

Aus der Abteilung Clinical Pharmacology
und der Abteilung Corporate Clinical Operations
der Schering AG Berlin

DISSERTATION

**Dosisfindung eines neuen Vitamin-D3-Analogons zur Therapie der
plaqueförmigen Psoriasis**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Heiko Krissel
aus Wiesbaden

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. L. Lange
2. Prof. Dr. med. W. Kehr
3. Prof. Dr. med. B. Rzany

Datum der Promotion: 23.06.2006

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all meinen Verwandten, Freunden und Bekannten bedanken, die mich in den Jahren der Erstellung der Dissertation vor allem moralisch unterstützten und somit zum Gelingen beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Lothar Lange für die Überlassung des Themas und die gute Betreuung während der gesamten Entstehungszeit.

Herrn Prof. Dr. Dr. Christoph Geilen, Herrn Prof. Dr. Wolfgang Kehr, Herrn Prof. Dr. Berthold Rzany und Herrn PD Dr. Khusru Asadullah gilt mein Dank für die Bereitschaft diese Arbeit zu begutachten.

Großen Dank schulde ich meinen Kolleginnen Frau Liane Dummann und Frau Dr. Doris Zimmermann, sowie Herrn Dr. Winfried Looock für die hervorragende Unterstützung und die fortwährende Motivation. Die Zusammenarbeit mit ihnen war eine wichtige Voraussetzung für das Entstehen und das Gelingen der Arbeit.

Mein Dank gilt auch der Abteilung für klinische Pharmakologie, insbesondere dem tollen Team der Phase I Einheit, die mich mit offenen Armen aufgenommen und unterstützt haben.

Frau Dr. Almut Heuner möchte ich für die sorgfältige Korrektur der Arbeit herzlich danken.

Großer Dank auch allen Mitgliedern der beteiligten Studienteams und den Prüfvärzten in Deutschland, Frankreich und den Niederlanden, sowie den Kollegen des ehemaligen Centers of Dermatology der Schering AG, jetzt Intendis GmbH, insbesondere Herrn Dr. Klaus Graupe und Herrn Dr. Eugene o'Keefe.

Ganz besonders möchte ich aber auch den Patientinnen und Patienten danken, die durch ihre Teilnahme an den beschriebenen klinischen Studien, diese Arbeit erst möglich gemacht haben.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG.....	8
1.1 Grundlagen der Psoriasis	8
1.2 Behandlung der Psoriasis	9
1.3 Vitamin D3 in der Behandlung der Psoriasis	10
1.4 Tisocalcitate - ein neues Vitamin-D3-Analogon.....	10
1.5 Ergebnisse der präklinischen Entwicklung von Tisocalcitate.....	12
1.5.1 Bindung an den Vitamin D Rezeptor.....	12
1.5.2 Lokale Verträglichkeit	12
1.5.3 Systemische Verträglichkeit im Tier.....	13
1.5.4 Pharmakodynamik / Pharmakokinetik	14
1.6 Pharmakokinetik und Metabolisierung von Tisocalcitate im Menschen.....	15
1.6.1 Perkutane Absorption von ³ H-Tisocalcitate (Phase I Studie 96040)	15
1.7 Systemische Verträglichkeit im Menschen.....	15
1.7.1 Studie zur systemischen Verträglichkeit von 25 µg/g Tisocalcitate Salbe (mit 10 % Urea) bei gesunden männlichen Freiwilligen (Phase I Studie 97130).....	15
1.7.2 Studie zur systemischen Verträglichkeit und Pharmakokinetik von 25 µg/g Tisocalcitate Salbe bei gesunden männlichen Freiwilligen (Phase I Studie 304840).....	16
2. FRAGESTELLUNG.....	17
3. MATERIAL UND METHODEN.....	17
3.1 Good Clinical Practice (GCP).....	17
3.2 Sponsor.....	18
3.3 Patienten.....	18
3.3.1 Patienten der Phase I Studie 305981	18
3.3.2 Patienten der Phase II Studien 305575 und 306882	20
3.4 Studiendesign.....	22
3.4.1 Phase I Studie 305981	22
3.4.2 Phase II Studie 305574.....	23
3.4.3 Phase II Studie 306882.....	24
3.5 Zielvariablen.....	25
3.5.1 Verträglichkeit	25
3.5.1.1 Unerwünschte Ereignisse.....	25
3.5.1.2 Sicherheitslabor	26
3.5.1.2.1 Sicherheitslabor 305981.....	26
3.5.1.2.2 Sicherheitslabor 305574 und 306882	27
3.5.1.2.3 Calcium.....	28
3.5.1.2.3.1 Calcium 305981.....	28
3.5.1.2.3.2 Calcium Phase II.....	29
3.5.1.3 Lokale Verträglichkeit	30
3.5.1.3.1 Lokale Verträglichkeit 305981	30
3.5.1.3.2 Lokale Verträglichkeit Phase II	31
3.5.2 Wirksamkeit	31
3.5.2.1 Investigators Global Assessment Score (IGA).....	31
3.5.2.2 Psoriasis Area and Severity Index (PASI).....	32
3.5.2.3 Einzelsymptome	34
3.5.2.4 Patientenbeurteilung des Juckreizes.....	36
3.5.2.5 Gesamtzufriedenheit der Patienten mit der Behandlung	36
3.6 Statistische Methoden.....	36
3.6.1 Statistische Methoden 305981	37
3.6.2 Statistische Methoden 305574 + 306882	38
4. ERGEBNISSE.....	38
4.1 Exposition	38
4.1.1 Exposition 305981.....	38
4.1.2 Exposition 305574.....	39
4.1.3 Exposition 306882.....	40
4.1.4 Pharmakokinetik (305981).....	40
4.1.5 Verträglichkeit	43

4.1.5.1	Unerwünschte Ereignisse.....	43
4.1.5.1.1	Unerwünschte Ereignisse 305981	43
4.1.5.1.2	Unerwünschte Ereignisse 305574	43
4.1.5.1.3	Unerwünschte Ereignisse 306882	45
4.1.5.2	Sicherheitslabor.....	47
4.1.5.2.1	Calcium.....	47
4.1.5.2.1.1	Calcium 305981.....	47
4.1.5.2.1.2	Calcium 305574.....	56
4.1.5.2.1.3	Calcium 306882.....	62
4.1.5.3	Lokale Verträglichkeit	67
4.1.5.3.1	Lokale Verträglichkeit 305981	67
4.1.5.3.2	Lokale Verträglichkeit 305574	67
4.1.6	Wirksamkeit	68
4.1.6.1	Investigators Global Assessment Score (IGA).....	68
4.1.6.1.1	Investigators Global Assessment Score (IGA) 305574.....	68
	Primäre Wirksamkeitsvariable (305574): Vergleich der Behandlungsgruppen aufgrund der Veränderung des IGA von <i>Baseline</i> zum Ende der Studienmedikation.....	72
4.1.6.1.2	Investigators Global Assessment Score (IGA) 306882.....	72
	Primäre Wirksamkeitsvariable (306882): Vergleich der Anwendungshäufigkeiten aufgrund der Veränderung des IGA von <i>Baseline</i> zum Ende der Studienmedikation.....	76
4.1.6.2	Psoriasis Area and Severity Index (PASI).....	77
4.1.6.2.1	Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 305574.....	77
	Sekundäre Wirksamkeitsvariable (305574): Vergleich der Behandlungskonzentrationen aufgrund der Veränderung des PASI von <i>Baseline</i> zu Ende der Studienmedikation	78
4.1.6.2.2	Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 306882.....	79
	Sekundäre Wirksamkeitsvariable (306882): Vergleich der Anwendungshäufigkeiten aufgrund der prozentualen Veränderung des PASI von <i>Baseline</i> zu Ende der Studienmedikation	80
5.	DISKUSSION	81
5.1.1	Abweichungen vom Prüfplan	81
5.1.1.1	Abweichungen vom Prüfplan 305981	81
5.1.1.2	Abweichungen vom Prüfplan 305574	82
5.1.1.3	Abweichungen vom Prüfplan 306882	82
5.2	Wirksamkeit	83
5.2.1	Wirksamkeit 305574	83
5.2.2	Wirksamkeit 306882	84
5.3	Verträglichkeit	85
5.3.1	Verträglichkeit 305981.....	85
5.3.2	Verträglichkeit 305574 + 306882.....	86
6.	ZUSAMMENFASSUNG.....	86
7.	ABKÜRZUNGEN.....	88
8.	LITERATUR.....	90

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Hilfsstoffe	12
Tabelle 2	Laboruntersuchungen Phase II.....	28
Tabelle 3	Grenzwerte der Calcium-Homöostase.....	30
Tabelle 4	Irritationscore Phase I.....	30
Tabelle 5	IGA (Investigators Global Assessment Score).....	31
Tabelle 6	PASI: Schweregrad der Leitsymptome Erythem, Induration und Schuppung	33
Tabelle 7:	Formel zur Berechnung des PASI Scores	34
Tabelle 8	Prüfarztbeurteilung von Erythem, Induration und Schuppung.....	35
Tabelle 9	Patientenbeurteilung des Juckreizes.....	36
Tabelle 10	Gesamtzufriedenheit der Patienten mit der Behandlung.....	36
Tabelle 11	Exposition 305981	39
Tabelle 12	Exposition 305574	39
Tabelle 13	Exposition 306882	40

Tabelle 14: Zusammenfassung der Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis (ITT Population).....	44
Tabelle 15: Zusammenfassung der Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis (ITT Population).....	46
Tabelle 16: Calcium-Homöostase: Zusammenfassung der Laborwerte bei <i>Baseline</i> und am Ende der Studie (ITT Population 305574).....	57
Tabelle 17: Calcium-Homöostase: Zusammenfassung der Laborwerte bei <i>Baseline</i> und am Ende der Studie (ITT population 306882).....	63
Tabelle 18: Beurteilung der lokalen Verträglichkeit im Gesicht durch den Prüfarzt (ITT Population).....	68
Tabelle 19: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen mit vermuteter Kausalbeziehung im Gesicht (ITT Population).....	68
Tabelle 20: Static Investigator's Global Assessment Score (ITT Population).....	69
Tabelle 21: Static Investigator's Global Assessment Score – Veränderung der Skalenpunkte von <i>Baseline</i> zum Ende der Studienmedikation (LOCF) (ITT Population).....	71
Tabelle 22: Statistische Analyse der verschiedenen Tisocalcitate Salbenkonzentrationen basierend auf der Veränderung des IGA von <i>Baseline</i> zum Ende der Studienmedikation (LOCF) (ITT Population).....	72
Tabelle 23: Static Investigator's Global Assessment Score (Mittelwert IGA) pro Visite (ITT Population).....	73
Tabelle 24: Static Investigator's Global Assessment Score – Veränderung der Skalenpunkte von <i>Baseline</i> zum Ende der Studienmedikation (LOCF) (ITT Population).....	74
Tabelle 25: Statistische Analyse des Vergleichs von 2 Anwendungshäufigkeiten von Tisocalcitate Salbe aufgrund der Veränderung des IGA von <i>Baseline</i> zu Ende der Studienmedikation (LOCF) (ITT Population).....	76
Tabelle 26: Statistische Analyse des Vergleichs von Tisocalcitate Salbe mit Vehikel und Davonex aufgrund der Veränderung des IGA von <i>Baseline</i> zu Ende der Studienmedikation (LOCF) (ITT Population).....	77
Tabelle 27: Psoriasis Area and Severity Index (Mittelwert PASI) pro Visite (ITT Population).....	78
Tabelle 28: Statistische Analyse von Tisocalcitate Salbe im Vergleich zu Vehikel basierend auf der prozentualen Veränderung des PASI von <i>Baseline</i> zum Ende der Studienmedikation (LOCF) (ITT Population).....	79
Tabelle 29: Psoriasis Area and Severity Index (Mittelwert PASI) pro Visite (ITT Population).....	80
Tabelle 30: Statistische Analyse des Vergleichs der Anwendungshäufigkeiten aufgrund der prozentualen Veränderung des PASI von <i>Baseline</i> zu Ende der Studienmedikation LOCF (ITT Population).....	80
Tabelle 31: Statistische Analyse des Vergleichs der Anwendungshäufigkeiten mit Vehikel und Davonex aufgrund der prozentualen Veränderung des PASI von <i>Baseline</i> zu Ende der Studienmedikation LOCF (ITT Population).....	81

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Individuelle Serumkonzentrationsverläufe von ZK 156942 nach multipler dermalen Applikation von 1050 µg ZK 156942 einmal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen bei Psoriasis-Patienten	42
Abbildung 2 Individuelle Serumkonzentrationsverläufe von ZK 156942 nach multipler dermalen Applikation von 1050 µg ZK 156942 zweimal täglich (2100 µg Tagesdosis) über einen Zeitraum von 14 Tagen bei Psoriasis-Patienten	42
Abbildung 3: Calciumkonzentrationen im Serum im Verlauf: SH F00597PD Placebogruppe	49
Abbildung 4: Calciumkonzentrationen im Serum im Verlauf: Behandlungsgruppe SH F00597E: 25 µg/g, 21g auf 45% KO	49
Abbildung 5: Calciumkonzentrationen im Serum im Verlauf: Behandlungsgruppe SH F00597F: 50 µg/g, 21g auf 45% KO	50
Abbildung 6: Calciumkonzentrationen im Serum im Verlauf: Behandlungsgruppe SH F00597F: 50 µg/g, 21g auf 45% KO	50
Abbildung 7: Calciumkonzentrationen im Serum im Verlauf: Behandlungsgruppe SH F00597PD zweimal täglich Placebo Gruppe	51
Abbildung 8: Mittelwerte der Calciumkonzentration im Serum im Verlauf für jede Behandlungsgruppe	51
Abbildung 9: Calciumexkretion im 24 h Sammelurin: SH F00597PD Placebogruppe	52
Abbildung 10: Calciumexkretion im 24 h Sammelurin: SH F0059E: 25 µg/g, 21g auf 45% KO einmal täglich	53
Abbildung 11: Calciumexkretion im 24 h Sammelurin: SH F0059F: 50 µg/g, 21g auf 45% KO einmal täglich	53
Abbildung 12: Calciumexkretion im 24 h Sammelurin: SH F00597F: 50 µg/g, 21g auf 45% KO zweimal täglich	54
Abbildung 13: Calciumexkretion im 24 h Sammelurin: SH F00597PD zweimal täglich Placebo	54
Abbildung 14: Mittelwerte der Calciumexkretion im 24 h Sammelurin für jede Behandlungsgruppe	55
Abbildung 15: Mittelwerte der Calcium- und Calcium/Kreatininexkretion im Urin im Verlauf (ITT Population)	59
Abbildung 16: Mittelwerte des Serumcalciums im Verlauf (ITT Population).....	61
Abbildung 17: Mittelwerte der Calcium- und Calcium/Kreatininexkretion im Urin im Verlauf (ITT Population).....	65
Abbildung 18: Mittelwerte des Serumcalciums im Verlauf (ITT Population).....	66

Abbildung 19: Veränderung des IGA im Verlauf	70
Abbildung 20: Static Investigator's Gobar Assessment Score – Veränderung der Skalenpunkte von <i>Baseline</i> zum Ende der Studienmedikation (LOCF) (ITT Population) (negative Punkte: Verbesserung, positive Punkte: Verschlechterung).....	75

CURRICULUM VITAE

Name	Heiko Krissel
Geburtsdatum	18.10.67
Nationalität	Deutsch
Beschäftigung	Wissenschaftlicher Mitarbeiter Schering AG Global Medical Development Medical Development Group Oncology
Ausbildung	
1974 - 1978	Grundschule, Wiesbaden
1978 – 1987	Gymnasium, Wiesbaden 1987 Abitur
1987 – 1990	Berufsausbildung zum Versicherungskaufmann R+V Versicherung, Wiesbaden
1990 – 1991	Zivildienst Horst-Schmidt-Kliniken , Wiesbaden
1991 – 1998	Studium der Humanmedizin Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz 1998 Teilapprobation (Arzt im Praktikum) 2000 Vollapprobation
Berufstätigkeit	
1999 – 2001	Arzt im Praktikum und Assistenzarzt, OP- Zentrum Spichernstr., Berlin
2001 - 2004	Study Manager, Schering AG, Clinical Operations Europe, Dermatology
2004 - 2005	Study Manager, Schering AG, Clinical Operations Europe, Oncology
Seit 2005	Clinical Lead, Schering AG, Global Medical Development Medical Development Group Oncology