

PredCH-Studienprotokoll

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

EudraCT-Nr.: 2011-006204-13

**Leiter der klinischen Prüfung:
PD. Dr. med. Mark Obermann**

Asklepios Kliniken Schildautal
Karl-Herold-Str. 1
D-38723 Seesen
Tel.: +49 (0) 5381 74 4801 Fax: - 4804

**Sponsor:
Universitätsklinikum Essen**

**Biometrie, Monitoring und Datenmanagement
Zentrum für Klinische Studien in Essen**

Telefon: 0201-92239-259

Fax: 0201-92239-310

**Leiter: Prof. Dr. K.-H. Jöckel
Hufelandstr. 55, 45122 Essen**

Status: endgültige Fassung

Version: 2.1

Datum: 01.03.2016 Amended version IV

Inhaltsverzeichnis

1	ÜBERSICHT	5
1.1	PRÜFPLANZUSAMMENFASSUNG	5
1.2	LISTE DER IM PRÜFPLAN VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN	9
2	ANSCHRIFTEN UND VERANTWORTLICHKEITEN	11
2.1	LEITER DER KLINISCHEN PRÜFUNG	11
2.2	WISSENSCHAFTLICHER PROJEKTLEITER DES SPONSORS	12
2.3	BIOMETRIKER	13
2.4	PRÜFER IM ZENTRUM:	14
3	EINLEITUNG	15
3.1	HINTERGRUND	15
3.2	INDIKATION UND THERAPEUTISCHER EFFEKT	15
3.3	VERTRÄGLICHKEIT UND SICHERHEIT	16
3.4	ZUSAMMENFASSUNG DER FACHINFORMATION (PRÄKLINIK UND KLINIK)	16
3.5	ZUSAMMENFASSENDE BEURTEILUNG DER IN GLEICHER INDIKATION AUF DEM MARKT BEFINDLICHEN ARZNEIMITTEL SOWIE BEGRÜNDUNG FÜR DEN SICH AUS DER KLINISCHEN PRÜFUNG WAHRSCHEINLICH ERGEBENDEN NUTZEN	17
3.6	BEGRÜNDUNG DER DOSIERUNG UND DER STUDIENDAUER PRO PATIENT	18
3.7	NUTZEN/RISIKO ABWÄGUNG	18
4	ZIELE DER STUDIE	19
5	STUDIENDESIGN	19
5.1	STUDIENDESIGN	19
5.2	STUDIENZENTREN	19
5.3	STUDIENDAUER	20
5.4	RANDOMISIERUNG	20
6	PATIENTEN	20
6.1	EINSCHLUSSKRITERIEN	20
6.2	AUSSCHLUSSKRITERIEN	20
6.3	UNZULÄSSIGE BEGLEITMEDIKATION	22
6.4	REPRÄSENTATIVITÄT DER PATIENTENAUSWAHL	23
6.5	VORZEITIGE BEENDIGUNG DER STUDIE	23
6.5.1	<i>Vorzeitige Beendigung der Studie für den einzelnen Patienten</i>	<i>23</i>
6.5.2	<i>Vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung in einem Studienzentrum</i>	<i>23</i>
6.5.3	<i>Vorzeitige Beendigung der gesamten Studie</i>	<i>24</i>
7	PRÜFPRÄPARAT UND BEGLEITMEDIKATION	24
7.1	PRÜFPRÄPARAT/ADD-ON-THERAPIE	24
7.1.1	<i>Verpackung</i>	<i>25</i>
7.1.2	<i>Lagerungshinweis</i>	<i>25</i>
7.2	ERFASSUNG DER COMPLIANCE	25
7.3	VERBLINDUNG	25
7.4	BASISTHERAPIE	26
7.4.1	<i>Zusätzliche Schmerztherapie</i>	<i>26</i>
7.4.2	<i>Notfalltherapie</i>	<i>27</i>
7.5	BEGLEITBEHANDLUNG	27
7.6	ANSCHLUSSBEHANDLUNG	27
8	STUDIENABLAUF UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN	28
8.1	FLOW-CHART	28
8.2	DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER UNTERSUCHUNGEN	29

PredCH-Studienprotokoll

8.3	INFORMATION FÜR DEN HAUSARZT	31
8.4	ABWEICHUNGEN VOM PRÜFPLAN	31
8.5	DOKUMENTATION IN DER KRANKENAKTE	32
9	DEFINITION DER ZIELKRITERIEN	32
9.1	PRIMÄRES ZIELKRITERIUM.....	32
9.2	SEKUNDÄRE ZIELKRITERIEN	32
10	METHODEN ZUR ERFASSUNG DER SICHERHEIT - UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE	33
10.1	DEFINITION	33
10.2	ERFASSUNG UND DOKUMENTATION VON UES/UAWs	34
10.3	NACHBEOBACHTUNG BEI AUFTRETEN UNERWÜNSCHTER EREIGNISSE	35
10.4	BERICHTEN VON SCHWERWIEGENDEN EREIGNISSEN (SUES) ODER UNBEKANNTEN UNERWÜNSCHTEN ARZNEIMITTELWIRKUNGEN	35
10.5	LABORPARAMETER.....	37
11	DATENMANAGEMENT.....	37
11.1	UMGANG MIT DEN DATEN	37
11.2	KODIERUNGEN.....	38
11.3	DATENEINGABE UND QUALITÄTSKONTROLLE	38
12	BIOMETRISCHE AUSWERTUNG	38
12.1	FALLZAHLSCHÄTZUNG.....	38
12.2	DEFINITION DER KOLLEKTIVE, DROP-OUTS, PRÜFPLANABWEICHUNGEN UND KONSEQUENZEN FÜR DIE AUSWERTUNG	39
12.3	DARSTELLUNG DER DATEN	39
12.4	STATISTISCHE AUSWERTUNG	40
12.4.1	<i>Konfirmatorische Auswertung der primären Zielgröße</i>	<i>40</i>
12.4.2	<i>Deskriptiv-explorative Auswertung</i>	<i>41</i>
12.5	AUSWERTUNG DER SICHERHEITSPARAMETER	41
12.5.1	<i>Körperliche Untersuchung, neurologische Untersuchung und Vitalparameter.....</i>	<i>41</i>
12.5.2	<i>Unerwünschte Ereignisse</i>	<i>41</i>
12.5.3	<i>Laborparameter.....</i>	<i>42</i>
12.6	STUDIENABBRÜCHE.....	43
12.7	ERSTELLUNG EINES STATISTISCHEN ANALYSEPLANS	43
12.8	QUALITÄTSKONTROLLE	43
13	ETHISCHE BELANGE.....	43
13.1	PATIENTENAUFKLÄRUNG UND EINHOLEN DES PATIENTENEINVERSTÄNDNISSES	43
13.2	ETHIK-KOMMISSION(EN).....	44
13.3	PATIENTENVERSICHERUNG	44
13.4	DATA SAFETY MONITORING BOARD.....	44
14	ALLGEMEINE BESTIMMUNGEN, VEREINBARUNGEN UND ORGANISATORISCHE ABLÄUFE	44
14.1	GESETZLICHE BESTIMMUNGEN	44
14.2	FACHINFORMATION	45
14.3	ORGANISATORISCHE VORBEREITUNGEN/PRÜFARZTTREFFEN	45
14.4	DATENSCHUTZ UND ÄRZTLICHE SCHWEIGEPFLICHT	45
14.5	PRÜFBÖGEN UND DEREN HANDHABUNG.....	45
14.6	MONITORING	46
14.7	AUDIT BEIM PRÜFARZT	47
14.8	AUFBEWAHRUNG DER STUDIENUNTERLAGEN	47
14.9	KOSTEN	47
14.10	VERTRAULICHKEIT	47

PredCH-Studienprotokoll

14.11	ALLGEMEINE ANZEIGEPFLICHT	47
15	BERICHT UND PUBLIKATION	47
16	ÄNDERUNGEN DES PRÜFPLANS (AMENDMENTS).....	48
17	LITERATURVERZEICHNIS	48
18	ANHÄNGE	51
18.1	KLASSIFIKATIONEN	51
18.2	18.2. BESCHREIBUNG SPEZIELLER METHODEN	52
18.2.1	<i>SF-12: Fragebogen Lebensqualität (Quality of life).....</i>	<i>52</i>
18.2.2	<i>ADS: Fragebogen Depression (Depression Scale).....</i>	<i>53</i>
18.2.3	<i>HIT6: Fragebogen Kopfschmerz (Headache Impact Test).....</i>	<i>54</i>
18.2.4	<i>Kopfschmerz-Tagebuch.....</i>	<i>55</i>

1 Übersicht

1.1 Prüfplanzusammenfassung

Titel:	Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Prednison als Add-on Therapie in der prophylaktischen Behandlung von Cluster-Kopfschmerz: eine randomisierte, placebokontrollierte Parallelstudie
Phase:	Phase III
Zielsetzung/Fragestellung:	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Medikation mit oralem Prednison als Add-on Therapie zusätzlich zu Verapamil in der prophylaktischen Behandlung von episodischem Cluster-Kopfschmerz
Studiendesign und Methodik:	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie
Zeitplan:	Studienbeginn: ca.01.09.2012 Studienende: ca. 31.08.2014
Studienzentren und Patienten:	9 Studienzentren und 2x72=144 Patienten
Studiendauer:	Beginn der Studie/Rekrutierungsbeginn: ca. 01.09.2012 Ende der Studie/Rekrutierungsende: ca. 31.08.2014 Studiendauer pro Patient: 28 Tage, davon 17 Tage Prüfpräparat (Verum oder Placebo) Dauer der Auswertung und des Berichtes: 9 Monate
Dosierung, Applikationsart und Dauer:	<p><u>Basis-Therapie:</u> Alle Patienten erhalten eine Medikation mit Verapamil p.o., beginnend am ersten Tag der Studienteilnahme</p> <p>Tag 1-3: 40-40-40 mg/d Tag 4-6: 40-40-80 mg/d Tag 7-9: 40-80-80 mg/d Tag 10-12: 80-80-80 mg/d Tag 13-15: 80-80-120 mg/d Tag 16-18: 80-120-120mg/d Tag 19- Studienende: 120-120-120 mg/d</p> <p>Während der Studienteilnahme können alle Patienten ihre normalerweise verwendete symptomatische akute Attackenmedikation einnehmen (z.B. Sauerstoff, Triptane, Analgetika, intranasales Lidocain)</p> <p><u>Add-On-Therapie: Verum</u></p> <p>Tag 1-5: 100 mg/d Prednison p.o. Tag 6-8: 80 mg/d Prednison p.o. Tag 9-11: 60mg/d Prednison p.o.</p>

PredCH-Studienprotokoll

	<p>Tag 12-14: 40 mg/d Prednison p.o. Tag 15-17: 20 mg/d Prednison p.o.</p> <p><u>Add-On-Therapie: Placebo</u> Tag 1-17: Placebo</p>
Wichtige Einschlusskriterien:	<ul style="list-style-type: none"> • Episodischer Cluster-Kopfschmerz gemäß den IHS-Kriterien • Patient hatte bisher mindestens 1 Cluster-Episode • durchschnittliche Dauer der bisherigen Cluster-Episoden \geq 1 Monat • Die letzte Cluster-Episode sollte mehr als 30 Tage zurückliegen
Wichtige Ausschlusskriterien:	<ul style="list-style-type: none"> • Keine andere prophylaktisch wirksame Medikation abgesehen von der Studienmedikation innerhalb der letzten 30 Tage vor Studieneinschluss • Schwangerschaft und Stillen • Schwerwiegende weitere Erkrankung • Kontraindikationen bezüglich einer Therapie mit Prednison und/oder Verapamil • Chronischer Cluster-Kopfschmerz • Drogen- oder Alkoholabhängigkeit • Diabetes mellitus • Herzrhythmusstörungen • Osteoporose • Fehlende Einverständniserklärung
Vor-/Ausgangsuntersuchungen:	Standardisiertes strukturiertes Interview und Anamnese, SF-12, ADS, HIT-6, neurologische Untersuchung, körperliche Untersuchung, 12-Kanal-EKG, Urin- und Blutuntersuchung, Vitalparameter, Clinical Global Impression
Primäres Zielkriterium:	<ul style="list-style-type: none"> • Frequenz der Cluster-Kopfschmerz-Attacken in der ersten Therapiewoche (Tag 1-7) lt. Kopfschmerztagebuch, Vergleich Prednison vs. Placebo
Sekundäre Zielkriterien:	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Cluster-Kopfschmerz-Attacken ab Tag 1 bis Tag 28 • Anzahl der Tage mit Cluster-Kopfschmerzattacken nach 7 und nach 28 Tagen • Beendigung der Cluster-Kopfschmerz-Episode • Anzahl der verwendeten Akutmedikationen • Therapie-Erfolg (Therapie-Response)

PredCH-Studienprotokoll

	<ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von trigeminoautonomen Symptomen • Grad der Einschränkung im Alltag (SF-12, HIT-6, ADS) zu Beginn und 28 Tagen • Schmerzintensität der Cluster-Kopfschmerz-Attacken auf der verbalen Ratingskala • Sicherheit und Akzeptanz der Therapie
Methoden und Messzeitpunkte:	<p>Baseline</p> <p>Visite 1: nach 7 Tagen</p> <p>Visite 2: nach 28 Tagen</p>
Erfassung der Sicherheitsparameter:	<p>Dokumentation der unerwünschten Ereignisse bei jeder Visite (Pathologische Befunde der körperlichen und neurologischen Untersuchung, Vitalparameter, Laborparameter), Drug Accountability Check nach 7 und 28 Tagen, Verträglichkeitsbewertung gemäß Clinical global impression (CGI)</p>
Kurzbeschreibung der stat. Methodik:	<p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Die Wirksamkeit wird anhand der Kriterien der International Headache Society geprüft [11]. Die Nullhypothese des primären Zielkriteriums ist die Gleichheit der Anzahl an CK-Attacken innerhalb einer Woche Behandlung mit Prednison oder Placebo als Add-On-Therapie. Diese Hypothese wird getestet durch den zweiseitigen Wald-Test der Gruppenvariable „Therapiegruppe“ eines generalisierten linearen gemischten Modells der Anzahl an CK-Attacken. Das Modell enthält neben den Behandlungsgruppen die Variablen zur Stratifizierung bei der Randomisierung als fixe Faktoren und das Zentrum als zufälligen Faktor. Der für den Test wird ein Signifikanzlevel von 5% festgelegt. Ein relevanter Effekt wird postuliert, wenn in der Prednison-Gruppe der Mittelwert um mehr als 30% unter dem der Placebo-Gruppe liegt.</p> <p><u>Beschreibung des Patientenkollektivs zur primären Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Die primäre Analyse wird im Full Analysis Set nach dem intention-to-treat-Prinzip durchgeführt. Dieses Kollektiv umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens einmal die Prüfmedikation eingenommen haben. Die Analyse wird im per-protocol-Kollektiv wiederholt, um die Konsistenz der Ergebnisse zu prüfen.</p> <p><u>Sicherheit</u></p>

PredCH-Studienprotokoll

	<p>Die Sicherheit wird im Safety-Kollektiv ausgewertet hinsichtlich aller unerwünschten und schweren unerwünschten Ereignisse die während der Studie berichtet bzw. dokumentiert werden.</p> <p><u>Sekundäre Zielvariablen</u></p> <p>Die angegebenen sekundären Zielvariablen werden explorativ untersucht, d.h. es findet keine Berücksichtigung des multiplen Testens statt. Grafische und tabellarische Darstellungen, sowie die eingesetzten Mittel zur statistischen Beschreibung und die statistischen Tests erfolgen entsprechend dem Skalenniveau der einzelnen Variablen.</p>
Leiter der klinischen Prüfung:	PD. Dr. med. Mark Obermann
Sponsor:	Universitätsklinikum Essen

1.2 Liste der im Prüfplan verwendeten Abkürzungen

ADS	Allgemeine Depressionsskala (ADS)
AMG	Arzneimittelgesetz
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
ASS	Acetylsalicylsäure
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CGI	Clinical Global Impression
CI	Confidence Intervall (Konfidenzintervall)
CK	Cluster-Kopfschmerz
CONSORT	Consolidated Standard of Reporting Trials
COSTART	Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms
CRF	Case Record Form (Prüfbogen)
CRO	Contract Research Organisation, Auftragsforschungsinstitut
DMC	Data Monitoring Committee
EBM	Evidence-based Medicine
EK	Ethikkommission
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
GCP	Good Clinical Practice
GCP-V	GCP-Verordnungen
GLP	Good Laboratory Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
HIT-6	Headache Impact Test
ICD-10	International Classification of Diseases 10 th revision
ICDH	Klassifikation der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft
ICH	International Conference on Harmonisation
IMIBE	Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
i.p.	Intraperitoneal
itt	Intent-to-treat
KG	Körpergewicht
LD	Letale Dosis
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
p.o.	Per os
pp	Per-protocol
PV	Pharmakovigilanz
SAS	Statistical Analysis System
SEM	Standard Error of the Mean
SOP	Standard Operating Procedures
sUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

PredCH-Studienprotokoll

UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UE	Unerwünschtes Ereignis
u.U.	Unter Umständen
WPW	Wolff-Parkinson-White -Syndrom
ZKSE	Zentrum für Klinische Studien Essen

2 Anschriften und Verantwortlichkeiten

2.1 Leiter der klinischen Prüfung

Diese klinische Prüfung wird in Übereinstimmung mit der ICH-GCP, dem AMG und der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Es wird bestätigt, dass der Prüfplan und die Anlagen alle zur Durchführung der Studie notwendigen Informationen und Bestimmungen enthalten, dass die Studie vollinhaltlich gemäß diesem Prüfplan durchgeführt und dokumentiert wird, und dass die gesetzlichen Bestimmungen und beschriebenen Vereinbarungen eingehalten werden.

Leiter der klinischen Prüfung

PD. Dr. med. Mark Obermann
Asklepios Kliniken Schildautal
Karl-Herold-Str. 1
D-38723 Seesen
Tel.: +49 (0) 5381 74 4801 Fax: - 4804

Email: mark.obermann@uk-essen.de

Unterschrift

Ort, Datum

2.2 Wissenschaftlicher Projektleiter des Sponsors

Diese klinische Prüfung wird in Übereinstimmung mit der ICH-GCP, dem AMG und der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Es wird bestätigt, dass der Prüfplan und die Anlagen alle zur Durchführung der Studie notwendigen Informationen und Bestimmungen enthalten, dass die Studie vollinhaltlich gemäß diesem Prüfplan durchgeführt und dokumentiert wird, und dass die gesetzlichen Bestimmungen und beschriebenen Vereinbarungen eingehalten werden.

Wissenschaftlicher Projektleiter des Sponsors (Sponsorsvertreter/in)

PD. Dr. med. Dagny Holle-Lee
Universitätsklinikum Essen
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Hufelandstr. 55, 45122 Essen
Telefonnr: 0201-723-84852
Faxnr: 0201-723-5542

Unterschrift

Ort, Datum

2.3 Biometriker

Diese klinische Prüfung wird in Übereinstimmung mit der ICH-GCP, ICH-E9, dem AMG und der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Es wird bestätigt, dass der Prüfplan und die Anlagen alle zur Durchführung der Studie notwendigen Informationen und Bestimmungen enthalten, dass die Studie vollinhaltlich gemäß diesem Prüfplan durchgeführt und dokumentiert wird, und dass die gesetzlichen Bestimmungen und beschriebenen Vereinbarungen eingehalten werden.

Biometriker

PD. Dr. Andre Scherag
Zentrum für Klinische Studien des Universitätsklinikums Essen
Hufelandstr. 55, 45122 Essen
Telefonnr.: 0201-92239-210
Faxnr.: 0201-92239-310

Unterschrift

Ort, Datum

2.4 Prüfer im Zentrum:

Diese klinische Prüfung wird in Übereinstimmung mit der ICH-GCP, dem AMG und der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Es wird bestätigt, dass der Prüfplan und die Anlagen alle zur Durchführung der Studie notwendigen Informationen und Bestimmungen enthalten, dass die Studie vollinhaltlich gemäß diesem Prüfplan durchgeführt und dokumentiert wird, und dass die gesetzlichen Bestimmungen und beschriebenen Vereinbarungen eingehalten werden.

Prüfer

Name:

Institution:

Adresse:

Telefonnr:

Faxnr

Unterschrift

Ort, Datum

Stellvertretender Prüfer

Name:

Telefonnr:

Faxnr

Unterschrift

Ort, Datum

3 Einleitung

3.1 Hintergrund

Cluster-Kopfschmerzen (CK) sind charakterisiert durch unerträgliche unilaterale Kopfschmerzattacken, die von trigeminoautonomen Symptomen begleitet werden. Die Kopfschmerzattacken treten zumeist mehrmals pro Tag über einen Zeitraum von mehreren Wochen auf. Gefolgt werden diese Kopfschmerzphasen („inside bout“) von kopfschmerzfremen Zeiträumen („outside bout“), die Wochen bis Jahre anhalten können. Die Kopfschmerzphasen folgen zumeist einem zirkadianen und zirkannualen Rhythmus (1).

Die Behandlung von CK gestaltet sich häufig schwierig. Zur Therapie akuter CK-Attacken werden Sauerstoff, Triptane, Analgetika, Octreotid und nasales Lidocain eingesetzt. Zusätzlich wird frühzeitig mit einer prophylaktischen Medikation begonnen, die weitere Attacken verhindern und die Kopfschmerzepisode beenden soll. Prednison, Verapamil, Topiramid und Lithium werden regelmäßig zur prophylaktischen Therapie eingesetzt (2–4). Bisher liegen nur zu Verapamil Studiendaten vor, die die Wirksamkeit des Präparates in randomisierten, kontrollierten Untersuchungen nachgewiesen haben (5). Allerdings setzt die Wirkung von Verapamil zumeist erst nach 10 bis 14 Tagen ein. Aus diesem Grund wird häufig Prednison als zusätzliche Medikation eingesetzt, um diese ersten Tage zu überbrücken. Der Wirksamkeitsnachweis für Prednison basiert bis zum jetzigen Zeitpunkt auf wenigen zumeist unkontrollierten Studien und Fallbeschreibungen (6–11). Daher besteht eine große Notwendigkeit zur Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie, um die Wirksamkeit von Prednison in dieser initialen Therapiephase zu untersuchen.

Aufgrund des Fehlens randomisierter, placebokontrollierter Studien sind viele Kliniker verunsichert bezüglich einer geeigneten medikamentösen prophylaktischen CK-Therapie. Dies führt in vielen Fällen zu einer unzureichenden Behandlung der Patienten und damit zu einem verlängerten Leiden unter den CK-Attacken.

3.2 Indikation und therapeutischer Effekt

Eine überlappende medikamentöse Kortikoidtherapie bis zum Einsetzen der prophylaktischen Medikation (z.B. Verapamil) wird von nahezu allen klinisch erfahrenen Kopfschmerzexperten eingesetzt und in den nationalen sowie internationalen Behandlungsrichtlinien empfohlen (2–4), wobei bisher kein eindeutiger wissenschaftlicher Nachweis der Wirksamkeit dieser Therapie besteht. Vor allem klinische Erfahrung und kleine, unkontrollierte klinische Studien unterstützen eine solche überlappende Medikation mit Kortikoiden zu Beginn einer prophylaktischen Therapie bei CK (12). Schätzungsweise ein Drittel der Patienten verwendet Cortison, um eine Cluster-Episode zu durchbrechen. Eine Dokumentation dieser Behandlungen findet sich in der Literatur aber nur vereinzelt. Einige kleine, offene Studien berichten dabei über ein negatives Ergebnis bezüglich des Cortisonseffektes (6,13–15), andere Studien legen dagegen die Wirksamkeit von Cortison zur Episodenunterbrechung und Vorbeugung von weiteren CK-Attacken nahe (7,9,11). Bisher wurde nur eine placebokontrollierte Studie durchgeführt, in die 19 Patienten mit CK eingeschlossen wurden (8). Vierzehn von ihnen berichteten, nach einer einzigen Gabe von Kortikoiden keine weitere CK-Attacke mehr erlitten zu haben. Allerdings war die Studienqualität eher schlecht und bei mangelnder Dokumentation der Studiendaten kaum zu interpretieren. Eine jüngst durchgeführte nicht-randomisierte Studie behandelte 14 Patienten mit CK über einen Zeitraum von drei Tagen mit intravenösem Methylprednison (250mg). Anschließend wurde dies langsam ausgeschlichen (10). Bei drei der 13 Patienten war eine vollständige Remission zu beobachten. Bei den übrigen 10 Patienten kam es nach durchschnittlich $3,8 \pm 2,2$ Tagen zu einer Attackenfremheit. Allerdings begannen im weiteren Verlauf die CK-Attacken erneut in gleicher Häufigkeit und Schmerzintensität wie vor der Behandlung.

3.3 Verträglichkeit und Sicherheit

Bei einem längeren Behandlungsintervall über mehrere Wochen und Monate können bei einer Behandlung mit Kortikoiden in der geplanten Dosierung von 100mg Prednison pro Tag schwerwiegende Nebenwirkungen wie z.B. Diabetes mellitus, Glaukom, Osteoporose, Hüftkopfnekrose, Elektrolytentgleisung, Cushing-Syndrom, Depression und Psychose auftreten. Damit ist aber bei der geplanten kurzen Behandlungsdauer von insgesamt 28 Tagen nicht zu rechnen. In den bisher durchgeführten Studien und Fallberichten zeigte sich bei kurzzeitiger Gabe eine gute Verträglichkeit und Sicherheit bei Medikation mit Prednison. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht beschrieben.

Zur Minimierung von Nebenwirkungen wird vor Beginn der Kortikoidtherapie im Rahmen der Studie laborchemisch (Blut und Urin) eine Infektion ausgeschlossen. Zudem erhalten alle Patienten während der Gabe von Prednison/Placebo eine zusätzliche Therapie mit Pantoprazol und Kalium-Brause, um gastrointestinalen Beschwerden sowie Elektrolytverschiebungen vorzubeugen.

3.4 Zusammenfassung der Fachinformation (Prälinik und Klinik)

Präklinische Daten: Prednison

In der Untersuchung der Akuttoxikologie ergab sich für Prednison eine LD50 (Todeseintritt innerhalb von 7 Tagen) nach einmaliger Gabe von 240mg/kg KG. Nach täglicher intraperitonealer Applikation von 33mg/kg Körpergewicht (KG) über 7 bis 14 Tage konnten an Langerhans-Inselzellen von Ratten licht- und elektronenmikroskopische Veränderungen nachgewiesen werden. Experimentell wurden Leberschäden bei Kaninchen nachgewiesen nach einer Gabe von 2 bis 3 mg/kg KG über 2-4 Wochen. Nach mehrwöchiger Applikation von 0,5 bis 5 mg/kg an Meerschweinchen und 4mg/kg an Hunden traten Muskelnekrosen auf. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Hinweis auf relevante genotoxische Eigenschaften. Tierexperimentell (Mäuse, Hamster, Kaninchen) konnte das Auftreten von Gaudenspalten nachgewiesen werden. Nach parenteraler Applikation fanden sich diskrete Anomalien an Schädel, Kiefer und Zunge. Zudem zeigten sich intrauterine Wachstumsstörungen. Bei Anwendung von Dosierungen > 30mg/Tag für mindestens 4 Wochen über einen längeren Zeitraum wurden reversible Störungen der Spermatogenese nachgewiesen. Diese hielten auch nach Absetzen des Kortikoiden noch mehrere Monate an.

Klinische Daten:

Prednison ist für die folgenden Anwendungsgebiete angezeigt: a) Substitutionstherapie (z.B. Nebennieren-Insuffizienz), b) Rheumatologie (z.B. Panarteritis ulcerosa), c) Pneumologie (z.B. Asthma bronchiale), d) Erkrankungen der oberen Luftwege (Pollinosis), e) Dermatologie (z.B. Akute Urtikaria), f) Hämatologie/Onkologie (z.B. Morbus Hodgkin), g) Neurologie (z.B. Myasthenia gravis), h) Infektiologie (z.B. tuberkulöse Meningitis), i) Augenerkrankungen (z.B. Anteriore ischämische Optikusneuropathie), j) Gastroenterologie/Hepatologie (z.B. Colitis ulcerosa), Nephrologie (z.B. Goodpasture-Syndrom).

Die Dosierung orientiert sich an der Art und Schwere der Erkrankung sowie am individuellen Ansprechen des Patienten. Zumeist werden zu Beginn der Therapie relativ hohe Dosierungen benötigt, die dann im weiteren Verlauf abdosiert werden können. Die Gabe erfolgt im Allgemeinen als einmalige Dosis frühmorgens zwischen 6.00 und 8.00 Uhr (zirkadiane Therapie). Wechselwirkungen von Prednison mit folgenden Medikamenten sind bekannt und müssen gegebenenfalls beachtet werden: Herzglykoside, Saluretika/Laxantien, Antidiabetika, Cumarin-Derivate, nicht-steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika, Salicylate, Indometacin, nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien, Atropin und andere Anticholinergika, Praziquantel, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Somatropin, Protirelin, Antacida, Rifampicin, Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Ciclosporin, ACE-Hemmer.

PredCH-Studienprotokoll

In der Schwangerschaft sollte eine Behandlung nur nach genauer Abwägung des Nutzens und des Risikos bei tierexperimentell nicht auszuschließenden fetalen Wachstumsstörungen eingeleitet werden. Es besteht möglicherweise ein Risiko für orale Spaltbildung bei Einnahme von Glukokortikoiden während des ersten Trimenons. Bei Gabe am Ende der Schwangerschaft besteht die Gefahr einer Atrophie der fetalen Nebennierenrinde, die dann eine Substitutionsbehandlung des Neugeborenen zur Folge haben kann. Bis zu 0,23% der Einzeldosis können in die Muttermilch übergehen. Trotz dieser nur kleinen Prozentzahl sollte die Indikation für eine Einnahme von Glukokortikoiden in der Stillzeit streng gestellt werden.

Bisher gibt es keinen Nachweis, dass Kortikoide die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen oder Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigen.

Bei Beachtung der empfohlenen Dosierungen besteht lediglich ein geringes Nebenwirkungsrisiko. Insbesondere bei längerer Therapiedauer und hoher Dosis können folgende Nebenwirkungen auftreten: a) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mäßige Leukozytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Polyglobulie); b) Erkrankungen des Immunsystems (Schwächung der Immunabwehr, Maskierung von Infektionen, Exazerbation latenter Infektionen, allergische Reaktionen); c) Endokrine Erkrankungen (adrenale Suppression und Induktion eines Cushing-Syndroms (typische Symptome: Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Plethora). Wachstumshemmung bei Kindern, Störungen der Sexualhormonsekretion (Amenorrhoe, Impotenz)); d) Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung (cave: Rhythmusstörungen), Gewichtszunahme, verminderte Glucosetoleranz, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie); e) Psychiatrische Erkrankungen (Depressionen, Gereiztheit, Euphorie, Antriebs- und Appetitsteigerung, Psychosen, Schlafstörungen); f) Erkrankungen des Nervensystems (Manifestation einer latenten Epilepsie und Erhöhung der Anfallsbereitschaft bei manifester Epilepsie, Pseudotumor cerebri (insbesondere bei Kindern)); g) Augenerkrankungen (Katarakt, insbesondere mit hinterer subcapsulärer Trübung, Glaukom, Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulcus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge. Die systemische Kortikoid-Behandlung verursacht ein erhöhtes Risiko einer serösen Chorioretinopathie); h) Herzerkrankungen (Hypertonie, Erhöhung des Arteriosklerose und Thromboserisikos); i) Gefäßerkrankungen (Vaskulitis (auch als Entzugssyndrom nach Langzeittherapie)); j) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Magen-Darm-Ulcera, gastrointestinale Blutungen, Pankreatitis); k) Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Striae rubrae, Atrophie, Teleangiektasien, erhöhte Kapillarfragilität, Petechien, Ekchymosen, Hypertrichose, Steroidakne, verzögerte Wundheilung, rosazea-artige (periorale) Dermatitis, Änderungen der Hautpigmentierung, Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Arzneimittlexanthem); l) Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Muskelatrophie und -schwäche, Osteoporose (dosisabhängig, auch bei nur kurzzeitiger Anwendung möglich), aseptische Knochennekrosen (Kopf des Oberarm- und Oberschenkelknochens)).

Nach längeren Behandlungsintervallen kann es nach rascher Dosisreduktion zu Muskel- und Gelenkschmerzen kommen. Akute Intoxikationen sind bisher nicht beobachtet worden. Bei Überdosierung kann es wie oben beschrieben zu verstärkten Nebenwirkungen kommen.

3.5 Zusammenfassende Beurteilung der in gleicher Indikation auf dem Markt befindlichen Arzneimittel sowie Begründung für den sich aus der klinischen Prüfung wahrscheinlich ergebenden Nutzen

Zur prophylaktischen Therapie des Clusterkopfschmerzes wurde bisher lediglich Lithiumcarbonat in einer täglichen Dosis zwischen 600 und 1500mg zugelassen, basierend auf den Daten von über 20 offenen Studien (16). Unter Therapie ist eine strenge Überwachung des Plasmaspiegels notwendig (Zielplasmaspiegel: 0,3-1,2 mmol/l)(17). Während der Gabe der Medikation sind regelmäßige Kontrollen der Leber-, Nieren- und Schilddrüsenfunktion notwendig. Wichtige Nebenwirkungen sind Hypothyreose, Tremor und Niereninsuffizienz. Aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungsspektrums wird Lithium derzeit von den deutschen und auch internationalen Leitlinien nur als Mittel 2. Wahl empfohlen, wenn die initiale Thera-

pie mit Cortison und Verapamil nicht anspricht oder aufgrund bestehender Kontraindikationen nicht eingesetzt werden kann. Verapamil ist nach Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 17.11.2011 ein verordnungsfähiges Medikament zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes in Off-Label-Indikation.

Alle übrigen in der prophylaktischen Therapie des Clusterkopfschmerzes empfohlenen Medikamente werden im off-label use eingesetzt und ihr Einsatz beruht auf Empfehlungen der nationalen und internationalen Fachgesellschaften.

Bezüglich der Wirksamkeit von Pizotifen, Methysergid, Valproinsäure, Topiramate, Melatonin und Gabapentin liegen unterschiedliche Daten vor (18–26), so dass diese nur Mittel der 2. Wahl zur prophylaktischen Therapie des Clusterkopfschmerzes darstellen.

Ergotamine oder lang wirksame Triptane können ähnlich wie Kortikoide in der Kurzzeitprophylaxe eingesetzt werden, bis es zu einem Wirkungseintritt der eigentlichen medikamentösen Prophylaxe kommt. Bisherige Studiendaten zeigen allerdings unterschiedliche Ergebnisse, aus denen derzeit keine eindeutige Behandlungsempfehlung abgeleitet werden kann. Sumatriptan zeigte in einer Dosierung von 100mg keine zufriedenstellende Wirksamkeit in einer plazebo-kontrollierten Studie (27). Eletriptan 40mg sowie Naratriptan in einer Dosierung von 2,5 bzw. 5mg führte in offenen Studien zu einer signifikanten Attackenreduktion (28,29).

Eine weitere zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes eingesetzte Methode ist die Blockade des N. occipitalis major durch Lokalanästhetika (30,31) oder durch Steroide (32).

Daher stellt die Therapie mit Verapamil, kombiniert mit additiver überbrückender Kortikoidgabe bis zum Wirkungseintritt, das Mittel erster Wahl dar. Derzeit gibt es jedoch keine Evidenz bezüglich der Fragen, welches Kortikoid, welche Dosierung und welche Applikationsform wirksam ist. Diese Studie könnte damit die Wirksamkeit von Prednison in einer plazebo-kontrollierten Studie nachweisen und die bisher durchgeführte Therapie auf den Boden einer evidenz-basierten Medizin (EBM) stellen. Zudem können die erhobenen Daten Auskunft darüber geben, inwieweit eine Kurzzeitprophylaxe mit Cortison das Gesamtoutcome verbessert oder beeinflusst.

3.6 Begründung der Dosierung und der Studiendauer pro Patient

Die Dosierung der Kortikoide sowie die gewählte Studiendauer orientieren sich an den aktuellen Therapieempfehlungen der nationalen und internationalen Fachgesellschaften sowie dem aktuellen Expertenkonsensus zum Einsatz von Kortikoiden in der prophylaktischen Therapie des CK (2–4).

3.7 Nutzen/Risiko Abwägung

Die Aufgabe jeder prophylaktischen Therapie ist die möglichst unmittelbare Unterbrechung der aktiven Krankheitsphase und die Erhaltung dieser Attacken-freien Phase. Dies stellt in der Therapie des Cluster-Kopfschmerzes häufig eine große Herausforderung dar. Bisher liegen nur für Verapamil in einer Dosierung von 360mg/dl ausreichend Studiendaten vor, um eine EBM-basierte Therapieempfehlung geben zu können (2,3). Allerdings reduziert Verapamil erst nach einigen Tagen bis Wochen die Attackenfrequenz. Dies stellt keinesfalls eine befriedigende Therapieoption dar bei einer Kopfschmerzerkrankung, die durch mehrmals am Tag auftretende unerträgliche Schmerzattacken charakterisiert ist.

Kortison wird eingesetzt, um die Zeit bis zum Wirkungseintritt von Verapamil zu überbrücken. Bisher gibt es allerdings keine hinreichenden randomisierten placebokontrollierten Studien, die die Wirksamkeit von Cortison im Sinne der Evidence-based medicine (EBM)-Kriterien und bzgl. der geforderten Sicherheitsansprüche an ein Medikament nachgewiesen haben.

Bisher werden Kortikoide in dieser Indikation vor allem von Kopfschmerzspezialisten verschrieben. Dabei werden individuelle Applikations-Konzepte in unterschiedlichsten Dosierungs-Regimen verwendet, die weniger von der existierenden Datenlage als vielmehr von den persönlichen Erfahrungen des behandelnden Arztes abhängen. Allerdings wird vielen Patienten eine Kortisontherapie, die zu einer frühzeitigeren Beendigung einer Cluster-

PredCH-Studienprotokoll

Episode führen könnte, vorenthalten, weil bisher kein ausreichender wissenschaftlicher Nachweis der Wirksamkeit von Kortison besteht.

Eine klare Behandlungsempfehlung würde die Behandlung von CK-Patienten erleichtern, und zwar nicht nur für Kopfschmerzspezialisten, sondern gerade auch für Allgemeinärzte und Neurologen mit geringerer Erfahrung in der CK-Behandlung.

Um eine ethisch vertretbare Studiendurchführung sicherzustellen, erhalten alle Patienten zusätzlich eine parallele Aufdosierung von Verapamil bis zu einer Enddosis von 360mg/d. Verapamil ist kein Teil der Studienintervention sondern Teil der Medikation die die Patienten im Rahmen ihrer klinischen Regelversorgung erhalten. Damit erhalten alle teilnehmenden Patienten die derzeit von allen neurologischen Fachgesellschaften empfohlene prophylaktische Therapie.

Mögliche Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der zeitlich begrenzten Einnahme von Prednison sind Elektrolytverschiebungen wie Hypokaliämie und Hyponatriämie, Störungen des Zuckerstoffwechsels, Ausbruch bisher versteckter Infektionen durch Begünstigung von Virus- und Pilzinfektionen sowie einer Schwächung der Immunabwehr und Begünstigung der Bildung von Magen-Darm-Geschwüren. Das Risiko der Entwicklung dieser Nebenwirkungen wird durch regelmäßige Blut- und Urinuntersuchung auf Harnwegsinfektionen, Anstieg von Entzündungsparametern im Blut, Elektrolyt- und Blutzuckerwertmessung im Blut rechtzeitig erkannt um entsprechende Behandlungsmaßnahmen einzuleiten. Die prophylaktische Gabe von Kalium-Brause Tabletten und Magenschutz mit Pantoprazol soll die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser Nebenwirkungen minimieren.

4 Ziele der Studie

Erfassung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Prednison (im Vergleich zu Placebo) zur Behandlung von episodischen Cluster-Kopfschmerzen als Add-On-Therapie zu einer prophylaktischen Basis-Therapie mit Verapamil.

5 Studiendesign

5.1 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.

5.2 Studienzentren

Insgesamt sollen in 9 neurologischen Kliniken oder Schmerzkliniken in Deutschland die Studie durchgeführt werden. Jedes Zentrum muss über ausreichende Ressourcen (Personal, Räumlichkeiten, apparative Ausstattung) zur Durchführung der klinischen Studie verfügen. Für das Prüfpersonal ist die gemäß GCP erforderliche Qualifikation nachzuweisen. Neben dem Prüfer muss pro Zentrum ein Stellvertreter des Prüfers benannt sein.

5.3 Studiendauer

Beginn der Studie/Rekrutierungsbeginn:	ca. 01.09.2012
Ende der Studie/Rekrutierungsende:	31.12.2016
Studiendauer pro Patient:	28 Tage, davon 17 Tage Prüfpräparat (Prednison/Placebo)
Dauer der Auswertung und des Berichtes:	9 Monate

5.4 Randomisierung

Um die Verblindung für jeden Teilabschnitt der Prüfung zu gewährleisten, wissen die Prüfärzte und der Projektleiter des Sponsors sowie der Monitor, der Datenmanager, die Dateneingabekräfte und der Biometriker nicht, welche Patienten das Prüfpräparat und welche die Kontrolltherapie erhalten.

Die webbasierte Randomisierung wird vom ZKSE aufgesetzt. Die Person, die im ZKSE bei einer doppelblinden Studie für den Randomisierungsprozess verantwortlich ist, ist nicht in die Durchführung und Auswertung der Studie eingebunden.

Die Randomisierung kann webbasiert in den Zentren selbst durchgeführt werden. Dem Prüfarzt wird lediglich die Patientennummer mitgeteilt. In diesem Fall gibt es keine aufsteigende Randomsequenz.

Die Randomisierung erfolgt mit Hilfe des webbasierten Programms TenAlea. Eingesetzt wird das Verfahren der Minimization mit der biased coin Methode. Die Strata sind:

- Geschlecht
- Alter (< 30 Jahre, ≥ 30 Jahre)
- Zentrum

6 Patienten

6.1 Einschlusskriterien

- Männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahre
- Geschäftsfähige Patienten
- Ausreichende Kenntnis der deutschen Sprache in Wort und Schrift
- Patient bereit und in der Lage, regelmäßig zu den Untersuchungs- bzw. Nachsorgeterminen zu erscheinen
- Episodischer Cluster-Kopfschmerz gemäß den IHS-Kriterien
- Patient hatte bisher mindestens 1 Cluster-Episode
- Durchschnittliche Dauer der bisherigen Cluster-Episoden ≥ 1 Monat unbehandelt
- Erwartete Dauer der Cluster-Episode nach Randomisierung und Beginn der Therapie ≥ 1 Monat
- Beginn der aktuellen Cluster Episode vor weniger als 30 Tagen
- Die letzte Cluster-Episode sollte mehr als 30 Tage her sein

6.2 Ausschlusskriterien

- Schwere allergische Diathese
- Bekannte Unverträglichkeit/Überempfindlichkeit/Kontraindikation gemäß Fachinformation gegen Prednison oder Verapamil oder Pantoprazol oder Kaliumbrause
- Diabetes mellitus (Anamnestische Erhebung)

PredCH-Studienprotokoll

- Herzrhythmusstörungen insbesondere ausgeprägte Reizleitungsstörungen (z.B. SA- bzw. AV-Block II. und III. Grades), Sinusknotensyndrom, Vorhofflimmern/-flattern und gleichzeitiges Vorliegen eines WPW-Syndroms (Anamnestiche Erhebung, sowie EKG)
- Arterielle Hypotonie (aktuelle Werte im Screening < 90mmHg systolisch) oder arterielle Hypertonie (aktuelle Werte im Screening > 180mmHg) systolisch oder schwer einstellbare Hypertonie
- Bradykardie < 50 Schläge/Minute
- Magen-Darm-Ulzera (anamnestische Erhebung)
- Schwere Osteoporose (anamnestische Erhebung)
- Eng- und Weitwinkelglaukom (anamnestische Erhebung)
- Tuberkulose in der Vergangenheit oder aktuelle Tuberkulose-Infektion
- Akute Virusinfektion (Herpes zoster, Herpes simplex, Varizellen, Keratitis herpetica)
- HBsAg-positive chronisch-aktive Hepatitis (anamnestische Erhebung)
- Schutzimpfungen mit Lebendimpfstoffen ca. 8 Wochen vor, während und bis 2 Wochen nach der Studie (anamnestische Erhebung)
- Systemische Mykosen und Parasitosen (z.B. Nematoden) (anamnestische Erhebung)
- Poliomyelitis (anamnestische Erhebung)
- Lymphadenitis nach BCG-Impfung (anamnestische Erhebung)
- Akute und chronische bakterielle Infektionen (anamnestische Erhebung sowie Laboruntersuchung)
- Akuter Harnwegsinfekt (Leukozyten >500/µl und Nitrit positiv)
- Chronischer Cluster-Kopfschmerz
- Einnahme von Kortikoiden und Verapamil bis zu 30 Tage vor Studienbeginn sowie während der Studie
- Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage
- Teilnahme an dieser Studie zu einem früheren Zeitpunkt
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung
- Alkoholiker, Medikamenten- oder Drogenabhängige
- Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen/Suizidgefahr
- schwere chronische oder terminale Erkrankung (wie z.B. Krebs oder Tuberkulose) (anamnestische Erhebung)
- jede chronische Krankheit, die Resorption, Metabolismus oder Ausscheidung des Präparates beeinflussen kann (z.B. Niereninsuffizienz, chronisch entzündliche Darmerkrankungen)
- chronische Leberleiden (Erhöhung der Transaminasen (Screening) auf das 2- bis 3-fache der Normwerte)
- Erkrankungen, die die neuromuskuläre Transmission beeinträchtigen (Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom, fortgeschrittene Duchenne-Muskeldystrophie) (anamnestische Erhebung)
- HIV-Test: positiv (anamnestische Erhebung)
- Stillzeit
- Schwangerschaft: Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter ist eine Schwangerschaft mittels Schwangerschaftstest oder anderer geeigneter Methoden auszuschließen. Ein entsprechender Vermerk ist in das Krankenblatt aufzunehmen.
- Frauen im gebärfähigen Alter ohne ausreichenden Konzeptionsschutz. Als sichere Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen gelten (Pearl-Index <1 %)
 - Orale hormonelle Kontrazeption („Pille“), Dermale hormonelle Kontrazeption oder Kontrazeptionspflaster
 - Vaginale hormonelle Kontrazeption
 - Langzeit wirksame, injizierbare Kontrazeptiva
 - Progesteron abgebendes Implantat
 - Weibliche Sterilisation
 - Hormonelles Intrauterinpessar
 - Doppelte Barrieremethoden

- Fehlende Einverständniserklärung

6.3 Unzulässige Begleitmedikation

Einnahme von Medikamenten oder Substanzen bis zu 10 Tage vor Studienbeginn sowie während der Studie, die (im Verdacht stehen) Wechselwirkungen mit der zu untersuchenden Substanz(en) bewirken können, dürfen nicht eingenommen werden. Falls die Medikation notwendig ist, ist die Studie mit dem Patienten vorzeitig abzubrechen.

- Betablocker
- Herzglykoside
- Antiarrhythmika (Flecainid, Disopyramid, Chinidin)
- Orale Antikoagulantien (Dabigatran, Rivaroxaban, Abixaban, Coumarin-Derivate)
- Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien
- Atropin, andere Anticholinergika
- Praziquantel, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin
- Somatotropin
- Protirelin
- Inhalationsanästhetika
- SSRI und SNRI
- MAO-Hemmer
- Lithium
- Digoxin, Digitoxin
- Saluretika/Laxantien
- Doxorubicin
- Antidiabetika
- Antiacida
- Indometacin
- Hormonsubstitution nach der Menopause
- Colchizin
- Ethanol
- Andere Inhibitoren des Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 wie z. B. Azol-Fungistatika (z. B. Clotrimazol, Ketoconazol oder Itraconazol) Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir oder Indinavir), Makrolide (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin), Cimetidin, Antidepressiva (z. B. Imipramin)
- Induktoren des Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 wie z. B. Phenytoin, Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Urikosurika (z. B. Sulfinpyrazon), Hypericum perforatum (Johanniskrautextrakt), Benzodiazepine und andere Anxiolytika (z. B. Buspiron)
- Substrate des Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 wie z. B. Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron), CSE-Hemmer (z. B. Simvastatin > 20mg/d oder Atorvastatin > 40mg/d), Midazolam, Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus, Theophyllin, Prazosin, Terazosin

Einnahme von Medikamenten oder Substanzen bis zu 30 Tage vor Studienbeginn sowie während der Studie, die wie das Prüfpräparat ebenfalls bei der Erkrankung/zur Prävention von episodischem Cluster-Kopfschmerz eingesetzt werden, und zwar:

- Methysergid

PredCH-Studienprotokoll

- Lithium
- Topiramat
- Pizotifen
- Valproinsäure
- Melatonin
- Gabapentin

6.4 Repräsentativität der Patientenauswahl

Zur Erfassung aller für die Studie geeigneten Patienten wird vom Prüfarzt eine Liste (s. Anhang 18.3) geführt, aus der hervorgeht, wie viele Patienten aus verschiedenen Gründen nicht in die Studie aufgenommen wurden (Datum, Initialen, Alter, Geschlecht, Diagnosen, Gründe für die Nichtaufnahme in die Studie, evtl. Kommentar).

6.5 Vorzeitige Beendigung der Studie

6.5.1 Vorzeitige Beendigung der Studie für den einzelnen Patienten

Jeder Patient kann jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Mögliche Gründe für einen Therapieabbruch beim einzelnen Patienten:

- Widerruf der Patienteneinwilligung
- Weitere Studienbeteiligung nach Beurteilung durch den Prüfarzt nicht akzeptabel/zumutbar
- Einnahme von Medikamenten/Drogen, die nicht vom Prüfarzt verschrieben wurden und/oder während der Studie nicht erlaubt sind
- Mangelnde Compliance des Patienten, z.B.
 - Patienten, die weniger als 90 % oder mehr als 110 % der verordneten Tagesdosis des Prüfpräparats während der Tage 1-5 eingenommen haben
 - Patienten, die die Einnahme des Prüfpräparats während der Tage 1-5 für mehr als einen Tag eigenmächtig unterbrochen haben
- mangelnde Wirksamkeit der Studienbehandlung (nach Urteil des Prüfarztes)
- Auftreten nicht tolerabler UEs und/oder Laborwertveränderungen (z.B. schwere virale oder bakterielle Infektionen, psychiatrische Veränderungen, Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten (nach Urteil des Prüfarztes)
- Neu aufgetretene Erkrankungen, welche die Wirksamkeit der Studienbehandlung beeinflussen können, für die Einnahme des Prüfpräparats kontraindiziert sind oder mit einer Medikation behandelt werden, die als Begleitmedikation in der Studie nicht erlaubt ist
- Eintritt einer Schwangerschaft
- Verdacht auf Arzneimittelinteraktion(en)
- Nachträgliche Feststellung, dass Einschlusskriterien nicht erfüllt oder Ausschlusskriterien erfüllt sind
- Andere/technische Gründe (z.B. Ortswechsel des Patienten).

Patienten, bei denen eine vorzeitige Studienbeendigung vorauszusehen ist oder bei denen die Studie abgebrochen wird, sollen sich den im Rahmen der Studie noch ausstehenden Untersuchungen nach Möglichkeit unterziehen bzw. sollen sich bei der letzten Kontrollvisite den Untersuchungen unterziehen, die bei der Abschlussuntersuchung nach 28 Tagen vorgesehen sind.

6.5.2 Vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung in einem Studienzentrum

PredCH-Studienprotokoll

Sofern in einem Zentrum weniger als 3 Patienten im ersten Studienhalbjahr aufgenommen werden oder schwerwiegende Prüfplanverstöße festgestellt werden, kann die Studie in diesem Zentrum beendet werden und ein neues Zentrum rekrutiert werden.

6.5.3 Vorzeitige Beendigung der gesamten Studie

Die Studie kann bei Bekanntwerden von neuen Erkenntnissen und/oder Risiken, die eine erneute Nutzen-Risiko-Bewertung erforderlich machen und deren Ergebnis negativ ist, abgebrochen werden (Entscheidung des Leiters der klinischen Prüfung, Empfehlung der zuständigen Ethikkommission, Entscheidung des Data Safety Monitoring Board, Empfehlung einer staatlichen Überwachungsinstitution)

Beim Abbruch der gesamten Studie werden die Ethikkommission und die zuständigen Behörden über den Abbruchgrund informiert. Dabei sind die vorgeschriebenen Fristen einzuhalten.

7 Prüfpräparat und Begleitmedikation

7.1 Prüfpräparat/Add-on-Therapie

Das Prüfpräparat wird dem Prüfarzt vom Sponsor zur Verfügung gestellt. Sollten Mängel an dem Prüfpräparat festgestellt werden, ist der wissenschaftliche Projektleiter oder der Monitor zu informieren.

Kennzeichnung gemäß §5 GCP-Verordnungen:

Beschriftung der Verpackung:

- Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen, Telefon: 0201-723-84385
- Prednison 20 mg oder Placebo
- Charge: (derzeit noch unbekannt)
- 60 Tabletten
- Dosierung: Tag 1-5: 5 x 20 mg Prednison, einmal täglich
Tag: 6-8: 4 x 20 mg Prednison, einmal täglich
Tag: 9-11: 3 x 20 mg Prednison, einmal täglich
Tag: 12-14: 2 x 20 mg Prednison, einmal täglich
Tag: 15-17: 1 x 20 mg Prednison, einmal täglich
- Verwendbar bis: xxx
- PredCH, 2011-006204-13
- Patientennummer: 1 bis 264 fortlaufend
- „Nur zur klinischen Prüfung bestimmt“
- Nicht über 25 °C lagern
- „Für Kinder unzugänglich aufbewahren“
- Bitte bringen Sie die angebrochene Packung mit allen Blistern zu jeder Visite in der Klinik erneut mit

Beschriftung der Blister:

- Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen
- Prednison 20 mg oder Placebo
- Charge: (derzeit noch unbekannt)
- Patientennummer: 1 bis 264 fortlaufend

PredCH-Studienprotokoll

Patienten die nach Tag 7 die Prednison Abdosierung schneller durchgeführt haben oder aus Unverträglichkeit oder Nebenwirkungen nach Tag 7 vorzeitig beenden müssen bleiben weiterhin in der Studie und vervollständigen die weiteren Studienvisiten.

7.1.1 Verpackung

In der Schachtel mit der Prüf-/Vergleichssubstanz befinden sich 60 Tabletten. Dies ist ausreichend für die gesamte Interventionsphase.

7.1.2 Lagerungshinweis

Der Prüfer gewährleistet, dass die Prüfpräparate entsprechend den Lagerungsbedingungen aufbewahrt werden und zwar bis 25°C, kühl und trocken. Dies wird vom Monitor überprüft. Der Prüfer muss dafür Sorge tragen, dass die Prüfmedikation an einem verschlossenen, für Unbefugte nicht zugänglichen Ort aufbewahrt wird.

7.2 Erfassung der Compliance

Am Tag 7 bringt der Patient die angebrochene Packung wieder mit und der Prüfer kontrolliert die Anzahl der entnommenen Tabletten und gibt dem Patienten die Packung wieder mit. Zu Tag 7 sollten 33 Tabletten eingenommen worden sein.

Am Tag 28 bringt der Patient die angebrochene Packung wieder mit und der Prüfer kontrolliert die Anzahl der entnommenen Tabletten. Zu Tag 28 sollten 55 Tabletten eingenommen worden sein.

Das Einnahmeschema muss dem Patienten ausführlich erläutert werden.

Auf vom Prüfbogen separaten Formularen dokumentiert der Prüfarzt den Erhalt der Prüfpräparate sowie die Abgabe an die einzelnen Patienten mit Datum und abgegebener Menge bzw. Verbrauch. Es ist sicherzustellen, dass die Prüfpräparate ausschließlich an die in die Prüfung einbezogenen Patienten verabreicht werden.

Vom Prüfarzt sind die gesamten Prüfpräparate aufzubewahren, einschließlich bereits angebrochener und leerer Behältnisse.

Die nicht verbrauchten Prüfpräparate (einschließlich angebrochener und leerer Behältnisse) werden an den Leiter der Studie zurückgesandt.

Liefer- und Rückgabebescheine werden vom Prüfer unterzeichnet. Am Ende der Studie muss es auf Basis der schriftlichen Dokumentation möglich sein, eine Übereinstimmung zwischen den ausgegebenen und den verwendeten, verlorengegangenen bzw. zurückgegebenen Prüfpräparaten herzustellen.

7.3 Verblindung

Jeder Prüfarzt erhält für jeden einzelnen Patienten einen verschlossenen Randomisierungsumschlag (Notfallkuvert). Dieser Umschlag ist im jeweiligen Prüfarztordner eingeklebt. Er enthält die Bezeichnung des jeweiligen Prüfpräparats.

Durch den Prüfarzt darf die Verblindung nur aufgehoben werden, wenn im Notfall eine Identifizierung des Prüfpräparats erforderlich ist. Dies ist dann im Prüfbogen und auf dem Notfallkuvert unter Angabe des Namen des Prüfarztes, des Datums und des Grundes für die Entblindung mit Unterschrift des Prüfarztes zu dokumentieren.

PredCH-Studienprotokoll

"Blind" sind Prüfarzt und Patient sowie der interne Projektleiter des Institutes, der Monitor, der Data Manager, die Datenerfassungskräfte und der Biometriker. Im ZKSE ist ein Mitarbeiter verantwortlich für die Aufbewahrung des Randomcodes. Dieser Mitarbeiter ist nicht an der Studie beteiligt. Beim Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen kann nur dieser Mitarbeiter eine Entblindung vornehmen. Erst nachdem die Datenbank geschlossen wurde, der statistische Analyseplan erstellt und eventuelle Änderungen im Prüfplan (Amendments) vorgenommen wurden, wird der Randomcode der Biometrieabteilung des ZKSE übermittelt.

7.4 Basistherapie

Alle Patienten erhalten eine Basis-Therapie mit Verapamil p.o. beginnend am ersten Tag der Studienteilnahme

Tag 1-3: 40-40-40 mg/d

Tag 4-6: 40-40-80 mg/d

Tag 7-9: 40-80-80 mg/d

Tag 10-12: 80-80-80 mg/d

Tag 13-15: 80-80-120 mg/d

Tag 16-18: 80-120-120mg/d

Tag 19- Studienende: 120-120-120 mg/d

Darüber hinaus erhalten alle Patienten während der Gabe von Prednison/Placebo eine Zusatztherapie mit 40 mg Pantoprazol und 1 Tbl. Kalium-Brause (Dosis 1,56 g Kalium), um gastrointestinales Beschwerden sowie Elektrolytverschiebungen vorzubeugen. Die Einnahmeverordnungen für Verapamil, Pantoprazol und Kalium-Brause werden dem Patienten ausführlich erläutert. Diese Medikamente werden rezeptiert. Falls ein Patient die definierte Zieldosis von 360 mg tgl. nicht erreicht, aufgrund von Unverträglichkeit oder Nebenwirkungen bleibt die Basistherapie auf der letzten noch vertragenen Stufe stehen und der Patient nimmt weiterhin an der Studie teil.

7.4.1 Zusätzliche Schmerztherapie

Zulässig ist die Einnahme folgender Analgetika oder analgetisch wirksamer Substanzen:

- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR):
 - Ibuprofen max. 800mg/d
 - ASS max. 500mg/d
 - Diclofenac max. 50mg/d
 - Naproxen max. 250mg/d
- Paracetamol max. 1000mg/d
- Novalgin max. 2000mg/d
- Mischanalgetika, z.B. Thomapyrin (Acetylsalicylsäure 250mg, Paracetamol 200mg, Koffein 50mg) max. 1Tbl./d
- Triptane (die Einnahme verschiedener Triptane innerhalb von 24 Stunden sollte vermieden werden, gemäß der Fachinformationen sollten nicht mehr als 2 Dosen pro 24 Stunden eingenommen werden mit einem Mindestabstand von 2 Stunden zwischen beiden Einnahmen.)
 - Almotriptan 12,5mg
 - Eletriptan 40mg
 - Frovatriptan 2,5mg
 - Naratriptan 2,5mg
 - Rizatriptan 10 mg

PredCH-Studienprotokoll

- Sumatriptan (100mg p.o.; 20mg nasal; 6mg s.c.)
- Zolmitriptan (5mg p.o.; 5mg nasal)
- Höchstdosis jeweils 2 Einnahmeeinheiten/d, wobei der Mindestabstand zwischen 2 Einnahmen mindestens 2 Stunden betragen sollte)
- Ergotamintartrat 2mg, max. 4mg/d, wobei der Mindestabstand zwischen 2 Einnahmen mindestens 4 Stunden betragen sollte
- Intranasales Lidocain
- Sauerstoff

NSAR, Paracetamol, Mischanalgetika können mit Triptanen oder Ergotaminen kombiniert werden. Triptane und Ergotamine dürfen nicht gemeinsam eingenommen werden.

7.4.2 Notfalltherapie

Treten eine virale oder bakterielle Infektion, nicht-kontrollierbare Blutdruck- oder Blutzuckerentgleisungen, psychiatrische Auffälligkeiten auf, so werden die folgenden Maßnahmen durchgeführt: Absetzen der Prednison -Medikation und internistische bzw. psychiatrische Vorstellung des Patienten zur Einleitung der notwendigen medizinischen Maßnahmen

Treten Herzrhythmusstörungen auf, so werden folgende Maßnahmen durchgeführt: Absetzen der Verapamil-Medikation und internistische Vorstellung des Patienten zur Einleitung der notwendigen medizinischen Maßnahmen

7.5 Begleitbehandlung

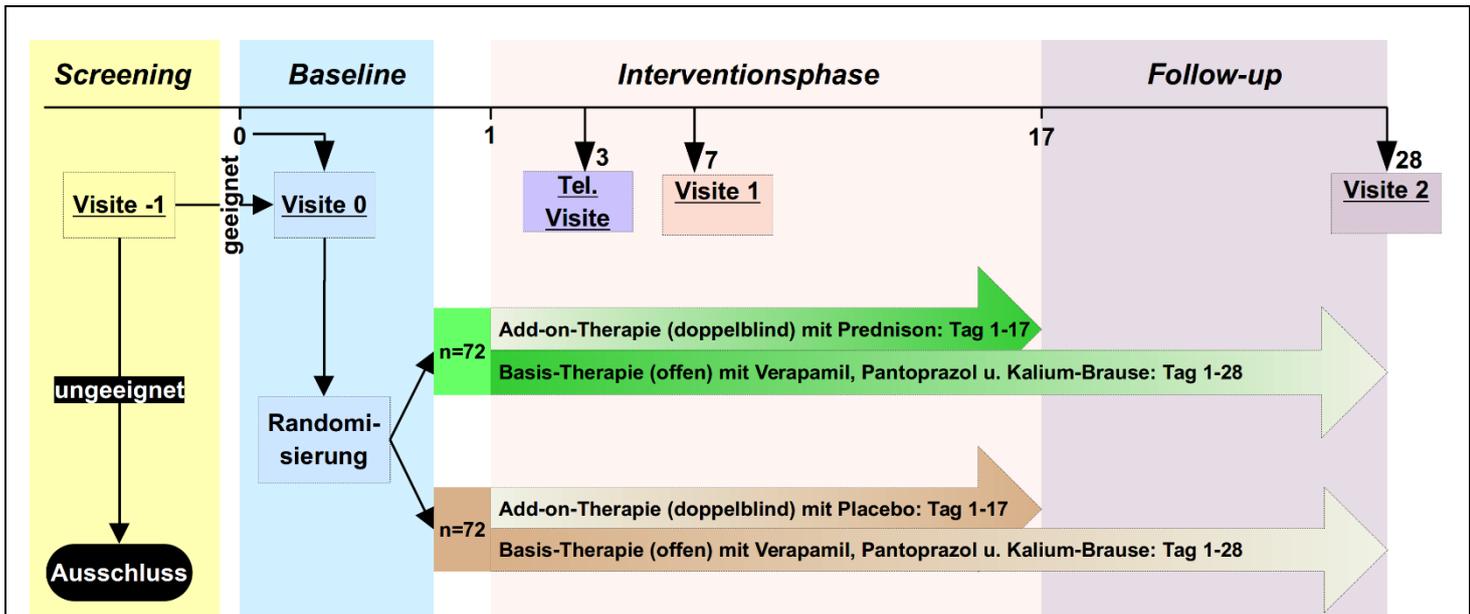
Bei jeder erforderlichen Begleitbehandlung ist darauf zu achten, dass nicht gegen die Ein- und Ausschlusskriterien verstoßen wird (s. hierzu 6.1, 6.2 und 6.3) Jede Begleitbehandlung sowie eventuelle Änderungen der Begleitbehandlung(en) während der Studie sind im Prüfbogen zu dokumentieren (Angabe des Präparates, Indikation, Dosis und Häufigkeit, Applikationsart, Datum des Beginns und Endes der Behandlung). Nichtmedikamentöse und/oder physikalische Therapie(n) sind ebenfalls mit Art und Indikation(en) zu dokumentieren.

7.6 Anschlussbehandlung

Nach Beendigung der klinischen Studie oder Studienabbruch wird dem Patienten eine Weiterbehandlung mit Verapamil oder Lithium oder Topiramal sowie eine Verlaufskontrolle außerhalb der klinischen Studie nach 2 Monaten angeraten.

8 Studienablauf und Untersuchungsmethoden

8.1 Flow-chart



Untersuchungsmethode	Visite -1: Screening	Visite 0: Tag 0	Tel- Visite Tag 3	Visite 1: Tag 7	Visite 2: Tag 28
Einverständniserklärung	X				
Ein-/Ausschlusskriterien	X				
Standardisiertes Interview u. Anamnese	X				
Verlaufsinterview			X	X	X
Fragebogen Lebensqualität (SF-12)	X				X
Fragebogen Depression (ADS)	X				X
Headache Impact Test (HIT-6)	X				X
Neurologische Untersuchung	X			X	X
Körperliche Untersuchung	X			X	X
12-Kanal EKG	X			X	X
Urinuntersuchung	X				X
Blutuntersuchung	X				X
Randomisierung		X			
Ausgabe der Prüfmedikation		X			
Kontrolle der Prüfmedikation				X	X
Ausgabe und Erläuterung des Kopfschmerztagebuchs		X			
Kontrolle des Kopfschmerztagebuchs				X	X
Frequenz der CK-Attacken i. d. ersten Therapiewoche (Tag 1-7)				X	
Vitalparameter	X			X	X
Unerwünschte Ereignisse			X	X	X
Studienabbruch			X	X	X

PredCH-Studienprotokoll

Basis-Therapie: Alle Patienten erhalten eine Medikation mit Verapamil p.o. die am ersten Tag der Studienteilnahme beginnt.

Tag	Verapamil p.o.
1-3	40-40-40 mg
4-6	40-40-80 mg
7-9	40-80-80 mg
10-12	80-80-80 mg
13-15	80-80-120 mg
16-18	80-120-120 mg
19-28	120-120-120 mg

Zusätzlich erfolgt die Gabe von 40mg Pantoprazol sowie einer Kalium-Brause-Tablette 1x/d (1,56 g/Tablette).

Add-On-Therapie: Alle Patienten erhalten entweder eine Medikation mit Prednison oder Placebo nach dem unten angegebenen Schema.

Tag	Prednison p.o
1-5	100mg
6-8	80mg
9-11	60mg
12-14	40mg
15-17	20mg

8.2 Detaillierte Beschreibung der Untersuchungen

Untersuchung	Beschreibung
Einverständniserklärung	Siehe Kapitel 13.1
Ein/Ausschlusskriterien	Siehe Kapitel 6 Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist auf eine ausreichende Kontrazeption zu achten.
Standardisiertes Interview, Anamnese	Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht, Geburtsjahr), Staatsangehörigkeit, Vor- und Begleiterkrankungen mit Jahresangabe des ersten Auftretens, Dauer und Fortbestehen, Risikofaktoren Bisherige CK-Therapie Diagnoseüberprüfung anhand der ICHD-II Kriterien
Verlaufsinterview	Probleme mit dem Kopfschmerztagebuch, Änderung der Begleitmedikation, Schwierigkeiten bei der Einnahme der Medikamente und unerwünschte Ereignisse (UEs)
Grad der Einschränkung im Alltag	Der Prüfarzt bestimmt den Grad der Einschränkung im Alltag mittels der folgenden Fragebögen <ul style="list-style-type: none"> • SF12 • HIT-6 • ADS beim Screening und an Tag 28
Neurologische Untersuchung	Ausführliche Dokumentation der neurologischen Untersuchung in der Krankenakte und Dokumentation der pathologischen Befunde bei Studienbeginn als Begleiterkrankung sowie neuer pathologischer Befunde am Studienende als UE

PredCH-Studienprotokoll

Körperliche Untersuchung	Ausführliche Dokumentation der körperlichen Untersuchung in der Krankenakte und Dokumentation der pathologischen Befunde bei Studienbeginn als Begleiterkrankung sowie neuer pathologischer Befunde am Studienende als UE
12-Kanal-EKG	Herzrhythmus, Herzfrequenz, Überleitung, Lagetyp, Form des Kammerkomplexes, Erregungsrückbildung
Harnuntersuchung	Schwangerschaftstest bei Frauen beim Screening Kontrolle, ob eine akute Zystitis vorliegt (Leukozytenzahl, Nitrit) bei Screening und an Tag 28
Blutuntersuchung	Serumuntersuchungen: Alanin-Aminotransferase (ALAT, SGPT), Aspartat-Aminotransferase (ASAT, SGOT), Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT), HbA1c, oder Nüchtern-Glucose (mindestens 8 Stunden postprandial), oder oraler Glucosetoleranztest (2 h nach Gabe von 75 mg Glucose) Kalium, Natrium, Kalzium, Harnstoff, Kreatinin, C-reaktives-Protein (CRP) Hämatologische Untersuchungen: Blutsenkungsgeschwindigkeit, Leukozytenzahl, Die Blutentnahme erfolgen im eigenen Labor beim Screening und an Tag 28
Kopfschmerztagebuch	Ausgabe und genaue Erläuterung des Kopfschmerztagebuchs an den Patienten. Der Patient muss dieses an Tag 7 und Tag 28 wieder mitbringen
Randomisation	Die Online-Randomisierung erlaubt es Ihnen, jederzeit neue Patienten zu randomisieren. Bei technischen Fragen und Problemen wenden Sie sich bitte an C. Ose (0201/92239-259, claudia.ose@uk-essen.de) U. Roggenbuck (0201/92239-260, ulla.roggenbuck@uk-essen.de) Bitte rufen Sie folgenden Link auf um zur Startseite von TENALEA zu kommen. https://prod.tenalea.net/zkskoeln/dm/  Geben Sie Ihren Usernamen und Ihr Passwort ein. Die Durchführung der Randomisation im Detail ist im Prüfarztordner beschrieben: Strata sind das Zentrum, das Alter und das Geschlecht
Frequenz der CK-Attacken in der ersten Therapiewoche (Tag 1-7)	Der Prüfarzt bestimmt bei Visite 1 Frequenz der CK-Attacken mittels des Kopfschmerztagebuchs (Anhang 18.2.4). Dies ist die primäre Zielgröße. Eine CK-Attacke ist behandelt und unbehandelt nach IHS Kriterien definiert (siehe unten).
Vitalparameter	Blutdruck, Herzfrequenz, Die Ruhemessung erfolgt nach fünfminütiger Ruhepause im Liegen mit möglichst flachem Oberkörper. Zusätzlich wird der Ruhepuls gemessen. (Grenzwerte: siehe Ein- und Ausschlusskriterien)
Unerwünschte	Unerwünschte Ereignisse bzw. unerwünschte Arzneimittelwirkun-

PredCH-Studienprotokoll

Ereignisse	gen werden kontinuierlich während einer klinischen Prüfung, d.h. bei jeder Kontrollvisite registriert und in die Prüfbögen sowie in die Krankenakte eingetragen. Der Untersucher sollte zuerst eine allgemein formulierte Frage stellen, ohne nach speziellen Symptomen zu fragen, z.B. „Hat sich Ihr Befinden verschlechtert, seit wir uns das letzte Mal gesehen haben?“
Ausgabe der Prüfmed.	Ausgabe der Prüfmedikation für die Interventionsphase (Tag 1 bis Tag 17). Die restlichen Medikationen (Basis-Therapien und Akutmedikation, soweit benötigt) werden auf Rezept verordnet.
Kontrolle der Prüfmed.	An Tag 7 und Tag 28 Compliance-Prüfung durch Zählen der unverbrauchten Prüfmedikation. Rücknahme der Prüfmedikation an Tag 28.
Begleiterkrankungen und –therapien	Bestehen neben der Grunderkrankung weitere aktuelle Erkrankungen und/oder werden regelmäßig andere Medikamente eingenommen? Dokumentation von <ul style="list-style-type: none"> • Vor- und Begleiterkrankungen mit Jahresangabe des ersten Auftretens, • Vor- und Begleitbehandlungen mit den Daten: Therapie, ggf. Dosis und Häufigkeit, Datum des Beginns und Endes der Behandlung, Indikation.
Sicherheit und Akzeptanz der Therapie anhand des Clinical Global Impression Scores	Clinical Global Impression Score, globales Arzturteil zur Beurteilung von Behandlungserfolg, Wirksamkeit und Therapierisiken, deutsche Version, CIPS 1990. Zwar wurde der CGI im psychiatrischen Bereich entwickelt (wo er - auch in vielen klinischen Studien - als Standardverfahren zur Beurteilung von Wirksamkeit und Verträglichkeit eingesetzt wird), die Skalen selbst und ihre Formulierung sind jedoch so allgemein formuliert, dass sich der CGI allgemein in klinischen Studien gut zur Wirksamkeits- und Verträglichkeitsbeurteilung eignet. Wir verwenden den CGI daher in dieser Studie, allerdings sind die Formulierungen der Tatsache angepasst, dass es sich hier nicht um eine psychische Erkrankung handelt. Folgendes wurde geändert: "Ziehen Sie Ihren gesamten Erfahrungsschatz an dieser Art von Kranken in Betracht, und geben Sie an, wie hoch Sie den jetzigen Grad der seelischen Erkrankung des Patienten einschätzen." wurde ersetzt durch "Ziehen Sie Ihren gesamten Erfahrungsschatz an dieser Art von Kranken in Betracht, und geben Sie an, wie hoch Sie den jetzigen Grad der Erkrankung des Patienten einschätzen." "Patient ist ein Grenzfall psychiatrischer Erkrankung." wurde geändert in: "Patient ist ein Grenzfall der Erkrankung."
Studienabbruch	Dokumentation eines evtl. Studienabbruchs Beim Abbruch der Prüfung durch den Patienten oder den Prüfarzt soll dem Patienten die Durchführung der Abschlussuntersuchung gemäß dem Prüfplan vorgeschlagen werden.

8.3 Information für den Hausarzt

Wenn der Patient zustimmt, wird der Hausarzt schriftlich über die Teilnahme des Patienten an der klinischen Prüfung informiert.

8.4 Abweichungen vom Prüfplan

PredCH-Studienprotokoll

Abweichungen vom Prüfplan sind nur bei zwingender medizinischer Notwendigkeit erlaubt. Der Monitor und der Projektleiter sind darüber zu informieren.

Stimmt der Patient weiteren Kontrolluntersuchungen nicht zu, so ist ihm wenigstens eine Abschlussuntersuchung zum Abbruchzeitpunkt vorzuschlagen. Beim Abbruch der Prüfung durch den Patienten oder den Prüfarzt soll dem Patienten eine Weiterbehandlung mit einer Monotherapie Verapamil oder Lithium oder Topiramat und die Durchführung weiterer Kontrolluntersuchungen gemäß dem Prüfplan vorgeschlagen werden.

8.5 Dokumentation in der Krankenakte

Wichtige Daten müssen sowohl in der Krankenakte wie im Prüfbogen dokumentiert werden. In dieser Studie müssen in jedem Fall in der Krankenakte folgende Daten dokumentiert werden.

- Aufklärung und Aufklärungsinhalte
- Studienbeginn
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter Ergebnis des Schwangerschaftstest und Verhütungsmethode
- Ausführliche Anamnese
- Begleiterkrankungen und Therapien
- Akutbehandlung der CK-Attacken, Medikation bei Bedarf und Dokumentation aus dem Kopfschmerztagebuch
- Dokumentation der körperlichen/neurologischen Untersuchung sowie pathologischer EKG-Befunde
- Stattgefundene Visiten
- Zielparameater, und zwar: Frequenz der CK-Attacken innerhalb der ersten Behandlungswoche
- Vitalparameater
- Unerwünschte Ereignisse (Falls kein UE auftrat, reicht auch die Dokumentation „kein UE“)
- Datum des Studienendes, ggf. Datum und Grund des Abbruchs

9 Definition der Zielkriterien

9.1 Primäres Zielkriterium

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

Die Zielgröße ist konform mit den "Guidelines for controlled trials of drugs in cluster headache" der International Headache Society [11] und wurde bereits in mehreren Studien zur prophylaktischen Behandlung von CK verwendet.

9.2 Sekundäre Zielkriterien

Folgende sekundäre Zielkriterien werden verwendet

1. Anzahl der Cluster-Kopfschmerz-Attacken ab Tag 1 bis Tag 28 (siehe primäre Zielgröße, als sekundäre Zielgröße erhoben nach 28 statt 7 Tagen)
2. Anzahl der Tage mit Cluster-Kopfschmerz-Attacken nach 7 und 28 Tagen Therapie
3. 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)
4. Anzahl der verwendeten Akutmedikationen (erhoben nach 7 und 28 Tagen)
5. 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

PredCH-Studienprotokoll

6. Auftreten von trigeminoautonomen Symptomen (ja/nein), nach 7 und 28 Tagen, zusätzlich
 - a. Auftreten von Lakrimation (ja/nein), nach 7 und 28 Tagen
 - b. Auftreten von nasaler Kongestion und/oder Rhinorrhoe (ja/nein), nach 7 und 28 Tagen
 - c. Auftreten von konjunktivaler Injektion (ja/nein), nach 7 und 28 Tagen
 - d. Auftreten von Ptosis (ja/nein), nach 7 und 28 Tagen
 - e. Auftreten von Miosis (ja/nein), nach 7 und 28 Tagen
 - f. Auftreten von Schwitzen im Bereich der Stirn oder des Gesichtes (ja/nein), nach 7 und 28 Tagen
7. Lebensqualität / Grad der Einschränkung im Alltag, gemessen zu Beginn und 28 Tagen durch
 - a. SF-12
 - b. HIT-6
 - c. ADS
8. Schmerzintensität (Mittelwert) der Cluster-Kopfschmerz-Attacken auf der verbalen Ratingskala (VRS, 0= kein Schmerz, 10= schlimmster Schmerz) gemessen nach 7 und 28 Tagen
9. Variablen zur Sicherheit und Akzeptanz der Therapie, welche umfassen:
 - a. Fragebögen zu unerwünschten Ereignissen (kontinuierlich dokumentiert): Laborwerte aus Blut- und Urinuntersuchung am Tag 28 (und Baseline); Ergebnisse neurologischen Untersuchung (Befund von aktuellem Krankheitswert (ja/nein)) nach 28 Tagen (und zu Baseline); Ergebnisse körperlichen Untersuchung (Befund von aktuellem Krankheitswert (ja/nein)) nach 7 und 28 Tagen im Vergleich zu Baseline; 12-Kanal-EKG (für Verapamil kontraindizierende pathologische EKG-Veränderung (ja/nein) nach 7 und 28 Tagen im Vergleich zu Baseline
 - b. Drug Accountability Check nach 7 und 28 Tagen
 - c. Clinical Global Impression nach 7 und 28 Tagen (und zu Baseline)

Die Variablen

- Anzahl der CK-Attacken
- Anzahl der Tage der CK-Attacken
- Beendigung der CK-Episode
- Anzahl der verwendeten Akutmedikationen
- Therapie-Response
- Auftreten von trigeminoautonomen Symptomen
- Schmerzintensität der Cluster-Kopfschmerz-Attacken

werden anhand des Kopfschmerz-Tagebuchs ermittelt.

Es wird bewusst keine elektronische internetbasierte Form des Kopfschmerztagebuchs verwendet, da der Grad der Bindung der Patienten und ihrer Beeinträchtigung als hoch genug erachtet wird, um eine adäquate und korrekte Dokumentation von Attacken in papierbasierter konventioneller Form zu sichern. Dies spart gleichzeitig die Kosten und den Aufwand, den eine elektronische Variante bedeuten würde. Darüber hinaus kann aufgrund der kurzen individuellen Studiendauer von 28 Tagen davon ausgegangen werden, dass das regelmäßige und korrekte Führen eines papierbasierten Kopfschmerztagebuchs durch die Patienten bewältigt werden kann.

10 Methoden zur Erfassung der Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse

10.1 Definition

PredCH-Studienprotokoll

Unerwünschtes Ereignis (UE, englische Abkürzung AE): Unerwünschte Ereignisse (UE) sind alle im Rahmen einer klinischen Prüfung beobachteten Befindlichkeitsstörungen, subjektiven und objektiven Krankheitssymptome einschließlich Laborwertveränderungen, physische Anomalien, Verletzungen, Vergiftungen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Operationen, interkurrente Krankheiten und Unfälle, und zwar unabhängig von einem möglichen ursächlichen Zusammenhang mit der Gabe der Prüfsubstanz. Als UE sind auch solche Ereignisse zu bezeichnen, die im Rahmen der klinischen Prüfung in medikationsfreien Vor- und Nachperioden, unter Placebo oder bei einer Vergleichsgruppe unter medikamentöser oder nicht medikamentöser Therapie auftreten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sind solche, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, zu bleibenden Schäden führen oder eine stationäre Behandlung oder Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich machen. Angeborene Missbildung oder Auftreten eines bösartigen Tumors werden in jedem Falle als schwerwiegende UE angesehen.

Wenn ein UE bewertet wurde und der begründete Verdacht besteht, dass es mit dem/den Prüfpräparat/en zusammenhängt, muss es als **unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)/Nebenwirkung** angesehen werden. **Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)/Nebenwirkung:** eine Reaktion, die schädlich und unbeabsichtigt ist und welche bei Dosen auftritt, die üblicherweise beim Menschen für die Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder die Veränderung physiologischer Funktionen angewendet werden. Im Rahmen klinischer Prüfungen gehören hierzu auch Schäden durch Überdosierung, Missbrauch/Abhängigkeit und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln.

Schwerwiegende UAW sind solche, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, zu bleibenden Schäden führen oder eine stationäre Behandlung oder Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich machen.

10.2 Erfassung und Dokumentation von UEs/UAWs

Unerwünschte Ereignisse bzw. unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden kontinuierlich während einer klinischen Prüfung/bei jeder Kontrollvisite registriert und in die Prüfbögen sowie in der Krankenakte eingetragen. Der Untersucher sollte zuerst eine allgemein formulierte Frage stellen, ohne nach speziellen Symptomen zu fragen, z.B. „Hat sich Ihr Befinden verschlechtert, seit wir uns das letzte Mal gesehen haben?“

UEs werden ab dem Zeitpunkt dokumentiert, ab dem der Patient das Prüfpräparat (Prednison/Placebo) erhalten hat.

UEs/UAWs werden im Prüfbogen und in der Krankenakte folgendermaßen dokumentiert:

Variable	Kategorie	Definition
Datum des Beginns des UE		Datum, an dem das UE begann. Für wiederkehrende UE ist dies das Datum des ersten Auftretens.
Datum der Beendigung		Datum an dem das UE beendet war.
Schweregrad		Der Schweregrad wird durch den Prüfarzt festgelegt. Für symptomatische UE werden die folgenden Definitionen angewendet:
	gering	Keine Einschränkung der normalen Aktivitäten. Geringfügiges körperliches Unbehagen wird empfunden.
	mäßig	Verursacht einige Einschränkungen der normalen Aktivitäten und/oder verursacht ein deutliches körperliches Unbehagen.
	schwer	Unfähigkeit, normale Aktivitäten auszuführen und/oder Feststellung von nicht zu tolerierenden Schmerzen und/oder nicht zu tolerierendem körperlichen Unbehagen.
Maßnahmen bzgl. Prednison/		Haben sich durch das UE Veränderungen in der Gabe des Prüfpräparates ergeben?
	keine	Die Gabe der Prüfmedikation wird unverändert fortgesetzt.

PredCH-Studienprotokoll

Variable	Kategorie	Definition
	Dosis reduziert	Die Dosis der Prüfmedikation wurde reduziert.
	zeitweilig abgesetzt	Die Prüfmedikation wurde wegen dieses UE zeitweilig abgesetzt.
	endgültig abgesetzt	Die Prüfmedikation wurde wegen dieses UE endgültig abgesetzt.
Maßnahmen bzgl. Verapamil		Haben sich durch das UE Veränderungen in der Gabe von Verapamil ergeben
	keine	Die Gabe von Verapamil wird unverändert fortgesetzt.
	Dosis reduziert	Die Dosis von Verapamil wurde reduziert.
	zeitweilig abgesetzt	Verapamil wurde wegen dieses UE zeitweilig abgesetzt.
	endgültig abgesetzt	Verapamil wurde wegen dieses UE endgültig abgesetzt.
Zusammenhang mit der Prüfmedikation (Prednison/Placebo)	gesichert	Ein UE, das eine vorhersehbare Reaktion auf die Prüfmedikation darstellt und sowohl durch Besserung bei Absetzen der Prüfmedikation als auch durch Wiederauftreten des UE bei erneuter Einnahme (Reexposition) bestätigt wird.
	wahrscheinlich	Ein UE, das nach Ablauf einer angemessenen Zeitspanne ab der Einnahme der Prüfmedikation auftritt, das eine vorhersehbare Reaktion auf die Prüfmedikation darstellt und das nicht eindeutig durch die bekannten Charakteristika des klinischen Status des Patienten oder der Begleittherapie erklärt werden kann.
	möglich	Ein UE, das nach Ablauf einer angemessenen Zeitspanne ab der Einnahme der Prüfmedikation auftritt, das eine vorhersehbare Reaktion auf die Prüfmedikation darstellt, das aber durch die bekannten Charakteristika des klinischen Status des Patienten oder der Begleittherapie erklärt werden kann.
	unwahrscheinlich	Ein UE, das keine vorhersehbare Reaktion auf die Studienmedikation darstellt, das möglicherweise mit etwas anderem als der Studienmedikation zusammenhängt, das wahrscheinlicher durch den klinischen Status des Patienten oder die Begleittherapie hervorgerufen wurde.
	keiner	Ein UE wurde ohne Zweifel durch den klinischen Status des Patienten oder die Begleittherapie verursacht.
Ausgang des UE	Patient wiederhergestellt	Das UE ist vollkommen zurückgegangen.
	andauernd	Das UE ist noch vorhanden (gebessert, unverändert, verschlimmert).
	bleibender Schaden	Der Zustand des Patienten hat sich stabilisiert, aber es bleiben Dauerschäden durch das UE.
	Missbildung	Das UE hat zu einer angeborenen Missbildung geführt
	Tod	Der Patient starb während des UE oder als dessen Folge.
	unbekannt	Der weitere Verlauf nach Eintreten des UE ist nicht bekannt.
Liegt ein SUE vor?		Falls ein SUE vorliegt, ist ein separater im Prüfarztordner enthaltener „Berichtsbogen“ für unverzüglich zu berichtende unerwünschte Ereignisse“ auszufüllen!
	nein	Es liegt kein SUE vor
	Ja	Es liegt ein SUE vor (das UE ist tödlich oder lebensbedrohlich führt zu bleibenden Schäden, macht eine stationäre Behandlung oder Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich, führt zu angeborenen Missbildungen oder dem Auftreten eines bösartigen Tumors).

10.3 Nachbeobachtung bei Auftreten unerwünschter Ereignisse

Der Prüfarzt dokumentiert am Tag 28 abschließend die unerwünschten Ereignisse, die im Rahmen dieser Studie aufgetreten sind. Relevante pathologische Befunde müssen ggf. noch über das Studienende hinaus beobachtet werden

10.4 Berichten von schwerwiegenden Ereignissen (sUEs) oder unbekanntem unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Nachfolgende Ereignisse sind vom Prüfer auf dem separaten Berichtsbogen (s. Prüfarztordner) an den Sponsor weiterzuleiten:

PredCH-Studienprotokoll

- 1) **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unverzüglich** (anschließend ausführlicher schriftlicher Bericht), ausgenommen Ereignisse über die laut Prüfplan oder Prüferinformation nicht unverzüglich berichtet werden muss (GCP-V § 12, Absatz 4); aber in jeden Fall aber über jeden Todesfall
- 2) **Unerwünschte Ereignisse und unerwartete klinisch-diagnostische Befunde**, die im Prüfplan für die Bewertung der klinischen Prüfung als entscheidend bezeichnet sind, innerhalb von einem Werktag (GCP-V § 12, Absatz 5).

Die Weiterleitung erfolgt an Sponsor:
Universitätsklinikum Essen
z. Hd. PD. Dr. med. Dagny Holle-Lee
Telefonnr: 0201-723-84852 Faxnr: 0201-723-5542

A) Nachfolgende Ereignisse sind vom Sponsor den zuständigen Behörden, den Prüfärzten und der zuständigen Ethik-Kommission mitzuteilen:

- 1) Jeder Verdachtsfall einer unerwarteten, schwerwiegenden und unerwünschten Reaktion (Nebenwirkung; "SUSAR") unverzüglich, **spätestens innerhalb von 15 Tagen** (§ 13, Absatz 2 GCP-V);
- 2) jeder Verdachtsfall einer unerwarteten, schwerwiegenden und unerwünschten Reaktion (Nebenwirkung), die zu einem **TODESFALL** geführt hat oder **LEBENSBEDROHLICH** ist (s.u.) unverzüglich, **spätestens innerhalb von 7 Tagen** (§ 13, Absatz 3, GCP-V);
- 3) **ANDERE SICHERHEITSRELEVANTE EREIGNISSE**, die eine erneute Überprüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung erforderlich machen unverzüglich, **spätestens innerhalb von 15 Tagen** (§ 13, Absatz 4 GCP-V):
 - 3a) Einzelfallberichte von erwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen mit einem unerwarteten Ausgang;
 - 3b) Erhöhung der Häufigkeit erwarteter, schwerwiegender Nebenwirkungen, die als klinisch relevant bewertet wird;
 - 3c) SUSARs, die sich ereignet haben, nachdem die betroffene Person die klinische Prüfung bereits beendet hat;
 - 3d) Ereignisse im Zusammenhang mit der Studiendurchführung oder der Entwicklung des Prüfpräparates, die möglicherweise die Sicherheit der betroffenen Personen beeinträchtigen können (z.B. neue präklinische Daten, eine Häufung von unerwünschten Ereignissen mit klinischer Relevanz, unerwartete klinisch diagnostische Befunde; sicherheitsrelevante Maßnahmen von Behörden für Prüfpräparate, die als Arzneimittel bereits zugelassen sind);
- 4) Maßnahmen von § 11 GCP-V (zum Schutz vor unmittelbarer Gefahr, wenn neue Umstände die Sicherheit der betroffenen Personen beeinträchtigen können) unverzüglich (§ 13, Absatz 5 GCP-V);
- 5) Unterbrechung oder Abbruch der klinischen Prüfung durch den Sponsor **innerhalb von 15 Tagen** (§ 13, Absatz 8 GCP-V)
- 6) Während der Dauer der klinischen Prüfung einmal jährlich oder auf Verlangen eine Liste aller während der Prüfung aufgetretenen Verdachtsfälle schwerwiegender Ne-

PredCH-Studienprotokoll

benwirkungen sowie ein Sicherheitsbericht über die betroffenen Personen (§ 13, Absatz 6 GCP-V).

Das ZKSE wird vom Sponsor ebenfalls über sUEs und informiert.

10.5 Laborparameter

Serumuntersuchungen

Alanin-Aminotransferase (ALAT, SGPT), Aspartat-Aminotransferase (ASAT, SGOT), Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT), HbA1c oder Nüchtern-Glucose (mindestens 8 Stunden postprandial), oder oraler Glucosetoleranztest (2 h nach Gabe von 75 mg Glucose), Calcium, Kalium, Natrium, Harnstoff, Kreatinin, C-reaktives-Protein (CRP)

Hämatologische Untersuchungen

Leukozytenzahl, Blutsenkungsgeschwindigkeit

Harnuntersuchung

Leukozytenzahl, Nitrit

Bei allen Frauen im gebärfähigen Alter wird vor Beginn der Studie ein **Schwangerschaftstest** durchgeführt.

Bei pathologisch veränderten Laborparametern wird spätestens nach 1 Woche eine Kontrolluntersuchung durchgeführt. Sollte dann noch keine Normalisierung der Werte eingetreten sein, werden bis zur Normalisierung oder Klärung der Ursache wöchentlich Laborwertkontrollen durchgeführt. Der Prüfarzt entscheidet über einen eventuellen Studienabbruch bei diesem Patienten und ggf. über weitere Untersuchungen.

Vor Studienbeginn ist vom untersuchenden Labor eine Tabelle der Referenzbereiche mit Beschreibung der Methodik zur Verfügung zu stellen. Ändern sich während der Studie die Referenzbereiche der Routine-Laborparameter oder der speziell für die Studie durchgeführten Laboruntersuchungen, so ist dies dem Monitor mitzuteilen. Am Ende der Studie ist erneut eine Tabelle mit den aktuellen Referenzbereichen zur Verfügung zu stellen. Die teilnehmenden Labore müssen einer regelmäßigen Qualitätssicherung unterliegen.

11 Datenmanagement

Das Datenmanagement und die Auswertung erfolgen durch das Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen.

Eingesetzte Software: SAS unter Windows. Die Dateneingabe erfolgt mit Clinbase. Grafiken werden z.T. auch mit Harvard Graphics, Microsoft PowerPoint, R, STATA oder SPSS angefertigt. Die Auswertungsverfahren sind in den institutsinternen SOPs festgehalten.

11.1 Umgang mit den Daten

Nach Abschluss jeder Visite/Abschluss der klinischen Prüfung beim einzelnen Patienten wird der entsprechende Teil des Prüfbogens durch den Monitor überprüft und mitgenommen.

Sind in den Prüfbögen Korrekturen und/oder Ergänzungen erforderlich, so erhält der Prüfarzt schriftlich formulierte Rückfragen (=Queries). Eintragungen und Korrekturen dürfen nur durch autorisierte Personen vorgenommen werden. Dies können neben den Prüfarzten auch Study Nurses oder speziell geschultes medizinisches Fachpersonal sein. Alle Personen, die Ein-

PredCH-Studienprotokoll

tragungen vornehmen dürfen, müssen sich zuvor in die entsprechende Liste im Prüfarztordner eingetragen haben.

11.2 Kodierungen

Die Kodierung der **Erkrankungen/Begleiterkrankungen** erfolgt nach MedDRA.

Die Kodierung der **Begleitmedikationen** erfolgt nach dem ATC.

Die Kodierung von **unerwünschten Ereignissen** erfolgt nach MedDRA.

11.3 Dateneingabe und Qualitätskontrolle

Nach Kontrolle der Prüfbögen durch den Monitor und Durchführung der erforderlichen Korrekturen durch den Prüfarzt wird mit der Datenverarbeitung begonnen. Diese umfasst die doppelte Eingabe der Daten in die Datenbank mit anschließendem Abgleich der Erst- und Zweiteingabe (Verifizierung), die Kodierung von Begleiterkrankungen, Begleitbehandlungen und unerwünschten Ereignissen sowie die Durchführung der Konsistenzüberprüfung und Abklärung aller Queries.

Kurz bevor die Datenbank geschlossen wird, erfolgt ein stichprobenartiger (5%) Vergleich der Originaldaten im Prüfbogen mit den Angaben in der Datenbank. Die zu überprüfenden Bögen werden streng zufällig von einem Mitarbeiter ausgewählt, der nicht in die Studie involviert ist. Liegt die Fehlerrate über 1.5% oder wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis nicht in die Datenbank eingegeben, so erfolgt eine erneute vollständige Kontrolle der Datenbank. Unterschiede bzw. Schreib- und Tippfehler bei den Freitextfeldern werden nicht berücksichtigt. Die Fehlerrate wird folgendermaßen berechnet:

$$\frac{\text{Anzahl der gefundenen Fehler}}{\text{Anzahl der berücksichtigten Variablen} * \text{Anzahl der Bögen}}$$

12 Biometrische Auswertung

12.1 Fallzahlschätzung

Die Fallzahlschätzung basiert auf einem parametrischen Zwei-Stichproben-Vergleich mit einem t-Test, obwohl ein komplexeres Modell bei der primären Auswertung (siehe unten) zum Einsatz kommen wird. Die Berechnungen wurden mit nQuery Advisor® 6.0 durchgeführt. Auf der Basis von Literaturdaten, kann man eine mittlere Anzahl von CK-Attacken von 8.25 (mit einer Standardabweichung, SD, von 4.2) für die erste Woche und gleiche Standardabweichungen in den Behandlungsgruppen annehmen. Tabelle 1 zeigt die Auswirkungen alternativer Szenarien, um die Robustheit der berechneten Fallzahlen zu demonstrieren. Das für die Studie ausgewählte Szenario ist durch Fettdruck und Schattierung hervorgehoben. In diesem Szenario wird für einen zweiseitigen Test mit Signifikanzniveau $\alpha=0.05$ und Trennschärfe (Power) $1-\beta=0.9$ eine Fallzahl von $n = 2 \times 61 = 122$ für die ITT-Analyse benötigt, um eine Differenz von 2.5 in der mittleren Anzahl von CK-Attacken in der ersten Woche zwischen der Gruppe mit Prednison und der Gruppe mit Placebo nachweisen zu können. Es wurde eine Trennschärfe von 0.9 angesetzt, um dem Umstand Rechnung zu tragen, dass eine komplexere Analyseverfahren verwendet werden wird. Um eine Drop-Out-Rate von 15% zu kompensieren, müssen $2 \times 11 = 22$ Patienten mehr randomisiert werden. Dadurch ergibt sich die maximale Gesamtfallzahl zu $n = 2 \times 72 = 144$ Patienten.

	Szenario				
	1	2	3	4	5
Mittelwertsdifferenz $\mu_{\text{placebo}} - \mu_{\text{prednison}}$	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5

PredCH-Studienprotokoll

gemeinsame Standardabweichung	4.2	4.5	5.0	5.5	6.0
Power (%)	90	86	78	70	62

Tab.1: Auswirkung alternativer Szenarien auf die Ergebnisse der Powerkalkulation

Da die gleiche Anzahl an weiblichen wie männlichen Probanden erwartet wird, ist es bei gleicher Standardabweichung möglich, für die jeweilige Geschlechtergruppe Unterschiede von 3.1 (Mittelwertsdifferenz $\mu_{\text{plazebo}} - \mu_{\text{prednison}}$) bei einer Streuung von 4,2 und einer Power von 80% nachzuweisen.

Compliance/Rate of loss to follow up

Der potentielle Anteil an Losses-to-follow-up wurde auf der Grundlage von Erfahrungen aus früheren klinischen Studien mit diesem Patientenkollektiv auf insgesamt 15% geschätzt.

Umgang mit fehlenden Daten

Fehlende Daten werden nicht ersetzt, da die Modellierung mit zufälligen Effekten, die zur primären Analyse verwendet wird, in gewissem Ausmaß robust gegen fehlende Werte ist.

12.2 Definition der Kollektive, drop-outs, Prüfplanabweichungen und Konsequenzen für die Auswertung

Verträglichkeitskollektiv und IIT-Kollektiv

Jeder Patient, der mindestens einmal das Prüfpräparat eingenommen hat, wird in die Verträglichkeitsanalyse miteinbezogen. Falls ein Patient den Abbruch der Studie wünscht und/oder falls Ausschlusskriterien oder nicht tolerable Nebenwirkungen auftreten, ist der Patient nach Möglichkeit ohne Einnahme des Prüfpräparats sowie des Verapamils in der Studie zu belassen. Alle folgenden Kontrolluntersuchungen und die Abschlussuntersuchung sind planmäßig vorzunehmen. Wenn der Patient dazu nicht bereit ist, ist nach Möglichkeit die geplante Abschlussuntersuchung vorzuziehen.

Definition des pp-Kollektivs

Falls bei einzelnen Patienten, die mindestens eine Tablette des Prüfpräparates eingenommen haben, Protokollverletzungen (z.B. Verstoß gegen die Ein-/Ausschlusskriterien, viele fehlende Daten, Compliance < 90 %, > 110 %) festgestellt werden, so wird vom Sponsor, dem Biometriker und dem Leiter der klinischen Prüfung vor dem Öffnen des Randomcodes festgelegt, ob dieser Patient in der per protocol- oder nur in der intent-to-treat Analyse und der Verträglichkeitsanalyse berücksichtigt wird.

Alle Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben, werden mit ihren Abbruchgründen tabellarisch -nach Prüfpräparat sortiert- dargestellt. Zusätzlich werden sie mit ihren demographischen Variablen, der Patientenidentifikation, den primären und sekundären Zielparametern und dem Abbruchgrund einzeln aufgelistet.

12.3 Darstellung der Daten

Für alle Patienten, die zum Kollektiv der bezüglich Verträglichkeit auswertbaren Fälle gehören, werden unter Berücksichtigung des thematischen Zusammenhangs Bereiche (z.B. demographische Angaben, anamnestische Angaben, unerwünschte Ereignisse etc.) Rohdatenlisten erstellt.

Die Daten der Parameter zur Wirksamkeits- und Verträglichkeitsauswertung werden - sortiert nach Prüfpräparat, Identifikationsnummer und Untersuchungstag - gelistet.

PredCH-Studienprotokoll

In Abhängigkeit vom Messniveau der einzelnen Variablen werden geeignete deskriptive Statistiken, z.B. Häufigkeiten (absolut und/oder prozentual), Anzahl der verfügbaren bzw. nicht verfügbaren Werte (non-missing bzw. missing data), geeignete Lagemaße (z.B. Mittelwert, Median, Quantile) und Streumaße (z.B. Standardabweichung, Standardfehler des Mittelwertes) und ggf. Konfidenzintervalle berechnet und dargestellt.

In gesonderten Fällen geschieht dies einerseits für alle an den verschiedenen interessierenden Untersuchungszeitpunkten verfügbaren Daten und andererseits nur für solche Patienten, die die Studie komplett durchlaufen haben, so dass in diesem Fall ein zeitlicher Verlauf mit konstanter Fallzahl dargestellt wird, wobei das itt-Kollektiv und/oder das pp-Kollektiv verwendet wird.

Die Schätzverfahren für fehlende Daten bzgl. der primären Zielgröße sind unter 12.4.1 dargestellt.

Die graphische Aufbereitung der wesentlichen Variablen erfolgt in Abhängigkeit vom Messniveau der Variablen mittels Stabdiagrammen, Histogrammen, Box-Whisker-Plots, Mittelwertverläufen oder anderer gebräuchlicher Graphiken.

Der tatsächliche zeitliche Verlauf der Patientenrekrutierung wird ebenfalls dargestellt.

12.4 Statistische Auswertung

12.4.1 Konfirmatorische Auswertung der primären Zielgröße

Die konfirmatorische Auswertung der primären Zielgröße wird der Vergleich der mittleren Anzahl ($\mu_{\text{prednison}}$) an CK-Attacken in der Gruppe mit der Prednison-Zusatztherapie und der mittleren Anzahl (μ_{placebo}) an CK-Attacken in der Gruppe mit der Placebo-Zusatztherapie innerhalb der ersten Woche nach Randomisierung sein, formal sind die Nullhypothese (H_0) und die Alternativhypothese (H_1):

$$H_0: \mu_{\text{prednison}} = \mu_{\text{placebo}}$$

$$H_1: \mu_{\text{prednison}} \neq \mu_{\text{placebo}}$$

Die Hypothesen werden gegeneinander getestet mit Hilfe eines generalisierten linearen gemischten Modells mit der Anzahl an Attacken pro Patient als abhängige Variable und mit der Behandlungsgruppe sowie den Variablen zur Stratifikation bei der Randomisierung (Geschlecht, Alter, Dauer der aktuellen Periode der CK) als fixe Effekte auf Seiten der unabhängigen Variablen. Zusätzlich wird das Behandlungszentrum als zufälliger Effekt verwendet.

Die Berücksichtigung der Stratifikationsvariablen im Modell folgt den Anforderungen der ICH-E9-Guidelines. Durch den Einschluss der Variablen zum Behandlungszentrum wird der Eigenschaft der Studie, multizentrisch zu sein, Rechnung getragen.

Nur das intent-to-treat Kollektiv wird konfirmatorisch ausgewertet. Das per-protocol Kollektiv wird lediglich explorativ ausgewertet.

Die Nullhypothese wird abgelehnt, wenn der Wald-Test der Variablen zur Behandlungsgruppe einen zweiseitigen p-Wert kleiner als $\alpha=0.05$ aufweist. In diesem Falle 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 der Gruppe mit der Placebo-Zusatztherapie.

In der konfirmatorischen Auswertung treten keine multiplen Tests auf, so dass dieser Themenkomplex nicht berücksichtigt werden braucht.

PredCH-Studienprotokoll

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 in dieser Hinsicht durchgeführt. Diese umfassen Analysen

- im per-protocol Kollektiv,
- die nach Geschlecht getrennt ausgeführt werden,
- in Best-/Worst-Case Szenarien für fehlende Werte der primären Zielgröße

Analyse von Kovariablen/Störgrößen¹ (Sensitivitätsanalyse)

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.

12.4.2 Deskriptiv-explorative Auswertung

Die sekundären Studienvariablen aus dem Kapitel 9.2 werden deskriptiv ausgewertet.

Für kategorielle Variablen werden Auszählungen und eine Bestimmung von Prozentwerten vorgenommen, die mit Hilfe von Tests auf Gruppenunterschiede für Proportionen (wie z.B. Chi-Quadrat-Test nach Pearson) statistisch verglichen werden. Für kontinuierliche Variablen werden Lage- und Streuungsmaße berechnet sowie entsprechende statistische Tests (wie z.B. der Zwei-Stichproben t-Test) auf Gruppenunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen durchgeführt. Für beide Arten von Variablen wird die Anzahl fehlender bzw. vorhandener Werte in der Auswertung berichtet. Die statistischen Tests dieses Abschnittes sind nur explorativ zu verstehen.

12.5 Auswertung der Sicherheitsparameter

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

12.5.1 Körperliche Untersuchung, neurologische Untersuchung und Vitalparameter

Der Patient wird beim Screening, am Tag 7 sowie an Tag 28 vom Prüfarzt untersucht. Abnorme Befunde werden einzeln nach Zeitpunkt getrennt aufgelistet und ggf. zusammengefasst dargestellt. Veränderungen im Studienverlauf werden in der Krankenakte dokumentiert und pathologische Befunde beschrieben. Befunde zu Studienbeginn werden als Begleiterkrankung erfasst, Befunde am Studienende als UE und als solche analysiert.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen bzgl. der Vitalparameter werden mit dem Wilcoxon-Test überprüft.

12.5.2 Unerwünschte Ereignisse

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.

Zusätzlich wird überprüft, ob sich an anderen Stellen (z.B. Kommentarfeldern, Änderungen bei den Begleiterkrankungen/-therapien usw.) UEs verbergen, die vom Prüfarzt nicht ordnungsgemäß dokumentiert wurden.

¹ SAS/STAT User's Guide, Version 6 Fourth Edition, Cary, NC: SAS-Institute Inc., 1994

PredCH-Studienprotokoll

Zusätzlich zur Art des unerwünschten Ereignisses werden die folgenden Parameter vom Prüfarzt erfasst: Intensität, Zusammenhang mit dem Prüfpräparat, Dauer, Häufigkeit, (Gegen)-Maßnahmen, Ausgang, sonstige vermutete Ursachen des unerwünschten Ereignisses.

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.

Außerdem wird für das bezüglich Verträglichkeit auswertbare Kollektiv zum einen die jeweilige Anzahl von Patienten mit unerwünschten Ereignissen berechnet und zum anderen die Anzahl der Patienten pro Organsystem tabellarisch dargestellt. Diese Analyse wird für diejenigen unerwünschten Ereignisse, bei denen ein Kausalzusammenhang zumindest für möglich gehalten wird, wiederholt und wie oben beschrieben dargestellt.

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

12.5.3 Laborparameter

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

- Alanin-Aminotransferase (ALAT/SGPT)
- Aspartat-Aminotransferase (ASAT/SGOT)
- Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT)
- Leukozyten
- Blutsenkungsgeschwindigkeit
- Kreatinin
- Harnstoff
- HbA1c oder Nüchtern-Glucose oder oraler Glucosetoleranztest
- Natrium
- Kalium
- Calcium
- CRP
- Urinprobe (Leukozyten, Nitrit)

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

Die Laborparameter werden für die verschiedenen Erhebungszeitpunkte und Prüfpräparate durch geeignete deskriptive. Die Veränderungen der Laborwerte gegenüber dem Ausgangswert werden auf die gleiche Art und Weise dargestellt. Da mehrere Laboratorien beteiligt sind, muss u.U. zunächst eine entsprechende Transformation erfolgen.

Die Werte werden außerdem folgendermaßen anhand der laborspezifischen Referenzbereiche 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 3 x 3 – Shift-Tabellen konstruiert, die die Veränderungen der Laborparameter gegenüber den Ausgangswerten verdeutlichen.

PredCH-Studienprotokoll

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

Laborwerte, die nach Abschluss der Studie außerhalb des Referenzbereiches liegen, werden weiter beobachtet, soweit diese Vorkommnisse nicht durch Krankheiten erklärbar sind, die bereits vor Studienbeginn vorlagen.

12.6 Studienabbrüche

Die Abbruchgründe werden zunächst einzeln und zusätzlich tabellarisch in komprimierter Form dargestellt.

Patienten, die nicht in die pp- oder in die ITT-Analyse aufgenommen wurden, werden mit allen relevanten Variablen dargestellt, so dass jederzeit eine Reanalyse unter Einbeziehung dieser Patienten möglich ist.

12.7 Erstellung eines statistischen Analyseplans²

Nach Fertigstellung des Prüfplans und dessen Akzeptanz durch die Ethikkommission und die Behörden wird ein statistischer Analyseplan erstellt. Dieser regelt die technischen Aspekte der Auswertung.

Nach Möglichkeit sollten die Auswertungsmethoden des statistischen Analyseplans mit diesem Prüfplan übereinstimmen. Falls jedoch Prüfplanänderungen unumgänglich sind, sind diese in einem Amendment zum Prüfplan aufzuführen. Erst wenn das Amendment von allen Beteiligten unterzeichnet wurde, darf der Randomcode geöffnet und mit der Auswertung begonnen werden.

12.8 Qualitätskontrolle

Die statistische Auswertung erfolgt mit SAS. Dieses System ist hinreichend validiert und wird von vielen Instituten und Firmen zur statistischen Datenanalyse eingesetzt. Die Validierung der SAS-Programme erfolgt lt. SOP des ZKSE.

Bevor der vollständige Abschlussbericht oder der biometrische Abschlussbericht dem Sponsor und dem Leiter der klinischen Prüfung übermittelt wird, ist dieser von einem Biometriker zu kontrollieren. Nach dieser Begutachtung entscheidet der Institutsdirektor oder dessen Vertreter über die Freigabe.

13 Ethische Belange

13.1 Patientenaufklärung und Einholen des Patienteneinverständnisses

Patientenaufklärung

Vor Aufnahme in die klinische Prüfung muss der Prüfarzt gemäß § 40 AMG jeden Patienten über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufklären. Der Prüfarzt soll den Patienten u.a. über Alternativtherapien sowie Nutzen und Risiken der medikamentösen

² ICH Statistical Principles for Clinical Trials, Step 4, 5 February 1998, ICH Steering Committee
Ordnungsgemäße klinische Prüfung, Good Clinical Practice, E.Habrich Verlag, Berlin

PredCH-Studienprotokoll

Therapien informieren und ihn über seine Pflichten und Rechte (z.B. die Möglichkeit, jederzeit die weitere Teilnahme an dieser klinischen Prüfung abzulehnen) bei einer Teilnahme aufklären.

Der Prüfarzt unterrichtet den Patienten über die Bestimmungen der bestehenden Patientenversicherung (z.B. darüber, dass der Versicherungsschutz bei Nichteinhalten einer Therapie- oder Untersuchungsvorschrift erlischt).

Er muss alle Fragen des Patienten gewissenhaft beantworten und der Ansicht sein, dass der Patient alle Punkte verstanden hat. Dem Patienten ist ausreichend Zeit für seine Entscheidung zur freiwilligen Teilnahme einzuräumen.

Patienteneinverständniserklärung

Bevor der Prüfarzt einen Patienten in die klinische Prüfung aufnehmen darf und bevor irgendeine studienspezifische Prozedur durchgeführt wird, muss der Patient der freiwilligen Teilnahme schriftlich zustimmen. Mit seiner eigenhändig datierten Unterschrift wird bestätigt, "dass die Einwilligung auf einer Unterrichtung basiert, die verstanden wurde, und dass der Patient sich freiwillig entschlossen hat, an der klinischen Prüfung teilzunehmen, ohne Berührung von legalen und ethischen Rechten und unter Einräumung der Möglichkeit, jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der klinischen Prüfung auszutreten." (aus: Gute Klinische Praxis für die klinische Prüfung von Arzneimitteln in der Europäischen Gemeinschaft, 1991). Die Einverständniserklärung liegt in zweifacher Ausfertigung vor, wobei ein Exemplar beim Prüfarzt verbleibt und das zweite dem Patienten mitgegeben wird. Erst nach eigenhändig datierter Unterzeichnung der Einverständniserklärung ist diese gültig.

Das unterschriebene Formular muss der Prüfarzt im Prüfarztordner mindestens 10 Jahre aufbewahren und bei Überprüfungen vorlegen können.

13.2 Ethik-Kommission(en)

Der Leiter der klinischen Prüfung und der Sponsorvertreter holen die Genehmigung bei der zuständigen Ethikkommission ein.

13.3 Patientenversicherung

In Übereinstimmung mit dem AMG hat der Sponsor (Universitätsklinikum Essen) für alle Patienten, die ihre Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung abgegeben haben, eine Versicherung bei der HDI- Gerling Industrie Versicherung AG; in Düsseldorf, Versicherungsnr.: 5701032803018 über 500.000 € abgeschlossen.

13.4 Data Safety Monitoring Board

Die Studie wird im jährlich vom Data Safety Monitoring Board begutachtet. Dafür erhält das Data Safety Monitoring Board Berichte über SUEs, Infektionen und Abbrüche wg UE. Todesfälle werden dem Leiter des Data Safety Monitoring Board direkt per FAX mitgeteilt.

Mitglieder des DSMB sind ein Neurologe (Prof. Z. Katsarava), ein Kardiologe (Prof. H. Wiencke) und ein Biometriker (H. Hirche).

14 Allgemeine Bestimmungen, Vereinbarungen und organisatorische Abläufe

14.1 Gesetzliche Bestimmungen

PredCH-Studienprotokoll

Diese klinische Prüfung wird in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und den Bestimmungen des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG) in der jeweils gültigen Fassung sowie der ICH-GCP-Richtlinie und den sonstigen jeweils gültigen nationalen Regularien durchgeführt.

14.2 Fachinformation

Der Prüfarzt wird durch die aktuelle datierte Fachinformation über den präklinischen und klinischen Erkenntnisstand bezüglich des Prüfpräparates informiert. Sofern sich neue Erkenntnisse ergeben, wird eine aktualisierte Version ausgehändigt.

14.3 Organisatorische Vorbereitungen/Prüfarzttreffen

Alle Prüfarzte und ihr in die Studie involviertes Assistenzpersonal werden vor Studienbeginn zu einem Studientreffen eingeladen. Die Teilnahme ist Pflicht.

Bei diesem Treffen werden der Prüfplan und der Prüfbogen sowie die ethischen, rechtlichen und wissenschaftlichen Anforderungen an klinische Prüfungen gemäß dem deutschen Arzneimittelgesetz sowie den ICH-Empfehlungen zu „Good Clinical Practice“ besprochen. Das Prüfarzttreffen erfolgt zur Abstimmung und Standardisierung der Studienabläufe. Den Teilnehmern wird eine Teilnahmebestätigung ausgestellt.

14.4 Datenschutz und ärztliche Schweigepflicht

Im Rahmen der vorliegenden Studie werden alle Patientendaten in den Prüfbögen nur über eine Patientennummer identifiziert. Es wird nur das Geburtsjahr erfasst.

Die Patienten werden darüber informiert, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten/Angaben aufgezeichnet und ohne Namensnennung (pseudonymisiert) weitergegeben werden an:

- a) Den Sponsor und das ZKSE zur wissenschaftlichen Auswertung und zur Bewertung von unerwünschten Ereignissen;
- b) die zuständige(n) Überwachungsbehörde(n) (Landesamt oder Bezirksregierung), Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn), Ethik-Kommission europäische Datenbank und ausländische Behörden zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie, zur Bewertung von Studienergebnissen und unerwünschten Ereignissen.

Außerdem müssen die Patienten darüber informiert werden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers und/oder der zuständigen inländischen Zulassungsbehörden in die beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Diese Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung der Angaben ist unwiderruflich.

14.5 Prüfbögen und deren Handhabung

Der Sponsor stellt dem Prüfarzt nummerierte Prüfbögen für jeden Patienten zur Verfügung. Diese enthalten mehrere Durchschreibesätze, um die Dokumentation zu erleichtern. Ein Durchschreibesatz verbleibt beim Prüfarzt, das Original wird nach der jeweiligen Visite aus dem Prüfbogen herausgenommen und vom Monitor mitgenommen. Relevante Daten werden in der Krankenakte und im Prüfbogen dokumentiert.

Sind Korrekturen und/oder Ergänzungen erforderlich, werden diese so durchgeführt, dass die ursprüngliche Eintragung lesbar bleibt. Ergänzungen und Korrekturen werden vom

PredCH-Studienprotokoll

Prüfarzt signiert und datiert. Nicht selbsterklärende Korrekturen sind zu begründen. Ergänzungen und Korrekturen können auch im Rahmen eines Monitorbesuchs erfolgen. Ergänzungen und Korrekturen dürfen nur durch autorisierte Personen vorgenommen werden. Dies können neben den Prüfarzten auch Study Nurses oder speziell geschultes medizinisches Fachpersonal sein. Alle Personen, die Ergänzungen und Korrekturen vornehmen dürfen, müssen sich zuvor in die entsprechende Liste im Prüfarztordner eingetragen haben.

14.6 Monitoring

Der Prüfarzt erlaubt dem Monitor regelmäßige Besuche nach Einschluss von jeweils 4 - 10 Patienten. Hierbei werden die Prüfbögen durch Vergleich mit den Original-Patientenunterlagen auf Vollständigkeit und Richtigkeit überprüft (Source Data Verification). Bei diesen Besuchen dürfen auch die Klinik und Laboreinrichtungen besichtigt werden.

Personelle Änderungen beim Prüfarzt und Änderungen seiner Verantwortlichkeiten müssen dem Sponsor mitgeteilt und von diesem genehmigt werden.

Einzelheiten des Monitorings regelt der Monitorplan.

Monitoring-Aktivitäten

- Selektionsbesuch
- Erfassung der nach dem zuletzt durchgeführten Monitorbesuch neu in die Studie aufgenommenen Patienten
- Überprüfung der Daten in den Prüfbögen auf Plausibilität, Vollständigkeit, Richtigkeit und Lesbarkeit anhand der Originaldaten
- Kontrolle der Kopfschmerztagebücher
- Bei EDV-gespeicherten Krankenakten in der Praxis/Klinik: Überprüfung der Daten in den Prüfbögen mit einem signierten und datierten Ausdruck der jeweiligen studienrelevanten Daten der Studienpatienten
- Entspricht die Zuordnung zu den Behandlungen (der Randomisierung und) der Reihenfolge der Aufnahme in die Studie nach dem jeweiligen Datum?
- Ein- und Ausschlusskriterien
- Demographische Daten
- Hauptzielkriterien
- Dokumentation von Begleiterkrankungen und -behandlungen
- Verabreichung des Prüfpräparats
- Überprüfung, ob Korrekturen im Prüfbogen datiert und unterschrieben, ggf. begründet sind
- Sind die Einheiten der Laborwerte korrekt, plausibel und vollständig?
- Kommentare in den Prüfbögen
- Unerwünschte Ereignisse
- Unterschriften auf den Prüfbögen
- Überprüfung des Prüfarztordners auf Vollständigkeit
- Einwilligung und Patientenaufklärung korrekt?
- Änderungen beim Personal
- Änderungen beim Labor/technischen Geräten
- Ist der Prüfplan beachtet worden?
- Schließen des Zentrums

Bei 100% der Patienten erfolgt eine Überprüfung der Patientennummern, demographischen Daten, Ein- und Ausschlusskriterien, Hauptzielparameter und der unerwünschten Ereignisse mit den Angaben in der Krankenakte. Die restlichen Daten werden bei 50% der Patienten mit der Krankenakte verglichen.

PredCH-Studienprotokoll

Bei Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen findet eine vollständige Datenkontrolle statt.

14.7 Audit beim Prüfarzt

Der Prüfarzt erlaubt ein Audit, das das Monitoring überprüft. Dabei erfolgt ein Vergleich der Daten in den Original-Patientenunterlagen mit den Eintragungen im Prüfbogen, eine Überprüfung der Einhaltung des Prüfplans und der Bestimmungen zur ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung (ICH-GCP).

Eine Inspektion der klinischen Prüfung kann auch durch Überwachungsbeamte der zuständigen Behörde durchgeführt werden.

14.8 Aufbewahrung der Studienunterlagen

Nach Abschluss der Studie und Erstellung des Abschlussberichtes werden alle Studienunterlagen archiviert. Der Prüfarzt ist verpflichtet, den Prüfarztordner mindestens 10 Jahre aufzubewahren.

14.9 Kosten

Zwischen dem Sponsor und den Prüfarzten werden Vereinbarungen über die Vergütung der anfallenden Kosten getroffen. Diese umfassen die Kosten die Dokumentation sowie für klinische Visiten und Laboruntersuchungen.

Das Honorar für die Erstuntersuchung (incl. Baseline) beträgt:	250,- €
Das Honorar für die Visite 7 beträgt	130,- €
Das Honorar für die Abschlussuntersuchung nach 28 Tagen beträgt	250,- €

Falls der Prüfarzt aus Gründen, die nicht die Sicherheit des Patienten betreffen, schwerwiegend vom Prüfplan abweicht (z.B. Verstoß gegen die Ein- und Ausschlusskriterien), wird das Honorar für den betreffenden Patienten nicht gezahlt.

14.10 Vertraulichkeit

Zielsetzung und Inhalte dieser klinischen Prüfung sowie ihre Ergebnisse sind vertraulich zu behandeln und dürfen Dritten nicht zugänglich gemacht werden. An der Studie teilnehmende Mitarbeiter sind an diese Vereinbarung gebunden.

14.11 Allgemeine Anzeigepflicht

Der Sponsor beantragt zuerst bei der EudraCT-Datenbank eine EudraCT-Nummer.

Die erforderlichen Unterlagen, wie z.B. der Prüfplan mit Angabe von Prüfern, Prüforten und der EudraCT-Nummer werden der zuständigen Ethikkommission und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Genehmigung vorgelegt. Zusätzlich wird die klinische Prüfung durch den Sponsor bei der zuständigen Landesbehörde angezeigt. Hierbei sind die entsprechenden Fristen einzuhalten.

15 Bericht und Publikation

Der Leiter der klinischen Prüfung, der Sponsor und das Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie erstellen einen integrierten klinisch-biometrischen Abschlussbe-

PredCH-Studienprotokoll

richt entsprechend ICH-E3-Empfehlung. Dieser Bericht ist von allen drei Parteien zu unterschreiben.

Zusätzlich kann ein Manuskriptentwurf für eine gemeinsame Publikation erstellt werden. Publikationen der Ergebnisse sollten nur in gegenseitigem Einverständnis erfolgen. Alle editorischen Entscheidungen werden gemeinsam getroffen. Keine der beteiligten Parteien hat ein Einspruchsrecht gegen eine korrekte Veröffentlichung der Studienergebnisse. Ob eine Publikation erstellt wird oder nicht, hängt nicht von der Signifikanz der gefundenen Ergebnisse, sondern von der Relevanz der Resultate ab. Die Publikation sollte nach den Vorgaben des CONSORT-Statements erfolgen. Alle rekrutierenden Zentren werden in der Publikation genannt. Der Prüfer der Zentren, die mehr als 20 Patienten rekrutiert haben, werden als Co-Autor mitberücksichtigt.

16 Änderungen des Prüfplans (Amendments)

Jedes Amendment muss von allen Personen unterzeichnet werden, die auch den Prüfplan unterzeichnet haben. Das Amendment ist jedem im Umlauf befindlichen Prüfplan hinzuzufügen. Bezüglich des Inhaltes von Amendments unterscheidet man:

Amendments, die

- sich auf die Sicherheit der Patienten auswirken können
- die Aussagekraft der Studie beeinflussen können
- die Durchführung und Leitung der Studie wesentlich ändern

erfordern eine erneute Zustimmung der zuständigen Ethikkommission. und eine Genehmigung durch das BfArM.

Sofern dabei die Sicherheit der Patienten beeinträchtigt wird ist eine erneute schriftliche Einwilligung der Patienten notwendig. Dies gilt auch für Patienten, die bereits in die klinische Prüfung aufgenommen wurden, sofern sie von dieser Änderung betroffen sind.

17 Literaturverzeichnis

1. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia. 2004;24 Suppl 1:9–160.
2. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. Eur. J. Neurol. 2006 Oct;13(10):1066–77.
3. May A, Evers S, Straube A, Pfaffenrath V, Diener HC. [Treatment and prophylaxis for cluster headaches and other trigeminal autonomic headaches. Revised recommendations of the German Migraine and Headache Society]. Schmerz. 2005 Jun;19(3):225–41.
4. Gaul C, Diener H-C, Müller OM. Cluster headache: clinical features and therapeutic options. Dtsch Arztebl Int. 2011 Aug;108(33):543–9.
5. Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazzi L, Attanasio A, et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. Neurology. 2000 Mar 28;54(6):1382–5.
6. Antonaci F, Costa A, Candeloro E, Sjaastad O, Nappi G. Single high-dose steroid treatment in episodic cluster headache. Cephalalgia. 2005 Apr;25(4):290–5.

PredCH-Studienprotokoll

7. Couch JR Jr, Ziegler DK. Prednisone therapy for cluster headache. *Headache*. 1978 Sep;18(4):219–21.
8. Jammes JL. The treatment of cluster headaches with prednisone. *Dis Nerv Syst*. 1975 Jul;36(7):375–6.
9. Kudrow L. Comparative results of prednisone, methysergid, and lithium therapy in cluster headache. In: *Current concepts in migraine research*. New York: Green R (ed); p. 1–196.
10. Mir P, Alberca R, Navarro A, Montes E, Martínez E, Franco E, et al. Prophylactic treatment of episodic cluster headache with intravenous bolus of methylPrednisone. *Neurol. Sci*. 2003 Dec;24(5):318–21.
11. Reija G, Nider G, Koscica N, Negro C, Musco G. Dexamethasone in the treatment of episodic cluster headaches: an open study of 18 patients. *Funct. Neurol*. 1998;13:171–2.
12. Krabbe A, Steiner TJ. Prophylactic treatment of cluster headache. In: *Cluster headache syndrome in general practice. Basic concepts*. London: in: Sjaastad O, Giuseppe N European Headache Federation. Smith-Gordon; 2000. p. 91–6.
13. Duvoisin RC. The cluster headache. *JAMA*. 1972 Dec 11;222(11):1403–4.
14. FRIEDMAN AP, MIKROPOULOS HE. Cluster headaches. *Neurology*. 1958 Sep;8(9):653–63.
15. HORTON BT. Histaminic cephalgia. *J Lancet*. 1952 Feb;72(2):92–8.
16. Ekblom K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache*. 1981 Jul;21(4):132–9.
17. Manzoni GC, Bono G, Lanfranchi M, Micieli G, Terzano MG, Nappi G. Lithium carbonate in cluster headache: assessment of its short- and long-term therapeutic efficacy. *Cephalalgia*. 1983 Jun;3(2):109–14.
18. Ekblom K. Prophylactic treatment of cluster headache with a new serotonin antagonist, BC 105. *Acta Neurol. Scand*. 1969;45(5):601–10.
19. Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Frascini F, Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia*. 1996 Nov;16(7):494–6.
20. Gallagher RM, Mueller LL, Freitag FG. Divalproex sodium in the treatment of migraine and cluster headaches. *J Am Osteopath Assoc*. 2002 Feb;102(2):92–4.
21. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the treatment of cluster headache: an open clinical trial. *Cephalalgia*. 1989 Sep;9(3):195–8.
22. Förderreuther S, Mayer M, Straube A. Treatment of cluster headache with topiramate: effects and side-effects in five patients. *Cephalalgia*. 2002 Apr;22(3):186–9.
23. Láinez MJA, Pascual J, Pascual AM, Santonja JM, Ponz A, Salvador A. Topiramate in the prophylactic treatment of cluster headache. *Headache*. 2003 Aug;43(7):784–9.

PredCH-Studienprotokoll

24. Schuh-Hofer S, Israel H, Neeb L, Reuter U, Arnold G. The use of gabapentin in chronic cluster headache patients refractory to first-line therapy. *Eur. J. Neurol.* 2007 Jun;14(6):694–6.
25. El Amrani M, Massiou H, Bousser MG. A negative trial of sodium valproate in cluster headache: methodological issues. *Cephalalgia.* 2002 Apr;22(3):205–8.
26. Pringsheim T, Magnoux E, Dobson CF, Hamel E, Aubé M. Melatonin as adjunctive therapy in the prophylaxis of cluster headache: a pilot study. *Headache.* 2002 Sep;42(8):787–92.
27. Monstad I, Krabbe A, Micieli G, Prusinski A, Cole J, Pilgrim A, et al. Preemptive oral treatment with sumatriptan during a cluster period. *Headache.* 1995 Dec;35(10):607–13.
28. Mulder LJMM, Spierings ELH. Naratriptan in the preventive treatment of cluster headache. *Cephalalgia.* 2002 Dec;22(10):815–7.
29. Zebenholzer K, Wöber C, Vigl M, Wessely P. Eletriptan for the short-term prophylaxis of cluster headache. *Headache.* 2004 Apr;44(4):361–4.
30. Peres MFP, Stiles MA, Siow HC, Rozen TD, Young WB, Silberstein SD. Greater occipital nerve blockade for cluster headache. *Cephalalgia.* 2002 Sep;22(7):520–2.
31. Busch V, Jakob W, Juergens T, Schulte-Mattler W, Kaube H, May A. Occipital nerve blockade in chronic cluster headache patients and functional connectivity between trigeminal and occipital nerves. *Cephalalgia.* 2007 Nov;27(11):1206–14.
32. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, Aloj F, Sauli E, Pierelli F, et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain.* 2005 Nov;118(1-2):92–6.

18 Anhänge

18.1 Klassifikationen

Diagnostische Kriterien: Cluster-Kopfschmerz (IHS 3.1)

A. Wenigstens 5 Attacken, welche die Kriterien B-D erfüllen
B. Starke oder sehr starke einseitig orbital, supraorbital und/oder temporal lokalisierte Schmerzattacken, die unbehandelt 15 bis 180 Minuten anhalten ¹ .
C. Begleitend tritt wenigstens eines der nachfolgend angeführten Charakteristika auf: 1. ipsilaterale konjunktivale Injektion und/oder Lakrimation 2. ipsilaterale nasale Kongestion und/oder Rhinorrhoe 3. ipsilaterales Lidödem 4. ipsilaterales Schwitzen im Bereich der Stirn oder des Gesichtes 5. ipsilaterale Miosis und/oder Ptosis 6. körperliche Unruhe oder Agitiertheit
D. Die Attackenfrequenz liegt zwischen 1 Attacke jeden 2. Tag und 8/Tag ²
E. Nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen ³

1. Während eines Teils (aber weniger als der Hälfte) des Zeitverlaufes des Clusterkopfschmerzes können die Attacken weniger schwer sein und/oder kürzer oder länger andauern.
2. Während eines Teils (aber weniger als der Hälfte) des Zeitverlaufes des Clusterkopfschmerzes können die Attacken seltener auftreten.
3. Vorgeschichte, körperliche und neurologische Untersuchungen geben keinen Hinweis auf eine der unter 5 bis 12 aufgeführten Erkrankungen oder Vorgeschichte und/oder körperliche und/oder neurologische Untersuchungen lassen an eine solche Erkrankung denken, doch konnte diese durch geeignete Untersuchungen ausgeschlossen werden oder eine solche Erkrankung liegt vor, die Kopfschmerzen traten jedoch nicht erstmals in engem zeitlichen Zusammenhang mit dieser Erkrankung auf.

Diagnostische Kriterien: Episodischer Cluster-Kopfschmerz (IHS 3.1.1)

A. Die Attacken erfüllen die Kriterien A-E für 3.1 Cluster-Kopfschmerz
B. Wenigsten 2 Clusterperioden mit einer Dauer von 7 bis 365 Tagen, die durch Remissionsphasen von ≥ 1 Monat Dauer voneinander getrennt sind.

Bemerkung: Der hier beschriebene Verlauf für einzelne Cluster-Attacken sowie Cluster-Episoden bezieht sich auf unbehandelte Patienten. Durch medikamentöse Therapien wird sowohl die Dauer der einzelnen Cluster-Attacke (ggf. <15 Minuten) als auch die Dauer der einzelnen Clusterperiode (ggf. <7 Tage) reduziert.

18.2 18.2. Beschreibung spezieller Methoden

18.2.1 SF-12: Fragebogen Lebensqualität (Quality of life)

18.2.2 ADS: Fragebogen Depression (Depression Scale)

18.2.3 HIT6: Fragebogen Kopfschmerz (Headache Impact Test)

18.2.4 Kopfschmerz-Tagebuch