13	13	
		Visite 2						19	19	
...	...	...								
Prednison	1333	Visite 1								

Tabelle 9: Liste der Laborparameter (patientenbezogen und sortiert nach Prüfpräparat und Untersuchungstag.

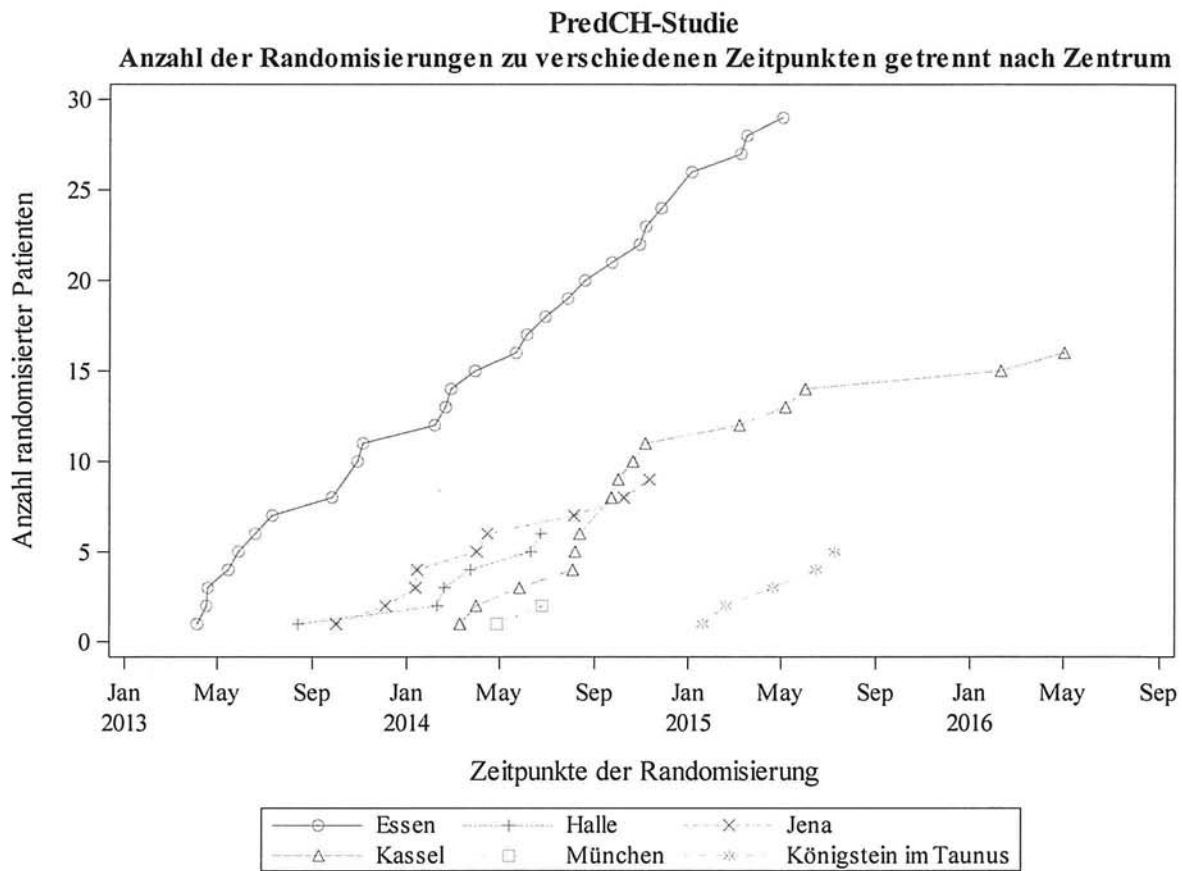
EudraCT	Patientno	Nationalität Geschlecht Alter	Therapie arm	Diagnose bzw. Symptome	UE Nr.	System Organ Class	Preferre d Term	Zeitpunkt des Auftretens	AE Ende	Zshg. mit Prednison	Outcome
2011-006204-13	1320	deutsch männl. 58	Prednison	Übelkeit ohne Erbrechen	1	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Uebelkeit	19/04/2013	19/04/2013	möglich	Patient wiederher gestellt
2011-006204-13	1321	deutsch weibl. 41	Placebo	Erythem im Gesicht und Halsbereich	1	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erythem	06/04/2013	15/04/2013	möglich	Patient wiederher gestellt
2011-006204-13	1321	deutsch weibl. 41	Placebo	leichtgradige Knöchelödem bds.	2	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Oedem peripher	08/04/2013	15/04/2013	möglich	Patient wiederher gestellt

Tabelle 10: Darstellung der unerwünschten Ereignisse getrennt nach Patient und Untersuchungszeitpunkt getrennt nach Patient und Untersuchungszeitpunkt mit ihren weiteren Parametern (Intensität, Dauer etc.) sowie den demographischen Patientenmerkmalen (Alter, Geschlecht, etc.).

ID	Alter Geschlecht Nationalität Größe Gewicht	U-zeit- punkt	SAE	Inten- sität	Dauer	Zshg. Mit Pred- nison	Maßnahme bzgl. Prednison	Maßnahme bzgl. Verapamil	Ausgang
1320	62 M Deutsch 180 cm 76 kg	Tag 22	Übel- keit	gering	1 Tag	möglich	Keine	keine	Pat. wieder- herge- stellt
1321	...	...	...	...	...	...	...	...	...

Tabelle 10: Beispielhafte Darstellung der unerwünschten Ereignisse getrennt nach Patient und Untersuchungszeitpunkt mit ihren weiteren Parametern sowie den demographischen Patientenmerkmalen und den jeweiligen Begleittherapien

**Geplante Grafiken (exemplarisch)**



**Abbildung 1: Zeitverlauf der Patientenrekrutierung (N=76).**

**8.4 Auswertungsroutinen**

Zur statistischen Auswertung werden z.T. die Makroprogramme für SAS®Software im Verzeichnis „M:\Inststnd\PROGRAMM\Macro\produktiv“ verwendet. Für die restlichen Auswertungen wird auf Programmierung in SAS/STAT® Software zurückgegriffen.

## 8.5 Sonstige Anhänge

### Kurzprotokoll zur PredCH-Auswertung

Telko am 26.11.2018 um 13:15 Uhr

Teilnehmer: LKP: Herr Prof. Mark Obermann , Projektleitung: Frau Dr. Claudia Ose, Frau Dr. Nilüfer Sonuc, Datenmanagement: Frau Otgonzul von Velsen, Biometrie: Frau Lin Hoai Phan und Frau Jenni Reifenberger

In dieser Telko soll die Vorauswahl des PP-Kollektives mit dem Leiter der klinischen Studie besprochen werden. Zunächst erfolgt eine kurze Vorstellungsrunde. Anschließend werden die Patienten anhand einer Liste Punkt für Punkt besprochen und eventuelle Unsicherheiten geklärt.

Von 39 Patienten die ursprünglich nicht im PP-Kollektiv waren, wurden nach ausführlicher Besprechung nachträglich 7 Patienten ins das PP-Kollektiv aufgenommen. Somit beträgt die Anzahl der Patienten, die sich im PP-Kollektiv befinden 92!

In der unten aufgelisteten Tabelle sieht man die Patienten, die nachträglich ins Kollektiv aufgenommen wurden mit den entsprechenden Begründungen dazu.

Weiterhin wurde kurz berichtet, dass noch einige wenige Queries offen sind. Frau Dr. Ose bat um die Auflistung dieser Queries damit entschieden werden kann, wie mit diesen Daten umgegangen werden soll. Anschließen kann die Datenbank geschlossen werden.

Die Auflistung der Queries ist unten in diesem Protokolls zu finden.

**Tabelle 11: Auflistung der offenen Queries.**

02 München	- Patient 1371	Screening (27/NOV/2014)	S09	klinisch relevanter Urinbefund [Ja/Nein]?	Re-Query: Die Angabe (Nein) ist nicht plausible. Sie geben als Query-Antwort an: Die Urinuntersuchung (Leukozyten im Urin und Nitrit im Urin) wurde nicht durchgeführt. Aber auf der Seite 9 die Frage 'Urinuntersuchung : klinisch relevanter Befund? mit Nein beantwortet. Bitte überprüfen Sie Ihre Angaben und ggf. korrigieren Sie diese mit not known.
02 München	- Patient 1371	Tag 28 (08/JAN/2015)	S18	Urin- und Blutuntersuchung: klinisch relevanter Urin- / Blutbefund [Ja/Nein]?	Re-Query: Die Angaben (Urin kl.rel?=Nein, Blut. kl.rel? ? Nein) sind nicht plausible. Sie geben als Query-Antwort an: Blut-/ und Urinuntersuchungen am Tag 28 nicht durchgeführt. Aber die Fragen auf der CRF Seite 18 "Klinisch relevanter Blut- und Urinuntersuchung?" sind mit nein beantwortet. Bitte überprüfen Sie Ihre Angaben und ggf. korrigieren Sie diese mit not known.



Tabelle 12: Auflistung aller Patienten mit Angabe ob sich dieser im ITT-Kollektiv befindet

Zentrum	Patl D	Anzahl der Tage an denen die Prüfmed. eingenom- men wurde*	Anzahl verbraucht er Tabletten zur Visite 1**	Anzahl verbraucht er Tabletten zur Visite 2**	Studienabbr uch ja nein	ITT- Kollektiv ja nein
Berlin	1601	17	33	55	Nein	Ja
	1602	17	29	55	Nein	Ja
	1603	17	33	55	Nein	Ja
	1604	17	33	55	Nein	Ja
	1605	6	33	.	Ja	Ja
Essen	1320	17	33	55	Nein	Ja
	1321	17	33	55	Nein	Ja
	1322	17	33	55	Nein	Ja
	1323	17	46	55	Nein	Ja
	1324	17	33	55	Nein	Ja
	1325	14	33	.	Ja	Ja
	1326	17	44	56	Nein	Ja
	1327	17	43	55	Nein	Ja
	1328	17	37	55	Nein	Ja
	1329	17	37	55	Nein	Ja
	1330	12	.	.	Ja	Ja
	1331	17	33	58	Nein	Ja
	1332	6	33	.	Ja	Ja
	1333	17	33	55	Ja	Ja
	1334	7	33	33	Ja	Ja
	1335	17	40	55	Nein	Ja
	1336	17	34	56	Nein	Ja
	1337	17	33	55	Nein	Ja
	1338	8	35	35	Ja	Ja
	1339	17	37	55	Nein	Ja
	1340	17	33	55	Nein	Ja
	1341	17	33	56	Nein	Ja
	1342	17	37	55	Nein	Ja

Zentrum	Patl D	Anzahl der Tage an denen die Prüfmed. eingenom- men wurde*	Anzahl verbraucht er Tabletten zur Visite 1**	Anzahl verbraucht er Tabletten zur Visite 2**	Studienabbr- uch ja nein	ITT- Kollektiv ja nein
	1343	7	.	.	Ja	Ja
	1344	17	33	55	Nein	Ja
	1345	17	37	55	Nein	Ja
	1346	17	33	56	Nein	Ja
	1347	17	29	55	Nein	Ja
	1348	.	.	.	Ja	Nein
	1350	16	57	60	Nein	Ja
	1351	17	33	55	Nein	Ja
	1352	17	.	55	Nein	Ja
	1353	17	.	55	Nein	Ja
	1354	17	33	55	Nein	Ja
	1355	.	0	.	Ja	Nein
Halle	1560	17	33	55	Nein	Ja
	1561	18	33	55	Nein	Ja
	1562	17	33	55	Nein	Ja
	1563	17	33	55	Nein	Ja
	1564	17	33	55	Nein	Ja
	1565	17	33	55	Nein	Ja
	1567	17	33	55	Nein	Ja
	1568	.	.	.	Ja	Nein
	1569	17	33	55	Nein	Ja
	1570	17	33	56	Nein	Ja
	1571	3	.	.	Ja	Ja
Jena	1389	17	.	55	Nein	Ja
	1390	.	34	.	Ja	Ja
	1391	17	33	55	Nein	Ja
	1392	10	33	.	Ja	Ja
	1393	17	37	60	Nein	Ja
	1394	17	30	55	Nein	Ja
	1395	17	33	55	Nein	Ja
	1396	17	.	55	Nein	Ja
	1397	17	33	55	Nein	Ja

Zentrum	Patl D	Anzahl der Tage an denen die Prüfmed. eingenommen wurde*	Anzahl verbrauchter Tabletten zur Visite 1**	Anzahl verbrauchter Tabletten zur Visite 2**	Studienabbruch ja nein	ITT-Kollektiv ja nein
	1398	.	.	.	Ja	Nein
	1399	17	.	55	Nein	Ja
	1400	17	33	55	Nein	Ja
	1401	17	33	55	Nein	Ja
	1402	17	33	55	Nein	Ja
	1403	17	40	60	Nein	Ja
	1404	17	33	55	Nein	Ja
	1405	17	33	55	Nein	Ja
	1406	17	33	55	Nein	Ja
	1407	17	33	55	Nein	Ja
	1409	16	.	53	Nein	Ja
	1411	17	33	55	Nein	Ja
Kassel	1454	17	33	51	Nein	Ja
	1455	17	40	55	Nein	Ja
	1456	17	33	55	Nein	Ja
	1457	17	33	57	Nein	Ja
	1458	17	33	55	Nein	Ja
	1459	17	33	56	Nein	Ja
	1460	17	37	60	Nein	Ja
	1461	12	33	47	Ja	Ja
	1462	17	33	60	Nein	Ja
	1463	17	33	55	Nein	Ja
	1464	17	33	55	Nein	Ja
	1465	17	33	55	Nein	Ja
	1466	17	37	55	Nein	Ja
	1467	17	29	55	Nein	Ja
	1469	17	33	55	Nein	Ja
	1470	17	33	55	Nein	Ja
	1472	17	33	55	Nein	Ja
Königstein im Taunus	1530	17	33	55	Nein	Ja
	1531	4	20	20	Nein	Ja

Zentrum	Patl D	Anzahl der Tage an denen die Prüfmed. eingenom- men wurde*	Anzahl verbraucht er Tabletten zur Visite 1**	Anzahl verbraucht er Tabletten zur Visite 2**	Studienabbr uch ja nein	ITT- Kollektiv ja nein
	1532	17	33	55	Nein	Ja
	1533	17	33	55	Nein	Ja
	1534	16	33	55	Nein	Ja
	1535	17	33	55	Nein	Ja
	1536	17	33	56	Nein	Ja
	1537	17	33	55	Nein	Ja
	1538	17	33	60	Nein	Ja
	1539	17	33	59	Nein	Ja
	1540	.	.	.	Ja	Nein
	1541	17	33	55	Nein	Ja
	1542	17	33	55	Nein	Ja
	1543	17	33	55	Nein	Ja
	1544	17	33	56	Nein	Ja
	1545	16	33	55	Nein	Ja
	1546	13	33	50	Ja	Ja
München1	1369	17	33	56	Nein	Ja
	1370	.	.	.	Ja	Nein
	1371	17	33	55	Nein	Ja
	1373	.	.	.	Ja	Nein
	1374	.	.	.	Ja	Nein
	1375	.	33	55	Nein	Ja
München2	1585	17	33	55	Nein	Ja
	1586	17	33	55	Nein	Ja
Rostock	1627	17	33	55	Nein	Ja
Tübingen	1441	17	33	55	Nein	Ja
	1442	10	33	43	Nein	Ja

**Abbildung 2: E-Mail-Schriftverkehr mit Herrn Dr. Obermann**

Sonuc, Nilüfer

 Aktionen

An: 'Obermann, Prof. Dr. Mark' [mailto:m.obermann@asklepios.com]

Cc: Ose, Claudia; von Velsen, Otgonzul; Phan, Lin Hoai

Montag, 10. Dezember 2018 09:30

Lieber Mark,

der Anhang scheint nicht durch unsere Firewall gekommen zu sein. Kannst Du das Dokument erneut schicken. Am besten mit den Formaten (\*.pdf, \*.docx, \*.xlsx, \*.pptx, Text- oder Bilddatei).

VG

Nilüfer

Von: Obermann, Prof. Dr. Mark [mailto:m.obermann@asklepios.com]

Gesendet: Donnerstag, 6. Dezember 2018 22:22

An: Sonuc, Nilüfer

Cc: Ose, Claudia; von Velsen, Otgonzul; Phan, Lin Hoai

Betreff: Re: [EXTERN] Protokoll der Telko\_PredCH

**Aus Sicherheitsgründen wurde die Datei: CK\_ueber\_3h.rtf entfernt. Bitte Informieren Sie den Versender, diesen Anhang erneut in einem akzeptierten Format (\*.pdf, \*.docx, \*.xlsx, \*.pptx, Text- oder Bilddatei) zu senden oder nutzen Sie unsere Cloudlösung für einen sicheren Dateitransfer. Den Antrag finden Sie hier in Roxtra: <https://roxtra.uk-essen.de/Roxtra/doc/showfile.aspx?fileid=58798&user=gast>**

erweiterte Nachrichten-Informationen:

Nachrichten-Absender: m.obermann@asklepios.com

Nachrichten-Empfänger: niluefer.sonuc@uk-essen.de

Umschlagempfänger: Sonuc, Nilüfer

Nachrichten-Betreff: Re: [EXTERN] Protokoll der Telko\_PredCH

Nachrichten-Datum: 12.06.18

Nachrichten-ID: 13593885

Hallo Nilüfer,

vielen Dank für die Unterlagen.

Die offenen Queries können geschlossen werden - es geht ja „nur um die Urin-Blut-Untersuchungen“

Ich würde den Pat. 1337 auch im PP-Kollektiv belassen.

Zu den Attacken:

siehe Anlage. Die die ich auf jeden Fall rausnehmen würde sind rot markiert. Attacken sind viel zu lang, Intensität zu leicht, und/oder keine trigemino-autonomen Symptome. Habe alle über 450 Minuten rausgenommen, gerade wenn die Intensität unter 5 ist und keine TAS da sind.

Gruß

Mark

Prof. Dr. med. Mark Obermann

Facharzt für Neurologie, Schmerztherapie, neurologische Intensivmedizin, Geriatrie

Arztlicher Direktor und  
Direktor des Zentrums für Neurologie

---

Asklepios Kliniken Schildaual  
Karl-Herold-Str. 1 - D-38723 Seesen  
Tel.: +49 (0) 5381 74 4801 Fax: - 4804  
e-Mail: [m.obermann@asklepios.com](mailto:m.obermann@asklepios.com) - [www.asklepios.com](http://www.asklepios.com)

---



---

Asklepios Klinik Sobernheim GmbH  
Registergericht: AG Königstein HRB 4017  
Geschäftsführer: Christian Lerch, Adelheid May, Norbert Schneider, Annett Traue

Am 3. Dez. 2018, 15:14 +0100 schrieb Sonuc, Nilüfer <[Niluefer.Sonuc@uk-essen.de](mailto:Niluefer.Sonuc@uk-essen.de)>:

Lieber Mark,

anbei das Protokoll zu unserer Telko am 28.11.2018.

Im Protokoll (Kurzprotokoll zur PredCH-Auswertung) kannst Du die Patienten sehen, die wir in unserer Telko besprochen haben und die noch offenen Queries.

In der Tabelle (Auflistung der CK-Attacken, die 3h übersteigen) findest du die Auflistung aller Pat. dessen CK-Attacken 3h übersteigen.) Hier müsstest Du nochmal schauen ob diese auch tatsächlich CK-Attacken sind oder normale Kopfschmerzen.

Zu guter Letzt ist in der letzten Tabelle (Pruefplanabw. Diff Rand Tag1 kommentiert) uns ein Patient aufgefallen, dass unserer Ansicht nach auch in das PP-Kollektiv gehört (siehe Kommentar) falls Du der gleichen Meinung bist, dann teile es mir bitte mit, da dann das PP-Kollektiv sich um einen Patienten erhöht (von 92 auf 93 Patienten). Bei diesem Patienten 1337 ist die Abweichung zur planmäßigen Visite 4 Tage (daher flog dieser aus dem PP Kollektiv). Aber dadurch dass die Medikation später eingenommen wurde, um die Visite 1 angepasst wurde, ist die Abweichung zur planmäßigen Visite 1 = 1. Kopfschmerztagebuch dieses Patienten ist in Ordnung! Somit also noch in dem PP-Kollektiv?!

Bei Unklarheiten sollten wir nochmal Rücksprache halten. Ich bin erst am Donnerstag wieder im Büro!

Viele Grüße  
Nilüfer

Tabelle 13: Auflistung aller Patienten und der für das PP-Kollektivs relevante Variablen und der Angabe

Zentrum	PatID	Studien- ein- münd- ein- mal- eing- enome- nen?	Studien- ab- bruch	Anzahl Tage bis zum Abbruch nach Rand.	Compliance bzgl. Prednison gesamt (in %)	Compliance bzgl. Prednison bis zum Abbruch (in %)	Compliance bzgl. Verapamil (in %)	Verletzung der E A-Kriterien	Anzahl der best- ätigten Miss- ings bis zum Abbruch	Anzahl der Ab- weichung zur plan- gem- ßen Visite e 1	Ab- weichung zur plan- gem- ßen Visite e 2	Score ein- ge- fähr- deter	PP- Kollektiv ja nein	PP neu	Begründung für die Aufnahme ins PP-Kollektiv
Essen	1320	Ja	Nein	.	1.00	.	0.99		1	0	0	.	Ja	Ja	
Essen	1321	Ja	Nein	.	1.00	.	0.84		0	0	10	.	Ja	Ja	
Essen	1322	Ja	Nein	.	1.00	.	0.99		0	0	0	.	Ja	Ja	
Essen	1323	Ja	Nein	.	1.00	.	0.96		4	4	1	.	Nein	Nein	
Essen	1324	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		5	0	0	.	Ja	Ja	
Essen	1325	Ja	Ja	14	0.95	1.00	0.83	Widerruf der Patienteneinwilligung bei fehlendem Ansprechen auf bisherige Therapie;	158	15	0	.	Ja	Ja	Der Patient hat seine Einwilligung erst 14 Tage nach Einschluss zurückgezogen und ist für die Wirksamkeitsanalyse der ersten 7 Tage geeignet.
Essen	1326	Ja	Nein	.	1.02	.	1.00		4	3	7	.	Ja	Ja	

Zentrum	PatID	Studien- ein- mal- eing- enome- nen?	Studien- ab- bruch	Anzahl Tage bis zum Abbruch nach Rand.	Compliance bzgl. Prednison gesamt (in %)	Compliance bzgl. Prednison bis zum Abbruch (in %)	Compliance bzgl. Verapamil (in %)	Verletzung der E A-Kriterien	Anzahl der best- ätigten Miss- ings- bis zum Abbruch	Anzahl der best- ätigten Miss- ings- bis zum Abbruch	Abweichung zur plan- gem- äßen Visite e 1	Abweichung zur plan- gem- äßen Visite e 2	Score en- gfall- ure	PP- Kollektiv ja nein	PP neu	Begründung für die Aufnahme ins PP-Kollektiv
Essen	1327	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		5	.	3	3	.	Ja	Ja	
Essen	1328	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		0	.	1	0	.	Ja	Ja	
Essen	1329	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00	Patient ist trotz Ausschlusskriterium in Bradykardie (< 50 Schläge pro Minute) mit einem Herzschlag von 47 Schlägen pro Minute eingeschlossen worden (Monitorbericht) Im Prüfbogen mit 55 Schlägen pro Minute vermerkt (DM)	11	.	1	0	.	Nein	Ja	Die Bradykardie ist nur ein sicherheitsrelevanter Aspekt und ist nicht entscheidend für die Efficacy der Studienmedikation
Essen	1330	Ja	Ja	265	0.87	0.87	0.29		405	405	5	.	.	Nein	Nein	
Essen	1331	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		0	.	0	0	.	Ja	Ja	
Essen	1332	Ja	Ja	169	0.53	0.53	0.11		461	461	0	.	.	Nein	Nein	



Zentrum	PatID	Studien- ein- mal- eingem- essen?	Studien- abbruch	Anzahl Tage bis zum Abbruch nach Rand.	Compliance bzgl. Prednison gesamt (in %)	Compliance bzgl. Prednison bis zum Abbruch (in %)	Compliance bzgl. Verapamil (in %)	Verletzung der E A-Kriterien	Anzahl der best- ätigten Miss- ings Abbr- uch	Anzahl der best- ätigten Miss- ings Abbr- uch	Abbruch zur plan- gem- äßen Visite e 1	Abbruch zur plan- gem- äßen Visite e 2	Screen- ing- fehler	PP- Kollektiv ja nein	PP neu	Begründung für die Aufnahme ins PP-Kollektiv
Essen	133 3	Ja	Ja	17	1.00	1.00	0.45	Patientin nimmt Hormone nach der Menopause und hätte daher nicht eingeschlossen werden dürfen.	177	23	0	11	.	Nein	Ja	Die Einnahme von Hormonen nach der Menopause ist nur ein sicherheitsrelevante r Aspekt und ist nicht entscheidend für die Efficacy der Studienmedikation
Essen	133 4	Ja	Ja	7	0.60	1.00	0.14		299	1	0	21	.	Ja	Ja	
Essen	133 5	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		6	.	1	8	.	Ja	Ja	
Essen	133 6	Ja	Nein	.	1.02	.	0.90		77	.	3	5	.	Ja	Ja	
Essen	133 7	Ja	Nein	.	1.00	.	0.98		5	.	4	5	.	Nein	Ja	Die Medikation wurde verpätet eingenommen und die Visiten dementsprechend angepasst.
Essen	133 8	Ja	Ja	9	0.64	0.86	0.16		277	11	2	19	.	Nein	Nein	

Zentrum	PatID	Studien- ein- mal- eing- enot- men- nen?	Studien- ab- bruch?	Anzahl Tage bis zum Abbruch nach Rand.	Compliance bzgl. Prednison gesamt (in %)	Compliance bzgl. Prednison bis zum Abbruch (in %)	Compliance bzgl. Verapamil (in %)	Verletzung der E A-Kriterien	Anzahl der best- ätigt en Miss- ings bis zum Abbr- uch	Anzahl der best- ätigt en Miss- ings bis zum Abbr- uch	Abweichung zur plan- gem- äßen Visite e 1	Abweichung zur plan- gem- äßen Visite e 2	Score enig- gfall- ure	PP- Kollektiv ja nein	PP neu	Begründung für die Aufnahme ins PP-Kollektiv
Essen	1339	Ja	Nein	.	1.00	.	0.98		3	.	0	1	.	Ja	Ja	
Essen	1340	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		0	.	0	5	.	Ja	Ja	
Essen	1341	Ja	Nein	.	1.00	.	0.99		0	.	0	1	.	Ja	Ja	
Essen	1342	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		3	.	1	5	.	Ja	Ja	
Essen	1343	Ja	Ja	7	0.60	1.00	0.12		442	4	0	.	.	Ja	Ja	
Essen	1344	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		55	.	0	0	.	Ja	Ja	
Essen	1345	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		8	.	1	1	.	Ja	Ja	
Essen	1346	Ja	Nein	.	1.02	.	0.96		12	.	0	0	.	Ja	Ja	
Essen	1347	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		11	.	1	1	.	Ja	Ja	
Essen	1348	Nein	Ja	4	0.00	0.00	0.00		585	77	.	.	.	Nein	Nein	

Zentrum	PatID	Studien- eingem- ind- einmal eingem- enommen?	Studien- abbruch	Anzahl Tage bis zum Abbruch nach Rand.	Compliance bzgl. Prednison gesamt (in %)	Compliance bzgl. Prednison bis zum Abbruch (in %)	Compliance bzgl. Verapamil (in %)	Verletzung der E A-Kriterien	Anzahl der best- ätigten Miss- ings bis zum Abbr- uch	Anzahl der best- ätigten Miss- ings	Abweichung zur plan- gem- ßen Visite e 1	Abweichung zur prüf- plan- gem- ßen Visite e 2	Scre- en- in- frage	PP- Kollektiv ja nein	PP neu	Begründung für die Aufnahme ins PP-Kollektiv
Essen	1350	Ja	Nein	.	1.00	.	0.86		46	.	8	0	.	Nein	Nein	
Essen	1351	Ja	Nein	.	1.00	.	0.97		7	.	0	0	.	Ja	Ja	
Essen	1352	Ja	Nein	.	1.00	.	0.52		2	.	1	1	.	Ja	Ja	
Essen	1353	Ja	Nein	.	1.00	.	0.96		2	.	0	1	.	Ja	Ja	
Essen	1354	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		4	.	0	0	.	Ja	Ja	
Essen	1355	Nein	Ja	8	0.00	0.00	0.00		580	125	1	.	.	Nein	Nein	
Münche n1	1369	Ja	Nein	.	1.00	.	0.48		19	.	0	0	.	Ja	Ja	
Münche n1	1370	Nein	Ja	0	0.00	.	0.00		583	4	.	.	.	Nein	Nein	
Münche n1	1371	Ja	Nein	.	1.00	.	0.86		112	.	0	14	.	Ja	Ja	
Münche n1	1373	Nein	Ja	2	0.00	0.00	0.00		592	48	.	.	.	Nein	Nein	

Zentrum	PatID	Studienmind. einmal eingemeldet?	Studienbruch	Anzahl Tage bis zum Abbruch nach Rand.	Compliance bzgl. Prednison bis zum Abbruch (in %)	Compliance bzgl. Verapamil (in %)	Verletzung der EA-Kriterien	Anzahl der beständigsten Missings zum Abbruch	Anzahl der beständigsten Missings bis zum Abbruch	Abweichung zur geplanten Visite 1	Abweichung zur geplanten Visite 2	Screeningfehler	PP-Kollektiv ja/nein	PP neu	Begründung für die Aufnahme ins PP-Kollektiv
Münche n1	1374	Nein	Ja	29	0.00	0.00		565	565	1	.	.	Nein	Nein	
Münche n1	1375	Ja	Nein	.	0.00	0.00		407	.	0	1	.	Nein	Nein	Compliance = 0 obwohl der Patient die Studienmed. mind. einmal eingenommen hat. Kopfschmerzgebu ch ist nicht ausgefüllt worden
Jena	1389	Ja	Nein	.	1.00	1.00		1	.	0	5	.	Ja	Ja	
Jena	1390	Ja	Ja	28	0.00	0.00		543	543	0	.	.	Nein	Nein	Compliance =0 obwohl der Patient die Studienmed. mind. einmal eingenommen hat. Das Kopfschmerzgebu ch liegt nur für die Tag -3 bis -1 vor.
Jena	1391	Ja	Nein	.	1.00	1.00		2	.	0	0	.	Ja	Ja	
Jena	1392	Ja	Ja	12	0.78	0.93		399	30	2	.	.	Ja	Ja	

Zentrum	PatID	Studienmed. mind. einmal eingemeldet?	Studienabbruch	Anzahl Tage bis zum Abbruch nach Rand.	Compliance bzgl. Prednison gesamt (in %)	Compliance bzgl. Prednison bis zum Abbruch (in %)	Compliance bzgl. Verapamil (in %)	Verletzung der EA-Kriterien	Anzahl der beständigsten Missings bis zum Abbruch	Abweichung zur geplanten Visitation 1	Abweichung zur geplanten Visitation 2	Score in Frage	PP-Kollektiv ja/nein	PP neu	Begründung für die Aufnahme ins PP-Kollektiv
Jena	1393	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		4	1	0	.	Ja	Ja	
Jena	1394	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		5	1	1	.	Ja	Ja	
Jena	1395	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		0	0	1	.	Ja	Ja	
Jena	1396	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		1	3	0	.	Ja	Ja	
Jena	1397	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00	Note to File: Dr. Uta Smesny: Patient hatte Clusterepisoden, welche 2 Wochen dauerten. Die letzte Episode dauerte aber 2	1	0	0	.	Nein	Ja	Nach den Einschlusskriterien ist der Patient richtig eingeschlossen worden. Er erfüllt die Kriterien des Episodischen Cluster-Kopfschmerzes.
Jena	1398	Nein	Ja	11	0.00	0.00	0.00	Patient hat am seine Einwilligung zur Teilnahme an der PredCH-Studie zurückgezogen	566	.	.	.	Nein	Nein	

Zentrum	PatID	Studien- mind- einmal eingeno- mmen?	Studien- abbruch	Anzahl Tage bis zum Abbruch nach Rand.	Compliance bzgl. Prednison gesamt (in %)	Compliance bzgl. Prednison bis zum Abbruch (in %)	Compliance bzgl. Verapamil (in %)	Verletzung der E A-Kriterien	Anzahl der best- ätigten Miss- ings bis zum Abbr- uch	Anzahl der best- ätigten Miss- ings bis zum Abbr- uch	Abweichung zur plan- gem- äßen Visite e 1	Abweichung zur plan- gem- äßen Visite e 2	Score enig- faile	PP- Kollektiv ja nein	PP neu	Begründung für die Aufnahme ins PP-Kollektiv
Jena	139 9	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00	Einwilligung nicht gültig.	24	.	.	1	.	Ja	Ja	Nach Erhalt der Query korrigiert.
Jena	140 0	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		6	.	0	1	.	Ja	Ja	
Jena	140 1	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		4	.	0	1	.	Ja	Ja	
Jena	140 2	Ja	Nein	.	1.00	.	0.67		3	.	0	1	.	Ja	Ja	
Jena	140 3	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		0	.	1	7	.	Ja	Ja	
Jena	140 4	Ja	Nein	.	1.00	.	0.95		0	.	4	0	.	Nein	Nein	
Jena	140 5	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		11	.	0	2	.	Ja	Ja	
Jena	140 6	Ja	Nein	.	1.00	.	0.97		2	.	0	0	.	Ja	Ja	
Jena	140 7	Ja	Nein	.	1.00	.	0.97		1	.	0	0	.	Ja	Ja	
Jena	140 8	Nein	.	.	0.00	.	0.00		653	.	.	.	Ja	Nein	Nein	

Zentrum	PatID	Studien- ein- mal- ig- e- no- me- n?	Studien- ab- bruc- h	Anzahl Tage bis zum Abbruc- h nach Rand.	Compliance bzgl. Prednison gesamt (in %)	Compliance bzgl. Prednison bis zum Abbruch (in %)	Compliance bzgl. Verapamil (in %)	Verletzung der E A-Kriterien	Anzahl der bestätigten Missings bis zum Abbruch	Abweichung zur plan- gemäßen Visite e 1	Abweichung zur plan- gemäßen Visite e 2	Screening- fehler	PP- Kollektiv ja nein	PP neu	Begründung für die Aufnahme ins PP-Kollektiv
Jena	1409	Ja	Nein	.	0.96	.	0.97		7	2	1	.	Ja	Ja	
Jena	1410	Nein	Ja	.	0.00	.	0.00		716	.	.	Ja	Nein	Nein	
Jena	1411	Ja	Nein	.	1.00	.	0.96	Patient hat als Begleiterkrankung eine arterielle Hypertonie	2	0	4	.	Nein	Ja	Die arterielle Hypertonie ist nur ein sicherheitsrelevante r Aspekt und ist nicht entscheidend für die Efficacy der Studienmedikation
Tübingen	1441	Ja	Nein	.	1.00	.	0.72	Einschlusskriterium Ausreichende Kenntnis deutscher Sprache in Wort und Schrift nicht erfüllt.	12	0	1	.	Nein	Ja	Beim Einschluss des Patienten war ein Dolmetscher anwesend.
Tübingen	1442	Ja	Nein	.	0.78	.	1.00		10	0	0	.	Nein	Nein	

Zentrum	PatID	Studiennummer mind. einmal eingelassen mitten?	Studienabbruch	Anzahl Tage bis zum Abbruch nach Rand.	Compliance bzgl. Prednison gesamt (in %)	Compliance bzgl. Prednison bis zum Abbruch (in %)	Compliance bzgl. Verapamil (in %)	Verletzung der E A-Kriterien	Anzahl der bestätigten Missings bis zum Abbruch	Anzahl der bestätigten planmäßigen Visite	Abweichung zur planmäßigen Visite	Score eingeführt	PP-Kollektiv ja/nein	PP nein	Begründung für die Aufnahme ins PP-Kollektiv
Kassel	1454	Ja	Nein		1.00		1.00	Patient 1454 hätte nach vorliegender Source Data nicht eingeschlossen werden dürfen, da er nicht alle Einschlusskriterien (Mindestens eine Clusterattacke in der aktuellen Episode, zu erwartende Dauer der Episode > 1	11	0	8		Nein	Nein	
Kassel	1455	Ja	Nein		1.00		0.99		9	1	1		Ja	Ja	
Kassel	1456	Ja	Nein		1.00		1.00	Episodendauer von 1 ½ bis 2 Jahre. Dies entspricht nicht den IHS-Kriterien eines episodischen Clusterkopfschmerz.	23	3	7		Nein	Nein	
Kassel	1457	Ja	Nein		1.02		1.00		12	0	4		Ja	Ja	



Zentrum	PatID	Studien- ein- mal- ig- e- no- me- n?	Studien- ab- bruc- h	Anzahl Tage bis zum Abbruch nach Rand.	Compliance bzgl. Prednison gesamt (in %)	Compliance bzgl. Prednison bis zum Abbruch (in %)	Compliance bzgl. Verapamil (in %)	Verletzung der E A-Kriterien	Anzahl der best- ätigt en Missi- ngs bis zum Abbr- uch	Abwe- ich- ung zur plan- gem- äßen Visite 1	Abwe- ich- ung zur prüf- plan- gem- äßen Visite 2	Scre- en- in- g- f- a- h- r- e	PP- Kollektiv ja nein	PP neu	Begründung für die Aufnahme ins PP-Kollektiv
Kassel	1458	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		63	0	1	.	Ja	Ja	
Kassel	1459	Ja	Nein	.	1.00	.	0.95		16	0	0	.	Ja	Ja	
Kassel	1460	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		12	1	10	.	Ja	Ja	
Kassel	1461	Ja	Ja	14	0.87	0.96	0.26	Aktuell keine Clusterkopfschmerzepisode; Patient 1461 hat am 05.10.2014 die Studie abgebrochen. Daher wurde am 07.10.2014 bereits 2 Visiten durchgeführt; Die Fragebögen zu Visite 2 wurden nicht ausgefüllt	292	0	14	.	Nein	Nein	

Zentrum	PatID	Studien- ein- mal- eingemessen?	Studien- abbruch?	Anzahl Tage bis zum Abbruch nach Rand.	Compliance bzgl. Prednison gesamt (in %)	Compliance bzgl. Prednison bis zum Abbruch (in %)	Compliance bzgl. Verapamil (in %)	Verletzung der E A-Kriterien	Anzahl der besten Missings bis zum Abbruch	Anzahl der besten plan- gemäßen Visite e 1	Anzahl der besten plan- gemäßen Visite e 2	Screening- fehler	PP- Kollektiv nein	PP nein	Begründung für die Aufnahme ins PP-Kollektiv
Kassel	146 2	Ja	Nein	.	1.00	.	1.04	Patient nimmt Betablocker, Episodendauer 3 Wochen	12	0	0	.	Nein	Ja	Der Patient hatte in den drei Tagen vor der Studie jeden Tag eine unilaterale Attacke, welche zwischen 30 min und 45 min angedauert hat.
Kassel	146 3	Ja	Nein	.	1.00	.	0.97	Episodendauer 2 Wochen	8	1	1	.	Nein	Nein	Patient hatte vor Studienbeginn nur eine 6.5 stündige Attacke, welche eine Migräneattacke sein könnte.
Kassel	146 4	Ja	Nein	.	1.00	.	0.95		16	0	0	.	Ja	Ja	
Kassel	146 5	Ja	Nein	.	1.00	.	0.99		21	0	1	.	Ja	Ja	
Kassel	146 6	Ja	Nein	.	1.00	.	0.98		37	1	1	.	Ja	Ja	
Kassel	146 7	Ja	Nein	.	1.00	.	0.95		34	1	1	.	Ja	Ja	

Zentrum	PatID	Studienmed. mind. einmalig eingeschrieben?	Studienabbruch	Anzahl Tage bis zum Abbruch nach Rand.	Compliance bzgl. Prednison insgesamt (in %)	Compliance bzgl. Prednison bis zum Abbruch (in %)	Compliance bzgl. Verapamil (in %)	Verletzung der EA-Kriterien	Anzahl der beständigsten Missings zum Abbruch	Anzahl der beständigsten Missings zum Abbruch	Abweichung zur geplanten Visite 1	Abweichung zur geplanten Visite 2	Score in finale	PP-Kollektiv ja/nein	PP neu	Begründung für die Aufnahme ins PP-Kollektiv
Kassel	1469	Ja	Nein	.	1.00	.	0.96		6	.	0	0	.	Ja	Ja	
Kassel	1470	Ja	Nein	.	1.00	.	0.85		2	.	0	1	.	Ja	Ja	
Kassel	1472	Ja	Nein	.	1.00	.	0.99		8	.	1	0	.	Ja	Ja	
Königstein im Taunus	1530	Ja	Nein	.	1.00	.	0.96		1	.	0	0	.	Ja	Ja	
Königstein im Taunus	1531	Ja	Nein	.	0.36	.	1.00		0	.	0	0	.	Nein	Nein	
Königstein im Taunus	1532	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		3	.	0	8	.	Ja	Ja	
Königstein im Taunus	1533	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		3	.	0	1	.	Ja	Ja	
Königstein im Taunus	1534	Ja	Nein	.	0.95	.	0.94		7	.	0	0	.	Ja	Ja	
Königstein im Taunus	1535	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		7	.	0	3	.	Ja	Ja	

Zentrum	PatID	Studienmind. einmal eingelassen mitten?	Studienabbruch	Anzahl Tage bis zum Abbruch nach Rand.	Compliance bzgl. Prednison gesamt (in %)	Compliance bzgl. Prednison bis zum Abbruch (in %)	Compliance bzgl. Verapamil (in %)	Verletzung der E A-Kriterien	Anzahl der besten Missings bis zum Abbruch	Anzahl der besten Missings bis zum Abbruch	Abweichung zur planmäßigen Visite 1	Abweichung zur planmäßigen Visite 2	Score ein ffail ure	PP- Kollektiv ja nein	PP neu	Begründung für die Aufnahme ins PP-Kollektiv
Königste in im Taurus	153 6	Ja	Nein	.	1.00	.	0.97		2	.	0	0	.	Ja	Ja	
Königste in im Taurus	153 7	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		0	.	0	3	.	Ja	Ja	
Königste in im Taurus	153 8	Ja	Nein	.	1.00	.	0.98		2	.	1	1	.	Ja	Ja	
Königste in im Taurus	153 9	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		9	.	0	0	.	Ja	Ja	
Königste in im Taurus	154 0	Nein	Ja	1	0.00	.	0.00	Patient hätte nicht randomisiert werden sollen, da die EWE nicht unterschieden war	717	91	.	.	.	Nein	Nein	
Königste in im Taurus	154 1	Ja	Nein	.	1.00	.	0.95		16	.	0	1	.	Ja	Ja	
Königste in im Taurus	154 2	Ja	Nein	.	1.00	.	0.95		10	.	0	0	.	Ja	Ja	
Königste in im Taurus	154 3	Ja	Nein	.	1.00	.	0.79		0	.	0	1	.	Ja	Ja	

Zentrum	PatID	Studien- med. mind. einmal eingemessen wurde?	Studien- abbruch	Anzahl Tage bis zum Abbruch nach Rand.	Compliance bzgl. Prednison gesamt (in %)	Compliance bzgl. Prednison bis zum Abbruch (in %)	Compliance bzgl. Verapamil (in %)	Verletzung der E A-Kriterien	Anzahl der bestätigten Missings bis zum Abbruch	Anzahl der bestätigten Missings bis zum Abbruch	Abweichung zur planmäßigen Visite 1	Abweichung zur planmäßigen Visite 2	Score ein Failure	PP- Kollektiv ja nein	PP neu	Begründung für die Aufnahme ins PP-Kollektiv
Königste in im Taurus	154 4	Ja	Nein	.	1.00	.	0.95		12	.	0	1	.	Ja	Ja	
Königste in im Taurus	154 5	Ja	Nein	.	0.91	.	0.98		6	.	1	1	.	Ja	Ja	
Königste in im Taurus	154 6	Ja	Ja	13	0.91	1.00	0.31		8	2	0	.	.	Ja	Ja	
Halle	156 0	Ja	Nein	.	1.00	.	0.97		21	.	0	0	.	Ja	Ja	
Halle	156 1	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		5	.	0	1	.	Ja	Ja	
Halle	156 2	Ja	Nein	.	1.00	.	0.76		16	.	0	0	.	Ja	Ja	
Halle	156 3	Ja	Nein	.	1.00	.	0.97		0	.	0	0	.	Ja	Ja	
Halle	156 4	Ja	Nein	.	1.00	.	0.95		0	.	0	0	.	Ja	Ja	
Halle	156 5	Ja	Nein	.	1.00	.	0.98		2	.	0	0	.	Ja	Ja	

Zentrum	PatID	Studien- mind- einmal eingel- enommen?	Studien- abbruch?	Anzahl Tage bis zum Abbruch nach Rand.	Compliance bzgl. Prednison gesamt (in %)	Compliance bzgl. Prednison bis zum Abbruch (in %)	Compliance bzgl. Verapamil (in %)	Verletzung der E A-Kriterien	Anzahl der besten Missings bis zum Abbruch	Anzahl der besten Missings bis zum Abbruch	Abweichung zur plan- gemäßen Visite 1	Abweichung zur plan- gemäßen Visite 2	Score ein- gefa- hrt	PP- Kollektiv ja nein	PP neu	Begründung für die Aufnahme ins PP-Kollektiv
Halle	1567	Ja	Nein	.	1.00	.	0.95		36	.	0	0	.	Ja	Ja	
Halle	1568	Nein	Ja	0	0.00	.	0.00		577	2	.	.	.	Nein	Nein	
Halle	1569	Ja	Nein	.	1.00	.	0.97		0	.	0	0	.	Ja	Ja	
Halle	1570	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		0	.	0	1	.	Ja	Ja	
Halle	1571	Ja	Ja	4	0.27	1.00	0.04		513	3	.	.	.	Nein	Nein	
Münche n2	1585	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		23	.	2	2	.	Ja	Ja	
Münche n2	1586	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		13	.	0	0	.	Ja	Ja	
Berlin	1601	Ja	Nein	.	1.00	.	0.96		16	.	0	0	.	Ja	Ja	
Berlin	1602	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00	"Alle Ausschlusskriterien verneint" wurden nicht bejaht	11	.	1	0	.	Nein	Ja	Es wurde ein Query herausgeschickt, das dies korrigiert.

Zentrum	PatID	Studien- ein- münd- ein- eing- enome- n?	Studien- abbruch	Anzahl Tage bis zum Abbruch nach Rand.	Compliance bzgl. Prednison gesamt (in %)	Compliance bzgl. Prednison bis zum Abbruch (in %)	Compliance bzgl. Verapamil (in %)	Verletzung der E A-Kriterien	Anzahl der best- ätigten Miss- ings- bis zum Abbr- uch	Abweichung zur plan- gem- äßen Visite 1	Abweichung zur prüf- plan- gem- äßen Visite 2	Screen- ing- fehl- er	PP- Kollektiv ja nein	PP neu	Begründung für die Aufnahme ins PP-Kollektiv
Berlin	1603	Ja	Nein	.	1.00	.	0.93		25	1	0	.	Ja	Ja	
Berlin	1604	Ja	Nein	.	1.00	.	0.86		38	3	0	.	Ja	Ja	
Berlin	1605	Ja	Ja	8	0.51	0.85	0.11		446	1	.	.	Nein	Nein	
Rostock	1627	Ja	Nein	.	1.00	.	1.00		13	0	1	.	Ja	Ja	

Tabelle 14: Auflistung der Patienten, die nicht im PP-Kollektiv sind und deren Prüfplanverletzungen

Zentrum	PatID	PPV Nr.	Art der Prüfplanverletzung	Prüfplanverletzung	Quelle	Studienabbruch	ITT	PP
Berlin	1605	1	Visiten prüfplangemäß durchgeführt	Der Patient ist nicht zu Studienvisite 2 erschienen, ist telefonisch nicht mehr erreichbar.	Monitorbericht	Ja	Ja	Nein
Essen	1323	1	Visiten prüfplangemäß durchgeführt	Patient kam aus beruflichen Gründen 4 Tage später zur Visite 1 statt am 23.05.2014 am 27.05.2014		Nein	Ja	Nein
	1330	1	Visiten prüfplangemäß durchgeführt	Keine planmäßige Visite an Tag 7, statt am 13.11.2013 kam der Patient erst am 14.11.2013	Monitorbericht	Ja	Ja	Nein
		2	Visiten prüfplangemäß durchgeführt	Die planmäßige Visite 2 hätte am 04.12.2013 stattfinden müssen. Der Patient ist bisher nicht zu Visite 2 erschienen.	Monitorbericht	Ja	Ja	Nein
		3	Visiten prüfplangemäß durchgeführt	Telefonkontakt 1 Tag später	Datenmanagement	Ja	Ja	Nein
		4	Mangelnde Compliance	Patient hat Verapamil erst ab Tag5 statt Tag 4 gesteigert	Datenmanagement	Ja	Ja	Nein
		5	Kopfschmerztablette nicht ausgefüllt / verloren	keine Rückgabe des KSTB Tag -3bis 0, ab Tag 13;		Ja	Ja	Nein
		6	Mangelnde Compliance	keine Einnahme von Kalium Tag 3 bis 12;		Ja	Ja	Nein
		7	Mangelnde Compliance	keine Einnahme von Pantoprazol Tag 1 bis 1		Ja	Ja	Nein



Zentrum	PatID	PPV Nr.	Art der Prüfplanverletzung	Prüfplanverletzung	Quelle	Studienabbruch	ITT	PP
	1332	1	Visiten prüfplangemäß durchgeführt	Telefonkontakt fand schon am 12.02.2014 statt am 13.02.2014 statt.	Monitorbericht	Ja	Ja	Nein
		2	Visiten prüfplangemäß durchgeführt	Die planmäßige Visite 2 hätte am 10.03.2014 stattfinden müssen. Der Patient ist bisher nicht zu Visite 2 erschienen.	Monitorbericht	Ja	Ja	Nein
	1338	1	Visiten prüfplangemäß durchgeführt	Telefonkontakt fand einen Tag zu spät am 04.07.2014 statt am 03.07.2014 statt.	Monitorbericht	Ja	Ja	Nein
		2	Visiten prüfplangemäß durchgeführt	Der Patient kam erst am 09.07.2014 statt am 07.07.2014 zur Visite 1.	Monitorbericht	Ja	Ja	Nein
		3	Mangelnde Compliance	Patient hat am 04.06.2014 morgens die Studienmedikation nicht eingenommen.	Monitorbericht	Ja	Ja	Nein
		4	Mangelnde Compliance	Patient hat am 04.06.2014 (Tag 4) morgens das Verapamil nicht eingenommen.	Monitorbericht	Ja	Ja	Nein
		5	Mangelnde Compliance	Patient hat am 04.06.2014 (Tag 4) die Kalium Brause nicht eingenommen.	Monitorbericht	Ja	Ja	Nein
		6		Studienabbruch durch den Patienten ohne medizinische Indikatio		Ja	Ja	Nein
	1348	1	Visiten prüfplangemäß durchgeführt	Visite 1 und 2 nicht durchgeführt.; Kopfschmerztagebuch und Medikationsbox nicht zurückgegeben.		Ja	Nein	Nein
	1350	1	Visiten prüfplangemäß durchgeführt	Telefonkontakt fand einen Tag später statt	Datenmanagement	Nein	Ja	Nein

Zentrum	PatID	PPV Nr.	Art der Prüfplanverletzung	Prüfplanverletzung	Quelle	Studienabbruch	ITT	PP
		2	Visiten nicht prüfplangemäß durchgeführt	Visite 1 fand statt an Tag 7 (11.05.2015), an Tag 15 (19.05.2015) statt.	Monitorbericht	Nein	Ja	Nein
		3	Mangelnde Compliance	Einnahme der Studienmedikation nicht anhand der vorgeschriebenen Reihenfolge im Prüfplan.	Monitorbericht	Nein	Ja	Nein
		4	Mangelnde Compliance	Patient hat bis zur 1. Visite 57 Tbl. eingenommen und zur 2. Visite 60 Tbl	Datenmanagement	Nein	Ja	Nein
	1355	1	Studienabbruch	Patient hat am 22.09.2017 nach der Randomisierung bei V1 die EWE wieder zurückgezogen und keine Medikamente eingenommen. Es existiert auch keine Kopfschmerztagebuch.		Ja	Nein	Nein
Halle	1568	1	Studienabbruch	Screening failure (Widerruf der Patienteneinwilligung am 19.01.2016. Der Patient wurde am 18.01.2016 randomisiert. Der Patient hat keine Studienmedikation eingenommen).		Ja	Nein	Nein
	1571	1		Studienabbruch am 4. Tag aufgrund einer akuten Exazerbation der Attacken von 1-2 auf 5-6/d und Einnahme von Medikamenten/Drogen die laut Prüfplan nicht erlaubt sind.		Ja	Ja	Nein
Jena	1390	1	Kopfschmerztagebuch nicht ausgefüllt / verloren	Patient ist zu V2 nicht erschienen und ist auch nicht bereit das Kopfschmerztagebuch zurückzusenden.		Ja	Ja	Nein
	1398	1	Verletzung der E/A-Kriterien	Patient hat am seine Einwilligung zur Teilnahme an der PredCH-Studie zurückgezogen	Monitorbericht	Ja	Nein	Nein
		2	Visiten nicht prüfplangemäß durchgeführt	Visite 1 und Visite 2 nicht durchgeführt	Monitorbericht	Ja	Nein	Nein

Zentrum	PatID	PPV Nr.	Art der Prüfplanverletzung	Prüfplanverletzung	Quelle	Studi enab bruc h	ITT	PP
		3	Kopfschmerztagebuch nicht ausgefüllt / verloren	Kopfschmerztagebuch und Medikationsbox nicht zurückgegeben. ;		Ja	Nein	Nein
		4	Studienabbruch	Patient scheidet Fahrtkosten, verschiedene Gründe, war stark erkältet.	Monitorbericht	Ja	Nein	Nein
	1404	1		Die Visite 1 (Tag 7) fand wegen des Feiertages am 05.10.15 und nicht am 01.10.2015 statt.	Monitorbericht	Nein	Ja	Nein
Kassel	1454	1	Verletzung der E/A-Kriterien	Patient 1454 hätte nach vorliegender Source Data nicht eingeschlossen werden dürfen, da er nicht alle Einschlusskriterien (Mindestens eine Clusterattacke in der aktuellen Episode, zu erwartende Dauer der Episode > 1	Monat) erfüllt. (Monitorbericht	Nein	Ja	Nein
		2	Mangelnde Compliance	Pat. hat 4 Tabletten nicht eingenommen	Datenmanagement	Nein	Ja	Nein
		3	Mangelnde Compliance	Beginn der Einnahme der Prüfmedikation und der Begleitmedikation erst an Tag 2 (Monitorbericht). Im Query wurde jedoch angegeben, dass an Tag 1 die Med. eingenommen wurden (Datenmanagement);		Nein	Ja	Nein
		4	Visiten nicht prüfplangemäß durchgeführt	Patient 1454 kam erst am 07.05.2014 zu Visite 2, obwohl Tag 28 am 29.04.2014 gewesen wäre.	Monitorbericht	Nein	Ja	Nein
	1456	1	Verletzung der E/A-Kriterien	Episodendauer von 1 ½ bis 2 Jahre. Dies entspricht nicht den IHS-Kriterien eines episodischen Clusterkopfschmerz.	Monitorbericht	Nein	Ja	Nein
		2	fehlen anderer Untersuchungen	HIT-Bogen zum Screening wurde nicht ausgefüllt.	Monitorbericht	Nein	Ja	Nein
		3	Visiten nicht prüfplangemäß durchgeführt	Visite 2 fand erst am 08.08.2014 statt gemäß Prüfplan an Tag 28 dem 04.09.2014 statt.	Monitorbericht	Nein	Ja	Nein

Zentrum	PatID	PPV Nr.	Art der Prüfplanverletzung	Prüfplanverletzung	Quelle	Studienabbruch	ITT	PP
		4	Visiten nicht prüfplangemäß durchgeführt	Telefonkontakt fand am 7.8.2014 statt anstatt an Tag 3	Datenmanagement	Nein	Ja	Nein
	1461	1	Verletzung der E/A-Kriterien	Aktuell keine Clusterkopfschmerzepisode; Patient 1461 hat am 05.10.2014 die Studie abgebrochen. Daher wurde am 07.10.2014 bereits Visite 2 durchgeführt; Die Fragebögen zu Visite 2 wurden nicht ausgefüllt		Ja	Ja	Nein
	1463	1	Verletzung der E/A-Kriterien	Episodendauer 2 Wochen	Monitorbericht	Nein	Ja	Nein
		2	Visiten nicht prüfplangemäß durchgeführt	Der Telefonkontakt an Tag 3 fand erst am 27.10.2014 statt. Gemäß Prüfplan hätte dieser am 24.10.2014 stattfinden müssen.	Monitorbericht	Nein	Ja	Nein
		3	Mangelnde Compliance	Verapamil an Tag 4 mittags und abends nicht eingenommen	Datenmanagement	Nein	Ja	Nein
		4	Mangelnde Compliance	Verapamil an Tag 5 morgens und mittags nicht eingenommen	Datenmanagement	Nein	Ja	Nein
Königstein im Taunus	1531	1	Medikation nicht mehr eingenommen	Patient hat die Prüfmedikation nach Tag 4 (ab 24.02.2015) nicht mehr eingenommen, da er einen akuten Infekt mit Fieber hatte;		Nein	Ja	Nein
		2	Medikation nicht mehr eingenommen	Der Telefonkontakt nach 3 Tagen mit Patient erfolgte nach 5 Tagen am 25.02.2015 statt nach drei Tagen am 23.02.2015;		Nein	Ja	Nein
		3	Medikation nicht mehr eingenommen	Visite 2 wurde erst am 27.05.2015 durchgeführt werden, statt am 20.05.2015.		Nein	Ja	Nein
	1540	1	Verletzung der E/A-Kriterien	Patient hätte nicht randomisiert werden sollen, da die EWE nicht unterschrieben war		Ja	Nein	Nein
München	1370	1		Patient hat nicht an der Studie teilgenommen. Patient hat Einverständniserklärung zurückgezogen.		Ja	Nein	Nein

Zentrum	PatID	PPV Nr.	Art der Prüfplanverletzung	Prüfplanverletzung	Quelle	Studienabbruch	ITT	PP
	1373	1	Patient war nicht mehr erreichbar	Studienmedikation und Kopfschmerztagebuch zurückgegeben.	Datenmanagement	Ja	Nein	Nein
		2	Sonstiges	Der Patient hat seine Box (270) nicht zurückgebracht.	Monitorbericht	Ja	Nein	Nein
	1374	1	Mangelnde Compliance	Patient nicht mehr erschienen. Patient hat Kopfschmerztagebuch und Studienmedikation nicht zurückgebracht.	Datenmanagement	Ja	Nein	Nein
		2	Sonstiges	Der Patient hat seine Box (269) nicht zurückgebracht.	Monitorbericht	Ja	Nein	Nein
	1375	1	Visiten prüfplangemäß durchgeführt	Visite 2 fand einen Tag später statt	Datenmanagement	Nein	Ja	Nein
		2	Kopfschmerztagebuch nicht ausgefüllt / verloren	Kopfschmerztagebuch liegt nicht vor	Datenmanagement	Nein	Ja	Nein
		3	Sonstiges	Der Patient hat seine Box (271) nicht zurückgebracht.	Monitorbericht	Nein	Ja	Nein
Tübingen	1442	1	Nicht zulässige Begleitmedikation	Prüfmedikation ab Tag 11 nicht mehr eingenommen. (Monitorbericht); Kalium-Brause an Tag 11 bis 17 nicht eingenommen (Datenmanagement)		Nein	Ja	Nein

Tabelle 15: Auflistung aller CK-Attacken die 3h überschreiten mit Markierungen derjenigen Attacken, die nicht als CK-Attacke gezählt werden

SITENO		PatID	Tag	CK-Nr	Beginn	Ende	Dauer	Intensität (1-10)	Lokalisation	Lakrimation	Kongestion	Rhinorrhoe	Schwitzen im Gesicht	Konjunktivale Injektion	Ptosis	Miosis	Kommentar
	Essen	1321	0	1	23:30	7:00	450	5	links	.	.	Ja	.	.	.	Ja	
		1321	1	1	6:00	16:00	600	5	links	Ja	.	.	Ja	.	.	Ja	
		1324	18	5	10:40	1:48	908	4	li. schläfe	.	.	.	.	.	.	.	
		1324	9	4	13:10	21:00	470	2	li. schläfe, li. Augenbraue	.	.	.	.	.	.	.	O2 mehrmals
		1335	10	2	6:25	11:00	275	1	Rechts	.	Ja	.	.	.	.	.	
		1335	16	1	6:25	10:15	230	0	Rechts	Ja	.	.	.	Ja	.	.	vorn wie leicht betäubt am Gesicht
		1337	-2	1	8:00	14:00	360	5	ganzer Kopf	.	Ja	.	.	.	.	.	Hintergrund Schmerz
		1337	13	1	17:00	22:00	300	6	ganzer Kopf	.	.	.	.	.	.	.	
		1337	7	1	7:00	21:00	840	.	ganzer Kopf	.	.	.	.	.	.	.	
		1339	1	1	7:00	12:00	300	2	links	.	.	.	.	.	.	.	den ganzen Tag Schmerz en li. Seite + hinter den Augen

*Auflistung der CK-Attacken, die 3h übersteigen*

*PredCH-Studie*

1339	1	4	18:00	22:00	240	2	links	.	.	.	.	.	.	.	.	.	den ganzen Tag Schmerzen in li. Seite + hinter den Augen
1339	8	2	11:00	16:00	300	2	hinter li. Auge	.	.	Ja	.	.	.	.	.	.	.
1340	18	2	23:45	20:00	1215	4	rechts	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
1343	0	1	7:00	23:00	960	1	hinter linkem Auge	Ja	.	Ja	.	.	.	.	.	.	.
1345	10	1	6:30	10:45	255	7	rechts	Ja	Ja	Ja	.	.	.	.	.	.	.
1345	14	2	7:30	12:00	270	4	rechts	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
1345	19	1	6:00	11:00	300	2	rechts	.	.	.	.	.	.	.	.	.	leichter Kopfschmerz rechts
1347	18	3	16:45	21:00	255	5	links	Ja	Ja	Ja	.	.	.	.	.	.	zur Beendigung des Dauerschmerzen Stärke 2-3
1352	-3	1	10:20	13:40	200	7	Rechte Kopfhalfte	Ja	Ja	Ja	.	.	.	.	.	.	Ja
1352	0	2	6:10	10:40	270	3	Rechte Kopfhalfte	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
1352	1	2	19:00	23:20	260	7	Rechte Kopfhalfte	Ja	Ja	Ja	.	.	.	.	.	.	Dumpfer Schmerz mit leicht auftretenden Stechen
1352	10	2	15:00	20:00	300	7	Rechte Kopfhalfte	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

	1352	2	1	9:20	19:00	580	7	Rechte Kopfhälfte	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ascotop gegen Abend genommen
	1352	4	1	21:05	0:30	205	5	Rechte Kopfhälfte	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	
Halle	1561	3	2	18:00	22:00	240	3	hinten dem rechten Auge	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	morgens leichte Schm. u. stärkeres Naselaufen; Tagsüber längere Phasen absolut schmerzfrei; abends längere Phase mit abwechsl. leichte bis mäßige Schm. verbunden mit aktiverem Naselaufen; keine Akutn.
	1562	8	2	18:00	23:30	330	7	linker Kopf, Auge	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	
	1571	0	3	5:45	9:00	195	9	rechts	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Schmerzen wurden nur gelindert
	1571	2	4	8:55	12:00	185	10	re	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	
Jena	1390	-1	3	15:30	19:30	240	3.5	rechts	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	
	1391	22	1	13:30	21:15	465	2	li. Schädel	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	





## 9 Literatur

Austin, P. C., Manca, A., Zwarenstein, M., Juurlink, D. N., & Stanbrook, M. B. (2010). A substantial and confusing variation exists in handling of baseline covariates in randomized controlled trials: a review of trials published in leading medical journals. *Journal of Clinical Epidemiology*, 63(2), 142-153.

Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D. (2010).

CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC medicine*, 8(1), 18.