

*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

Patienten (3 x 7 Verum-Patienten und 3 x 3 Placebo-Patienten) über 14 Tage in 3 Behandlungsgruppen.

Behandlung	Gesamt - Tagesdosis	Gesamtdosis der gesamten Behandlungsperiode
Gruppe 1: 25 µg/g, 21g auf 45% KO	525 µg	7350 µg
Gruppe 2: 50 µg/g, 21g auf 45% KO	1050 µg	14700 µg
Gruppe 2: 50 µg/g, 21g auf 45% KO (BID)	2100 µg	29400 µg

**Tabelle 11 Exposition 305981**

#### 4.1.2 Exposition 305574

Insgesamt 236 Patienten wurden randomisiert und erhielten Studienmedikation. Die Behandlungsdauer betrug im Median 84 Tage für die Vehikel, 5 µg/g, 25 µg/g, und 50 µg/g Gruppe und 83 Tage für die 12.5 µg/g Gruppe. Die Behandlungsdauer betrug zwischen 8 und 98 Tagen für die Vehikelgruppe, zwischen 10 und 102 Tagen für die 5 µg/g Gruppe, zwischen 4 und 92 Tagen für die 12.5 µg/g Gruppe, zwischen 9 and 145 Tagen für die 25 µg/g Gruppe und zwischen 16 und 110 Tagen für die 50 µg/g Gruppe.

Anzahl Patienten [n/N (%)]	Vehikel	5 µg/g	12.5 µg/g	25 µg/g	50 µg/g	Total
<b>Randomisiert</b>	<b>47 (100%)</b>	<b>45 (100%)</b>	<b>48 (100%)</b>	<b>48 (100%)</b>	<b>48 (100%)</b>	<b>236 (100%)</b>
<b>Studienmedikation abgeschlossen</b>	<b>37 (78.7%)</b>	<b>38 (84.4%)</b>	<b>35 (72.9%)</b>	<b>37 (77.1%)</b>	<b>41 (85.4%)</b>	<b>188 (79.7%)</b>

**Tabelle 12 Exposition 305574**

Die Salbenmenge, die ein Patient benötigte, war sehr stark abhängig von der betroffenen Körperoberfläche. Die Patienten waren angewiesen, nicht mehr als 100 g Studiensalbe pro Woche zu verwenden.

Während der 12wöchigen Behandlungsphase, wurde im Mittel 391.6 g, 490.3 g, 377.3 g, 410.3 g and 411.6 g Studienmedikation in der Vehikel, 5 µg/g, 12.5 µg/g, 25 µg/g, bzw. 50 µg/g Gruppe verwendet. Allerdings war die Standardabweichung sehr hoch, was auf sehr große interindividuelle Unterschiede schließen lässt.

### 4.1.3 Exposition 306882

Insgesamt 189 Patienten wurden randomisiert und erhielten Studienmedikation. Die Behandlungsdauer betrug im Median 84 Tage in allen Behandlungsgruppen. Die Behandlungsdauer betrug zwischen 11 und 98 Tagen für die Vehikel & Vehikel Gruppe, zwischen 14 und 92 Tagen für die 50 µg/g & Vehikel Gruppe, zwischen 36 und 91 Tagen für die 50 µg/g & 50 µg/g Gruppe und zwischen 15 und 91 Tagen für die Daivonex & Daivonex Gruppe.

Anzahl Patienten [n/N (%)]	Vehikel & Vehikel (N = 47)	50 µg/g & Vehikel (N = 48)	50 µg/g & 50 µg/g (N = 48)	Daivonex & Daivonex (N = 46)	Total (N = 189)
<b>Randomisiert</b>	<b>47 (100%)</b>	<b>48 (100%)</b>	<b>48 (100%)</b>	<b>46 (100%)</b>	<b>189 (100%)</b>
<b>Studienmedikation abgeschlossen</b>	<b>42 (89.4%)</b>	<b>46 (95.8%)</b>	<b>42 (87.5%)</b>	<b>41 (89.1%)</b>	<b>171 (90.5%)</b>

**Tabelle 13 Exposition 306882**

Wie bei der Parallelstudie 305574 war die Salbenmenge, die ein Patient benötigte, sehr stark abhängig von der betroffenen Körperoberfläche. Die Patienten waren auch in dieser Studie angewiesen, nicht mehr als 100 g Studiensalbe pro Woche zu verwenden.

Während der 12wöchigen Behandlungsphase, wurde im Mittel 538,3 g, 641.6 g, 453.7 g und 597.5 g in der Vehikel & Vehikel, der 50 µg/g & Vehikel, der 50 µg/g & 50 µg/g und der Daivonex & Daivonex Gruppe verwendet. Auch hier war die Standardabweichung sehr hoch, was auf sehr große interindividuelle Unterschiede schließen lässt.

### 4.1.4 Pharmakokinetik (305981)

Um eine potenzielle systemische Exposition mit Tisocalcitate zu bestimmen, wurden die Serumkonzentrationen von ZK 156942 (Tisocalcitate) und des Hauptmetaboliten ZK 159602 in den psoriatischen Patienten aller Behandlungsgruppen bestimmt. Da ein vergleichbares Studiendesign bei gesunden Männern vernachlässigbare systemische Exposition bei einmal täglicher Dosierung von 1050 µg gezeigt hatte, wurde mit der Analyse der Serumproben in Behandlungsgruppe 2 (1050 µg/Tag, einmal täglich) begonnen. In dieser Gruppe enthielten lediglich sechs Serumproben messbare Konzentrationen von ZK 156942 (Tisocalcitate) (siehe

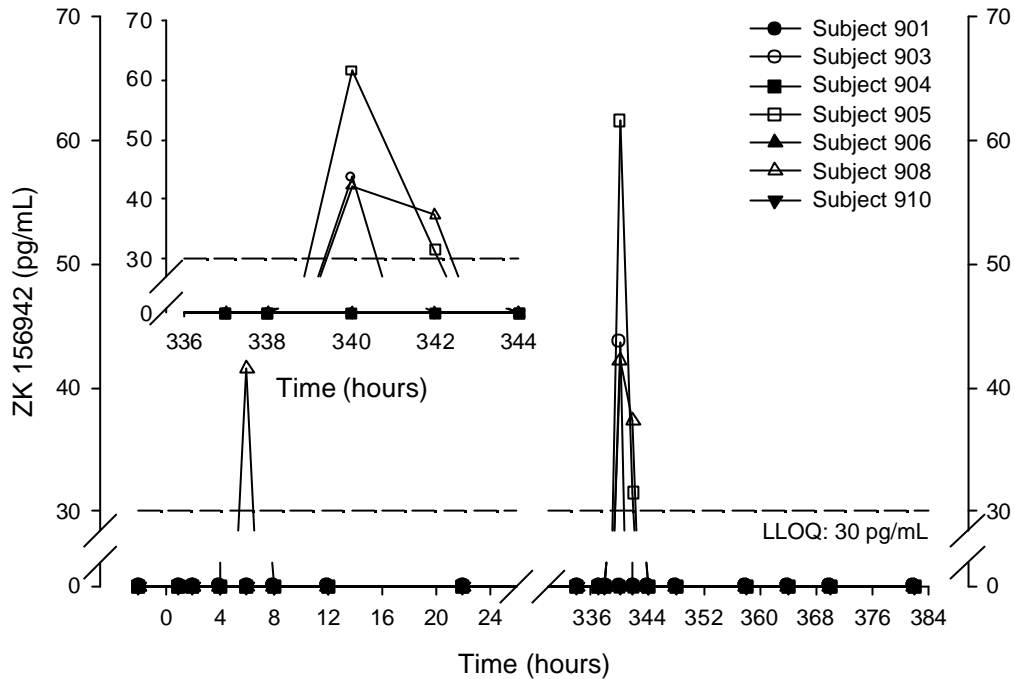
Abbildung 1). Keine der Proben enthielt ZK 159602. Lediglich einer von 7 Verum-Patienten (Patient 908), zeigte eine geringe Serumkonzentration von ZK 156942 in einer Probe (41.6 pg/mL) 6 Stunden nach Applikation der Salbe. Alle anderen nachweisbaren Serumkonzentrationen von bis zu 61.6 pg/mL wurden 2 to 4 h nach Applikation an Behandlungstag 14 bei den Patienten 903, 905 und 908 beobachtet.

Für eine ausführliche pharmakokinetische Evaluierung und die Berechnung der Fläche unter der Kurve (AUC) waren nicht genug positive Messpunkte verfügbar.

In Behandlungsgruppe 3 (2100 µg/Tag, zweimal tägliche Dosierung von 1050 µg) zeigten vier von sieben Verum-Patienten (Patienten 951, 953, 954 und 960) in insgesamt neun Proben messbare Serumkonzentrationen über dem LLOQ von ZK 156942 (siehe Abbildung 2). Alle messbaren Serumkonzentrationen (bis zu 144 pg/mL) wurden 2 bis 8 h nach Salbenapplikation an Behandlungstag 14 gemessen. Der Metabolit ZK 159602 wurde lediglich in einer Probe von Patient 960 2 h nach Salbenapplikation an Behandlungstag 14 detektiert. Obwohl eine gründliche pharmakokinetische Evaluierung nicht möglich erschien, wurde versucht die Fläche unter der Kurve ( $AUC_{(0-24h)}$ ) für Patienten 953 zu schätzen. Dieser Patient hatte messbare Serumkonzentrationen 2 bis 8 Stunden nach der Morgenapplikation an Tag 14, was einer  $AUC_{(0-24h \text{ Tag } 14)}$  von 0.62 ngxh/mL entsprach.

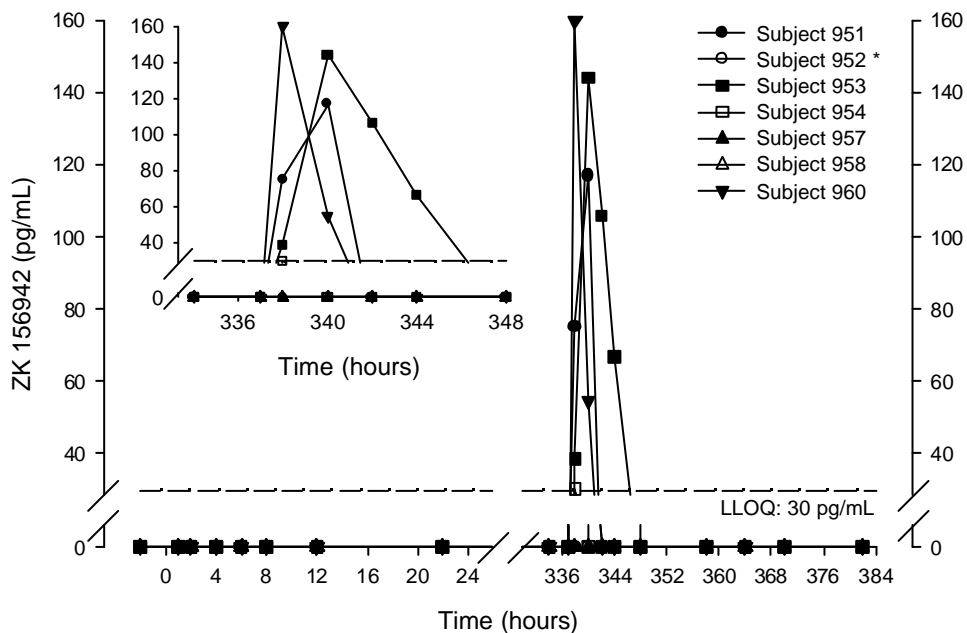
**Abbildung 1 Individuelle Serumkonzentrationsverläufe von ZK 156942 nach multipler dermaler Applikation von 1050 µg ZK 156942 einmal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen bei Psoriasis-Patienten**

Die kleine eingesetzte Graphik zeigt die gleichen Daten bei einer Vergrößerung des Zeitfensters zwischen 336 und 344 Stunden nach der ersten Salbenapplikation an Tag 1



**Abbildung 2 Individuelle Serumkonzentrationsverläufe von ZK 156942 nach multipler dermaler Applikation von 1050 µg ZK 156942 zweimal täglich (2100 µg Tagesdosis) über einen Zeitraum von 14 Tagen bei Psoriasis-Patienten**

Die kleine eingesetzte Graphik zeigt die gleichen Daten bei einer Vergrößerung des Zeitfensters zwischen 336 und 344 Stunden nach der ersten Salbenapplikation an Tag 1



## **4.1.5 Verträglichkeit**

### **4.1.5.1 Unerwünschte Ereignisse**

#### **4.1.5.1.1 Unerwünschte Ereignisse 305981**

Insgesamt wurden 40 unerwünschte Ereignisse bei 19 von 30 Patienten (63.3%) beobachtet: 10 UE in 5 Patienten der Vehikelgruppe, 6 UE in 3 Patienten in der 25 µg/g, 21g auf 45% KO Dosisgruppe, 6 UE in 3 Patienten in der 50 µg/g, 21g auf 45% KO Dosisgruppe, 13 UE in 6 Patienten in der 50 µg/g, 21g auf 45% KO zweimal täglich, und 5 UE in 2 in der Vehikelgruppe zweimal täglich.

Folgende UE wurden nach HARTS kodiert und mehr als einmal berichtet: Pruritus (N=8), Hauterkrankung (N=6), Vasodilatation (N=5), Kopfschmerzen (N=4), Akne (N=2), Herpes simplex (N=2) und Blutung an Injektionsstelle (nach Venenpunktion zur Blutentnahme, bzw. Applikation einer Verweilkanüle (N=2).

Bezüglich der maximalen Intensität wurden 27 UE als mild und 13 als moderat beschrieben. Keins der beschriebenen Symptome wurde von Patienten als schwer bezeichnet.

Bei 20 von 40 UE (50%) wurde ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation gesehen (möglich, wahrscheinlich, definitiv, siehe 3.5.1.1). Hiervon manifestierten sich 18 an der Haut.

#### **4.1.5.1.2 Unerwünschte Ereignisse 305574**

In allen Behandlungsgruppen wurden UE unabhängig von ihrer Kausalität mit ähnlicher Inzidenz berichtet (16 [34.0%] Patienten in der Vehikelgruppe, 18 [40.0%] Patienten in der 5 µg/g Gruppe, 24 [50.0%] Patienten in der 12.5 µg/g Gruppe, 19 [39.6%] Patienten in der 25 µg/g Gruppe, und 16 [33.3%] Patienten in der 50 µg/g Gruppe.

Bei 10 [21.3%], 9 [20.0%], 14 [29.2%], 11 [22.9%] bzw. 10 [20.8%] Patienten in der Vehikel-, 5 µg/g, 12.5 µg/g, 25 µg/g, und 50 µg/g Gruppe wurde ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation gesehen (möglich, wahrscheinlich, definitiv).

Häufig wurden kutane UE dokumentiert, die bei Psoriatikern im Laufe ihrer Krankheit beobachtet werden und schon bei der *Baseline*-Untersuchung mit erhöhter Prävalenz berichtet wurden. Derartige UE waren also als Verschlechterung des Ausgangsbefunds zu verstehen. Die am häufigsten berichteten kutanen UE waren ‚worsening of Psoriasis‘ und ‚pruritus‘.

Die am häufigsten berichteten systemischen UE waren jahreszeitbedingte UE wie Rhinitis, Husten und Bronchitis, sowie Gastroenteritis oder Kopfschmerzen. Bei keinem dieser UE wurde ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen. Die große Mehrheit dieser UE wurde von den Prüfarzten als ‚mild‘ oder ‚moderate‘ klassifiziert.

**Tabelle 14: Zusammenfassung der Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis (ITT Population)**

Anzahl der Patienten	Patienten mit mindestens 1 UE				
	Vehikel (N = 47)	5 µg/g (N = 45)	12.5 µg/g (N = 48)	25 µg/g (N = 48)	50 µg/g (N = 48)
<b>Alle UE</b>	16 (34.0%)	18 (40.0%)	24 (50.0%)	19 (39.6%)	16 (33.3%)
UE mit Kausalbeziehung zur Studienmedikation <sup>a</sup>	10 (21.3%)	9 (20.0%)	14 (29.2%)	11 (22.9%)	10 (20.8)
<b>Kutane UE</b>	9 (19.1%)	12 (26.7%)	12 (25.0%)	9 (18.8%)	10 (20.8%)
Kutane UE mit Kausalbeziehung zur Studienmedikation <sup>a</sup>	9 (19.1%)	9 (20.0%)	11 (22.9%)	7 (14.6%)	9 (18.8%)
<b>Calcium Homöostase UE</b>	1 (2.1%)	0	2 (4.2%)	4 (8.3%)	1 (2.1%)
Calcium Homöostase UE mit Kausalbeziehung zur Studienmedikation <sup>a</sup>	1 (2.1%)	0	2 (4.2%)	4 (8.3%)	1 (2.1%)
<b>Alle SUE</b>	1 (2.1%)	1 (2.2%)	1 (2.1%)	2 (4.2%)	0
SUE mit Kausalbeziehung zur Studienmedikation <sup>a</sup>	0	1 (2.2%)	0	0	0
<b>Studienabbruch wegen</b>					
Eines UE	5 (10.6%)	5 (11.1%)	5 (10.4%)	9 (18.8%)	5 (10.4%)
Eines UE mit Kausalbeziehung zur Studienmedikation	5 (10.6%)	5 (11.1%)	5 (10.4%)	8 (16.7%)	3 (6.3)
Eines SUE	0	1 (2.2%)	0	1 (2.2%)	
<b>Tod</b>	0	0	0	0	0

UE = Unerwünschtes Ereignis (codiert nach MedDRA Version 6.0), ITT = intent to treat; N = Gesamtanzahl der Patienten; n = Anzahl der Patienten, 5, 12.5, 25, 50 µg/g = 5, 12.5, 25, 50 µg/g Tisocalcitate  
SUE = Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (vgl. Definition in 3.5.1.1)

<sup>a</sup> Kausalbeziehung zur Studienmedikation wurde vom Prüfarzt als möglich, wahrscheinlich oder definitiv beurteilt, siehe 3.5.1.1

Bei 8 Patienten wurden UE berichtet, die Veränderungen in der Calcium-Homöostase reflektierten (1 [2.1%] Patient in der Vehikelgruppe, 2 [4.2%] Patienten in der 12.5 µg/g, 4 [8.3%] Patienten in der 25 µg/g, and 1 [2.1%] in der 50 µg/g Gruppe). Hiervon wurde bei einem Patient in der 12.5 µg/g Gruppe Hypercalcämie und bei 7 Patienten erhöhte Calciumexkretion im Urin beobachtet.

Aufgrund eines UE beendeten 29 Patienten der Patienten vorzeitig die Behandlung (5 [10.6%] Patienten in der Vehikelgruppe, 5 [11.1%] Patienten in der 5 µg/g Gruppe, 5 [10.4%] Patienten in der 12,5 µg/g, 9 [18.8%] Patienten in der 25 µg/g, and 5 [10.4%] in der 50 µg/g Gruppe). Drei

dieser Patienten beendeten nur die Behandlung des Gesichts und behandelten ihren Körper weiter (1 in der 12.5 µg/g and 2 in der 25 µg/g Gruppe).

Fünf Patienten berichteten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) während der Behandlung. Bei einem SUE sah der Prüfarzt einen wahrscheinlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation (,worsening of psoriasis‘). Dieses SUE führte zum Studienabbruch des Patienten. Für die anderen 4 SUE sahen die Prüfarzte keinen kausalen Zusammenhang.

#### **4.1.5.1.3 Unerwünschte Ereignisse 306882**

In allen Behandlungsgruppen wurden UE unabhängig von ihrer Kausalität mit ähnlicher Inzidenz berichtet (16 [34.0%] Patienten Vehikel & Vehikel, 14 [29.2%] Patienten 50 µg/g & Vehikel, 15 [31.3%] Patienten 50 µg/g & 50 µg/g und 15 [32.6%] Daivonex & Daivonex).

Ein kausaler Zusammenhang (möglich, wahrscheinlich, definitiv) zur Studienmedikation wurde am häufigsten in der Vehikel & Vehikel Gruppe beschrieben (7 (14.9%) Patienten versus 3 (6.3%) Patienten in der 50 µg/g & Vehikel, 4 (8.3%) in der 50 µg/g & 50 µg/g, bzw. 5 (10.9%) Patienten in der Daivonex & Daivonex Gruppe.



**Tabelle 15: Zusammenfassung der Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis (ITT Population)**

Anzahl der Patienten	Patienten mit mindestens 1 UE n/N (%)			
	Vehikel & Vehikel (N = 47)	50 µg/g & Vehikel (N = 48)	50 µg/g & 50 µg/g (N = 48)	Daivonex & Daivonex (N = 46)
<b>Alle UE</b>	16 (34.0%)	14 (29.2%)	15 (31.3%)	15 (32.6%)
UE mit Kausalbeziehung zur Studienmedikation <sup>a</sup>	7 (14.9%)	3 (6.3%)	4 (8.3%)	5 (10.9%)
<b>Kutane UE</b>	7 (14.9%)	6 (12.5%)	6 (12.5%)	5 (10.9%)
Kutane UE mit Kausalbeziehung zur Studienmedikation <sup>a</sup>	5 (10.6%)	3 (6.3%)	4 (8.3%)	2 (4.3%)
<b>Calcium Homöostase UE</b>	4 (8.5%)	2 (4.2%)	0	4 (8.7%)
Calcium Homöostase UE mit Kausalbeziehung zur Studienmedikation <sup>a</sup>	3 (6.4%)	0	0	4 (8.7%)
<b>Alle SUE</b>	1 (2.1%)	0	0	0
SUE mit Kausalbeziehung zur Studienmedikation <sup>a</sup>	0	0	0	0
<b>Studienabbruch wegen</b>				
Eines UE	4 (8.5%)	1 (2.1%)	1 (2.1%) <sup>b</sup>	4 (8.7%)
Eines UE mit Kausalbeziehung zur Studienmedikation	2 (4.3%)	0	1 (2.1%) <sup>d</sup>	2 (4.3%)
Eines SUE	0	0	0	0
<b>Tod</b>	0	0	0	0

UE = Unerwünschtes Ereignis (codiert nach MedDRA Version 6.0), ITT = intent to treat; N = Gesamtanzahl der Patienten; n = Anzahl der Patienten

SUE = Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (vgl. Definition in 3.5.1.1)

<sup>a</sup> Relation zur Studienmedikation wurde vom Prüfarzt als möglich, wahrscheinlich oder definitiv beurteilt, siehe 3.5.1.1

<sup>b</sup> Kontaktdermatitis wurde bei einem Patienten beobachtet nachdem dieser irrtümlich 50 µg/g Tisocalcitate auf gesunde Haut aufgetragen hatte. Dem Patienten wurde angeraten die Applikation auf gesunde Haut zu beenden, aber mit der Behandlung der psoriatischen Plaques fortzufahren. Irrtümlicherweise wurde dieser Patient dokumentiert als habe er die Behandlung mit Studienmedikation aufgrund eines UEs abgebrochen, obwohl er die Behandlung bis zum Studienende gemäß Studienprotokoll fortgeführt hat.

Von 60 Patienten mit UE zeigten 24 kutane UE mit meist milder Intensität. Viele dieser UE werden regelmäßig bei Psoriasispatienten gesehen und wurden auch bei der *Baseline*untersuchung mit hoher Prävalenz dokumentiert. Die häufigsten kutanen UE waren ‚worsening of psoriasis‘ und ‚itch‘.

Die am häufigsten berichteten systemischen UE waren jahreszeitbedingte UE wie Nasopharyngitis, virale Infektion, Sinusitis maxillaris und Bronchitis, sowie Kopfschmerzen. Keins dieser UE wurde von einem Prüfarzt als möglicherweise in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend dokumentiert. Die große Mehrheit dieser UE wurde von den Prüfarzten als ‚mild‘ oder ‚moderate‘ klassifiziert.

Insgesamt wurden bei 10 Patienten (4, 2, 4 Vehikel & Vehikel, 50 µg/g & Vehikel, bzw. Daivonex & Daivonex) UE, im Sinn von Veränderungen der Calcium-Homöostase, dokumentiert. Für einen Anstieg der Calciumexkretion wurde ein Kausalzusammenhang mit Vehikel und Daivonex vermutet (bei 3 [6.4%] bzw. 4 [8.7%] Patienten). Solche UE wurden für keinen Patienten in den Tisocalcitate Behandlungsgruppen dokumentiert.

Neun Patienten brachen die Behandlung mit Studienmedikation wegen eines UE vorzeitig ab (4 [8.5%] Patienten Vehikel & Vehikel, 1 [2.1%] Patient 50 µg/g & Vehikel, bzw. 4 [8.7%] Patienten Daivonex & Daivonex). Ein Patient (50 µg/g & 50 µg/g) behandelte nicht nur psoriatische sondern auch gesunde Haut. Nachdem er eine Kontaktallergie auf gesunder Haut entwickelte, brach er die Behandlung gesunder Haut ab, führte jedoch die Behandlung psoriatischer Haut gemäß Studienprotokoll fort.

Vier Patienten brachen vorzeitig wegen in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehender UE vorzeitig ab (2 Patienten Vehikel & Vehikel und 2 Patienten Daivonex & Daivonex).

Ein Patient in der Vehikel & Vehikel Gruppe zeigte ein SUE (,benign thyroid nodule‘, operative Entfernung eines benignen Schilddrüsen-Tumors) ohne Kausalzusammenhang zur Behandlung. Die Studienmedikation wurde mit unveränderter Dosierung fortgeführt.

#### **4.1.5.2 Sicherheitslabor**

Weder in der Phase I Studie 305981 noch in den beiden Phase II Studien 305574 und 306882 wurden für die untersuchten Laborparameter Trends oder dosisabhängige Effekte beobachtet. In allen Behandlungsgruppen gab es lediglich unspezifische Veränderungen, die nicht auf Substanzeffekte schließen ließen.

##### **4.1.5.2.1 Calcium**

###### **4.1.5.2.1.1 Calcium 305981**

Für keinen der Calcium-Homöostase Parameter (Serum und Urin) wurden klinisch relevante Veränderungen beobachtet. Es gab keine Hinweise auf Unterschiede zwischen Vehikel und Tisocalcitate oder zwischen den verschiedenen Konzentrations- und Dosierungsstufen.

Ein Patient (903, siehe unterstrichene Werte unten) zeigte Calciumexkretionswerte über den oberen Referenzbereich von 10 mmol/l bei normalen Serum Calcium Werten.

Lab. parameter: Calcium  
 Sample type lab key: 2 - urin  
 Treatment: SH F597 F  
 Random. number: 903

Unit	Lower reference limit	Upper reference limit	Period key item	Time key first level	Time key second level	Value	classification
mmol/d	2.5	7.5	baseline	-3 Tags	treatment	9.7	high
				-2 Tags	treatment	7.83	high
				-1 Tag	treatment	8.93	high
			treatment	Tag 4	-2h pre	7.96	high
				Tag 5	-2h pre	8.78	high
				Tag 6	-2h pre	8.1	high
				Tag 7	-2h pre	9.45	high
				Tag 8	-2h pre	9.11	high
				Tag 9	-2h pre	7.98	high
				Tag 10	-2h pre	8.05	high
				<b>Tag 11</b>	<b>-2h pre</b>	<b>10.15</b>	<b>high</b>
				<b>Tag 12</b>	<b>-2h pre</b>	<b>10.82</b>	<b>high</b>
				<b>Tag 13</b>	<b>-2h pre</b>	<b>10.2</b>	<b>high</b>
				<b>Tag 14</b>	<b>-2h pre</b>	<b>11.44</b>	<b>high</b>
			follow up	Tag 1	treatment	8.98	high

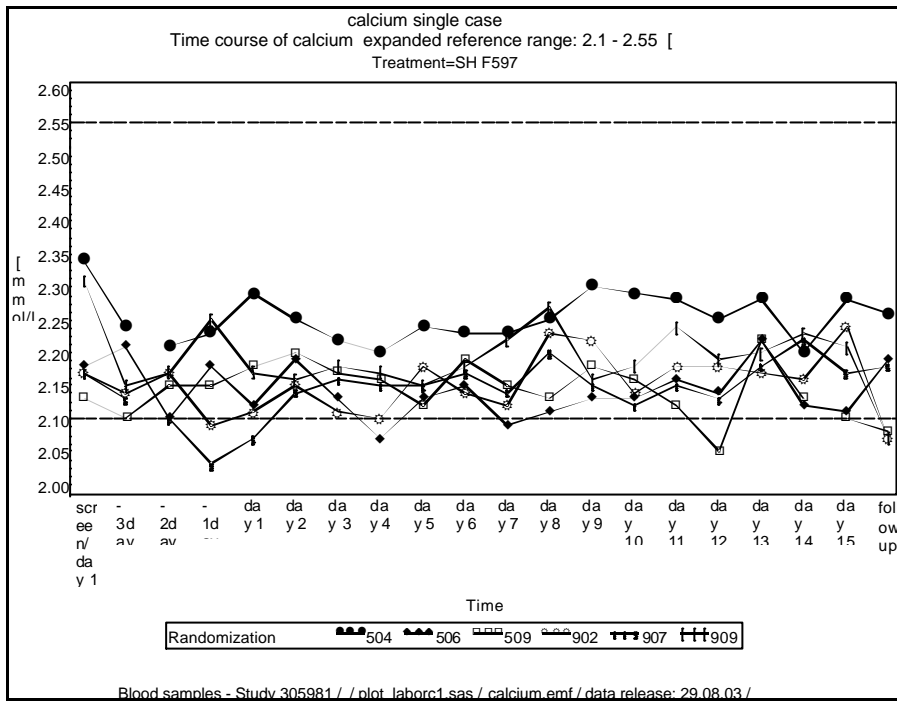
Ein Patient (510, siehe unterstrichene Werte unten) zeigte extrem niedrige Calciumexkretionswerte im Verlauf der Studie.

Lab. parameter: Calcium  
 Sample type lab key: 2 - urin  
 Treatment: SH F597 E  
 Random. number: 510

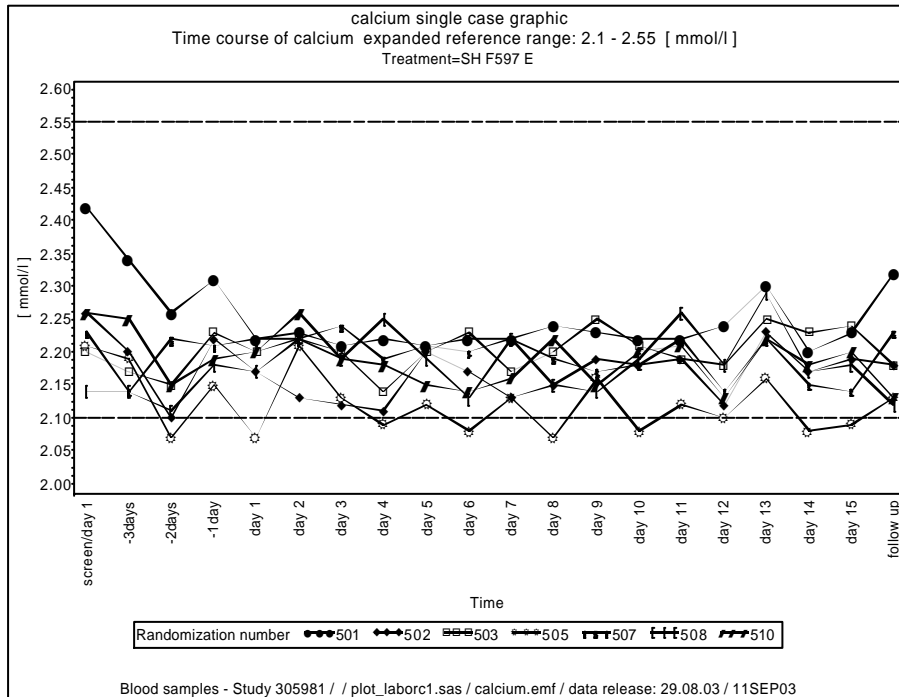
Unit	Lower reference limit	Upper reference limit	Period key item	Time key first level	Time key second level	Value	classification
mmol/d	2.5	7.5	Screening	Tag 1	treatment	1.72	low
			baseline	-3 Tags	treatment	1.54	low
				-2 Tags	treatment	1.52	low
				-1 Tag	treatment	1.24	low
			treatment	Tag 1	-2h pre	0.99	low
				Tag 2	-2h pre	1.59	low
				<b>Tag 3</b>	<b>-2h pre</b>	<b>0.39</b>	<b>low</b>
				<b>Tag 4</b>	<b>-2h pre</b>	<b>0.95</b>	<b>low</b>
				Tag 5	-2h pre	1.16	low
				<b>Tag 6</b>	<b>-2h pre</b>	<b>0.68</b>	<b>low</b>
				<b>Tag 7</b>	<b>-2h pre</b>	<b>0.92</b>	<b>low</b>
				<b>Tag 8</b>	<b>-2h pre</b>	<b>0.71</b>	<b>low</b>
				Tag 9	-2h pre	1.43	low
				Tag 10	-2h pre	1.14	low
				Tag 11	-2h pre	1.13	low
				<b>Tag 12</b>	<b>-2h pre</b>	<b>0.93</b>	<b>low</b>
				<b>Tag 13</b>	<b>-2h pre</b>	<b>0.86</b>	<b>low</b>
				<b>Tag 14</b>	<b>-2h pre</b>	<b>0.84</b>	<b>low</b>
			follow up	Tag 1	treatment	1.03	low

Abbildung 3, Abbildung 4, Abbildung 5, Abbildung 6 und Abbildung 7 zeigen den Verlauf der Serum Calcium Konzentrationen in den jeweiligen Behandlungsgruppen.

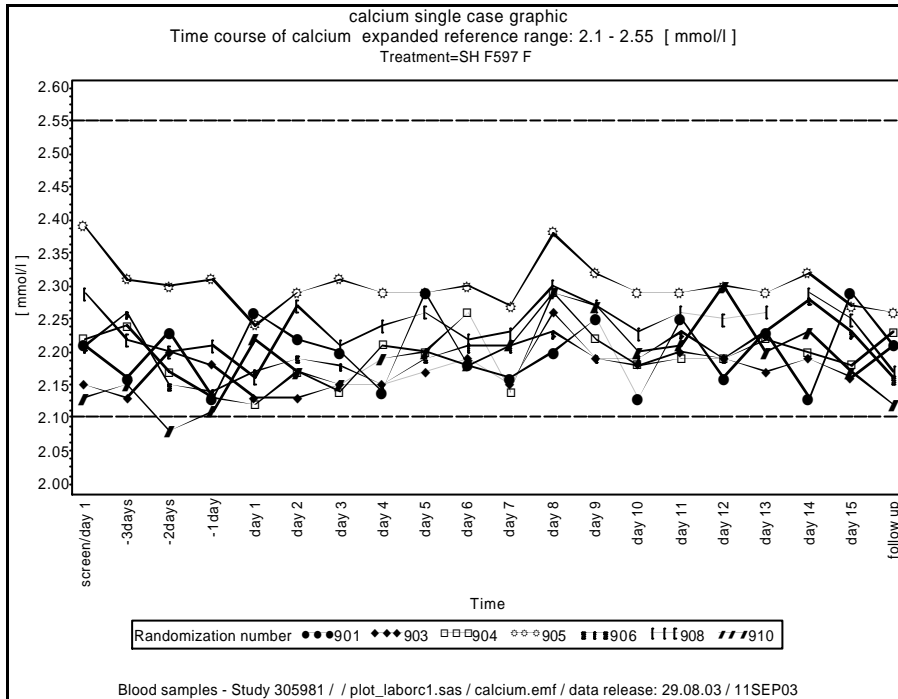
**Abbildung 3: Calciumkonzentrationen im Serum im Verlauf: SH F00597PD Placebogruppe**



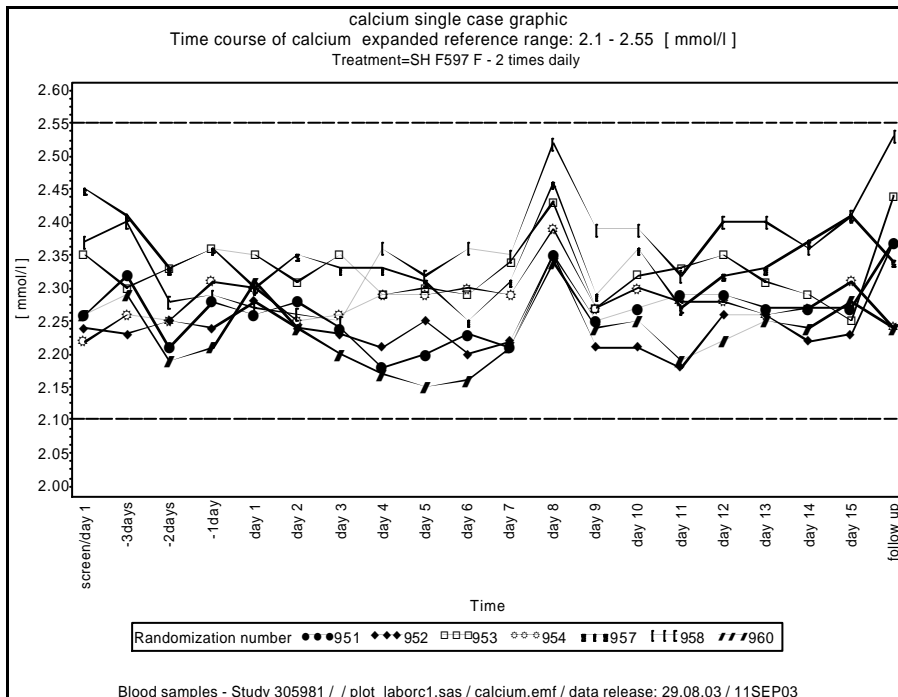
**Abbildung 4: Calciumkonzentrationen im Serum im Verlauf: Behandlungsgruppe SH F00597E: 25 mg/g, 21g auf 45% KO**



**Abbildung 5: Calciumkonzentrationen im Serum im Verlauf: Behandlungsgruppe SH F00597F: 50 mg/g, 21g auf 45% KO**



**Abbildung 6: Calciumkonzentrationen im Serum im Verlauf: Behandlungsgruppe SHF00597F: 50 mg/g, 21g auf 45% KO**



**Abbildung 7: Calciumkonzentrationen im Serum im Verlauf: Behandlungsgruppe SH F00597PD zweimal täglich Placebo Gruppe**

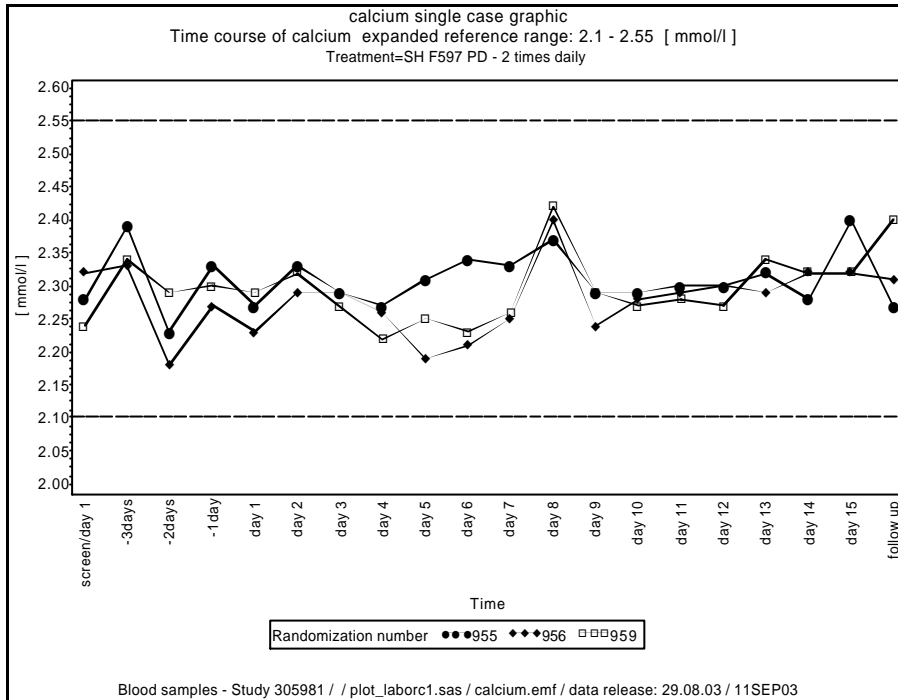
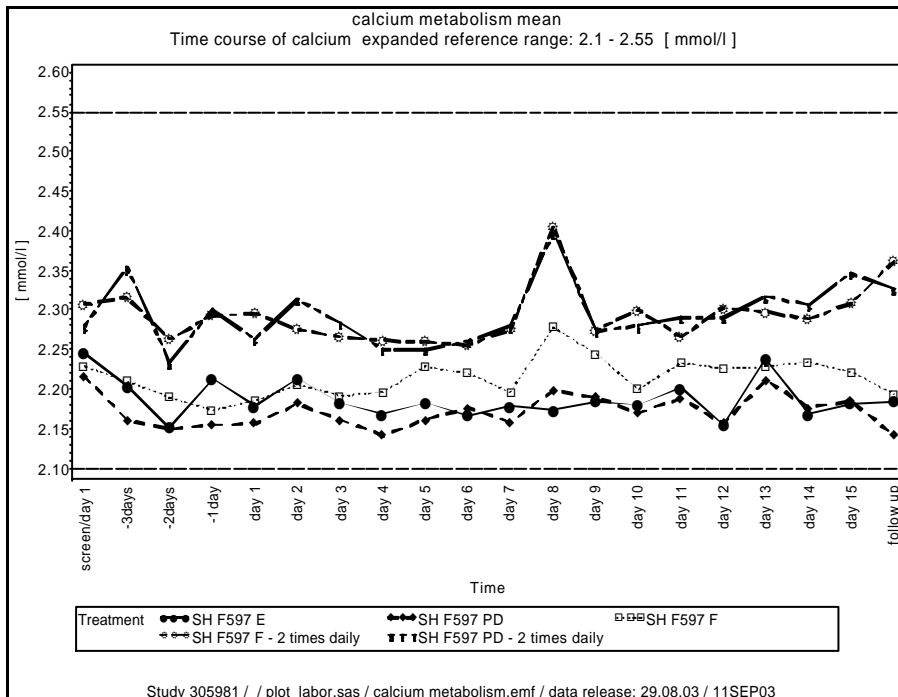


Abbildung 8 zeigt den Verlauf des Mittelwerts der Serum Calcium Konzentration für jede Behandlungsgruppe.

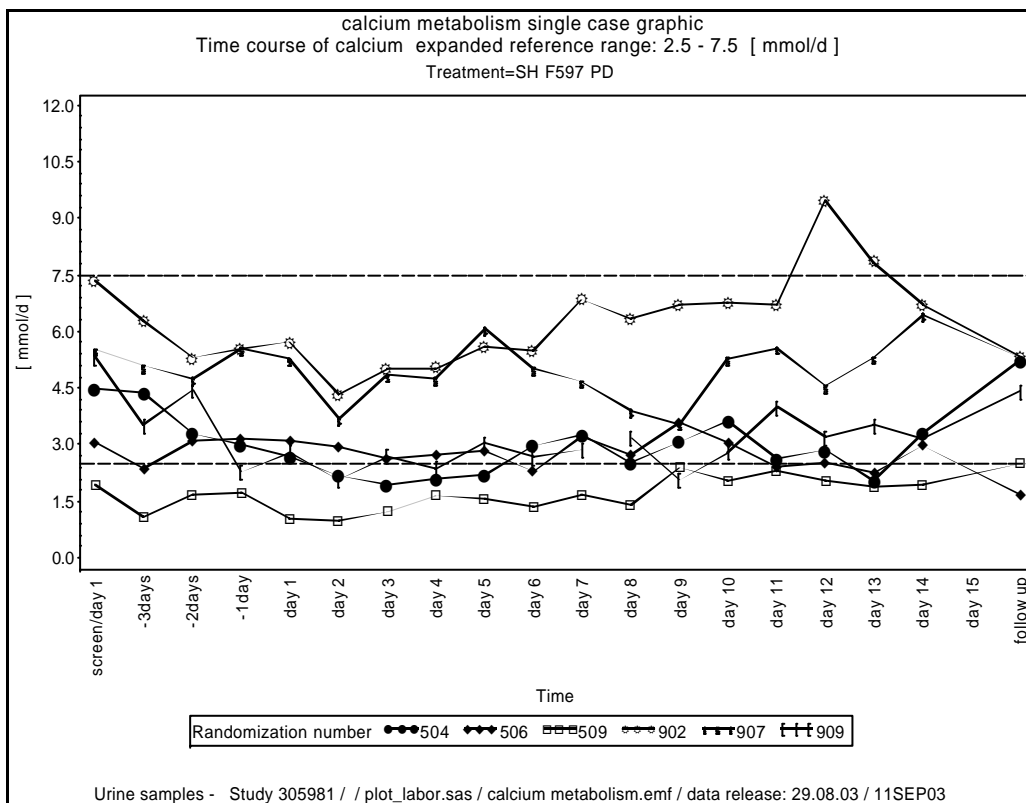
**Abbildung 8: Mittelwerte der Calciumkonzentration im Serum im Verlauf für jede Behandlungsgruppe**



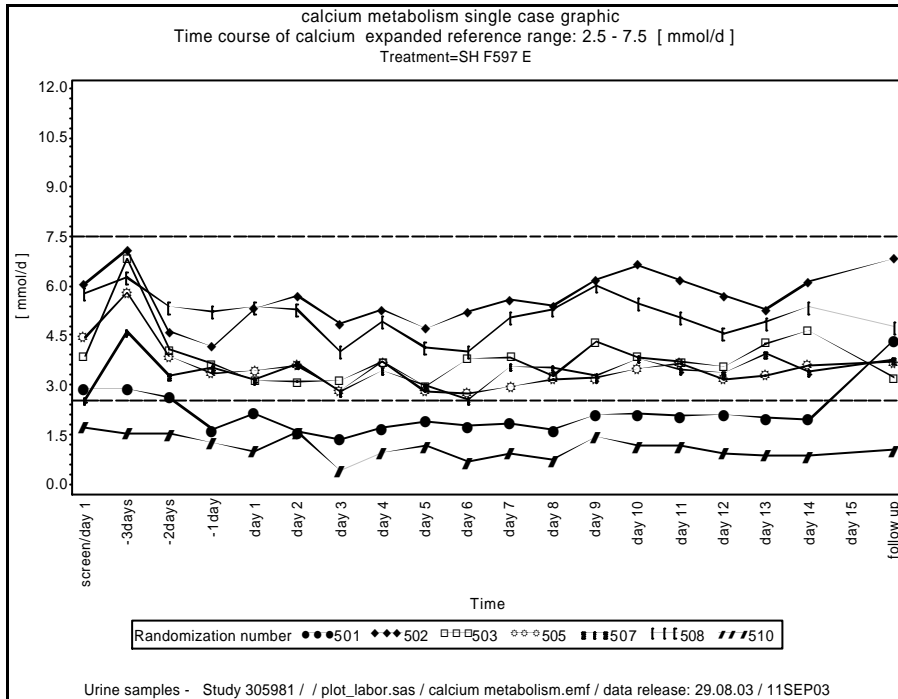
Ein Gipfel kann an Tag 8 für die Behandlungsgruppen SH F00597F: 50 µg/g, 21g auf 45% KO einmal täglich, SHF00597F: 50 µg/g, 21g auf 45% KO zweimal täglich sowie für die zweimal tägliche Placebo (SH F00597PD) Gruppe beobachtet werden. Dieser Gipfel kann in Verbindung mit der Standarddiät der Patienten gebracht werden (verspätete Antwort auf die alle 3 Tage wechselnde Diät).

Abbildung 9, Abbildung 10, Abbildung 11, Abbildung 12 und Abbildung 13 zeigen die Calcium Exkretion im 24 Stunden Sammelurin im Verlauf der Studie für jede Behandlungsgruppe.

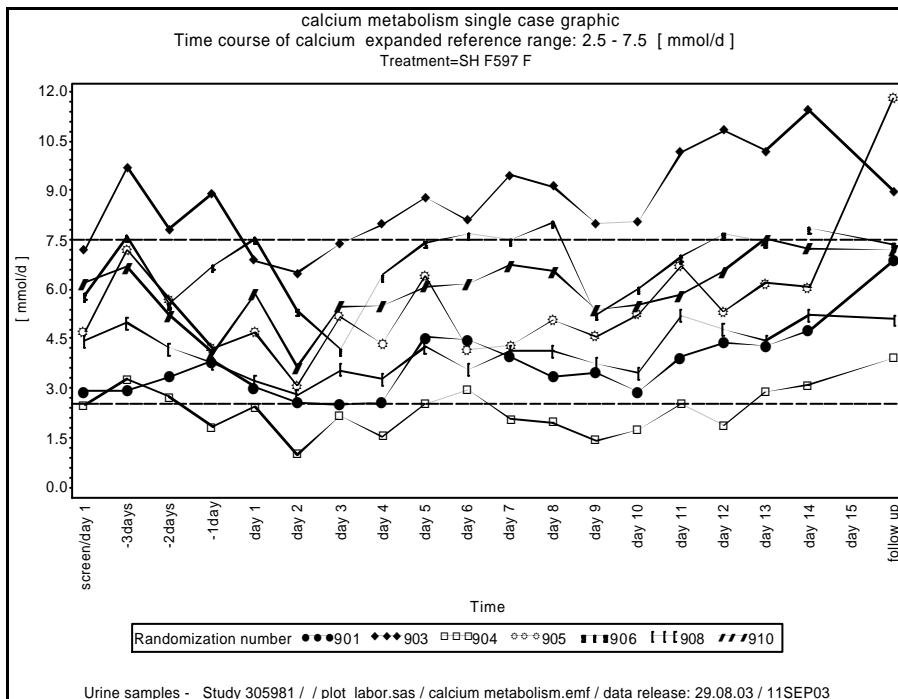
**Abbildung 9: Calciumexkretion im 24 h Sammelurin: SH F00597PD Placebogruppe**



**Abbildung 10: Calciumexkretion im 24 h Sammelurin: SH F0059E: 25 mg/g, 21g auf 45% KO einmal täglich**

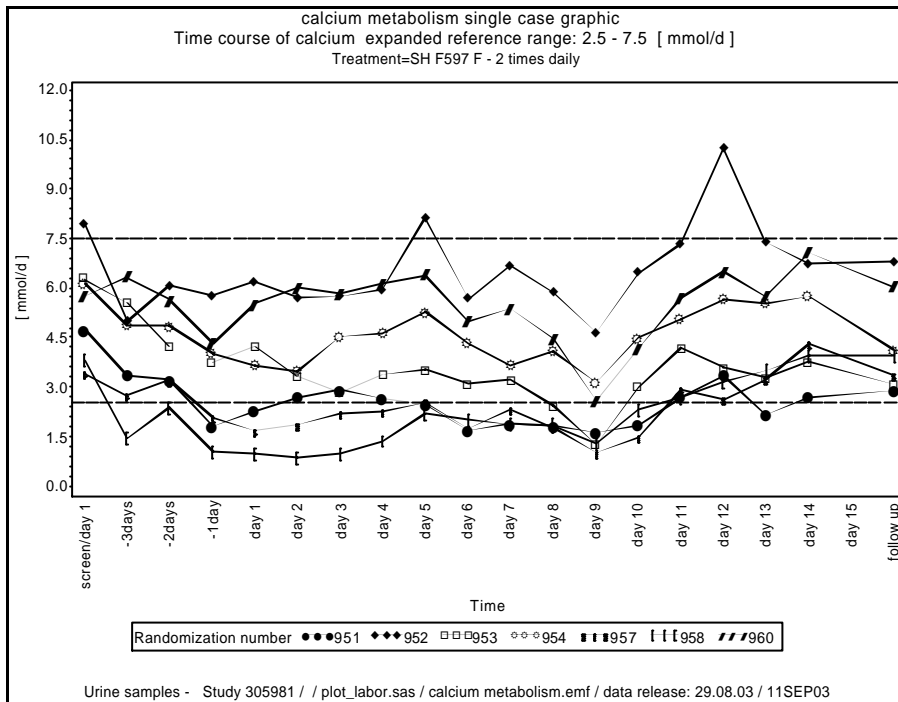


**Abbildung 11: Calciumexkretion im 24 h Sammelurin: SH F0059F: 50 mg/g, 21g auf 45% KO einmal täglich**





**Abbildung 12: Calciumexkretion im 24 h Sammelurin: SH F00597F: 50 mg/g, 21g auf 45% KO zweimal täglich**



**Abbildung 13: Calciumexkretion im 24 h Sammelurin: SH F00597PD zweimal täglich Placebo**

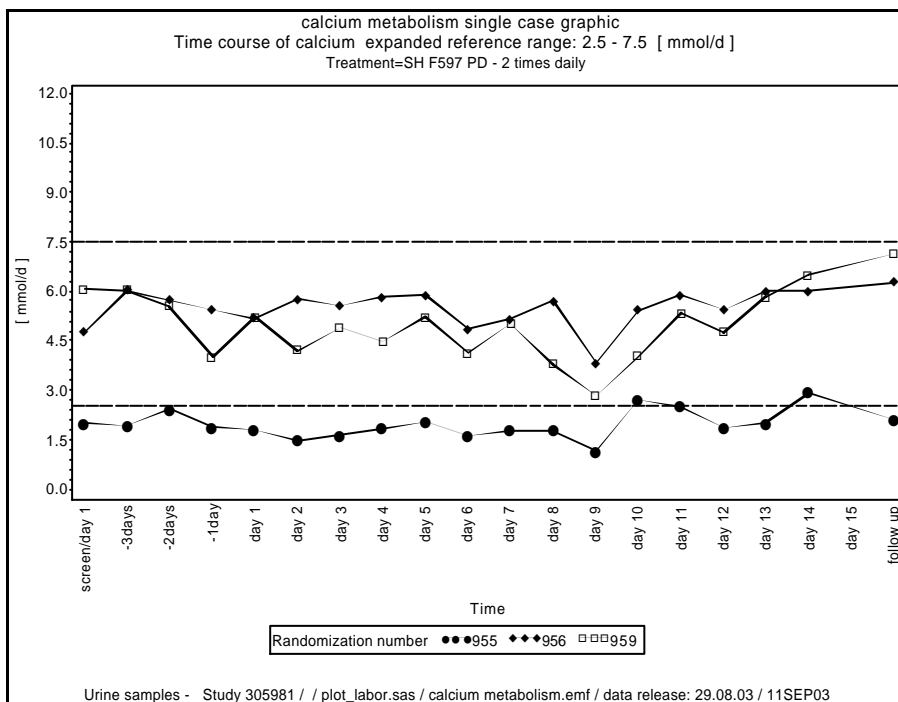
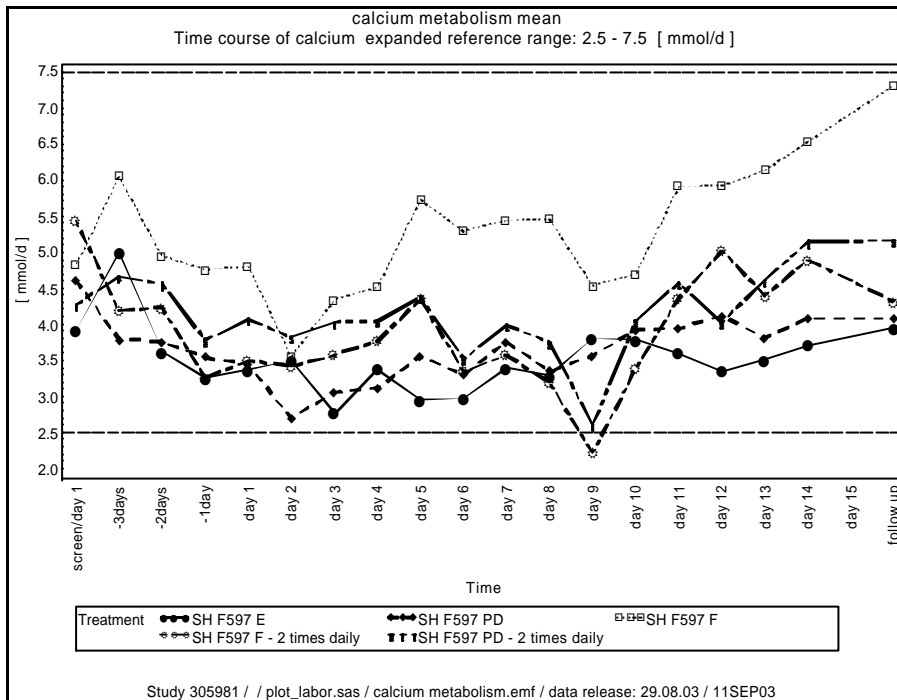


Abbildung 14 zeigt die Mittelwerte der Calciumexkretion im 24 Stunden Sammelurin im Verlauf der Studie für jede Behandlungsgruppe.

**Abbildung 14: Mittelwerte der Calciumexkretion im 24 h Sammelurin für jede Behandlungsgruppe**



### Weitere Parameter der Calcium Homöostase

25-hydroxycholecalciferol, 1,25-dihydroxycholecalciferol, Parathormon, Calcitonin, Osteocalcin und knochenspezifische alkalische Phosphatase wurden mit deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median und Maximum). Sie zeigten keine klinisch relevanten Veränderungen der Calcium-Homöostase (in Serum oder Urin) vor und während der Behandlungsphase. Es gab keine Hinweise auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und der Placebogruppe.

Isolierte Erhöhungen von 1,25-dihydroxycholecalciferol (Vitamin D<sub>3</sub>) wurden bei 3 Patienten beobachtet, siehe unterstrichene Werte unten. Es gab jedoch keinerlei Hinweise auf Störungen im Calcium Metabolismus nach Auswertung von Laborwerten, Patientenanamnese und körperlicher Untersuchung.

Lab. parameter: 1,25-dihydroxycholecalciferol (vit-D)  
 Sample type lab key: 1 - blood  
 Treatment: SH F597 E

Random. number	Unit	Lower reference limit	Upper reference limit	Period key item	Time key first level	Time key second level	Value	Classification
501 pg/ml	18.7	47.7		<i>Screening</i> Tag 1	treatment	12.8	low	
				treatment Tag 1	-2h pre	48.2	high	
				Tag 2	-2h pre	65.3	high	
				follow up Tag 1	treatment	14.9	low	
502 pg/ml	18.7	47.7		treatment Tag 1	-2h pre	65	high	
				<b>Tag 2</b>	<b>-2h pre</b>	<b>96.6</b>	<b>high</b>	

Lab. parameter: 1,25-dihydroxycholecalciferol (vit-D)  
 Sample type lab key: 1 - blood  
 Treatment: SH F597 F

Random. number	Unit	Lower reference limit	Upper reference limit	Period key item	Time key first level	Time key second level	Value	Classification
901 pg/ml	18.7	47.7		treatment Tag 8	-2h pre	65.8	high	
				Tag 15	-2h pre	48.5	high	
				follow up Tag 1	treatment	50.2	high	
903 pg/ml	18.7	47.7		treatment Tag 8	-2h pre	58.8	high	
				Tag 15	-2h pre	67.6	high	
904 pg/ml	18.7	47.7		treatment Tag 15	-2h pre	48.6	high	
905 pg/ml	18.7	47.7		treatment Tag 8	-2h pre	55.3	high	
<b>906 pg/ml</b>	<b>18.7</b>	<b>47.7</b>		<b>treatment Tag 8</b>	<b>-2h pre</b>	<b>85.2</b>	<b>high</b>	
				<b>follow up Tag 1</b>	<b>treatment</b>	<b>95.2</b>	<b>high</b>	
<b>910 pg/ml</b>	<b>18.7</b>	<b>47.7</b>		<b>treatment Tag 8</b>	<b>-2h pre</b>	<b>76.2</b>	<b>high</b>	
				<b>follow up Tag 1</b>	<b>treatment</b>	<b>89.1</b>	<b>high</b>	

#### 4.1.5.2.1.2 Calcium 305574

In allen Behandlungsgruppen, eingeschlossen Vehikel, wurden Schwankungen der Calcium Homöostase Parameter beobachtet. Besonders große Schwankungen wurden bei der Calciumexkretion im 24 Stunden Sammelurin gesehen. Allerdings zeigten sich keine generellen Trends zu einem Anstieg der Calciumspiegel in Serum oder Blut und keine Dosisabhängigkeit. Calcium Homöostase Parameter wurden zu *Screening* (Visite 1)/*Baseline* (Visite2), Tag 5 (Visite 3), Tag 28 (Visite 5), Tag 56 (Visite 6) und am Tag 84 (Visite 7) bestimmt. Dies beinhaltete 24 Stunden Sammelurin zur Bestimmung von Calcium und Kreatinin Exkretion sowie Blutentnahmen zur Bestimmung der Serum Calciumspiegel. Zusätzlich wurden bei *Screening* und am Tag 84 (Visite 7) Parathormon (PTH) und 25 hydroxyvitamin D3 [25-(OH) vitamin D3] bestimmt.

Calcium Homöostase Parameter an der *Screening/Baseline* Visite und letzte Untersuchung sind in

Tabelle 16 für die ITT Population zusammengefasst. Mittelwerte der Calciumexkretion und des Serum Calciums zu jeder Visite sind graphisch präsentiert in

Abbildung 15 und Abbildung 16.

Der sensitivste Parameter für eine eventuelle Störung im Calcium Metabolismus ist eine erhöhte Calciumexkretion im 24 Stunden Sammelurin. Die Mittelwerte der quantitativ bestimmten Calciumexkretion im 24 h Urin waren am Ende der Behandlung in allen Gruppen nahezu unverändert (siehe

Tabelle 16) mit einer mittleren absoluten Veränderung von *Baseline* bis letzter Visite von -0.93 mmol/d in der Vehikel, -0.73 mmol/d in der 5 µg/g, -1.1 mmol/d in der 12.5 µg/g, 0.53 mmol/d in der 25 µg/g und 0.23 mmol/d in der 50 µg/g Gruppe.

Die Anzahl der Patienten mit Werten oberhalb des Referenzbereiches (7.5 mmol/d für Männer und 6.2 mmol/d für Frauen) war in jeder Behandlungsgruppe vergleichbar zwischen *Baseline* und letzter Untersuchung (bei der letzten Untersuchung 8, 11, 5, 10 bzw. 7 Patienten Vehikel, 5 µg/g, 12.5 µg/g, 25 µg/g und 50 µg/g zu 12, 11, 10, 8 bzw. 5 Patienten bei *Baseline*).

**Tabelle 16: Calcium-Homöostase: Zusammenfassung der Laborwerte bei *Baseline* und am Ende der Studie (ITT Population 305574)**

<b>Calcium-Homöostase Parameter</b>	<b>Vehikel</b>	<b>5 µg/g</b>	<b>12.5 µg/g</b>	<b>25 µg/g</b>	<b>50 µg/g</b>
<b>Calcium (Urin)</b>					
<i>Baseline</i>	N = 47	N = 45	N = 46	N = 48	N = 48
Mittelwert Calcium (Urin) (SD) [mmol/d]	5.28 (3.47)	5.34 (3.21)	5.18 (3.40)	4.77 (2.80)	4.33 (2.38)
Patienten oberhalb des Referenzbereichs <sup>a</sup> (n[%])	12 (25.5%)	11 (24.4%)	10 (21.7%)	8 (16.7%)	5 (10.4%)
Letzte Untersuchung <sup>a</sup>	N = 42	N = 42	N = 39	N = 42	N = 43
Mittelwert Calcium (Urin) (SD) [mmol/d]	4.66 (2.54)	4.81 (3.32)	4.07 (2.75)	5.26 (3.93)	4.55 (2.96)
Patienten oberhalb des Referenzbereichs <sup>a</sup> (n[%])	8 (19.0%)	11 (26.2%)	5 (12.8%)	10 (23.85)	7 (16.3%)
Mittelwert absolute Veränderung (SD) [mmol/d]	-0.93 (2.73)	-0.73 (2.70)	-1.1 (2.44)	0.53 (3.34)	0.23 (2.23)
<b>Calcium / Kreatinin Ratio (Urin)</b>					
<i>Baseline</i>	N = 47	N = 45	N = 46	N = 48	N = 48
Mittelwert Ratio (SD)	0.32 (0.21)	0.28 (0.15)	0.29 (0.19)	0.29 (0.16)	0.26 (0.17)
Patienten oberhalb des Referenzbereichs <sup>b</sup> (n[%])	6 (12.8%)	3 (6.7%)	5 (10.9%)	3 (6.3%)	2 (4.2%)
Letzte Untersuchung	N = 42	N = 42	N = 40	N = 42	N = 43
Mittelwert Ratio (SD)	0.31 (0.19)	0.29 (0.163)	0.28 (0.17)	0.33 (0.20)	0.29 (0.17)
Patienten oberhalb des Referenzbereichs <sup>b</sup> (n[%])	5 (11.9%)	4 (9.5%)	3 (7.5%)	3 (7.1%)	2 (4.7%)
Mittelwert absolute Veränderung (SD)	-0.01 (0.12)	0.00 (0.14)	-0.02 (0.15)	0.05 (0.14)	0.04 (0.16)
<b>Calcium (Serum)</b>					
<i>Screening</i>	N = 47	N = 45	N = 47	N = 48	N = 48

<b>Calcium-Homöostase Parameter</b>	<b>Vehikel</b>	<b>5 µg/g</b>	<b>12.5 µg/g</b>	<b>25 µg/g</b>	<b>50 µg/g</b>
Mittelwert Serum Calcium (SD) [mmol/L]	2.44 (0.10)	2.46 (0.11)	2.47 (0.08)	2.46 (0.09)	2.45 (0.09)
Patienten oberhalb des Referenzbereichs <sup>c</sup> (n[%])	1 (2.1%)	4 (8.9%)	2 (4.3%)	2 (4.2%)	2 (4.2%)
Final examination	N = 40	N = 44	N = 43	N = 44	N = 44
Mittelwert Serum Calcium (SD) [mmol/L]	2.42 (0.09)	2.43 (0.10)	2.45 (0.08)	2.45 (0.10)	2.44 (0.09)
Patienten oberhalb des Referenzbereichs <sup>c</sup> (n[%])	1 (2.5%)	3 (6.8%)	0	2 (4.5%)	0
Mittelwert absolute Veränderung (SD) [mmol/d]	-0.02 (0.08)	-0.03 (0.08)	-0.03 (0.1)	-0.01 (0.08)	-0.02 (0.10)
<b>25-OH Vitamin D<sub>3</sub> (Serum)</b>					
Screening	N = 47	N = 44	N = 48	N = 48	N = 48
Mittelwert Serum Vitamin D (SD) [nmol/L]	47.5 (34.4)	57.0 (34.7)	55.6 (41.9)	53.8 (31.5)	45.4 (41.3)
Patienten oberhalb des Referenzbereichs <sup>d</sup> (n[%])	17 (36.2%)	8 (18.2%)	16 (33.3%)	7 (14.6%)	16 (33.3%)
Letzte Untersuchung	N = 41	N = 44	N = 40	N = 44	N = 44
Mittelwert Serum Vitamin D (SD) [nmol/L]	49.7 (34.0)	60.1 (34.9)	54.5 (41.0)	67.6 (40.4)	48.8 (36.1)
Patienten oberhalb des Referenzbereichs <sup>d</sup> (n[%])	13 (31.7%)	4 (9.1%)	7 (17.5%)	4 (9.1%)	8 (18.2%)
Mittelwert absolute Veränderung (SD) [nmol/L]	1.8 (18.4)	1.8 (23.3)	1.9 (23.1)	14.0 (26.8)	3.7 (18.8)
<b>Parathormon (PTH, Serum)</b>					
Screening	N = 47	N = 44	N = 47	N = 48	N = 47
Mittelwert Serum PTH (SD) [pmol/L]	4.68 (2.35)	4.46 (2.81)	3.99 (1.56)	4.07 (1.43)	4.11 (1.85)
Patienten oberhalb des Referenzbereichs <sup>e</sup> (n[%])	0	0	2 (4.3%)	0	1 (2.1%)
Letzte Untersuchung	N = 41	N = 44	N = 40	N = 44	N = 43
Mittelwert Serum PTH (SD) [pmol/L]	4.62 (2.57)	4.40 (2.20)	4.18 (1.56)	3.88 (1.81)	3.77 (1.26)
Patienten oberhalb des Referenzbereichs <sup>e</sup> (n[%])	0	1 (2.3%)	2 (5.0%)	3 (6.8%)	1 (2.3%)
Mittelwert absolute Veränderung (SD) [pmol/L]	-0.10 (1.54)	-0.02 (1.92)	0.10 (1.67)	-0.08 (1.30)	-0.25 (1.48)

ITT = intent to treat; N = Gesamtzahl Patienten; n = Zahl der Patienten, SD = Standardabweichung, 5, 12.5, 25, 50 µg/g = 5, 12.5, 25, 50 µg/g Tisocalcitate, <sup>a</sup> Letzte Untersuchung = im Falle vorzeitiger Beendigung wurden die Ergebnisse vorgetragen, Referenzbereiche: <sup>a</sup> Calcium (Urin) = Männer: 0 – 7.5 mmol/d, Frauen: 0 – 6.2 mmol/d, <sup>b</sup> Calcium / Kreatinin ratio (Urin) = 0 – 0.57, <sup>c</sup> Calcium (Serum) = 2.02 – 2.6 mmol/L, <sup>d</sup> 25-OH Vitamin D<sub>3</sub> (Serum) = 25 – 125 nmol/L, PTH (Serum) = 1.6 – 6.9 pmol/L. Reference: Studienbericht 305574

Die Calciumexkretion kann jedoch in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme oder Sammelfehler stark schwanken. Als Korrektiv wurde der Calcium/Kreatinin Quotient bestimmt.

Die Exkretion von Kreatinin ist abhängig von der vorhandenen Muskelmasse und schwankt außer bei extrem starken körperlichen Training nur minimal.

In allen Behandlungsgruppen blieb der Calcium/Kreatinin Quotient zum Ende der Behandlungsperiode nahezu unverändert.

Die Mittelwerte zeigten von *Baseline* zur letzten Untersuchung eine mittlere absolute Veränderung von –0.01 in der Vehikel-, 0.0 in der 5 µg/g, –0.02 in der 12.5 µg/g, 0.05 in der 25 µg/g und 0.04 in der 50 µg/g Gruppe.

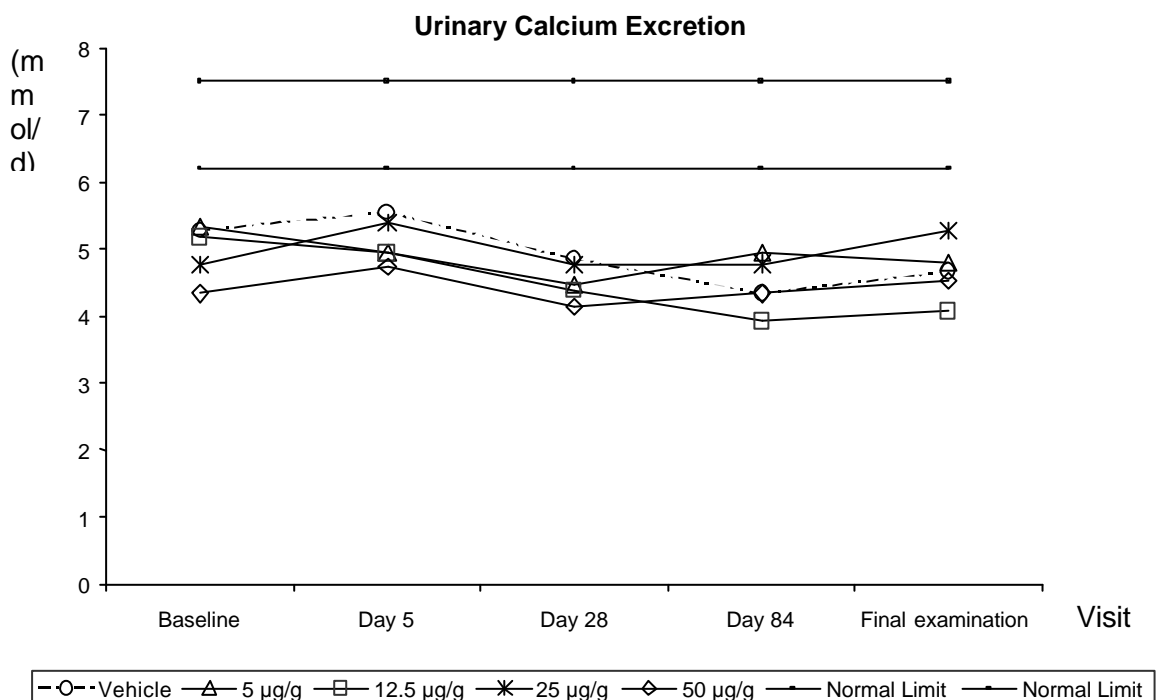
Die Anzahl von Patienten mit Werten oberhalb des Referenzbereiches von 0.57 mmol/d war in jeder Behandlungsgruppe vergleichbar zwischen *Baseline* und letzter Untersuchung (bei der letzten Untersuchung 5, 4, 3, 3 bzw. 2 Patienten in der Vehikel-, 5 µg/g, 12.5 µg/g, 25 µg/g bzw. 50 µg/g Gruppe zu 6, 3, 5, 3 bzw. 2 Patienten an *Baseline*).

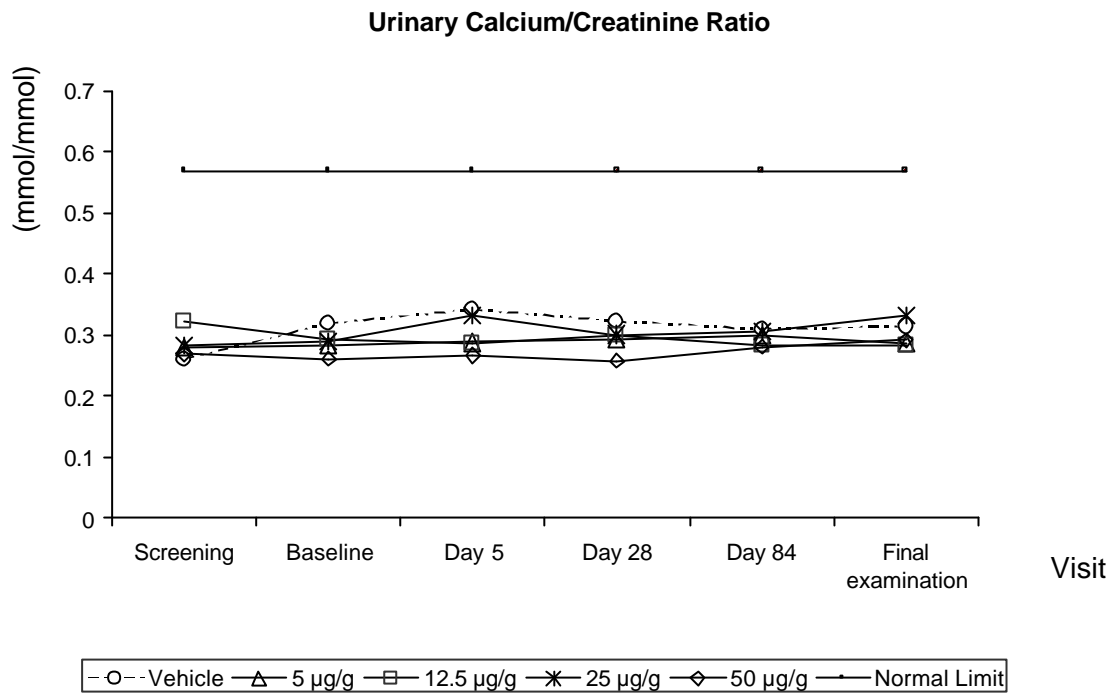
Abbildung 15 zeigt detailliert das Muster der mittleren Calcium und Calcium/Kreatinin Exkretion über die Behandlungsperiode.

Wie erwartet zeigte die Calciumexkretion größere Schwankungen als der Calcium/Kreatinin Quotient. Die Mittelwerte der Calciumexkretion schwankten um bis zu 30% des *Baselinewertes* (inklusive der Vehikelgruppe).

Insgesamt wurde weder im Laufe der Zeit noch in den höheren Konzentrationen ein Trend zu ansteigenden Exkretionswerten beobachtet.

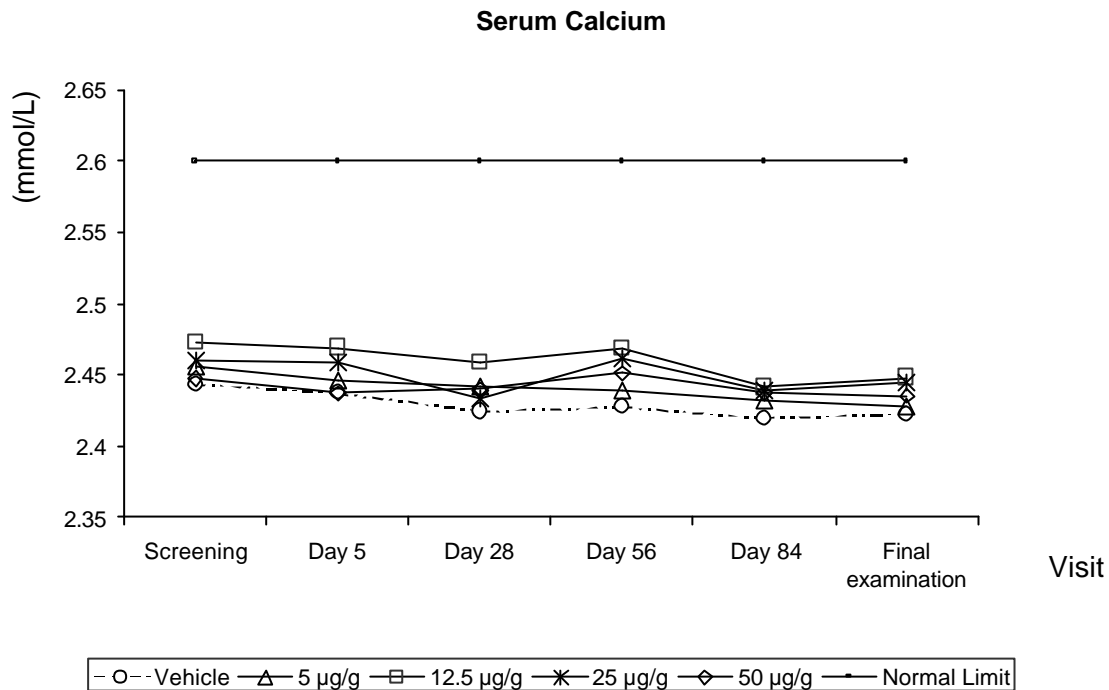
**Abbildung 15: Mittelwerte der Calcium- und Calcium/Kreatininexkretion im Urin im Verlauf (ITT Population)**





Oberer Referenzbereich für Calciumexkretion ist 7.5 mmol/d für Männer und 6.2 mmol/d für Frauen.

Abbildung 16: Mittelwerte des Serumcalciums im Verlauf (ITT Population)



Oberer Referenzbereich für Serumcalcium war 2.6 mmol/L.

Das **mittlere Serum Calcium** blieb nahezu unverändert in allen Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 16). Die Mittelwerte verringerten sich lediglich geringfügig in allen Gruppen von *Baseline* zum Ende der Studienmedikation ( -0.02 mmol/L in der Vehikel-, -0.03 mmol/L in der 5 µg/g und 12.5 µg/g, -0.01 mmol/L in der 25 µg/g und -0.02 mmol/L in der 50 µg/g Gruppe). Die Anzahl der Patienten mit Werten über dem oberen Referenzbereich von 2.6 mmol/L war in allen Behandlungsgruppen zwischen *Baseline* und letzter Untersuchung vergleichbar (bei der letzten Untersuchung 1, 3, 0, 2, bzw. 0 Patienten in der Vehikel-, 5 µg/g, 12.5 µg/g, 25 µg/g, bzw. 50 µg/g Gruppe versus 1, 4, 2, 2 bzw. 2 Patienten bei *Baseline*).

Das **mittlere Serum 25-OH Vitamin D<sub>3</sub>** erhöhte sich geringfügig zwischen *Baseline* und finaler Untersuchung (nominal um 1.8, 1.8, 1.9, 14.0, bzw. 3.7 nmol/L in der Vehikel-, 5 µg/g, 12.5 µg/g, 25 µg/g, bzw. der 50 µg/g Gruppe. Da Vitamin D Analoga gegenregulatorisch eher zu einer Verminderung statt einer Erhöhung des 25-OH Vitamin D<sub>3</sub> führen sollten, läßt sich dieser geringe Anstieg eher mit jahreszeitlich bedingt erhöhter UV-Exposition erklären (Studiendurchführung zwischen Januar und Juni). Das **mittlere Serum Parathormon** zeigte nur kleine Variationen, die keine Dosisabhängigkeit erkennen ließen (siehe Tabelle 16).



#### 4.1.5.2.1.3 Calcium 306882

Calcium-Homöostase Parameter bei der *Screening/Baseline* Visite und der letzten Untersuchung sind in Tabelle 17 für die ITT Population zusammengefasst. Mittelwerte der Calciumexkretion und des Serum Calciums zu jeder Visite sind graphisch präsentiert in Abbildung 17 und Abbildung 18.

Die Mittelwerte der quantitativ bestimmten Calciumexkretion im 24 h Urin waren am Ende der Behandlung in allen Gruppen nahezu unverändert (siehe Tabelle 17) mit einer mittleren absoluten Veränderung von *Baseline* bis letzter Visite von -0.50 mmol/d Vehikel & Vehikel, -0.35 mmol/d 50 µg/g & Vehikel, -0.28 mmol/d 50 µg/g & 50 µg/g, bzw. -0.37 mmol/d Daivonex & Daivonex.

Die Anzahl der Patienten mit Werten oberhalb des Referenzbereiches (7.5 mmol/d für Männer und 6.2 mmol/d für Frauen) war in jeder Behandlungsgruppe vergleichbar zwischen *Baseline* und letzter Untersuchung (bei der letzten Untersuchung 9, 7, 6, bzw. 9 Vehikel & Vehikel, 50 µg/g & Vehikel, 50 µg/g & 50 µg/g, bzw. Daivonex & Daivonex versus 10, 10, 7, bzw. 11 Patienten bei *Baseline*).

**Tabelle 17: Calcium-Homöostase: Zusammenfassung der Laborwerte bei *Baseline* und am Ende der Studie (ITT population 306882)**

<b>Calcium-Homöostase Parameters</b>	Vehikel & Vehikel	50 µg/g & Vehikel	50 µg/g & 50 µg/g	Daivonex & Daivonex
<b>Calcium (Urin)</b>				
<i>Baseline</i>				
Mittelwert Calcium (Urin) (SD) [mmol/d]	N= 46 4.94 (3.27)	N = 48 4.36 (2.36)	N = 48 4.40 (2.63)	N = 46 5.16 (2.95)
Patienten oberhalb des Referenzbereichs <sup>a</sup> (n[%])	10 (21.7%)	10 (20.8%)	7 (14.6%)	11 (23.9%)
<i>Letzte Untersuchung<sup>a</sup></i>				
Mittelwert Calcium (Urin) (SD) [mmol/d]	N = 45 4.42 (2.2)	N = 47 4.08 (2.13)	N = 46 4.16 (2.69)	N = 43 4.73 (2.80)
Patienten oberhalb des Referenzbereichs <sup>a</sup> (n[%])	9 (20.0%)	7 (14.9%)	6 (13.0%)	9 (20.9%)
Mittelwert absolute Veränderung (SD) [mmol/d]	-0.50 (2.65)	-0.35 (1.89)	-0.28 (2.58)	-0.37 (2.05)
<b>Calcium / Kreatinin Ratio (Urin)</b>				
<i>Baseline</i>				
Mittelwert Ratio (SD)	N= 46 0.28 (0.17)	N = 48 0.24 (0.12)	N = 48 0.26 (0.13)	N = 46 0.31 (0.15)
Patienten oberhalb des Referenzbereichs <sup>b</sup> (n[%])	2 (4.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	4 (8.7%)
<i>Letzte Untersuchung</i>				
Mittelwert Ratio (SD)	N = 45 0.32 (0.17)	N = 47 0.28 (0.15)	N = 46 0.29 (0.17)	N = 43 0.31 (0.16)
Patienten oberhalb des Referenzbereichs <sup>b</sup> (n[%])	3 (6.7%)	2 (4.3%)	2 (4.3%)	3 (7.0%)
Mittelwert absolute Veränderung (SD)	0.03 (0.13)	0.03 (0.11)	0.03 (0.13)	0.01 (0.13)
<b>Calcium (Serum)</b>				
<i>Screening</i>				
Mittelwert Serum Calcium (SD) [mmol/L]	N= 47 2.46 (0.10)	N = 48 2.47 (0.09)	N = 48 2.48 (0.08)	N = 46 2.46 (0.10)
Patienten oberhalb des Referenzbereichs <sup>c</sup> (n[%])	2 (4.3%)	2 (4.2%)	2 (4.2%)	3 (6.5%)
<i>Finale Untersuchung</i>				
Mittelwert Serum Calcium (SD) [mmol/L]	N = 45 2.47 (0.10)	N = 47 2.46 (0.09)	N = 46 2.45 (0.11)	N = 44 2.45 (0.10)
Patienten oberhalb des Referenzbereichs <sup>c</sup> (n[%])	3 (6.7%)	2 (4.3%)	4 (8.7%)	3 (6.8%)
Mittelwert absolute Veränderung (SD) [mmol/d]	-0.00 (0.07)	-0.01 (0.09)	-0.02 (0.11)	-0.02 (0.10)
<b>25-OH Vitamin D<sub>3</sub> (Serum)</b>				
<i>Screening</i>				
Mittelwert Serum Vitamin D (SD) [nmol/L]	N= 46 54.6 (47.7)	N = 48 48.7 (46.9)	N = 48 53.5 (37.7)	N = 46 44.8 (38.7)
Patienten oberhalb des Referenzbereichs <sup>d</sup> (n[%])	17 (36.2%)	18 (37.5%)	13 (27.1%)	18 (39.1%)
<i>Letzte Untersuchung</i>				
Mittelwert Serum Vitamin D (SD) [nmol/L]	N = 45 50.3 (31.8)	N = 46 45.3 (37.2)	N = 46 57.3 (51.8)	N = 44 46.6 (43.1)
Patienten oberhalb des Referenzbereichs <sup>d</sup> (n[%])	11 (23.9%)	17 (37.0%)	12 (26.1%)	17 (38.6%)
Mittelwert absolute Veränderung (SD) [nmol/L]	-3.8 (28.9)	-3.0 (23.2)	4.8 (35.8)	1.2 (33.1)
<b>Parathormon (PTH, Serum)</b>				
<i>Screening</i>				
Mittelwert Serum PTH (SD) [pmol/L]	N= 46 3.30 (1.50)	N = 48 3.37 (1.45)	N = 48 3.39 (1.48)	N = 46 3.70 (2.23)
Patienten oberhalb des Referenzbereichs <sup>e</sup> (n[%])	4 (8.5%)	4 (8.3%)	4 (8.3%)	4 (8.7%)
<i>Letzte Untersuchung</i>				
Mittelwert Serum PTH (SD) [pmol/L]	N = 45 3.30 (1.31)	N = 46 3.67 (1.89)	N = 46 3.31 (1.40)	N = 44 3.82 (1.91)
Patienten oberhalb des Referenzbereichs <sup>e</sup> (n[%])	2 (4.3%)	0	5 (10.9%)	3 (6.8%)
Mittelwert absolute Veränderung (SD) [pmol/L]	-0.03 (1.22)	0.26 (1.42)	-0.08 (1.18)	0.24 (1.84)

ITT = intent to treat; N = Gesamtzahl Patienten; n = Zahl der Patienten, SD = Standardabweichung, 50 µg/g = 50 µg/g

Tisocalcitate, Referenzbereiche: <sup>a</sup>Calcium (Urin) = Männer: 0 – 7.5 mmol/d, Frauen: 0 – 6.2 mmol/d, <sup>b</sup>Calcium / Kreatinin ratio (urin) = 0 – 0.57, <sup>c</sup>Calcium (Serum) = 2.02 – 2.6 mmol/L, <sup>d</sup>25-OH Vitamin D<sub>3</sub> (Serum) = 25 – 125 nmol/L, PTH (Serum) = 1.6 – 6.9 pmol/L.

Die Mittelwerte der Calcium-Kreatinin Ratio erhöhten sich von *Baseline* zum Ende der Studienmedikation leicht. Die mittlere absolute Veränderung betrug 0.03 in der Vehikel & Vehikel, 50 µg/g & Vehikel und 50 µg/g & 50 µg/g Gruppe bzw. 0.01 in der Daivonex & Daivonex Gruppe.

Die Zahl der Patienten mit Werten oberhalb des oberen Referenzbereichs von 0.57 war für alle Behandlungsgruppen vergleichbar (bei der letzten Untersuchung 3, 2, 2, bzw. 3 Patienten in der Vehikel & Vehikel, 50 µg/g & Vehikel, 50 µg/g & 50 µg/g, bzw. Daivonex & Daivonex Gruppe versus 2, 1, 1, bzw. 4 Patienten bei *Baseline*).

Abbildung 17 zeigt Mittelwerte für Calciumexkretion und Calcium/Kreatinin Quotient für alle Behandlungsgruppen im Verlauf der Studie. Während der gesamten Studiendauer waren die Mittelwerte in allen Behandlungsgruppen deutlich unter den oberen Referenzbereichen.

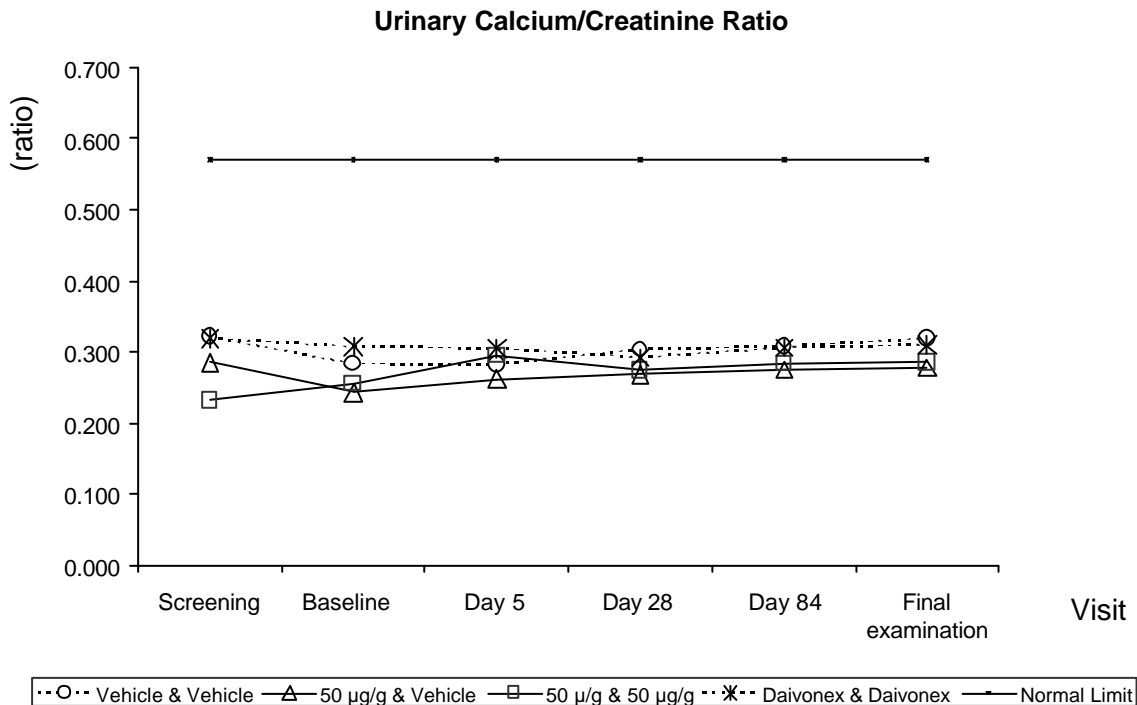
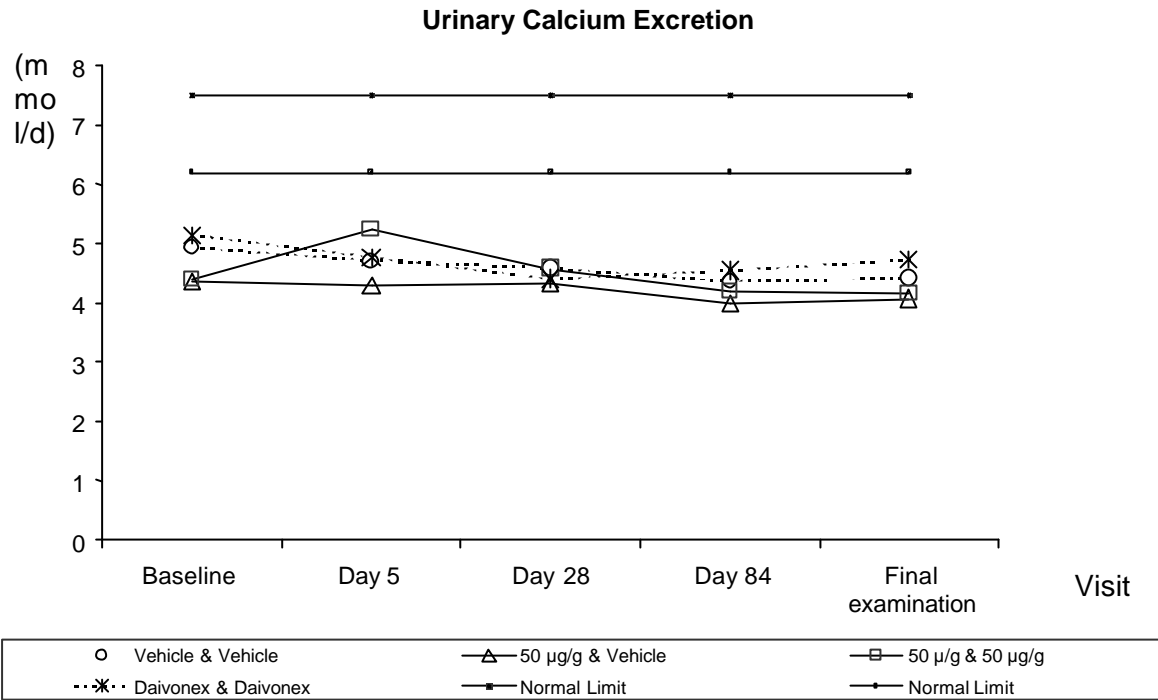
Die Calciumexkretion zeigte deutlich größere Schwankungen als der Calcium/Kreatinin Quotient. Die Mittelwerte variierten um bis zu 40% der *Baseline*-werte.

Zwischen *Baseline* und Tag 5 gab es einen Anstieg der mittleren Calciumexkretion in der 50 µg/g & 50 µg/g Gruppe, eine Erniedrigung in der Vehikel & Vehikel und der Daivonex & Daivonex Gruppe, bzw. keine Veränderung in der 50 µg/g & Vehikel Gruppe. Diese Veränderungen waren allesamt im Bereich der Veränderungen, die im weiteren Verlauf in allen Behandlungsgruppen (einschließlich Placebo) beobachtet wurden. Deshalb scheint es sich um nicht dosisabhängige physiologische Fluktuationen zu handeln.

In ähnlicher Weise wurden Fluktuationen des mittleren Calcium/Kreatinin Quotienten in allen Behandlungsgruppen beobachtet. Auch hier gab es weder eine Dosisabhängigkeit noch einen Trend zur Erhöhung im Verlauf der Studie.

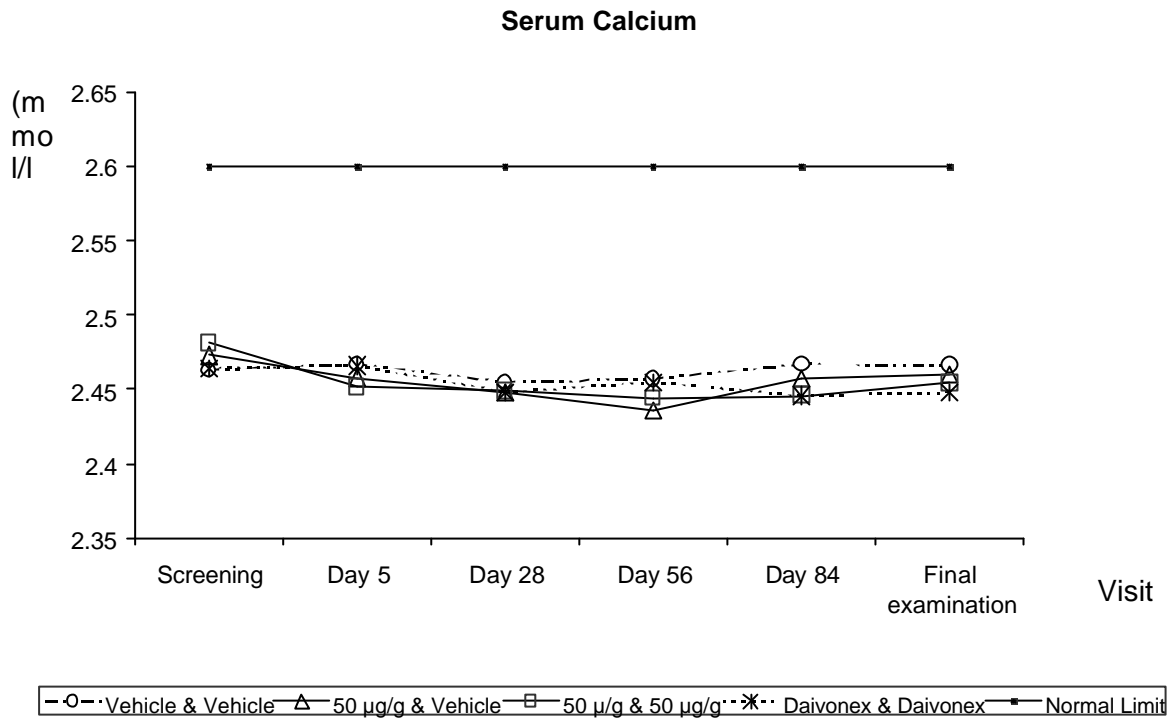
Wie bei der Calciumexkretion, gab es einen scheinbaren Anstieg des Calcium/Kreatinin Quotienten in der 50 µg/g & 50 µg/g Gruppe zwischen *Baseline* und Tag 5. Jedoch wurde eine ähnliche Veränderung auch schon vor Beginn der Behandlung beobachtet (zwischen *Screening* und *Baseline*).

Abbildung 17: Mittelwerte der Calcium- und Calcium/Kreatininexkretion im Urin im Verlauf (ITT Population)



Oberer Referenzbereich für Calciumexkretion ist 7.5 mmol/d für Männer und 6.2 mmol/d für Frauen für die Calcium-Kreatinin-Ratio 0,57

Abbildung 18: Mittelwerte des Serumcalciums im Verlauf (ITT Population)



Oberer Referenzbereich für Serumcalcium war 2.6 mmol/L.

Die **mittleren Serum Calciumspiegel** waren am Ende der Studienmedikation in allen Behandlungsgruppen nahezu unverändert. Die mittlere absolute Veränderung betrug  $-0.002$  mmol/L in der Vehikel & Vehikel,  $-0.012$  mmol/L in der  $50 \mu\text{g/g}$  & Vehikel,  $-0.023$  mmol/L in der  $50 \mu\text{g/g}$  &  $50 \mu\text{g/g}$  und  $-0.016$  mmol/L in der Daivonex & Daivonex.

Die Zahl der Patienten mit Werten oberhalb des Referenzbereichs von 2.6 mmol/L war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar zwischen *Screening* und Abschlußuntersuchung (bei der Abschlußuntersuchung 3, 2, 4 bzw. 3 Patienten in der Vehikel & Vehikel,  $50 \mu\text{g/g}$  & Vehikel,  $50 \mu\text{g/g}$  &  $50 \mu\text{g/g}$ , bzw. Daivonex & Daivonex Gruppe versus 2, 2, 2, bzw. 3 Patienten bei *Screening* (siehe Tabelle 17).

Die **mittleren Serum 25-OH Vitamin D<sub>3</sub>- und PTH -spiegel** waren am Ende der Studienmedikation nahezu unverändert in allen Behandlungsgruppen.

Die leichten Veränderungen der Serum 25-OH Vitamin D<sub>3</sub>- und PTH –spiegel bewegten sich im Rahmen physiologischer Schwankungen. Für beide Parameter wurden keine medikationsbedingten Veränderungen beobachtet.

Auch für Serum Albumin blieben die Mittelwerte am Ende der Studienmedikation in allen Behandlungsgruppen unverändert.

Die Mittelwerte betragen 43.9, 43.8, 43.5, 43.8 g/l bei *Screening* und 43.9, 44.0, 43.3 bzw. 44.0 g/l bei der finalen Visite in der Vehikel & Vehikel, 50 µg/g & Vehikel, 50 µg/g & 50 µg/g bzw. Daivonex & Daivonex.

#### **4.1.5.3 Lokale Verträglichkeit**

##### **4.1.5.3.1 Lokale Verträglichkeit 305981**

Die mithilfe eines Irritationsscores bestimmte lokale Verträglichkeit zeigte keine klinisch relevanten Irritationen. Lediglich bei einem Patienten wurde Schuppung oder sehr leichte Rötung beobachtet (Patient 960 in der Behandlungsgruppe SH F 00597 F- 2 mal täglich an Tag 2).

##### **4.1.5.3.2 Lokale Verträglichkeit 305574**

Zehn (23.3%) Patienten in der Vehikel-, 5 (11.4%) in der 5 µg/g, 8 (17.4%) in der 12.5 µg/g, 5 (11.1%) in der 25 µg/g bzw. 6 (13.6%) in der 50 µg/g Behandlungsgrupperuppe wendeten die Studienmedikation auch im Gesicht an.

Deutliche Unterschiede der lokalen Verträglichkeit im Gesicht ließen sich nicht feststellen: Die Beurteilung *good to excellent facial tolerability* wurde bei 2 (4.5%), 5 (11.1%), 3 (6.7%) bzw. 5 (11.4%) Patienten in der 5 µg/g, 12.5 µg/g, 25 µg/g und 50 µg/g Behandlungsgruppe vergeben im Vergleich zu 7 (16.3%) Patienten in der Vehikelgruppe.

*Poor to moderate facial tolerability* beurteilten die Prüfarzte bei 3 (7.0%) Patienten in der Vehikelgruppe im Vergleich zu 3 (6.7%), 3 (6.7%), 2 (4.4%) bzw. 1 (2.3%) in der 5 µg/g, 12.5 µg/g, 25 µg/g bzw. 50 µg/g Behandlungsgruppe.

Die Beurteilung der lokalen Verträglichkeit im Gesicht am Studienende für die ITT Population zeigt Tabelle 18.

**Tabelle 18: Beurteilung der lokalen Verträglichkeit im Gesicht durch den Prüfarzt (ITT Population)**

Lokale Verträglichkeit im Gesicht		Vehikel (N = 47)	5 µg/g (N = 45)	12.5 µg/g (N = 47)	25 µg/g (N = 48)	50 µg/g (N = 48)
Tag 84 (letzte Untersuchung)						
Patienten ohne fehlende Daten		43 (100.0%)	44 <sup>a</sup> (100.0%)	46 (100.0%)	45 (100.0%)	44 (100.0%)
Patienten ohne Gesichtsbehandlung [n(%)]		33 (76.7%)	38 (86.4%)	38 (82.6%)	40 (88.9%)	38 (86.4%)
<b>Exzellente bis gute Verträglichkeit im Gesicht</b>		<b>7 (16.3%)</b>	<b>2 (4.5%)</b>	<b>5 (11.1%)</b>	<b>3 (6.7%)</b>	<b>5 (11.4%)</b>
[n(%)]						
<i>Excellent</i>	[n]	2	2	4	3	3
<i>Good</i>	[n]	5	0	1	0	2
<b>Moderate bis schlechte Verträglichkeit im Gesicht</b>		<b>3 (7.0%)</b>	<b>3 (6.7%)</b>	<b>3 (6.7%)</b>	<b>2 (4.4%)</b>	<b>1 (2.3%)</b>
[n(%)]						
<i>Moderate</i>	[n]	1	2	2	1	1
<i>Poor</i>	[n]	2	1	1	1	0

ITT = Intent to treat; N = Gesamtzahl der Patienten; n = Zahl der Patienten, 5, 12.5, 25, 50 µg/g = 5, 12.5, 25, 50 µg/g Tisocalcitate.

<sup>a</sup> Für einen Patienten fehlte die Beurteilung durch den Prüfarzt.

In allen aktiven Behandlungsgruppen kam es nur in Einzelfällen zu vermuteten unerwünschten Wirkungen der Studiensalbe im Gesicht, in der Vehikelgruppe wurde kein solcher Fall beobachtet. Die Gesichtsbehandlung wurde in diesen Fällen abgebrochen (siehe Tabelle 19).

**Tabelle 19: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen mit vermuteter Kausalbeziehung im Gesicht (ITT Population)**

UE im Gesicht	Patienten mit mindestens 1 UE				
	Vehikel (N = 47)	5 µg/g (N = 45)	12.5 µg/g (N = 47)	25 µg/g (N = 48)	50 µg/g (N = 48)
Zahl der Patienten					
UE im Gesicht	0	1	2	2	1
Studienmedikationsbedingte UE im Gesicht	0	1	1	2	1
Patienten, die die Gesichtsbehandlung aufgrund eines UE abbrachen	0	0	1	2	1

ITT = Intent to treat; N = Gesamtzahl der Patienten; n = Zahl der Patienten, 5, 12.5, 25, 50 µg/g = 5, 12.5, 25, 50 µg/g Tisocalcitate.

<sup>a</sup> Kausalität zur Studienmedikation wurde vom Prüfarzt als möglich, wahrscheinlich oder bestimmt eingeschätzt.

## 4.1.6 Wirksamkeit

### 4.1.6.1 Investigators Global Assessment Score (IGA)

#### 4.1.6.1.1 Investigators Global Assessment Score (IGA) 305574

Der IGA folgt einem standardisierten ordinalen Beurteilungsmaßstab und reflektiert das Urteil des Prüfarztes zur Ausprägung der Psoriasis an einem bestimmten Untersuchungszeitpunkt unabhängig vom Ausgangsbefund. Die Skala geht von 0 bis 5, wobei 0 für Symptombefreiheit und 5 für die schwerste Ausprägung vergeben wird. Der IGA wurde an *Baseline* und nach 5, 14, 28, 56 und 84 Tagen Behandlung erhoben.

Die IGA-Mittelwerte sind für die ITT Population in Tabelle 20 zusammengefasst. IGA und mittlere Veränderung des IGA zu jeder Visite sind graphisch dargestellt in Abbildung 19.

An *Baseline* war der mittlere IGA in allen Behandlungsgruppen vergleichbar (3.1 in der Vehikel-, 5 µg/g, und 50 µg/g Gruppe, 3.0 in der 12.5 µg/g Gruppe und 3.2 in der 25 µg/g Gruppe). In allen Behandlungsgruppen wurde eine Verbesserung der Psoriasis beobachtet.

Die mittlere Verbesserung des IGA von *Baseline* bis zum Ende der Studienmedikation (LOCF) war -0.6 in der Vehikel-, -0.9 in der 5 µg/g, -0.7 in der 12.5 µg/g, -1.1 in der 25 µg/g und -1.1 in der 50 µg/g Gruppe (siehe Tabelle 20).

Der Median der Besserung des IGA war 0 in der Vehikel- und -1.0 in allen anderen Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 20).

**Tabelle 20: Static Investigator's Global Assessment Score (ITT Population)**

	<b>Vehikel</b>	<b>5 µg/g</b>	<b>12.5 µg/g</b>	<b>25 µg/g</b>	<b>50 µg/g</b>
<b>Baseline</b>	<b>N = 47</b>	<b>N = 45</b>	<b>N = 48</b>	<b>N = 48</b>	<b>N = 48</b>
IGA <sup>a</sup> Mittelwert (SD)	3.1 (0.6)	3.1 (0.5)	3.0 (0.6)	3.2 (0.6)	3.1 (0.6)
<b>Tag 5</b>	<b>N = 46</b>	<b>N = 45</b>	<b>N = 47</b>	<b>N = 48</b>	<b>N = 48</b>
IGA Mittelwert (SD)	3.0 (0.6)	2.8 (0.7)	2.9 (0.7)	2.9 (0.8)	2.9 (0.7)
<b>Tag 14</b>	<b>N = 44</b>	<b>N = 44</b>	<b>N = 44</b>	<b>N = 44</b>	<b>N = 48</b>
IGA Mittelwert (SD)	2.8 (0.7)	2.5 (0.7)	2.8 (0.7)	2.7 (0.9)	2.6 (0.7)
<b>Tag 28</b>	<b>N = 39</b>	<b>N = 43</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 44</b>	<b>N = 46</b>
IGA Mittelwert (SD)	2.6 (0.7)	2.3 (0.8)	2.6 (0.9)	2.5 (0.9)	2.2 (0.7)
<b>Tag 56</b>	<b>N = 38</b>	<b>N = 39</b>	<b>N = 37</b>	<b>N = 39</b>	<b>N = 43</b>
IGA Mittelwert (SD)	2.5 (0.7)	2.1 (0.9)	2.3 (0.9)	2.1 (1.0)	1.9 (0.8)
<b>Tag 84</b>	<b>N = 37</b>	<b>N = 38</b>	<b>N = 35</b>	<b>N = 37</b>	<b>N = 41</b>
IGA Mittelwert (SD)	2.4 (0.9)	2.0 (1.0)	2.1 (0.8)	1.9 (1.0)	1.9 (1.0)
<b>Veränderung von <i>Baseline</i> zum Ende der Studienmedikation (LOCF)</b>	<b>N = 47</b>	<b>N = 45</b>	<b>N = 48</b>	<b>N = 48</b>	<b>N = 48</b>
IGA Mittelwert (SD)	-0.6 (1.0)	-0.9 (1.1)	-0.7 (0.9)	-1.1 (1.1)	-1.1 (1.0)
IGA Median	0	-1	-1	-1	-1

IGA = Static investigator's global assessment Score, ITT = Intent to treat; N = Gesamtzahl der Patienten, SD = standard deviation = Standardabweichung,

<sup>a</sup> Zu Definitionen des IGA vgl. Tabelle 5. Mittelwerte wurden anhand folgender Annahmen bestimmt: 'clear' = 0, 'minimal' = 1, 'mild' = 2, 'moderate' = 3, 'severe' = 4, 'very severe' = 5



Abbildung 19: Veränderung des IGA im Verlauf

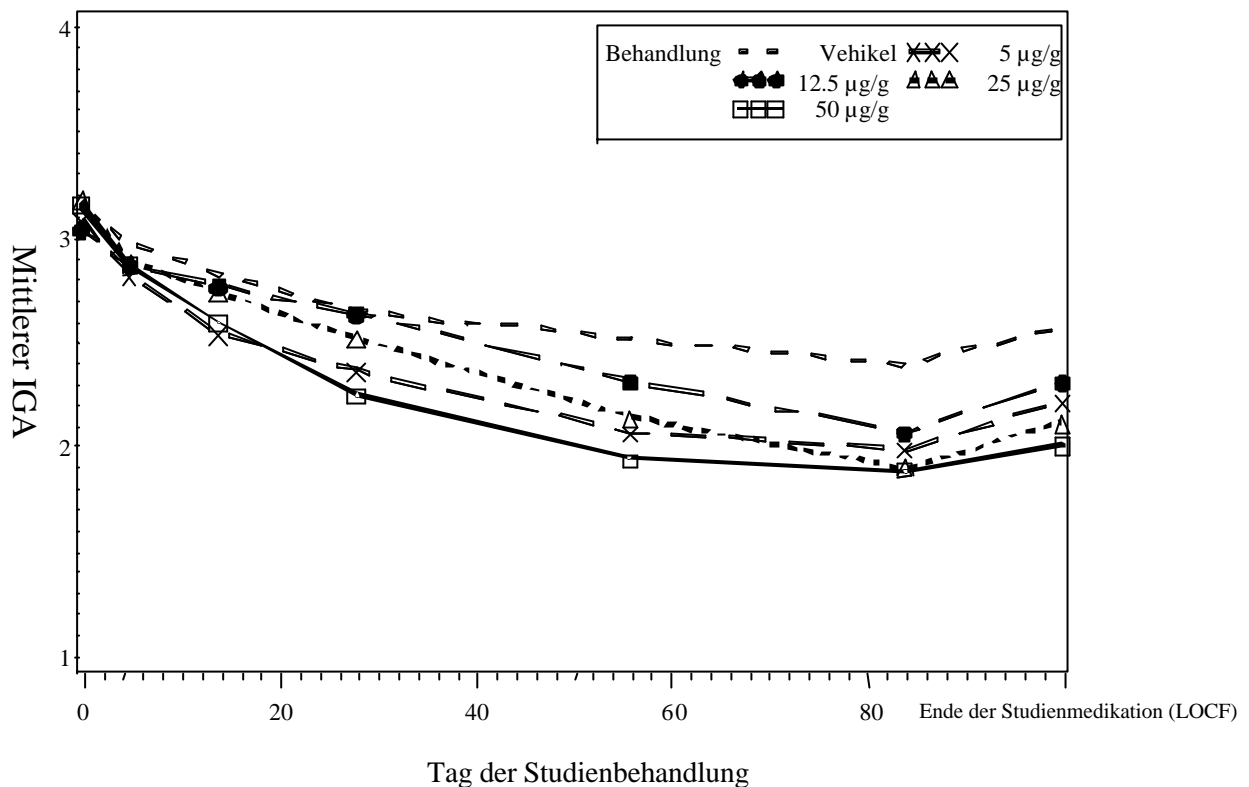


Abbildung 19 zeigt den mittleren IGA im Verlauf der Studie. Die Psoriasis verbesserte sich in allen Behandlungsgruppen einschließlich Vehikel. Am Ende der Studienmedikation schien das Ausmaß der Behandlungseffekte dosisabhängig zu sein. Lediglich die 5 µg/g Gruppe zeigte, unerwartet gute Behandlungsergebnisse. Möglicherweise handelt es sich hier um einen Artefakt. Während der gesamten Studiendauer war die Verbesserung des IGA am ausgeprägtesten in der 50 µg/g Gruppe. Insbesondere wurde im Vergleich zu allen anderen Behandlungsgruppen in der 50 µg/g Gruppe ein deutlich schnelleres Ansprechen der Behandlung beobachtet.

Tabelle 21 zeigt die Häufigkeiten der IGA Beurteilungen bei *Baseline*. Die große Mehrheit der Patienten hatte Scores von *moderate* an *Baseline* (31 (66.0%), 34 (75.6%), 33 (68.8%), 32 (66.7%) bzw. 32 (66.7%) Patienten in der Vehikel-, 5 µg/g, 12.5 µg/g, 25 µg/g bzw. 50 µg/g Gruppe). Mit *severe* wurden 11 (23.4%) Patienten in der Vehikel-, 7 (15.6%) in der 5 µg/g, 8 (16.7%) in der 12.5 µg/g, 12 (25.0%) in der 25 µg/g und 10 (20.8%) in der 50 µg/g Gruppe beurteilt. Ein Patient in der 50 µg/g Gruppe wurde von einem Prüfarzt in die Studie eingeschlossen obwohl er mit *very severe* an *Baseline* beurteilt wurde, was ein Ausschlusskriterium darstellte. Dies wurde als schwere Protokollverletzung dokumentiert und

der Patient wurde somit zwar mit der ITT Population, nicht aber mit der PP Population ausgewertet.

**Tabelle 21: Static Investigator's Global Assessment Score – Veränderung der Skalenpunkte von *Baseline* zum Ende der Studienmedikation (LOCF) (ITT Population)**

Static investigator's global assessment Score	Vehikel (N = 47)	5 µg/g (N = 45)	12.5 µg/g (N = 48)	25 µg/g (N = 48)	50 µg/g (N = 48)
<b>Zahl der Patienten [n/N (%)]</b>					
<b>Baseline</b>					
Clear [n (%)]	0	0	0	0	0
Minimal [n (%)]	0	0	0	0	0
Mild [n (%)]	5 (10.6%)	4 (8.9%)	7 (14.6%)	4 (8.3%)	5 (10.4%)
Moderate [n (%)]	31 (66.0%)	34 (75.6%)	33 (68.8%)	32 (66.7%)	32 (66.7%)
Severe [n (%)]	11 (23.4%)	7 (15.6%)	8 (16.7%)	12 (25.0%)	10 (20.8%)
Very severe [n (%)]	0	0	0	0	1 (2.1%)
<b>Veränderung von <i>Baseline</i> zum Ende der Studienmedikation (LOCF)</b>					
Verbesserung um 5 Punkte	0	0	0	0	0
Verbesserung um 4 Punkte	0	0	0	0	0
Verbesserung um 3 Punkte	2 (4.3%)	1 (2.2%)	2 (4.2%)	5 (10.4%)	4 (8.3%)
Verbesserung um 2 Punkte	5 (10.6%)	14 (31.1%)	5 (10.4%)	12 (25.0%)	13 (27.1%)
Verbesserung um 1 Punkt	16 (34.0%)	15 (33.3%)	22 (45.8%)	14 (29.2%)	19 (39.6%)
Unverändert	19 (40.4%)	9 (20.0%)	13 (33.3%)	15 (31.3%)	10 (20.8%)
Verschlechterung um 1 Punkt	5 (10.6%)	5 (11.1%)	3 (6.3%)	2 (4.2%)	2 (4.2%)
Verschlechterung um 2 Punkte	0	1 (2.2%)	0	0	0
Verschlechterung um 3 Punkte	0	0	0	0	0
Verschlechterung um 4 Punkte	0	0	0	0	0
Verschlechterung um 5 Punkte	0	0	0	0	0

IGA = Static investigator's global assessment Score, ITT = Intent to treat; N = Gesamtzahl der Patienten, n = Zahl der Patienten; LOCF = last observation carried forward

Mittelwerte wurden wie folgt berechnet: 'clear' = 0, 'minimal' = 1, 'mild' = 2, 'moderate' = 3, 'severe' = 4, 'very severe' = 5

Veränderungen des IGA waren ausschließlich ordinal und konnten von 4 Skalenpunkten (z. B. Verbesserung von 'severe' = 4 zu 'clear' = 0) bis plus 3 Skalenpunkte (z. B. Verschlechterung von 'mild' = 2 to 'very severe' = 5) rangieren.

Die maximale Veränderung des IGA in allen Behandlungsgruppen war -3 Skalenpunkte (2 [4.3%] Patienten in der Vehikelgruppe, 1 [2.2%] Patient in der 5 µg/g Gruppe, 2 [4.2%] Patienten in der 12.5 µg/g Gruppe, 5 (10.4%) in der 25 µg/g Gruppe und 4 [8.3%] in der 50 µg/g Gruppe).

Die Mehrzahl der Patienten verbesserte sich um 1 Skalenpunkt (16 [34.0%], 15 [33.3%], 22 [45.8%], 14 [29.2%] bzw. 19 [39.6%] Patienten in der Vehikel, 5 µg/g, 12.5 µg/g, 25 µg/g bzw. 50 µg/g gruppe. Ein unveränderter IGA wurde am häufigsten in der Vehikelgruppe

beobachtet (19 [40.4%] Patienten). In 5 bis 10% aller Patienten verschlechterte sich der IGA um 1 Skalenpunkt, bei 1 Patient (5 µg/g Gruppe) verschlechterte sich der IGA um 2 Punkte.

#### **Primäre Wirksamkeitsvariable (305574):**

#### **Vergleich der Behandlungsgruppen aufgrund der Veränderung des IGA von *Baseline* zum Ende der Studienmedikation**

Die mittlere Veränderung des IGA von *Baseline* bis zum Ende der Studienmedikation (LOCF) war -0.6 in der Vehikelgruppe, -0.9 in der 5 µg/g Gruppe, -0.7 in der 12.5 µg/g Gruppe und -1.1 in der 25 µg/g bzw. 50 µg/g Gruppe (siehe Tabelle 22). Der Median der Veränderung war 0 in der Vehikelgruppe und -1.0 in allen anderen Behandlungsgruppen. Ein Vergleich der aktiven Behandlungsgruppen gegen Vehikel zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied für die 25 µg/g und die 50 µg/g Gruppe im erweiterten Mantel-Haenszel test, kontrolliert für Zentren (p = 0.024 bzw. p = 0.004).

**Tabelle 22: Statistische Analyse der verschiedenen Tisocalcitate Salbenkonzentrationen basierend auf der Veränderung des IGA von *Baseline* zum Ende der Studienmedikation (LOCF) (ITT Population)**

Ende der Studienmedikation (LOCF)	Vehikel (N = 47)	5 µg/g (N = 45)	12.5 µg/g (N = 48)	25 µg/g (N = 48)	50 µg/g (N = 48)
Mittlere Veränderung (SD)	-0.6 (1.0)	-0.9 (1.1)	-0.7 (0.9)	-1.1 (1.1)	-1.1 (1.0)
Mediane Veränderung	0	-1	-1	-1	-1
P-Wert <sup>a</sup>		0.054	0.328	0.024	0.004
Behandlungsunterschied <sup>b</sup>		0	0	0	-1
95% CI		-1 to 0	-1 to 0	-1 to 0	-1 to 0

CI = Konfidenzintervall; IGA = Static investigator's global assessment Score, ITT = Intent to treat; LOCF = last observation carried forward; N = Gesamtzahl der Patienten; SD = standard deviation = Standardabweichung.

<sup>a</sup> Erweiterter Mantel-Haenszel Vergleich von Tisocalcitate Salbe gegen Vehikel in Bezug auf die Veränderung von *Baseline* zum Ende der Studienmedikation.

<sup>b</sup> Hodges-Lehmann estimates für den Vergleich von Tisocalcitate Salbe gegen Vehikel in Bezug auf die Veränderung von *Baseline* zum Ende der Studienmedikation.

Die gleichen Analysen wurden auch für die PP Population durchgeführt und erbrachten vergleichbare Ergebnisse.

#### **4.1.6.1.2 Investigators Global Assessment Score (IGA) 306882**

Auch in dieser Studie wurde eine Verbesserung der Psoriasis in allen Behandlungsgruppen beobachtet.

An *Baseline* war der mittlere IGA in allen Behandlungsgruppen vergleichbar (2.8 in der Vehikel & Vehikel gruppe und 2.9 in allen anderen Behandlungsgruppen). Die mittlere Verbesserung des IGA von *Baseline* bis zum Ende der Studienmedikation (LOCF) war -1.0 in der 50 µg/g & Vehikel versus -1.1 in der 50 µg/g & 50 µg/g gruppe im Vergleich zu -0.8 in der Vehikel & Vehikel und -1.5 in der Daivonex & Daivonex gruppe (siehe Tabelle 23). Der Median der Besserung des IGA war -1.0 in allen Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 23).

**Tabelle 23: Static Investigator's Global Assessment Score (Mittelwert IGA) pro Visite (ITT Population)**

	Vehikel & Vehikel	50 µg/g & Vehikel	50 µg/g & 50 µg/g	Daivonex & Daivonex
<b>Baseline</b>	<b>N = 47</b>	<b>N = 48</b>	<b>N = 48</b>	<b>N = 46</b>
Mittelwert IGA (SD)	2.8 (0.5)	2.9 (0.5)	2.9 (0.5)	2.9 (0.5)
<b>Tag 5</b>	<b>N = 47</b>	<b>N = 48</b>	<b>N = 48</b>	<b>N = 45</b>
Mittelwert IGA (SD)	2.6 (0.6)	2.7 (0.6)	2.6 (0.7)	2.7 (0.6)
<b>Tag 14</b>	<b>N = 46</b>	<b>N = 46</b>	<b>N = 48</b>	<b>N = 45</b>
Mittelwert IGA (SD)	2.5 (0.7)	2.3 (0.8)	2.3 (0.9)	2.4 (0.7)
<b>Tag 28</b>	<b>N = 45</b>	<b>N = 45</b>	<b>N = 48</b>	<b>N = 42</b>
Mittelwert IGA (SD)	2.3 (0.8)	2.1 (0.8)	2.1 (0.8)	2.0 (0.8)
<b>Tag 56</b>	<b>N = 41</b>	<b>N = 46</b>	<b>N = 45</b>	<b>N = 41</b>
Mittelwert IGA (SD)	2.1 (0.9)	1.8 (0.9)	1.9 (0.9)	1.5 (0.8)
<b>Tag 84</b>	<b>N = 42</b>	<b>N = 46</b>	<b>N = 42</b>	<b>N = 41</b>
Mittelwert IGA (SD)	1.9 (1.0)	1.8 (1.0)	1.8 (1.0)	1.3 (0.8)
<b>Veränderung von Baseline zum Ende der Studienmedikation (LOCF)</b>	<b>N = 47</b>	<b>N = 48</b>	<b>N = 48</b>	<b>N = 46</b>
Mittelwert IGA (SD)	-0.8 (0.9)	-1.0 (0.9)	-1.1 (0.9)	-1.5 (1.0)
Median IGA (SD)	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0

IGA = Static investigator's global assessment Score, ITT = intent to treat; N = Gesamtzahl der Patienten, SD = standard deviation = Standardabweichung, 50 µg/g = 50 µg/g Tisocalcitate  
Die Mittelwerte wurden aus folgender Ordinalskala berechnet: *clear* = 0, *minimal* = 1, *mild* = 2, *moderate* = 3, *severe* = 4, *very severe* = 5

Betrachtet man den Verlauf des mittleren IGA in den beiden Tisocalcitate Gruppen, wird deutlich, dass nach 8 Wochen Behandlung kein weiterer therapeutischer Effekt erzielt wurde. Der mittlere IGA an Tag 56 war 1.8 bzw. 1.9 in der einmal bzw. zweimal täglich 50 µg/g Tisocalcitate Gruppe im Vergleich zu 1.8 bzw. 1.8 an Tag 84. Im Gegensatz hierzu wurde mit Vehikel und Daivonex zwischen Tag 56 und Tag 84 eine weitere klinische Verbesserung beobachtet (der mittlere IGA an Tag 56 war 2.1 bzw. 1.5 in der Vehikel & Vehikel bzw. in der Daivonex & Daivonex Gruppe versus 1.9 bzw. 1.3 an Tag 84).

Tabelle 24 zeigt die Häufigkeiten der IGA Beurteilungen bei *Baseline*. Die große Mehrheit der Patienten hatte Scores von *moderate* an *Baseline* (33 [70.2%], 35 [72.9%], 27 [56.3%] bzw. 32 [69.6%] Patienten in der Vehikel & Vehikel, der 50 µg/g & Vehikel, der 50 µg/g & 50 µg/g und der Daivonex & Daivonex Gruppe). Mit *severe* wurden 7 (14.6%) Patienten in der 50 µg/g &

50 µg/g und 5 (10.9 %) Patienten in der Daivonex & Daivonex Gruppe, versus 3 (6.4%) Patienten in der Vehikel & Vehikel und 3 (6.3%) in der 50 µg/g & Vehikel Gruppe beurteilt. Veränderungen des IGA waren ausschließlich ordinal und konnten von minus 4 Skalenpunkten (z. B. Verbesserung von 'severe' = 4 zu 'clear' = 0) bis plus 3 Skalenpunkte (z. B. Verschlechterung von 'mild' = 2 to 'very severe' = 5) rangieren. Deshalb reflektiert die nominale Veränderung des IGA (Veränderung in Scorepunkten) die Verbesserung deutlicher (siehe Abbildung 20).

**Tabelle 24: Static Investigator's Global Assessment Score – Veränderung der Skalenpunkte von Baseline zum Ende der Studienmedikation (LOCF) (ITT Population)**

Static investigator's global assessment Score	Vehikel & Vehikel	50 µg/g & Vehikel	50 µg/g & 50 µg/g	Daivonex & Daivonex
Zahl der Patienten [n/N (%)]	(N = 47)	(N = 48)	(N = 48)	(N = 46)
<b>Baseline</b>				
Clear [n (%)]	0	0	0	0
Minimal [n (%)]	0	0	0	0
Mild [n (%)]	11 (23.4%)	10 (20.8%)	14 (29.2%)	9 (19.6%)
Moderate [n (%)]	33 (70.2%)	35 (72.9%)	27 (56.3%)	32 (69.6%)
Severe [n (%)]	3 (6.4%)	3 (6.3%)	7 (14.6%)	5 (10.9%)
Very severe [n (%)]	0	0	0	0
<b>Veränderung von Baseline zum Ende der Studienmedikation (LOCF)</b>				
Verbesserung um 5 Punkte	0	0	0	0
Verbesserung um 4 Punkte	0	0	0	0
Verbesserung um 3 Punkte	2 (4.3%)	3 (6.3%)	2 (4.2%)	10 (21.7%)
Verbesserung um 2 Punkte	9 (19.1%)	10 (20.8%)	13 (21.7%)	9 (19.6%)
Verbesserung um 1 Punkt	16 (34.0%)	21 (43.8%)	23 (47.9%)	21 (45.7%)
Unverändert	18 (38.3%)	14 (29.2%)	8 (16.7%)	5 (10.9%)
Verschlechterung um 1 Punkt	2 (4.3%)	0	2 (4.2%)	1 (2.2%)
Verschlechterung um 2 Punkte	0	0	0	0
Verschlechterung um 3 Punkte	0	0	0	0
Verschlechterung um 4 Punkte	0	0	0	0
Verschlechterung um 5 Punkte	0	0	0	0

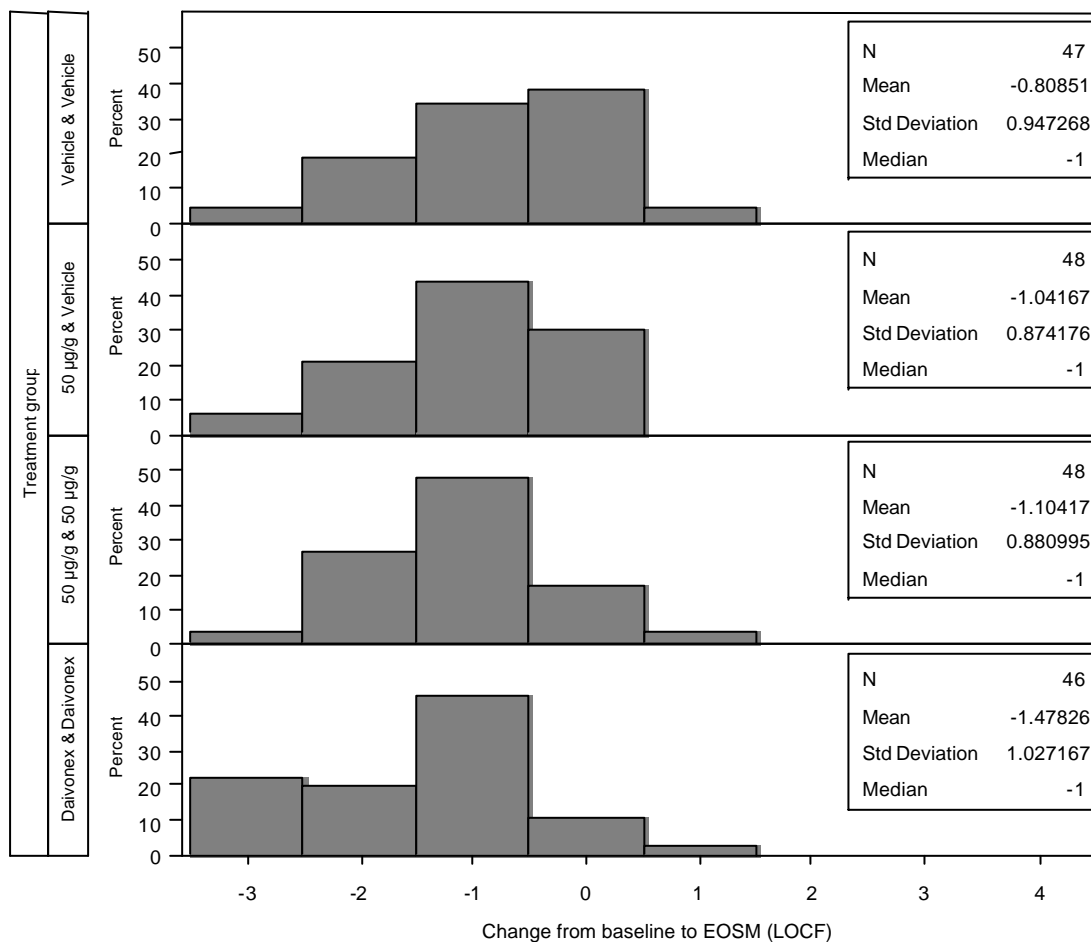
IGA = Static investigator's global assessment Score, ITT = intent to treat; N = Gesamtzahl der Patienten, n = number of Patienten; LOCF = last observation carried forward, 50 µg/g = 50 µg/g Tisocalcitate  
Die Mittelwerte wurden wie folgt berechnet: *clear* = 0, *minimal* = 1, *mild* = 2, *moderate* = 3, *severe* = 4, *very severe* = 5

Die maximalen Veränderung des IGA war –3 Skalenpunkte in allen Behandlungsgruppen (2 [4.3%] Patienten in der Vehikel & Vehikel Gruppe, 3 [6.3%] Patienten in der 50 µg/g & Vehikel Gruppe, 2 [4.2%] Patienten in der 50 µg/g & 50 µg/g Gruppe und 10 [21.7%] in der Daivonex & Daivonex Gruppe).

Die Mehrzahl aller Patienten, die Verum erhielten, verbesserten sich um einen Scorepunkt (21 [43.8%], 23 [47.9%] bzw. 21 [45.7%] Patienten in der 50 µg/g & Vehikel, der 50 µg/g & 50 µg/g, und der Daivonex & Daivonex Gruppe).

Im Gegensatz hierzu wurde bei den meisten Patienten in der Vehikel & Vehikel Gruppe (18 [38.3%] Patienten) keine Verbesserung ihres Scores beobachtet. Der Anteil der Patienten, die sich um 2 oder 3 Scorepunkte verbesserten, war in der Daivonex & Daivonex Gruppe am höchsten (19 [41.3%] Patienten). Im Vergleich hierzu 11 [23.4%], 13 [27.1%], bzw. 15 [31.3%] Patienten in der Vehikel & Vehikel, der 50 µg/g & Vehikel und der 50 µg/g & 50 µg/g Gruppe.

**Abbildung 20: Static Investigator's Global Assessment Score – Veränderung der Skalenpunkte von *Baseline* zum Ende der Studienmedikation (LOCF) (ITT Population) (negative Punkte: Verbesserung, positive Punkte: Verschlechterung)**



Den mittleren IGA zu jeder Visite zeigt Tabelle 23 für die ITT Population. IGA und die mittlere Veränderung des IGA zu jeder Visite ist in Abbildung 20 graphisch dargestellt.

### Primäre Wirksamkeitsvariable (306882):

#### Vergleich der Anwendungshäufigkeiten aufgrund der Veränderung des IGA von *Baseline* zum Ende der Studienmedikation

Die mittlere Veränderung des IGA von *Baseline* bis zum Ende der Studienmedikation (LOCF) war  $-1.0$  in der  $50 \mu\text{g/g}$  & Vehikel Gruppe und  $-1.1$  in der  $50 \mu\text{g/g}$  &  $50 \mu\text{g/g}$  Gruppe (siehe Tabelle 25). Der Median der Veränderung war  $-1.0$  in beiden Behandlungsgruppen. Ein Vergleich der einmal täglich gegen zweimal täglichen Behandlung zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied im erweiterten Mantel-Haenszel test ( $p = 0.550$ ).

**Tabelle 25: Statistische Analyse des Vergleichs von 2 Anwendungshäufigkeiten von Tisocalcitate Salbe aufgrund der Veränderung des IGA von *Baseline* zu Ende der Studienmedikation (LOCF) (ITT Population)**

Ende der Studienmedikation (LOCF)	50 $\mu\text{g/g}$ & Vehikel (N = 48)	50 $\mu\text{g/g}$ & 50 $\mu\text{g/g}$ (N = 48)	P-Wert <sup>a</sup>	Behandlungsunterschied <sup>b</sup>	95% CI
Mittelwert Veränderung (SD)	-1.0 (0.9)	-1.1 (0.9)			
Median change	-1	-1			
			0.55	0	0 zu 0

CI = Konfidenzintervall; IGA = Static investigator's global assessment Score, ITT = intent to treat; LOCF = last observation carried forward; N = Gesamtzahl der Patienten; SD = standard deviation = Standardabweichung,  $50 \mu\text{g/g}$  =  $50 \mu\text{g/g}$  Tisocalcitate.

<sup>a</sup> Erweiterter Mantel-Haenszel Vergleich der Anwendungshäufigkeiten aufgrund der Veränderung von *Baseline* zum Ende der Studienmedikation, zentrumskontrolliert

<sup>b</sup> Hodges-Lehmann Schätzungen für den Vergleich der Anwendungshäufigkeiten aufgrund der Veränderung von *Baseline* zum Ende der Studienmedikation

Zusätzlich zum Vergleich der beiden Anwendungshäufigkeiten miteinander, wurden sie auch mit der Vehikel & Vehikel und Daivonex & Daivonex Behandlungsgruppe verglichen. Auch hierzu wurde der erweiterte Mantel-Haenszel Test kontrolliert nach Zentren verwendet (siehe Tabelle 26).

Daivonex zeigte eine größere mittlere Verbesserung des IGA ( $-1.5$ ) von *Baseline* zum Ende der Studienmedikation (LOCF) gegenüber  $50 \mu\text{g/g}$  Tisocalcitate einmal täglich ( $p = 0.049$ ) und  $50 \mu\text{g/g}$  Tisocalcitate zweimal täglich ( $p = 0.146$ ).

**Tabelle 26: Statistische Analyse des Vergleichs von Tisocalcitate Salbe mit Vehikel und Davonex aufgrund der Veränderung des IGA von *Baseline* zu Ende der Studienmedikation (LOCF) (ITT Population)**

	Ende der Studienmedikation (LOCF)	Vehikel & Vehikel (N = 47)	Daivonex & Daivonex (N = 46)
	Mittlere Veränderung (SD)	-0.8 (0.9)	-1.5 (1.0)
	Mediane Veränderung	-1	-1
	P-Wert <sup>a</sup>	0.082	0.049
50 µg/g & Vehikel	Behandlungsunterschied (95% CI) <sup>b</sup>	0 (-1, 0)	0 (0, 1)
	P-Wert <sup>a</sup>	0.047	0.146
50 µg/g & 50 µg/g	Behandlungsunterschied (95% CI) <sup>b</sup>	0 (-1, 0)	0 (0, 1)

CI = Konfidenzintervall; IGA = Static investigator's global assessment Score, ITT = intent to treat; LOCF = last observation carried forward; N = Gesamtzahl der Patienten; SD = standard deviation = Standardabweichung.

<sup>a</sup> Erweiterter Mantel-Haenszel Vergleich der Anwendungshäufigkeiten mit Vehikel und Daivonex aufgrund der Veränderung von *Baseline* zum Ende der Studienmedikation.

<sup>b</sup> Hodges-Lehmann Schätzungen für den Vergleich der Anwendungshäufigkeiten mit Vehikel und Daivonex aufgrund der Veränderung von *Baseline* zum Ende der Studienmedikation.

Die gleichen Analysen wurden auch für die PP Population durchgeführt und erbrachten vergleichbare Ergebnisse.

#### 4.1.6.2 Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

##### 4.1.6.2.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 305574

Ebenso wie die Scores des ‚investigator's global assessment Score‘ (IGA), zeigte auch der ‚Psoriasis Area and Severity Index‘ (PASI) Verbesserungen der Psoriasis in allen Behandlungsgruppen.

Bei *Baseline* war der mittlere PASI in allen Behandlungsgruppen vergleichbar (10.78, 10.38, 10.11, 11.20 bzw. 10.40 in der Vehikel-, 5 µg/g, 12.5 µg/g, 25 µg/g bzw. 50 µg/g Gruppe).

Die größte Verbesserung zwischen *Baseline* und Ende der Studienmedikation (LOCF) wurde in der 50 µg/g Gruppe beobachtet. Der mittlere PASI reduzierte sich um -5.49 in der 50 µg/g Gruppe und um -4.86, -2.66, -3.98 bzw. -3.44 in der 25 µg/g, der 12.5 µg/g, der 5 µg/g bzw. der Vehikelgruppe).

Tabelle 27 zeigt den mittleren PASI zu den jeweiligen Visiten.



**Tabelle 27: Psoriasis Area and Severity Index (Mittelwert PASI) pro Visite (ITT Population)**

	Vehikel	5 µg/g	12.5 µg/g	25 µg/g	50 µg/g
<b>Baseline</b>	N = 47	N = 45	N = 48	N = 48	N = 48
Mittelwert PASI (SD)	10.78 (4.55)	10.38 (4.53)	10.11 (4.14)	11.20 (5.41)	10.40 (5.59)
<b>Tag 5</b>	N = 46	N = 45	N = 47	N = 48	N = 47
Mittelwert PASI (SD)	9.26 (4.31)	9.00 (6.35)	9.22 (5.87)	9.94 (5.80)	8.57 (4.95)
<b>Tag 14</b>	N = 44	N = 44	N = 44	N = 45	N = 46
Mittelwert PASI (SD)	8.19 (4.39)	7.08 (3.51)	8.83 (6.86)	8.28 (5.11)	7.27 (4.60)
<b>Tag 28</b>	N = 39	N = 43	N = 40	N = 44	N = 45
Mittelwert PASI (SD)	7.39 (3.96)	6.38 (4.30)	7.97 (7.39)	7.24 (4.66)	5.48 (4.03)
<b>Tag 56</b>	N = 38	N = 39	N = 36	N = 38	N = 43
Mittelwert PASI (SD)	6.96 (4.38)	5.55 (4.67)	5.95 (5.35)	5.96 (4.64)	4.48 (3.46)
<b>Tag 84</b>	N = 37	N = 38	N = 35	N = 37	N = 41
Mittelwert PASI (SD)	6.39 (4.63)	4.72 (4.13)	5.23 (4.13)	4.51 (4.22)	4.52 (4.63)
<b>Veränderung von Baseline zum Ende der Studienmedikation(LOCF)</b>	N = 47	N = 45	N = 48	N = 48	N = 48
Mittelwert PASI (SD)	-3.44 (5.39)	-3.98 (7.65)	-2.66 (5.79)	-4.86 (5.31)	-5.49 (4.30)

ITT = Intent to treat; N = Gesamtzahl der Patienten, PASI = Psoriasis area and severity index, SD = standard deviation = Standardabweichung.

### **Sekundäre Wirksamkeitsvariable (305574):**

#### **Vergleich der Behandlungskonzentrationen aufgrund der Veränderung des PASI von Baseline zu Ende der Studienmedikation**

Die prozentuale Veränderung des PASI Von *Baseline* zum Ende der Studienmedikation (LOCF) wurde als sekundäre Wirksamkeitsvariable ausgewertet. Dabei wurden die verschiedenen Behandlungskonzentrationen mit Vehikel verglichen. Nur für die 50 µg/g Gruppe konnte im erweiterten ein Mantel-Haenszel Test (kontrolliert für Zentren) ein signifikanter Behandlungsunterschied beobachtet werden ( $p = 0.015$ ). Die Ergebnisse sind in Tabelle 28 zusammengefasst.

**Tabelle 28: Statistische Analyse von Tisocalcitate Salbe im Vergleich zu Vehikel basierend auf der prozentualen Veränderung des PASI von *Baseline* zum Ende der Studienmedikation (LOCF) (ITT Population)**

Veränderung von <i>Baseline</i> zum Ende der Studienmedikation (LOCF)	Vehikel (N = 47)	5 µg/g (N = 45)	12.5 µg/g (N = 48)	25 µg/g (N = 48)	50 µg/g (N = 48)
Prozentuale Veränderung des PASI (SD)	-30.3 (50.4)	-38.4 (73.0)	-29.6 (48.0)	-45.6 (41.2)	-52.1 (31.8)
P-Value <sup>a</sup>		0.115	0.934	0.099	0.015

ITT = Intent to treat; LOCF = last observation carried forward; N = Gesamtzahl der Patienten; PASI = Psoriasis Area and Severity Index, SD = standard deviation = Standardabweichung.

<sup>a</sup> Erweiterter Mantel-Haenszel Vergleich von Tisocalcitate Salbe im Vergleich zu Vehikel basierend auf der prozentualen Veränderung des PASI von *Baseline* zum Ende der Studienmedikation.

Die gleichen Analysen wurden mit vergleichbaren Ergebnissen für die *per protocol* Population durchgeführt.

#### 4.1.6.2.2 Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 306882

Ebenso wie die Scores des ‚investigator’s global assessment Score‘ (IGA), zeigte auch der ‚Psoriasis Area and Severity Index‘ (PASI) Verbesserungen der Psoriasis in allen Behandlungsgruppen.

Bei *Baseline* war der mittlere PASI in allen Behandlungsgruppen vergleichbar (6.84, 7.11, 6.82 bzw. 7.18 in der Vehikel & Vehikel, der 50 µg/g & Vehikel Gruppe, der 50 µg/g & 50 µg/g Gruppe bzw. der Daivonex & Daivonex Gruppe).

Die größte Verbesserung des mittleren PASI von *Baseline* zum Ende der Studienmedikation wurde in der Daivonex & Daivonex Gruppe (-4.38) gesehen. Die mittlere Verbesserung des PASI in der 50 µg/g & Vehikel bzw. der 50 µg/g & 50 µg/g Gruppe betrug -3.5 in der 50 µg/g & Vehikel Gruppe bzw. -3.31 in der 50 µg/g & 50 µg/g Gruppe. Am geringsten verbesserte sich der mittlere PASI in der Vehikel & Vehikel Gruppe (-2.35).

Tabelle 29 zeigt den mittleren PASI zu den jeweiligen Visiten.

**Tabelle 29: Psoriasis Area and Severity Index (Mittelwert PASI) pro Visite (ITT Population)**

	Vehikel & Vehikel	50 µg/g & Vehikel	50 µg/g & 50 µg/g	Daivonex & Daivonex
<b>Baseline</b>	N = 44	N = 47	N = 45	N = 44
Mittelwert PASI (SD)	6.84 (3.24)	7.11 (3.56)	6.82 (3.70)	7.18 (2.98)
<b>Tag 5</b>	N = 44	N = 46	N = 45	N = 45
Mittelwert PASI (SD)	6.03 (2.94)	6.18 (3.50)	5.93 (3.05)	6.31 (2.64)
<b>Tag 14</b>	N = 43	N = 44	N = 45	N = 43
Mittelwert PASI (SD)	5.62 (2.90)	5.23 (2.93)	5.11 (3.04)	5.16 (2.43)
<b>Tag 28</b>	N = 42	N = 43	N = 45	N = 40
Mittelwert PASI (SD)	5.16 (2.99)	4.22 (2.39)	4.22 (2.86)	4.22 (2.38)
<b>Tag 56</b>	N = 38	N = 44	N = 42	N = 39
Mittelwert PASI (SD)	4.52 (2.83)	3.55 (2.24)	3.94 (2.83)	3.02 (1.77)
<b>Tag 84</b>	N = 39	N = 44	N = 39	N = 39
Mittelwert PASI (SD)	3.93 (2.83)	3.29 (2.72)	3.77 (3.03)	2.38 (1.76)
<b>Veränderung von Baseline zum Ende der Studienmedikation(LOCF)</b>	N = 44	N = 47	N = 45	N = 44
Mittelwert PASI (SD)	-2.35 (3.05)	-3.50 (3.49)	-3.31 (3.15)	-4.38 (3.27)

ITT = intent to treat; N = Gesamtzahl der Patienten, PASI = Psoriasis area and severity index, SD = standard deviation = Standardabweichung, 50 µg/g = 50 µg/g Tisocalcitate

### Sekundäre Wirksamkeitsvariable (306882):

#### Vergleich der Anwendungshäufigkeiten aufgrund der prozentualen Veränderung des PASI von Baseline zu Ende der Studienmedikation

Die prozentuale Veränderung des PASI von *Baseline* zum Ende der Studienmedikation (LOCF) wurde als sekundäre Wirksamkeitsvariable analysiert. Dabei wurde die einmal tägliche Anwendung von 50 µg/g Tisocalcitate Salbe mit der zweimal täglichen Anwendung von 50 µg/g Tisocalcitate Salbe verglichen. Die prozentuale Veränderung des PASI war für beide Anwendungshäufigkeiten ähnlich (-46.3%, p = 0.799).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 30 zusammengefasst.

**Tabelle 30: Statistische Analyse des Vergleichs der Anwendungshäufigkeiten aufgrund der prozentualen Veränderung des PASI von Baseline zu Ende der Studienmedikation LOCF (ITT Population)**

Veränderung von Baseline zum Ende der Studienmedikation (LOCF)	50 µg/g & Vehikel N = 47	50 µg/g & 50 µg/g N = 45	P-Wert <sup>a</sup>
Prozentuale Veränderung des PASI (SD)	-46.3 (37.2)	-46.3 (28.9)	0.799

ITT = intent to treat; LOCF = last observation carried forward; N = Gesamtzahl der Patienten; PASI = Psoriasis Area and Severity Index, SD = standard deviation = Standardabweichung, 50 µg/g = 50 µg/g Tisocalcitate.

<sup>a</sup> Erweiterter Mantel-Haenszel Vergleich der 2 Applikationshäufigkeiten basierend auf der prozentualen Veränderung des PASI von *Baseline* zum Ende der Studienmedikation.

Auch in der prozentualen Veränderung des PASI von *Baseline* zum Ende der Studienmedikation (LOCF) wurde die größte Verbesserung in der Daivonex & Daivonex Gruppe beobachtet (-57.8%). Die Verbesserung in der 50 µg/g & Vehikel bzw. der 50 µg/g & 50 µg/g Gruppe betrug jeweils -46.3% im Vergleich zu -34.1% in der Vehikel & Vehikel Gruppe. Der p-Wert für den Vergleich zwischen 50 µg/g Tisocalcitate mit Daivonex zeigte einen signifikanten Vorteil für Daivonex (p<0.05), während der Vergleich mit Vehikel p-Werte die Signifikanzlevel knapp verfehlte (p = 0.066 für einmal täglich 50 µg/g Tisocalcitate und 0.074 für zweimal täglich 50 µg/g Tisocalcitate).

**Tabelle 31: Statistische Analyse des Vergleichs der Anwendungshäufigkeiten mit Vehikel und Daivonex aufgrund der prozentualen Veränderung des PASI von *Baseline* zu Ende der Studienmedikation LOCF (ITT Population)**

	Ende der Studienmedikation (LOCF)	Vehikel & Vehikel (N = 47)	Daivonex & Daivonex (N = 46)
	Mittlere Veränderung (SD)	-34.1 (38.6)	-57.8 (34.6)
50 µg/g & Vehikel	P-Wert <sup>a</sup>	0.066	0.019
50 µg/g & 50 µg/g	P-Wert <sup>a</sup>	0.074	0.010

ITT = intent to treat; LOCF = last observation carried forward; N = Gesamtzahl der Patienten; PASI = Psoriasis Area and Severity Index, SD = standard deviation = Standardabweichung, 50 µg/g = 50 µg/g Tisocalcitate.

<sup>a</sup> Erweiterter Mantel-Haenszel Vergleich der Anwendungshäufigkeiten mit Vehikel und Daivonex aufgrund der prozentualen Veränderung des PASI von *Baseline* zu Ende der Studienmedikation.

Ähnliche Analysen wurden für die per protocol Population mit vergleichbaren Ergebnissen durchgeführt.

## 5. DISKUSSION

### 5.1.1 Abweichungen vom Prüfplan

Alle Studien wurden gemäß GCP durchgeführt, die Datenqualität erwies sich als hoch.

#### 5.1.1.1 Abweichungen vom Prüfplan 305981

Für jede der 30 Patienten wurde zwar mindestens 1 Protokollverletzung dokumentiert, doch wurden alle als geringfügig eingeschätzt. In den meisten Fällen handelte es sich um Zeitabweichungen wie verfrühte oder verspätete Blutentnahmen.