

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 ^a	0.066	0.019
50 µg/g & 50 µg/g	P-Wert ^a	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.

^a 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.

5.1.1.2 Abweichungen vom Prüfplan 305574

Alle 236 Patienten, die randomisiert wurden, wurden auch in die ITT Population aufgenommen. Die PP Population setzte sich aus allen Patienten zusammen, die gemäß den Vorgaben des Studienprotokoll behandelt wurden. Relevante Protokollverletzungen führten dazu, dass Patienten lediglich in der ITT Population ausgewertet werden konnten. Ein Beispiel für eine relevante Protokollverletzung ist das Versäumen von mehr als 15% der Applikation von Studienmedikation, was für insgesamt 13 Patienten dokumentiert wurde (2 in der Vehikel-, 1 in der 5 µg/g, 5 in der 12.5 µg/g, 4 in der 25 µg/g und 1 in der 50 µg/g Gruppe).

Ausgeschlossene Medikation wurde während der Studie von 10 Patienten verwendet. In den meisten Fällen handelte es sich um potente Kortikosteroide.

Die meisten Protokollverletzungen ergaben sich jedoch dadurch, dass zu absolvierende Besuche im Prüfzentrum nicht eingehalten wurden. Dies geschah unabhängig von der jeweiligen Behandlungsgruppe.

Insgesamt erfüllten 174 Patienten (73,7%) die Protokollanforderungen.

Im Vergleich der Ergebnisse ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Populationen.

5.1.1.3 Abweichungen vom Prüfplan 306882

Alle 189 Patienten, die randomisiert wurden, wurden auch in die ITT Population aufgenommen. Insgesamt 15 Patienten absolvierten den Abschlussbesuch nicht in der erlaubten Zeitfenster von 10 bis 14 Wochen.

Weitere Protokollverletzungen waren der Gebrauch ausgeschlossener Begleitmedikation, bzw. eine Quote versäumter Salbenapplikationen > 15%.

Insgesamt erfüllten 170 Patienten (89,9%) die Protokollanforderungen.

Im Vergleich der Ergebnisse ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Populationen.

5.2 Wirksamkeit

5.2.1 Wirksamkeit 305574

Diese randomisierte doppelblinde Studie zeigte, dass die einmal tägliche Anwendung von 5 µg/g, 12.5 µg/g, 25 µg/g, oder 50 µg/g Tisocalcitate Salbe angewendet über 12 Wochen sicher und wirksam in der Behandlung von leichter bis schwerer plaqueförmigen Psoriasis ist.

Die Studie beinhaltete 236 Patienten. Am häufigsten litten die Patienten an einer mittelstarken Psoriasis. Patienten mit sehr schwerer plaqueförmiger Psoriasis und Patienten mit Psoriasis guttata, Psoriasis pustulosa, bzw. erythrodermer Psoriasis wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Neben allen geprüften Salbenkonzentrationen (5 µg/g, 12.5 µg/g, 25 µg/g, and 50 µg/g Salbe), hatte auch die Salbengrundlage allein einen positiven Effekt auf die Psoriasis mit ihren Leitsymptomen Erythem, Induration und Schuppung.

Übereinstimmend zeigten alle primären und sekundären Analysen sowohl der ITT als auch der PP Population die ausgeprägtesten und am schnellsten einsetzenden Effekte in der 50 µg/g Konzentrationsgruppe. Auch zeigte sich, dass bereits nach 8 Wochen maximale Wirkung erzielt wurde. Dieser zeitliche Aspekt ist von Bedeutung, weil eine Differenzierung der Wirkstärke allein über die Primärzielvariable IGA und die anderen klinischen Instrumente bei der beschriebenen Studienpopulation problematisch ist. Der IGA mit seinen 6 Ausprägungen auf einer Ordinalskala bietet ein relativ grobes Raster und ist relativ wenig sensitiv auf feinere Veränderungen bei weniger schwer betroffenen Patienten. Der PASI hat zwar den Vorteil international anerkannt zu sein und in vielen Studien angewendet worden zu sein, aber am unteren Ende der möglichen Ausprägungen (in der Studie lag der durchschnittliche *Baseline*-PASI etwa bei 10 von 72 möglichen Skalenpunkten) ist eine feinere Differenzierung naturgemäß schwierig.

Die Ergebnisse für die primäre Zielvariable IGA stimmten sehr gut mit denen für PASI und die Einzelsymptome Erythem, Induration und Schuppung überein.

Die Selbsteinschätzung des Juckreizes durch den Patienten zeigte eine deutliche Besserung im Laufe der Behandlung vor allem in der 50 µg/g Gruppe.

Die Compliance war durchweg hoch, was für eine Bereitschaft der Patienten spricht, die Studienmedikation gemäß Anwendungsvorschriften zu benutzen.

Bezüglich der Studienabbrücker gab es keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Dosisgruppen. Dies könnte mit der guten Verträglichkeit aller Konzentrationen in Zusammenhang stehen.

5.2.2 Wirksamkeit 306882

Diese randomisierte doppelblinde Studie zeigte, dass sowohl die einmal tägliche als auch die zweimal tägliche Anwendung von 50 µg/g Tisocalcitate Salbe, sicher und wirksam in der Behandlung milder bis schwerer plaqueförmiger Psoriasis über einen Zeitraum von 12 Wochen ist. Die einmal tägliche Anwendung wurde aus Verblindungsgünden mit einer Anwendung von wirkstofffreier Salbengrundlage zum zweiten Zeitpunkt kombiniert. Diese zusätzliche Anwendung könnte das klinische Ergebnis gegenüber einer einmaligen Anwendung ohne zweite Anwendung von Salbengrundlage verbessert haben. Dies wird in der Literatur diskutiert^{75,76}. Die Studie beinhaltete 189 Patienten. Am häufigsten litten die Patienten an einer mittelstarken Psoriasis. Patienten mit sehr schwerer plaqueförmiger Psoriasis und Patienten mit Psoriasis guttata, Psoriasis pustulosa, bzw. erythrodermer Psoriasis wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Neben den geprüften aktiven Behandlungen (Tisocalcitate 50 µg/g und Daivonex 50 µg/g Salbe), hatte auch die Salbengrundlage allein einen positiven Effekt auf die Psoriasis mit ihren Leitsymptomen Erythem, Induration und Schuppung.

Übereinstimmend zeigten alle primären und sekundären Analysen sowohl der ITT als auch der PP Population keine signifikanten Unterschiede zwischen den 50 µg/g Tisocalcitate Gruppen. Auch zeigte sich, dass bereits nach 8 Wochen maximale Wirkung erzielt wurde.

Besonders die primäre Zielvariable, die mittlere Veränderung des IGA von *Baseline* zum Ende der Behandlung zeigte gleiche Wirksamkeit für die beiden Tisocalcitate Gruppen und Überlegenheit zur Vehikelgruppe. Daher kann geschlossen werden, dass die zweimalige Anwendung von 50 µg/g Tisocalcitate keinen Wirksamkeitsvorteil gegenüber der einmaligen Anwendung ergibt.

Der Vergleich mit Daivonex zeigte eine größere mittlere Verbesserung des IGA sowohl nach 8 als auch nach 12 Wochen. Subgruppenanalysen zeigten, dass insbesondere Patienten mit schwerer Psoriasis bei Einschluss in die Studie von der Behandlung mit Daivonex mehr profitierten als von der Behandlung mit Tisocalcitate. Die Zahl der betroffenen Patienten (3

Patienten in der einmal täglich Tisocalcitate, 5 Patienten in der zweimal täglich Tisocalcitate und 7 Patienten in der Daivonex Gruppe) ist für endgültige Aussagen zu klein.

Auch in dieser Studie stimmten die Ergebnisse von IGA, PASI und Einzelsymptome (Erythem, Induration, Schuppung) sehr gut überein, was für die sorgfältige Anwendung dieser subjektiven Bewertungsmaßstäbe spricht.

Die Compliance war durchweg hoch, was für eine Bereitschaft der Patienten spricht, die Studienmedikation gemäß Anwendungsvorschriften zu benutzen. Die zusätzliche zweite Anwendung wirkte sich im Setting dieser klinischen Studie nicht negativ auf die Compliance gegenüber der einmaligen Anwendung in Studie 305574 aus.

Einer der häufigsten Gründe für die vorzeitige Beendigung der Studienmedikation, war eine beschriebene Verschlimmerung der Psoriasis, die erwartungsgemäß häufiger in der Vehikelgruppe als in den Gruppen mit aktivem Wirkstoff beobachtet wurde.

5.3 Verträglichkeit

5.3.1 Verträglichkeit 305981

Tisocalcitate Salbe wurde in Dosen von 525 µg/Tag bis zu maximal 2100 µg/Tag (21 Gramm 50µg/g Salbengrundlage zweimal täglich aufgetragen auf circa 45% Körperoberfläche) über einen Zeitraum von 14 Tagen gut vertragen.

In keiner Behandlungsgruppe gab es klinisch relevante Veränderungen des Serum Calciumspiegels. Die Calciumexkretion im Urin zeigte Schwankungen, aber keinen Anstieg während der Behandlung.

Isolierter Anstieg von 1,25-dihydroxycholecalciferol (Vit-D) wurde zwar in einigen Patienten beobachtet, jedoch gab es unter Berücksichtigung aller weiteren Laborparameter, der Anamnese und der körperlichen Untersuchung in keinem Fall Hinweise auf Störungen im Calcium Stoffwechsel.

Die lokale Verträglichkeit an der individuell definierten klinisch inapparenten Körperstelle zeigte lediglich in einem Fall ein leichtes Erythem mit feiner Schuppung. Unerwünschte Ereignisse wurden meistens in Zusammenhang mit erkrankter Haut berichtet und waren meist von milder Intensität.

5.3.2 Verträglichkeit 305574 + 306882

Für alle Tisocalcitate Behandlungsgruppen konnte eine sehr gute Verträglichkeit festgestellt werden.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse betrafen die Haut der Patienten, von denen viele den Symptomen der Psoriasis entsprachen und oft bereits an *Baseline* dokumentiert wurden. Die am häufigsten beschriebenen UE waren „Verschlechterung der Psoriasis“ und „Pruritus“.

In allen untersuchten Calcium Parametern wurden Schwankungen beobachtet. Besonders ausgeprägte Fluktuationen wurden für die Calciumexkretion im 24 Stunden Urin beobachtet. Dabei wurden jedoch keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, bzw. Vehikel beobachtet. Insbesondere gab es auch keinen Trend zu erhöhten Werten im Verlauf der 12-wöchigen Behandlung.

Fünf Patienten berichteten in Studie 305574 ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis während der Studienteilnahme, davon wurde ein Ereignis vom behandelten Prüfarzt als wahrscheinlich durch die Studienmedikation verursacht, eingeschätzt. Es handelte sich hierbei um eine Verschlechterung der Psoriasis, die nach einer Woche Behandlung zum Abbruch der Behandlung mit 5 µg/g Tisocalcitate Salbe führte. In Studie 306882 wurde lediglich eine Hospitalisierung dokumentiert, die nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. Auch in diesen Phase II Studien waren die meisten unerwünschten Ereignisse erwartungsgemäß kutane Beschwerden, die in vielen Fällen den Symptomen der Psoriasis ähnlich waren. Die am häufigsten berichteten waren „Verschlechterung der Psoriasis“ und „Pruritus“.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Ergebnisbetrachtung der in dieser Arbeit berichteten Phase I Studie mit 30 behandelten Patienten und der zwei Phase II Studien mit 236 bzw. 189 behandelten Patienten, erlauben den Schluss, dass die einmal tägliche topische Anwendung von 5 µg/g, 12.5 µg/g, 25 µg/g, bzw. 50 µg/g Tisocalcitate Salbe in der Behandlung der leichten bis schweren plaqueförmigen Psoriasis vulgaris sicher und wirksam ist. Zwar wurde die ausgeprägteste und am schnellsten einsetzende Wirkung mit der 50 µg/g Tisocalcitate Salbe erreicht, eine eindeutige Dosisabhängigkeit konnte jedoch nicht festgestellt werden. Auch die wirkstofffreie Salbengrundlage hatte deutliche Effekte auf die Leitsymptome der Psoriasis, Erythem, Induration und Schuppung.