

Tagen gut vertragen. In allen Dosisgruppen wurde weder bei Individuen, noch bei Betrachtung des Mittelwertes eine Tendenz zu einem Anstieg des Serum Calciums oder der Calciumexkretion im Urin beobachtet. Ebenso gab es keine Hinweise auf kompensatorische Veränderungen anderer Parameter der Calcium Homöostase.

Daraus wurde geschlossen, dass die Substanz bis zur höchsten angewendeten Dosierung von 1050 µg/Tag ausreichend sicher zur Anwendung bei Patienten mit plaqueförmiger Psoriasis ist. Unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Ergebnisse, wählte man 525 µg/Tag, 1050 µg/Tag und zweimal täglich 1050 µg/Tag, als Dosisgruppen zur Behandlung von Patienten im Rahmen der in dieser Arbeit beschriebenen Schering Studie 305981 aus.

2. FRAGESTELLUNG

Dieser Arbeit liegen 3 klinische Studien zugrunde, die sich mit folgenden Fragen beschäftigten:

1. Im Mittelpunkt der klinischen Phase I Studie 305981 standen die allgemeine Verträglichkeit und Patientensicherheit von Tisocalcitate, insbesondere die engmaschige Kontrolle des Calcium-Haushaltes bei 30 Patienten unter streng standardisierten Bedingungen.
2. Die Phase-2-Studie 305574 diente der optimalen Dosisfindung, wobei 4 verschiedene Konzentrationen (5 µg, 12,5 µg, 25 µg und 50 µg pro g Salbe) von Tisocalcitate mit Placebo (Salbengrundlage) verglichen wurde.
3. Die Phase II Studie 306882 schließlich verglich die einmal tägliche mit der zweimal täglichen Anwendung von 50 µg/g Tisocalcitate sowohl mit Placebo als auch mit Calcipotriol (Daivonex).

In dieser Arbeit sollen die Ergebnisse dieser 3 klinischen Studien und die daraus abzuleitende optimale Dosierung und Anwendungshäufigkeit von Tisocalcitate, bei der Behandlung der plaqueförmigen Psoriasis, beschrieben werden. Neben der bestmöglichen Wirksamkeit liegt dabei das Hauptaugenmerk auch auf der Verträglichkeit und Aspekten der Patientensicherheit.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Good Clinical Practice (GCP)

Planung und Durchführung der in dieser Dissertation beschriebenen Studien folgten nationalem Gesetz der beteiligten Länder (für Deutschland: Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln,

Arzneimittelgesetz, AMG, §§ 40 – 42) und wurden in Einklang mit den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki und der ICH-GCP Richtlinie vom 17. Januar 1997 durchgeführt.

Die „Gute Klinische Praxis“ (GCP, *Good Clinical Practice*) ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Prüfungen am Menschen⁷². Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Prüfung erhobenen Daten glaubwürdig sind⁷³.

Zusätzlich zu den eher allgemein gehaltenen Regeln von GCP, werden einzelne Verfahren oder Vorgehensweisen in klinischen Studien auf Unternehmensebene in sogenannten Standard Operating Procedures (SOPs) verbindlich beschrieben. Damit nehmen Sie eine Mittelstellung zwischen der „Guten Klinischen Praxis“ und den studienspezifischen Anweisungen des Studienprotokolls ein und führen zu einer Vereinheitlichung von Vorgehensweisen⁷².

Alle anwendbaren Standard Operating Procedures wurden bei der Planung und Durchführung aller in dieser Arbeit beschriebenen Studien berücksichtigt.

3.2 Sponsor

Bei allen drei beschriebenen Studien war die Schering AG der Sponsor im Sinne des Arzneimittelgesetzes (AMG).

Der Autor dieser Arbeit war Prüfarzt (“Investigator”) in der Phase I Studie 305981 und plante und betreute die beiden Phase II Studien als “Study Manager”.

3.3 Patienten

3.3.1 Patienten der Phase I Studie 305981

Bei den Patienten der Phase I Studie 305981 handelte es sich um insgesamt 30 Patienten, die folgende Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten:

Einschlusskriterien:

- Patienten oder nicht gebärfähige Patientinnen
- Alter ≥ 18 Jahre.
- Stabile plaqueförmige Psoriasis auf mindestens 5% der Körperoberfläche (ohne Hände, Kopf, Genital- oder Intertrigonalbereich)

- Body mass index (BMI): ≥ 18 und ≤ 32 kg/m²
- Schriftliche Einverständniserklärung nach erfolgter Aufklärung und Bestätigung einer bestehenden Krankenversicherung

Ausschlusskriterien:

- Relevante Krankheitsanamnese (außer plaqueförmiger Psoriasis), insbesondere
- Rachitis oder jede relevante renale, hepatische oder osteopathische Erkrankung
- Verdacht oder Manifestation eines primären oder sekundären Hyperparathyreoidismus
- Größere Knochenfraktur innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn, die chirurgisch versorgt werden musste oder eine Immobilisierung von mehr als 6 Wochen nötig machte
- Bekannte Unverträglichkeit der Studienmedikation oder einzelner Inhaltsstoffe der Formulierungen
- Schwere Erkrankung innerhalb von 4 Wochen vor erstmaliger Applikation der Studienmedikation
- Drogen- oder Arzneimittelmissbrauch und Verhaltensstörungen
- Systemische Psoriasisstherapie (z.B. Methotrexat, Cyclosporin A, Acitretin, PUVA, Fumarsäure) innerhalb bestimmter Fristen vor Studienbeginn
- Lokale Psoriasisstherapie (z. B. Kortikosteroide, Calcitriolanaloga, Dithranol, Phototherapie) innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn
- Gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die einen psoriatischen Schub auslösen können (z.B. β -Rezeptorantagonisten, nichtsteroidale Antiphlogistika, Lithium).
- Calcium-, Magnesium- oder Vitamin D -Präparate einschließlich calcium- oder magnesiumhaltige Antacida innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn
- Gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die die Calcium Homöostase beeinflussen können wie z.B. Digitalis, Thiaziddiuretika, Lithium
- Nikotinabusus (> 20 Zigaretten täglich)
- Verdacht auf Drogen- oder Alkoholabusus
- Blutspende innerhalb von 4 Wochen bzw. Plasmapherese innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn
- Spezielle Ernährungsweisen, z.B. rein vegetarisch
- Impfungen und/oder Auslandsreisen innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn

Elektrokardiogramm (EKG), Blutdruck, Puls

- Klinisch relevante EKG Veränderungen
- Systolischer Blutdruck < 100 oder > 160 mmHg
- Diastolischer Blutdruck < 50 oder > 95 mmHg
- Puls < 45 und > 100 Schläge/min

Körperliche Untersuchung

- Psoriasis guttata oder –pustulosa
- Erythrodermie
- Schwere recalcitrante Psoriasis, die zusätzliche Therapie erfordert
- Klinisch relevante Befunde, insbesondere Zeichen von Rachitis, Osteomalazie oder Osteoporose
- Starker Haarwuchs im Untersuchungsbereich
- Großflächige Tätowierungen, Narben oder Nävi im Untersuchungsbereich
- Dunkler Hauttyp oder exzessives Sonnenbaden

Klinisches Labor

- Hepatitis B Virus Oberflächenantigen (HB_sAG), Hepatitis C Virus Antikörper (anti-HCV) oder Human Immuninsuffizienz Virus Antikörper (anti-HIV)
- Positives Urin-Drogen *Screening*
- Klinisch relevante Laborveränderungen, insbesondere Serum Calcium, Phosphat, Parathormon, 25-hydroxycholecalciferol (25(OH) D₃), 1,25-dihydroxycholecalciferol (1,25 (OH)₂ D₃), Kreatinin-clearance; Calcium Exkretion im Urin)

3.3.2 Patienten der Phase II Studien 305575 und 306882

Bei den Patienten der Phase II Studien 305574 und 306882 handelte es sich um insgesamt 425 Patienten (236 in 305574 und 189 in 306882), die folgende Ein-/ und Ausschlusskriterien erfüllten:

Einschlusskriterien:

- Aufgeklärte Einverständniserklärung
- Mindestens 18 Jahre

- Stabile Psoriasis vulgaris seit mindestens drei Monaten (anamnestische Einschätzung des Untersuchers)
- 'Milde' bis 'schwere' Psoriasis in der statischen globalen Beurteilung des Untersuchers (IGA Score)
- 5 bis 30 % Körperoberfläche betroffen
- Auswaschphasen vor der Basisuntersuchung:
 - 1 Monat für systemische Behandlung (z. B. Methotrexat, Cyclosporin A, Acitretin, Fumarsäure, Psoralen Ultraviolettlichtbestrahlung (PUVA))
 - 2 Wochen für lokale Behandlung wie z. B. Kortison (auf der Kopfhaut erlaubt), Calcitriol Analoga oder Dithranol
 - 2 Wochen für orale Vitamin D-Präparate
 - 1 Monat für die Teilnahme an einer anderen Medikamentenstudie
- Normale oder klinisch nicht relevante Laborergebnisse, insbesondere Serum-Calcium, Phosphat, Parathormon, Vitamin 25-(OH)D₃
- Negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Stabile Psoriasis zwischen Besuch 1 und 2 nach Ansicht des Untersuchers.

Ausschlusskriterien:

- Alkoholmissbrauch
- Schwangerschaft (Frauen im gebärfähigen Alter mussten für zuverlässige Verhütung sorgen)
- Stillen
- Mehr als 30 % Körperoberfläche betroffen (Kopf = 10 %, Stamm = 30 %, Arme = 20 %, Beine = 40 %) oder weniger als 5 % betroffen
- Psoriatische Arthritis
- Psoriasis guttata, pustulosa, erythrodermatica
- Schwere, recalcitrante Psoriasis
- Ausgedehnte Psoriasis mit der Indikation für systemische Behandlung
- Indikation für Behandlungen, die zu einem Psoriasis Schub führen können, wie z. B. β -Rezeptorantagonisten, Antimalariamittel wie Chloroquin, nichtsteroidale Entzündungshemmer, Lithium
- Regelmäßige Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf den Calciumstoffwechsel, z. B. Digitalis, Digitalis-ähnliche Stoffe, Calciumkanal-Blocker oder Thiaziddiuretika
- Osteomalazie (Rachitis) in der Vorgeschichte oder nachgewiesene Osteoporose

- Hämaturie, Nierensteine in der Vorgeschichte, sonstige schwere Nierenerkrankungen
- Urin-Calcium/Kreatinin-Verhältnis > 1 (in mmol/Tag)
- Glykolisiertes Hämoglobin > 10 %
- Bekannte Allergie gegen einen Bestandteil der Studienmedikation
- Eingeschränkte Persönlichkeitsrechte (Vormundschaft)

3.4 Studiendesign

3.4.1 Phase I Studie 305981

Im Anschluss an die in Kapitel 1.7 beschriebenen klinischen Studien zur systemischen Verträglichkeit im Menschen, wurde diese doppelblinde placebokontrollierte Studie mit 3 verschiedenen eskalierenden Dosisschritten (525 µg/Tag, 1050 µg/Tag und zweimal täglich 1050 µg/Tag) in der Abteilung für klinische Pharmakologie der Schering AG durchgeführt. Dabei wurden im niedrigsten Dosisschritt 21 g der 25 µg/g Tisocalcitate Salbe auf 45% Körperoberfläche, im zweiten Dosisschritt 21 g der 50 µg/g Tisocalcitate Salbe auf 45% Körperoberfläche, und im letzten Dosisschritt zweimal täglich 21 g der 50 µg/g Tisocalcitate Salbe auf 45% Körperoberfläche appliziert. Jeweils 10 Patienten wurden pro Dosisgruppe untersucht. Nach doppelblinder Randomisierung erhielten 7 Patienten Studienmedikation und 3 Patienten erhielten Placebo (Salbengrundlage).

Eine dreitägige *Baseline*phase diente der Ermittlung der individuellen Calcium-Homöostase unter den spezifischen Studienbedingungen. Dazu gehörte eine standardisierte Diät, die zwischen 800 und 900 mg Calcium täglich enthielt, sowie einen standardisierten Gehalt an Proteinen, Phosphat, Natrium und Kalium. Alkohol war wie extreme körperliche Anstrengung und Sonnenbaden nicht gestattet. Die Patienten waren während des gesamten 18-tägigen stationären Aufenthalts unter konstanter Beobachtung durch das Studienteam der Abteilung Klinische Pharmakologie der Schering AG.

Der 18. Tag diente der Erhebung von Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten nach der Behandlung. Während des 18-tägigen stationären Aufenthalts der Patienten wurden täglich Calcium- und Phosphat- Serumspiegel und die Calciumexkretion im Urin bestimmt. Nach der ersten und zweiten Dosisgruppe wurden jeweils die Sicherheitsparameter ausgewertet und erst dann wurde über die Weiterführung der Studie und die damit verbundene Dosiserhöhung in der nächsten Gruppe entschieden. Serumspiegel von Tisocalcitate wurden nach der ersten und letzten Morgendosis bestimmt.

3.4.2 Phase II Studie 305574

An dieser doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Parallelgruppenstudie nahmen 236 Patienten mit plaqueförmiger Psoriasis in Frankreich, den Niederlanden und Deutschland teil. Die Patienten wurden ambulant in Universitätshautkliniken oder bei niedergelassenen Dermatologen behandelt. Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit und Verträglichkeit von 5, 12.5, 25 und 50 µg/g Tisocalcitate Salbe im Vergleich zu Vehikel (wirkstofffreie Salbengrundlage) in der einmal täglichen Anwendung über 12 Wochen, zu untersuchen.

Die in dieser Studie verwendeten Konzentrationen waren zuvor in vier verschiedenen modifizierten Psoriasis-Plaque-Tests intraindividuell bei Patienten untersucht worden. Dabei hatten alle 4 Konzentrationen den Summenscore von Erythem, Schuppung und Induration statistisch signifikant gegen Salbengrundlage reduzieren können.

Screeningphase (maximal 14 Tage vor Beginn der Behandlungsphase)

Um Einfluss vorangegangener Psoriasismedikation auf die klinische Evaluation zu vermeiden, mussten je nach Medikation Auswaschzeiten von 2 – 4 Wochen (siehe Einschlusskriterien) beachtet werden.

Behandlungsphase (84 Tage)

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und keine Ausschlusskriterien zeigten, konnten in einen der 5 Behandlungsarme randomisiert werden (Placebo, 5 µg/g Tisocalcitate, 12,5 µg/g Tisocalcitate, 25 µg/g Tisocalcitate oder 50 µg/g Tisocalcitate). Die Patienten wurden instruiert einmal täglich morgens oder abends dünn und ohne Okklusion Studienmedikation aufzutragen. Die Behandlungsphase dauerte 12 Wochen pro Patient.

Begleitende Psoriasismedikation war nicht gestattet. Lediglich mit Psoriasis befallene Kopfhaut konnte mit einer schwach bis mittelstark wirksamen Kortikoidlösung behandelt werden. Falls indiziert, konnte während der *Screeningphase* auf allen Körperarealen und während der Behandlungsphase auf nicht psoriatischer Haut eine wirkstofffreie Hautpflege benutzt werden. Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit wurden bei regelmäßig stattfindenden Patientenbesuchen an Tag 5, 14, 28, 56 und 84 evaluiert.

Zu den Besuchen sollte jeweils der selbe Prüfarzt den Zustand der psoriatischen Haut mithilfe des „investigator's global assessment Score“ (IGA) und des „psoriasis area and severity index“ (PASI) bestimmen. Daneben beurteilte der Prüfarzt die Leitsymptome der Psoriasis Erythem,

Schuppung und Induration jeweils auf einer 6 Punkteskala. Die Patienten beurteilten ihren Juckreiz und am Ende der Behandlung ihre Zufriedenheit mit der Behandlung. Sicherheit und Verträglichkeit wurden durch die Erfassung aller unerwünschten Ereignisse während der Behandlungsphase bestimmt. Neben Standardlaborwerten wurden insbesondere Parameter zur Erfassung von Störungen in der Calcium-Homöostase untersucht.

3.4.3 Phase II Studie 306882

An dieser doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Parallelgruppenstudie nahmen 189 Patienten mit plaqueförmiger Psoriasis in den Niederlanden und Deutschland teil. Die Patienten wurden ambulant in Universitätshautkliniken oder bei niedergelassenen Dermatologen behandelt. Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit und Verträglichkeit von 50 µg/g Tisocalcitate Salbe in der ein- und zweimal täglichen Anwendung über 12 Wochen, zu untersuchen. Außerdem sollte die ein- und zweimal tägliche Anwendung von 50 µg/g Tisocalcitate Salbe mit der zweimal täglichen Anwendung von Vehikel und der zweimal täglichen Anwendung von 50 µg/g Calcipotriol (Daivonex) verglichen werden.

Das Design der Studie folgte Studie 305574.

Screeningphase (maximal 14 Tage vor Beginn der Behandlungsphase)

Um Einfluss vorangegangener Psoriasismedikation auf die klinische Evaluation zu vermeiden, mussten die gleichen Auswaschzeiten wie in Studie 306882 beachtet werden.

Behandlungsphase (84 Tage)

In dieser Studie gab es 4 Behandlungsarme (Placebo + Placebo, 50 µg/g Tisocalcitate + Placebo, 50 µg/g Tisocalcitate + 50 µg/g Tisocalcitate, 50 µg/g Calcipotriol + 50 µg/g Calcipotriol). Die Patienten wurden instruiert täglich morgens und abends dünn und ohne Okklusion Studienmedikation aufzutragen. Die Morgen- und Abendmedikation war gekennzeichnet, ohne den Inhalt der Tuben preiszugeben. Alle Patienten erhielten zwei Behandlungen am Tag, um die einmal tägliche Gabe aktiver Medikation gegenüber der zweimal täglichen Gabe zu maskieren. Die Behandlungsphase dauerte wie in Studie 305574 zwölf Wochen pro Patient.

Für Begleitmedikation galten die gleichen Einschränkungen wie in Studie 305574.

Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit wurden in identischer Weise wie in Studie 305574 erhoben.

3.5 Zielvariablen

3.5.1 Verträglichkeit

3.5.1.1 Unerwünschte Ereignisse

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jedes ungünstige medizinisches Ereignis bei einem Patienten, der ein Arzneimittel einnimmt, ohne notwendigerweise kausalen Zusammenhang mit der Prüfmedikation. Ein UE könnte daher jedes Symptom oder jede Krankheit sein, welche in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme von Prüfmedikation auftritt, unabhängig ob ein kausaler Zusammenhang mit der Prüfmedikation angenommen wird oder nicht.

Jedes kutane (Krankheitszeichen der Haut sowie der Hautanhangsgebilde) und systemische während der Behandlung auftretende UE (d.h. solche, die während der Behandlung begannen oder in ihrer Intensität während der Behandlung zunahmen) wurde detailliert dokumentiert.

Definition eines Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisses (SUE)

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte Ereignis, das

- zum Tode führt.
- lebensbedrohend ist (die Lebensgefahr muss tatsächlich bestanden haben; es reicht nicht, dass das Ereignis, wäre es schwerer gewesen, hätte zum Tode führen können).
- einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder verlängert.
- zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt.
- eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist.
- ein anderes, nach medizinischer Einschätzung klinisch relevantes Ereignis ist.

Dokumentation von unerwünschten Ereignissen

Zu jeder Zeit der klinischen Untersuchung sollte der Prüfarzt auf eventuell vorliegende unerwünschte Ereignisse achten. Dabei wurden keine bestimmten UE-Fragebögen verwendet und gerichtete Fragen waren zu vermeiden.

Jedes unerwünschte Ereignis musste detailliert im „Case Report Form“ (CRF) dokumentiert werden. Folgende Informationen waren erforderlich:

- Datum und Uhrzeit des Beginns des UE.

- Dauer (die Gesamtdauer eines Ereignisses oder Symptoms wurde vom Beginndatum bis zum Enddatum berechnet)
- Maximale Intensität (mild, moderat oder schwer)
- Muster (bei jeder Applikation von Studienmedikation, intermittierend, kontinuierlich)
- Beziehung des UE zur Studienmedikation
- Jede Änderung der Studienmedikation und jede vom Prüfarzt eingeleitete Maßnahme zur Behebung des UE (Freitext)
- Ergebnis des unerwünschten Ereignisses (vollständig abgeheilt, abgeheilt mit Residuen, abheilend, andauernd)

3.5.1.2 Sicherheitslabor

3.5.1.2.1 Sicherheitslabor 305981

Folgende Parameter wurden vor und während der Studie 305981 zur Patientensicherheit bestimmt:

Hämatologie	Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, MCHC, Thrombozyten, Neutrophile, Eosinophile, Basophile, Lymphozyten, Monozyten
Gerinnung	Prothrombinzeit (Quick), aktivierte partielle Thromboplastinzeit
Serumchemie	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT/ALAT), γ -Glutamyltransferase, alkalische Phosphatase, knochenspezifische alkalische Phosphatase, Gesamt Bilirubin, Kreatinin, Chlorid, Kalium, Magnesium, Natrium, Gesamt Protein, Proteinelektrophorese (Albumin, α -1-/ α -2- β -/ γ -globulin), Calcium, normalisiertes Calcium, Phosphat, Osteocalcin, 25(OH) D ₃ , 1,25(OH) ₂ D ₃ , Parathormon, Calcitonin, Albumin, Calcium*Phosphat Produkt, Kreatininclearance
Virologie	HBsAg, anti-HCV, anti-HIV
Urinanalyse (Streifentest)	pH-Wert, Urobilinogen, Erythrozyten, Gesamt Protein, Ketone, Bilirubin, Nitrit, Glucose
Urinchemie (aus 24h	Kreatinin, Chlorid, Kalium, Natrium, Calcium, Phosphat; Calciumexkretion über 24 Stunden, Gewicht, spezifische Dichte,

Sammelurin) Volumen, Calcium/Kreatinin ratio

Parameter, die auf eine Störung der Calcium-Homöostase hinweisen wurden täglich zur gleichen Zeit (ca. 2 Stunden vor der Applikation der Morgenmedikation) bestimmt:

- Serum Calcium, Phosphat, Kreatinin und Albumin
- Urin Calcium, Phosphat, und Kreatinin

Kreatinin und Albumin wurden zur Korrektur der Calciumparameter bestimmt. Gewicht und spezifische Dichte zur Bestimmung des Urinvolumens.

3.5.1.2.2 Sicherheitslabor 305574 und 306882

Folgende Parameter wurden vor und während der Studie 305981 zur Patientensicherheit bestimmt:

Calcium Homöostase	Biologisches Material	Parameter
<i>Screening</i> (Visite 1)	Serum	Gesamt Calcium, Parathormon, 25-OH Vitamin D ₃
	Spontan -Urin	Calcium, Kreatinin, Urinsediment.
<i>Baseline</i> (Visite 2)	24 h Sammelurin	Calcium, Kreatinin
Tag 5 (Visite 3):	Serum	Gesamt Calcium
	24 h Sammelurin	Calcium, Kreatinin
Tag 28 (Visite 5):	Serum	Gesamt Calcium
	24 h Sammelurin	Calcium, Kreatinin
Tag 56 (Visite 6):	Serum	Gesamt Calcium
Tag 84 (Visite 7):	Serum	Gesamt Calcium, Parathormon, 25-OH Vitamin D ₃
	24 h Sammelurin	Calcium, Kreatinin
Chemie		
<i>Screening</i> (Visite 1)	Blut	SGOT, SGPT, gamma-GT, alkalische Phosphatase, Kreatinin, Albumin, Gesamt Protein, Kalium, Harnstoff, Phosphat, Natrium, Magnesium, HbA1c, β- hCG
Tag 5 (Visite 3):	Blut	Kreatinin, Albumin

Tag 28 (Visite 5):	Blut	SGOT, SGPT, gamma-GT, alkalische Phosphatase, Kreatinin, Albumin, Gesamt Protein, Kalium, Harnstoff, Phosphat, Natrium, Magnesium, HbA1c,
Tag 56 (Visite 6):	Blut	Albumin
Tag 84 (Visite 7):	Blut	SGOT, SGPT, gamma-GT, alkalische Phosphatase, Kreatinin, Albumin, Gesamt Protein, Kalium, Harnstoff, Phosphat, Natrium, Magnesium, HbA1c,

Hämatologie

<i>Screening</i>	Blut	Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten, Differentialblutbild
(Visite 1)		
Tag 84 (Visite 7):	Blut	Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten, Differentialblutbild

Tabelle 2 Laboruntersuchungen Phase II

3.5.1.2.3 Calcium

3.5.1.2.3.1 Calcium 305981

Da die Calcium-Homöostase die primäre Variable dieser Studie darstellte, wurden die folgenden Parameter tabuliert, um eine tägliche und sequentielle Analyse der Daten vornehmen zu können:

- Calcium im Serum (mmol/l)
- Calcium im Serum, albuminkorrigiert nach der Formel:
korrigiertes Calcium (mmol/l) = Serum Calcium (mmol/l) – 0.025 * Serum Albumin(g/l) + 1.0
- Phosphat im Serum (mmol/l)
- Serum Calcium * Phosphat Produkt (mg/dl)²
- Calciumexkretion im Urin (mmol/Tag), berechnet aus dem Produkt der Calciumkonzentration im Urin und des Volumens des 24 h Sammelurins
- Calciumexkretion im Urin (mmol/Tag), normalisiert nach der endogenen Kreatinin-Clearance normalisiert nach der Körperoberfläche
- Kreatinin-Clearance (CLcr) wurde nach folgender Formel berechnet:

$$CLcr(ml/min) = (Cu * Vu / Cs * t) * (1.73/BS)$$

Cu = Kreatininkonzentration im Urin (μmol/ml)

V_u = Urinvolumen (ml)

C_s = Mittelwert des Serum Kreatinin am Beginn und Ende der Urinsammlung ($\mu\text{mol/ml}$)

t = Dauer der Urinsammlung

BS = body surface, Körperoberfläche, berechnet aus Alter, Körpergröße und –gewicht nach Gehan und George 1970 ⁷⁴

25 (OH) D₃: Präkursor des aktiven Vitamin D₃ Metabolit

1,25 (OH)₂D₃: aktiver Vitamin D₃ Metabolit

Parathormon: Peptidhormon, das für die Regulation der Calciumkonzentration im Extrazellulärraum verantwortlich ist; wirkt direkt auf Knochen und Nieren und indirekt (über Effekte auf die Synthese von 1,25 (OH)₂D₃) auf den Darm.

Calcitonin: Peptidhormon, physiologischer Antagonist von Parathormon

Osteocalcin: von Osteoblasten produziertes Protein; Anstieg zeigt erhöhten Knochenumbau

knochenspezifische alkalische Phosphatase: von Osteoblasten produziertes Isoenzym; Anstieg zeigt erhöhten Knochenumbau

Calciumexkretion im Urin: Hinweis auf Umfang kompensatorischer Prozesse zur Aufrechterhaltung der Calcium-Homöostase im Extrazellulärraum.

3.5.1.2.3.2 Calcium Phase II

Hauptaugenmerk bezüglich des Sicherheitslabors wurde auf die Parameter des Calciummetabolismus gelegt, da Vitamin D Analoga einen Effekt auf die intestinale Calcium Absorption und die Calciummobilisierung aus den Knochen besitzen. Es wurde daher nach Erhöhungen der Calciumkonzentration in Serum und Urin gefahndet. Die Überwachung der Calcium-Homöostase Parameter beinhaltete Serumspiegel von Calcium, Parathormon und 25-OH Vitamin D₃ sowie Calcium bzw. Calcium/Kreatinin Quotient im Urin und Calciumexkretion in 24 Stunden.

Alle Laborwerte wurden mit besonderem Fokus auf Calcium-Homöostase und Patientensicherheit beurteilt.

Calcium-Homöostase	Grenzwert, der Kontrolle erfordert	Kontrolle, die die Studienteilnahme beendet
„Screening“/“Baseline“	Serum Calcium > 2.6 mmol/L	Serum Calcium > 2.6 mmol/L
	Urin Calcium/Kreatinin Ratio > 1.0	Urin Calcium/Kreatinin Ratio > 1.0
Behandlungsphase	Serum Calcium > 2.73 mmol/L	Serum Calcium > 2.73 mmol/L
	Urin Calcium/Kreatinin Ratio > 1.0	Urin Calcium/Kreatinin Ratio > 1.0
	Urin Calciumexkretion >10 mmol/Tag	Urin Calciumexkretion >15 mmol/Tag

Tabelle 3 Grenzwerte der Calcium-Homöostase

Falls eine Patientin oder ein Patient aufgrund erhöhter Calciumwerte die Behandlung abbrechen musste, wurden die behandelnden Prüfarzte angewiesen die Patienten weiter zu überwachen bis die erhöhten Werte wieder im Normbereich waren.

3.5.1.3 Lokale Verträglichkeit

3.5.1.3.1 Lokale Verträglichkeit 305981

Vor der ersten Applikation von Studienmedikation wurde ein 100 cm² (10 x 10 cm) großes Areal nicht-läsionaler Haut im Bereich der zur Behandlung geplanten Körperoberfläche zur Bestimmung der lokalen Verträglichkeit ausgewählt. Dieses Areal wurde vor jeder Morgenapplikation gründlich inspiziert. Die lokale Verträglichkeit wurde von einem Mitglied des Studienteams innerhalb von 2 Stunden nach der Morgenapplikation beurteilt, zusätzlich 1 Tag nach der finalen Applikation und am Follow-up Besuch. Tabelle 4 zeigt den Irritations-Score.

Score	Beschreibung
0	Keine Reaktion
1	Schuppung oder sehr schwaches Erythem (oder zweifelhafte Reaktion)
2	Schwaches Erythem, möglicherweise leichte Infiltration
3	Ausgeprägtes Erythem, Infiltration, möglicherweise Vesikel
4	Ausgeprägtes Erythem, starke Infiltration, Papeln oder Vesikel

Tabelle 4 Irritationsscore Phase I

3.5.1.3.2 Lokale Verträglichkeit Phase II

Die visuelle Beurteilung der lokalen Verträglichkeit wurde durch den Prüfarzt anhand der folgenden 4 Punkte Skala durchgeführt:

- Excellent (exzellent, sehr gut)
- Good (gut)
- Moderate (moderat, mittel)
- Poor (schlecht)

3.5.2 Wirksamkeit

3.5.2.1 Investigators Global Assessment Score (IGA)

Der verwendete Investigators Global Assessment Score (IGA) ist ein statischer 6 Punkte Score, der die spezifischen Krankheitssymptome der Psoriasis beinhaltet. Er reflektiert die Beurteilung von Erythem, Schuppung und Induration gemäß folgender Tabelle:

Score	Definition	Beschreibung
0	Clear	Kein Hinweis auf Erythem, aber möglicherweise residuale Discolorationen (z.B. Hyperpigmentation und pigmentierte Maculae), kein Hinweis auf Schuppung und Induration (keine Erhöhung von Plaques über normales Hautniveau)
1	Minimal	Über alle involvierten Hautflächen zeigt das klinische Gesamtbild Plaques mit schwachem Erythem, diskreter Induration (möglicherweise geringe Erhebung von Plaques über normales Hautniveau) und gelegentlich feiner Schuppung in <5% der Läsionen
2	Mild	Über alle involvierten Hautflächen zeigt das klinische Gesamtbild Plaques mit Rötung, leichter aber deutlicher Induration (leichte aber deutliche Erhebung der Plaques über normales Hautniveau) und eine feine dünne Schuppung
3	Moderate	Über alle involvierten Hautflächen zeigt das klinische Gesamtbild Plaques mit deutlicher, Rötung, moderater Induration (Erhebung der Plaques über normales Hautniveau bzw. Plaques mit abgerundeten abfallenden Rändern) und einer groben Schuppung
4	Severe	Über alle involvierten Hautflächen zeigt das klinische Gesamtbild Plaques mit sehr heller Rötung, ausgeprägter Induration (ausgeprägte Erhebung der Plaques mit harten scharfen Rändern) und einer groben, dicken Schuppung
5	Very severe	Über alle involvierten Hautflächen zeigt das klinische Gesamtbild Plaques mit dunkel- bis extrem intensiver Rötung, sehr ausgeprägter Induration (ausgeprägte Erhebung der Plaques mit sehr harten scharfen Rändern) und sehr schwerer, grober, dicker und hartnäckiger Schuppung

Tabelle 5 IGA (Investigators Global Assessment Score)

Da die Prüfbögen dieser internationalen Studie in Englisch ausgegeben wurde und die Daten auf Englisch erhoben wurden, werden Meßmethoden und Originaldaten auf Englisch zitiert. Derlei statische Scores werden von der Food and Drug Administration (FDA) als primäre Wirksamkeitsvariable empfohlen, da die spezifischen Symptome der Psoriasis im Verlauf einer klinischen Studie verlässlich charakterisiert werden können. Alle Prüfarzte wurden in der Verwendung des IGA mithilfe standardisierter klinischer Fotos trainiert. Die klinische Beurteilung eines Patienten musste zu jeder Studien-Visite durch den selben Prüfarzt erfolgen. Lediglich für Ausnahmesituationen konnte ein zweiter dermatologisch ausgebildeter Arzt nominiert werden. Die Prüfarzte waren angewiesen die Schwere der Erkrankung jeweils am Tag der Untersuchung zu beurteilen und nicht zum letzten Besuchstermin zu vergleichen, um den statischen Charakter des IGA zu bewahren. Primäre Wirksamkeitsvariable war die nominale Veränderung des IGA von der *Baseline*-Untersuchung zum Ende der Studienmedikation (letzte absolvierte Visite). Der IGA wurde außer zur *Baseline*-Untersuchung nach 5, 14, 28, 56 und 84 Tagen bestimmt. Nur Patienten, die IGA *mild*, *moderate* oder *severe* am Beginn der Studie diagnostiziert wurden, konnten in die Studie eingeschlossen werden, vergleiche Abschnitt 3.3.

3.5.2.2 Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Sekundäre Wirksamkeitsvariable war die prozentuale Veränderung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) von der *Baseline*-Untersuchung zum Ende der Studienmedikation (letzte absolvierte Visite).

Der PASI berücksichtigt:

- die Lokalisation (Körperoberfläche)
- die Schwere der Psoriasis-symptome Erythem, Schuppung und Hautdicke und
- das Ausmaß der Psoriasis.

Alle Prüfarzte wurden in der Verwendung des PASI mithilfe standardisierter klinischer Fotos trainiert.

Der PASI Score wurde definiert als Summe von Lokalisation (Körperoberfläche), Schwere von Erythem, Schuppung und Hautdicke und des Ausmaßes (vgl. Tabelle 7).

Die folgenden Daten wurden im ‚Case Report form‘ (CRF) erfasst:

Die **Lokalisation** wurde differenziert nach 4 Körperregionen, die jeweils unterschiedlichen Anteil an der Gesamtkörperoberfläche haben:

<u>Körperregion</u>	<u>Körperoberfläche (BS)</u>
Kopf (H) einschließlich Hals	10% (Faktor 0.1),
Stamm (T) einschließlich Axillae und Genitalien	30% (Faktor 0.3)
Arme (A)	20% (Faktor 0.2)
Beine (L) einschließlich Gesäß	40% (Faktor 0.4)

Die Leistenbeuge begrenzte anterior Stamm und Beine.

Die Schwere von Erythem (E), Induration (I), und Schuppung (S) wurde gemäß folgender Skala beurteilt:

PASI	Erythem (E) ^a	Induration (I)	Schuppung (S)
Beurteilung der Schwere			
0 = none	Keine Rötung	Keine Erhebung über normales Hautniveau	Keine Schuppung
1 = slight	Schwache Rötung	Leichte, aber deutliche Erhebung, typische unklar oder abfallende Ränder	Feine Schuppung, die die Läsionen teilweise bedeckt
2 = moderate	Rötung	Moderate Erhebung mit rauhen oder abfallenden Rändern	Feine bis grobe Schuppung, die den größten Teil der Läsionen bedeckt
3 = severe	Ausgeprägte helle Rötung	Ausgeprägte Erhebung mit harten oder scharf abgegrenzten Rändern	Grobe, nicht hartnäckige Schuppung dominiert, die den größten Teil der Läsionen bedeckt
4 = very severe	Extrem dunkle und tiefe Rötung	Sehr ausgeprägte Erhebung mit harten oder scharf abgegrenzten Rändern	Grobe, dicke, hartnäckige Schuppung, die den größten Teil oder alle der Läsionen bedeckt, rauhe Oberfläche

Tabelle 6 PASI: Schweregrad der Leitsymptome Erythem, Induration und Schuppung

Die Fläche der psoriatischen Hautveränderung wurde für jede definierte Körperregion mit einem numerischen Wert belegt:

0 = keine betroffene Fläche

1 = < 10% der Fläche

2 = 10% - < 30% der Fläche

3 = 30% - < 50% der Fläche

4 = 50% - < 70% der Fläche

5 = 70% - < 90% der Fläche

6 = 90% - 100% der Fläche

Bei der Bestimmung der betroffenen Körperoberfläche wurden folgende Konventionen berücksichtigt:

Nur Flächen mit aktueller Krankheitsaktivität wurden einbezogen.

Die gesunden Hautstellen zwischen kleinfleckigen Plaques wurde nicht einbezogen.

Bei Plaques, die zentral bereits abgeheilt waren, wurde lediglich die Fläche des äußeren entzündlich veränderten Ringes einbezogen.

Residuale Hyper- oder Hypopigmentierungen, Pigmentstörungen oder diffuse blaßrosa Verfärbungen wurden nicht einbezogen.

Die **Berechnung** der jeweiligen PASI Scores wurden zentral durch Schering gemäß folgendem Schema durchgeführt:

Tabelle 7: Formel zur Berechnung des PASI Scores

Lokalisation Körper- region	BS Faktor	Schwere			Ausmaß Betroffene Körperoberfläche	PASI Score
		Erythem	Induration	Schuppung		
Kopf	0.1	EH	IH	SH	oH	(1)
Stamm	0.3	ET	IT	ST	oT	(2)
Arme	0.2	EA	IA	SA	oA	(3)
Beine	0.4	EL	IL	SL	oL	(4)
						PASI

Formel: $(1) + (2) + (3) + (4) = \text{PASI}$

1. $0.1 \times (EH + IH + SH) \times oH$
2. $0.3 \times (ET + IT + ST) \times oT$
3. $0.2 \times (EA + IA + SA) \times oA$
4. $0.4 \times (EL + IL + SL) \times oL$

3.5.2.3 Einzelsymptome

Die Schwere der einzelnen Psoriasis Symptome Erythem, Induration und Schuppung wurde jeweils gemäß einer 6 Punkte Skala beurteilt (vgl. Tabelle 8). Die Veränderung jedes Symptoms im Verlauf der Studie wurde als sekundäre Wirksamkeitsvariable analysiert.

Die Prüfarzte wurden angewiesen jeweils alle involvierten Körperregionen in ihre Beurteilung miteinzubeziehen. Dieser Status wurde nach 5, 14, 28, 56 und 84 Tagen Behandlung erhoben.

Tabelle 8 Prüfarztbeurteilung von Erythem, Induration und Schuppung

Erythem		
Score	Definition	Beschreibung
0	Clear	Kein Hinweis auf Erythem, aber möglicherweise residuale Discolorationen
1	Minimal	Schwaches Erythem
2	Mild	Rötung
3	Moderate	Deutliche Rötung
4	Severe	Sehr helle Rötung
5	Very severe	Extrem tiefrote und dunkle Rötung

Induration		
Score	Definition	Beschreibung
0	Clear	Kein Hinweis auf Induration (keine Plaquerhebung über normales Hautniveau)
1	Minimal	Diskrete Induration (mögliche minimale Erhebung von Plaques über normales Hautniveau)
2	Mild	Leichte aber deutliche Induration (leichte aber deutliche Erhebung von Plaques über normales Hautniveau)
3	Moderate	Moderate Induration (moderate Erhebung von Plaques über normales Hautniveau mit abgerundeten und abfallenden Rändern)
4	Severe	Ausgeprägte Induration (ausgeprägte Erhebung von Plaques über normales Hautniveau mit harten scharf abgegrenzten Rändern)
5	Very severe	Sehr stark ausgeprägte Induration (sehr stark ausgeprägte Erhebung von Plaques über normales Hautniveau mit harten scharf abgegrenzten Rändern)

Schuppung		
Score	Definition	Beschreibung
0	Clear	Kein Hinweis auf Schuppung
1	Minimal	Gelegentlich feine Schuppung auf weniger als 5% der Läsionen
2	Mild	Feine, dünne Schuppung
3	Moderate	Grobe Schuppung
4	Severe	Grobe, dicke Schuppung
5	Very severe	Sehr schwere, grobe, dicke, hartnäckige Schuppung

3.5.2.4 Patientenbeurteilung des Juckreizes

Zur *Baseline*-Untersuchung und nach 5, 14, 28, 56 und 84 Tagen nahmen die Patienten eine Beurteilung des Juckreizes ihrer psoriatischen Plaques auf einer 4 Punkte Skala vor (siehe Tabelle 9). Die Veränderung der Intensität des Juckreizes im Verlauf der Zeit wurde als sekundärer Zielparameter ausgewertet.

Tabelle 9 Patientenbeurteilung des Juckreizes

Patientenbeurteilung des Juckreizes	
None	Kein Juckreiz
Mild	Nur zeitweise des Juckreizes bewusst. Nur bei Entspannung vorhanden, nicht vorhanden bei der Konzentration auf andere Aktivitäten.
Moderate	Juckreiz wird oft bewusst, ärgerlich, stört manchmal Aktivitäten und Schlaf
Severe	Konstanter Juckreiz; belastend, häufig Schlafstörungen, beeinträchtigt Aktivitäten

3.5.2.5 Gesamtzufriedenheit der Patienten mit der Behandlung

Die Gesamtzufriedenheit der Patienten mit der Behandlung wurde als sekundärer Zielparameter am Ende der Studie evaluiert.

Die folgende Skala wurde hierfür verwendet:

Tabelle 10 Gesamtzufriedenheit der Patienten mit der Behandlung

Gesamtzufriedenheit der Patienten mit der Behandlung
Überhaupt nicht 'convenient'
moderat 'convenient'
'convenient'
'very convenient'

3.6 Statistische Methoden

Sowohl Verträglichkeit als auch Wirksamkeit wurde in zwei Analysegruppen evaluiert:

Das sog. "*Full analysis set*" (auch *intention-to-treat population*, ITT, genannt) schloss alle randomisierten Patienten ein, die Studienmedikation erhielten.

Das sog. "*Per protocol set*" (PP) war eine Untergruppe der "*intention-to-treat population*", die alle Patienten einschloss, die folgende Kriterien erfüllten: (1) vorhandener *Baseline*-Wert, (2)

vorhandener Wert am Ende der Studienmedikation, (3) 12 ± 2 Wochen Behandlung mit Studienmedikation oder frühzeitig mit IGA “clear” oder “minimal” beendet, und (4) keine schwerwiegenden Protokollverletzungen (z.B. Einnahme-Compliance weniger als 85%, Verletzung von Ein- oder Ausschlusskriterien). Die Entscheidung welche Protokollverletzungen als schwerwiegend betrachtet wurden, wurde vor der Entblindung getroffen.

3.6.1 Statistische Methoden 305981

Diese Phase I Studie wurde in drei ansteigenden Dosisgruppen in einem doppelblinden, placebokontrollierten Design durchgeführt. Jeweils 10 Patienten wurden pro Dosierungsgruppe beobachtet. Das Verhältnis von Verum und Placebopatienten war 7:3.

Tabellen, Auflistungen und Graphen wurden von der Abteilung Clinical Pharmacology in Zusammenarbeit mit der Abteilung Biometrics Europe der Schering AG erstellt. Der Studienbiometriker war für die durchgeführten Analysen verantwortlich.

Alle randomisierten Patienten, deren wenigstens einmal Studienmedikation verabreicht wurde und die wenigstens eine Beobachtung nach *Baseline* hatten, wurden in die Sicherheitsauswertung genommen. Sämtliche zu einem Zeitpunkt verfügbare Daten wurden eingeschlossen.

Die pharmakokinetischen Analysen wurden für die Patienten durchgeführt, die keine relevanten Verletzungen des im Studienprotokoll beschriebenen Ablaufs zeigten (Per-Protokoll-Population = valide Fälle).

Die Dokumentation der Protokollverletzungen und die Zuordnung der Patienten zu den jeweiligen statistischen Analysensets wurde vor der Entblindung durchgeführt.

Für die finalen Sicherheitsanalysen wurden alle Dosisgruppen mit den gepoolten Placebodatens verglichen, d.h. 7 Verumpatienten pro Dosisgruppe konnten mit jeweils 9 Placebopatienten verglichen werden.

Alle Sicherheitsdaten wurden deskriptiv ausgewertet (Anzahl, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum). Für kategoriale Daten wurden Häufigkeitstabellen erstellt.

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse geschah nach maximaler Intensität, Zeitpunkt des Auftretens, Dauer und Einschätzung des Prüfarztes zum kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation.

Alle Laborwerte, *Baseline*werte und die Veränderungen zu *Baseline* wurden ebenfalls deskriptiv ausgewertet. Verläufe über Zeit wurden graphisch dargestellt. Häufigkeitstabellen wurden erstellt, die Veränderungen von ‘pathologisch erniedrigt’, ‘normal’, und ‘pathologisch erhöht’ an

Baseline zu ‘pathologisch erniedrigt’, ‘normal’, und ‘pathologisch erhöht’ zu einem späteren Beobachtungszeitpunkt zeigten.

Die lokale Verträglichkeit wurde mithilfe des Irritations Scores in 5 Kategorien (0, 1, 2, 3, 4) überprüft und die Ergebnisse in Häufigkeitstabellen dargestellt.

Die Fallzahl dieser Phase I Studie wurde ohne biometrische Berechnungen festgelegt.

3.6.2 Statistische Methoden 305574 + 306882

Die statistische Auswertung der primären Zielvariablen zur Wirksamkeit (Veränderung des IGA von *Baseline* bis zum Ende der Studienmedikation), wurde mithilfe eines erweiterten Mantel-Haenszel Tests durchgeführt und auf Zentrumseffekte kontrolliert. Veränderungen zu *Baseline* wurden als Mittelwerte und Mediane berechnet und mit Hodges-Lehmann-Schätzungen zu Behandlungsunterschieden angegeben. Dabei zeigen negative Schätzwerte eine größere Wirksamkeit der Verumgruppe an.

Ein IGA Score von ‘Clear’, ‘Minimal’ oder ‘Mild’ am Ende der Studienmedikation wurde als Ansprechen auf die Behandlung bewertet. Ein IGA Score von ‘Clear’ oder ‘Minimal’ am Ende der Studienmedikation wurde als Behandlungserfolg bewertet. Beides wurde ebenfalls mithilfe eines erweiterten Mantel-Haenszel Tests beschrieben und auf Zentrumseffekte kontrolliert.

Relative Risiken wurden geschätzt um die Gruppen zu vergleichen. Konfidenzintervalle für die relativen Risiken waren testbasiert und daher nur im Falle der Nicht-Signifikanz valide. Weitere Analysen beinhalteten unter anderem die Zeit bis zum Behandlungserfolg.

Die Fallzahlberechnung beruhte auf folgenden Annahmen:

Eine Gruppengröße von 40 Patienten würde eine standardisierte Wirkungsgröße von 0,65 für die Veränderung des IGA mit mehr als 80% Power erlauben.

Nimmt man eine Erfolgsrate (‘Clear’ oder ‘Minimal’) im IGA von 20% für die Placebogruppe an, so würde eine Gruppengröße von 40 Patienten einen nominalen Unterschied von 35% (d.h. Erfolgsrate für Verum von 55%) mit einer Power von mehr als 80% erkennen.

4. ERGEBNISSE

4.1 Exposition

4.1.1 Exposition 305981

Zwei Dosisformulierungen wurden angewendet, 25 µg/g und 50 µg/g. Als zu behandelnde Fläche wurden 45 % der Körperoberfläche (KO) gewählt. Behandelt wurden insgesamt 30